



HAL
open science

Nouvelles réactions multicomposant avec des phénols et des isonitriles.

Julie Oble

► **To cite this version:**

Julie Oble. Nouvelles réactions multicomposant avec des phénols et des isonitriles.. Chimie. Ecole Polytechnique X, 2007. Français. NNT: . pastel-00003000

HAL Id: pastel-00003000

<https://pastel.hal.science/pastel-00003000v1>

Submitted on 23 Jul 2010

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Thèse de Doctorat
Spécialité : Chimie organique

Présentée par

Julie OBLE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE

**Nouvelles réactions multicomposant
avec des phénols et des isonitriles**

Soutenue le 24 septembre 2007 devant le jury composé de :

M. le Professeur	Cyrille KOUKLOVSKY	Président
M. le Docteur	Jieping ZHU	Rapporteur
M. le Professeur	Jean RODRIGUEZ	Rapporteur
M. le Professeur	Eric FOUQUET	Examineur
M. le Docteur	Laurent EL KAIM	Examineur
Melle le Docteur	Laurence GRIMAUD	Examineur

Ces travaux de thèse ont été réalisés au Laboratoire de Chimie Organique de l'Unité de Chimie et Procédés de l'École Nationale Supérieure de Techniques Avancées, dirigé par le Docteur Laurent El Kaïm. Je tiens à le remercier tout particulièrement pour m'avoir accueillie dans son équipe, pour sa disponibilité, pour nos nombreuses discussions enrichissantes et surtout pour avoir supporté mon caractère durant ces quatre années.

Ma reconnaissance revient principalement au Docteur Laurence Grimaud qui m'a encadrée au cours de ces quatre années en me laissant travailler sur un sujet passionnant. Je la remercie pour son soutien, la confiance qu'elle m'a toujours accordée et pour sa patience envers mes humeurs. Je garderai un agréable souvenir de mon passage au laboratoire et j'en sors aujourd'hui grandie en partie grâce à elle.

J'adresse mes sincères remerciements au Professeur Cyrille Kouklovsky pour avoir accepté de présider ce jury ; je remercie aussi sincèrement le Docteur Jieping Zhu, le Professeur Jean Rodriguez et le Professeur Eric Fouquet pour avoir jugé mon travail de thèse.

Je tiens aussi à remercier le Docteur Joëlle Prunet, pour avoir accepté d'être ma directrice de thèse durant les deux premières années et sans qui rien dans cette aventure n'aurait pu avoir lieu.

Je souhaite également remercier les personnes avec qui j'ai travaillé dans ce laboratoire, et tout particulièrement mes copines : Emi, ma voisine de paillasse sans qui toutes ces années n'auraient jamais été pareilles, tu vas beaucoup me manquer dans ce nouveau labo, bon courage pour la suite ; et Marie, ma collègue d'isonitriles et de pussy, merci pour ta gentillesse et ton amitié, je te souhaite plein de bonnes choses et du courage pour la recherche de boulot. Merci encore les filles pour votre soutien, pour tout ce que nous avons partagé durant ces années, c'était vraiment super de faire une thèse avec vous. Une pensée aussi pour une ancienne thésarde, ma copine Frede : je te remercie pour ton amitié depuis toutes ces années, je n'oublierai jamais les soirées passées ensemble, que de bons souvenirs, les piétons étant une des meilleures... et oui un vélo dans la 14 c'est possible, tu vas me manquer toi aussi.

Je remercie également l'ensemble du personnel du laboratoire de Génie et Procédés notamment Olivier pour sa disponibilité et les multiples commandes effectuées, ainsi qu'Élise pour sa gentillesse et sa présence lors des nombreuses catastrophes qui ont eu lieu au laboratoire durant l'absence des los.

Enfin, je voudrais remercier mes parents pour m'avoir soutenue pendant ces années (merci maman pour toutes tes corrections, n'aies pas peur je vais revenir), Manu pour sa patience surtout durant cette fin de thèse et pour les nombreuses heures de relecture et de répétition (il y a juste un hic, la citation elle est où??), Emilie pour nos nombreux apéros dans le quartier (viens quand tu veux à Montréal), Yoann pour son soutien jusqu'au dernier moment (courage tu as presque terminé), Thomas pour nos heures de TP ensemble et surtout les pauses, Bastien et Eric (merci d'être venus à la soutenance ça m'a fait énormément plaisir), monsieur le réparateur de Surcouf pour avoir sauvé mon PC en fin de rédaction et tous les autres que je ne préfère pas entreprendre de lister de peur d'en oublier.

Table des Matières

Introduction générale	1
Chapitre I - Les réactions multicomposant avec les isonitriles	5
I.1 Introduction et historique des réactions multicomposant	7
I.2 Les isonitriles	9
1. Historique et synthèse des isonitriles	9
2. Réactivité des isonitriles	11
I.3 Les réactions multicomposant de Ugi et de Passerini	16
1. Réaction de Passerini (P-3CR)	17
2. Réaction de Ugi (U-4CR)	18
3. Variantes autour de la réaction de Ugi	19
I.4 Conclusion	23
Chapitre 2 – Nouvelle réaction multicomposant : le couplage Ugi-Smiles	25
II.1 Introduction	27
II.2 Découverte du couplage Ugi-Smiles	27
II.3 Le réarrangement de Smiles	30
1. Mécanisme et caractéristiques	30
2. Exemples de réarrangement de Smiles	30
II.4 Le couplage Ugi-Smiles avec des nitrophénols	33
1. Conditions opératoires	33
2. Variation autour de l'amine	35
3. Compétition entre les couplages de Ugi et de Ugi-Smiles	38
4. Variation autour de l'isonitrile	38
5. Variation autour du composé carbonyle	39
6. Variation autour du nitrophénol	42
II.5 Couplage Ugi-Smiles avec d'autres phénols appauvris en électrons	46
II.6 Conclusion	49
Chapitre 3 – Couplage Ugi-Smiles avec des phénols hétérocycliques	51
III.1 Introduction	53
III.2 Réarrangement de Smiles de systèmes hétérocycliques	53
1. Généralités	53
2. Exemples de réarrangement de Smiles	54
III.3 Résultats du couplage Ugi-Smiles avec des phénols hétérocycliques	58
1. Utilisation de dérivés de type 2-hydroxypyridine	58
2. Utilisation de dérivés de type hydroxypyrimidine	61
3. Utilisation de phénols à 5 chaînons	65
III.4 Conclusion	66
Chapitre 4 – Application du couplage Ugi-Smiles à la synthèse hétérocyclique	67
IV.1 Introduction	69
IV.2 Post-condensation et couplage de Ugi	69
1. Couplage U-4CR avec des réactifs bifonctionnels	69
2. Réactions de post-condensations	70
IV.3 Post-condensations et couplage Ugi-Smiles	77
1. Synthèse de 3,4-dihydroquinoxalines	77
2. Synthèse de macrocycles	85

3. Cyclisation radicalaire avec les 2-aminopyridines	88
4. Tandem Ugi-Smiles./ RCM	90
IV.4 Conclusion	96
Chapitre 5 – Phénols et cycloadditions [4+1] avec des isonitriles	97
V.1 Introduction	99
V.2 Les <i>ortho</i> -méthylène quinones	99
1. Généralités	99
2. Formation et réactivité	100
3. Nouvelle formation d' <i>ortho</i> -méthylène quinone	105
V.3 Cycloadditions [4+1] avec des isonitriles	111
V.4 Synthèse d'aminobenzofuranes	113
V.5 Conclusion	116
Conclusion générale	117
Bibliographie	121
Partie expérimentale	129
Généralités	131
Partie expérimentale chapitre 2	133
Partie expérimentale chapitre 3	153
Partie expérimentale chapitre 4	167
Partie expérimentale chapitre 5	192

Liste des abréviations

Unités

°C	degré Celsius
Hz, MHz	hertz, mégahertz
M	mol/L
mg	milligramme
mL	millilitre
mmol	millimole

Autres

AcCl	chlorure d'acyle
APTS	acide <i>para</i> -toluènesulfonique
ar	aromatique
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyle
BV	orbitale la plus basse vacante
CAM	molybdate de cérium et d'ammonium
cat.	Catalyseur
CCM	chromatographie sur couche mince
Cy	cyclohexyle
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DCE	1,2-dichloroéthane
DLP	dilauroylpéroxyde
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
éq	équivalent
HO	orbitale la plus haute occupée
HRMS	spectrométrie de masse haute résolution
ID	introduction directe
ICP	ionisation chimique positive
IMCR	réaction multicomposant avec un isonitrile
I.R.	infra-rouge

J	constante de couplage
Ke	constante d'équilibre
KHMDS	(di-triméthylsilyl)amidure de potassium
MCR	réaction multicomposant
MeOH	méthanol
OAC	acétate
<i>one-pot</i>	réaction en seul pot
<i>o</i> -QMs	<i>ortho</i> -méthylène quinones
P.F.	point de fusion
pKa	constante d'acidité
RCM	Ring Closing Metathesis
Rdt	rendement
Rf	rapport frontal
RMN	résonance magnétique nucléaire
TA	température ambiante
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
TEA	triéthylamine
THF	tétrahydrofurane
TosMic	tosylméthylisonitrile
Δ	chauffage
δ	déplacement chimique
μ W	micro-ondes

Introduction générale

Introduction

Au cours de la prochaine décennie, les sociétés pharmaceutiques vont devoir augmenter leur productivité d'un facteur dix afin de répondre à une demande croissante en nouveaux médicaments. Effectuer plusieurs réactions en parallèle est une manière évidente d'augmenter l'efficacité et de maximiser la productivité. Dans ce contexte, la chimie combinatoire s'est imposée comme une source fondamentale de molécules originales pour la découverte de nouveaux médicaments. De ce fait, elle a été rapidement adoptée par les industries pharmaceutiques avec la volonté de mettre au point des procédés systématiques, dans l'optique d'obtenir un grand nombre de molécules apparentées en un temps relativement court.

La découverte de nouvelles réactions, capables de former plusieurs liaisons, en une seule étape, avec de bons rendements globaux, tout en respectant l'environnement, est donc devenue un défi important pour le chimiste organicien. Ainsi, les réactions multicomposant, qui répondent à l'ensemble de ces critères, jouent un rôle innovateur et font l'objet d'une attention toute particulière.

Objectif

L'objectif majeur de ces travaux de thèse est lié à la découverte de nouvelles réactions multicomposant mettant en jeu un isonitrile, en étudiant la réactivité riche et variée de ces composés, afin d'élaborer de nouvelles méthodologies en synthèse hétérocyclique.

Après une brève introduction sur les isonitriles et les réactions multicomposant, en particulier le couplage de Ugi, nous présenterons la mise au point d'une nouvelle réaction multicomposant, le couplage Ugi-Smiles, ainsi que diverses extensions de cette réaction en synthèse hétérocyclique.

Enfin, une séquence entre la réaction de Mannich en présence de phénols et une cycloaddition [4+1] avec des isonitriles sera décrite, permettant de former de manière rapide et efficace des composés de type aminobenzofurane.

Chapitre I

Les réactions multicomposant avec les isonitriles

I.1 Introduction et historique des réactions multicomposant

La préparation efficace et rapide d'importantes collections de molécules présentant un maximum de diversité structurale est un challenge important pour la chimie académique et industrielle d'aujourd'hui. C'est ainsi que s'est développée la recherche en synthèse combinatoire, qui permet d'accéder à un grand nombre de molécules avec un minimum d'étapes. Les réactions multicomposant, visant à synthétiser des produits hautement fonctionnalisés en un seul pot, s'inscrivent précisément dans ce contexte.

Les réactions multicomposant (MCR)¹ sont définies comme étant des processus permettant d'assembler *one-pot* au moins trois réactifs qui vont participer à la structure du produit final (Schéma I.1.). Ces réactions sont des procédés très efficaces qui réunissent rapidité, diversité et complexité moléculaire. Lorsque de telles réactions permettent de combiner des produits de départ majoritairement commerciaux ou aisément accessibles, elles deviennent de bons outils pour les industries pharmaceutiques, afin de créer des chimiothèques destinées au criblage à haut débit.

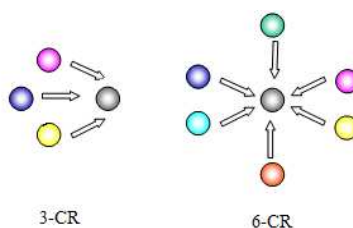


Schéma I.1. Principe des réactions multicomposant

La première MCR est attribuée à Strecker qui, en 1850, a réalisé la synthèse d' α -amino-acides via un α -aminonitrile, issu de la condensation du chlorure d'ammonium et du cyanure de potassium sur un aldéhyde.² En 1882, la synthèse effectuée par Hantzsch de 1,4-dihydropyridines lors d'une réaction entre deux molécules de β -cétoester et un aldéhyde dans l'ammoniaque, est considérée comme la première synthèse multicomposant d'hétérocycles, et a fait l'objet de nombreuses études.³ (Schéma I.2.)

¹ Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*; eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005.

² a) Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27. b) Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1854**, 91, 349.

³ a) Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1. b) Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1474.

Quelques années plus tard, en 1891, Biginelli a réalisé la synthèse de dihydropyridin-2-(1*H*)-ones par une réaction entre un aldéhyde, l'urée et un β -cétoester.⁴ La synthèse de β -aminocétones par Mannich⁵ en 1912 constitue une des MCR les plus importantes. Cette réaction qui consiste en la condensation du formaldéhyde, d'une amine secondaire et d'un composé carbonylé énolisable, s'est révélée être un bon outil pour la synthèse de produits naturels comme la tropinone, réalisée par Robinson en 1917.⁶ On peut également mentionner la réaction de Bucherer-Bergs⁷ en 1934 qui est la première synthèse à quatre composants permettant l'accès aux hydantoïnes. (Schéma I.2.)

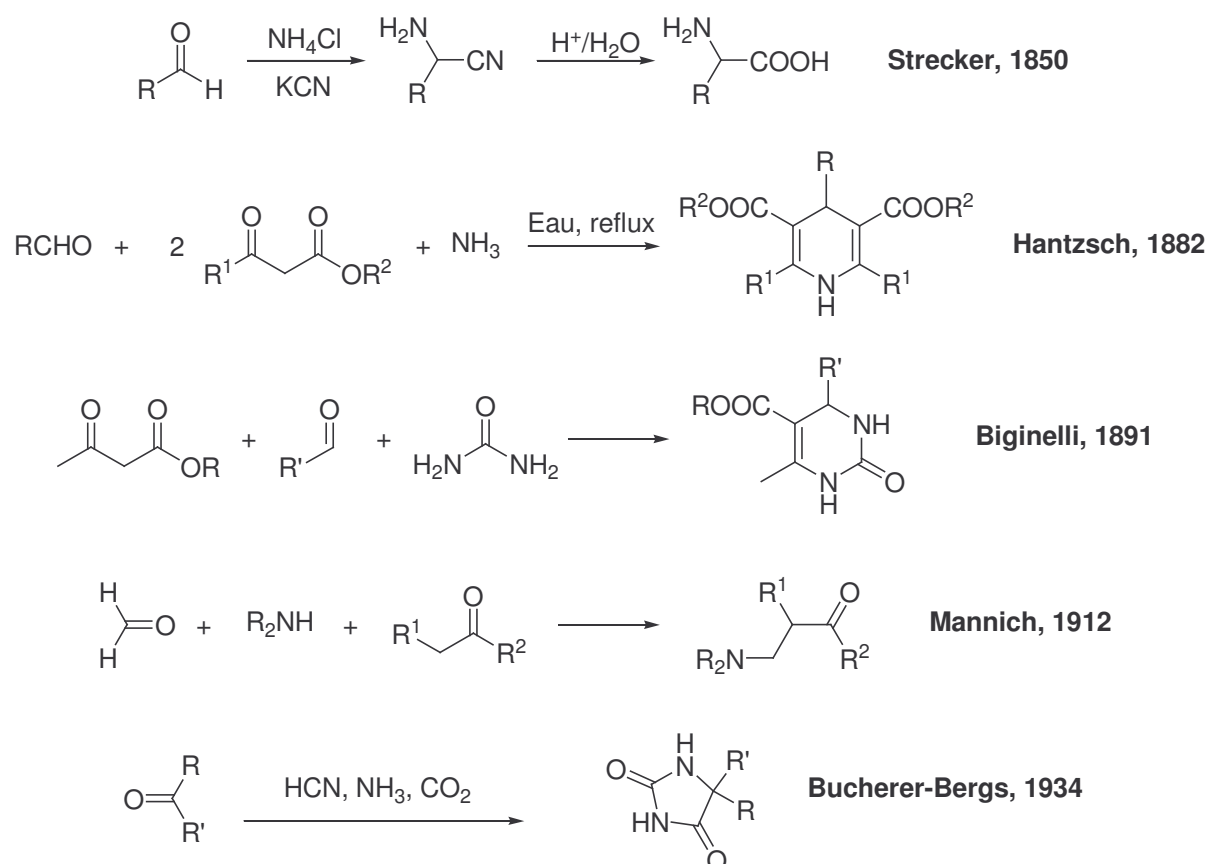


Schéma I.2. Historique des réactions multicomposant

Suite à ces premiers travaux, l'intérêt pour les réactions multicomposant n'a cessé d'augmenter. Il suffit de regarder dans la littérature pour s'apercevoir que les MCR deviennent de plus en plus populaires. A ce jour, les plus employées sont sans doute celles qui

⁴ a) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 2962. b) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 447.

⁵ Mannich, C.; Krosche, W. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1912**, 250, 647.

⁶ Robinson, R. J. *Chem. Soc.* **1917**, 111, 762-768.

⁷ Bucherer, H. T.; Steiner, W. *J. Prakt. Chem.* **1934**, 140, 24.

utilisent un isonitrile comme composant (IMCR).⁸ Pour mieux comprendre les raisons pour lesquelles les isonitriles sont si répandus dans la chimie des réactions multicomposant, nous allons nous intéresser de plus près à la nature et la réactivité unique de ces composés.

I.2 Les isonitriles

1. Historique et synthèse des isonitriles

La chimie des isonitriles débuta en 1859 lorsque Lieke synthétisa le premier isonitrile par une addition de cyanure d'argent sur un iodure d'allyle. Cette voie fut très vite supplantée par d'autres méthodes en raison du faible nombre de composés pouvant être obtenus (Schéma I.3.).⁹



Schéma I.3. Synthèse de Lieke

En 1867, une nouvelle approche de synthèse, appelée méthode carbylamine, fut développée par Hofmann à partir d'amines primaires, de chloroforme et d'hydroxyde de potassium. C'est seulement en 1897 que le mécanisme de cette synthèse fut interprété par Nef comme une réaction entre une amine primaire et le dichlorocarbène, généré *in situ* à partir du chloroforme en présence d'hydroxyde de potassium (Schéma I.4.).¹⁰ Toutefois, cette méthode était souvent peu reproductible et conduisait à des isonitriles pollués.

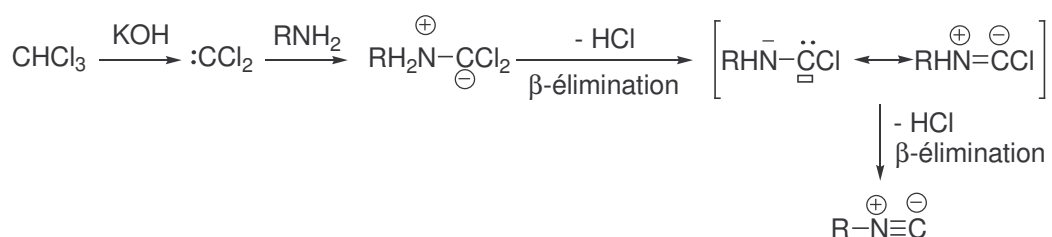


Schéma I.4. Synthèse d'Hofmann à partir d'amines primaires

⁸ Revues : a) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17-89. b) Hulme, C.; Gore, V. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51-80. c) Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133-1144. d) Bienaymé, H.; Hulme, C.; Odon, G.; Schmitt, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321-3329. e) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210.

⁹ Lieke, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, *112*, 316.

¹⁰ a) Hofmann, A. W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *144*, 114. b) Nef, I. U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1897**, *298*, 202.

Durant le siècle qui suivit leur découverte, seuls une dizaine d'isonitriles furent utilisés occasionnellement dans des réactions. De plus, leur odeur forte et caractéristique fut un obstacle important pour leur développement.

C'est à partir de 1958 que s'est développée la chimie des isonitriles quand ces derniers devinrent plus facilement disponibles par déshydratation de *N*-formylamides en présence de phosgène ou de ses dérivés.¹¹ Cette voie, particulièrement adaptée à la synthèse d'isonitriles fonctionnalisés, nécessitait cependant des précautions expérimentales du fait de la toxicité du phosgène (Schéma I.5.).

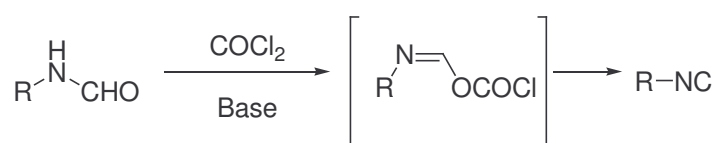


Schéma I.5. Synthèse d'isonitriles à partir de *N*-formylamides

Durant ces 50 dernières années, la synthèse d'isonitriles a connu de nombreux progrès. Tout d'abord, en 1972, Ugi présenta une amélioration de la synthèse d'Hofmann. En proposant de réaliser cette réaction dans un mélange dichlorométhane / eau en présence d'un catalyseur de transfert de phase, il améliora la sélectivité de l'attaque du dichlorocarbène sur l'amine primaire (Schéma I.6.).¹² C'est cette dernière méthode qui est la plus utilisée pour synthétiser des isonitriles dans notre laboratoire.

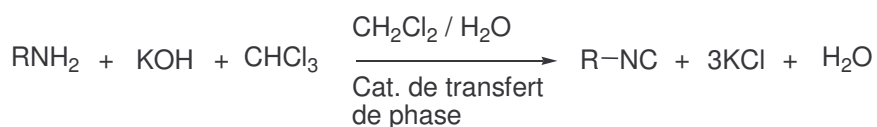


Schéma I.6. Méthode carbylamine d'Hofmann améliorée par Ugi

Parallèlement, Ugi présenta une variante à la déshydratation de *N*-formylamide, considérée comme une méthode assez toxique, en utilisant un déshydratant inorganique, le trichlorure phosphonique (POCl_3) requérant moins de précautions que le phosgène, en présence d'une base comme une amine (la triéthylamine, la pyridine, la diisopropylamine ou

¹¹ Ugi, I.; Meyr, R. *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 702-703.

¹² a) Weber, W. P.; Gokel, G. W.; Ugi, I. *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 587. b) Gokel, G. W.; Widera, R. P.; Weber, W. P. *Org. Synth.* **1976**, *55*, 96.

le DABCO).¹³ A l'heure actuelle, le procédé le plus simple et le moins dangereux utilise le mélange POCl₃ / pyridine et permet de conduire à la formation d'isonitriles avec de bons rendements (Schéma I.7.).

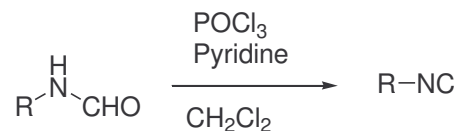


Schéma I.7. Synthèse d'isonitriles à partir de *N*-formylamides et de POCl₃

Les deux voies de synthèse que nous venons de décrire, représentent les principales méthodes de préparation des isonitriles. Générales et efficaces, elles donnent accès à un nombre important de substrats et permettent ainsi d'explorer amplement la réactivité unique de ces composés.

2. Réactivité des isonitriles

Les isonitriles représentent la seule classe de composés organiques stables à posséder un carbone divalent.¹⁴ Ce caractère divalent leur permet de réagir avec des électrophiles et avec des nucléophiles ou d'effectuer des réactions de cycloadditions ou, enfin, d'interagir avec des espèces radicalaires. Par ailleurs, une autre propriété importante des isonitriles est liée à la relative acidité des hydrogènes en α, acidité renforcée par la présence de groupements électroattracteurs. Ces réactivités originales ont rendu les isonitriles très populaires, notamment dans le domaine de la synthèse d'hétérocycles.

Acidité du proton en α

L'effet inductif attracteur de la fonction isonitrile rend le proton en α relativement acide. La présence de groupements électroattracteurs sur cette même position comme un ester, un nitrile, un phosphonate ou encore un groupement sulfonyle, renforce cette acidité

¹³ Ugi, I.; Meyr, R. *Chem. Ber.* **1960**, 93, 239.

¹⁴ La structure particulière des isonitriles a été le sujet à de nombreuses discussions. Ils peuvent être représentés avec un carbone divalent et sous forme zwitterionique. Les carbènes possèdent également un atome de carbone divalent mais ces derniers, contrairement aux isonitriles, en l'absence d'encombrement stérique important dimérisent rapidement.



permettant l'utilisation de bases faibles. A titre d'exemple, Van Leusen présenta la synthèse d'oxazolines par la condensation d'aldéhydes sur le *para*-toluènesulfonylméthyl isonitrile en présence de carbonate de potassium (Schéma I.8.).

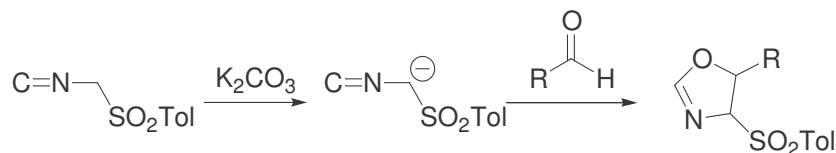


Schéma I.8. Synthèse d'oxazolines par Van Leussen

Schöllkopf¹⁵ et Van Leusen¹⁶ ont tous deux exploité cette réactivité avec l'emploi d'isonitriles possédant un hydrogène labile pouvant réagir avec une liaison multiple polarisée comme électrophile. Le carbone de l'isonitrile subit ensuite une attaque nucléophile permettant ainsi la formation d'un hétérocycle. En fonction de la nature de l'électrophile employé les synthèses d'imidazolines et imidazoles, d'oxazolines et oxazoles, de thiazolines et thiazoles, et de pyrroles ont été effectuées (Schéma I.9.).

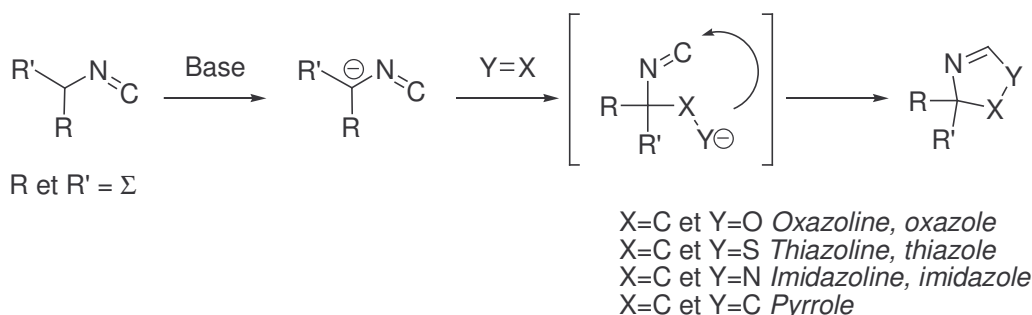


Schéma I.9. Synthèse d'hétérocycles à partir d'isonitriles possédant un hydrogène labile

Formation de radicaux

Les espèces radicalaires peuvent facilement s'ajouter sur le carbone divalent des isonitriles pour former un nouveau radical de type imidoyle. Cette possibilité de former des radicaux a trouvé quelques applications en synthèse hétérocyclique, comme celles

¹⁵ a) Hoppe, D.; Schöllkopf, U. *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 763, 1-16. b) Hoppe, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1974**, 13, 789-804. c) Schöllkopf, U. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1977**, 16, 339-348.

¹⁶ a) Van Leusen, A. M.; Wieldeman, J.; Oldenziel, O. H. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1153-1159. b) Van Leusen, A. M.; Siderrius, H.; Hoogenboom, B. E.; Van Leusen, D. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 5337-5340. c) Van Leusen, D.; Van Leusen, A. M. *Organic Reactions*; Overman, L. E., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 2001, 57, pp 417-666.

développées par Saegusa, Bachi et plus récemment Curran.¹⁷ En effet, lorsqu'une liaison multiple est présente dans le système, le radical imidoyle peut induire une cyclisation radicalaire et permet ainsi la synthèse de produits cycliques (Schéma I.10.).

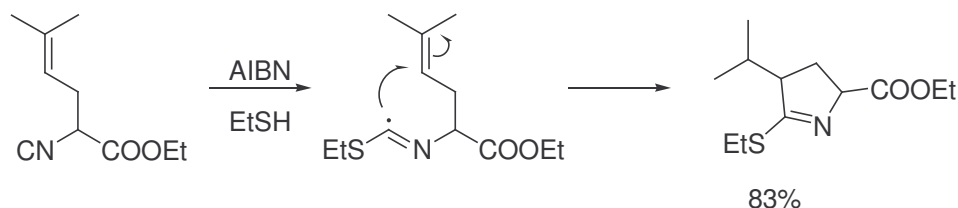


Schéma I.10. Exemple d'une synthèse radicalaire d'hétérocycles à partir d'un isonitrile

Une autre application envisageable, mais peu utilisée, de cet intermédiaire imidoyle radicalaire est liée à sa fragmentation en un nitrile et un radical alkyle, qui peut permettre la propagation de la chaîne (Schéma I.11.).¹⁸

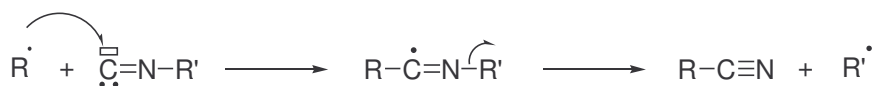


Schéma I.11. Addition de radical sur un isonitrile formant un radical alkyle

Réactions d' α -additions d'espèces ioniques

Contrairement à la plupart des groupes fonctionnels en chimie organique, les isonitriles peuvent réagir à la fois avec des espèces anioniques et cationiques sur le même atome de carbone, pour former un intermédiaire (adduit α). Cet intermédiaire peut ensuite subir des réarrangements ou des réactions secondaires pour aboutir au produit final. (Schéma I.12.)

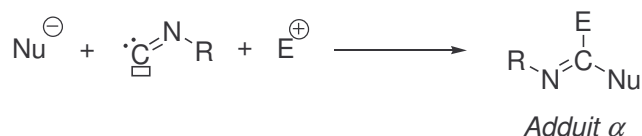


Schéma I.12. Réactivité des isonitriles avec les électrophiles et les nucléophiles

¹⁷ a) Saegusa, T.; Kobayashi, S.; Ito, Y.; Yasuda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4182. b) Bachi, M. D.; Balanov, A.; Bar-Ner, N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7752-7758. c) Curran, D. P.; Liu, H.; Josien, H.; Ko, S. B. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11385-11404.

¹⁸ Stork, G.; Sher, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 303-304.

En effet, dans les isonitriles, le coefficient orbitalaire de l'atome de carbone dans l'orbitale π^* étant plus important que celui de l'atome d'azote, les attaques nucléophiles se font sur l'atome de carbone. Les électrophiles réagissent, quant à eux, avec l'orbitale σ de la HO développée uniquement sur le carbone. Ainsi, sous contrôle orbitalaire, c'est également sur le carbone que s'additionnent les électrophiles. En comparaison, les nitriles subissent des attaques nucléophiles sur le carbone (coefficient dans la π^* plus important) et électrophiles sur l'atome d'azote (coefficient dans la π plus important). (Schéma I.13.)

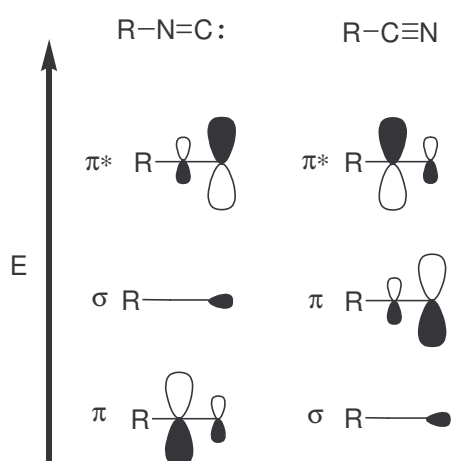


Schéma I.13. Comparaison entre les orbitales frontières des isonitriles et des nitriles

Parmi les réactions d' α -additions, nous pouvons mentionner les additions de composés organométalliques (lithiens ou magnésiens) sur des isonitriles produisant la formation d'intermédiaires imidoyles.¹⁹ Ces adduits métalliques peuvent alors subir un couplage avec des électrophiles, suivi d'une hydrolyse acide permettant d'obtenir une grande variété d'aldéhydes et de cétones (Schéma I.14.).

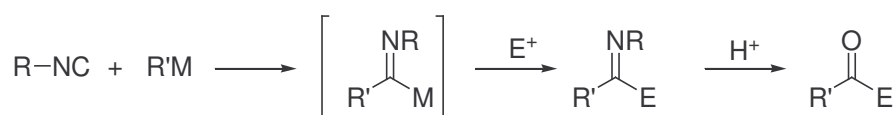


Schéma I.14. Réactivité d' α -méallation d'isonitriles

Une autre propriété des isonitriles est leur caractère riche en électrons qui leur permet d'interagir facilement avec des composés acides. Les halogénures d'hydrogène réagissent ainsi aisément avec les isonitriles et forment des sels d'halogénures de formimidoyles. Les

¹⁹ Periasamy, M. P.; Walborsky, H. M. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 611-618.

acides carboxyliques, quant à eux, conduisent à la formation d'un adduit α qui subit une seconde attaque du carboxylate et permet la formation des formamides et des anhydrides correspondants (Schéma I.15.).²⁰ Cependant, lorsque l'acidité du réactif diminue, l'insertion de l'isonitrile dans la liaison hétéroatome-hydrogène est difficile. En conséquence, les alcools, faiblement acides, ne sont pas réactifs vis à vis des isonitriles.

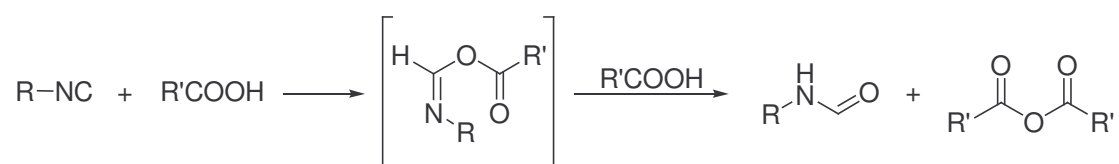


Schéma I.15. Réactivité des isonitriles avec des acides carboxyliques

Réactions de cycloadditions

Les isonitriles se sont révélés être de bons partenaires dans des réactions de cycloadditions [4+1] participant ainsi à de nombreuses synthèses d'hétérocycles. Le mécanisme d'une réaction de cyclisation entre une molécule dipolaire et un isonitrile est vraisemblablement non concerté. En effet, l'isonitrile, nucléophile, réagit dans un premier temps avec le centre électrophile du dipôle, puis le nitrilium ainsi formé subit une attaque du fragment nucléophile (Schéma I.16.).

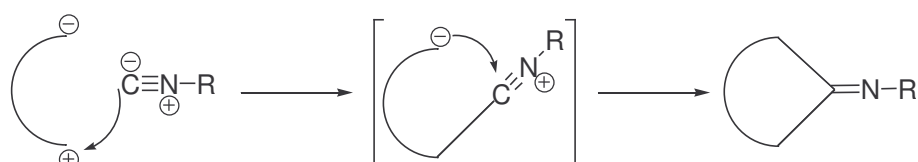


Schéma I.16. Réaction de cycloaddition avec les isonitriles

Cette possibilité d'accomplir des réactions de cycloadditions [4+1] a fait l'objet de nombreuses études.²¹ A titre d'exemple, nous pouvons citer les travaux réalisés au laboratoire qui ont permis d'accéder aux 5-aminoisoxazoles et aux 5-aminopyrazoles, par des réactions

²⁰ Nef, J. U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1892**, 210, 269.

²¹ Exemples de cycloaddition [4+1] : a) Oshita, M.; Yamashita, K.; Tobisu, M.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 761-766. b) Rigby, J. H.; Qabar, M.; Ahmed, G.; Hugues, R. C. *Tetrahedron* **1993**, 49, 10219-10228. c) Capuano, L.; Tammer, T. *Chem. Ber.* **1981**, 114, 456. d) Imming, P.; Mohr, R.; Muller, E.; Overhen, W.; Seitz, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1982**, 21, 284.

de cyclisations d'isonitriles en présence des nitrosoalcènes et des azoalcènes, générés *in situ* à partir d'oximes et d'hydrazones α -halogénées (Schéma I.17).²²

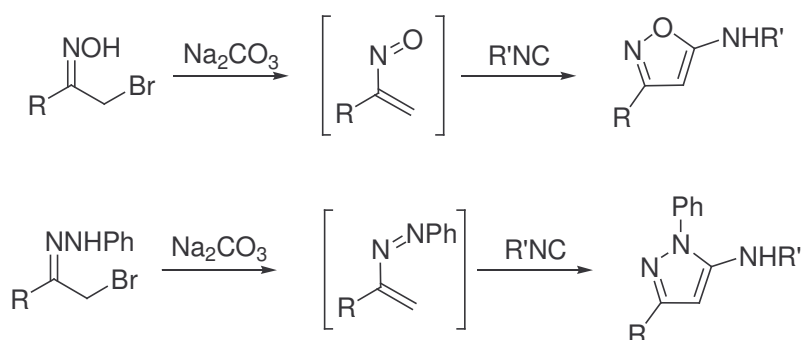


Schéma I.17. Synthèse de 5-aminoisoxazoles et de 5-aminopyrazoles

Ces propriétés uniques des isonitriles résument l'intérêt de ce type de composés en chimie organique. La possibilité d'addition des espèces anioniques et cationiques sur le même atome de carbone a été considérablement explorée dans la chimie des réactions multicomposant. Nous allons maintenant nous intéresser de plus près aux deux principales réactions multicomposant utilisant un isonitrile.

I.3 Les réactions multicomposant de Ugi et de Passerini

En 1921, Passerini développa la première synthèse multicomposant mettant en jeu trois composés, à savoir, un isonitrile, un aldéhyde et un acide carboxylique, pour conduire à la formation d'amides α -hydroxylés. Cette réaction resta longtemps peu développée du fait de l'absence de synthèse générale et efficace d'isonitriles. Il fallut attendre 1958 pour voir se développer la chimie des isonitriles quand ils devinrent plus rapidement disponibles par déshydratation de *N*-formylamides. C'est à la même époque que Ugi décrivit la plus importante variante en présentant une MCR à quatre composants mettant en jeu une amine, un aldéhyde, un acide carboxylique et un isonitrile pour former des α -amidoamides. Cette réaction s'est rapidement étendue et son évolution, liée au développement des isonitriles, profita également à la réaction de Passerini.

²² a) Buron, C.; El Kaïm, L.; Uslu, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8027-8030. b) Atlan, V.; El Kaïm, L.; Buron, C. *Synlett* **2000**, 489-491.

1. Réaction de Passerini (P-3CR)

Cette réaction fait intervenir un aldéhyde (ou de manière plus générale un composé carbonylé), un acide carboxylique et un isonitrile, et permet de conduire à la formation d'amides α -hydroxylés en une seule étape. (Schéma I.18.).²³

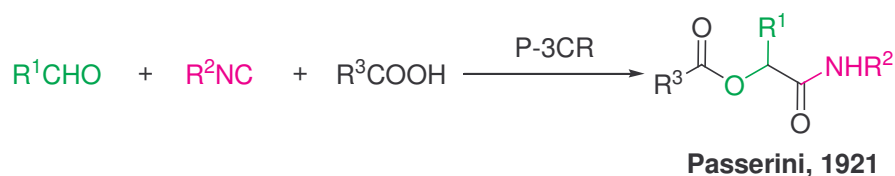


Schéma I.18. La réaction de Passerini

Le mécanisme généralement proposé met en jeu la formation d'un intermédiaire **I.1** grâce aux liaisons hydrogènes se formant entre l'acide carboxylique et le composé carbonylé. Ceci est suivi par une α -addition du carbone électrophile du carbonyle et de l'oxygène nucléophile de l'acide carboxylique sur l'atome de carbone divalent de l'isonitrile. L'intermédiaire **I.2**, en générale non isolable, subit alors un réarrangement final irréversible de type Mumm, qui consiste en un transfert intramoléculaire du groupement acyle, ce qui conduit au produit final **I.3** (Schéma I.19.).

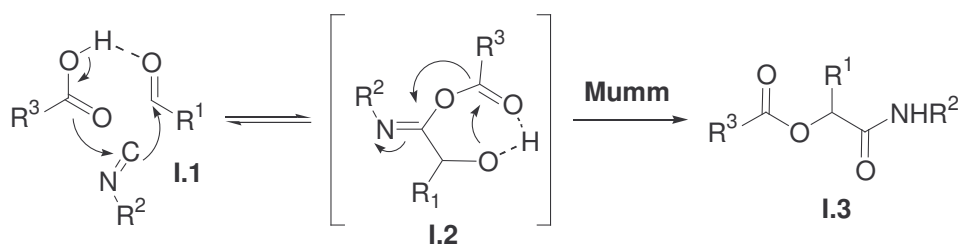


Schéma I.19. Mécanisme généralement proposé pour la réaction de Passerini

La réaction de Passerini est généralement effectuée dans des solvants apolaires, à température ambiante et à forte concentration (1M). Les liaisons hydrogènes se formant entre l'acide carboxylique et le composé carbonylé semblent jouer un rôle important dans la mise en œuvre de cette réaction. En effet, le passage par un mécanisme non ionique peut être confirmé par l'utilisation de solvants apolaires accélérant ce couplage.

²³ a) Passerini, M.; Simone, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126-129. b) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 181-189. c) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1922**, *52*, 432-435. c) Pour une revue récente, voir : Banfi, L.; Riva, R. *Org. React.* **2005**, *65*, 1-140.

2. Réaction de Ugi (U-4CR)

Cette réaction met en jeu un composé carbonylé, une amine, un acide carboxylique et un isonitrile, et permet l'accès aux α -amidoamides en une seule opération. (Schéma I.20).²⁴

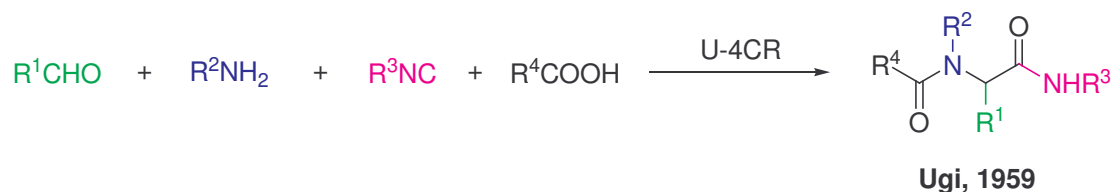


Schéma I.20. La réaction de Ugi

Dans un premier temps, le composé carbonylé et l'amine se condensent pour former une imine **I.4**. Celle-ci est activée par protonation pour conduire à un iminium plus électrophile. L'atome de carbone divalent de l'isonitrile s'additionne sur le centre électrophile de l'iminium formant un nitrilium qui est alors piégé par le carboxylate restant pour aboutir à un intermédiaire **I.5**. De la même manière que pour la réaction de Passerini, un réarrangement final irréversible de type Mumm est observé pour conduire au produit final de Ugi **I.6** (Schéma I.21.).

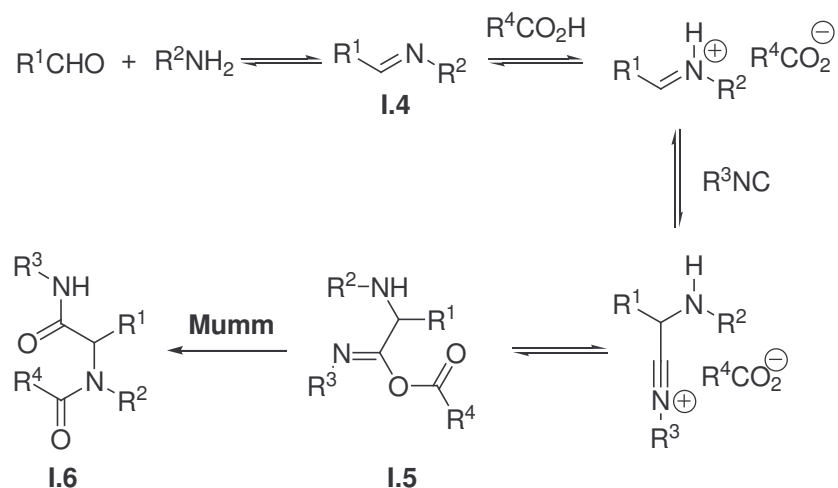


Schéma I.21. Mécanisme généralement proposé pour la réaction de Ugi

Le couplage de Ugi a lieu principalement dans des solvants polaires, à température ambiante et à forte concentration (1M). Contrairement à la réaction de Passerini, le

²⁴ a) Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386. b) Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1960**, 72, 267-268.

mécanisme proposé implique la formation d'intermédiaires ioniques, justifié par l'utilisation de solvants polaires. De plus, cette réaction est également accélérée par des solvants protiques, typiquement des alcools à faibles poids moléculaires tels que le méthanol, l'éthanol et le trifluoroéthanol. L'utilisation de solvants polaires aprotiques à savoir le DMF, le DMSO, l'acétonitrile ou le dioxanne est moins courante mais possible.

La force motrice des couplages de Ugi et Passerini est liée au déplacement de l'ensemble des équilibres par le réarrangement final irréversible de type Mumm.²⁵ Ces deux réactions comptent de nombreux exemples dans la littérature constituant de larges bibliothèques de composés. Beaucoup d'efforts ont été faits durant ces dernières années pour étendre le champ d'application de ces réactions, soit par l'emploi de réactifs bifonctionnels, soit par des transformations (ou post-condensations) du produit de la réaction,²⁶ ou encore par le remplacement de l'acide carboxylique par d'autres composés acides afin d'étendre la diversité des structures accessibles.

3. Variantes autour de la réaction de Ugi

De manière générale, des extensions importantes ont été développées sur la réaction de Ugi. En effet, de nombreuses modifications du mécanisme, associées à la nature différente des composés introduits, ont largement été décrites. L'intérêt de ces modifications a été d'aboutir à des motifs structuraux, qui s'éloignent fortement des composés peptidiques obtenus dans le couplage de Ugi.

Notamment, en utilisant un α -isocynoacétamide, Zhu a développé une synthèse multicomposant de 5-aminoxazoles trisubstitués à partir d'un aldéhyde et d'une amine. Le mécanisme généralement proposé commence, comme pour le couplage de Ugi classique, par la formation d'une imine, suivie de l'addition de l'isocynoacétamide, formant un nitrilium. Ce dernier subit alors une cyclisation irréversible par attaque nucléophile de l'oxygène de l'amide sur le carbone de la fonction isonitrile qui conduit, après prototropie, à l'oxazole attendu (Schéma I.22.).²⁷

²⁵ Mumm, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 886-893.

²⁶ Marcaccini, S.; Torroba, T. *Post-condensation Modifications of the Passerini and Ugi reactions*; Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*; eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005; pp 33-75.

²⁷ a) Sun, X.; Janvier, P.; Zhao, G.; Bienaymé, H.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 877-880. b) Janvier, P.; Sun, X.; Bienaymé, H.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2560-2567.

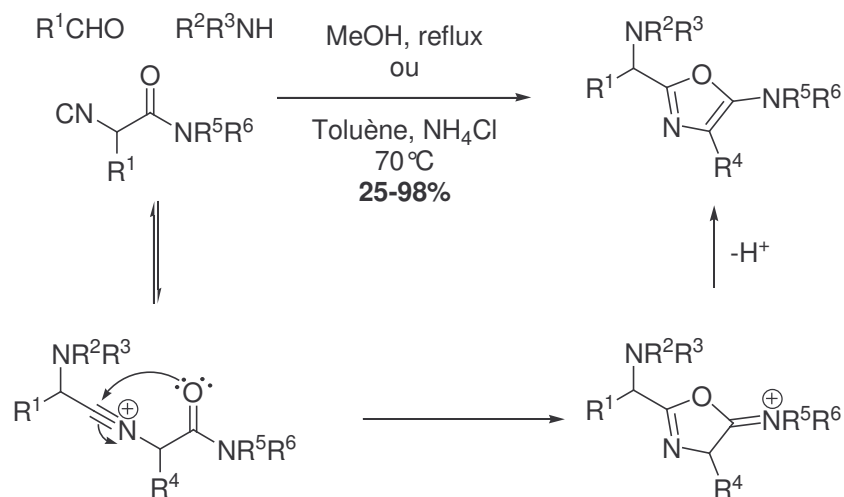


Schéma I.22. Synthèse de 5-aminooxazoles à partir d'un α -isocynoacétamide

Une autre source pour obtenir ce type de modification mécanistique a été de faire varier les composants de Ugi. Peu de temps après les premiers travaux sur le couplage de Ugi (U-4CR), le remplacement de l'acide carboxylique par un autre dérivé acide a fait l'objet d'importantes études par Ugi lui-même.²⁸ Les différents acides qui ont été utilisés, sont suffisamment forts pour activer l'imine formée *in situ*, et leurs contre-ions sont assez nucléophiles pour attaquer le nitrilium résultant de l'addition de l'isonitrile sur l'iminium. Dans tous les cas, des réarrangements irréversibles ont lieu au cours de la dernière étape afin de déplacer l'ensemble des équilibres.

Des sels d'acides minéraux en solution dans l'eau peuvent catalyser un couplage U-4CR entre une amine, un composé carbonylé et un isonitrile.²⁹ Lors de ces réactions, l'eau se comporte comme le composé acide nécessaire au mécanisme, et permet ainsi l'accès à des α -aminoamides. Dans ce cas, l'ensemble des équilibres est déplacé par une étape irréversible de tautomérisation d'un imidate vers un amide stable (Schéma I.23.).

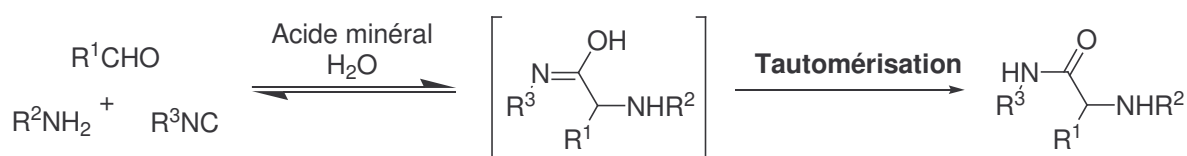


Schéma I.23. Synthèse d' α -aminoamides à partir d'une solution aqueuse d'acide minéral

²⁸ Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1962**, *1*, 8-21.

²⁹ a) Mcfarland, J. W. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2179-2181. b) Opitz, G.; Merz, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 652, 163-175. c) Kreutzkamp, N.; Lämmerhirt, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 372-373. d) Weber, L. *Drug Disc. Today* **1998**, *3*, 379-385.

Par analogie, le sulfure d'hydrogène et le sélénure d'hydrogène peuvent réagir de la même manière que l'eau en présence d'acide minéral suivant un couplage U-4CR et permettent respectivement la synthèse d' α -aminothioamides et d' α -aminosélénamides (Schéma I.24.).²⁴

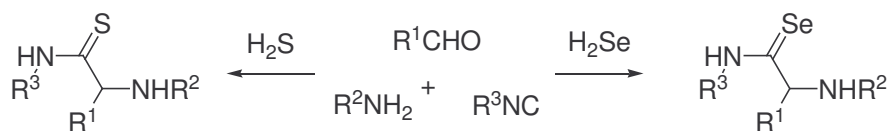


Schéma I.24. Utilisations de sulfure d'hydrogène et de sélénure d'hydrogène dans un couplage U-4CR

Les acides thiocarboxyliques ou dithiocarboxyliques réagissent exactement comme les acides carboxyliques avec un réarrangement final irréversible de type Mumm, consistant en la migration du groupement acyle entre un atome de soufre et un atome d'azote (Schéma I.25.).²⁸ De nos jours, les utilisations de composés thioacides ont participé à de nombreuses synthèses d'hétérocycles par post-condensation.³⁰

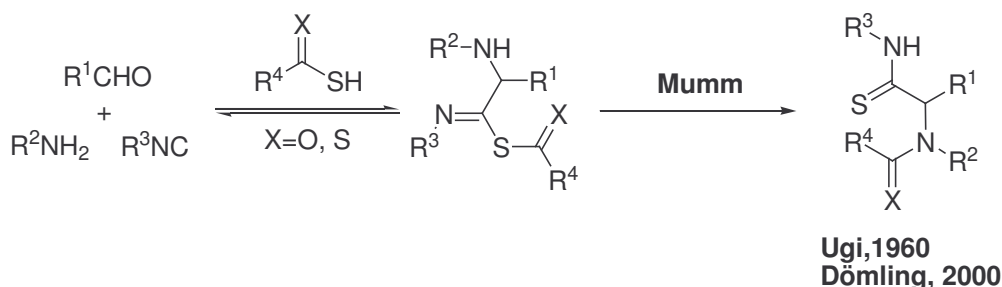
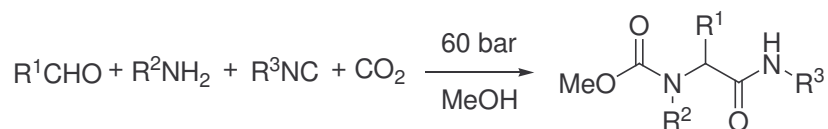


Schéma I.25. Synthèse de dérivés de thioamides à partir d'acides thiocarboxyliques ou dithiocarboxyliques

En 1968, une méthode alternative et complémentaire au couplage U-4CR pour synthétiser des α -aminoamides a été mise en place grâce à une réaction entre un isonitrile, un aldéhyde et une amine en solution dans un alcool, en présence de CO₂ sous pression. En effet, sous atmosphère de CO₂, les alcools sont en équilibre avec leurs homologues monoesters d'acides carboniques pouvant ainsi réagir comme les acides carboxyliques dans le couplage U-4CR. Etant donnée la formation du composé d'acide carbonique *in situ*, cette réaction devient un couplage de Ugi à cinq composants (Schéma I.26.).³¹

³⁰ Heck, S.; Dömling, A. *Synlett* **2000**, 424-426.

³¹ a) Haslinger, E. *Monatsh. Chem.* **1978**, *109*, 747. b) Grob, H.; Gloede, J.; Keitel, I.; Kunath, D. *J. Prakt. Chem.* **1968**, *37*, 192.

Schéma I.26. Synthèse α -aminoamides en présence de CO_2 (U-5CR)

Récemment, par analogie à cette méthode, COS et CS_2 ont aussi permis la formation *in situ* de monoesters d'acides thiocarboniques ou dithiocarboniques qui ont été employés pour la synthèse de dérivés de thioamides dans un couplage U-5CR.³²

Les acides cyaniques ou thiocyaniques sont un autre type de composés pouvant réagir comme acides en présence d'aldéhydes, d'amines et d'isonitriles. Ces réactions sont généralement conduites en présence d'amines chlorhydratées et de sels de cyanates ou de thiocyanates. Ils conduisent respectivement à la formation d'hydantoïnes ou thiohydantoïnes par un déplacement de l'ensemble des équilibres à l'aide d'une réaction finale irréversible d'hétérocyclisation (Schéma I.27.).³³

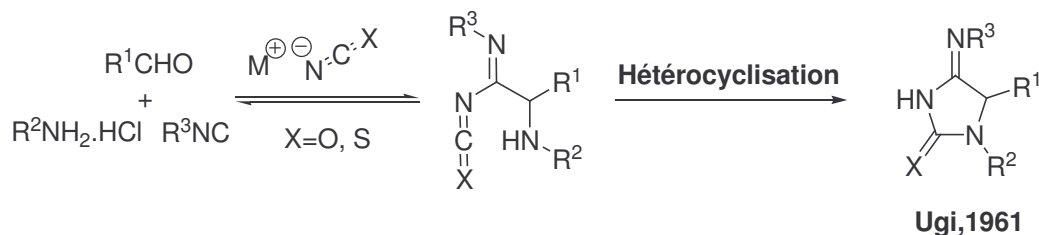


Schéma I.27. Synthèse d'hydantoïnes ou de thiohydantoïnes

L'acide hydrazoïque peut aussi réagir comme composé acide avec des amines primaires et secondaires, des composés carbonylés et des isonitriles et permet la formation de tétrazoles 1,5-disubstitués. Dans ce cas, une réaction finale irréversible d'électrocyclisation conduit au produit final stable (Schéma I.28.).^{28, 34}

³² Keating, T. A.; Armstrong, W. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 867-871.

³³ Ugi, I.; Rosendahl, F. K.; Bodesheim, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 666, 54-61.

³⁴ a) Opitz, G.; Griesinger, A.; Schubert, H. W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 665, 91-101. b) Neidlein, R. *Arch. Pharm.* **1965**, 298, 491-497. c) Neidlein, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1964**, 3, 382.

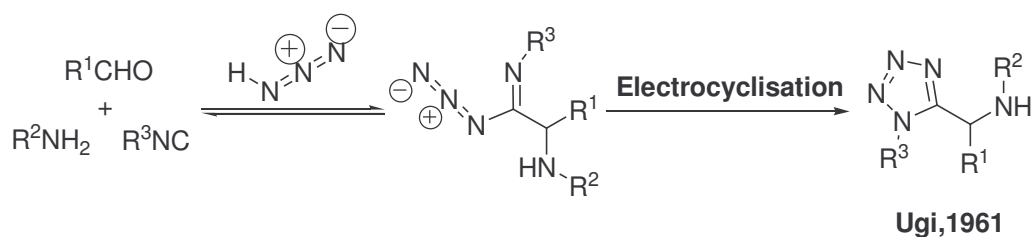


Schéma I.28. Synthèse de tétrazoles 1,5-disubstitués

Ces nombreuses variations du composé acide ont ainsi permis d'augmenter considérablement les diversités structurales des produits pouvant être synthétisés au cours du couplage multicomposant de Ugi. Toutefois, mis à part l'utilisation d'acide hydrazoïque, cet axe de recherche s'est montré assez limité.

I.4 Conclusion

Les réactions multicomposant, qui combinent deux principes fondamentaux en synthèse organique, que sont la convergence et l'économie d'atomes, sont particulièrement bien adaptées à la synthèse combinatoire. En outre, leur développement a principalement été associé à la chimie des isonitriles. Découverte en 1959, la réaction de Ugi est probablement une des MCR la plus utilisée aujourd'hui et permet de créer très facilement de larges bibliothèques de produits. Les structures peptidiques des composés obtenus lui confèrent de nombreuses applications potentielles dans l'industrie pharmaceutique. L'utilisation d'autres acides à la place de l'acide carboxylique a connu peu de succès et c'est sous sa forme initiale que la réaction de Ugi reste la plus utilisée. C'est dans cette perspective, qu'au cours de ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés de plus près à la recherche de composés acides alternatifs susceptibles de permettre une telle réaction.

Chapitre II

Nouvelle réaction multicomposant : le couplage Ugi-Smiles

Cette étude a donné lieu à deux publications : a) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Angew. Chem. Int., Ed.* **2005**, *44*, 7165-7169. b) El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4169-4180.

II.1 Introduction

Le remplacement de l'acide carboxylique par un dérivé acide dans un couplage multicomposant de type Ugi représente un challenge important, non seulement dans l'optique d'augmenter le nombre de produits accessibles par ce type de réaction, mais aussi d'un point de vue mécanistique, en raison du rôle central de ce composé dans chacune des étapes du mécanisme. Comme nous l'avons vu précédemment, l'acidité de Brønstedt du composé, le caractère nucléophile de son contre-ion et sa capacité à engendrer une réaction irréversible lors de la dernière étape sont des facteurs essentiels à la réalisation du couplage.

II.2 Découverte du nouveau couplage Ugi-Smiles

Au début de ces travaux, nous avons imaginé réaliser ce couplage avec des alcools. Malheureusement, les alcools aliphatiques, ayant un pK_a ($\approx 15-20$) très largement supérieur à celui des acides carboxyliques, ne sont probablement pas suffisamment acides pour activer l'imine intermédiaire vis à vis de l'attaque de l'isonitrile. Les alcools de faible poids moléculaire, comme le méthanol ou l'éthanol, ont d'ailleurs été largement utilisés en tant que solvants lors des réactions multicomposant en présence d'isonitriles.

Etant donnée la faible acidité des alcools aliphatiques, nous avons alors considéré l'utilisation de phénols, composés plus acides ($pK_a \approx 6-9$), pouvant ainsi favoriser l'activation de l'imine. Néanmoins, dans le mécanisme que nous pouvions imaginer avec le phénol, aucune étape finale irréversible n'était envisageable. De plus, l'hydrolyse de l'intermédiaire imidophénate **II.1** aurait fourni un composé de type aminoamide **II.2**, n'apportant que peu de nouveauté par rapport au couplage de Ugi classique (Schéma II.1.).

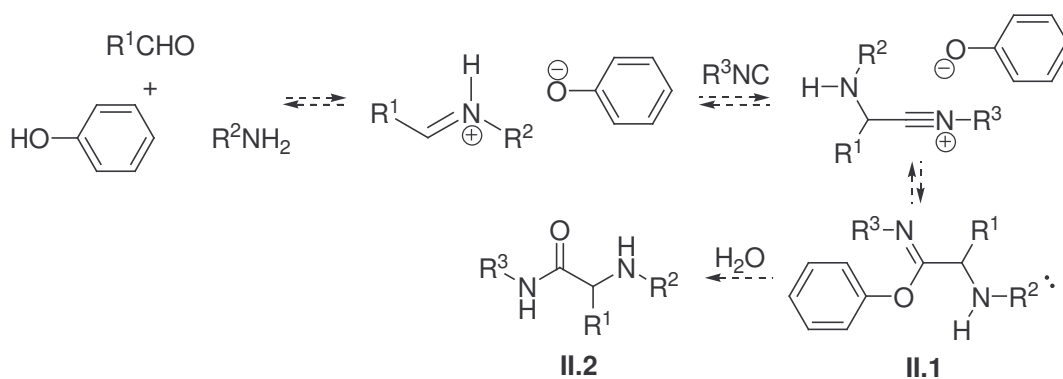


Schéma II.1. Mécanisme imaginé avec le phénol

Afin de conserver le système aromatique, nous avons alors envisagé que l'étape finale irréversible, susceptible de déplacer l'ensemble des équilibres, pourrait être une substitution nucléophile aromatique, aussi appelée réarrangement de Smiles, nécessitant cependant l'activation du noyau aromatique par un substituant électroattracteur, dont le plus couramment utilisé est un groupement nitro.

L'utilisation d'un phénol en présence d'un isonitrile a déjà été décrite par Marcaccini lors d'un couplage U-4CR entre le salicylaldéhyde, le formiate d'ammonium et un isonitrile, afin de former des aminobenzofuranes (Schéma II.2.).³⁵

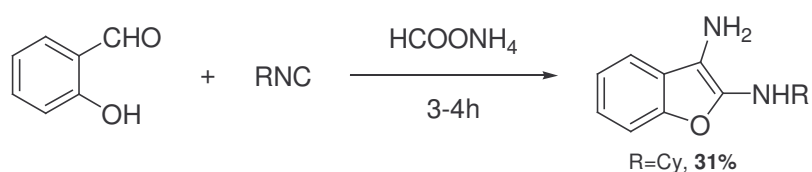


Schéma II.2. Synthèse d'aminobenzofuranes avec le salicylaldéhyde et des isonitriles

De plus, en 1924, Passerini a mis en évidence l'existence d'une réaction entre le phénol ou le naphthol en présence d'isonitriles. Il a démontré la formation de produits de polyaddition sur le cycle aromatique (Schéma II.3.).³⁶

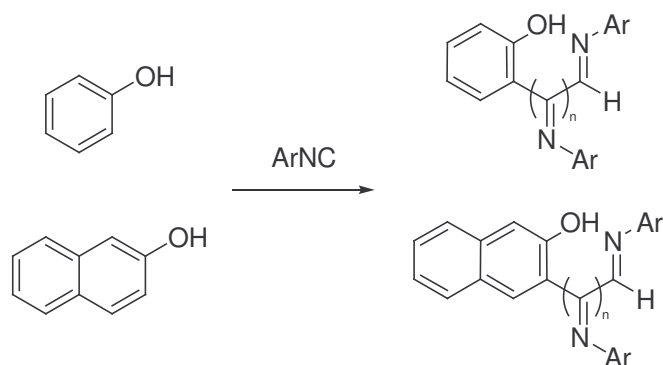


Schéma II.3. Réactivité du phénol ou du naphthol en présence d'isonitriles

Ainsi, après avoir vérifié l'absence de réactivité du phénol dans ce couplage, un essai a été effectué en réalisant un mélange stœchiométrique d'*ortho*-nitrophénol, de cyclohexylisonitrile, de *para*-chlorobenzylamine et de propionaldéhyde dans le méthanol à une concentration de 1M. A température ambiante, aucun couplage n'a été obtenu. Par contre,

³⁵ Bossio, R.; Marcaccini, S.; Paoli, P.; Pepino, R.; Polo, C. *Synthesis* **1991**, 999–1000.

³⁶ Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1924**, 54, 670.

à 40°C, au bout de quelques heures, le *N*-arylaminoamide **II.3** a été formé avec 74% de rendement.³⁷ Il est probable qu'il soit nécessaire de chauffer le milieu réactionnel afin de faciliter le réarrangement final de Smiles (Schéma II.4.).

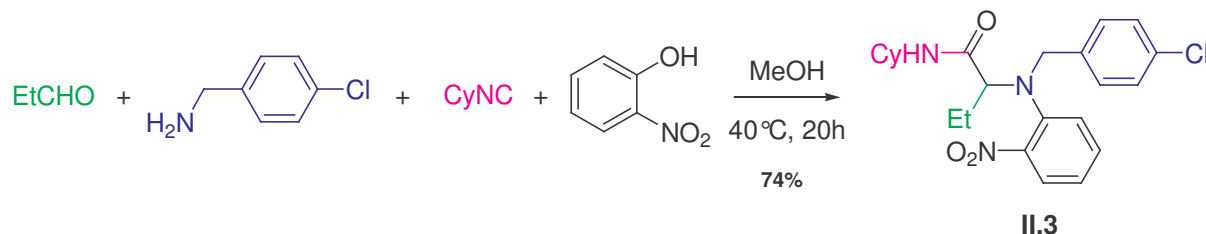


Schéma II.4. Premier exemple du nouveau couplage Ugi-Smiles

L'acidité de l'*ortho*-nitrophénol (pKa=7.17) semble suffisante pour protoner l'imine formée *in situ* et induire l'addition de l'isonitrile. Le contre-ion phénolate est suffisamment nucléophile pour piéger le nitrilium résultant **II.4**, et former l'imidate **II.5**. A 40°C, ce dernier peut alors subir un réarrangement de Smiles vers la formation d'un *N*-arylaminoamide **II.7**, réarrangement qui consiste en un transfert intramoléculaire du groupement aryle entre un oxygène et un azote via un intermédiaire *spiro* [6,5] **II.6**. Cette dernière étape irréversible déplace l'ensemble des équilibres de la réaction (Schéma II.5.).

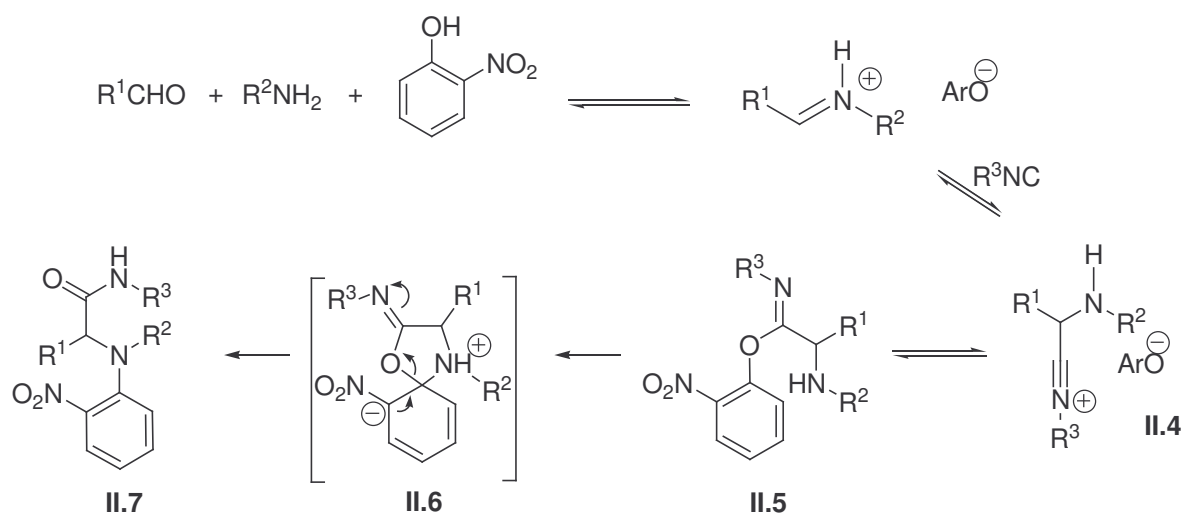


Schéma II.5. Mécanisme proposé pour le couplage Ugi-Smiles avec l'*ortho*-nitrophénol

Ce nouveau couplage à quatre composants constitue le premier exemple d'un réarrangement de Smiles dans une réaction de type Ugi. Nous allons maintenant nous intéresser plus précisément à cette transformation.

³⁷ El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7165-7169.

II.3 Le réarrangement de Smiles

1. Mécanisme et caractéristiques

Au cours de ce réarrangement, la substitution nucléophile aromatique intramoléculaire réversible implique le passage par un intermédiaire *spiro* **II.8** qui subit une réouverture pour aboutir au produit réarrangé. Cette transformation a pour conséquence la migration d'un système aromatique d'un atome à un autre. D'après les exemples décrits dans la littérature, il apparaît important que l'intermédiaire *spiro* soit un bicyclic [6,6] ou [6,5] (Schéma II.6).³⁸

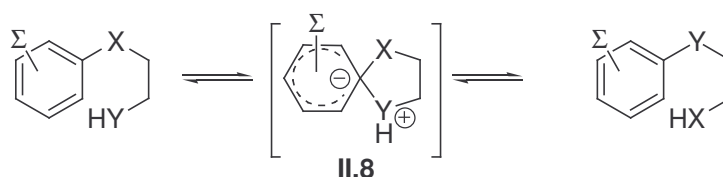


Schéma II.6. Représentation générale du réarrangement de Smiles

Dans cette réaction, le caractère nucléophile de Y, la présence d'un bon groupe partant X et l'activation du système aromatique par des groupements électroattracteurs pouvant stabiliser l'intermédiaire *spiro* ionique sont des éléments déterminants.

Une importante variété de groupements X et Y ont permis d'effectuer ce réarrangement. Dans la majorité des travaux, les cycles aromatiques sont activés par des substituants nitro en position *ortho* ou *para* ; la position *méta*, quant à elle, n'est pas favorable à la formation de l'intermédiaire *spiro*. L'activation par des groupements carbonylés (par exemple benzoylé), bien que moins électroattracteurs que les groupes nitro, a également été décrite. Nous allons maintenant détailler quelques exemples particulièrement importants de réarrangement de Smiles.

2. Exemples de réarrangement de Smiles

Lors de ses premiers travaux dans les années 30, Samuel Smiles effectua des réarrangements de systèmes aromatiques activés par des groupements nitro présentant un

³⁸ Revues : a) Bunnet, J. F.; Zahler, R. E. *Chem. Rev.* **1951**, *49*, 273-308. b) Truce, W. E.; Kreider, E. M.; Brand, W. W. *Org. React.* **1970**, *18*, 99-215.

oxygène ou un azote comme nucléophile (Y) et une sulfone comme groupe partant (X). Ainsi, la transformation d'une 2-hydroxy-5-méthyl-2'-nitrodiphényl sulfone en un 4-méthyl-2'-nitro-2-sulfinodiphényl éther est réalisée de manière quantitative dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 50°C (Schéma II.7).³⁹ L'acide sulfinique formé s'avère être un mauvais nucléophile, ce qui a pour effet de déplacer complètement le réarrangement de Smiles en faveur du produit.

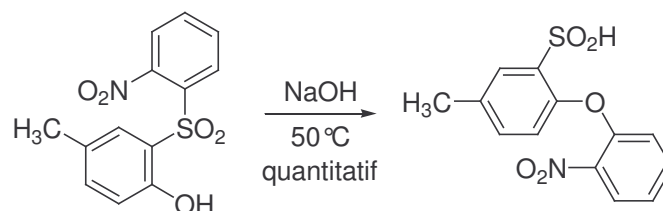


Schéma II.7. Exemple d'un réarrangement de Smiles entre un oxygène et une sulfone

Gilman, en 1973, proposa la synthèse de β -arylaminoamides par une substitution nucléophile intramoléculaire d'une amine (Y) sur un carbone aromatique portant un groupe amide (X), beaucoup moins nucléophile que l'amine. Cette réaction est réalisée dans un solvant polaire protique (le méthanol) et sur des systèmes aromatiques activés par un groupe nitro ou benzoyle situé en position *ortho* ou *para* (Schéma II.8).⁴⁰

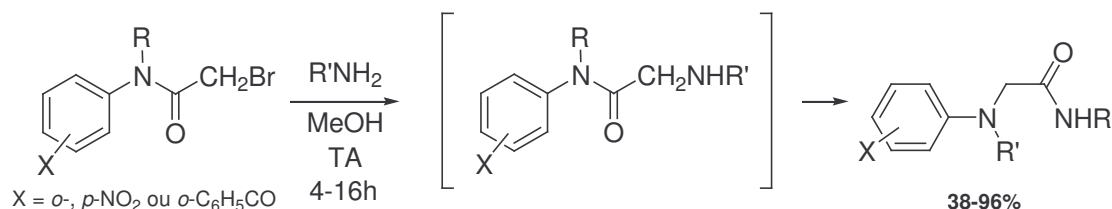


Schéma II.8. Réarrangement de Smiles entre une amine et un amide

De la même manière, Buchstaller a décrit le réarrangement spontané d'*ortho*-nitrophénols au cours d'une réaction d'alkylation du 2-bromo-2-méthylpropionamide, en présence de carbonate de césium dans l'acétonitrile au reflux, en 2-hydroxy-2-méthyl-N-(2-

³⁹ a) Levy, A. A.; Rains, H. C.; Smiles, S. *J. Chem. Soc.* **1931**, 3264-3269. b) Evans, W. J.; Smiles, S. *J. Chem. Soc.* **1935**, 181, 1263-1265.

⁴⁰ a) Gilman, N. W.; Levitan, P.; Sternbach, L. H. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 373-377. b) Gilman, N. W.; Levitan, P.; Sternbach, L. H. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 4121-4124.

nitrophényl) propionamides (Schéma II.9.).⁴¹ Cette transformation est largement favorisée par la décompression stérique qui résulte de l'arylation du groupe amide.

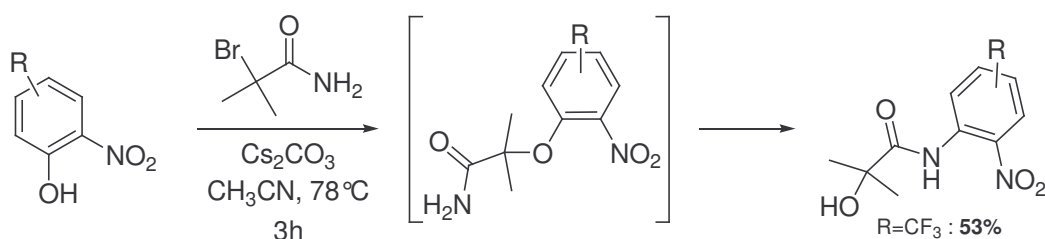


Schéma II.9. Réarrangement de Smiles entre un amide et éther

Dans certains cas, des cyclisations ultérieures permettent de déplacer l'équilibre du réarrangement de Smiles. Ainsi, le transfert d'un noyau aromatique d'un atome d'oxygène (X) vers un atome d'azote (Y) a été observé lors de la cyclisation en milieu basique sur le carbone fluoré (Schéma II.10.).⁴²

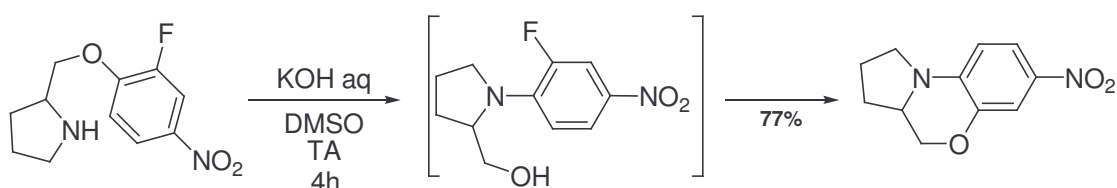


Schéma II.10. Réarrangement de Smiles entre une amine et éther

Truce a présenté une variante importante du réarrangement de Smiles dans laquelle le nucléophile n'est plus un hétéroatome mais un carbanion, fortement nucléophile. Ce réarrangement nécessite la présence d'une base forte afin de former le carbanion benzylique (Y) capable d'effectuer la substitution nucléophile intramoléculaire sur le carbone portant le groupement sulfone (X) (Schéma II.11.).⁴³

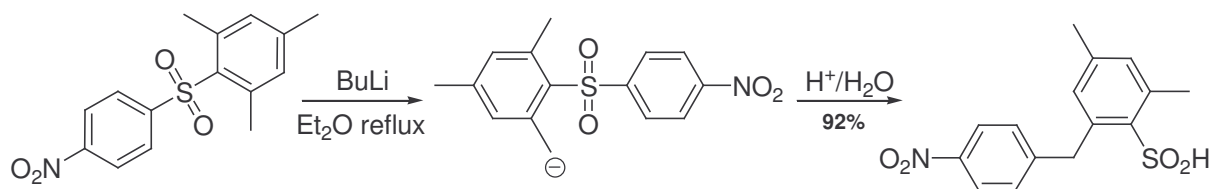


Schéma II.11. Exemple d'un réarrangement de Truce-Smiles

⁴¹ Buchstaller, H. P.; Anlauf, U. *Synthesis* **2005**, 4, 639-643.

⁴² Selvakumar, N.; Srinivas, D.; Azahgan, A. M. *Synthesis* **2002**, 2421-2425.

⁴³ a) Truce, W. E.; Ray, W. J.; Norman, O. L.; Eickemeyer, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3625-3629. b) Truce, W. E.; Hampton, D. C. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2276-2279.

Tous ces exemples requièrent la présence d'un groupement électroattracteur activant le noyau aromatique vis à vis de la substitution nucléophile. Toutefois, il existe quelques exemples de réarrangements de Smiles de systèmes aromatiques non substitués. Ces transformations nécessitent l'utilisation de chrome tricarbonyle qui active le noyau aromatique et rend possible la substitution nucléophile aromatique (Schéma II.12.).⁴⁴

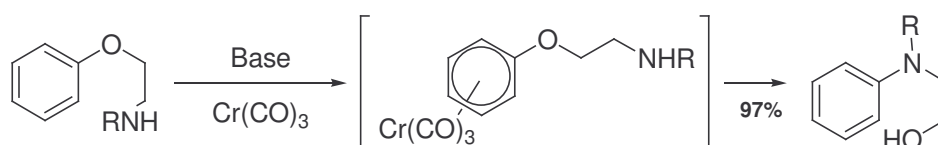


Schéma II.12. Réarrangement de Smiles à l'aide de complexation avec Cr(CO)₃

Ces différents exemples permettent de mieux appréhender les facteurs influençant le réarrangement de Smiles, à savoir l'activation du cycle aromatique, le choix du solvant et la nécessité de chauffer le milieu réactionnel. L'irréversibilité de cette transformation est liée soit à la différence de nucléophilie entre les groupes X et Y, soit à une transformation ultérieure qui assure le déplacement des équilibres. Dans le couplage de type Ugi impliquant des phénols, nous avons tout d'abord envisagé l'utilisation de noyaux aromatiques électroniquement appauvris, comme l'*ortho*-nitrophénol. Dans ce cas, l'irréversibilité du réarrangement de Smiles est probablement liée à la transformation finale de l'imidoylène en un amide. Cette réaction a été effectuée dans un solvant polaire protique, le méthanol, favorisant à la fois la réaction de Ugi et le réarrangement de Smiles, moyennant un chauffage modéré.

II.4 Le couplage Ugi-Smiles avec des nitrophénols

1. Conditions opératoires

Le premier essai a été réalisé à 40°C dans le méthanol commercial à une concentration de 1M, en présence du propionaldéhyde, de *para*-chlorobenzylamine, du cyclohexylisonitrile et d'*ortho*-nitrophénol. Ces conditions réactionnelles ont permis d'effectuer le couplage de manière efficace. Au bout de 20 heures, le *N*-arylaminoamide **II.3** a été obtenu avec un rendement de 74%.

⁴⁴ Davies, S. G.; Hume, W. E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2673-2674.

Les premiers essais ont donc été effectués selon ces conditions expérimentales. Toutefois, la faible réactivité observée dans certains couplages, nous a amenés à diversifier notablement ces conditions en faisant varier la polarité du solvant et la température de la réaction. Ainsi, dans le toluène à 80°C, nous avons obtenu le composé **II.3** avec un rendement de 90%. Ce résultat est surprenant étant donné les résultats moindres obtenus dans le couplage de Ugi avec des solvants apolaires. Afin de tester l'effet de la polarité et la proticité du solvant, un essai aux micro-ondes dans le méthanol à 80°C a été effectué et, le produit désiré a été obtenu de manière quantitative au bout de 10 minutes (Schéma II.13.).

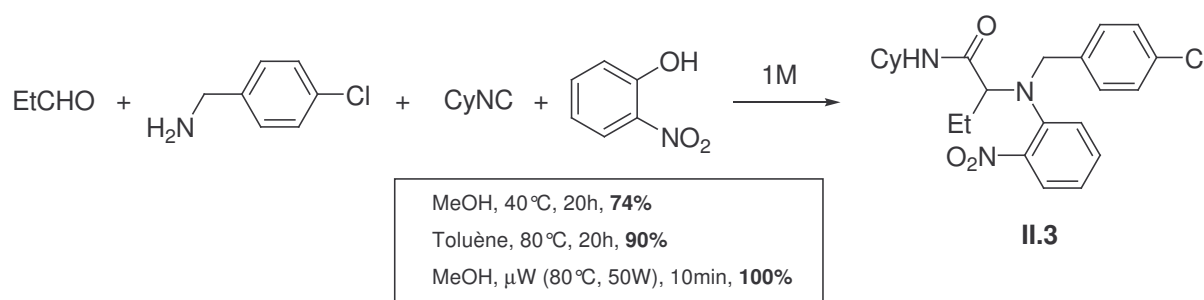


Schéma II.13. Variation des conditions opératoires dans le couplage de Ugi-Smiles

Nous avons pu noter de manière générale que les essais réalisés aux micro-ondes sont plus rapides, mais conduisent souvent à des réactions moins propres. De même, les solvants polaires protiques et les solvants apolaires mènent généralement aux produits attendus avec des rendements comparables.

L'ensemble des exemples avec les nitrophénols ont été réalisés dans le méthanol à 40°C, voire à 60°C, cette différence de température améliorant dans certains cas l'efficacité du couplage. Nous avons démontré la généralité de ce couplage à quatre composants en faisant varier l'amine, l'isonitrile et le composé carbonylé, conduisant à la formation d'une grande variété de *N*-arylaminoamides correspondants (Schéma II.14.).

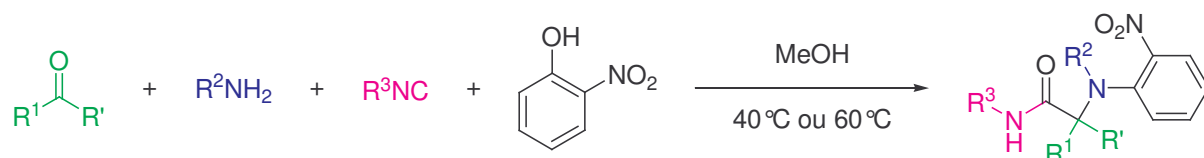


Schéma II.14. Couplage Ugi-Smiles avec l'*ortho*-nitrophénol

2. Variation autour de l'amine

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à diversifier les amines dans ce couplage à quatre composants. Différentes réactions en présence d'*ortho*-nitrophénol, de cyclohexylisonitrile, d'aldéhydes aliphatiques et de diverses amines ont donc été réalisées. Les résultats ont été rassemblés dans le Tableau II.1.

Tableau II.1 Variation de l'amine dans le couplage Ugi-Smiles avec l'*ortho*-nitrophénol

Entrée	R ¹ CHO	R ² NH ₂	Conditions	Produit	Rendement
1	H ₂ CO		16h (60°C)		81%
2			4h (40°C)		71%
3			16h (60°C)		64%
4			16h (60°C)		97%
5			16h (60°C)		71%
6			16h (60°C)		72%
7			(60°C)	-	-
8		Et ₂ NH	(60°C)	-	-

Les résultats obtenus avec des amines aliphatiques (Tableau II.1, Entrées 2, 3, 5 et 6) et benzyliques (Tableau II.1, Entrées 1 et 4) sont satisfaisants, les rendements allant de 64% à 97%.

L'aniline, quant à elle, ne réagit pas dans ce couplage en présence de propionaldéhyde et de cyclohexylisonitrile dans le méthanol à 60°C (Tableau II.1, Entrée 7). Une élévation de température avec l'utilisation du toluène ou encore de micro-ondes n'a pas non plus permis d'observer le couplage. Ces échecs sont assez surprenants, l'utilisation d'amines aromatiques étant, en effet, assez répandue dans des couplages de Ugi. Une récente synthèse *one-pot* d'indol-2-ones substituées, effectuée lors d'un tandem Ugi / Heck, illustre bien l'efficacité des anilines dans les U-4CR. Dans cette réaction, l'*ortho*-bromoaniline réagit en présence d'un aldéhyde, d'un isonitrile et d'acide cinnamique, et permet d'obtenir un indolone après cyclisation catalysée au palladium (Schéma II.15.).⁴⁵

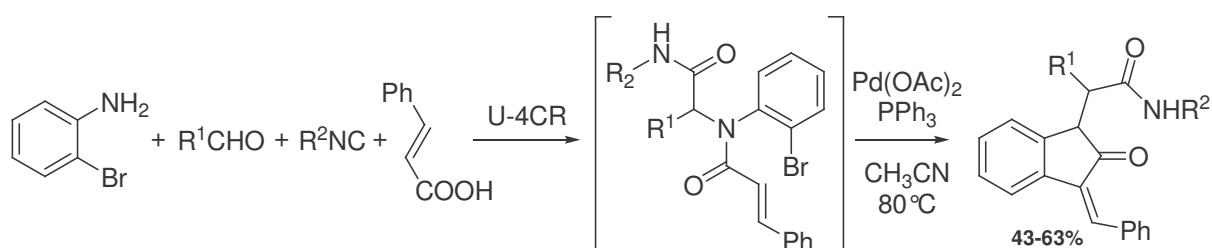


Schéma II.15. Utilisation d'anilines dans un tandem U-4CR / Heck

Afin de conclure quant à l'absence de réactivité de l'aniline dans le couplage Ugi-Smiles, nous avons réalisé un essai en préformant l'imine. Là encore, aucun produit de couplage n'a pu être isolé. Par conséquent, il est probable que le caractère nucléophile plus faible de l'azote de l'aniline comparé à celui des amines aliphatiques diminue l'efficacité du réarrangement de Smiles. Des effets similaires concernant la réactivité de composés possédant un groupement amino comme nucléophile et une sulfone comme groupe partant ont été observés par Smiles en 1935.⁴⁶ En effet, une amine ou un amide se réarrange rapidement en présence d'une solution aqueuse (1M) d'hydroxyde de sodium chauffée à 100°C durant 30 minutes, alors que dans les mêmes conditions, le réarrangement d'une *N*-phénylamine nécessite des temps de réaction plus longs (Schéma II.16.).

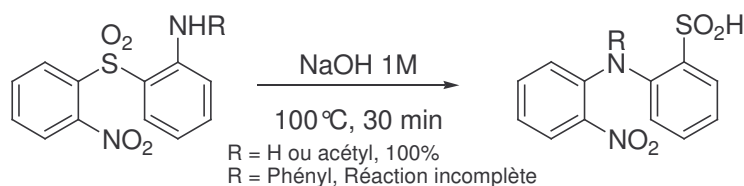


Schéma II.16. Comparaison de la réactivité de N-H et N-Ph sulfones dans le réarrangement de Smiles

⁴⁵ Umkehrer, M.; Kalinski, C; Kolb, J.; Burdack, C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2391-2393.

⁴⁶ Evans, W. J.; Smiles, S. *J. Chem. Soc.* **1935**, 181-188.

Le rôle clef du réarrangement de Smiles dans ce couplage est encore démontré par l'échec des amines secondaires comme la diéthylamine (Tableau II.1, Entrée 8). Dans un couplage de Ugi classique impliquant des amines secondaires, le transfert du groupement acyle s'effectue sur l'atome d'azote provenant de l'isonitrile pour conduire à la formation de *N,N'*-diacylamines (Schéma II.17).⁴⁷

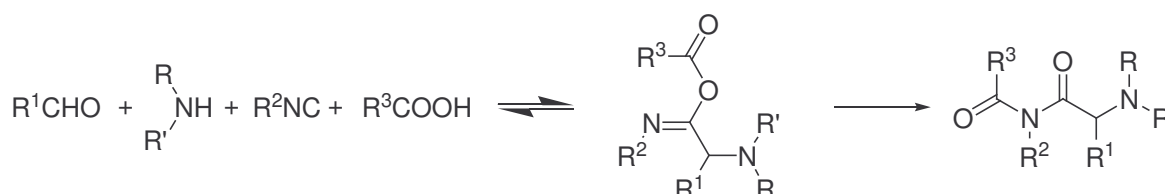


Schéma II.17. Couplage de Ugi avec des amines secondaires

L'absence de formation de composé *N*-arylamides avec des amines secondaires dans le couplage de Ugi-Smiles laisse penser que le transfert intramoléculaire du groupement aryle ne peut avoir lieu sur l'atome d'azote de l'isonitrile. Dans ce cas, le réarrangement de Smiles impliquerait le passage par un intermédiaire *spiro* [6,4] trop tendu. Comme nous l'avons vu précédemment, dans les exemples de réarrangement de Smiles, il semble important que l'intermédiaire soit *spiro* [6,5].

Nous avons alors envisagé d'utiliser la pipérazine, comme proposé par Tron dans la réaction de Ugi en 2006. Dans ce cas, c'est l'azote distal qui effectue le réarrangement de Mumm (Schéma II.18).⁴⁸

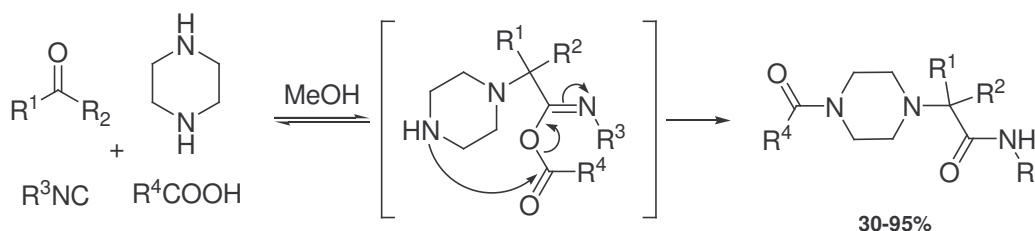


Schéma II.18. Utilisation de diamines secondaires dans un couplage de Ugi

Le couplage entre le propionaldéhyde, le cyclohexylisonitrile, l'*ortho*-nitrophénol, et la pipérazine effectué dans le méthanol à 60°C s'est avéré infructueux. Cet échec,

⁴⁷ Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2802-2814.

⁴⁸ Giovenzana, G. B.; Tron, G. C.; Di Paola, S.; Menegotto, I. G.; Pirali, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1099-1102.

probablement dû à l'impossibilité de former le *spiro* [6,8], suggère à nouveau l'importance d'un intermédiaire *spiro* [6,5] lors du réarrangement de Smiles.

3. Compétition entre les couplages de Ugi et de Ugi-Smiles

Afin de comparer la vitesse de réaction entre les couplages de Ugi et de Ugi-Smiles, nous avons réalisé un mélange stœchiométrique d'*ortho*-nitrophénol, de cyclohexylisonitrile, de *para*-chlorobenzylamine, de propionaldéhyde et d'acide acétique dans le méthanol à une concentration de 1M. A 60°C, au bout de 12 heures, le *N*-arylaminoamide **II.3**, l' α -amidoamide **II.15**, et l'amide α -hydroxylé **II.16** ont été isolés avec des rendements respectifs de 34%, 40% et 23% (Schéma II.19.). Les acides carboxyliques, dont le pKa (≈ 4) est inférieur à celui du nitrophénol, semblent donc être cinétiquement plus réactifs dans ce type de réaction.

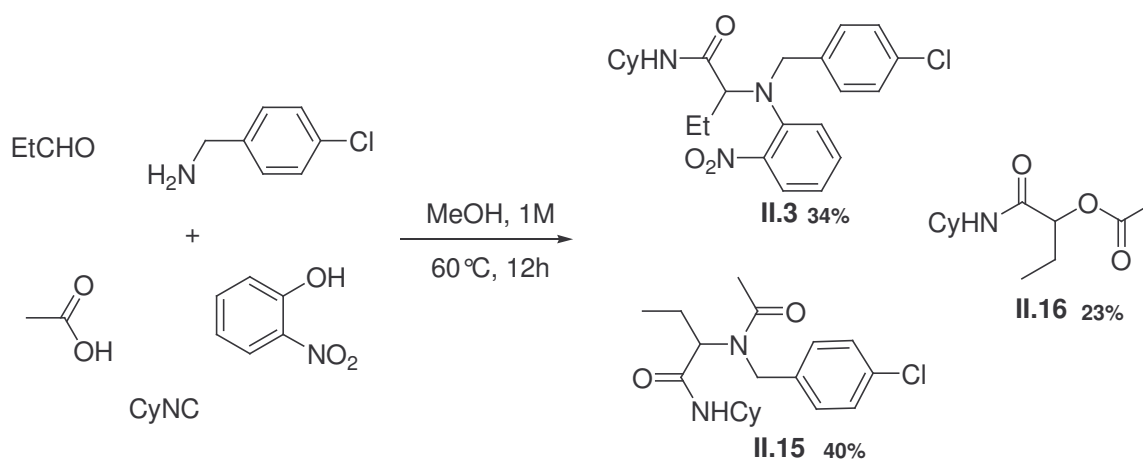


Schéma II.19. Couplage de Ugi versus couplage de Ugi-Smiles


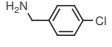
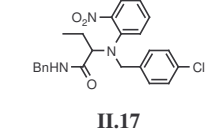
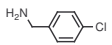
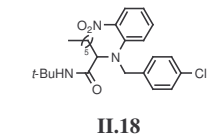

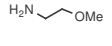
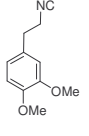
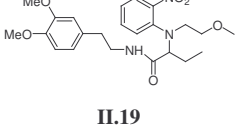

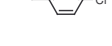
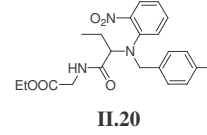
4. Variation autour de l'isonitrile

Par la suite, nous avons examiné différents isonitriles susceptibles de participer à ce couplage. (Table II.2)

Parmi les différents isonitriles testés, le benzylisonitrile s'est montré le plus réactif (Tableau II.2, Entrée 1) et a permis d'obtenir le *N*-arylaminoamide **II.17** au bout de 4 heures avec 96% de rendement. Le cyclohexylisonitrile, l'homovératrylisonitrile, l'isocynoacétate d'éthyle ainsi que le *tert*-butylisonitrile, plus encombré, sont aussi de bons partenaires dans ce

couplage. Le *para*-toluènesulfonylméthyle isonitrile (TosMic), quant à lui, ne réagit pas dans les conditions de la réaction, que ce soit dans le méthanol à 60°C ou au reflux du toluène. Cet isonitrile est pourtant décrit comme partenaire efficace dans des réactions multicomposant de type Ugi ou Passerini.⁴⁹

Tableau II.2 Variation de l'isonitrile dans le couplage Ugi-Smiles avec l'*ortho*-nitrophénol

Entrée	R ¹ CHO	R ² NH ₂	R ³ NC	Conditions	Produit	Rendement
1			BnNC	4h (40°C)	 II.17	96%
2	C ₆ H ₁₃ CHO		<i>t</i> -BuNC	4h (40°C)	 II.18	79%
3				16h (60°C)	 II.19	71%
4			CN-CH ₂ -COOEt	16h (60°C)	 II.20	60%

5. Variation autour du composé carbonylé

Les premières études ont montré que des aldéhydes aliphatiques comme le propionaldéhyde, le formaldéhyde et l'heptaldéhyde sont des partenaires efficaces dans le couplage avec l'*ortho*-nitrophénol. Nous avons ensuite examiné différents composés carbonylés susceptibles de participer à cette réaction en présence de *para*-chlorobenzylamine, de cyclohexylisonitrile et d'*ortho*-nitrophénol dans le méthanol à 60°C (Schéma II.20.). Les résultats sont rassemblés dans le tableau II.3.

⁴⁹ Yamada, T.; Motoyama, N.; Taniguchi, T.; Kazuta, Y.; Miyazawa, T.; Kuwata, S.; Matsumoto, K.; Sugiura, M. *Chem. Lett.* **1987**, 723-726.

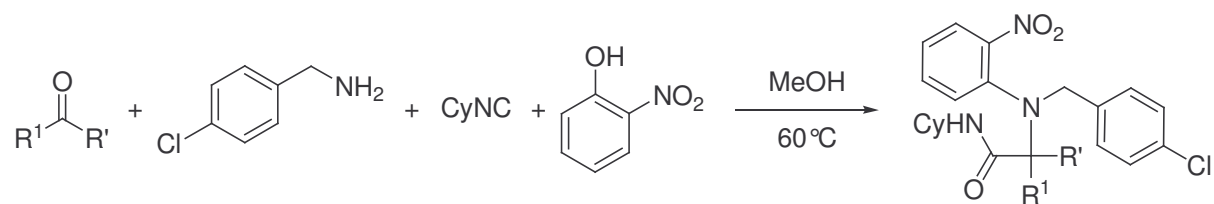




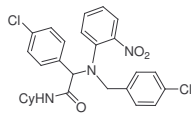

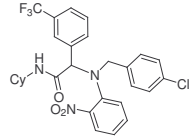

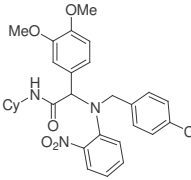

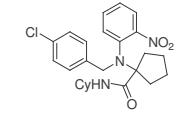

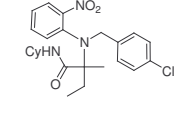


Schéma II.20. Couplage Ugi-Smiles avec différents composés carbonylés

Tableau II.3 Variation du composé carbonylé dans le couplage Ugi-Smiles avec l'*ortho*-nitrophénol

Entrée	R'COR'	Temps	Produit	Rendement
1		-	-	-
2	Ph-CH=CH-CHO	-	-	-
3		-	-	-
4		-	-	-
5		20h	 II.21	80%
6		20h	 II.22	70%
7		70h	 II.23	90%
8		7j	 II.24	33%
9		10j	 II.25	71%

L'utilisation d'aldéhydes aliphatiques tels que le 2,2-diméthylpentanal en présence de *para*-chlorobenzylamine, de cyclohexylisocyanure et d'*ortho*-nitrophénol n'a pas donné le

produit attendu, probablement à cause de l'encombrement stérique dû au *gem*-diméthyle. (Tableau II.3, Entrée 1).

Les aldéhydes α,β -insaturés, le furfural ou encore la pyridine carboxaldéhyde ne réagissent pas non plus dans ces conditions (Tableau II.3, Entrées 2, 3 et 4), malgré l'existence de nombreux exemples de couplages de Ugi avec ce type d'aldéhydes. Ces derniers ont fréquemment été utilisés dans des synthèses combinant un couplage de Ugi et une réaction de cycloaddition de Diels-Alder. Par exemple, Paulvannan synthétise rapidement un composé tricyclique en couplant le furfuraldéhyde, le benzylisonitrile, la benzylamine et l'acide fumarique (Schéma II.21.).⁵⁰

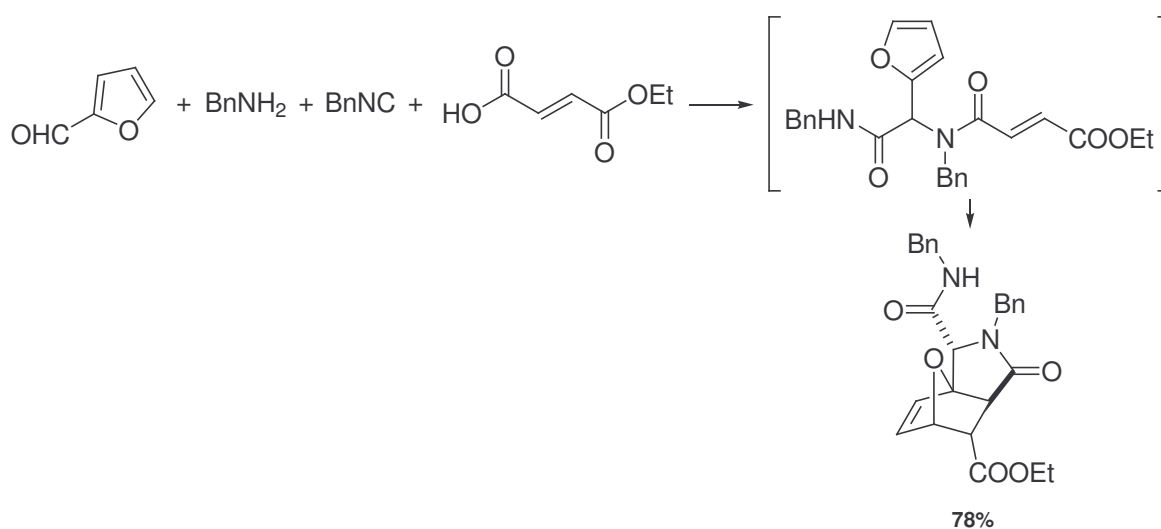


Schéma II.21. Utilisation de furfuraldéhyde dans un tandem U-4CR / Diels Alder

Les aldéhydes aromatiques se sont avérés de bons partenaires dans cette réaction (Tableau II.3, Entrées 5, 6 et 7). Il est, cependant, nécessaire de chauffer le milieu réactionnel à 60°C pour obtenir des couplages rapides et efficaces. En effet, le *N*-arylaminoamide **II.21** est obtenu avec un rendement de 35% au bout de 20 heures dans le méthanol à 40°C alors qu'il est isolé avec 80% de rendement à 60°C. L'ajout d'une quantité catalytique (15%) de perchlorate de magnésium accélère également la réaction à 40°C et permet d'obtenir un rendement de 73% en 20 heures. Cependant, l'effet de l'ajout de cet acide de Lewis devient négligeable à 60°C et le produit est obtenu avec 80% de rendement.


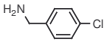
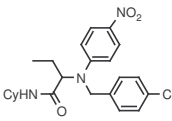


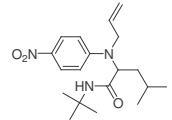
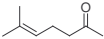
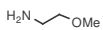
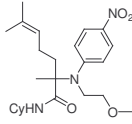
⁵⁰ Paulvannan, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1851-1854.

Comme observé dans le couplage de Ugi classique, les cétones sont moins réactives que les aldéhydes, du fait de leur caractère électrophile plus faible. Des temps de réaction plus longs sont donc nécessaires pour former les produits attendus avec des rendements moins bons (Tableau II.3, Entrées 8 et 9). L'utilisation de toluène ou de micro-ondes n'a pas permis d'améliorer les rendements.

6. Variation autour du nitrophénol

Le *para*-nitrophénol ($pK_a=7.15$), qui possède une acidité comparable à l'*ortho*-nitrophénol ($pK_a=7.17$), peut également subir un réarrangement de Smiles. Il s'est avéré être un bon partenaire dans le couplage Ugi-Smiles. D'excellents résultats ont été obtenus avec des aldéhydes aliphatiques (Tableau II.4, Entrées 1 et 2) et des amines benzyliques et aliphatiques. Toutefois, les cétones requièrent des temps de réaction plus longs pour obtenir des produits de couplage avec des rendements convenables (Tableau II.4, Entrée 3).

Tableau II.4 Extension du couplage Ugi-Smiles avec le *para*-nitrophénol

Entrée	R ¹ COR'	R ² NH ₂	R ³ NC	Conditions	Produit	Rendement
1			CyNC	16h (40°C)	 II.26	72%
2			<i>t</i> -BuNC	48h (60°C)	 II.27	98%
3			CyNC	10j (60°C)	 II.28	46%

Afin de mieux appréhender les différents paramètres susceptibles d'influencer cette réaction, nous avons étudié la possibilité d'utiliser des nitrophénols fonctionnalisés. Les substituants doivent réunir deux principaux critères. Ils ne doivent, tout d'abord, pas provoquer une diminution trop importante de l'acidité du nitrophénol et surtout, ils ne doivent pas gêner le réarrangement final irréversible de Smiles.

Différents essais ont été réalisés en présence de propionaldéhyde, de *para*-chlorobenzylaniline et de cyclohexylisonitrile dans le méthanol à 60°C (Schéma II.22.). Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau II.5.

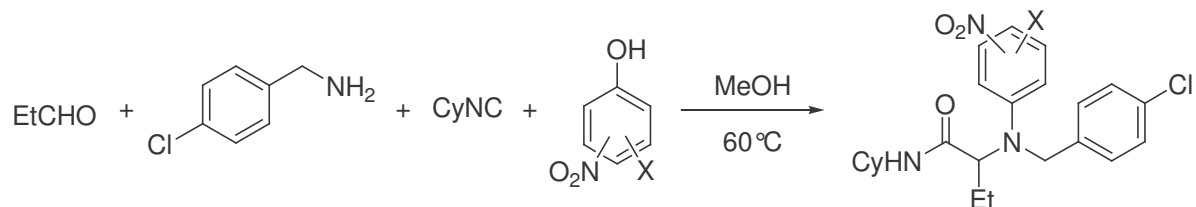


Schéma II.22. Couplage Ugi-Smiles avec des nitrophénols substitués

Tableau II.5 Résultats du couplage Ugi-Smiles avec des nitrophénols substitués

Entrée	Phénol	Conditions	Produit	Rendement
1		48h (60°C)		73%
2		16h (60°C)		95%
3		(60°C)	-	-
4		(60°C)	-	-
5		16h (60°C)		62%
6		72h (60°C)		96%
7		72h (60°C)		98%

Le 2,4-dinitrophénol, dont le pKa (≈ 4) est proche de celui des acides carboxyliques, s'est avéré être un excellent partenaire dans ce couplage comme on pouvait s'y attendre. Ainsi, le dinitroarylaminoamide **II.29** a été obtenu avec un rendement de 73% (Tableau II.5, Entrée 1). Le 2,4,6-trinitrophénol est à priori également un bon partenaire pour le couplage mais la purification du brut réactionnel s'est révélée extrêmement difficile à cause de la forte polarité et de la faible solubilité des produits.

La présence de substituants donneurs, tel qu'un méthyle ou un groupe méthoxy en *para* de l'hydroxyle, ne gêne en rien ce couplage (Tableau II.5, Entrées 6 et 7). Ainsi, la réaction avec le 2-nitro-4-méthoxyphénol conduit au *N*-arylaminoamide **II.33** avec un rendement de 98%. Toutefois, lorsqu'un substituant alkyle, tel qu'un méthyle ou un allyle se trouve en *ortho* du OH aucun produit n'a pu être isolé (Tableau II.5, Entrées 3 et 4). Ces observations suggèrent que l'encombrement stérique est un facteur influant dans ce couplage. Cependant, des nitrophénols substitués par un chlore ou un groupe méthoxy, en *ortho* de l'hydroxyle, donnent les produits de couplage avec de bons rendements (Tableau II.5, Entrées 2 et 5). En effet, la réaction avec le 2-chloro-4-nitrophénol donne le produit **II.30** avec un rendement de 95%. Ces différents résultats laissent supposer que l'hétéroatome situé en *ortho* de l'oxygène joue un rôle au cours du mécanisme réactionnel.

Afin de mieux appréhender ce phénomène, nous avons imaginé utiliser une base de Mannich pour vérifier l'importance d'un hétéroatome proche du site réactionnel. Ainsi, la base de Mannich **II.34** a été synthétisée avec un rendement de 92% en faisant réagir le *para*-nitrophénol, le formaldéhyde et la *N*-benzylpipérazine dans le toluène à 110°C (Schéma II.23.).

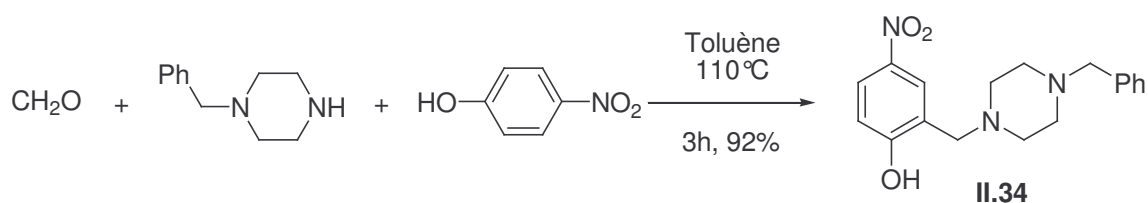


Schéma II.23. Réaction de Mannich avec le *para*-nitrophénol

Cet adduit de Mannich **II.34** mis en réaction dans le couplage Ugi-Smiles avec le propionaldéhyde, la *para*-chlorobenzylanine et le cyclohexylisonitrile conduit au *N*-arylaminoamide **II.35** avec un rendement de 88% (Schéma II.24.).

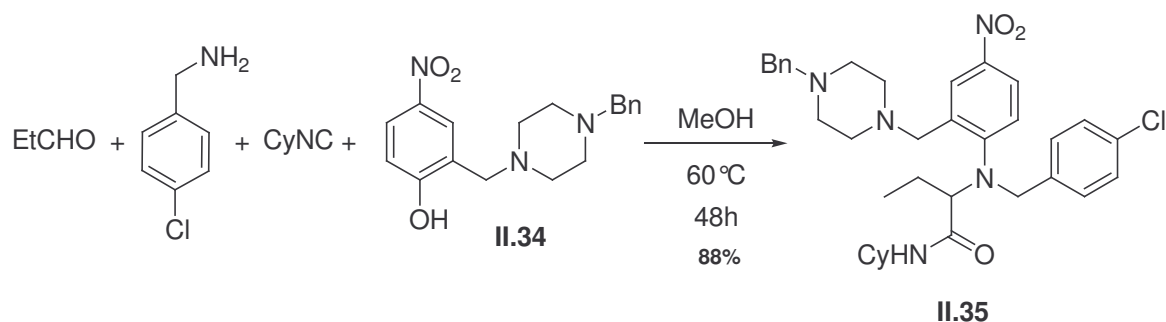


Schéma II.24. Couplage Ugi-Smiles avec le 2-((4-benzylpiperazin-1-yl) méthyl)-4-nitrophénol

Le fait, que la substitution en *ortho* du OH par un groupement alkyle empêche le couplage et que lorsque ce substituant possède un hétéroatome le couplage devient efficace, suggère que cet hétéroatome joue un rôle notable dans la dernière étape. Nous pouvons supposer que des liaisons hydrogènes entre l'amine et l'hétéroatome dans l'intermédiaire imidoylé activent le caractère nucléophile de l'azote impliqué dans le réarrangement de Smiles (Schéma II.25.).

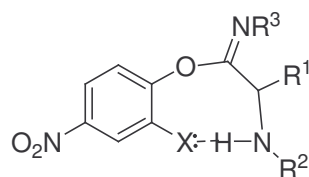


Schéma II.25. Intermédiaire imidoylé stabilisé par liaisons hydrogènes entre un hétéroatome et l'amine

Suite aux résultats obtenus avec les nitrophénols substitués nous avons envisagé utiliser des phénols plus élaborés. La 2-hydroxy-5-nitroquinoléine, dont la réactivité est comparable au *para*-nitrophénol, tant du point de vue de l'acidité que de l'aptitude à subir un réarrangement de Smiles, a été testée. Traitée par le propionaldéhyde, la *para*-méthoxybenzylamine et le cyclohexylisonitrile dans le méthanol à 60°C, cette hydroxyquinoléine a permis d'obtenir un *N*-quinoléinaminoamide **II.36** avec un rendement de 64%. De même, avec l'isocyanoacétate d'éthyle, le produit désiré **II.37** a été isolé avec un rendement de 43% (Schéma II.26.).

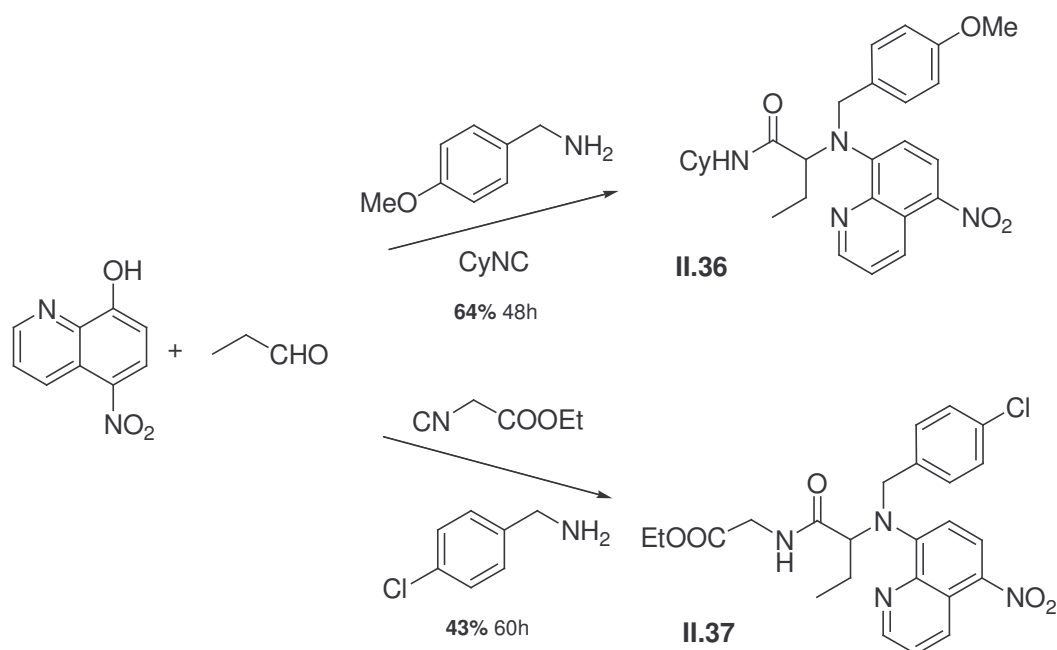


Schéma II.26. Couplage de Ugi-Smiles avec la 2-hydroxy-4-nitroquinoléine

Nous avons vu que, de manière générale, les nitrophénols sont des partenaires efficaces dans la réaction de Ugi-Smiles. Afin d'étendre le champ d'application de ce couplage, nous sommes intéressés à la variabilité autour du substituant activant le noyau aromatique.

II.5 Couplage Ugi-Smiles avec d'autres phénols appauvris en électrons

Comme nous l'avons vu dans la partie bibliographie sur le réarrangement de Smiles, il existe des exemples d'activation du noyau par des groupes carbonylés tel que le benzoyle.

Dans un premier temps, nous avons envisagé d'activer les phénols par des fonctions carbonyles. Des essais ont tout d'abord été réalisés avec le 2-hydroxybenzaldéhyde et la 2-hydroxyacétophénone en présence de propionaldéhyde, de *para*-chlorobenzylamine, de cyclohexylisocyanure dans le méthanol à 60°C. Dans les deux cas, on obtient des mélanges complexes difficilement analysables par RMN même lorsque les imines sont préformées afin de supprimer toute compétition entre les deux fonctions carbonylées.

Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés à l'activation du noyau aromatique par un groupe ester. Le salicylate de méthyle en présence de propionaldéhyde, de

para-chlorobenzylamine et de cyclohexylisonitrile a permis d'obtenir le *N*-arylaminoamide **II.38** avec 74% de rendement (Schéma II.27.).

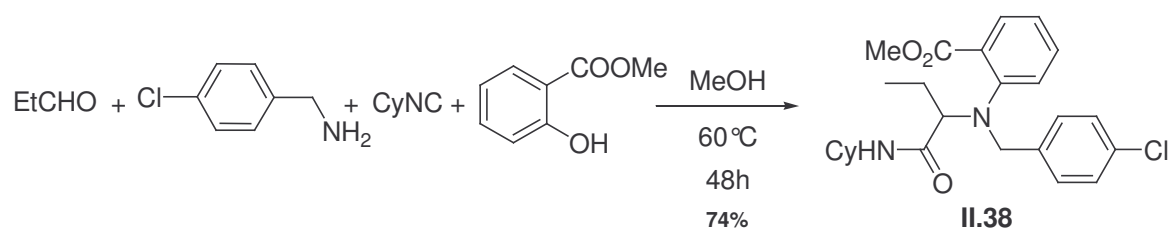


Schéma II.27. Couplage de Ugi-Smiles avec le salicylate de méthyle

Cette réaction nécessite toutefois de chauffer le mélange réactionnel à 60°C. Etant donné ce résultat encourageant, différents partenaires ont été évalués dans cette réaction. Les résultats sont rassemblés dans le tableau II.6.

Tableau II.6 Résultats du couplage Ugi-Smiles avec le salicylate de méthyle

Entrée	R ¹ CHO	R ² NH ₂	R ³ NC	Phénol	Conditions	Produit	Rendement
1			CyNC		48h (60°C)	 II.39	76%
2			CyNC		20h (60°C)	 II.40	56%
3			CyNC		16h (60°C)	 II.41	63%
4			CyNC		48h (60°C)	 II.42	47%
5			CyNC		48h (60°C)		-
6			CyNC		48h (60°C)		-

Les aldéhydes aliphatiques se sont avérés de bons partenaires dans ce couplage. Les cétones et les aldéhydes aromatiques, quant à eux, n'ont donné aucun couplage que ce soit dans le méthanol à 60°C ou au reflux du toluène.

Les *N*-arylaminoamides ont été obtenus avec de bons rendements avec des amines benzyliques (Tableau II.6, Entrées 1 et 3). Lors des réactions avec l'allylamine et la méthoxyéthylamine, seuls les amides correspondants ont été isolés (Tableau II.6, Entrées 5 et 6). Toutefois, des amines aliphatiques plus encombrées, tels que la cyclopropylamine et la 3-méthylbutylamine, ont permis d'obtenir respectivement les *N*-arylaminoamides **II.40** et **II.42** avec des rendements satisfaisants (Tableau II.6, Entrées 2 et 4).

Afin de défavoriser la formation des amides, nous avons alors imaginé utiliser des esters plus encombrés. Le 2-hydroxybenzoate d'isopropyle, mis en réaction avec la méthoxyéthylamine, conduit uniquement à l'amide correspondant. Le 2-hydroxybenzoate de *tert*-butyle s'est avéré non réactif dans ce couplage. Dans ce cas, ni l'amide ni l'adduit de type Ugi-Smiles n'ont pu être isolés que ce soit avec une amine aliphatique ou une amine benzylique.

Par la suite, le *para*-hydroxybenzoate de méthyle a été testé dans le couplage Ugi-Smiles, mais aucun produit *N*-arylé n'a pu être obtenu que ce soit dans le méthanol à 60°C, au reflux du toluène ou grâce aux micro-ondes. Ce résultat est difficile à interpréter. Le *para*-hydroxybenzoate de méthyle (pKa=8.34) est plus acide que le dérivé *ortho* correspondant (pKa=10.06). On peut donc penser que le substituant benzoate, dont l'effet électroattracteur est inférieur à celui du groupe nitro, doit se trouver en *ortho* de l'hydroxyle pour favoriser le réarrangement de Smiles par une possible liaison hydrogène avec l'amine, comme observé lors de la substitution de nitrophénol.

En outre, les amides obtenus au cours des réactions précédentes se sont montrés inefficaces dans ce couplage que ce soit dans le méthanol à 60°C ou au reflux du toluène (Schéma II.28.).

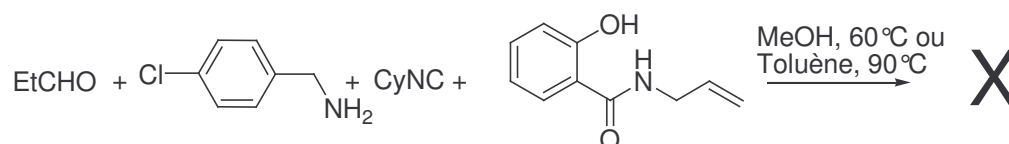


Schéma II.28. Couplage de Ugi-Smiles avec le *N*-allyl-2-hydroxybenzamide

La réaction de l'*ortho*-cyanophénol en présence de propionaldéhyde, de cyclohexylisocyanure et de *para*-chlorobenzylamine n'a donné que des produits de dégradation dans le méthanol à 60°C (Schéma II.29.).

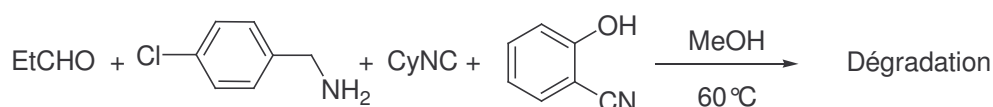


Schéma II.29. Couplage de Ugi-Smiles avec l'*ortho*-cyanophénol

De même, le diéthyl 2-hydroxyphénylphosphonate ne s'est pas montré efficace dans ce couplage (Schéma II.30.).

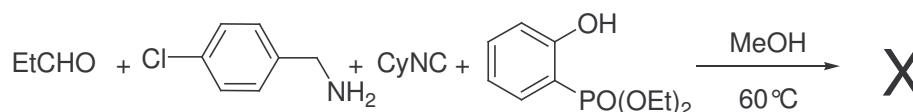


Schéma II.30. Couplage de Ugi-Smiles avec un phosphonate

A ce stade, nous n'avons pas d'explication évidente sur l'absence de réactivité de ces différents phénols. De nombreux points importants sur le mécanisme restent encore à être élucidés.

II.6. Conclusion

Nous avons mis au point un nouveau couplage de type Ugi en remplaçant l'acide carboxylique par un phénol électroniquement appauvri. L'efficacité de ce couplage repose sur un réarrangement final de type Smiles qui déplace l'ensemble des équilibres vers la formation du produit. Compte tenu des différents exemples de réarrangement de Smiles, nous pouvons envisager une extension de ce nouveau couplage aux phénols hétérocycliques afin d'obtenir directement des dérivés à haut potentiel pharmaceutique.

Chapitre III

Couplage Ugi-Smiles avec des phénols hétérocycliques

Cette étude a donné lieu à deux publications : a) El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4019-4021. b) El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4169-4180.

III.1 Introduction

Les rendements satisfaisants obtenus avec la 2-hydroxy-5-nitroquinoléine ont mené à nous interroger sur la faisabilité de cette réaction avec un système possédant un ou plusieurs atomes d'azotes intra-cycliques. Par ailleurs, dans la littérature, de nombreux exemples de réarrangements de Smiles de composés hétérocycliques ont été décrits. Des dérivés tels que les 2-hydroxypyridines ou hydroxypyrimidines, nous ont donc paru être des candidats potentiels pour effectuer ce couplage (Schéma III.1.).

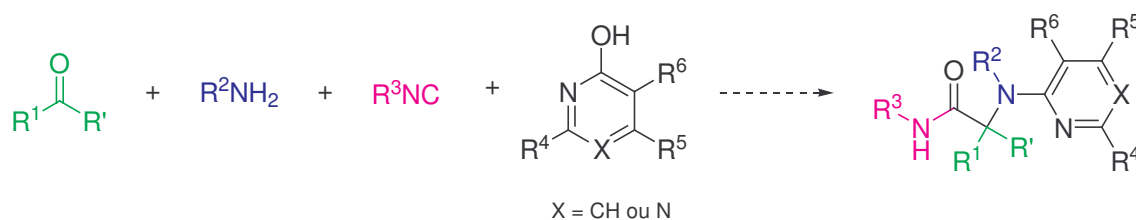


Schéma III.1. Couplage Ugi-Smiles avec des phénols hétérocycliques

III.2 Réarrangement de Smiles de systèmes hétérocycliques

1. Généralités

Comme nous l'avons vu lors du chapitre précédent, les réarrangements de Smiles ont été initialement décrits sur des systèmes benzéniques substitués par un groupe électroattracteur. Ce réarrangement a été étendu à des composés hétérocycliques tels que des pyridines, des pyrimidines et des dérivés de type azole. Ces systèmes sont généralement suffisamment activés par la présence d'un ou plusieurs atomes d'azote intra-cycliques, pour subir le réarrangement de Smiles sans autre substituant électroattracteur.

De manière générale, les systèmes à 6 chaînons possédant un atome d'azote intra-cyclique tels les pyridines sont pauvres en électrons, car la densité électronique du système π est déplacée vers l'atome d'azote plus électronégatif, augmentant ainsi le caractère électrophile des atomes de carbone. Lorsque le nombre d'atomes d'azote intra-cyclique augmente, comme dans les pyrimidines, le système devient encore plus réactif vis à vis des nucléophiles (Schéma III.2.).

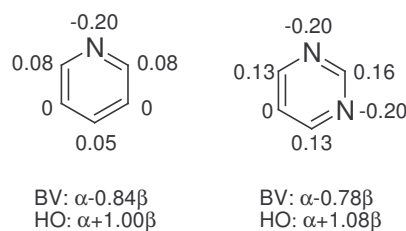


Schéma III.2. Charges partielles du système π et énergies des HO / BV pour la pyridine et la pyrimidine

A l'inverse, dans un cycle à 5 chaînons, un atome d'azote qui apporte 2 électrons au système π comme pour le pyrrole, a un effet π donneur ce qui enrichit la densité électronique sur les atomes de carbone et rend le système réactif vis à vis des électrophiles. Par contre, la présence d'un ou plusieurs autres atomes d'azote, comme dans le tétrazole, diminue sensiblement l'effet π donneur de l'azote à 2 électrons, ce qui a pour effet d'atténuer la densité électronique π sur l'atome de carbone (Schéma III.3.).

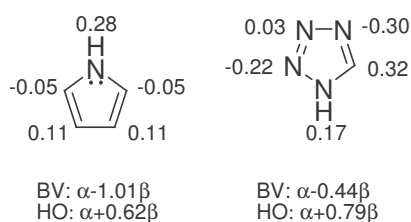


Schéma III.3. Charges partielles du système π et énergies des HO / BV pour le pyrrole et le tétrazole

Ces calculs de Hückel donnent des éléments de réflexion concernant la réactivité de ces systèmes hétérocycliques vis à vis des attaques nucléophiles. Nous allons maintenant détailler quelques exemples importants de réarrangements de Smiles sur ces composés.

2. Exemples de réarrangements de Smiles

Le réarrangement d'un système uracil constitue l'un des premiers exemples de ce type de transformation sur des hétérocycles. Ainsi, la réaction entre des dérivés du 5-bromo-6-chlorouracil et du 2-aminobenzène-thiol en milieu basique conduit à un intermédiaire qui, chauffé dans l'éthanol, subit une substitution nucléophile intramoléculaire suivie d'une cyclisation du thiol sur le carbone bromé permettant de former des dérivés de type dihydro-5-thiaisoalloxazine (Schéma III.4.).⁵¹

⁵¹ Maki, Y.; Sako, M.; Tanbe, M.; Suzuki, M. *Synthesis* **1981**, 462-464.

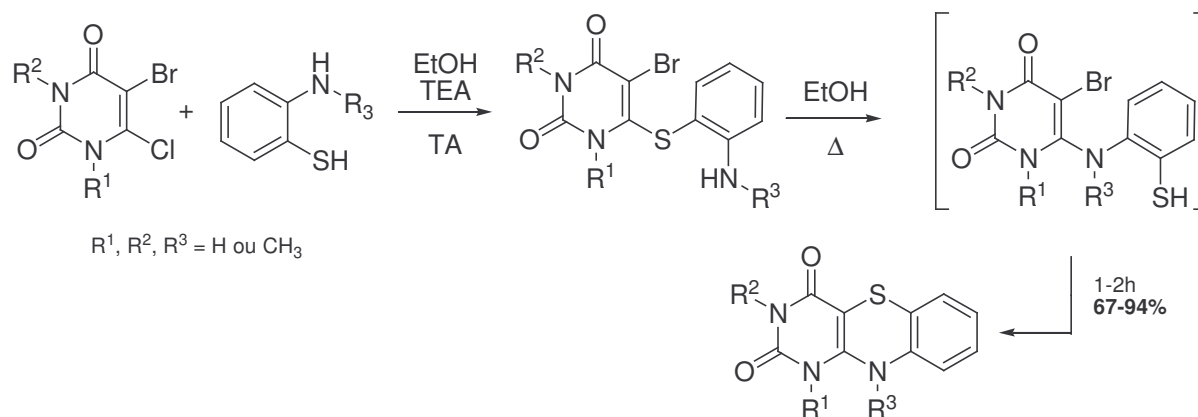


Schéma III.4. Réarrangement de Smiles sur un système uracil

Les systèmes pyridines sont également connus pour subir ce type de réarrangement. Ainsi, la 4-hydroxypyridine, chauffée en présence de 2-chloroacétamide et de carbonate de césium dans le DMF à 50°C, forme un intermédiaire qui se réarrange spontanément à plus haute température pour donner une 4-aminopyridine (Schéma III.5.).⁵²

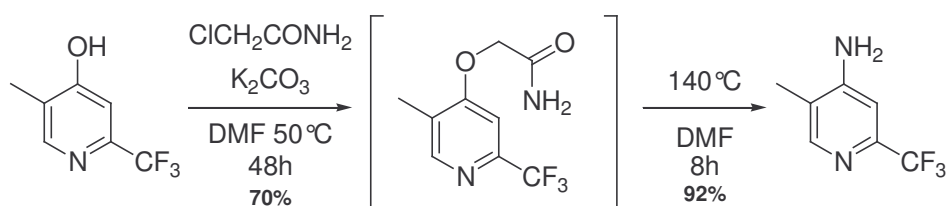


Schéma III.5. Réarrangement de Smiles d'une 4-hydroxypyridine

De même, les 3-hydroxypyridines ont été largement étudiées dans ce type de réaction.⁵³ Par exemple, la 2-chloro-3-hydroxypyridine chauffée en présence de 2-chloroacétamide et de carbonate de césium dans l'acétonitrile mène à un intermédiaire, qui subit le transfert du cycle pyridine entre l'oxygène et l'azote, conduisant après cyclisation à des dérivés de type pyrido[2,3-b][1,4]oxazin-2-one (Schéma III.6.).⁵⁴

⁵² Tyvorskii, V. I.; Bobrov, D. N.; Kulinkovich, O. G.; Tehrani, K. A.; De Kimpe, N. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2051-2055.

⁵³ a) Lazar, S.; Soukri, M.; Leger, J. M.; Jarry, C.; Akssira, M.; Chirita, R.; Grig-Alexa, I. C.; Finaru, A.; Guillaumet, G. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6461-6473. b) Soukri, M.; Lazar, S.; Poujol, M. D.; Akssira, M.; Leger, J. M.; Jarry, C.; Guillaumet, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3665-3671. c) Soukri, M.; Lazar, S.; Akssira, M.; Guillaumet, G. *Org. Lett.* **2002**, *11*, 1557-1560.

⁵⁴ Cho, S. D.; Park, Y. D.; Kim, J. J.; Lee, S. G.; Ma, C.; Song, S. Y.; Joo, W. H.; Falck, J. R.; Shiro, M.; Shim, D. S.; Yoon, Y. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7918-7920.

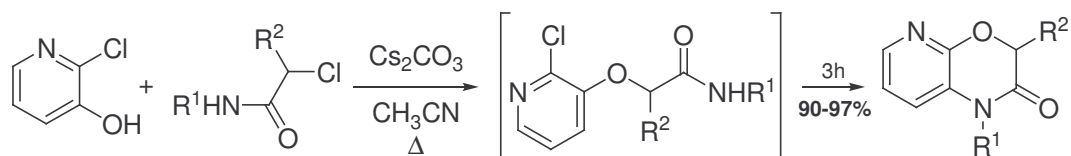


Schéma III.6. Réarrangement de Smiles d'une 3-hydroxypyridine

Des réarrangements de type Truce-Smiles de systèmes hydroxypyridines impliquant des nucléophiles carbonés ont aussi été décrits. Ainsi, le 2-(2-(pyridin-2-yloxy) phényl) acétate de méthyle traité en milieu basique donne l'énolate, qui, à 0°C, se réarrange afin d'obtenir, après lactonisation, un composé 3-pyridyl-2-benzofuranone (Schéma III.7).⁵⁵

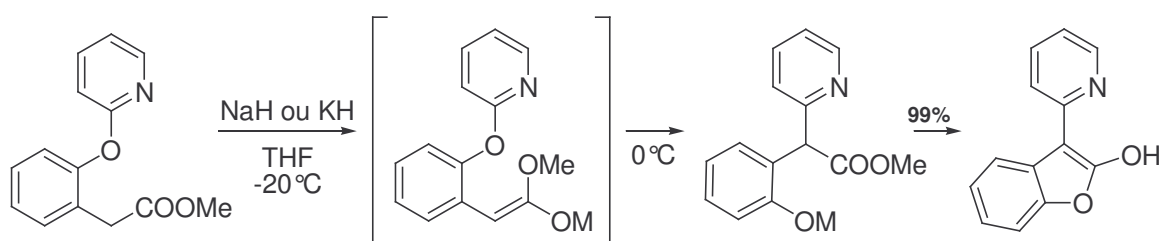


Schéma III.7. Réarrangement de Truce-Smiles sur une 2-hydroxypyridine

Le réarrangement de Smiles a également été effectué sur des dérivés de type pyrimidine. Ainsi, en présence d'acide acétique, le cycle pyrimidine est protoné et activé pour former des composés de type 2-aminopyrimidine (Schéma III.8).⁵⁶

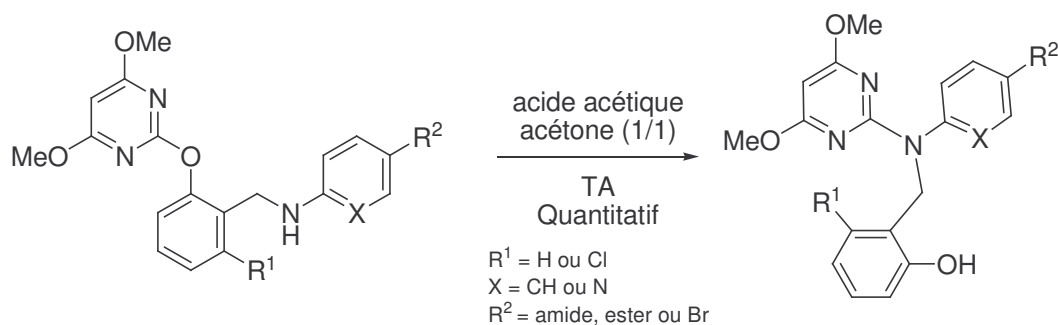


Schéma III.8. Réarrangement de Smiles sur une 2-hydroxypyrimidine

Divers systèmes de type azole peuvent aussi subir des réarrangements de Smiles. Les plus connus sont ceux développés par Julia et Kocienski pour la synthèse d'oléfine. La réaction de Julia consiste en l'addition d'un dérivé lithié de la benzothiazole-2-yl sulfone sur

⁵⁵ Erickson, W. R.; McKennon, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4541-4544.

⁵⁶ Wang, H. Y.; Liao, Y. X.; Guo, Y. L.; Tang, Q. H.; Lu, L. *Synlett* **2005**, 8, 1239-1242.

un composé carbonylé. L'adduit formé subit le réarrangement de Smiles vers un intermédiaire acide sulfonique, qui spontanément fragmente en une oléfine et une 2-(3*H*)-benzothiazolone (Schéma III.9.).⁵⁷

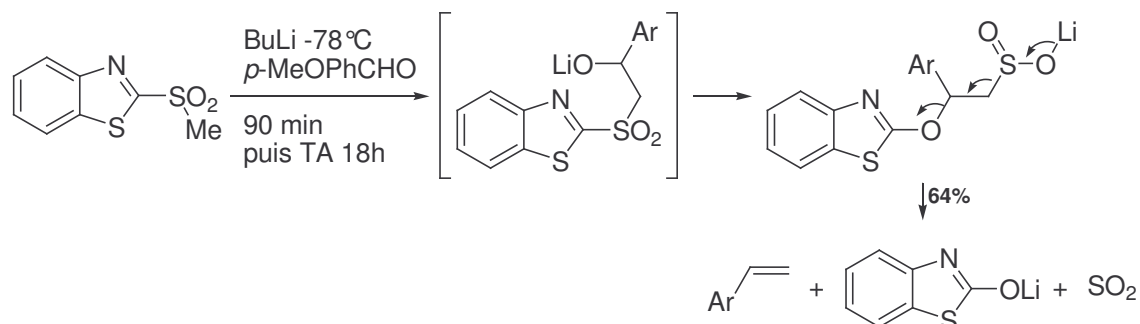


Schéma III.9. Réaction de Julia à partir d'un système benzotiazole

Quelques années plus tard, Kocienski a développé une variante de la réaction de Julia en utilisant des dérivés de type 1-phényl-1*H*-tétrazole-5-yl sulfone en présence d'aldéhyde formant des oléfines avec de meilleurs rendements (Schéma III.10.).⁵⁸ Cette réaction est plus efficace car, contrairement aux benzothiazoles sulfones, les tétrazoles sulfones n'engendrent pas de réactions d'homo-couplages.

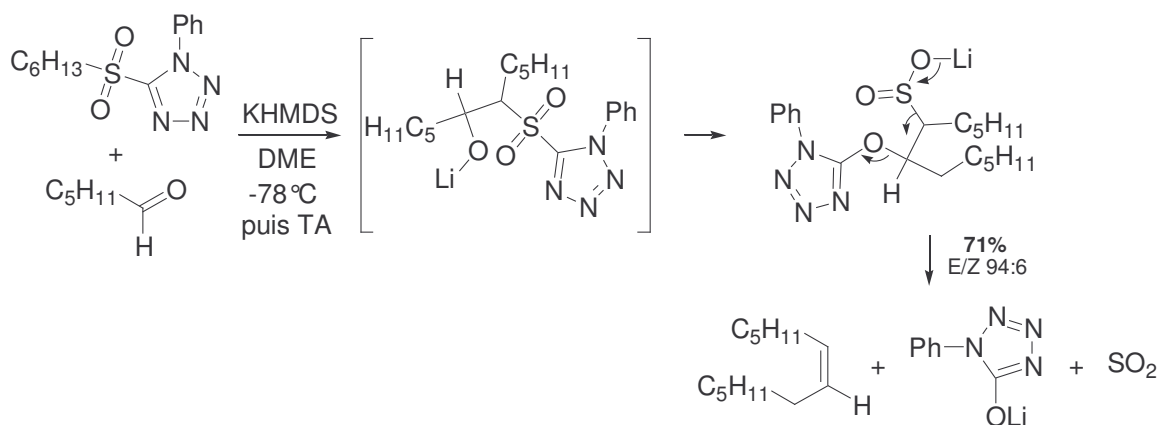


Schéma III.10. La réaction de Kocienski-Julia avec des dérivés de type tétrazole

L'utilisation de ce type de phénols hétérocycliques dans le couplage Ugi-Smiles pourrait constituer une avancée considérable, ces composés azotés étant des cibles très importantes pour l'industrie pharmaceutique.

⁵⁷ Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S.; A.; Ruel, O. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1175-1178.

⁵⁸ Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kocienski, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1998**, 26-28.

III.3. Résultats du couplage Ugi-Smiles avec des phénols hétérocycliques⁵⁹

1. Utilisation de dérivés de type 2-hydroxypyridine

Un premier essai avec la 2-hydroxypyridine en présence de cyclohexylisonitrile, de *para*-chlorobenzylamine et de propionaldéhyde dans le méthanol à 60°C n'a donné aucun résultat. L'utilisation du toluène et d'une température plus élevée ou encore de micro-ondes, n'a pas non plus permis d'observer le couplage (Schéma III.11.).

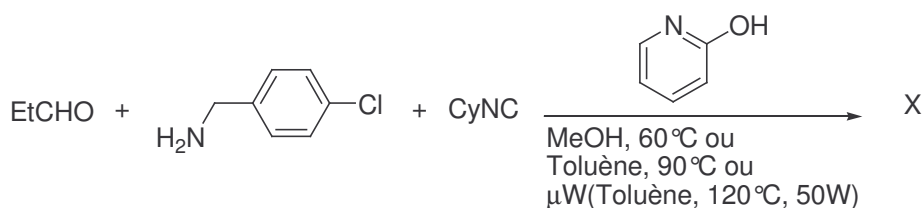


Schéma III.11. Utilisation de la 2-hydroxypyridine dans le couplage Ugi-Smiles

Cette absence de réactivité peut s'expliquer par le fait que la 2-hydroxypyridine est en équilibre ($K_e > 5$) avec sa forme tautomère pyridin-2(*IH*)-one prédominante qui, possédant un pKa (≈ 17) largement supérieur à celui des nitrophenols, n'est pas réactive dans la réaction de Ugi-Smiles (Schéma III.12.).⁶⁰

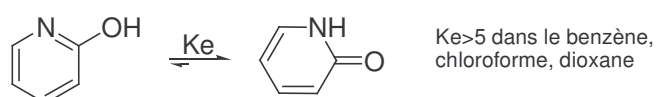


Schéma III.12. Équilibre de tautomérisation de la 2-hydroxypyridine

La présence d'un groupe électroattracteur permet généralement de diminuer le pKa du système hydroxypyridine.


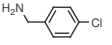
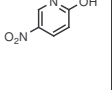
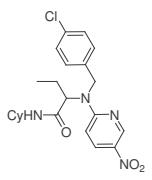

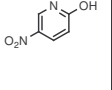
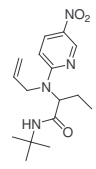

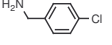

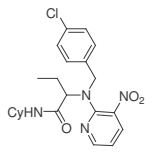

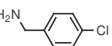

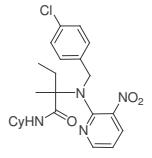
Ainsi, la 2-hydroxy-3-nitropyridine et la 2-hydroxy-5-nitropyridine réagissent, dans le méthanol à 60°C, avec le propionaldéhyde en présence d'amines primaires et d'isonitriles, formant des dérivés de type 2-aminopyridine avec des rendements allant de 62% à 96%. (Tableau III.1, Entrées 1, 2 et 3). Toutefois, la réaction testée avec la 2-butanone a nécessité

⁵⁹ El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4019-4021.

⁶⁰ Beak, P.; Covington, J. B.; Smith, S. G.; White, J. M.; Zeigler, J. M. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1354-1362.

un temps de chauffage plus long afin d'obtenir le produit de couplage avec un rendement de 25% seulement (Tableau III.1, Entrée 4).

Tableau III.1 Résultats du couplage Ugi-Smiles avec la 2-hydroxy-3-nitropyridine et la 2-hydroxy-5-nitropyridine

Entrée	R ¹ COR'	R ² NH ₂	R ³ NC	Phénol	Conditions	Produit	Rendement
1			CyNC		16h (MeOH, 60°C)	 III.1	66%
2		AlINH ₂	t-BuNC		72h (MeOH, 60°C)	 III.2	96%
3			CyNC		16h (MeOH, 60°C)	 III.3	62%
4			CyNC		10j (MeOH à 60°C)	 III.4	25%


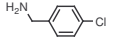

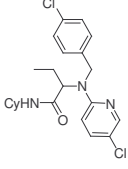

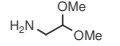

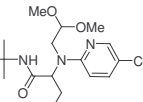


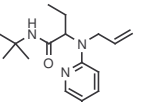

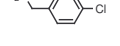

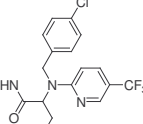


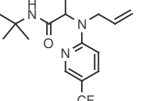

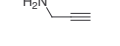

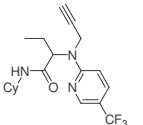
La 2-hydroxy-5-chloropyridine donne les produits de couplage attendus avec des rendements très faibles, inférieurs à 5%, dans le méthanol à 60°C. Toutefois, dans le toluène à 90°C, les adduits désirés ont été obtenus avec des rendements moyens allant de 14% à 54% (Tableau III.2, Entrées 1, 2 et 3).

La 2-hydroxypyridine substituée par un groupement trifluorométhyle, pharmacophore d'un grand intérêt médical,⁶¹ a également nécessité des conditions de température plus élevées. La réaction avec le propionaldéhyde et l'allylamine (Tableau III.2, Entrée 4) ou la

⁶¹ Les amino-6-trifluoropyridines sont utilisées comme agents thérapeutiques pour la malaria : a) Barlin, G. B.; Kotecka, B.; Rieckmann, K. H. *Aust. J. Chem.* **1996**, *49*, 647-650. b) Sardarian, A.; Douglas, K. T.; Read, M.; Sims, P. F. G.; Hyde, J. E.; Chitnumsub, P.; Sirawaraporn, R.; Sirawaraporn, W. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 960-964.

para-chlorobenzylamine (Tableau III.2, Entrée 5) permet de former les 2-aminopyridines **III.8** et **III.9** avec des rendements satisfaisants de 44% et 58%. La présence de ce groupe trifluorométhyle sur le cycle pyridine activant un peu plus le système aromatique par rapport à un atome de chlore, pourrait ainsi expliquer ces meilleurs rendements.

Tableau III.2 Résultats du couplage Ugi-Smiles avec la 2-hydroxy-5-chloropyridine et la 2-hydroxy-5-trifluorométhyl-pyridine

Entrée	R ¹ CHO	R ² NH ₂	R ³ NC	Phénol	Conditions	Produit	Rendement
1			CyNC		72h (Toluène, 90°C)	 III.5	27%
2			<i>t</i> -BuNC		16h (Toluène, 90°C)	 III.6	14%
3		AlINH ₂	<i>t</i> -BuNC		16h (Toluène, 90°C)	 III.7	54%
4			CyNC		72h (Toluène, 90°C)	 III.8	44%
5		AlINH ₂	<i>t</i> -BuNC		16h (Toluène, 90°C)	 III.9	58%
6			CyNC		30min μW (Toluène, 120°C, 50W)	 III.10	25%

La propargylamine, quant à elle, ne réagit pas dans le toluène à 90°C en présence de cyclohexylisonitrile et de propionaldéhyde. Toutefois, l'utilisation de micro-ondes à 120°C

permet d'obtenir le produit attendu **III.10** au bout de 30 minutes avec un rendement de 25% (Tableau III.2, Entrée 6).

Les cétones et aldéhydes aromatiques n'ont donné aucun couplage avec la 2-hydroxy-5-chloropyridine et la 2-hydroxy-5-trifluorométhylpyridine au reflux du toluène ou de micro-ondes.

2. Utilisation de dérivés de type hydroxypyrimidine

Comme nous l'avons vu précédemment, les pyrimidines sont des composés plus activés vis à vis des attaques nucléophiles que les pyridines du fait de la présence de deux atomes d'azote intra-cycliques. Ainsi, la 2-hydroxypyrimidine, générée *in-situ* à partir du chlorhydrate 2-hydroxy-4-méthylpyrimidine commercial traité dans le méthanol en présence d'un équivalent de méthanolate de sodium, réagit avec le propionaldéhyde, le cyclohexylisonitrile et la *para*-méthoxybenzylamine pour donner le composé 4-aminopyrimidine **III.11** avec un rendement de 38% (Schéma III.13.).

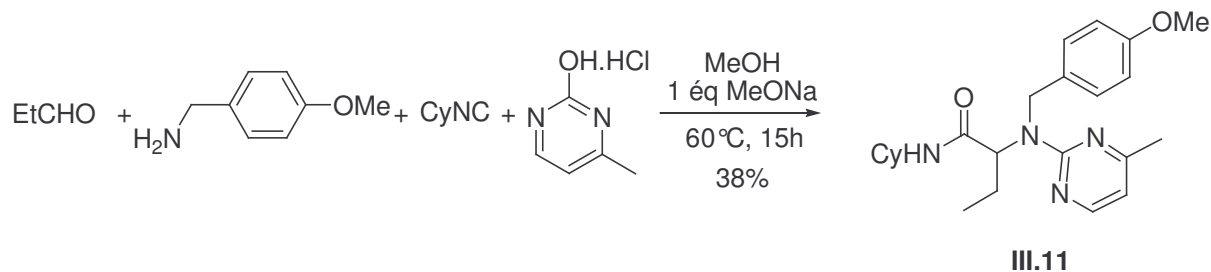


Schéma III.13. Couplage Ugi-Smiles avec une 2-hydroxypyrimidine

Nous nous sommes par la suite intéressés à l'utilisation dans ce couplage de 4-hydroxypyrimidines. Les premiers essais ont été réalisés avec la 4-hydroxy-2,6-diméthylpyrimidine commerciale en présence de dérivés carbonylés, d'amine et d'isonitrile dans le méthanol à 60°C (Schéma III.14.). Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau III.3.

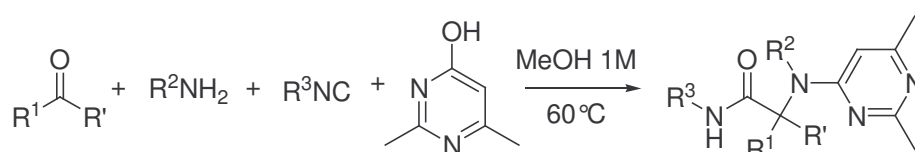

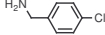
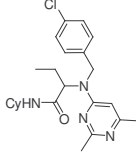

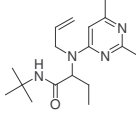


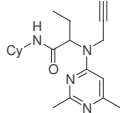
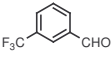
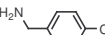
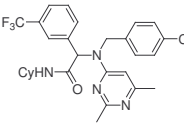

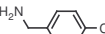
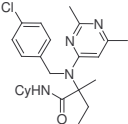


Schéma III.14. Couplage Ugi-Smiles avec une 4-hydroxy-2,6-diméthylpyrimidine

Tableau III.3 Résultats du couplage Ugi-Smiles avec la 4-hydroxy-2,6-diméthylpyrimidine

Entrée	R ¹ COR'	R ² NH ₂	R ³ NC	Conditions	Produit	Rendement
1			CyNC	72h (MeOH, 60°C)	 III.12	78%
2		AlINH ₂	t-BuNC	4j (MeOH, 60°C)	 III.13	60%
3			CyNC	20min μW (MeOH, 80°C, 50W).	 III.14	60%
4			CyNC	4j (MeOH, 60°C)	 III.15	50%
5			CyNC	8j (MeOH, 60°C)	 III.16	54%

La réaction avec le propionaldéhyde et l'allylamine (Tableau III.3, Entrée 2) ou la *para*-chlorobenzylamine (Tableau III.3, Entrée 1) en présence d'un isonitrile permet de former les 4-aminopyrimidines attendues avec des rendements satisfaisants.

Une fois de plus, la propargylamine nécessite l'utilisation de micro-ondes pour former, dans le méthanol à 80°C, le produit désiré **III.14** en 20 minutes avec un rendement de 60% (Tableau III.3, Entrée 3).

Les aldéhydes aromatiques et les cétones en présence de *para*-chlorobenzylamine et de cyclohexylisonitrile requièrent des temps de réaction plus longs pour obtenir des produits de couplage avec des rendements convenables (Tableau III.3, Entrées 4 et 5).

Les résultats obtenus avec la 4-hydroxy-2,6-diméthylpyrimidine sont d'autant plus satisfaisants que les dérivés de type 4-hydroxypyrimidine sont facilement accessibles. En effet, la synthèse de ces composés peut être rapidement réalisée par une réaction de condensation d'un β -cétoester avec une amidine dans l'éthanol en présence d'un équivalent d'éthanolate de sodium (Schéma III.15).⁶²

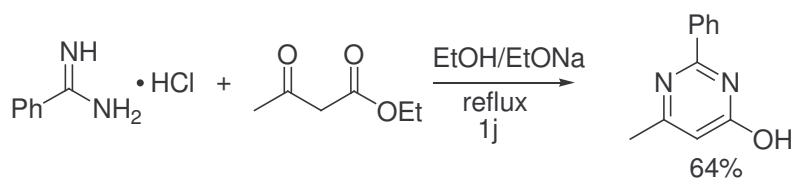


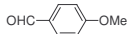
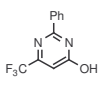
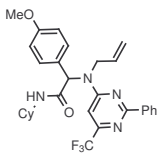

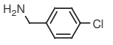
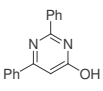
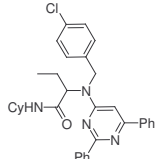
Schéma III.15. Préparation des 4-hydroxypyrimidines

De ce fait, différentes 4-hydroxypyrimidines ont donc pu être testées. Les résultats sont réunis dans le tableau III.4.

Tableau III.4 Couplage Ugi-Smiles avec des 4-hydroxypyrimidines disubstituées

Entrée	R ¹ CHO	R ² NH ₂	R ³ NC	Phénol	Conditions	Produit	Rendement
1			CyNC		72h (MeOH, 60°C)		63%
2			CyNC		16h (MeOH, 60°C)		89%
3		AlNH ₂	CyNC		72h (MeOH, 60°C)		30%

⁶² a) Hullar, T. L.; French, W. C. *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 424-426. b) Ried, W.; Stock, P. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1966**, 87-91. c) Burdeska, K.; Fuhrer, H.; Kabas, G.; Siegrist, A. E. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 113-152. d) Norman, M. H.; Chen, N.; Chen, Z.; Fotsch, C.; Hale, C.; Han, N.; Hurt, R.; Jenkins, T.; Kincaid, J.; Liu, L.; Lu, Y.; Moreno, O.; Santora, V. J.; Sonnenberg, J. D.; Karbon, W. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4288-4312.

4		AlINH_2	CyNC		72h (MeOH, 60°C)		51%
5			CyNC		72h (MeOH, 60°C)		51%

La réaction des dérivés 4-hydroxypyrimidines semble être assez générale. En effet, la présence de substituants phényle (Tableau III.4, Entrées 2, 3 et 5), alkyle (Tableau III.4, Entrée 1) et trifluorométhyle (Tableau III.4, Entrée 4) ne gêne en rien l'efficacité du couplage.

Les amino-pyridines ou pyrimidines, présents dans de nombreux produits naturels,⁶³ sont des composés à fort potentiel pharmaceutique. En effet, certains de ces composés ont été utilisés comme agents thérapeutiques, entre autres pour le traitement de maladies inflammatoires (asthme, rhumatisme...),⁶⁴ d'infections du virus de l'Hépatite B,⁶⁵ de la maladie de Creutzfeld-Jacob,⁶⁶ de l'épilepsie, de cancers⁶⁷ (Schéma III.16.). Le couplage Ugi-Smiles constitue donc un outil efficace pour le développement de nouvelles synthèses d'hétérocycles biologiquement actifs.

⁶³ a) Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bock, M. G.; DiPardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F.; Veber, D. F.; Anderson, P. S.; Chang, R. S. L.; Lotti, V. J.; Cerino, D. J.; Chen, T. B.; Kling, P. J.; Kunkel, K. A.; Springer, J. P.; Hirshfield, J. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235-2246. b) Lavilla, R.; Bernabeu, M. C.; Carranco, I.; Diaz, J. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 717-720. c) Evdokimov, N. M.; Magedov, I. V.; Kireev, A. S.; Kornienko, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 899-902.

⁶⁴ a) Doherty, G. A.; Kamenecka, T.; McCauley, E.; Van Riper, G.; Mumford, R. A.; Tong, S.; Hagmann, W. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 729-731. b) Connolly, S.; Aberg, A.; Arvai, A.; Beaton, H. G.; Cheshire, D. R.; Cook, A. R.; Cooper, S.; Cox, D.; Hamley, P.; Mallinder, P.; Millichip, I.; Nicholls, D. J.; Rosenfeld, R. J.; St-Gallay, S. A.; Tainer, J.; Tinker, A. C.; Wallace, A. V. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3320-3323.

⁶⁵ Chen, H.; Zhang, W.; Tam, R.; Raney, A. K. PCT Int Appl. WO 2005058315 A1 20050630, 2005.

⁶⁶ Perrier, V.; Wallace, A. C.; Kanedo, K.; Safar, J.; Prusiner, S. B.; Cohen, F. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2000**, *97*, 6073-6078.

⁶⁷ a) Fredholm, B. B.; Ijzerman, A. P.; Jacobson, K. A.; Klotz, K.-N.; Linden, J. *Pharmacol. Rev.* **2001**, *53*, 527-552. b) Meijer, L.; Raymond, E. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 417-425.

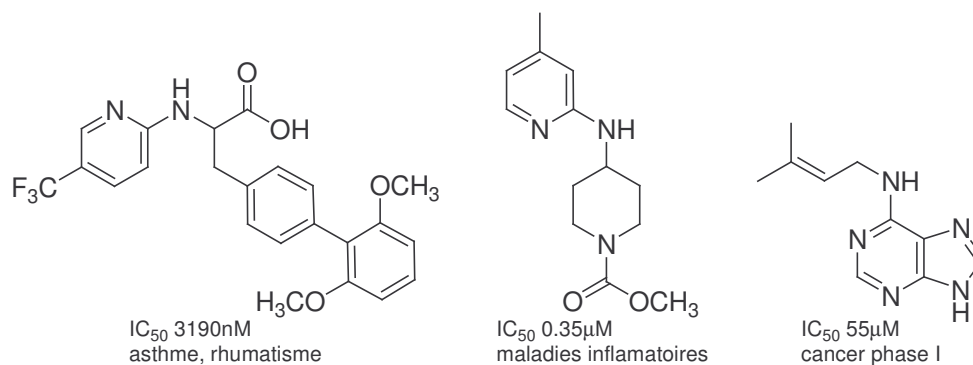


Schéma III.16. Exemples de dérivés aminopyridines et aminopyrimidines ayant des propriétés biologiques

Suite à ces résultats encourageants, nous avons souhaité étendre cette méthode à d'autres phénols hétérocycliques.

3. Utilisation de phénols hétérocycliques à 5 chaînons

Comme nous l'avons vu dans la partie bibliographique sur le réarrangement de Smiles, des dérivés de type azole peuvent subir facilement ce type de transformation. Par conséquent, nous avons voulu expérimenter dans le couplage Ugi-Smiles le comportement de ces composés hétérocycliques à 5 chaînons, comme l'hydroxytétrazole. Malheureusement, aucun produit n'a pu être isolé à partir de propionaldéhyde, de *para*-chlorobenzylamine et de cyclohexylisonitrile dans le méthanol à 60°C ou au reflux du toluène (Schéma III.17.).



Schéma III.17. Couplage Ugi-Smiles avec un hydroxytétrazole

De même, un dérivé du 2-hydroxyisoxazole n'a pas donné le couplage attendu dans le méthanol à 60°C ou au reflux du toluène (Schéma III.18.).

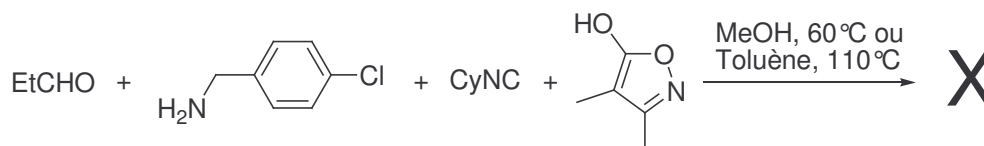


Schéma III.18. Couplage Ugi-Smiles avec un hydroxyisoxazole

L'hydroxybenzoxazole et l'hydroxybenzothiazole, n'ont pas non plus permis de réaliser cette réaction à quatre composants (Schéma III.19.).

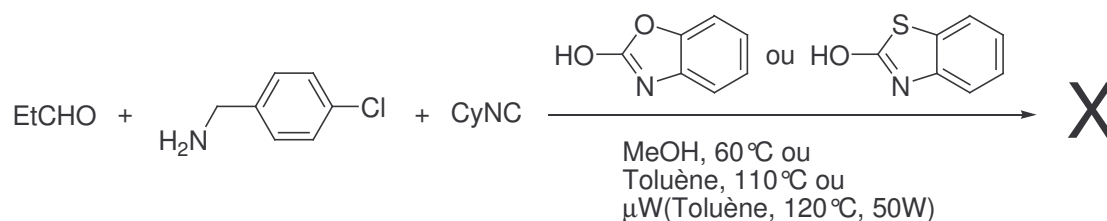


Schéma III.19. Couplage Ugi-Smiles avec des dérivés de type hydroxybenzoxazole ou benzothiazole

Ces résultats sont assez surprenants étant donnés les calculs de Hückel sur les densités électroniques du système π et la valeur énergétique de la BV qui pouvaient laisser penser que les systèmes azoles étaient suffisamment électrophiles pour réagir dans ce couplage (Schéma III.20.). Toutefois, si ces systèmes s'avèrent efficaces dans les couplages de Julia et Kocienski c'est probablement dû à la présence d'un groupe électroattracteur de type sulfone, activation dont nous ne bénéficions pas dans le couplage Ugi-Smiles.

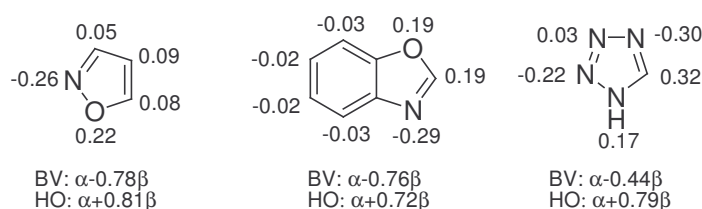


Schéma III.20. Charges partielles et énergies des HO / BV pour l'isoxazole, le benzoxazole et le tétrazole

III.4. Conclusion

Même si les dérivés à cinq chaînons se sont avérés inefficaces dans le couplage Ugi-Smiles, les résultats satisfaisants obtenus avec les 2-hydroxypyridines et les 2- ou 4-hydroxypyrimidines ont permis d'étendre le champ d'application de cette nouvelle réaction. De nombreuses structures hétérocycliques ayant un grand potentiel pharmaceutique ont ainsi été synthétisées de manière efficace et rapide. Ce potentiel peut être encore renforcé par la possibilité de réaliser des réactions de post-condensations pour construire rapidement des structures hétérocycliques plus complexes.

Chapitre IV

Application du couplage Ugi-Smiles à la synthèse hétérocyclique

Cette étude a donné lieu à deux publications : a) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *J. Org. Chem.* **2007**, **2007**, 72, 5835-5838. b) El Kaïm, L.; Gizzy, M.; Grimaud, L.; Oble, J. *Heterocycle* **2007**, accepté. .

IV.1 Introduction

Etant donné l'intérêt de l'industrie pharmaceutique pour les réactions multicomposant et la chimie combinatoire, la réaction de Ugi a largement été étudiée. En effet, ces dernières années, de nombreuses équipes se sont intéressées à étendre le champ d'application à la synthèse d'hétérocycles par des transformations (ou post-condensations) du produit de la réaction.⁸ La complexité structurale des produits pouvant être synthétisés a ainsi considérablement augmenté. Afin de développer de nouvelles synthèses hétérocycliques, nous avons donc imaginé des post-condensations pouvant être effectuées sur des adduits de Ugi-Smiles, de manière analogue aux méthodes développées sur le couplage de Ugi. Ces réactions de post-condensations des adduits de Ugi ont d'ailleurs fait l'objet de nombreuses publications, nous allons en détailler quelques exemples.

IV.2 Post-condensations et Couplage de Ugi

1. Couplage U-4CR avec des réactifs bifonctionnels

Une extension du couplage U-4CR permettant de former des structures cycliques consiste à réunir deux des quatre réactifs en un composé, afin de réaliser un couplage à trois composants avec quatre centres actifs. Différents composés bifonctionnels de type céto-acide,⁶⁸ amino-acide⁶⁹ ou amino-aldéhyde⁷⁰ ont été employés. Ainsi, des composés bifonctionnels de type amino-acide ont particulièrement été utilisés pour synthétiser des β -lactames. Un β -amino-acide réagit, par exemple, avec l'*ortho*-nitrobenzaldéhyde, conduisant à un imidoyle qui, lors du transfert du groupe acyle, subit une contraction de cycle pour donner le β -lactame fonctionnalisé **IV.1** (Schéma IV.1.).⁷¹

⁶⁸ a) Short, K. M.; Mjalli, A. M. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 359-362. b) Harriman, G. C. B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5591-5594. c) Hanusch-Kompa, C.; Ugi, I. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2725-2728.

⁶⁹ a) Dömling, A.; Starnecker, M.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, 34, 2238-2239. b) Ebert, B. M.; Ugi, I.; Grosche, M.; Herdtweck, E.; Herrann, W. A. *Tetrahedron* **1998**, 54, 11887-11898. c) Pitlik, J.; Townsend, C. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 3129-3134. d) Park, S. J.; Keum, G.; Kang, S. B.; Koh, H. Y.; Kim, Y.; Kim, Y.; Lee, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7109-7112.

⁷⁰ a) Maison, W.; Lützen, A.; Kosten, M.; Schlemminger, I.; Westerhoff, O.; Saak, W.; Martens, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 1867-1871. b) Revue : Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1982**, 21, 810-819.

⁷¹ Kehagia, K.; Ugi, I. *Tetrahedron* **1995**, 51, 9523-9530.

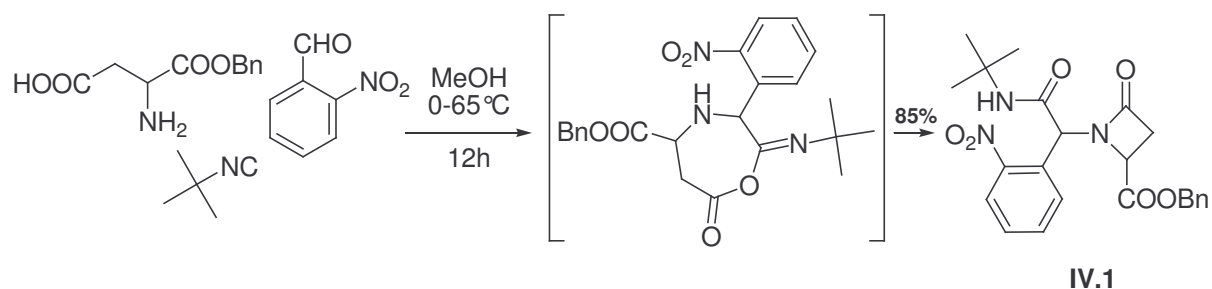


Schéma IV.1. Synthèse d'un β -lactame par un couplage de Ugi avec un amino-acide

Par ailleurs, la formation de dérivés de type 1-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-pyrazine **IV.2** a été réalisée avec d'excellents rendements lors d'un couplage entre un composé céto-acide et la *para*-fluoroaniline (Schéma IV.2.).⁷²

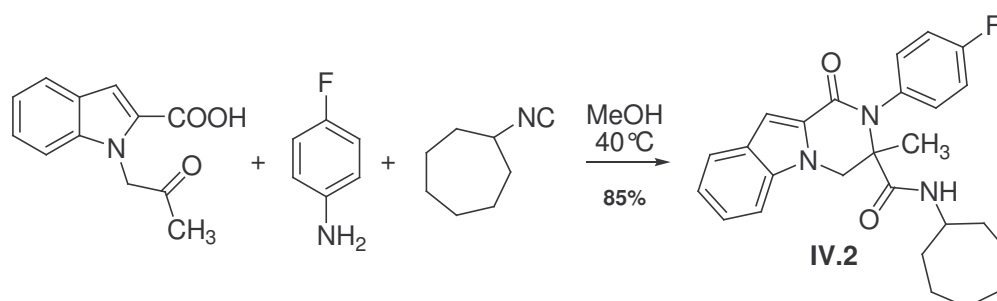


Schéma IV.2. Synthèse de tétrahydro-pyrazines par un couplage de Ugi avec un céto-acide

2. Réactions de post-condensations

Le couplage U-4CR donne accès à des α -amidoamides ayant quatre points de diversité. Toutefois, si un ou deux des produits de départ utilisés possèdent des groupes fonctionnels susceptibles de réagir avec l'un des autres, après la formation de l'adduit, de nouvelles structures cycliques complexes peuvent être obtenues.

U-4CR / Cyclisation

Plusieurs synthèses hétérocycliques utilisant des adduits de Ugi, obtenus avec le cyclohexénylnitrile, ont été décrites par Armstrong et Keating. Cet isonitrile, appelé isonitrile convertible, introduit en 1961 par Ugi, a la particularité de pouvoir subir un clivage

⁷² Ilyn, A. P.; Kuzovkova, J. A.; Potapos, V. V.; Shkirando, A. M.; Kovrigin, D. I.; Tkachenko, S. E.; Ivachtchenko, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 881-885.

en milieu acide.⁷³ Ainsi, la cyclisation d'un adduit, obtenu par un couplage à quatre composants avec cet isonitrile et l'acide *ortho*-aminobenzoïque, conduit à la benzodiazépine **IV.3** (Schéma IV.3.).⁷⁴

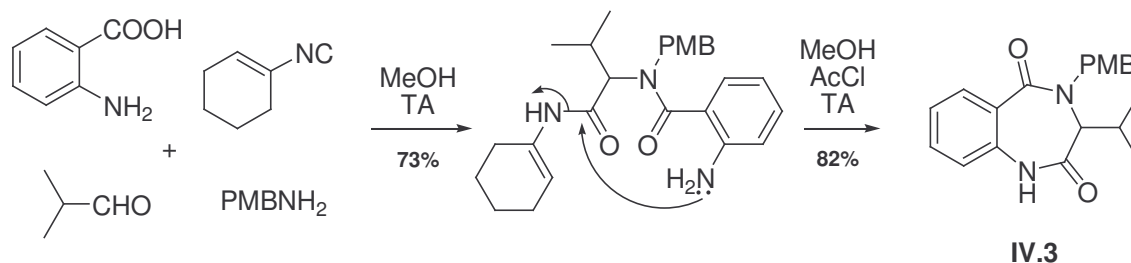


Schéma IV.3. Synthèse de benzodiazépines par un couplage de Ugi avec le cyclohexénylisonitrile

De même, Hulme a synthétisé une dicétopipérazine **IV.4** lors d'un couplage U-4CR avec le cyclohexénylisonitrile et un acide amino-carboxylique protégé, formant un adduit qui, après déprotection de la fonction amine, subit une cyclisation acide (Schéma IV.4.).⁷⁵

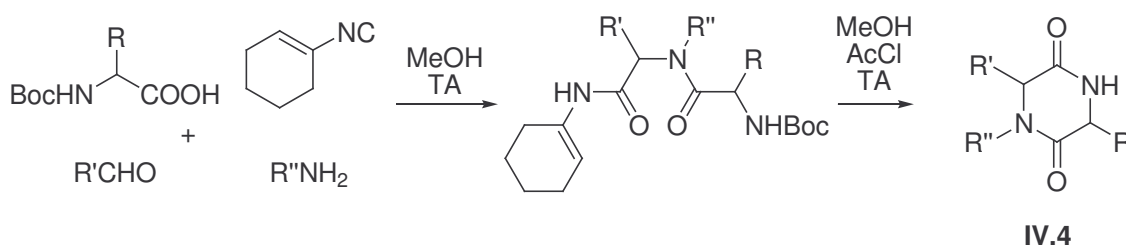


Schéma IV.4. Synthèse de dicétopipérazines par un couplage de Ugi avec le cyclohexénylisonitrile

Par ailleurs, en utilisant le méthyl β -(*N,N*-diméthylamino)- α -isocynoacrylate, un isonitrile possédant un accepteur de Michaël et un bon groupe partant, Bienaymé a développé la synthèse de composés de type tétrazole bicyclique **IV.5** par un couplage U-4CR avec l'acide hydrazoïque, suivi de l'addition de Michaël intramoléculaire et de la β -élimination de la diméthylamine (Schéma IV.5.).⁷⁶

⁷³ Rosendahl, F. K.; Ugi, I. *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 666, 65-67.

⁷⁴ a) Armstrong, R. W.; Combs, A. P.; Tempest, P. A.; Brown, S. D.; Keating, T. A. *Acc. Chem. Rev.* **1996**, 29, 123-131. b) Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8935-8939.

⁷⁵ Hulme, C.; Gore, V. *Curr. Med. Chem.* **2002**, 9, 1241-1253.

⁷⁶ Bienaymé, H.; Bouzid, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2735-2738.

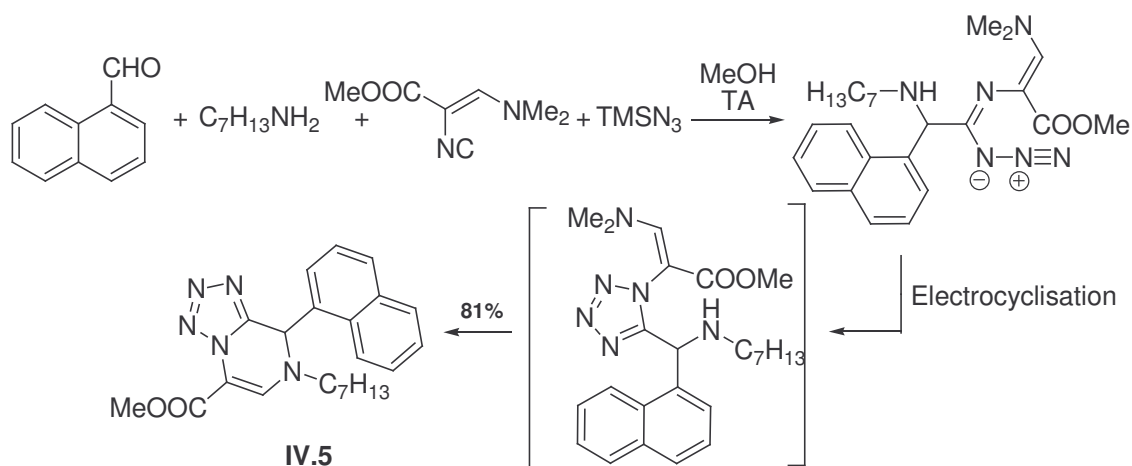


Schéma IV.5. Synthèse d'un tétrazole bicyclique par un tandem U-4CR / Addition 1,4 et β-élimination

Parallèlement, en utilisant l'acide thiocarboxylique et le méthyl β-(N,N-diméthylamino)-α-isocyanoacrylate, Dömling a décrit une synthèse efficace de thiozoles fonctionnalisés IV.6 en suivant une séquence similaire (Schéma IV.6.).^{30, 77}

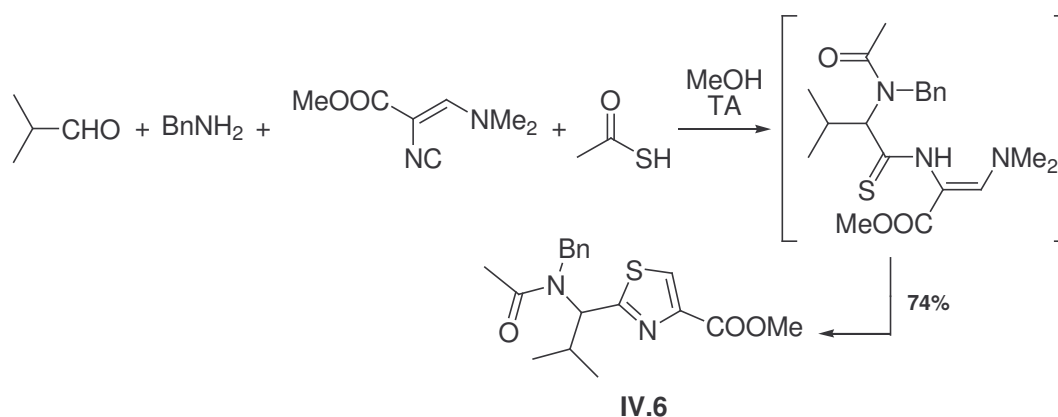


Schéma IV.6. Synthèse de thiozoles par un tandem U-4CR / Addition 1,4 et β-élimination

U-4CR / Lactamisation

Hulme a décrit plusieurs synthèses *one-pot* de 7,8-dihydro-tétrazole[1,5-a]pyrazin-6-ones IV.7 par un couplage U-4CR avec l'isocyanoacétate de méthyle, suivi d'une réaction de lactamisation (Schéma IV.7.).⁷⁸

⁷⁷ Kolb, J.; Beck, B.; Dömling, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6897-6901.

⁷⁸ Nixey, T.; Kelly, M.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8729-8733.

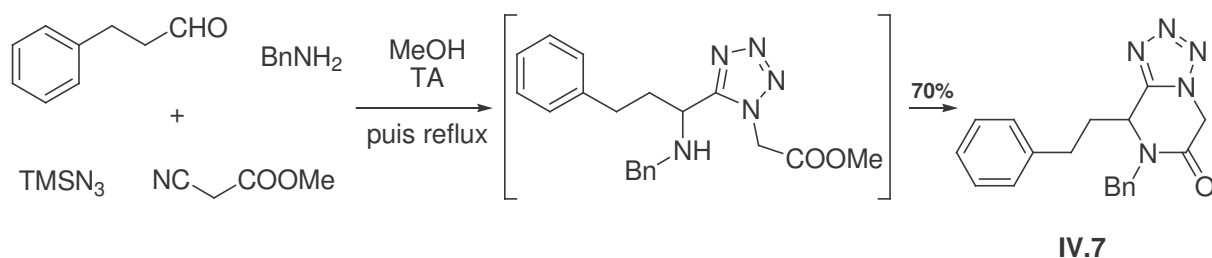
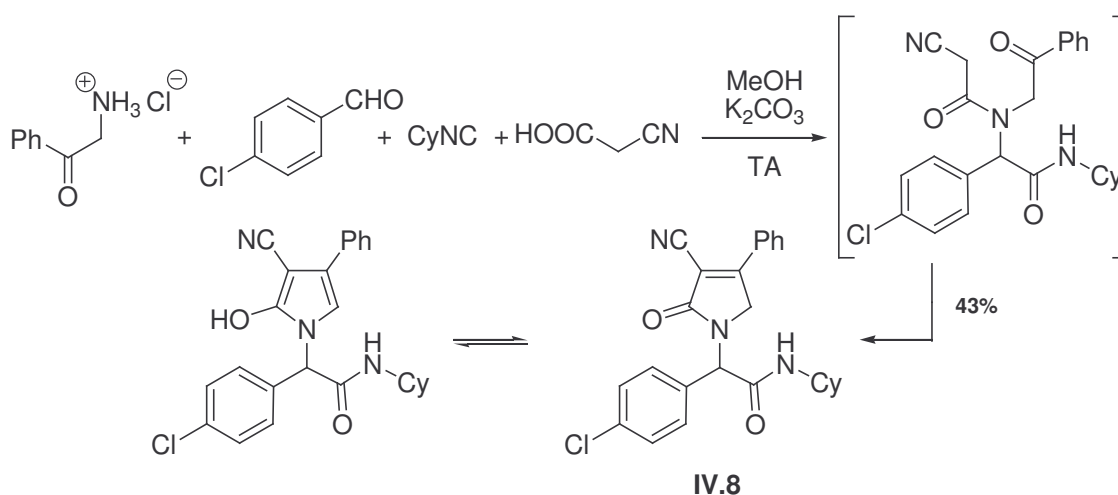


Schéma IV.7. Synthèse d'une tétrazole pipérazinone par un tandem U-4CR / lactamisation

U-4CR / Knoevenagel

Marcaccini a présenté la synthèse de pyrrole-2-(1*H*)-ones⁷⁹ et de quinoléine-2-(1*H*)-ones⁸⁰ par combinaison entre un couplage U-4CR et une cyclisation de Knoevenagel. La réaction réalisée, par exemple, en présence d'un chlorhydrate de phénacylamine et d'acide cyanoacétique dans le méthanol en présence de carbonate de potassium, conduit au pyrrole **IV.8** en équilibre avec sa forme tautomère (Schéma IV.8.).

Schéma IV.8. Synthèse d'un pyrrole-2-(1*H*)-one par un tandem U-4CR / Knoevenagel**U-4CR / Diels-Alder**

De nombreuses synthèses élégantes de tricycles par combinaison entre le couplage de Ugi et la cycloaddition de Diels-Alder ont été décrites par Paulvannan (exemple : voir le schéma II.21.)⁵⁰. Ainsi, le tricycle **IV.9** est formé par le couplage entre l'acide acrylique, le

⁷⁹ Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R.; Torroba, T. *Heterocycles* **1999**, *50*, 463-467.

⁸⁰ Marcaccini, S.; Pepino, R.; Pozo, M. C.; Basurto, S.; Garcia-Valverde, M.; Torroba, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3999-4001.

benzylisonitrile, la benzylamine et un pyrrole carboxaldéhyde dans le méthanol formant un triène, qui chauffé à 120°C dans le DMSO subit la cycloaddition [4+2] (Schéma IV.9.).⁸¹

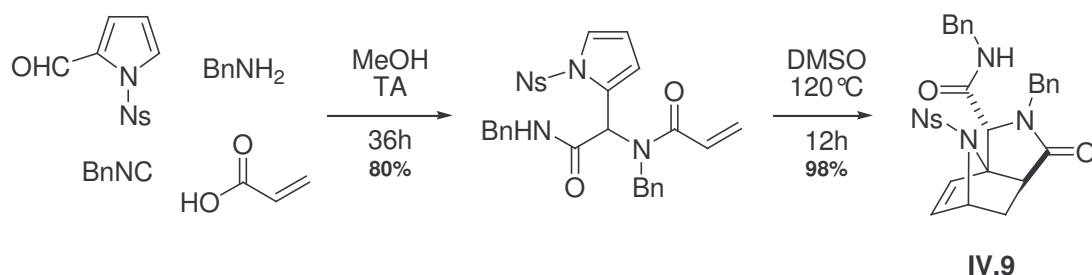


Schéma IV.9. Synthèse d'un tricycle par un tandem U-4CR / Diels-Alder

U-4CR / Wittig

En utilisant des phosphono-acides, des post-condensations de type Horner-Wadsworth-Emmons (ou Wittig) peuvent avoir lieu. La synthèse de l'acide dihydro-1*H*-pyrrol-2-carboxylique amide **IV.10** a ainsi été réalisée par Dömling à l'aide d'un couplage entre l'acide phosphonoacétique et un dérivé du glyoxal, formant l'adduit de Ugi, qui cyclise spontanément (Schéma IV.10.).⁸²

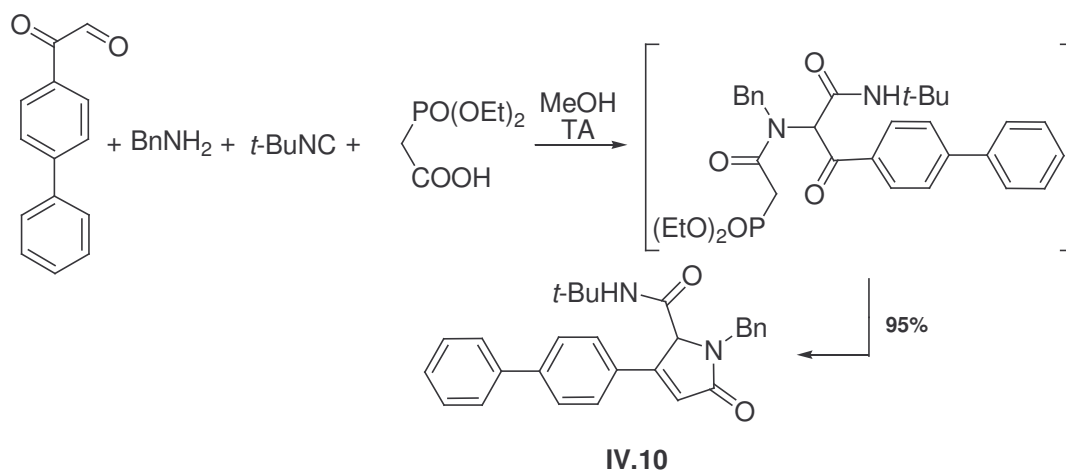


Schéma IV.10. Synthèse d'une pyrrolidinone par un tandem U-4CR / Wittig

⁸¹ Paulvannan, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1207-1214.

⁸² Beck, B.; Picard, A.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 39-42.

U-4CR / Heck

De nombreux systèmes hétérocycliques ont été obtenus par combinaison du couplage U-4CR et d'une réaction intramoléculaire de type Heck (exemple : voir Schéma II.15.)⁴⁵. Ainsi, la réaction en présence d'allylamine et d'acide *ortho*-iodobenzoïque, fournit, dans le méthanol, l'adduit de Ugi qui réagit par la suite suivant une cyclisation catalysée au palladium, générant le dérivé isoquinoléin-1*H*-one **IV.11** (Schéma IV.11.).⁸³

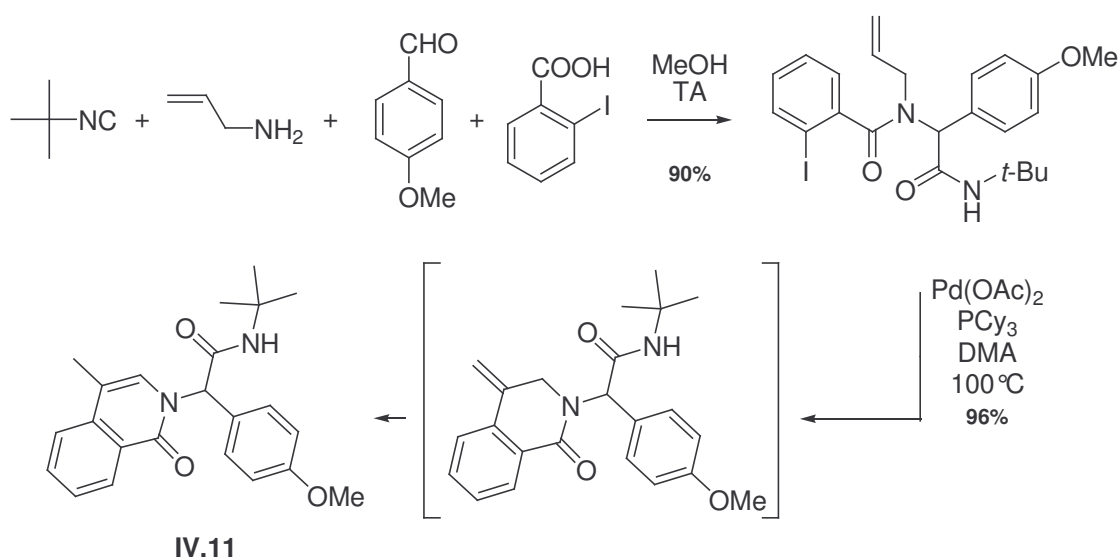


Schéma IV.11. Synthèse d'isoquinoléinones par un tandem U-4CR / Heck

U-4CR / RCM

La réaction de métathèse cyclisante (RCM : Ring Closing Metathesis) a montré un important potentiel d'application en synthèse organique. Couplée aux réactions multicomposant avec des composés insaturés, elle a fait l'objet de nombreux travaux, en particulier pour synthétiser des lactames.⁸⁴ Ainsi, la synthèse du lactame bicyclique **IV.12** est obtenue par le couplage entre un céto-acide insaturé et l'allylamine, conduisant à un adduit qui, cyclise en présence d'un carbène au ruthénium (Schéma IV.12.).⁸⁵

⁸³ Xiang, Z.; Luo, T.; Lu, K.; Cui, J.; Shi, X.; Fathi, R.; Chen, J.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3155-3158.

⁸⁴ a) Oikawa, M.; Naito, S.; Sasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4753-4767. b) Gracias, V.; Gasielki, A. F.; Djuric, S. W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3183-3186. c) Beck, B.; Larbig, G.; Mejat, B.; Magnin-Lachaux, M.; Picard, A.; Hardtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1047-1050. d) Piscopio, A. D.; Miller, J. F.; Koch, K. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8189-8198.

⁸⁵ Krelaus, R.; Westermann, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5987-5990.

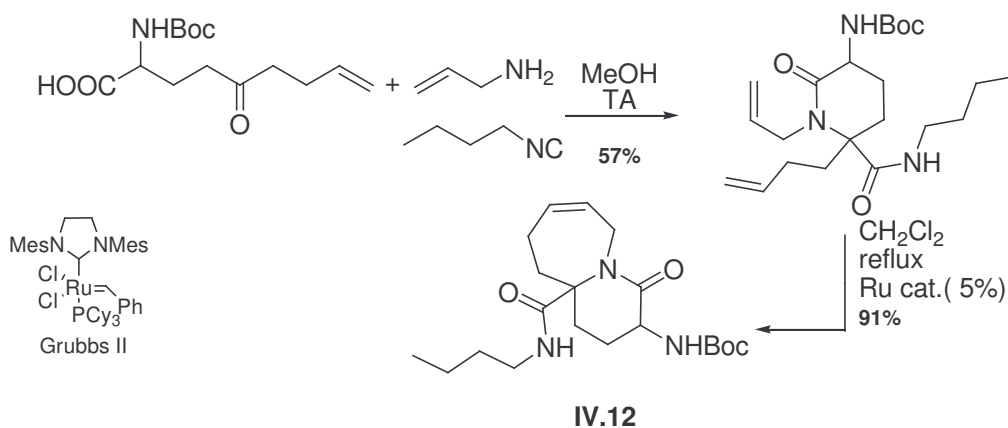


Schéma IV.12. Synthèse d'un lactame bicyclique par un tandem U-4CR / RCM

De même, le lactame à 9 chaînons **IV.13** est synthétisé lors de la réaction de métathèse de l'adduit de Ugi préparé entre la hex-5én-2-one et un isonitrile possédant une chaîne insaturée (Schéma IV.13.).⁸⁶

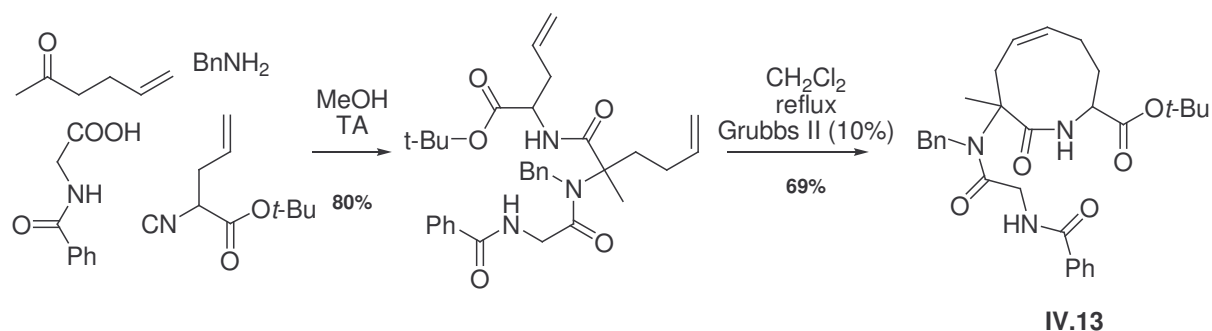


Schéma IV.13. Synthèse d'un lactame à 9 chaînons par un tandem U-4CR / RCM

Ces quelques exemples de réactions de post-condensations sur la réaction de Ugi ont permis d'augmenter le potentiel synthétique de ce couplage. C'est dans ce contexte que nous avons souhaité étudier ce type de transformations sur des adduits obtenus lors de la réaction de Ugi-Smiles, afin d'obtenir, en un minimum d'étapes, des structures hétérocycliques assez complexes. Au début de ces recherches, nous nous sommes principalement intéressés à valoriser l'originalité qu'offre la présence du noyau aromatique.

⁸⁶ a) Banfi, L.; Basso, A.; Guanti, G.; Riva, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7655-7658. b) Basso, A.; Banfi, L.; Riva, R.; Guanti, G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8830-8837.

IV.3 Post-condensations et couplage Ugi-Smiles

1. Synthèse de 3,4-dihydroquinoxalinones⁸⁷

Au début de ces travaux, nous avons souhaité exploiter la présence du groupement nitro sur les adduits *N*-arylaminoamides obtenus à partir de l'*ortho*-nitrophénol. En effet, la réduction de ce groupe, suivie d'une cyclisation en milieu acide de l'aniline formée sur l'amide, permettrait d'envisager la synthèse de composés de type 3,4-dihydroquinoxalin-2(*1H*)-one (Schéma IV.14.).

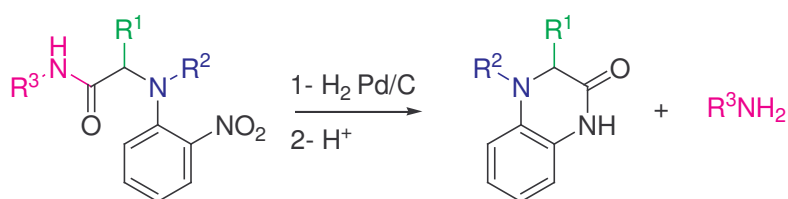


Schéma IV.14. Séquence hydrogénolyse / cyclisation acide à partir d'adduits de Ugi-Smiles

Le premier essai a été réalisé avec le *N*-arylaminoamide **II.10** préparé avec le cyclohexylisonitrile et l'*ortho*-nitrophénol. L'hydrogénolyse de cet adduit dans le méthanol en présence d'une quantité catalytique de Pd/C (10%), sous atmosphère d'hydrogène et à température ambiante, conduit à l'aniline correspondante au bout de 12 heures. Cette amine traitée par une quantité catalytique d'acide *para*-toluène sulfonique (10%), dans le méthanol à température ambiante durant 24 heures, cyclise pour donner la 3,4-dihydroquinoxalin-2-(*1H*)-one **IV.14**, après élimination de la cyclohexylamine, avec un rendement de 80% sur deux étapes (Schéma IV.15.).

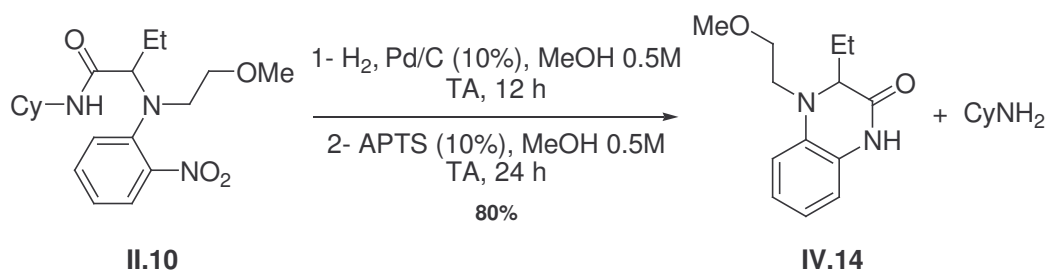


Schéma IV.15. Synthèse de la 3,4-dihydroquinoxalinone **IV.14**

⁸⁷ El Kaïm, L.; Gizzy, M.; Grimaud, L.; Oble, J. *Heterocycle* **2007**, accepté.

Par la suite, nous avons généralisé cette séquence aux différents composés *N*-arylaminoamides synthétisés à partir de l'*ortho*-nitrophénol et différents isonitriles. Ainsi, les adduits **II.11**, **II.20** et **II.21**, testés dans les mêmes conditions réactionnelles, ont conduit aux quinoxalinones correspondantes **IV.15**, **IV.16** et **IV.17** avec de bons rendements (Schéma IV.16.).

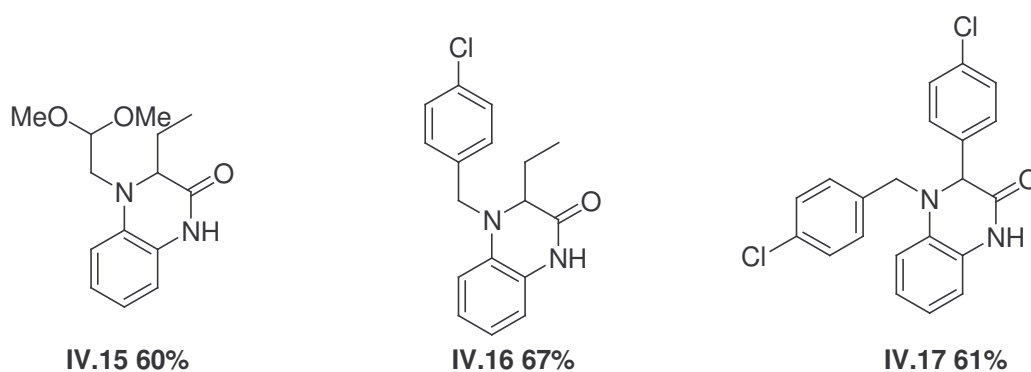


Schéma IV.16. Résultats de la synthèse des 3,4-dihydroquinoxalinones **IV.15**, **IV.16** et **IV.17**

L'adduit de Ugi-Smiles **II.18** dérivé du *tert*-butylisonitrile, quant à lui, traité selon une séquence analogue, n'a pas conduit au composé bicyclique, probablement en raison de l'encombrement stérique du groupe *tert*-butyle empêchant la cyclisation de l'aniline sur l'amide. Toutefois, seul le produit réduit a été isolé avec un rendement non optimisé de 68% (Schéma IV.17.).

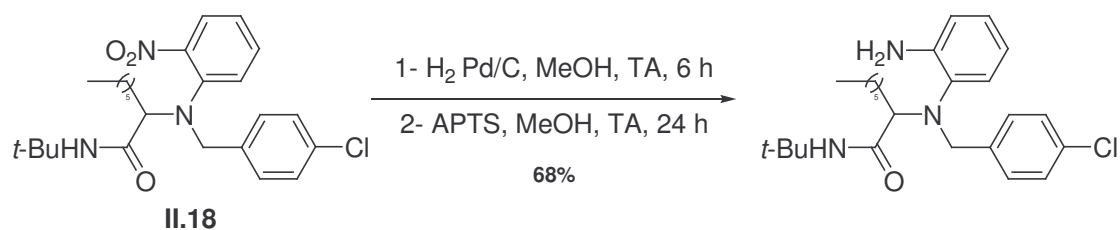


Schéma IV.17. Séquence hydrogène / cyclisation acide du *N*-arylaminoamide **II.18**

Nous avons alors entrepris d'étendre cette synthèse aux adduits préparés avec des phénols hétérocycliques comme les 2-aminopyridines **III.3** et **III.4** synthétisées à partir de la 2-hydroxy-3-nitropyridine et du cyclohexylisonitrile. Dans les conditions d'hydrogène et de cyclisation acide, les pyrido-pipérazinones **IV.18** et **IV.19** ont alors été isolées avec des rendements respectifs de 53% et 55% (Schéma IV.18.).

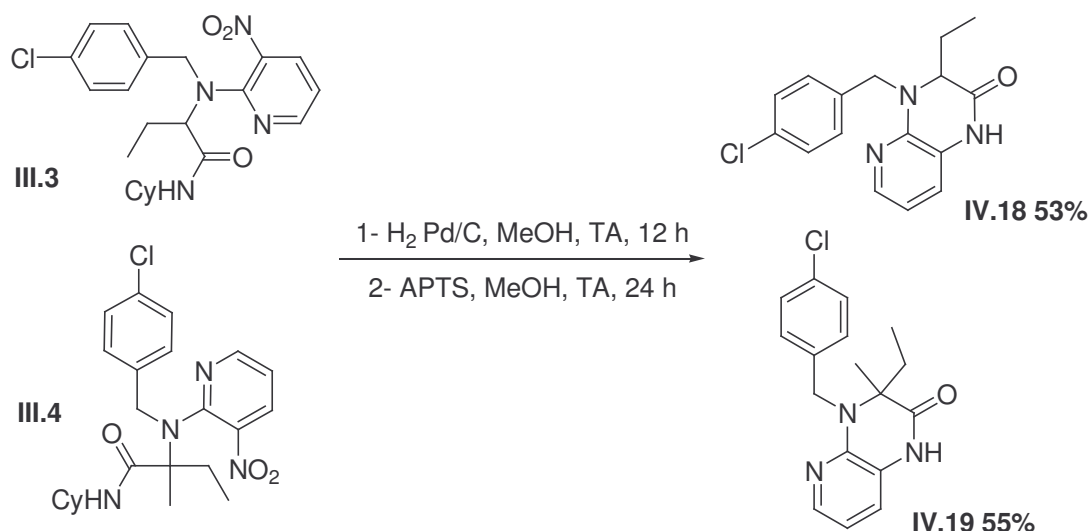
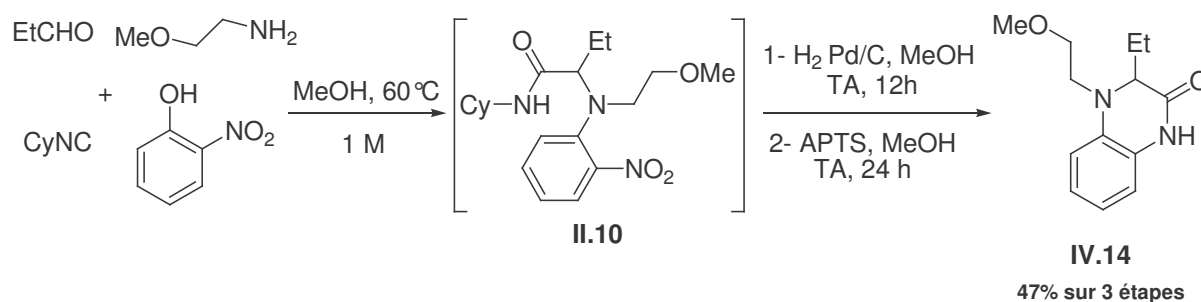
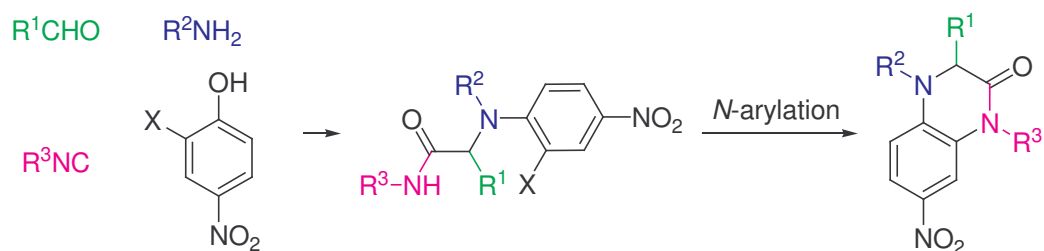


Schéma IV.18. Synthèse des pyrido-pipérazinones IV.18 et IV.19

Nous avons enfin étudié la possibilité d'obtenir ces hétérocycles suivant une procédure *one-pot* sans isoler l'adduit de Ugi-Smiles. Dans un premier temps, un couplage est réalisé entre l'*ortho*-nitrophénol, le propionaldéhyde, la méthoxyéthylamine et le cyclohexylisonitrile dans le méthanol à 60°C. Ensuite, lorsque le phénol est totalement consommé, l'hydrogénolyse, puis la cyclisation en milieu acide sont effectuées, conduisant à la quinoxalinone IV.14 avec un rendement de 47% sur trois étapes (Schéma IV.19.).

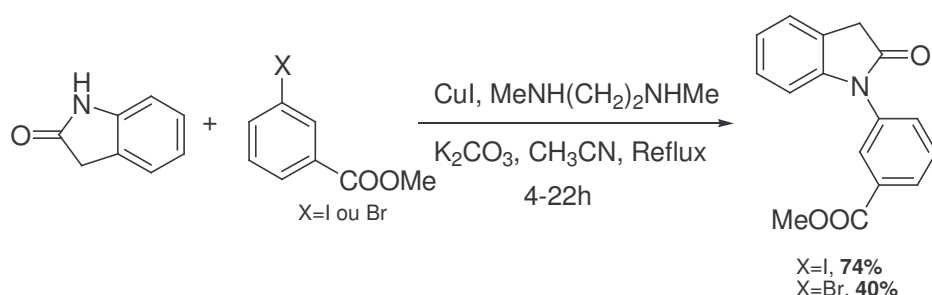
Schéma IV.19. Synthèse *one-pot* de la 3,4-dihydroquinoxalinone IV.14

Une synthèse efficace de dérivés de type quinoxalinone et pyrido-pipérazinone a donc été développée. Toutefois, cette méthodologie entraîne la perte du fragment correspondant initialement à l'isonitrile, ce qui ramène cette synthèse hétérocyclique à un couplage à trois composants. Ainsi, afin de conserver la diversité structurale offerte par le couplage Ugi-Smiles, nous avons envisagé une nouvelle voie de synthèse de ces quinoxalinones. Une réaction de *N*-arylation intramoléculaire de l'amide sur un noyau aromatique convenablement fonctionnalisé pourrait permettre d'obtenir ces structures hétérocycliques (Schéma IV.20.).

Schéma IV.20. Couplage Ugi-Smiles / *N*-arylation intramoléculaire

Dans la littérature, il existe de nombreux exemples de réactions de *N*-arylations d'amide catalysées par du palladium⁸⁸ ou plus couramment par du cuivre⁸⁹. Toutefois, nous allons principalement nous concentrer sur les réactions catalysées par du cuivre.

Ainsi, le couplage entre un bromure ou un iodure d'aryle et une indolinone a été décrit au reflux de l'acétonitrile en présence d'iodure de cuivre, de *N,N'*-diméthyléthylène diamine et de carbonate de potassium (Schéma IV.21.).⁹⁰

Schéma IV.21. *N*-arylations d'oxindoles catalysées au cuivre

De même, une synthèse de 2-alkylaminobenzo[b]furane a été réalisée par une réaction intramoléculaire du (2-bromophényl) acétamide, catalysée par le cuivre dans l'acétonitrile

⁸⁸ a) Poondra, R. R.; Tumer, N. *J. Org. Lett.* **2005**, *7*, 863-866. b) Furuta, T.; Kitamura, Y.; Hashimoto, A.; Fujii, S.; Tanaka, K.; Kan, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 183-186. c) Carril, M.; SanMartin, R.; Dominguez, E.; Tellitu, I. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 690-702. d) Xu, X. J.; Zong, Y. X. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 129-132.

⁸⁹ a) Pour une revue récente voir la chapitre 2: Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Coordination Chemistry Reviews* **2004**, *248*, 2337-2364. b) Okano, K.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7136-7137. c) Shafir, A.; Lichtor, A. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3490-3491. d) Klapars, A.; Antilla, J. C.; Huang, X. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7727-7729. e) Klapars, A.; Huang, X. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7421-7729. f) Padwa, A.; Crawford, K. R.; Rashatasakhon, P.; Rose, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2609-2617.

⁹⁰ Phillips, D. P.; Hudson, A. R.; Nguyen, B.; Lao, T. L.; McNeill, M. H.; Dalgard, J. E.; Chen, J. H.; Penuliar, R. J.; Miller, T. A.; Zhi, L. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7137-7138.

chauffé à l'aide de micro-ondes, en présence de *L*-proline et de phosphate de potassium (Schéma IV.22.).⁹¹

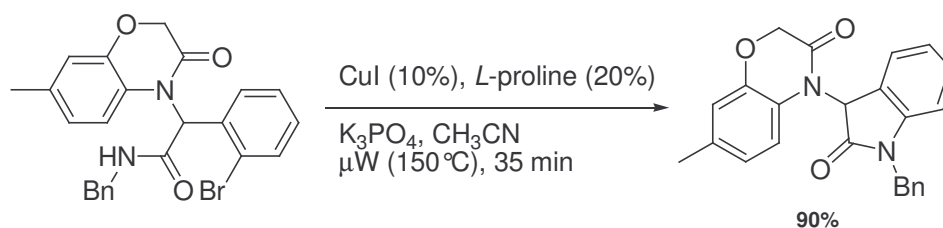


Schéma IV.22. *N*-arylations intramoléculaires catalysées par le cuivre

Les nombreux exemples décrits sur la réaction de *N*-arylation d'amide permettent de mieux appréhender les conditions réactionnelles nécessaires pour réaliser une telle réaction, à savoir l'utilisation d'iodure de cuivre en présence d'un ligand diamine et le choix d'un solvant polaire tel que l'acétonitrile. De plus, ce couplage est efficace uniquement à des températures élevées voire avec des micro-ondes. Par ailleurs, cette séquence nécessite des aromatiques substitués par un atome d'iode ou de brome, les aryles qui possèdent un atome de chlore semblent peu réactifs.

Toutefois, ayant obtenu de manière efficace le *N*-arylaminoamide **II.30** à partir du 2-chloro-4-nitrophénol, un premier essai a été effectué sur cet adduit chloré, au reflux de l'acétonitrile, en présence d'iodure de cuivre (10%), de *L*-proline (20%) et d'un équivalent phosphate de potassium. Comme on pouvait s'y attendre, aucun produit bicyclique n'a pu être isolé du mélange réactionnel (Schéma IV.23.).

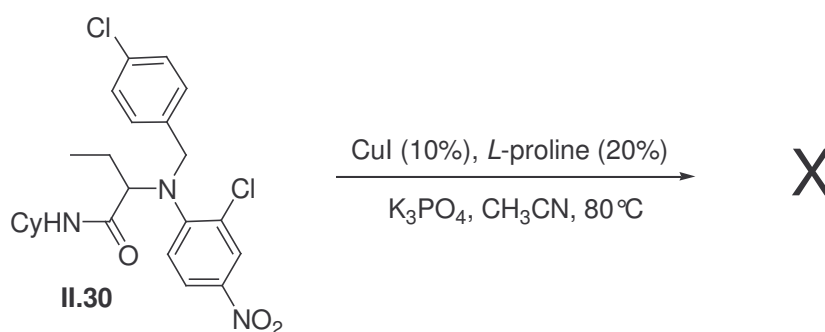


Schéma IV.23. *N*-arylation intramoléculaire du *N*-arylaminoamide **II.30**

⁹¹ Feng, G.; Wu, J.; Dai, W. M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 401-404.

Etant donnée la nécessité d'utiliser des aromatiques bromés ou iodés, la synthèse de ces phénols halogénés correspondants a donc été envisagée. Toutefois, dans la littérature, il existe très peu de références concernant la formation de ces composés. Le dérivé bromé difficilement accessible, n'a donc pas été testé. Le dérivé iodo-phénol, quant à lui, a été préparé à partir du *para*-nitrophénol à température ambiante, en présence d'iodure de potassium, de diiode et d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 30%. Le 2-iodo-6-chloro-4-nitrophénol a également été synthétisé à partir du 2-chloro-4-nitrophénol dans l'eau à 100°C en présence de diiode et d'hydroxyde de sodium. (Schéma IV.24.)

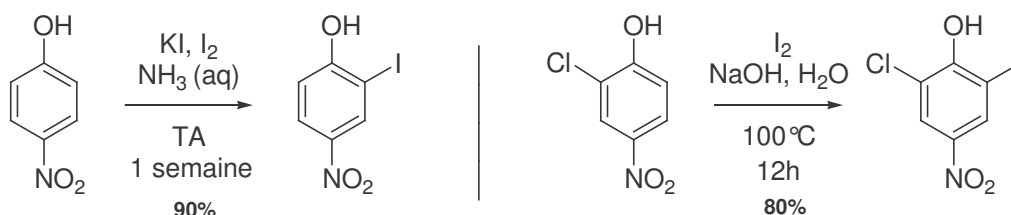


Schéma IV.24. Synthèses du 2-iodo-4-nitrophénol et du 2-iodo-6-chloro-4-nitrophénol

Malheureusement, les conditions classiques du couplage Ugi-Smiles, à savoir le méthanol ou le toluène, n'ont donné aucun résultat probant avec ces iodo-phénols. Une mise au point des conditions, réalisée au sein du laboratoire, a montré qu'un mélange toluène / eau (9/1) avec un équivalent de chlorure d'ammonium,⁹² chauffé à 100°C, permettait d'obtenir les *N*-arylaminoamides avec de bons rendements en présence d'aldéhydes aliphatiques ou aromatiques, d'amines primaires et d'isonitriles (Schéma IV.25.). Les résultats obtenus lors du couplage Ugi-Smiles avec le 2-iodo-4-nitrophénol et le 2-iodo-6-chloro-4-nitrophénol sont rassemblés dans le tableau IV.1.

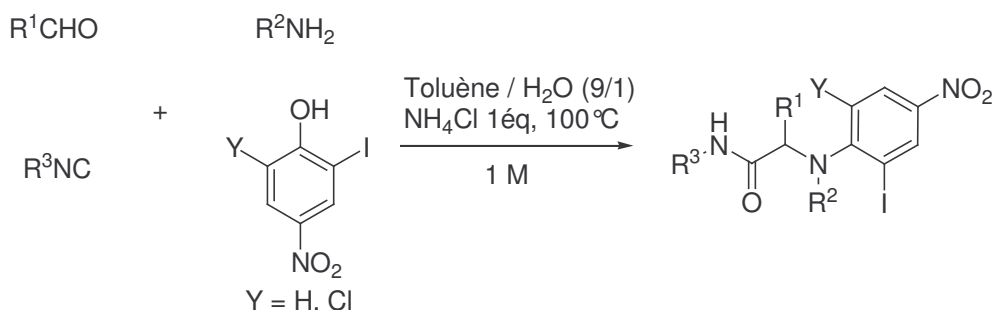


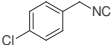

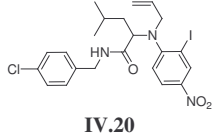



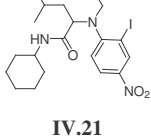

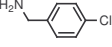
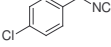

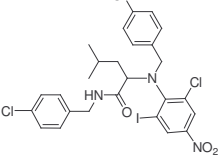
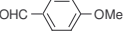

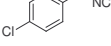

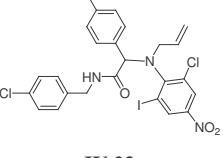


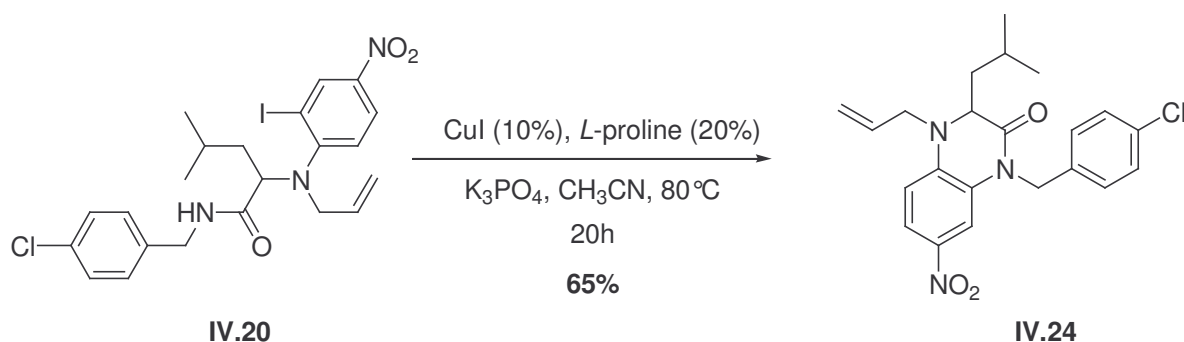
Schéma IV.25. Couplage Ugi-Smiles avec le 2-iodo-4-nitrophénol et le 2-iodo-6-chloro-4-nitrophénol

⁹² L'ajout d'un additif NH_4Cl lors d'un couplage de Ugi a été rapporté comme pouvant améliorer les rendements : voir référence ^{27b}.

Tableau IV.1 Résultats du couplage Ugi-Smiles avec le 2-iodo-4-nitrophénol et le 2-iodo-6-chloro-4-nitrophénol

Entrée	R ¹ CHO	R ² NH ₂	R ³ NC	Phénol	Produit Ugi-Smiles	Rendement
1					 IV.20	13 h, 64%
2			CyNC		 IV.21	20 h, 24%
3					 IV.22	20 h, 80%
4					 IV.23	3 j, 74%

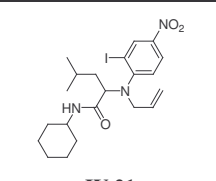
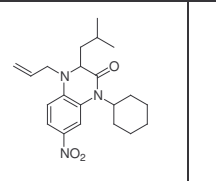
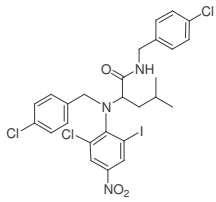
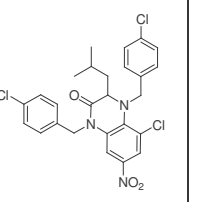
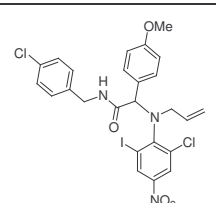
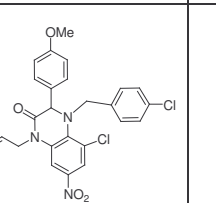
La réaction d'amidation intramolécule a tout d'abord été testée sur l'adduit **IV.20** au reflux de l'acétonitrile, en présence d'iodure de cuivre (10%), de *L*-proline (20%) et d'un équivalent phosphate de potassium. Au bout de 20 heures, la quinoxalinone **IV.24** a été isolée avec un rendement de 65% (Schéma IV.26.).

**Schéma IV.26.** Amidation intramolécule de *N*-arylaminoamide **IV.20**

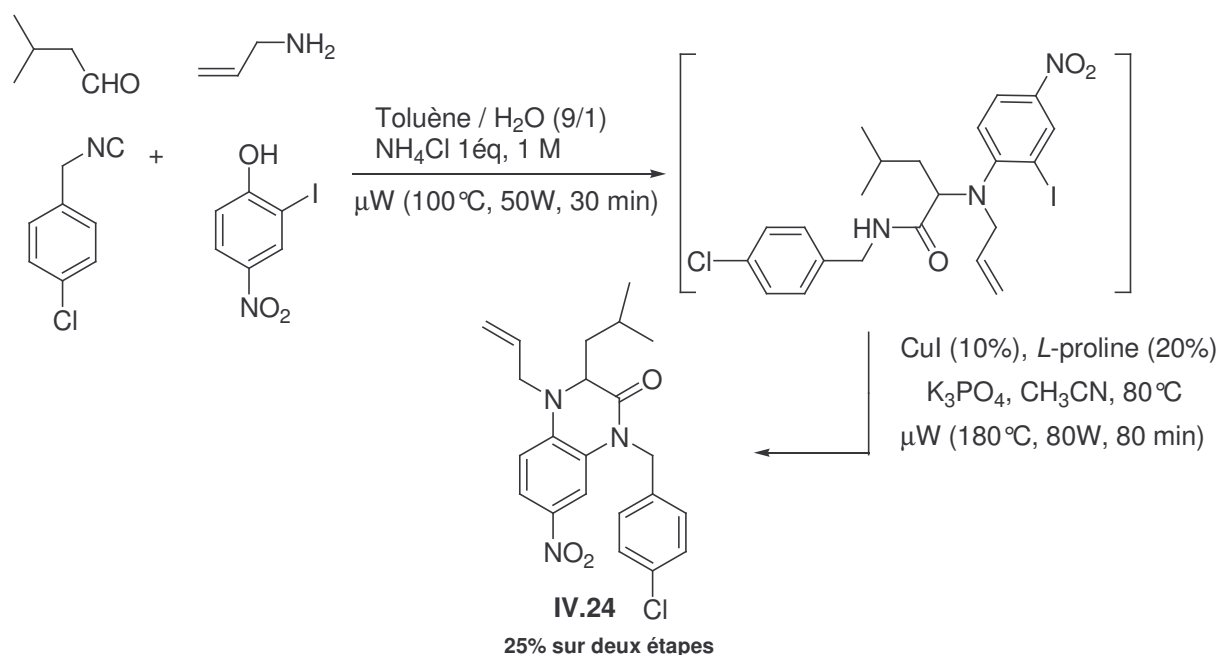
Cette étape a aussi été réalisée à l'aide de micro-ondes, en chauffant le milieu à 180°C durant 70 minutes, avec un rendement de 62%. Nous avons pu noter que la *N*-arylation

réalisée aux micro-ondes est plus rapide, mais conduit à une réaction moins propre. Par ailleurs, aucune amélioration de rendement n'a été obtenue en utilisant du carbonate de potassium. Par conséquent, l'ensemble des exemples de cyclisation a été effectué dans l'acétonitrile à 80°C avec un équivalent de phosphate de potassium. Des rendements allant de 45% à 61% ont ainsi été obtenus après cyclisation de l'amide sur le carbone aromatique iodé. Les résultats des quinoxalinones obtenues sont réunis dans le tableau IV.2.

Tableau IV.2 *N*-arylations d'adduits de Ugi-Smiles obtenus avec des iodo-phénols

Entrée	Adduit Ugi-Smiles	Temps	Quinoxalinone	Rendement
1	 IV.21	16h	 IV.25	61%
2	 IV.22	18h	 IV.26	55%
3	 IV.23	2j	 IV.27	45%

Cette synthèse a été optimisée suivant une procédure *one-pot* à l'aide de micro-ondes. Dans un premier temps, le couplage Ugi-Smiles entre l'isovaléraldéhyde, l'allylamine, le 2-iodo-4-nitrophénol et le *para*-chlorobenzylisonitrile a été réalisé aux micro-ondes à 100°C, dans le mélange toluène/eau avec un équivalent de chlorure d'ammonium. Au bout de 30 minutes, une fois le phénol consommé, le milieu est concentré, puis mis en solution dans l'acétonitrile en présence d'iodure de cuivre (10%), de *L*-proline (20%) et d'un équivalent phosphate de potassium. Enfin, après 80 minutes d'un chauffage à 180°C, la quinoxalinone **IV.24** a été isolée avec 25% de rendement (Schéma IV.27.).

Schéma IV.27. Procédure *one-pot* du tandem couplage Ugi-Smiles / *N*-arylation

L'utilisation des iodo-nitrophénols dans la réaction de Ugi-Smiles s'est avérée efficace pour former des structures hétérocycliques de type 3,4-dihydro-7-nitroquinoléinone avec de bons rendements, en gardant le degré de diversité obtenu lors du couplage.

L'utilisation de la réaction Ugi-Smiles couplée à un tandem réduction / cyclisation en milieu acide ou à une étape de *N*-arylation d'amide a permis de réaliser de manière efficace la synthèse de dérivés de type 3,4-dihydroquinoléinone. Par ailleurs, nous avons montré que ces deux synthèses hétérocycliques pouvaient être réalisées en un seul pot.

2. Application à la synthèse de macrocycles

De part leur présence dans la nature et leurs structures tridimensionnelles intrinsèques, les macrocycles trouvent de nombreuses applications dans le développement de médicaments, la science des matériaux et la chimie supramoléculaire.⁹³ Il n'est donc pas surprenant que le défi représenté par la macrocyclisation ait attiré l'attention de nombreux chimistes.⁹⁴ Dans ce

⁹³ a) Shu, Y. Z. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1053-1071. b) Raymo, F. M.; Stoddart, J. F. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1643-1663.

⁹⁴ a) Wang, H.; Wulff, W. D.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9862-9863. b) Carbonnelle, A. C.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3477-3480. c) Moretto, A. F.; Zhang, H. C.; Maryanoff, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3157-3158. d) Spring, D. R.; Krishnan, S.; Blackwell, H. E.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1354-1363; e) Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3224-3225.

contexte de recherche, l'utilisation des réactions multicomposant est un excellent moyen pour accéder à des structures complexes, tout en limitant le nombre d'étapes. Ainsi, plusieurs synthèses de structures macrocycliques ont été décrites avec des MCR, comme par exemple lors d'un processus Ugi / RCM développé par Dömling.⁹⁵

La synthèse de structures macrocycliques a donc été envisagée à partir de deux couplages Ugi-Smiles simultanés, effectués sur un dialdéhyde en présence d'allylamine, conduisant à un composé diénique, dont la fermeture pourrait être envisagée via une réaction de métathèse cyclisante (Schéma IV.28.).

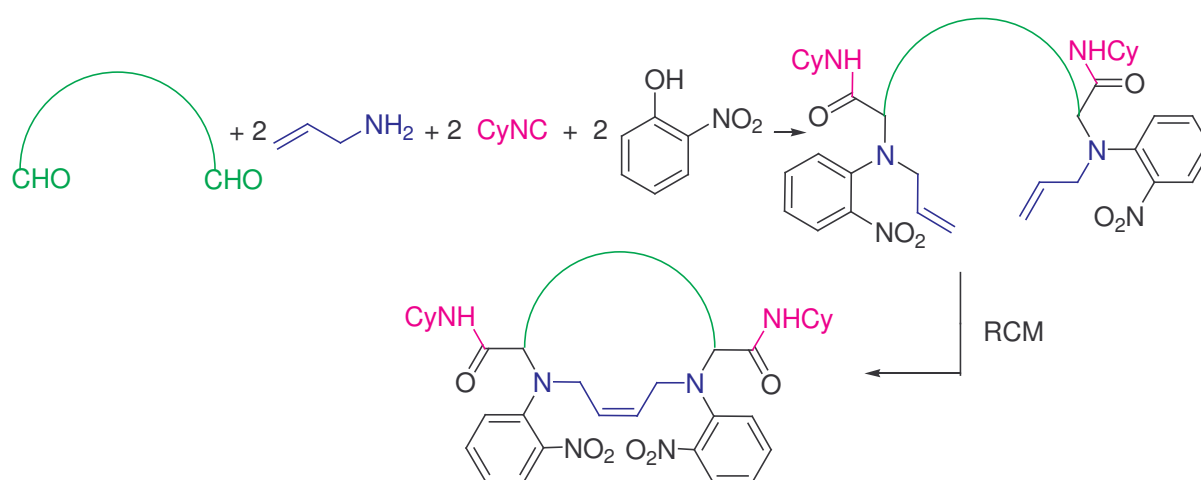


Schéma IV.28. Synthèse de macrocycles par un tandem Ugi-Smiles avec un dialdéhyde / RCM

Un premier essai a été effectué avec le succinaldéhyde. Mais lors de la réaction de Ugi-Smiles en présence d'allylamine, de cyclohexylisocyanure et d'*ortho*-nitrophénol, aucun produit de couplage n'a été isolé du mélange réactionnel complexe (Schéma IV.29.).

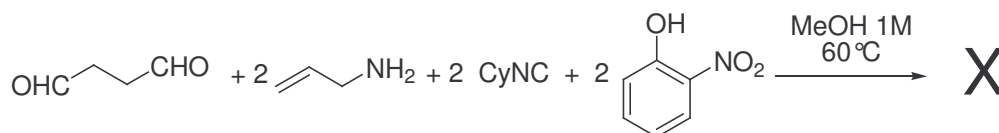


Schéma IV.29. Couplage Ugi-Smiles avec le succinaldéhyde

Le couplage avec le téréphthalaldéhyde a ensuite été effectué dans le méthanol en présence d'allylamine (2 éq), de cyclohexylisocyanure (2 éq) et d'*ortho*-nitrophénol (2 éq). Au

⁹⁵ Beck, B.; Larbig, G.; Bejat, B.; Magnin-Lachaux, M.; Picard, A.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1047-1050.

bout de 20 heures, à 60°C, le produit attendu **IV.28** est obtenu avec un rendement moyen de 18% (Schéma IV.30.).

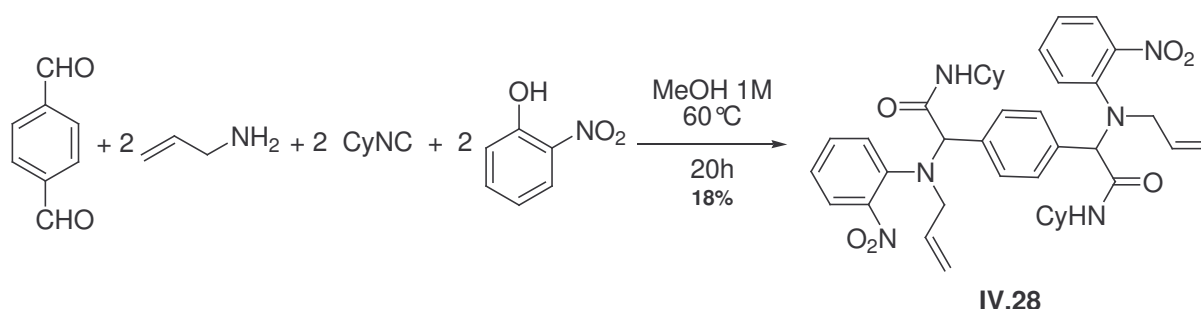


Schéma IV.30. Couplage Ugi-Smiles avec le téréphthalaldéhyde

La réaction de métathèse cyclisante a été mise en œuvre, par la suite, en présence de 10% de catalyseur de seconde génération de Hoveyda-Grubbs dans le toluène à une concentration de 0.5M. Malheureusement, à température ambiante ou au reflux, aucun produit cyclique n'est obtenu, probablement parce que le système est trop tendu pour que la RCM puisse avoir lieu (Schéma IV.31.). En outre, aucune trace de dimère n'a pu être détectée à cette concentration.

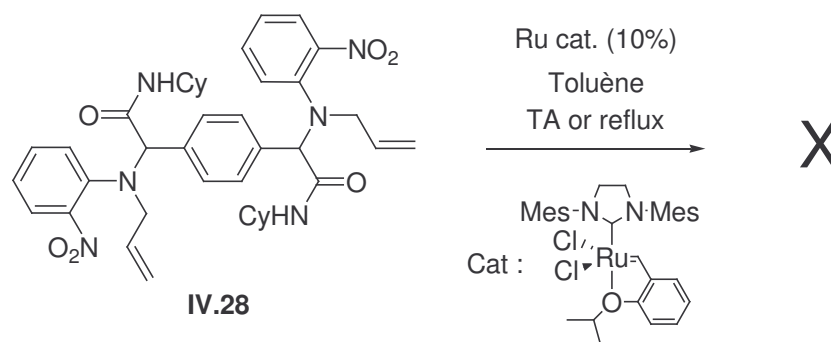


Schéma IV.31. Réaction de métathèse cyclisante de l'adduit de Ugi-Smiles **IV.28**

Afin de diminuer la tension du macrocycle, l'utilisation de l'isophthalaldéhyde a été envisagée. Le couplage en présence d'allylamine (2 éq), de cyclohexylisocyanure (2 éq) et d'*ortho*-nitrophénol (2 éq), a conduit au bout de 24 heures au produit désiré **IV.29** avec un rendement convenable de 60%. Toutefois, là encore, la réaction de métathèse cyclisante en présence de 10% de catalyseur de seconde génération de Hoveyda-Grubbs n'a fourni aucun produit cyclique (Schéma IV.32.).

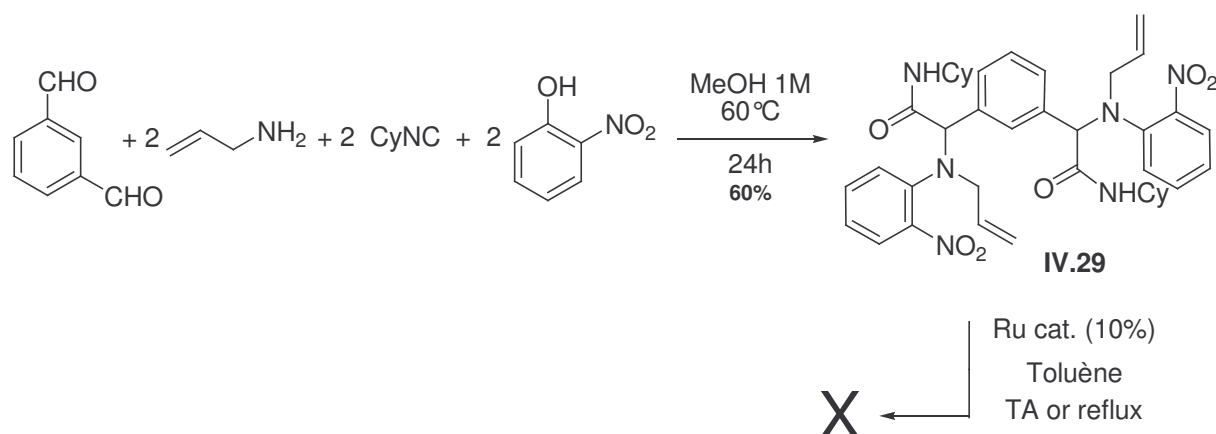


Schéma IV.32. Tandem Ugi-Smiles avec l' isophthalaldéhyde / RCM

Pour le moment, aucune structure macrocyclique n'a pu être obtenue par cette voie. Toutefois, d'autres composés dicarboxylés, possédant des espaceurs plus longs, peuvent être envisagés dans cette étude.

3. Cyclisation radicalaire avec les 2-aminopyridines

La chimie radicalaire impliquant des transferts de xanthates est extrêmement riche, ce domaine ayant principalement été développé par l'équipe de Zard. L'intérêt majeur de cette méthodologie réside dans la possibilité d'effectuer des additions sur des oléfines non activées. Différentes synthèses de produits naturels ainsi que la préparation de composés hétérocycliques d'intérêt pharmaceutique ont démontré l'efficacité de cette chimie.⁹⁶ Nous avons donc envisagé d'étendre le champ d'application de ces xanthates à la mise au point de nouvelles synthèses hétérocycliques à partir d'adduits de Ugi-Smiles.

Par ailleurs, au laboratoire, une combinaison entre le couplage de Ugi et des cyclisations ultérieures de xanthates a récemment été décrite. Ils ont démontré que lorsque la réaction de Ugi est effectuée en présence d'acide α -chloroacétique, l'addition de xanthogénate de potassium permet d'obtenir facilement des analogues de peptides greffés par un groupe xanthate qui, en utilisant l'allylamine comme substrat de départ, peuvent subir une

⁹⁶ a) Vargas, A. C.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Biorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6165-6173. b) Vargas, A. C.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3717-3719. c) Bacqué, E.; Pautrat F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 325-328. d) Miranda, L. D.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1135-1138.

cyclisation radicalaire intramoléculaire en présence de peroxyde de lauroyle, conduisant à des lactames à cinq chaînons (Schéma IV.33.).⁹⁷

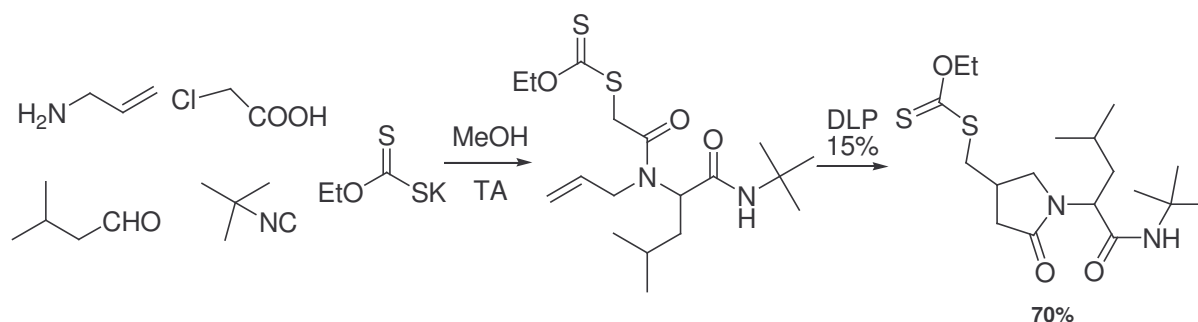


Schéma IV.33. Couplage de Ugi et cyclisation radicalaire d'un xanthate

Les structures hétérocycliques telles que les pyridines sont suffisamment activées pour subir des cyclisations radicalaires. Zard a ainsi décrit la synthèse de composés de type aza-indoline par addition radicalaire d'un xanthate sur le *N*-allyl-*N*-(6-chloropyridin-2-yl) acétamide dans le 1,2-dichloroéthane en présence de peroxyde de lauroyle, addition suivie d'une cyclisation sur l'hétérocyclique au reflux du chlorobenzène (Schéma IV.34.).⁹⁸

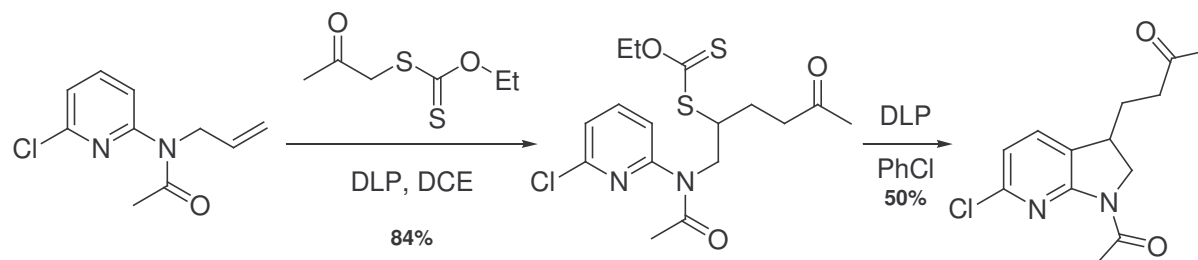


Schéma IV.34. Synthèse de aza-indolines par une séquence addition / cyclisation radicalaire

Nous avons alors imaginé ce type de cascade radicalaire sur les 2-aminopyridines préparées par la réaction Ugi-Smiles à partir des 2-hydroxypyridines. L'adduit **III.7** a ainsi été mis en solution dans le 1,2-dichloroéthane en présence de deux équivalents de xanthate de *S*-benzoylméthyle-*O*-éthyle. Le milieu a été chauffé à 100°C, et le peroxyde de lauroyle introduit par petites fractions de 5% jusqu'à une quantité stœchiométrique. Malheureusement, au bout de 24 heures de chauffage, aucun produit cyclique de type aza-indoline n'a été obtenu. Toutefois, nous avons isolé des traces de *N*-allyl-5-chloropyridin-2-amine issue d'une

⁹⁷ El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Miranda, L. D.; Vieu, E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8259-8261.

⁹⁸ a) Bacqué, E.; El Qacemi, M.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3671-3674. b) Ly, T. L.; Quiclet-Sire, B.; Sortais, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2533-2536.

fragmentation du produit de départ (Schéma IV.35.). Cet échec est vraisemblablement dû à l'absence de groupe acyle sur l'allylamine par comparaison avec le travail de Zard.

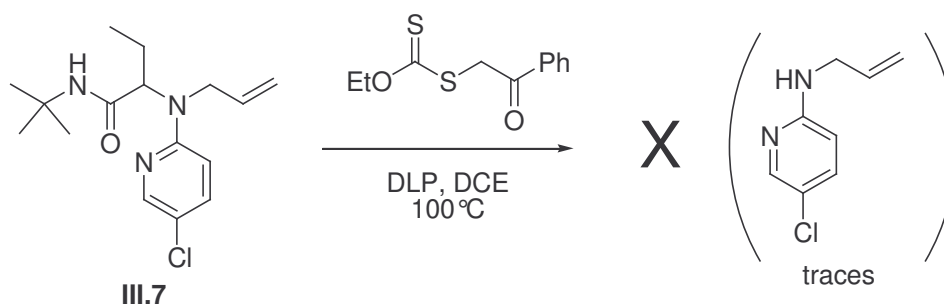


Schéma IV.35. Essai de cyclisation radicalaire sur le 2-hydroxypyridine **III.7**

4. Tandem Ugi-Smiles / RCM⁹⁹

En introduisant une oléfine sur les phénols de départ, nous avons envisagé de réaliser un tandem analogue au U-4CR / RCM.

L'utilisation du 2-allyl-4-nitrophénol, préparé par une réaction de Claisen à partir du *para*-nitrophénol, avait tout d'abord été envisagée dans ce tandem. Toutefois, aucun adduit de Ugi-Smiles n'avait pu être synthétisé à partir de ce phénol modifié (Schéma IV.36.).

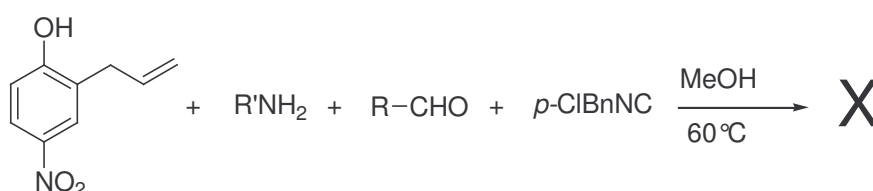


Schéma IV.36. Couplage Ugi-Smiles avec le 2-allyl-4-nitrophénol

Comme nous l'avons observé auparavant, un groupe alkyle en *ortho* de l'hydroxyle gêne ce couplage probablement à cause de l'encombrement stérique. Toutefois, si la chaîne alkyle possède un hétéroatome, le couplage redevient efficace. Nous avons donc pensé réaliser ce couplage avec un phénol *O*-allylé **IV.30**. Le *N*-arylaminoamide **IV.31** a ainsi été synthétisé dans le méthanol à 60°C en présence d'allylamine, de cyclopropylcarboxaldéhyde et de *para*-chlorobenzylisonitrile avec un bon rendement. Toutefois, la réaction de métathèse cyclisante a été testée dans le toluène ou le dichlorométhane, à température ambiante ou au

⁹⁹ El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72,5835-5838.

reflux, en présence de 10% de catalyseur de Hoveyda-Grubbs et aucun produit bicyclique n'a pu être isolé. Le mélange réactionnel complexe obtenu résulte probablement de l'existence de réactions d'isomérisations ou encore de la déprotection de l'éther allylé dans ces conditions (Schéma IV.37.).

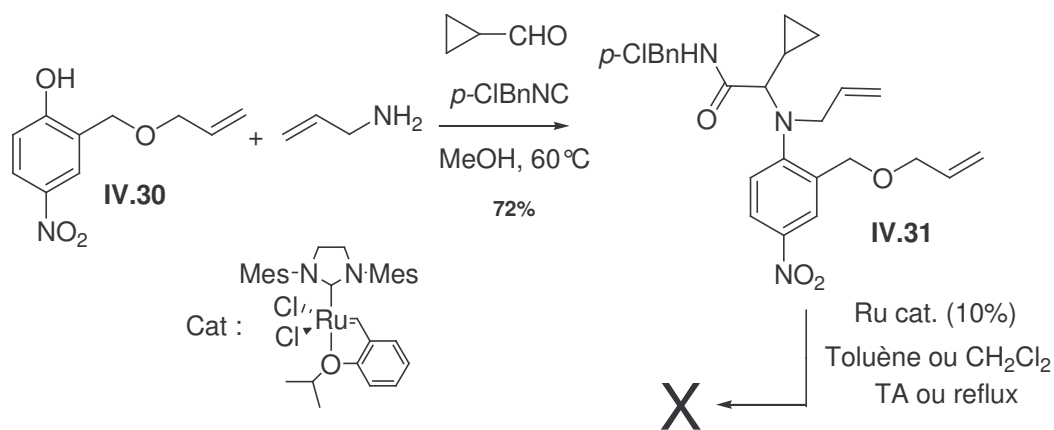


Schéma IV.37. Tandem MCR / RCM avec le phénol *O*-allylé IV.30

Une telle cascade a été étendue à des composés de type 4-hydroxypyrimidines substituées par une oléfine, aisément synthétisés à partir d'une amidine et du β -cétoester correspondant IV.32 fonctionnalisés obtenus par alkylation dans l'éthanol à 70°C. Ainsi, différentes 5-allyl et 5-homoallyl-4-hydroxypyrimidines ont pu être préformées avec de bons rendements (Schéma IV.38.).

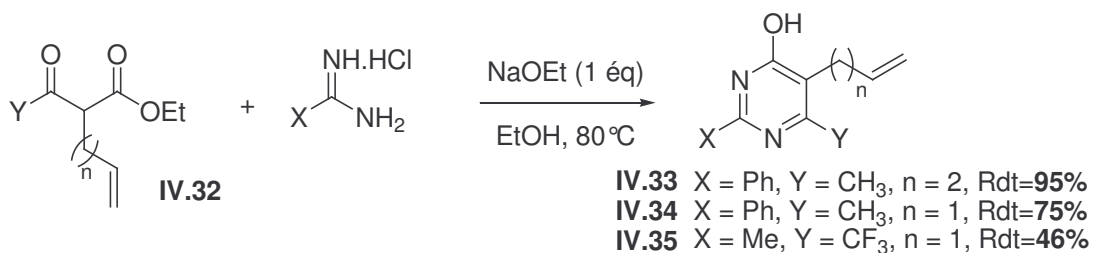


Schéma IV.38. Synthèse de 5-allyl et 5-homoallyl-4-hydroxypyrimidines

La 4-hydroxypyrimidine IV.36 substituée par un éthylénique est obtenue après isomérisation de la partie allyle de la pyrimidine IV.34 en présence de palladium, comme l'avait décrit Gross en 2003 (Schéma IV.39.).¹⁰⁰

¹⁰⁰ Gross, J. L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8563-8565.

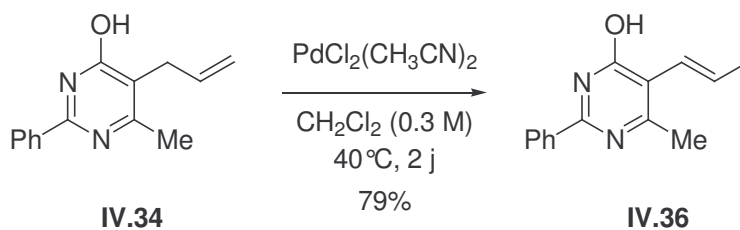


Schéma IV.39. Synthèse d'une 4-hydroxypyrimidine substituée par un éthylénique

Les 4-hydroxypyrimidines réagissent efficacement dans le couplage Ugi-Smiles dans le méthanol à une concentration de 1M, en chauffant le milieu à 60°C. Cependant, les pyrimidines **IV.33**, **IV.34**, **IV.35** et **IV.36** préparées préalablement ne réagissent pas dans ces conditions opératoires en présence d'allylamine. Des conditions de chauffage plus élevées, à savoir le toluène à 110°C, et une concentration de 3M sont nécessaires pour réaliser ce couplage de manière efficace. Après un chauffage durant plusieurs jours, les adduits de Ugi-Smiles sont obtenus avec de bons rendements (Schéma IV.40.). Les résultats sont rassemblés dans le tableau IV.3.

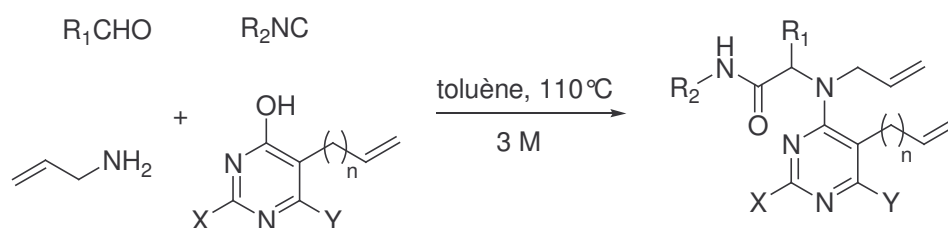


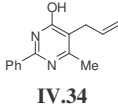
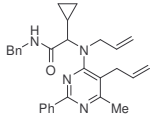

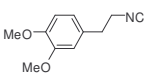

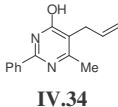
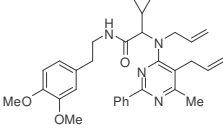


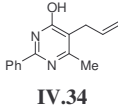
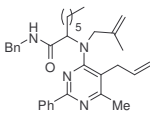


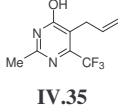
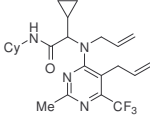


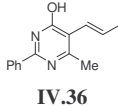
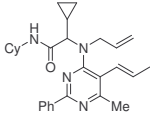


Schéma IV.40. Couplage Ugi-Smiles avec les 5-allyl et 5-homoallyl-4-hydroxypyrimidines

Tableau IV.3 Résultats du couplage Ugi-Smiles avec les 5-allyl et 5-homoallyl-4-hydroxypyrimidines

Entrée	R ¹ COH	R ² NC	Amine	Pyrimidine	Temps	Produit	Rendement
1		BnNC			4 j		62%
2		CyNC			4j		59%

3		BnNC		 IV.34	1j	 IV.39	70%
4				 IV.34	5j	 IV.40	69%
5		BnNC		 IV.34	4j	 IV.41	54%
6		CyNC		 IV.35	3j	 IV.42	52%
7		CyNC		 IV.36	3j	 IV.43	61%

La réaction de métathèse cyclisante a ensuite été testée sur l'adduit **IV.37** en utilisant le catalyseur de seconde génération de Hoveyda-Grubbs dans le toluène, ce solvant pouvant nous permettre d'envisager par la suite une procédure *one-pot* pour ce tandem. Le premier essai réalisé en présence de 10% du catalyseur au ruthénium, à température ambiante, n'a donné aucun produit cyclique. Par contre, au reflux du toluène, au bout de 12 heures, le bicyclic **IV.44** est isolé avec 67% de rendement. Si le chauffage est prolongé durant 3 jours, le produit **IV.45** est obtenu avec 73% de rendement résultant de l'isomérisation de l'oléfine alors conjuguée avec le cycle pyrimidine (Schéma IV.41.).

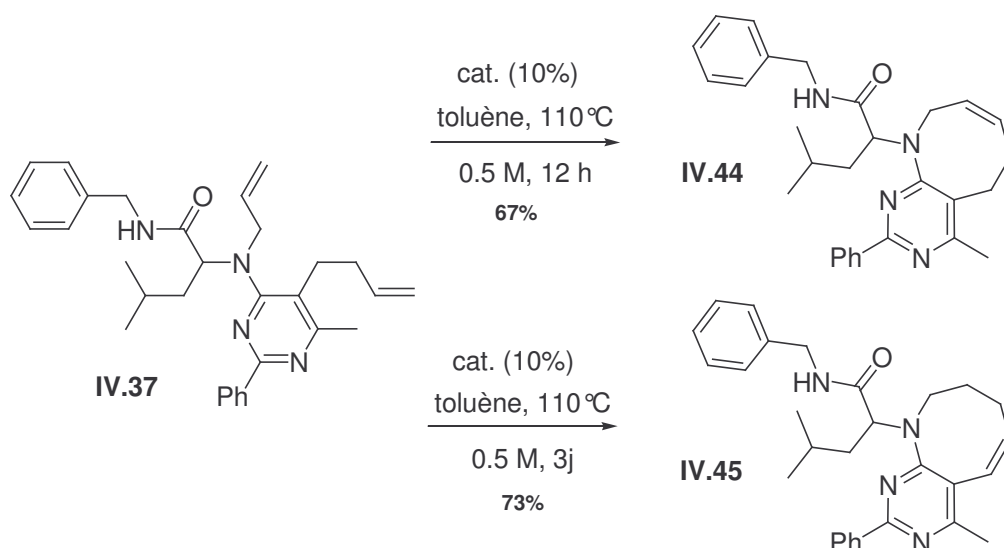


Schéma IV.41. Méthathèse cyclisante de la 4-aminopyrimidine IV.37

L'adduit **IV.38**, dans les mêmes conditions, conduit, après 12 heures à la 8,9-dihydro-5H-pyrimido[4,5-a] azépine **IV.46** avec 67% de rendement. Dans les cas des cycles à 7 chaînons, à 110°C, le produit de simple cyclisation n'est pas isolé, probablement en raison de la conjugaison de cette oléfine avec le cycle pyrimidine qui rend l'isomérisation très rapide. Néanmoins, lorsque la RCM est réalisée à température ambiante, le produit de simple cyclisation **IV.47** est isolé au bout de 6h avec 84% de rendement (Schéma IV.42.).

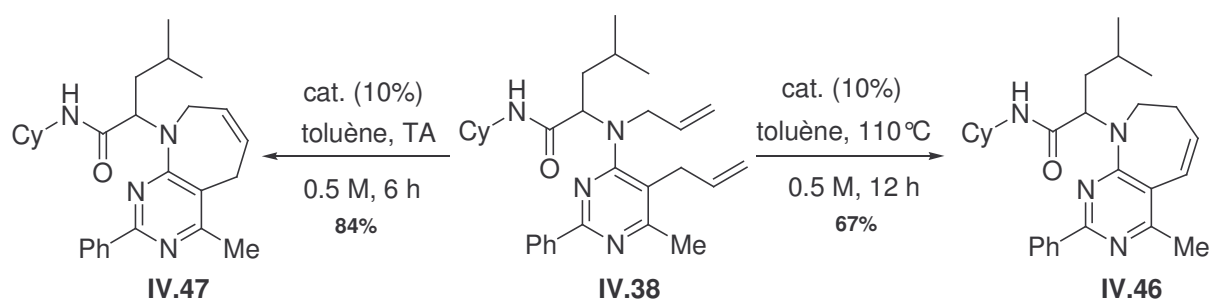


Schéma IV.42. Méthathèse cyclisante de la 4-aminopyrimidine IV.38

Ce tandem, méthathèse cyclisante / isomérisation de la double liaison, à 110°C, s'est aussi montré assez général et les pyrimido-azépines ont été isolées avec de bons rendements. Les résultats sont réunis dans le Schéma IV.43.

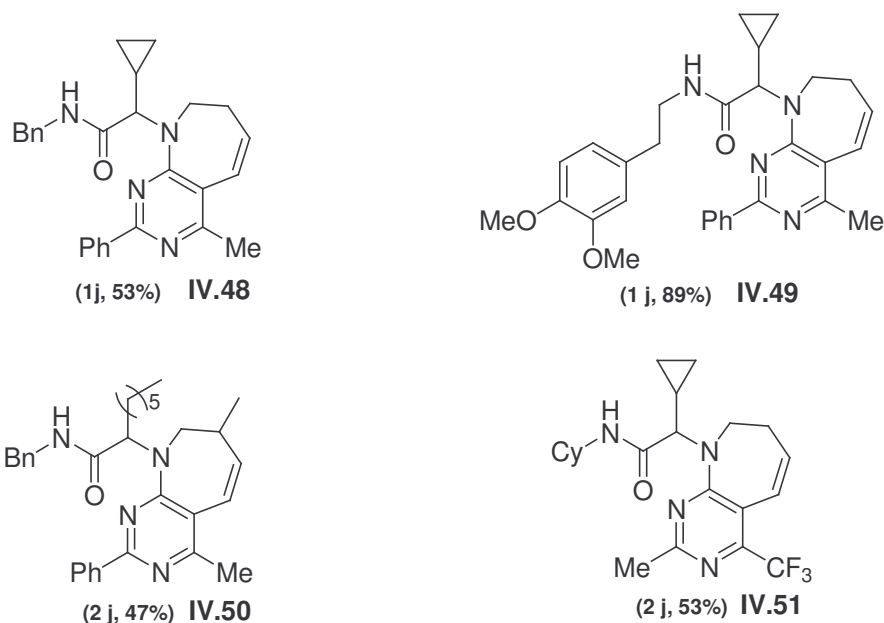


Schéma IV.43. Résultats de la métathèse cyclisante de différentes 4-aminopyrimidine allylées

Cependant, la métathèse de la 4-aminopyrimidine **IV.43** possédant un éthylénique, à température ambiante ou au reflux du toluène, n'a pas donné le produit cyclique.

Finalement, nous avons testé ce tandem MCR / RCM sans isoler l'adduit de Ugi intermédiaire. L'avancement de la réaction Ugi-Smiles est suivi par CCM, et lorsque la 4-hydroxypyrimidine est consommée, le milieu est dilué et 10% du catalyseur Hoveyda-Grubbs sont additionnés. Au bout de plusieurs jours, aucun produit cyclique n'a pu être isolé. L'explication la plus probable est liée à la dégradation du carbène de ruthénium par des traces d'isonitriles. En effet, Diver a récemment montré que les isonitriles réagissent avec le ruthénium. Il a d'ailleurs décrit une nouvelle méthode pour éliminer les résidus de ruthénium lors des réactions de métathèses en utilisant un isonitrile polaire qui complexe le métal.¹⁰¹

A ce jour, cette séquence, entre le couplage Ugi-Smiles et la réaction de métathèse cyclisante, constitue le premier exemple de synthèse efficace et rapide de dérivés de type pyrimido-azépine.

¹⁰¹ Galan, B. R.; Kalbarczyk, K. P.; Szczepankiewicz, S.; Keister, J. B.; Diver S. T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1203-1206.

IV.4 Conclusion

Les conditions réactionnelles utilisées lors du couplage Ugi-Smiles sont suffisamment douces pour envisager la présence de groupes fonctionnels relativement sensibles. Dès lors, des réactions de post-condensation permettant d'effectuer la synthèse de composés hétérocycliques complexes ont pu être imaginées. Ainsi, nous avons montré que des dérivés de type quinoxalinone et pyrimido-azépine sont aisément et rapidement accessibles. Ces synthèses hétérocycliques ont permis d'enrichir considérablement le potentiel de cette nouvelle réaction multicomposant.

Chapitre V

Phénols et cycloadditions [4+1] avec des isonitriles

V.1 Introduction

Au cours des travaux sur le couplage Ugi-Smiles, nous avons été amenés à utiliser la base de Mannich **II.34** préparée à partir du formaldéhyde, de la *N*-benzylpipérazine et du *para*-nitrophénol. Les réactions de Mannich avec des phénols et des aldéhydes ont largement été développées en présence d'amines primaires et secondaires, pour effectuer des synthèses élégantes de composés hétérocycliques.¹⁰² Toutefois, le potentiel de ces bases, pour la formation d'*ortho*-méthylène quinones, reste sous-exploité, en raison des conditions expérimentales pour éliminer l'amine. A la lumière d'études précédemment réalisées au laboratoire, nous avons mis au point une nouvelle façon de générer des *ortho*-méthylène quinones à partir d'adduit de Mannich dérivant de la *N*-benzylpipérazine. Ces espèces ont été piégées *in-situ* dans des réactions de cycloaddition (Schéma V.1.).

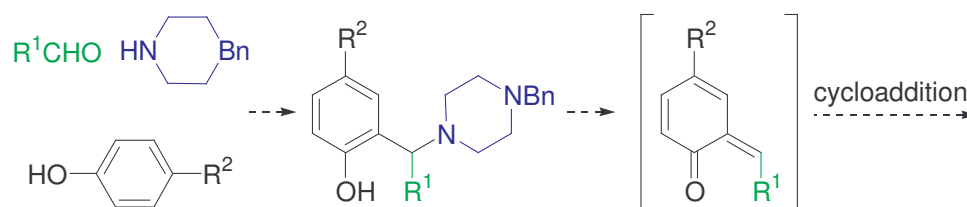


Schéma V.1. Synthèse envisagée d'*ortho*-méthylène quinones

V.2 Les *ortho*-méthylène quinones

1. Généralités

Les *ortho*-méthylène quinones (*o*-QMs) sont des espèces hautement réactives, largement utilisées en tant qu'intermédiaires pour la synthèse de produits naturels.¹⁰³ Ces composés sont connus pour réagir aisément avec des nucléophiles suivant des additions de Michaël, et avec une grande variété de diénophiles selon des cycloadditions [4+2]. Depuis quelques années, de nombreuses stratégies de synthèse ont été décrites nécessitant

¹⁰² a) Revue : Tramontini, S. *Synthesis* **1973**, 703–775. b) Sharifi, A.; Mirzaei, M.; Naimi-Jamal, M. *Monatsh. Chem.* **2001**, *132*, 875–880. c) Rondot, C.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1641–1644.

¹⁰³ a) Revue récente : Van de Water, R. W.; Pettus, T. R. R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5367–5405. b) Pour des exemples, voir : Rodriguez, R.; Adlington, R. M.; Moses, J. E.; Cowley, A.; Baldwin, J. E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3617–3619. c) Harrington, P. E.; Stergiades, I. A.; Erickson, J.; Makriyannis, A.; Tius, M. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6576–6582. d) Baldwin, J. E.; Mayweg, A. V. W.; Neumann, K.; Pritchard, G. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1933–1935. e) Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Pritchard, G. J.; Willians, A. J.; Watkin, D. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1937–1939.

généralement des températures élevées et des temps de réaction assez longs. Cependant, l'existence de réactions de dimérisations formant des composés de type spiro a restreint le potentiel synthétique de ces espèces, qui doivent ainsi être piégées *in-situ* (Schéma V.2.).

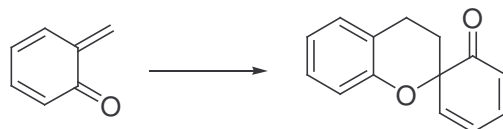


Schéma V.2. Réaction de dimérisation des *ortho*-méthylène quinones

2. Formation et réactivité

A partir de phénols : initiation par oxydation

Bien que l'oxyde d'argent, oxydant compatible avec de nombreux nucléophiles, puisse être utilisé pour former des *ortho*-méthylène quinones à partir de phénol, cette méthode reste assez limitée car les *o*-QMs obtenues subissent très rapidement des homo-couplages. Toutefois, afin d'éviter la dimérisation, les *ortho*-méthylène quinones peuvent être piégées immédiatement par des diénophiles. Ainsi, le cycloadduit **V.1** est formé de manière quantitative en présence de vinyle éther à partir d'un chroman-6-ol traité par de l'oxyde d'argent (Schéma V.3.).¹⁰⁴

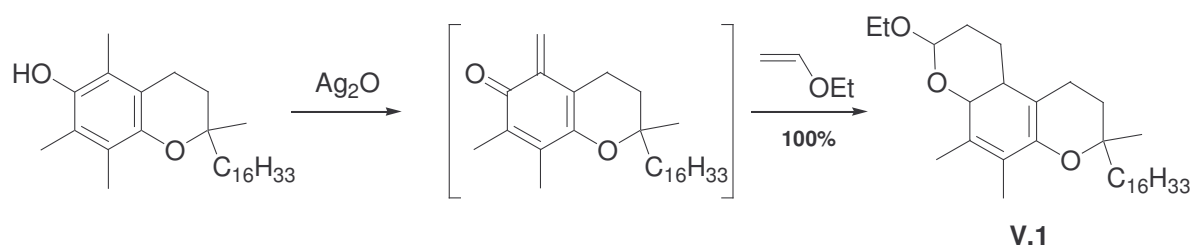


Schéma V.3. Formation d'une *ortho*-méthylène quinone par oxydation suivie d'une cycloaddition [4+2]

De même, l'*ortho*-méthylène quinone, obtenue par oxydation du tétrahydrohydroxyanthracène avec de l'oxyde d'argent, peut subir des additions conjuguées avec des amines, des thiols ou des alcools, conduisant aux composés **V.2** avec des rendements allant de 24% à 63% (Schéma V.4.).¹⁰⁵

¹⁰⁴ Rosenau, T.; Habicher, W. D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7919-7926.

¹⁰⁵ a) Angle, S. R.; Yang, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4524-4528. b) Angle, S. R.; Rainier, J. D.; Woytowicz, C. J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5884-5892.

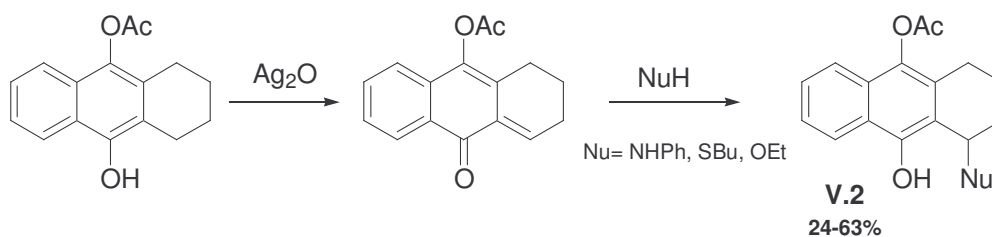


Schéma V.4. Formation d'*ortho*-méthylène quinones par oxydation suivie d'additions conjuguées 1,4

A partir de produits d'aldolisation

A l'heure actuelle, la méthode la plus utilisée pour synthétiser des *ortho*-méthylène quinones consiste en la pyrolyse des alcools *ortho*-hydroxybenzyliques. Ces derniers, facilement préparés par une réaction d'aldolisation entre un phénol et un aldéhyde, chauffés à haute température et sous vide, peuvent conduire à des *o*-QMS par élimination d'eau (Schéma V.5.).¹⁰⁶

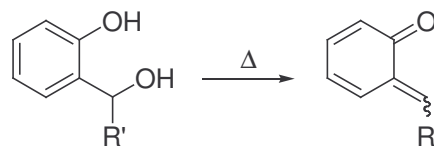


Schéma V.5. Formation d'*ortho*-méthylène quinones par pyrolyse d'alcools *ortho*-hydroxybenzyliques

Ces dernières années, les pyrolyses d'éthers¹⁰⁷, de thioéthers¹⁰⁸ ou encore d'halogénures¹⁰⁹ *ortho*-hydroxybenzyliques ont également été décrites pour générer des *o*-QMs (Schéma V.6.).

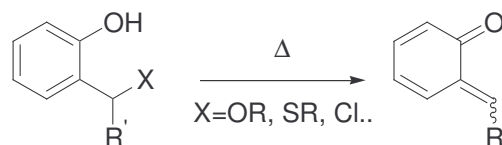


Schéma V.6. Formation d'*ortho*-méthylène quinones par pyrolyse

¹⁰⁶ a) Schmidt, R. R.; Beitzke, R. *Synthesis* **1982**, 750-752. b) Dorrestijn, E.; Epema, O. J.; Van Scheppingen, W. B.; Mulder, P. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 1173-1178. c) Dorrestijn, E.; Kranenburg, M.; Ciriano, M. V.; Mulder, P. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3012-3018.

¹⁰⁷ a) Decodts, G.; Wakselman, M.; Vilkas, M. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 3313-3328. b) Britt, P. F.; Buchanan, A. C.; Cooney, M. J.; Martineau, D. R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1376-1389.

¹⁰⁸ a) Chiba, K.; Sonoyama, J.; Tada, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1381-1382. b) Chiba, K.; Yamaguchi, Y.; Tada, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9035-9038.

¹⁰⁹ a) Rosenau, T.; Habicher, W. D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7919-7926. b) Rosenau, T.; Habicher, W. D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5959-5960. c) Rosenau, T.; Habicher, W. D.; Potthast, A.; Kosma, P. *Synlett* **1999**, 291-294.

Les *ortho*-méthylène quinones, obtenues par voie thermique, sont généralement piégées *in-situ* lors de réactions de type hétéro Diels-Alder.¹¹⁰ Ainsi, l'alcool *ortho*-hydroxybenzylique, chauffé à 200°C en présence de chlorouracil, conduit à la formation du chromène **V.3** avec 80% de rendement, après élimination d'acide chlorhydrique (Schéma V.7.).¹¹¹

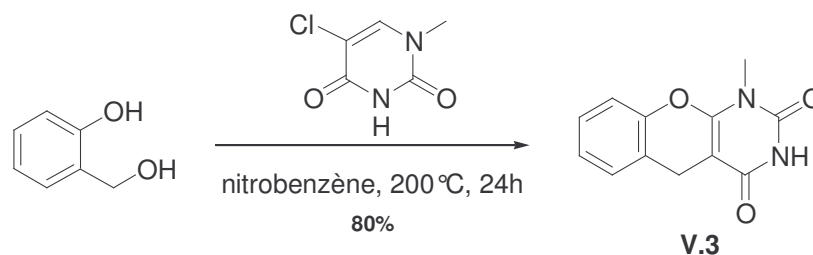


Schéma V.7. Cycloaddition [4+2] d'une *ortho*-méthylène quinone obtenue par voie thermique

Des études ont montré que l'excitation photochimique permet de réduire considérablement la température réactionnelle comparée à celle du mode thermique. Toutefois, cette méthode est rarement utilisée car de nombreuses réactions secondaires sont observées. Ainsi l'excitation photochimique de l'alcool *ortho*-hydroxybenzylique en présence de vinyle éther, à température ambiante, conduit au 2-éthoxy-3,4-dihydro-2*H*-chromène **V.4** (Schéma V.8.).¹¹²

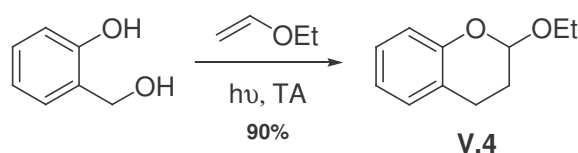


Schéma V.8. Cycloaddition [4+2] d'une *ortho*-méthylène quinone obtenue par initiation photochimique

Par ailleurs, ces éliminations peuvent être réalisées dans des conditions beaucoup plus douces en utilisant différentes catalyses acides. Ainsi, l'utilisation de montmorillonite dans un mélange perchlorate de lithium / nitrométhane facilite à la fois la formation *in-situ* d'*ortho*-méthylène quinones à température ambiante à partir d'alcools *ortho*-hydroxybenzyliques et,

¹¹⁰ Pour quelques exemples, voir : a) Arduini, A.; Bosi, A.; Pochini, A.; Ungaro, R. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3095-3103. b) Arduini, A.; Pochini, A.; Ungaro, R.; Domiano, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1391-1395. d) Rene, L. *Synthesis* **1989**, 69-70.

¹¹¹ Chen, X.; Nagata, M.; Tanaka, K.; Yoneda, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 44-45.

¹¹² Dia, L.; Yang, C.; Wan, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5369-5370.

leur piégeage par des cycloadditions de Diels-Alder avec des alcènes non activés, conduisant à des dihydrochromènes **V.5** (Schéma V.9).¹¹³

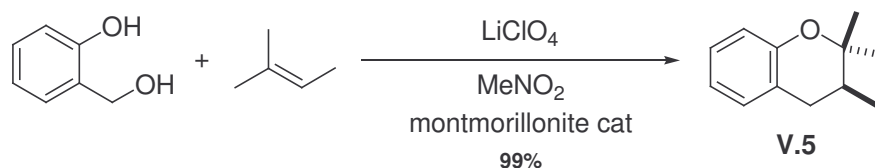


Schéma V.9. *o*-QMs obtenues en présence de montmorillonite dans un mélange LiClO₄ / MeNO₂

De même, une méthode efficace pour générer des *ortho*-méthylène quinones a été décrite à partir de l'*ortho*-méthylène acétoxyphénol obtenu par réduction du diacétate **V.6**. Cette méthode a été appliquée à la synthèse de (±)-Alboatrin **V.7** lors d'une réaction d'hétéro Diels-Alder en présence de (*R*)-4,5-dihydro-2,4-diméthylfuran (Schéma V.10).^{102b}

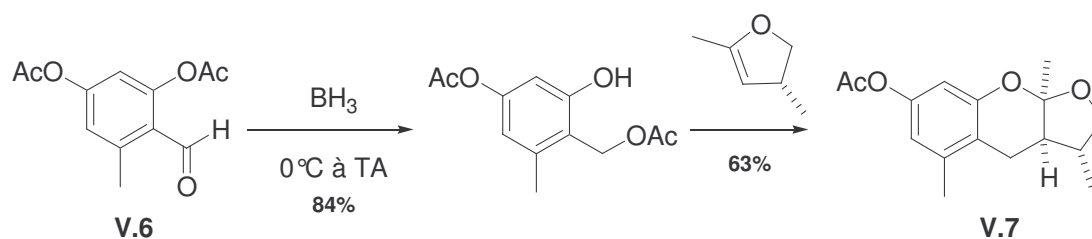


Schéma V.10. Synthèse de (±)-Alboatrin **V.7**

L'utilisation de conditions basiques peut aussi permettre d'obtenir des *o*-QMS à des températures plus faibles. Ainsi, une *ortho*-méthylène quinone, obtenue par traitement de l'alcool *ortho*-hydroxybenzylique avec du méthanolate de sodium, en présence de cyanure de sodium¹¹⁴ ou de sel de sodium du 2-nitropropane¹¹⁵, peut subir des additions conjuguées, conduisant aux composés **V.8** et **V.9** (Schéma V.11.).

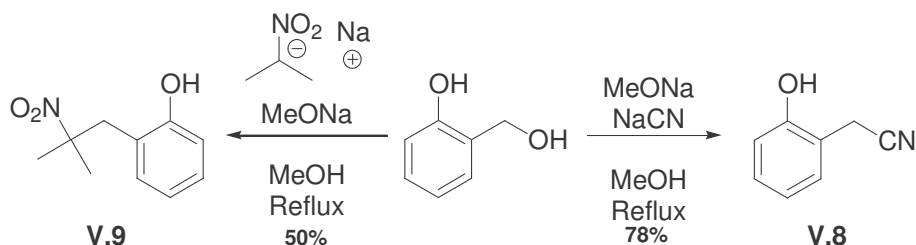


Schéma V.11. Additions 1,4 sur des *ortho*-méthylène quinones obtenues en milieu basique

¹¹³ Chiba, K.; Hirano, T.; Kitano, Y.; Tada, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 691-692.

¹¹⁴ Katada, T.; Eguchi, S.; Esaki, T.; Sasaki, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2649-2653.

¹¹⁵ Diery, H.; Renger, B. *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 1239-1251.

A partir de bases de Mannich : initiation thermique

La formation d'*ortho*-méthylène quinones par thermolyse de bases de Mannich constitue aussi une voie d'accès intéressante vue la formation simple de ces adduits.¹¹⁶ Cependant, seuls les adduits de Mannich obtenus par réaction entre un phénol et un iminium dérivé du formaldéhyde sont utilisés pour générer des *o*-QMs. Par ailleurs, des études ont montré qu'il était nécessaire d'alkyler ces bases afin d'obtenir des sels d'ammonium susceptibles d'être éliminés plus facilement (Schéma V.12.).¹¹⁷

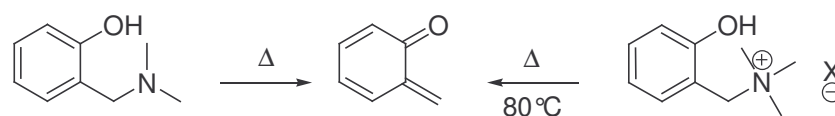


Schéma V.12. Formation d'*ortho*-méthylène quinones par pyrolyse

Ainsi, la cycloaddition, entre un composé thiocarbonylé comme l'adamantanethione et l'*ortho*-méthylène quinone générée *in-situ* par chauffage à 180°C d'une base de Mannich, conduit au thiocétal **V.10** (Schéma V.13.).¹¹³

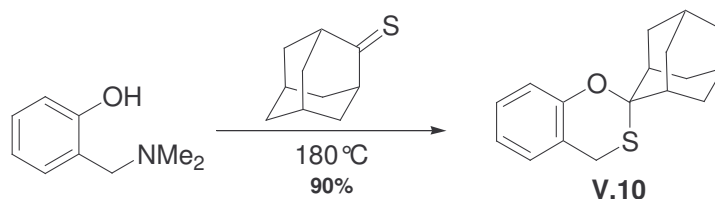


Schéma V.13. *o*-QM obtenue par voie thermique et cycloaddition [4+2] avec un thiocarbonylé

Ces quelques exemples montrent qu'actuellement l'aldolisation de phénols, sur la position *ortho*, avec des aldéhydes, suivie de l'élimination d'eau dans des conditions thermiques, photochimiques, acides ou basiques, est la méthode la plus utilisée pour générer des *ortho*-méthylène quinones. Toutefois, cette méthode n'est pas efficace pour les phénols faiblement réactifs substitués par un groupe électroattracteur. Au laboratoire, nous avons envisagé de synthétiser ces espèces à partir d'adduits de Mannich préparés avec la *N*-benzylpipérazine et différents phénols, en éliminant la pipérazine sous forme d'un sel d'ammonium.

¹¹⁶ a) Von Strandtmann, M.; Chomen. M. P.; Shavel, Jr. J. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 3103-3106. b) Von Strandtmann, M.; Chomen. M. P.; Shavel, Jr. J. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3240-3242.

¹¹⁷ a) Gardnær, P. D.; Rafsanjani, H. S.; Rand, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 3364-3367. b) Breuer, E.; Melumad, D. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 1875-1877.

3. Nouvelle formation d'*ortho*-méthylène quinones*Idée générale*

L'élimination thermique, pour générer les *ortho*-méthylène quinones à partir de bases de Mannich, est limitée à des substrats dérivés du formaldéhyde et à des amines possédant un faible point d'ébullition. La formation de sels d'ammonium quaternaire, par alkylation de l'adduit de Mannich, s'est généralement avérée nécessaire pour induire l'élimination du résidu aminé. Par ailleurs, l'utilisation de la *N*-benzylpipérazine a permis d'étendre le couplage de Mannich avec des hydrazones à des aldéhydes différents du formaldéhyde. Les α -aminohydrazones formées, traitées par du 1,2-dibromoéthane, sont de bons précurseurs d'azolacènes. Ces derniers ont pu être piégés *in-situ* par des nucléophiles, comme des énamines, pour donner des composés de type pyrazole (Schéma V.14.).¹¹⁸

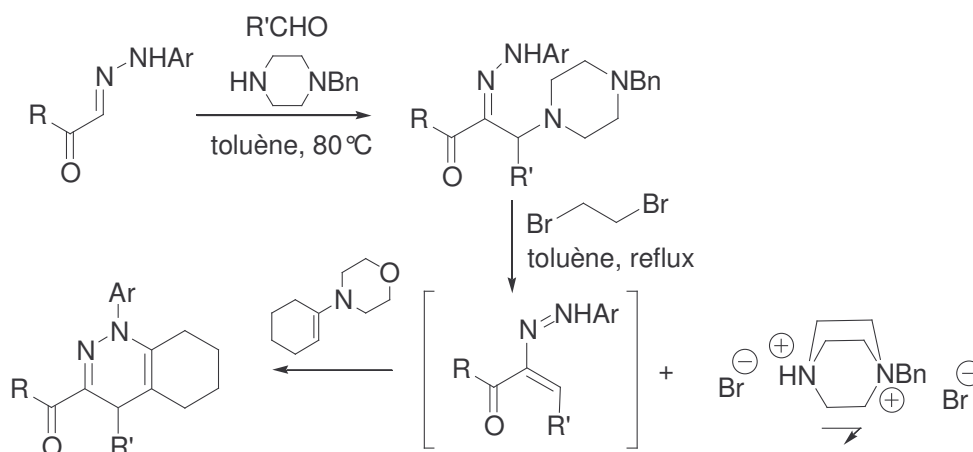


Schéma V.14. Réactions de Mannich avec des hydrazones : synthèse de pyrazoles

Dans cette réaction, l'alkylation par de l'iodométhane ne permet pas de générer l'azoalcène probablement parce que seul l'azote distal est quaternarisé dans ces conditions. L'intérêt du 1,2-dibromoéthane réside principalement dans le fait que la deuxième alkylation est une réaction intramoléculaire formant un sel d'ammonium dialkylé. De plus, l'élimination de la pipérazine comme précipité insoluble rend alors la procédure irréversible et permet le piégeage des azoalcènes générés *in-situ* par d'autres nucléophiles.

¹¹⁸ a) Atlan, V.; Bienaymé, H.; El. Kaïm, L.; Majee, A.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2000**, 1585–1586. b) Atlan, V.; El. Kaïm, L.; Grimaud, L.; Majee, A.; Nirmal, N. K. *Synlett*, **2002**, 2, 352–354.

Nous avons ainsi souhaité étendre cette méthodologie aux adduits de Mannich obtenus à partir de phénols et de la *N*-benzylpipérazine qui, traités par du 1,2-dibromoéthane, pourraient fournir des *ortho*-méthylène quinones.

Réaction de Mannich

L'addition de Mannich a tout d'abord été réalisée sur des phénols appauvris en électrons, à savoir le *para*-nitrophénol et le *para*-hydroxybenzoate de méthyle, que nous avons utilisés lors du couplage Ugi-Smiles. Les essais ont été effectués en réalisant un mélange stœchiométrique de phénol, d'aldéhyde et de *N*-benzylpipérazine au reflux du toluène (Schéma V.15.).

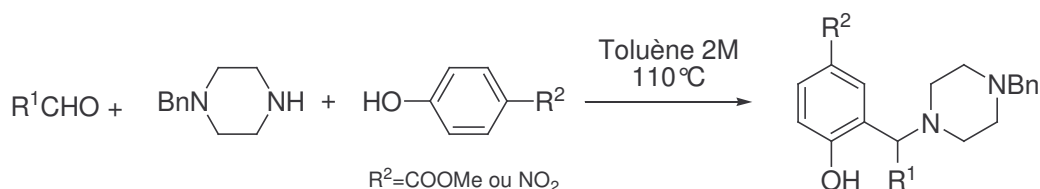


Schéma V.15. Réaction de Mannich avec le *para*-nitrophénol et le *para*-hydroxybenzoate de méthyle

Le formaldéhyde s'est montré un partenaire efficace dans la réaction conduisant aux bases de Mannich **II.34** et **V.11** (Schéma V.16.).

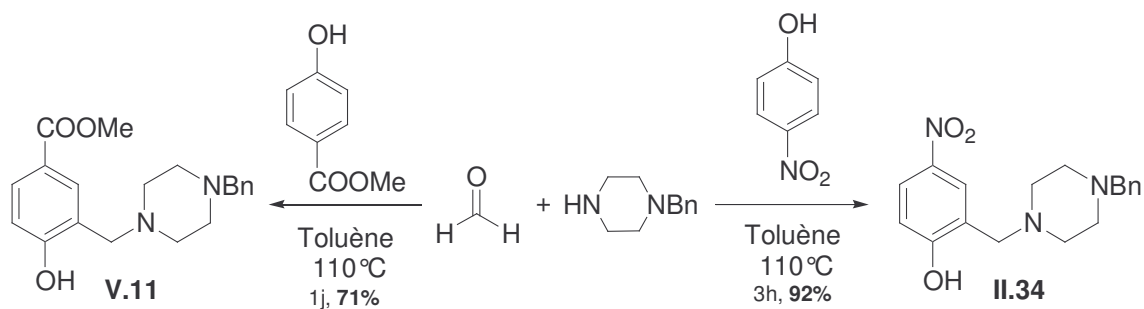


Schéma V.16. Réaction de Mannich avec le formaldéhyde

Par contre, aucun adduit de couplage n'est obtenu avec le propionaldéhyde que ce soit avec le *para*-nitrophénol ou le *para*-hydroxybenzoate de méthyle.

Avec les aldéhydes aromatiques, seul le *para*-hydroxybenzoate de méthyle en présence de benzaldéhyde permet d'obtenir l'adduit de Mannich **V.12** avec 80% de rendement (Schéma V.17.).

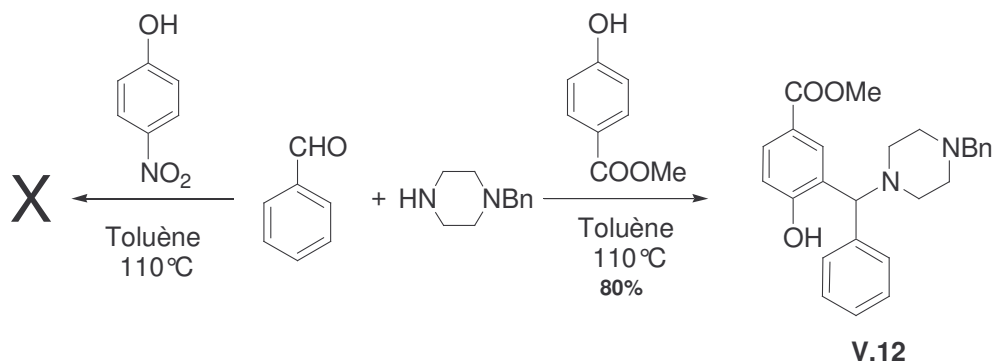

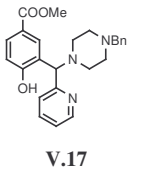

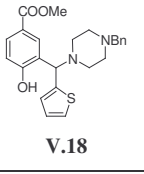


Schéma V.17. Couplage de Mannich avec le benzaldéhyde et le *para*-hydroxybenzoate de méthyle

Ainsi, différents aldéhydes aromatiques ont pu être couplés avec le *para*-hydroxybenzoate de méthyle. Les résultats sont réunis dans le tableau V.1.

Tableau V.1 Résultats de la réaction de Mannich avec les aldéhydes aromatiques

Entrée	R'CHO	Temps	Produit	Rendement
1		5j	 V.13	79%
2		2j	 V.14	71%
3		2j	 V.15	64%
4		4j	 V.16	60%

5		2j	 V.17	66%
6		4j	 V.18	88%

La réaction de ce phénol en présence d'aldéhydes aromatiques semble être assez générale. En effet, la présence de substituants éther (Tableau V.1, Entrées 1 et 4), nitro (Tableau V.1, Entrée 2) ou trifluorométhyle (Tableau V.1, Entrée 3) sur le cycle aromatique de l'aldéhyde ne gêne en rien le couplage. De même, cette réaction s'est montrée efficace en présence d'aldéhydes aromatiques hétérocycliques tels que la pyridine carboxaldéhyde et le thiophène carboxaldéhyde (Tableau V.1, Entrées 5 et 6).

Toutefois, dans ces conditions, les phénols riches en électrons ne réagissent pas. Des couplages ont cependant pu être obtenus en travaillant sans solvant. Ainsi, l'addition de Mannich du *para*-crésol en présence d'anisaldéhyde et de *N*-benzylpiperazine, réalisée sans solvant, en chauffant le milieu réactionnel à 140°C, a conduit, au bout de 5 heures, à l'adduit attendu **V.19** avec un rendement de 90% (Schéma V.18.).

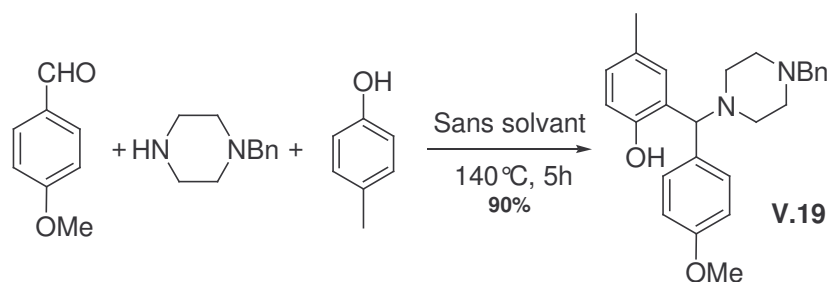


Schéma V.18. Couplage de Mannich sur le *para*-crésol

Ces conditions sans solvant se sont aussi avérées efficaces pour le 2,4-diméthylphénol et le β -naphtol. Ainsi, les adduits de Mannich **V.20** et **V.21** ont été isolés avec des rendements de 93% et 91% (Schéma V.19.).

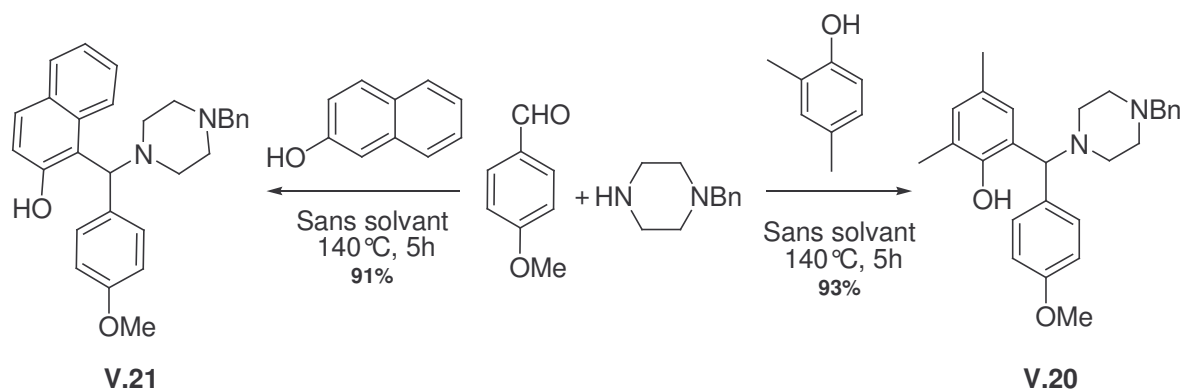
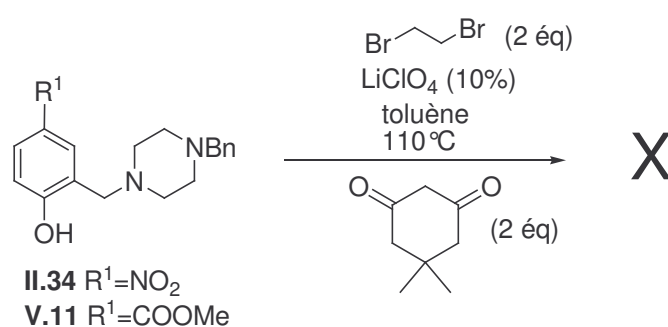


Schéma V.19. Couplage de Mannich sur le 2,4-diméthylphénol et le β-naphtol

Formation d'*ortho*-méthylène quinones et piégeage par des nucléophiles

Nous avons ensuite testé la formation d'*ortho*-méthylène quinones à partir de ces adduits de Mannich. Les premiers essais ont été réalisés sur les composés **II.34** et **V.11** obtenus avec le formaldéhyde, par traitement avec le 1,2-dibromoéthane (2 éq) et la 5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione (2 éq) au reflux du toluène à une concentration de 1M. Malheureusement, dans ces conditions, aucune réaction n'a eu lieu.

L'utilisation de perchlorate de lithium, décrit pour favoriser les cycloadditions [4+2] d'*ortho*-méthylène quinones sur des alcènes non activés, n'a pas non plus permis d'obtenir la formation et le piégeage des *o*-QMs (Schéma V.20.).

Schéma V.20. Formation d'*o*-QMs à partir de bases de Mannich obtenues avec le formaldéhyde

Toutefois, les intermédiaires de Mannich **V.13** et **V.19**, traités au reflux du toluène avec le 1,2-dibromoéthane et la 5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione en présence de 10% de perchlorate de lithium, conduisent aux produits **V.22** et **V.23** avec des rendements de 40% et 50% (Schéma V.21.).

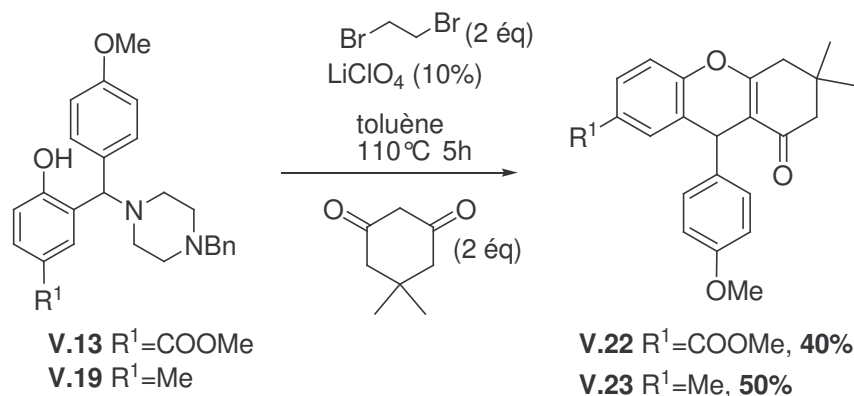


Schéma V.21. Formation et piégeage d'*o*-QMs à partir de bases de Mannich obtenues avec l'anisaldéhyde

Nous avons aussi testé cette séquence suivant une procédure *one-pot* sans isoler l'adduit de Mannich et nous avons obtenu les produits **V.22** et **V.23** avec des rendements respectifs de 40% et de 51% sur deux étapes.

De même, les intermédiaires de Mannich **V.14** et **V.19**, non isolés mais traités directement au reflux du toluène avec le 1,2-dibromoéthane et le 1-méthyl-1*H*-indole en présence de perchlorate de lithium, conduisent aux nouveaux indoles **V.24** et **V.25** avec de bons rendements (Schéma V.22.).

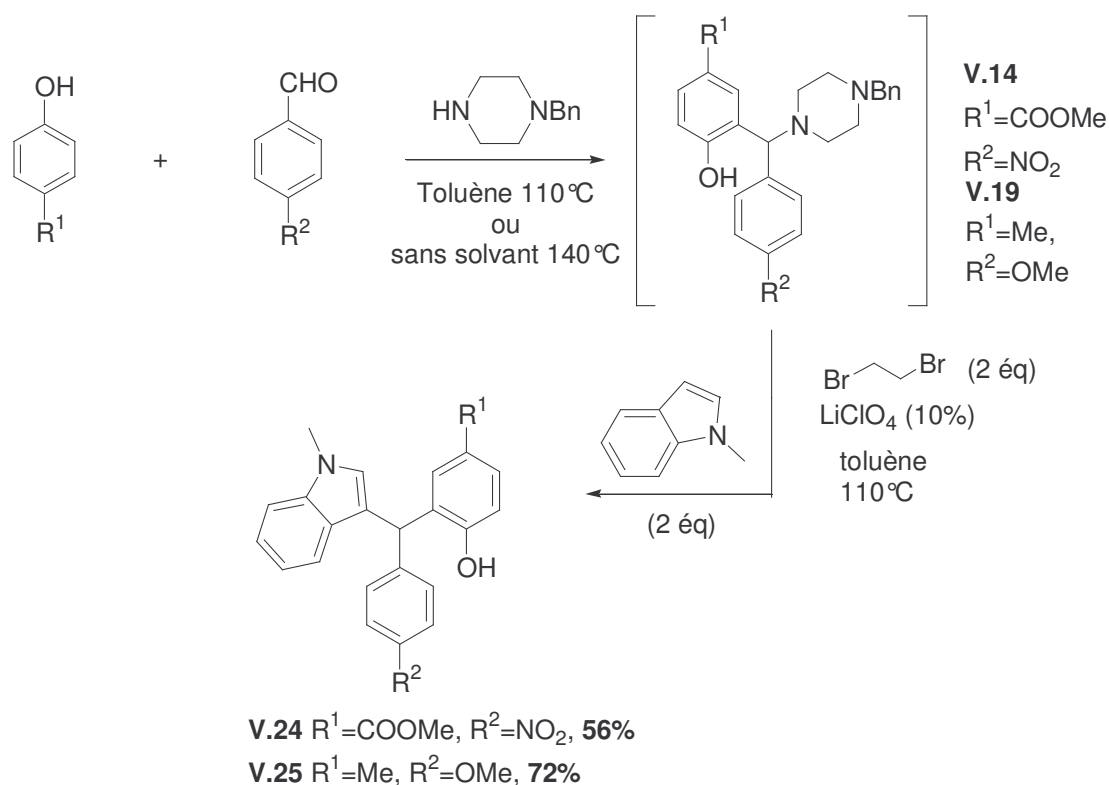


Schéma V.22. Séquence *one-pot* couplage de Mannich – alkylation – élimination - addition nucléophile

Nous avons ainsi mis au point une nouvelle méthode pour générer des *ortho*-méthylène quinones à partir de bases de Mannich obtenues avec la *N*-benzylpipérazine et des aldéhydes aromatiques, en éliminant le système pipérazine sous forme de sels d'ammonium. Nous avons souhaité étendre cette méthodologie au piégeage *in-situ* des *o*-QMs par des isonitriles selon des cycloadditions [4+1].

V.3 Les cycloadditions [4+1] avec les isonitriles

Les isonitriles, possédant un carbone divalent, sont connus pour être de bons partenaires dans les réactions de cycloadditions [4+1]. Ils ont ainsi été utilisés, en présence d'hétérodiénophiles, pour de nombreuses synthèses d'hétérocycles.

La synthèse du *N*-benzylidène-3,5-diphényl-1*H*-pyrazol-4-amine **V.26** a été décrite, lors d'une cycloaddition de benzylisonitrile sur le 1,2,4,5-tétrazine, suivie d'extrusion de diazote et d'une prototropie (Schéma V.23.).¹¹⁹

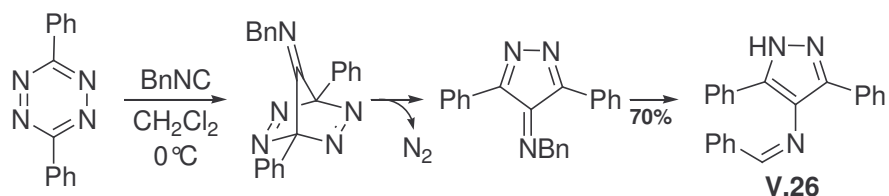


Schéma V.23. Cycloadditions [4+1] d'isonitriles en présence de diazadiènes

Les isonitriles peuvent également s'additionner de manière efficace sur des vinyl-isocyanates pour conduire à des composés de type 1*H*-pyrrol-2(3*H*)-one **V.27** (Schéma V.24.).¹²⁰

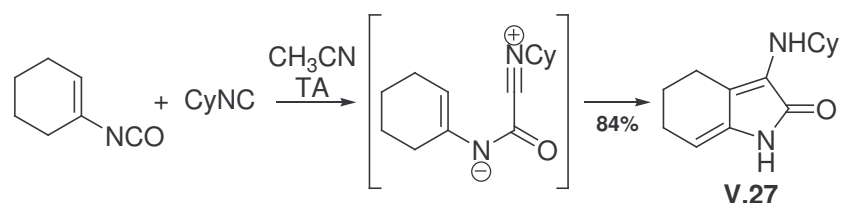


Schéma V.24. Cycloadditions [4+1] d'isonitriles en présence de vinyl isocyanates

¹¹⁹ a) Morel, G.; Marchand, E.; Foucaud, A.; Toupet, L. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1721-1727. b) voir réf 21d.

¹²⁰ a) Rigby, J. H.; Qabar, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4473-4475. b) voir réf 21b.

De même, des réactions de cycloadditions [4+1] d'isonitriles ont été développées sur des cétones α - β -insaturées.¹²¹ Ainsi, la formation d'une isobenzofuran-4,7-quinone **V.28** a été réalisée par addition de benzyliisonitrile sur la 2-acétyl-1,4-benzoquinone avec un rendement de 80% (Schéma V.25.).¹²²

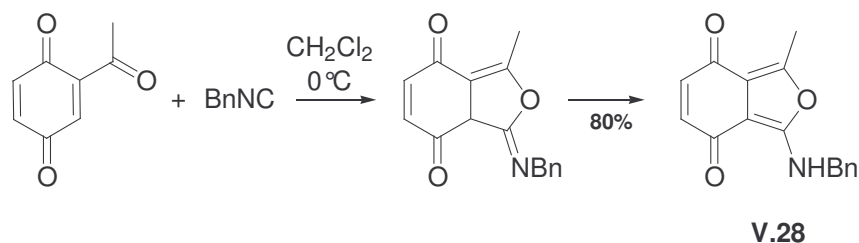


Schéma V.25. Cycloadditions [4+1] d'isonitriles en présence de cétones α , β -insaturées

Dans le cas des cétones α - β -insaturées moins activées, l'utilisation de trichlorure de gallium permet d'observer ces additions. Ainsi, la formation de lactones insaturées **V.29** a été décrite lors de cycloadditions [4+1] de cétones α , β -insaturées avec des isonitriles (Schéma V.26.).¹²³

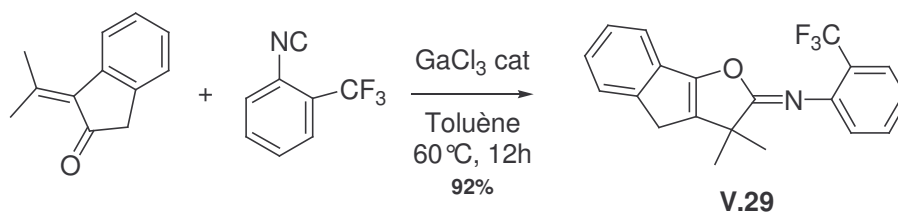


Schéma V.26. Cycloadditions [4+1] d'isonitriles et de cétones α , β -insaturées en présence de GaCl_3

Par ailleurs, des réactions de cyclisations [4+1] d'isonitriles en présence des nitrosoalcènes et des azoalcènes, générés *in situ* à partir d'oximes et d'hydrazones α -halogénées, ont permis de former des 5-aminoisoxazoles et des 5-aminopyrazoles (Schéma V.27.).²²

¹²¹ a) Shaabany, A.; Farrokhzad, F. *J. Chem. Res. (S)* **1997**, 344. b) Shaabani, A.; Teimouri, M. B.; Bijanzadeh, H. R. *Monatsh. Chem.* **2004**, *135*, 589–593. c) Nair, V.; Menon, R. S.; Vinod, A. U.; Viji, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2293–2295.

¹²² Shaabany, A.; Ajabi, S.; Farrokhzad, F.; Bijanzadeh, H. R. *J. Chem. Res. (S)* **1999**, 582–583.

¹²³ a) Chatani, N.; Oshita, M.; Tobisu, M.; Ishi, Y.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7812–7813. b) voir réf 21a.

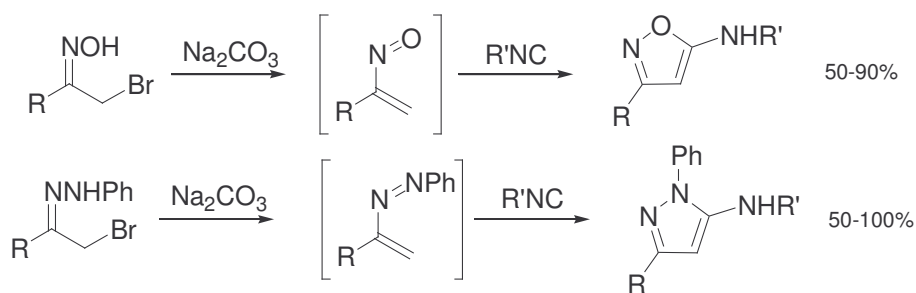
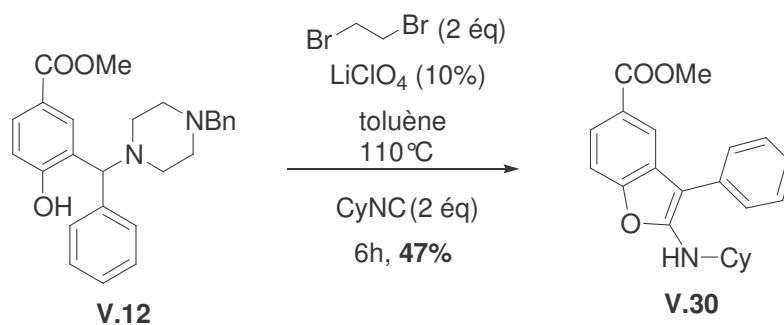


Schéma V.27. Synthèse de 5-aminoisoxazoles et des 5-aminopyrazoles

Ces quelques exemples efficaces de cycloadditions [4+1] d'isonitriles sur différents hétérodiénophiles, nous laissent envisager la possibilité de piéger *in-situ* les *ortho*-méthylène quinones avec des isonitriles pour conduire rapidement à des aminobenzofuranes.

V.4 Synthèse d'aminobenzofuranes¹²⁴

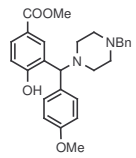
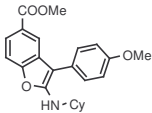
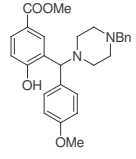
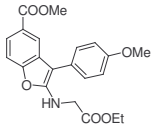
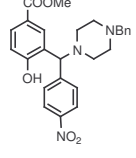
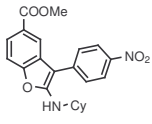
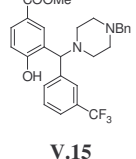
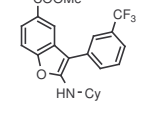
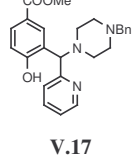
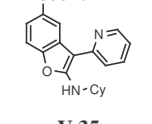
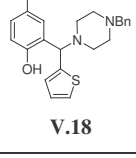
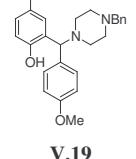
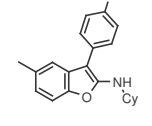
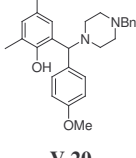
L'adduit de Mannich **V.12**, traité par le 1,2-dibromoéthane (2 éq) et le cyclohexylisonitrile (2 éq) au reflux du toluène en présence de perchlorate de lithium (10%), conduit à l'aminobenzofurane **V.30** avec 47% de rendement (Schéma V.28.). La même réaction effectuée en l'absence d'acide de Lewis n'a fourni aucun produit.

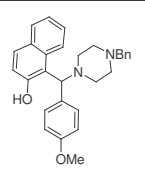
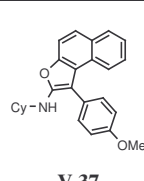
Schéma V.28. Synthèse de l'aminobenzofurane **V.30**

Suite à ce résultat encourageant, nous avons réalisé ce tandem formation d'*ortho*-méthylène quinone-cycloaddition [4+1] avec des isonitriles sur les différentes bases de Mannich préalablement préparées. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau V.2.

¹²⁴ El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Org. Bio. Mol.* **2006**, *4*, 3410-3413.

Tableau V.2 Résultats de la formation de différents aminobenzofuranes

Entrée	Produit de Mannich	Isonitrile	Rendement	Aminobenzofurane
1	 V.13	CyNC	61% (4h).	 V.31
2	 V.13	CN-CH ₂ -COOEt	65% (6h)	 V.32
3	 V.14	CyNC	76% (1j).	 V.33
4	 V.15	CyNC	60% (5h).	 V.34
5	 V.17	CyNC	55% (6h).	 V.35
6	 V.18	CyNC	-	-
7	 V.19	CyNC	25% (6h).	 V.36
8	 V.20	CyNC	-	-

9	 V.21	CyNC	35% (6h).	 V.37
---	--	------	-----------	--

Des résultats satisfaisants ont été obtenus avec le cyclohexylisonitrile ou l'isocynoacétate d'éthyle à partir d'une grande variété de bases de Mannich préparées avec le *para*-hydroxybenzoate de méthyle et des aldéhydes aromatiques (Tableau V.2, Entrées 1, 2, 3 et 4) ou la pyridine carboxaldéhyde (Tableau V.2, Entrée 5). Cependant, l'adduit **V.18** obtenu à partir du thiophène carboxaldéhyde, traité dans les mêmes conditions, n'a pas fourni le produit cyclique attendu, ce qui est difficilement compréhensible (Tableau V.2, Entrée 6).

De même, les composés synthétisés à partir du *para*-crésol et du β -naphthol réagissent en présence de cyclohexylisonitrile pour aboutir aux aminobenzofuranes **V.36** et **V.37** avec des rendements moyens (Tableau V.2, Entrées 7 et 9). Par contre, l'adduit **V.30**, obtenu avec le 2,4-diméthylphénol, ne conduit qu'à un mélange réactionnel assez complexe (Tableau V.2, Entrée 6).

Les aminobenzofuranes ont aussi été obtenus suivant une procédure *one-pot*, sans isoler la base de Mannich. Des rendements satisfaisants allant de 34% à 42% sur deux étapes ont ainsi été obtenus (Schéma V.29.).

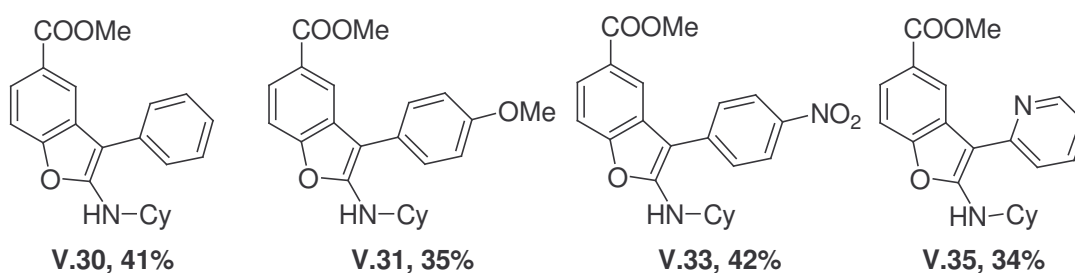


Schéma V.29. Synthèse *one-pot* d'aminobenzofuranes à partir de phénols et d'aldéhydes

Par ailleurs, nous avons préparé la base de Mannich **V.16** dans l'optique d'observer une cycloaddition [4+2] intramoléculaire. De manière surprenante, traité par le 1,2-dibromoéthane, ce composé n'a pas réagi en présence de perchlorate de lithium. Toutefois, lorsque le cyclohexylisonitrile a été additionné, l'aminobenzofurane **V.38** a été isolé au bout

de 6 heures avec 53% de rendement. Un résultat similaire a été obtenu avec le *tert*-octylisonitrile, conduisant au produit cyclique **V.39** avec 51% de rendement (Schéma V.30.).

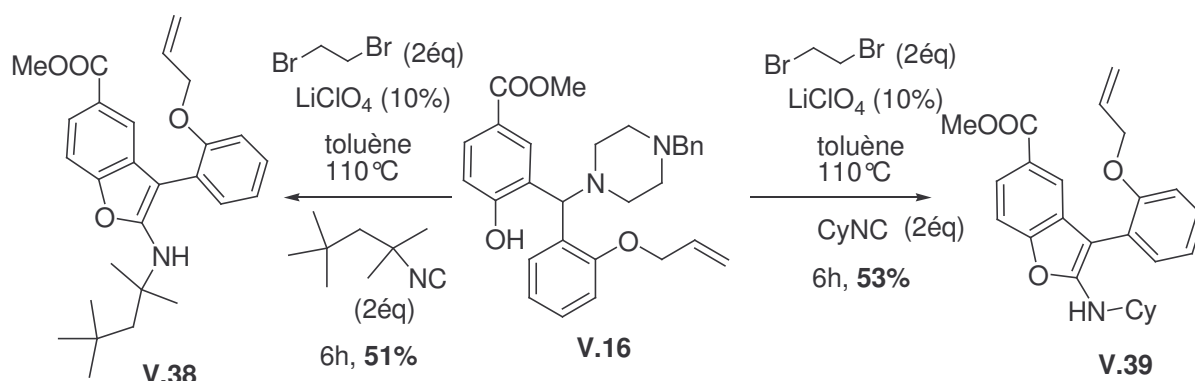


Schéma V.30. Synthèse d'aminobenzofurans à partir de la base de Mannich **V.24**

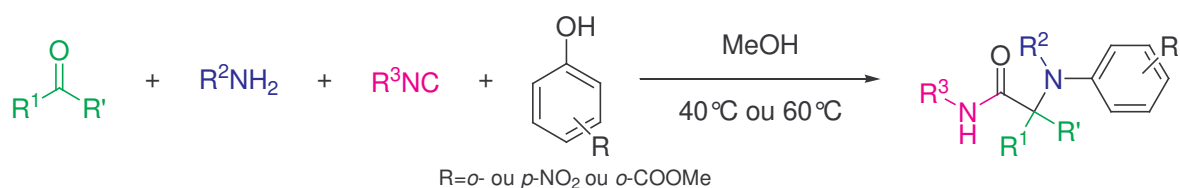
Au vu de ces résultats, il semble donc que la cycloaddition [4+1] intermoléculaire est beaucoup plus rapide que la cycloaddition [4+2] intramoléculaire. Ces résultats suggèrent soit l'existence d'une interaction entre l'isonitrile, l'oxygène et le lithium rapprochant les partenaires de la cycloaddition [4+1], soit la formation d'un complexe entre l'isonitrile et le lithium possédant une activité catalytique beaucoup plus élevée que le perchlorate de lithium de départ. A l'heure actuelle, le rôle précis de cet acide de Lewis dans ces réactions de cycloadditions n'a pas été clairement élucidé.

V.5 Conclusion

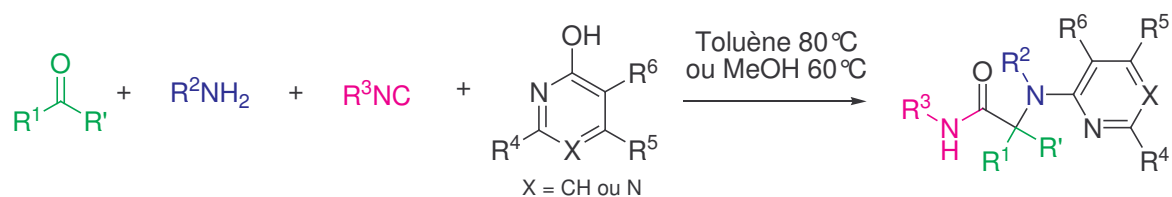
Nous avons ainsi développé une nouvelle façon de générer des *ortho*-méthylène quinones à partir de bases de Mannich traitées sous conditions alkylantes. Les intermédiaires *o*-QMs ont pu être piégés *in-situ* avec un indole et une dicétone en présence de perchlorate de lithium. De plus, la possibilité de réaliser ce couplage en piégeant ces intermédiaires avec des réactions de cycloadditions [4+1] en présence d'isonitriles constitue une avancée importante dans le domaine des réactions multicomposant avec des isonitriles.

Conclusion Générale

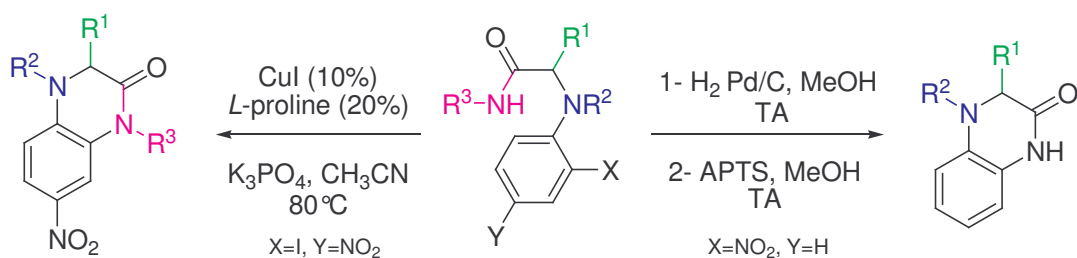
Au cours de ce travail de thèse, nous avons découvert que des phénols pauvres en électrons, comme les nitrophénols ou le salicylate de méthyle, peuvent intervenir comme partenaire acide dans une réaction analogue au couplage de Ugi. En effet, ces phénols sont suffisamment acides pour activer les imines intermédiaires et déplacer l'ensemble des équilibres par un réarrangement de type Smiles. Il a ainsi été possible d'obtenir des *N*-arylaminoamides de manière efficace par un couplage multicomposant entre un composé carbonylé, une amine primaire, un isonitrile et un phénol.



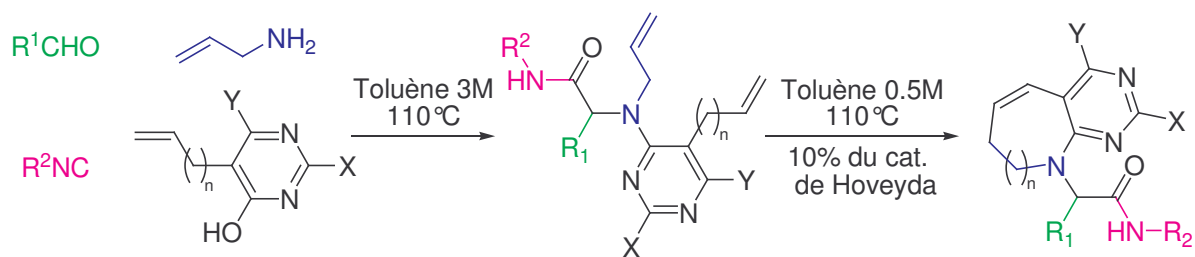
De plus, la possibilité d'étendre cette réaction à d'autres phénols hétérocycliques tels que les 2-hydroxypyridines et les 2- ou 4-hydroxypyrimidines, a accru de manière considérable le potentiel synthétique de ce nouveau couplage.



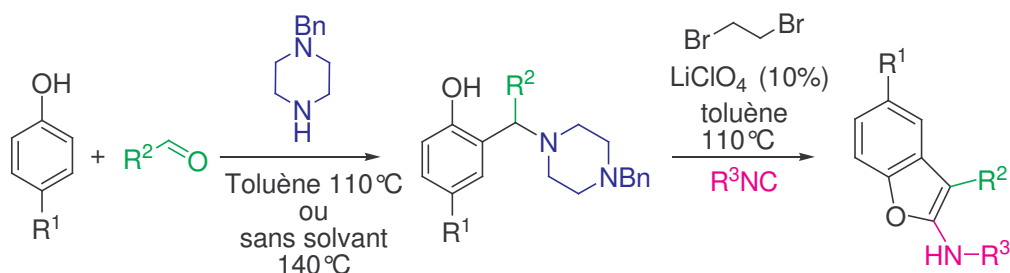
Cette réaction Ugi-Smiles a aussi permis d'envisager de nombreuses applications en synthèse hétérocyclique. Nous avons ainsi mis au point la synthèse de dérivés de type 3,4-dihydroquinoxalinone lors d'une séquence réduction / cyclisation en milieu acide ou lors d'une étape de *N*-arylation d'amide.



De même, cette réaction a permis d'effectuer une synthèse rapide et efficace de composés de type pyrimidino-azépine, grâce à une séquence MCR-RCM-isomérisation.



Parallèlement à ces travaux, nous avons développé une nouvelle façon de générer des *ortho*-méthylène quinones à partir de bases de Mannich obtenues avec la *N*-benzylpipérazine, en éliminant cette dernière sous forme de sels d'ammonium dialkylés par le 1,2-dibromoéthane. Les *o*-QMS obtenus ont été piégés *in-situ* par un isonitrile selon une réaction de cycloaddition [4+1], conduisant à des aminobenzofuranes.



Ce travail de thèse vient démontrer, une fois de plus, le potentiel des réactions multicomposant mettant en jeu un isonitrile (IMCR) en synthèse hétérocyclique. Ces réactions, utilisant des réactifs commerciaux ou accessibles en peu d'étapes, constituent des outils très intéressants pour l'industrie pharmaceutique.

Bibliographie

- ¹ Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*; eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005.
- ² a) Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27. b) Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1854**, 91, 349.
- ³ a) Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1. b) Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1474.
- ⁴ a) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 2962. b) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 447.
- ⁵ Mannich, C.; Krosche, W. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1912**, 250, 647.
- ⁶ Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1917**, 111, 762-768.
- ⁷ Bucherer, H. T.; Steiner, W. *J. Prakt. Chem.* **1934**, 140, 24.
- ⁸ Revues : a) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17-89. b) Hulme, C.; Gore, V. *Curr. Med. Chem.* **2003**, 10, 51-80. c) Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133-1144. d) Bienaymé, H.; Hulme, C.; Odon, G.; Schmitt, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3321-3329. e) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3168-3210.
- ⁹ Lieke, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, 112, 316.
- ¹⁰ a) Hofmann, A. W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, 144, 114. b) Nef, I. U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1897**, 298, 202.
- ¹¹ Ugi, I.; Meyr, R. *Angew. Chem.* **1958**, 70, 702-703.
- ¹² a) Weber, W. P.; Gokel, G. W.; Ugi, I. *Angew. Chem.* **1972**, 84, 587. b) Gokel, G. W.; Widera, R. P.; Weber, W. P. *Org. Synth.* **1976**, 55, 96.
- ¹³ Ugi, I.; Meyr, R. *Chem. Ber.* **1960**, 93, 239.
- ¹⁴ La structure particulière des isonitriles a été le sujet de nombreuses discussions. Ils peuvent être représentés avec un carbone divalent et sous forme zwitterionique. Les carbènes possèdent également un atome de carbone divalent mais ces derniers contrairement aux isonitriles, en l'absence d'encombrement stérique important dimérisent rapidement.
- $$\text{R-N}=\overset{\ominus}{\text{C}}: \longleftrightarrow \text{R}-\overset{\oplus}{\text{N}}=\overset{\ominus}{\text{C}}$$
- ¹⁵ a) Hoppe, D.; Schöllkopf, U. *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 763, 1-16. b) Hoppe, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1974**, 13, 789-804. c) Schöllkopf, U. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1977**, 16, 339-348.
- ¹⁶ a) Van Leusen, A. M.; Wieldeman, J.; Oldenziel, O. H. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1153-1159. b) Van Leusen, A. M.; Siderrius, H.; Hoogenboom, B. E.; Van Leusen, D. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 5337-5340. c) Van Leusen, D.; Van Leusen, A. M. *Organic Reactions*; Overman, L. E.; Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 2001, 57, pp 417-666.
- ¹⁷ a) Saegusa, T.; Kobayashi, S.; Ito, Y.; Yasuda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4182. b) Bachi, M. D.; Balanov, A.; Bar-Ner, N. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7752-7758. c) Curran, D. P.; Liu, H.; Josien, H.; Ko, S. B. *Tetrahedron* **1996**, 52, 11385-11404.
- ¹⁸ Stork, G.; Sher, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 303-304.
- ¹⁹ Periasamy, M. P.; Walborsky, H. M. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 611-618.
- ²⁰ Nef, J. U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1892**, 210, 269.
- ²¹ Exemples de cycloaddition [4+1] : a) Oshita, M.; Yamashita, K.; Tobisu, M.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 761-766. b) Rigby, J. H.; Qabar, M.; Ahmed, G.; Hugues, R. C. *Tetrahedron* **1993**, 49, 10219-10228. c) Capuano, L.; Tammer, T. *Chem. Ber.* **1981**, 114, 456. d) Imming, P.; Mohr, R.; Muller, E.; Overhen, W.; Seitz, G. *Angew. Chem. Int., Ed.* **1982**, 21, 284.
- ²² a) Buron, C.; El Kaïm, L.; Uslu, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8027-8030. b) Atlan, V.; El Kaïm, L.; Buron, C. *Synlett* **2000**, 489-491.
- ²³ a) Passerini, M.; Simone, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 126-129. b) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 181-189. c) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1922**, 52, 432-435. c) Pour une revue récente, voir : Banfi, L.; Riva, R. *Org. React.* **2005**, 65, 1-140.
- ²⁴ a) Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386. b) Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1960**, 72, 267-268.
- ²⁵ Mumm, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 886-893.
- ²⁶ Marcaccini, S.; Torroba, T. *Post-condensation Modifications of the Passerini and Ugi reactions*; Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*; eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005; pp 33-75.
- ²⁷ a) Sun, X.; Janvier, P.; Zhao, G.; Bienaymé, H.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 877-880. b) Janvier, P.; Sun, X.; Bienaymé, H.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2560-2567.
- ²⁸ Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1962**, 1, 8-21.

- ²⁹ a) McFarland, J. W. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2179-2181. b) Opitz, G.; Merz, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *652*, 163-175. c) Kreuzkamp, N.; Lämmerhirt, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 372-373. d) Weber, L. *Drug Disc. Today* **1998**, *3*, 379-385.
- ³⁰ Heck, S.; Dömling, A. *Synlett* **2000**, 424-426.
- ³¹ a) Haslinger, E. *Monatsh. Chem.* **1978**, *109*, 747. b) Grob, H.; Gloede, J.; Keitel, I.; Kunath, D. *J. Prakt. Chem.* **1968**, *37*, 192.
- ³² Keating, T. A.; Armstrong, W. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 867-871.
- ³³ Ugi, I.; Rosendahl, F. K.; Bodesheim, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *666*, 54-61.
- ³⁴ a) Opitz, G.; Griesinger, A.; Schubert, H. W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *665*, 91-101. b) Neidleim, R. *Arch. Pharm.* **1965**, *298*, 491-497. c) Neidlein, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 382.
- ³⁵ Bossio, R.; Marcaccini, S.; Paoli, P.; Pepino, R.; Polo, C. *Synthesis* **1991**, 999-1000.
- ³⁶ Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1924**, *54*, 670.
- ³⁷ El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7165-7169.
- ³⁸ Revues : a) Bunnet, J. F.; Zahler, R. E. *Chem. Rev.* **1951**, *49*, 273-308. b) Truce, W. E.; Kreider, E. M.; Brand, W. W. *Org. React.* **1970**, *18*, 99-215.
- ³⁹ a) Levy, A. A.; Rains, H. C.; Smiles, S. *J. Chem. Soc.* **1931**, 3264-3269. b) Evans, W. J.; Smiles, S. *J. Chem. Soc.* **1935**, *181*, 1263-1265.
- ⁴⁰ a) Gilman, N. W.; Levitan, P.; Sternbach, L. H. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 373-377. b) Gilman, N. W.; Levitan, P.; Sternbach, L. H. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 4121-4124.
- ⁴¹ Buchstaller, H. P.; Anlauf, U. *Synthesis* **2005**, *4*, 639-643.
- ⁴² Selvakumar, N.; Srinivas, D.; Azahgan, A. M. *Synthesis* **2002**, 2421-2425.
- ⁴³ a) Truce, W. E.; Ray, W. J.; Norman, O. L.; Eickemeyer, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3625-3629. b) Truce, W. E.; Hampton, D. C. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2276-2279.
- ⁴⁴ Davies, S. G.; Hume, W. E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2673-2674.
- ⁴⁵ Umkehrer, M.; Kalinski, C.; Kolb, J.; Burdack, C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2391-2393.
- ⁴⁶ Evans, W. J.; Smiles, S. *J. Chem. Soc.* **1935**, 181-188.
- ⁴⁷ Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2802-2814.
- ⁴⁸ Giovenzana, G. B.; Tron, G. C.; Di Paola, S.; Menegotto, I. G.; Pirali, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1099-1102.
- ⁴⁹ Yamada, T.; Motoyama, N.; Taniguchi, T.; Kazuta, Y.; Miyazawa, T.; Kuwata, S.; Matsumoto, K.; Sugiura, M. *Chem. Lett.* **1987**, 723-726.
- ⁵⁰ Paulvannan, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1851-1854.
- ⁵¹ Maki, Y.; Sako, M.; Tanbe, M.; Suzuki, M. *Synthesis* **1981**, 462-464.
- ⁵² Tyvorskii, V. I.; Bobrov, D. N.; Kulinkovich, O. G.; Tehrani, K. A.; De Kimpe, N. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2051-2055.
- ⁵³ a) Lazar, S.; Soukri, M.; Leger, J. M.; Jarry, C.; Akssira, M.; Chirita, R.; Grig-Alexa, I. C.; Finaru, A.; Guillaumet, G. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6461-6473. b) Soukri, M.; Lazar, S.; Poujol, M. D.; Akssira, M.; Leger, J. M.; Jarry, C.; Guillaumet, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3665-3671. c) Soukri, M.; Lazar, S.; Akssira, M.; Guillaumet, G. *Org. Lett.* **2002**, *11*, 1557-1560.
- ⁵⁴ Cho, S. D.; Park, Y. D.; Kim, J. J.; Lee, S. G.; Ma, C.; Song, S. Y.; Joo, W. H.; Falck, J. R.; Shiro, M.; Shim, D. S.; Yoon, Y. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7918-7920.
- ⁵⁵ Erickson, W. R.; McKennon, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4541-4544.
- ⁵⁶ Wang, H. Y.; Liao, Y. X.; Guo, Y. L.; Tang, Q. H.; Lu, L. *Synlett* **2005**, *8*, 1239-1242.
- ⁵⁷ Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S.; A.; Ruel, O. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1175-1178.
- ⁵⁸ Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kocienski, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1998**, 26-28.
- ⁵⁹ El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4019-4021.
- ⁶⁰ Beak, P.; Covington, J. B.; Smith, S. G.; White, J. M.; Zeigler, J. M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1354-1362.
- ⁶¹ Les amino-6-trifluoropyridines sont utilisées comme agents thérapeutiques pour la malaria : a) Barlin, G. B.; Kotecka, B.; Rieckmann, K. H. *Aust. J. Chem.* **1996**, *49*, 647-650. b) Sardarian, A.; Douglas, K. T.; Read, M.; Sims, P. F. G.; Hyde, J. E.; Chitnumsub, P.; Sirawaraporn, R.; Sirawaraporn, W. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 960-964.

- ⁶² a) Hullar, T. L.; French, W. C. *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 424-426. b) Ried, W.; Stock, P. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1966**, 87-91. c) Burdeska, K.; Fuhrer, H.; Kabas, G.; Siegrist, A. E. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 113-152. d) Norman, M. H.; Chen, N.; Chen, Z.; Fotsch, C.; Hale, C.; Han, N.; Hurt, R.; Jenkins, T.; Kincaid, J.; Liu, L.; Lu, Y.; Moreno, O.; Santora, V. J.; Sonnenberg, J. D.; Karbon, W. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4288-4312.
- ⁶³ a) Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bock, M. G.; DiPardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F.; Veber, D. F.; Anderson, P. S.; Chang, R. S. L.; Lotti, V. J.; Cerino, D. J.; Chen, T. B.; Kling, P. J.; Kunkel, K. A.; Springer, J. P.; Hirshfield, J. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235-2246. b) Lavilla, R.; Bernabeu, M. C.; Carranco, I.; Diaz, J. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 717-720. c) Evdokimov, N. M.; Magedov, I. V.; Kireev, A. S.; Kornienko, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 899-902.
- ⁶⁴ a) Doherty, G. A.; Kamenecka, T.; McCauley, E.; Van Riper, G.; Mumford, R. A.; Tong, S.; Hagmann, W. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 729-731. b) Connolly, S.; Aberg, A.; Arvai, A.; Beaton, H. G.; Cheshire, D. R.; Cook, A. R.; Cooper, S.; Cox, D.; Hamley, P.; Mallinder, P.; Millichip, I.; Nicholls, D. J.; Rosenfeld, R. J.; St-Gallay, S. A.; Tainer, J.; Tinker, A. C.; Wallace, A. V. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3320-3323.
- ⁶⁵ Chen, H.; Zhang, W.; Tam, R.; Raney, A. K. PCT Int Appl. WO 2005058315 A1 20050630, 2005.
- ⁶⁶ Perrier, V.; Wallace, A. C.; Kanedo, K.; Safar, J.; Prusiner, S. B.; Cohen, F. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2000**, *97*, 6073-6078.
- ⁶⁷ a) Fredholm, B. B.; Ijzerman, A. P.; Jacobson, K. A.; Klotz, K.-N.; Linden, J. *Pharmacol. Rev.* **2001**, *53*, 527-552. b) Meijer, L.; Raymond, E. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 417-425.
- ⁶⁸ a) Short, K. M.; Mjalli, A. M. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 359-362. b) Harriman, G. C. B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5591-5594. c) Hanusch-Kompa, C.; Ugi, I. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2725-2728.
- ⁶⁹ a) Dömling, A.; Starnecker, M.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 2238-2239. b) Ebert, B. M.; Ugi, I.; Grosche, M.; Herdtweck, E.; Herrann, W. A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11887-11898. c) Pitlik, J.; Townsend, C. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 3129-3134. d) Park, S. J.; Keum, G.; Kang, S. B.; Koh, H. Y.; Kim, Y.; Kim, Y.; Lee, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7109-7112.
- ⁷⁰ a) Maison, W.; Lützen, A.; Kosten, M.; Schlemminger, I.; Westerhoff, O.; Saak, W.; Martens, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 1867-1871. b) Revue : Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1982**, *21*, 810-819.
- ⁷¹ Kehagia, K.; Ugi, I. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9523-9530.
- ⁷² Ilyn, A. P.; Kuzovkova, J. A.; Potapos, V. V.; Shkirando, A. M.; Kovrigin, D. I.; Tkachenko, S. E.; Ivachtchenko, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 881-885.
- ⁷³ Rosendahl, F. K.; Ugi, I. *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 666, 65-67.
- ⁷⁴ a) Armstrong, R. W.; Combs, A. P.; Tempest, P. A.; Brown, S. D.; Keating, T. A. *Acc. Chem. Rev.* **1996**, *29*, 123-131. b) Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8935-8939.
- ⁷⁵ Hulme, C.; Gore, V. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 1241-1253.
- ⁷⁶ Bienaymé, H.; Bouzid, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2735-2738.
- ⁷⁷ Kolb, J.; Beck, B.; Dömling, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6897-6901.
- ⁷⁸ Nixey, T.; Kelly, M.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8729-8733.
- ⁷⁹ Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R.; Torroba, T. *Heterocycles* **1999**, *50*, 463-467.
- ⁸⁰ Marcaccini, S.; Pepino, R.; Pozo, M. C.; Basurto, S.; Garcia-Valverde, M.; Torroba, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3999-4001.
- ⁸¹ Paulvannan, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1207-1214.
- ⁸² Beck, B.; Picard, A.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 39-42.
- ⁸³ Xiang, Z.; Luo, T.; Lu, K.; Cui, J.; Shi, X.; Fathi, R.; Chen, J.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3155-3158.
- ⁸⁴ a) Oikawa, M.; Naito, S.; Sasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4753-4767. b) Gracias, V.; Gasielki, A. F.; Djuric, S. W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3183-3186. c) Beck, B.; Larbig, G.; Mejat, B.; Magnin-Lachaux, M.; Picard, A.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1047-1050. d) Piscopio, A. D.; Miller, J. F.; Koch, K. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8189-8198.
- ⁸⁵ Krelaus, R.; Westermann, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5987-5990.
- ⁸⁶ a) Banfi, L.; Basso, A.; Guanti, G.; Riva, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7655-7658. b) Basso, A.; Banfi, L.; Riva, R.; Guanti, G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8830-8837.
- ⁸⁷ El Kaïm, L.; Gizzy, M.; Grimaud, L.; Oble, J. *Heterocycle* **2007**, accepté.
- ⁸⁸ a) Poondra, R. R.; Tumer, N. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 863-866. b) Furuta, T.; Kitamura, Y.; Hashimoto, A.; Fujii, S.; Tanaka, K.; Kan, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 183-186. c) Carril, M.; SanMartin, R.; Dominguez, E.; Tellitu, I. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 690-702. d) Xu, X. J.; Zong, Y. X. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 129-132.

- ⁸⁹ a) Pour une revue récente voir la chapitre 2: Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Coordination Chemistry Reviews* **2004**, *248*, 2337-2364. b) Okano, K.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7136-7137. c) Shafir, A.; Lichtor, A. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3490-3491. d) Klapars, A.; Antilla, J. C.; Huang, X. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7727-7729. e) Klapars, A.; Huang, X. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7421-7729. f) Padwa, A.; Crawford, K. R.; Rashatasakhon, P.; Rose, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2609-2617.
- ⁹⁰ Phillips, D. P.; Hudson, A. R.; Nguyen, B.; Lao, T. L.; McNeill, M. H.; Dalgard, J. E.; Chen, J. H.; Penuliar, R. J.; Miller, T. A.; Zhi, L. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7137-7138.
- ⁹¹ Feng, G.; Wu, J.; Dai, W. M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 401-404.
- ⁹² L'ajout d'un additif NH₄Cl lors d'un couplage de Ugi a été rapporté comme pouvant améliorer les rendements : voir référence ^{27b}.
- ⁹³ a) Shu, Y. Z. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1053-1071. b) Raymo, F. M.; Stoddart, J. F. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1643-1663.
- ⁹⁴ a) Wang, H.; Wulff, W. D.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9862-9863. b) Carbonnelle, A. C.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3477-3480. c) Moretto, A. F.; Zhang, H. C.; Maryanoff, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3157-3158. d) Spring, D. R.; Krishnan, S.; Blackwell, H. E.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1354-1363; e) Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3224-3225.
- ⁹⁵ Beck, B.; Larbig, G.; Bejat, B.; Magnin-Lachaux, M.; Picard, A.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1047-1050.
- ⁹⁶ a) Vargas, A. C.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Biorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6165-6173. b) Vargas, A. C.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3717-3719. c) Bacqué, E.; Pautrat F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 325-328. d) Miranda, L. D.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1135-1138.
- ⁹⁷ El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Miranda, L. D.; Vieu, E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8259-8261.
- ⁹⁸ a) Bacqué, E.; El Qacemi, M.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3671-3674. b) Ly, T. L.; Quiclet-Sire, B.; Sortais, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2533-2536.
- ⁹⁹ El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. J. *Org. Chem.* **2007**, *72*, 5835-5838.
- ¹⁰⁰ Gross, J. L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8563-8565.
- ¹⁰¹ Galan, B. R.; Kalbarczyk, K. P.; Szczepankiewicz, S.; Keister, J. B.; Diver S. T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1203-1206.
- ¹⁰² a) Revue : Tramontini, S. *Synthesis* **1973**, 703-775. b) Sharifi, A.; Mirzaei, M.; Naimi-Jamal, M. *Monatsh. Chem.* **2001**, *132*, 875-880. c) Rondot, C.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1641-1644.
- ¹⁰³ a) Revue récente : Van de Water, R. W.; Pettus, T. R. R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5367-5405. b) Pour des exemples, voir : Rodriguez, R.; Adlington, R. M.; Moses, J. E.; Cowley, A.; Baldwin, J. E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3617-3619. c) Harrington, P. E.; Stergiades, I. A.; Erickson, J.; Makriyannis, A.; Tius, M. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6576-6582. d) Baldwin, J. E.; Mayweg, A. V. W.; Neumann, K.; Pritchard, G. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1933-1935. e) Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Pritchard, G. J.; Willians, A. J.; Watkin, D. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1937-1939.
- ¹⁰⁴ Rosenau, T.; Habicher, W. D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7919-7926.
- ¹⁰⁵ a) Angle, S. R.; Yang, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4524-4528. b) Angle, S. R.; Rainier, J. D.; Woytowicz, C. J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5884-5892.
- ¹⁰⁶ a) Schmidt, R. R.; Beitzke, R. *Synthesis* **1982**, 750-752. b) Dorrestijn, E.; Epema, O. J.; Van Scheppingen, W. B.; Mulder, P. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 1173-1178. c) Dorrestijn, E.; Kranenburg, M.; Ciriano, M. V.; Mulder, P. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3012-3018.
- ¹⁰⁷ a) Decodts, G.; Wakselman, M.; Vilkas, M. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 3313-3328. b) Britt, P. F.; Buchanan, A. C.; Cooney, M. J.; Martineau, D. R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1376-1389.
- ¹⁰⁸ a) Chiba, K.; Sonoyama, J.; Tada, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1381-1382. b) Chiba, K.; Yamaguchi, Y.; Tada, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9035-9038.
- ¹⁰⁹ a) Rosenau, T.; Habicher, W. D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7919-7926. b) Rosenau, T.; Habicher, W. D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5959-5960. c) Rosenau, T.; Habicher, W. D.; Potthast, A.; Kosma, P. *Synlett* **1999**, 291-294.
- ¹¹⁰ Pour quelques exemples, voir : a) Arduini, A.; Bosi, A.; Pochini, A.; Ungaro, R. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3095-3103. b) Arduini, A.; Pochini, A.; Ungaro, R.; Domiano, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1391-1395. d) Rene, L. *Synthesis* **1989**, 69-70.
- ¹¹¹ Chen, X.; Nagata, M.; Tanaka, K.; Yoneda, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 44-45.

- ¹¹² Dia, L.; Yang, C.; Wan, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5369-5370.
- ¹¹³ Chiba, K.; Hirano, T.; Kitano, Y.; Tada, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 691-692.
- ¹¹⁴ Katada, T.; Eguchi, S.; Esaki, T.; Sasaki, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2649-2653.
- ¹¹⁵ Diery, H.; Renger, B. *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 1239-1251.
- ¹¹⁶ a) Von Strandtmann, M.; Chomen. M. P.; Shavel, Jr. J. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 3103-3106. b) Von Strandtmann, M.; Chomen. M. P.; Shavel, Jr. J. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3240-3242.
- ¹¹⁷ a) Gardnàer, P. D.; Rafsanjani, H. S.; Rand, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3364-3367. b) Breuer, E.; Melumad, D. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 1875-1877.
- ¹¹⁸ a) Atlan, V.; Bienaymé, H.; El. Kaïm, L.; Majee, A.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2000**, 1585-1586. b) Atlan, V.; El. Kaïm, L.; Grimaud, L.; Majee, A.; Nirmal, N. K. *Synlett*, **2002**, *2*, 352-354.
- ¹¹⁹ a) Morel, G.; Marchand, E.; Foucaud, A.; Toupet, L. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1721-1727. b) voir réf 21d.
- ¹²⁰ a) Rigby, J. H.; Qabar, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4473-4475. b) voir réf 21b.
- ¹²¹ a) Shaabany, A.; Farrokhzad, F. *J. Chem. Res. (S)* **1997**, 344. b) Shaabani, A.; Teimouri, M. B.; Bijanzadeh, H. R. *Monatsh. Chem.* **2004**, *135*, 589-593. c) Nair, V.; Menon, R. S.; Vinod, A. U.; Viji, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2293-2295.
- ¹²² Shaabany, A.; Ajabi, S.; Farrokhzad, F.; Bijanzadeh, H. R. *J. Chem. Res. (S)* **1999**, 582-583.
- ¹²³ a) Chatani, N.; Oshita, M.; Tobisu, M.; Ishi, Y.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7812-7813. b) voir réf 21a.
- ¹²⁴ El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Org. Bio. Mol.* **2006**, *4*, 3410-3413.

Partie expérimentale

Généralités

1. Appareillage et techniques analytiques

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés sur un appareil Brücker Avance 400 MHz fonctionnant respectivement à des fréquences de 400 et 100.6 MHz. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) et déterminés en prenant le solvant deutérié comme référence pour le ^{13}C et le pic du tétraméthylsilane à 0 ppm pour le ^1H . Les constantes de couplage, notées J , sont exprimées en Hertz (Hz). Les abréviations suivantes sont utilisées pour décrire les couplages observés : s pour singulet, d pour doublet, t pour triplet, q pour quadruplet, m pour multiplet. L'abréviation C_q est utilisée pour préciser le caractère quaternaire de l'atome de carbone désigné.

Les spectres de masse (MS) ont été enregistrés sur un spectromètre Hewlett Packard HP 5989 avec introduction directe (ID) et ionisation chimique positive à l'ammoniac (ICP NH_3). Seuls les pics principaux sont mentionnés et exprimés en unité de masse par charge élémentaire (m/z).¹²⁵

Les spectres infra-rouge ont été enregistrés sur un appareil Bruker IFS 66 ou un appareil Perkin-Elmer FT 1600 à partir de composés en solution dans le dichlorométhane.

Les microanalyses ont été réalisées par le service central d'analyse du CNRS de l'ICSN de Gif-sur-Yvette.

Les masses haute résolution ont été enregistrées sur un spectromètre JEOL JMS-Gcmate II est composé d'un système GC / MS à partir de composés en solution dans le dichlorométhane.

Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Stuart SMP3.

2. Chromatographies

Les chromatographies flash ont été réalisées en utilisant de la silice Kieselgel 60 (35-70 μm). Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur plaques de gel de silice de type 60 F 254 (Merck), et éventuellement révélées au CAM (Ceric Ammonium Molybdate) qui est une solution oxydante préparée à base d'eau, de sulfate de cérium (CeSO_4), de molybdate d'ammonium ($\text{Mo}_6\text{O}_7(\text{NH}_4)_{24}$) et d'acide sulfurique. Les chromatographies sur plaques préparatives ont été réalisées en utilisant des plaques de gel de silice de type 60 F 254 (Merck).

3. Purification des solvants

Les réactions délicates ont été réalisées sous atmosphère inerte (argon), avec des solvants fraîchement distillés. Une précision sera apportée pour ces cas. Le toluène a été distillé sur sodium. Le dichlorométhane a été distillé sur hydrure de calcium.

¹²⁵ Certains spectres peuvent présenter des écarts par rapport aux pics attendus pour des problèmes de calibrage.

Procédure générale pour la réaction Ugi-Smiles

Procédure A

A une solution 1M d'aldéhyde (1 éq. ; 0.8 mmol) dans le méthanol, sont additionnés successivement l'amine (1 éq. ; 0.8 mmol), l'isonitrile (1 éq. ; 0.8 mmol) et le phénol (1 éq. ; 0.8 mmol). Le milieu est agité à 40°C ou 60°C durant plusieurs heures, puis concentré sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par une chromatographie flash sur gel de silice.

Procédure B

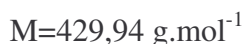
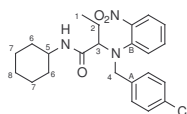
A une solution 1M d'aldéhyde (1 éq. ; 0.8 mmol) dans le toluène, sont additionnés successivement l'amine (1 éq. ; 0.8 mmol), l'isonitrile (1 éq. ; 0.8 mmol) et le phénol (1 éq. ; 0.8 mmol). Le milieu est agité à 80°C durant plusieurs heures, puis concentré sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par une chromatographie flash sur gel de silice.

Procédure C

A une solution 1M d'aldéhyde (1 éq. ; 0.8 mmol) dans le méthanol, sont additionnés successivement l'amine (1 éq. ; 0.8 mmol), l'isonitrile (1 éq. ; 0.8 mmol) et le phénol (1 éq. ; 0.8 mmol). Le milieu est agité au μ W (80°C, 50W, power max) durant plusieurs minutes, puis concentré sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par une chromatographie flash sur gel de silice.

Procédure D

A une solution 1 M d'aldéhyde (1 éq. ; 0.8 mmol) dans un mélange toluène/eau (9/1), sont additionnés successivement l'amine (1 éq. ; 0.8 mmol), l'isonitrile (1 éq. ; 0.8 mmol), le iodo-phénol (1 éq. ; 0.8 mmol) et du chlorure d'ammonium (1 éq. ; 0.8 mmol). Le milieu est agité à 100°C durant plusieurs heures, puis concentré sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par une chromatographie flash sur gel de silice.

Partie expérimentale du chapitre 2**II.3 : 2-[(4-Chloro benzyl)-(2-nitro phényl)-amino]-N-cyclohexyl butyramide**

La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 40°C durant 20 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (80:20 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 74% (255 mg, 0.59 mmol) a été obtenu.

Solide jaune **P.F.** 158°C.

R_f0.1 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.65 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.5 Hz, H_{ar}) ; 7.42 (td, 1H, *J* = 7.6, 1.5 Hz, H_{ar}) ; 7.22-7.12 (m, 4H, H_{ar}) ; 7.04 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H_{ar}) ; 6.76 (d, 1H, *J* = 9.4 Hz, NH) ; 4.30 (d, 1H, *J* = 14.9 Hz, H₄) ; 4.12 (d, 1H, *J* = 14.9 Hz, H₄) ; 3.84-3.74 (m, 1H, H₅) ; 3.60 (dd, 1H, *J* = 8.6, 5.3 Hz, H₃) ; 1.98-1.87 (m, 2H, H₂ et H₆) ; 1.88-1.79 (m, 2H, H₂ et H_{Cy}) ; 1.77-1.64 (m, 4H, H_{Cy}) ; 1.43-1.08 (m, 4H, H_{Cy}) ; 0.90 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H₁).

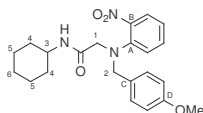
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 170.6 (C=O) ; 147.1 (C_{q(ar)}) ; 142.5 (C_B) ; 135.3 (C_A) ; 133.7 (C_{q(ar)}) ; 133.1 (C_{ar}) ; 130.1 et 129.1 (C_{ar(cycle Cl)}) ; 126.4, 125.6 et 124.8 (C_{ar(cycle nitro)}) ; 69.8 (C₃) ; 54.0 (C₄) ; 48.3 (C₅) ; 33.5 et 33.2 (C₆) ; 25.9 et 25.1 (C₈ et C₇) ; 23.4 (C₂) ; 11.4 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 431 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3318, 2930, 1635, 1558, 1349, 1090 cm⁻¹.

Anal. Elém. Calculé C, 64.25 ; H, 6.56. Trouvé C, 64.17 ; H, 6.52.

Autres Rendements Procédure B : 90% (310 mg) à 60°C durant 20h. Procédure C : 100% (343 mg) durant 10 min.

II.9 : 2-(N-(4-méthoxy benzyl)-N-(2-nitro phényl)amino)-N-cyclohexyl acétamide

La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 16heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (60:40 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 81% (257 mg, 0.86 mmol) a été obtenu.

Huile orange.

R_f0.1 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 7.78 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, H_{ar}) ; 7.49 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_{ar}) ; 7.35 (sl, 1H, NH) ; 7.21-7.13 (m, 2H, H_{ar}) ; 6.99 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, H_{ar}) ; 6.82 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, H_{ar}) ; 4.04 (s, 2H, H_2) ; 3.83-3.69 (m, 1H, H_3) ; 3.79 (s, 3H, OMe) ; 3.75 (s, 2H, H_1) ; 1.85-1.53 (m, 4H, H_4) ; 1.40-1.07 (m, 6H, H_{Cy}).

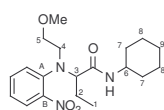
RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 168.5 (C=O) ; 159.8 (C_{D}) ; 143.6 (C_{A}) ; 133.9 (C_{B}) ; 130.5 ($\text{C}_{\text{ar(mé debate OMe)}}$) ; 127.7 (C_{C}) ; 126.1, 124.1 et 123.9 (C_{ar}) ; 114.4 ($\text{C}_{\text{ar(ortho OMe)}}$) ; 60.1 (C_1) ; 55.7 (OMe) ; 55.2 (C_2) ; 48.3 (C_3) ; 33.2 (C_4) ; 25.8 (C_6) ; 25.1 (C_5).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 397 (M+).

I.R. (film fin) 3368, 2933, 2855, 1672, 1519, 1253 cm^{-1} .

HRMS. Calculé 397.2002 ; Trouvé 397.2015.

II.10 : *N*-Cyclohexyl-2-[(2-méthoxy éthyl)-(2-nitro phényl)-amino] butyramide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 40°C durant 4 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (60:40 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 71% (205 mg, 0.56 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f 0.2 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 7.70 (dd, 1H, $J = 8.1, 1.5$ Hz, H_{ar}) ; 7.50 (td, 1H, $J = 7.6, 1.5$ Hz, H_{ar}) ; 7.43 (sl, 1H, NH) ; 7.31 (dd, 1H, $J = 7.6, 1.0$ Hz, H_{ar}) ; 7.17 (ddd, 1H, $J = 8.1, 7.6, 1.0$ Hz, H_{ar}) ; 3.81-3.72 (m, 1H, H_6) ; 3.69 (t, 1H, $J = 6.8$ Hz, H_3) ; 3.40-3.28 (m, 4H, H_4 et H_5) ; 3.22 (s, 3H, OMe) ; 2.06-1.96 (m, 2H, H_2 et H_7) ; 1.93-1.79 (m, 2H, H_2 et H_7) ; 1.77-1.65 (m, 4H, H_{Cy}) ; 1.42-1.06 (m, 4H, H_{Cy}) ; 0.93 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, H_1).

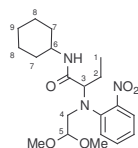
RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 172.2 (C=O) ; 146.9 (C_{B}) ; 142.9 (C_{A}) ; 133.1, 125.9, 125.5, 124.1 (C_{ar}) ; 70.1 (C_3) ; 69.6 (C_5) ; 59.1 (OMe) ; 49.9 (C_4) ; 48.4 (C_6) ; 33.2 et 33.1 (C_7) ; 26.0 (C_9) ; 25.3 (C_8) ; 24.0 (C_2) ; 11.7 (C_1).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 364 (M+ H^+).

I.R. (film fin) 3332, 2936, 1654, 1522, 1359, 1119 cm^{-1} .

Anal. Elém. Calculé C, 62.79 ; H, 8.04. Trouvé C, 62.61 ; H, 8.42.

II.11 : 2-(*N*-(2,2-diméthoxy éthyl)-*N*-(2-nitro phényl)amino)-*N*-cyclohexyl butanamide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 16 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (60:40 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 64% (206 mg, 0.51 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f 0.1 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.70 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.5 Hz, H_{ar}) ; 7.52 (td, 1H, *J* = 7.6, 1.5 Hz, H_{ar}) ; 7.39 (dd, 1H, *J* = 7.6, 1.0 Hz, H_{ar}) ; 7.33 (sl, 1H, NH) ; 7.21 (ddd, 1H, *J* = 8.1, 7.6, 1.0 Hz, H_{ar}) ; 4.24 (dd, 1H, *J* = 6.6, 4.3 Hz, H₅) ; 3.80-3.70 (m, 1H, H₆) ; 3.64 (t, 1H, *J* = 6.6 Hz, H₃) ; 3.36 (dd, 1H, *J* = 13.9, 6.6 Hz, H₄) ; 3.30 (s, 3H, OMe) ; 3.24 (s, 3H, OMe) ; 3.10 (dd, 1H, *J* = 13.9, 4.3 Hz, H₄) ; 2.01-1.81 (m, 2H, H₂ et H₇) ; 1.78-1.57 (m, 4H, H₂ et H₇) ; 1.46-1.04 (m, 6H, H_{Cy}) ; 0.92 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz, H₁).

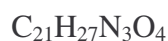
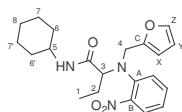
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 170.9 (C=O) ; 147.1 et 143.4 (C_{q(ar)}) ; 133.1, 125.8, 125.5, 124.6 (C_{ar}) ; 102.6 (C₅) ; 70.5 (C₃) ; 55.1 et 54.3 (OMe) ; 52.1 (C₄) ; 48.4 (C₆) ; 33.4 et 33.1 (C₇) ; 26.0 et 25.3 (C₉ et C₈) ; 23.9 (C₂) ; 11.8 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 393 (M⁺).

I.R. (film fin) 3366, 2931, 2852, 1658, 1528, 1450, 1128 cm⁻¹.

HRMS Calculé 393.2264 ; Trouvé 393.2267.

II.12 : 2-(*N*-((furan-2-yl)méthyl)-*N*-(2-nitro phényl)amino)-*N*-cyclohexyl butanamide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 40°C durant 16 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (80:20 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 97% (301 mg, 0.77 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f 0.3 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

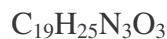
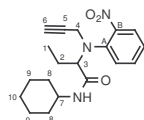
RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.66 (dd, 1H, *J* = 8.3, 1.8 Hz, H_{ar}) ; 7.46 (td, 1H, *J* = 7.8, 1.8 Hz, H_{ar}) ; 7.29-7.27 (m, 1H, H_{ar}) ; 7.22-7.16 (m, 2H, H_{ar} et H_Z) ; 7.07 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, NH) ; 6.22 (dd, 1H, *J* = 3.3, 1.7 Hz, H_Y) ; 5.96 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz, H_X) ; 4.28 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz, H₄) ; 4.03 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz, H₄) ; 3.80 (dd, 1H, *J* = 7.6, 5.3 Hz, H₃) ; 3.77-3.70 (m, 1H, H₅) ; 2.02-1.77 (m, 2H, H₂ et H₆) ; 1.76-1.56 (m, 4H, H₂ et H₆) ; 1.42-1.12 (m, 6H, H_{Cy}) ; 0.96 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 170.9 (C=O) ; 150.2 (C_B) ; 147.2 (C_A) ; 142.9 (C_Z) ; 142.6 (C_C) ; 133.1, 126.5, 125.2, 125.1 (C_{ar}) ; 110.6 (C_Y) ; 109.9 (C_X) ; 68.1 (C₃) ; 48.6 (C₄) ; 48.2 (C₅) ; 33.9 et 33.4 (C₆) ; 25.9 (C₈) ; 25.1 et 25.2 (C₇) ; 24.1 (C₂) ; 10.8 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 386 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3380, 2936, 2851, 1671, 1524, 1358, 1152 cm⁻¹.

HRMS Calculé 385.2002 ; Trouvé 385.1996.

II.13 : 2-(*N*-(2-nitro phényl)-*N*-(prop-2-ynyl)amino)-*N*-cyclohexyl butanamide

La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 16 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (70:30 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 71% (195 mg, 0.56 mmol) a été obtenu.

Solide jaune **P.F.** 80°C.

R_f0.2 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

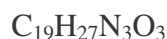
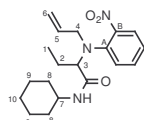
RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.69 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.2 Hz, H_{ar}) ; 7.57-7.51 (m, 2H, H_{ar}) ; 7.33-7.29 (m, 1H, H_{ar}) ; 6.71 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, NH) ; 4.00 (dd, 1H, *J* = 7.8, 4.2 Hz, H₃) ; 3.88 (dd, 1H, *J* = 18.2, 2.3 Hz, H₄) ; 3.68 (dd, 1H, *J* = 18.2, 2.3 Hz, H₄) ; 3.64-3.58 (m, 1H, H₇) ; 2.28 (t, 1H, *J* = 2.3 Hz, H₆) ; 1.96-1.79 (m, 2H, H₂ et H₈) ; 1.78-1.54 (m, 2H, H₂ et H_{cy}) ; 1.53-1.49 (m, 2H, H_{cy}) ; 1.42-1.07 (m, 6H, H_{cy}) ; 0.95 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 170.3 (C=O) ; 147.7 (C_B) ; 142.2 (C_A) ; 133.1, 126.7, 126.3 et 124.8 (C_{ar}) ; 77.3 (C₅) ; 75.2 (C₆) ; 65.7 (C₃) ; 48.1 (C₇) ; 42.9 (C₄) ; 33.4 et 32.8 (C₈) ; 25.8 (C₁₀) ; 25.2 et 25.1 (C₉) ; 24.1 (C₂) ; 9.8 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 344 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3363, 2932, 2855, 1665, 1526, 1356, 1266 cm⁻¹.

HRMS. Calculé 343.1896 ; Trouvé 343.1885.

II.14 : 2-(*N*-allyl-*N*-(2-nitro phényl)amino)-*N*-cyclohexyl butanamide

La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 16 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (70:30 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 72% (200 mg, 0.57 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f0.2 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.71 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.4 Hz, H_{ar}) ; 7.49 (td, 1H, *J* = 7.8, 1.4 Hz, H_{ar}) ; 7.28 (dd, 1H, *J* = 7.8, 1.0 Hz, H_{ar}) ; 7.16 (td, 1H, *J* = 7.8, 1.0 Hz, H_{ar}) ; 6.96 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, NH) ; 5.65 (dddd, 1H, *J* = 16.9, 10.3, 6.4, 4.3 Hz, H₅) ; 5.09 (dd, 1H, *J* = 10.3, 1.1 Hz, H_{6 cis}) ; 5.08 (dd, 1H, *J* = 16.9, 1.1 Hz, H_{6 trans}) ; 3.81-3.69 (m, 3H, H₃, H₇ et H₄) ; 3.53 (dd, 1H, *J* = 15.5, 6.4 Hz, H₄) ; 2.02-1.91 (m, 1H, H₂) ; 1.91-1.83 (m, 1H, H₈) ; 1.78-1.54 (m, 4H, H_{cy} et H₂) ; 1.42-1.02 (m, 6H, H_{cy}) ; 0.93 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H₁).

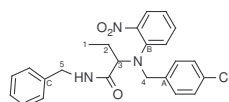
RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 170.8 (C=O) ; 146.3 et 143.1 ($\text{C}_{\text{q(ar)}}$) ; 133.2 (C_{ar}) ; 133.0 (C_5) ; 125.6 et 124.1 (C_{ar}) ; 119.6 (C_6) ; 68.5 (C_3) ; 53.7 (C_4) ; 48.2 (C_7) ; 33.4 et 33.0 (C_8) ; 25.9 et 25.2 (C_{10} et C_9) ; 23.5 (C_2) ; 11.4 (C_1).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 345 (M^+).

I.R. (film fin) 3384, 2932, 2856, 1664, 1523, 1159 cm^{-1} .

HRMS. Calculé 345.2052 ; Trouvé 345, 2056.

II.17 : *N*-Benzyl-2-[(4-chloro benzyl)-(2-nitro phényl)-amino] butyramide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 40°C durant 4 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (80:20 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 96% (335 mg, 0.76 mmol) a été obtenu.

Solide jaune **P.F.** 82°C.

R_f 0.3 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 7.61 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz, H_{ar}) ; 7.43 (td, 1H, $J = 8.1, 1.5$ Hz, H_{ar}) ; 7.31-7.05 (m, 11H, H_{ar} et NH) ; 6.89 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H_{ar}) ; 4.48 (d, 2H, $J = 5.8$ Hz, H_5) ; 4.28 (d, 1H, $J = 15.3$ Hz, H_4) ; 4.11 (d, 1H, $J = 15.3$ Hz, H_4) ; 3.66 (dd, 1H, $J = 8.8, 5.1$ Hz, H_3) ; 2.04-1.91 (m, 1H, H_2) ; 1.78-1.66 (m, 1H, H_2) ; 0.91 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, H_1).

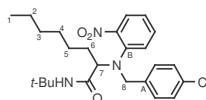
RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 171.6 (C=O) ; 147.0 ($\text{C}_{\text{q(ar)}}$) ; 142.4 (C_B) ; 138.5 (C_C) ; 135.2 (C_A) ; 135.5 ($\text{C}_{\text{q(ar)}}$) ; 133.1 (C_{ar}) ; 130.1 et 129.1 ($\text{C}_{\text{ar(cycle Cl)}}$) ; 128.9 et 128.2 (C_{ar}) ; 127.9 (C_{ar}) ; 126.3, 125.7 et 124.9 ($\text{C}_{\text{ar(cycle nitro)}}$) ; 69.9 (C_3) ; 53.8 (C_4) ; 48.9 (C_5) ; 23.3 (C_2) ; 11.6 (C_1).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 441 et 439 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I.R. (film fin) 3293, 2969, 1653, 1521, 1363, 1089 cm^{-1} .

Anal. Elém. Calculé C, 65.82 ; H, 5.52. Trouvé C, 65.38 ; H, 5.72.

II.18 : Acide 2-[(4-Chloro benzyl)-(2-nitro phényl)-amino]-octanoïque *tert*-butylamide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 40°C durant 4 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (90:10 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 79% (290 mg, 0.63 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f0.6 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃ ; 400 MHz) δ 7.66 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.5 Hz, H_{ar}) ; 7.40 (td, 1H, *J* = 7.6, 1.8 Hz, H_{ar}) ; 7.23-7.07 (m, 6H, H_{ar}) ; 6.78 (sl, 1H, NH) ; 4.33 (d, 1H, *J* = 14.9 Hz, H₈) ; 4.13 (d, 1H, *J* = 14.9 Hz, H₈) ; 3.56 (dd, 1H, *J* = 8.1, 5.6 Hz, H₇) ; 1.94-1.84 (m, 1H, H₆) ; 1.63-1.48 (m, 1H, H₆) ; 1.34 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 1.32-1.13 (m, 8H, H₂, H₃, H₄ et H₅) ; 0.84 (t, 3H, *J* = 6.8 Hz, H₁).

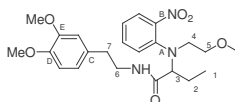
RMN ¹³C (CDCl₃ ; 100.6 MHz) δ 170.9 (C=O) ; 146.5 (C_{q(ar)}) ; 142.5 (C_B) ; 135.5 (C_A) ; 133.6 (C_{q(ar)}) ; 133.1 (C_{ar}) ; 129.8 et 129.1 (C_{ar(cycle Cl)}) ; 125.9, 125.7 et 124.4 (C_{ar(cycle nitro)}) ; 69.1 (C₇) ; 53.2 (C₈) ; 51.4 (C(CH₃)₃) ; 31.9 (C₆) ; 29.7 et 29.5 (C₂ ou C₃ ou C₄ ou C₅) ; 28.9 (C(CH₃)₃) ; 26.9 et 22.9 (C₂ ou C₃ ou C₄ ou C₅) ; 14.4 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 461 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3377, 2923, 2857, 1676, 1518, 1361, 1090 cm⁻¹.

HRMS Calculé 459.2291 ; Trouvé 459.2289.

II.19 : *N*-(3,4-diméthoxy phénéthyl)-2-(*N*-(2-méthoxy éthyl)-*N*-(2-nitro phényl) amino) butanamide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 16 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (70:30 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 71% (258 mg, 0.56 mmol) a été obtenu.

Huile marron.

R_f0.2 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

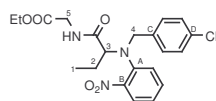
RMN ¹H (CDCl₃ ; 400 MHz) δ 7.70 (dd, 1H, *J* = 8.3, 1.7 Hz, H_{ar}) ; 7.65 (sl, 1H, NH) ; 7.48 (td, 1H, *J* = 7.8, 1.7 Hz, H_{ar}) ; 7.25 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H_{ar}) ; 7.16 (td, 1H, *J* = 7.8, 1.1 Hz, H_{ar}) ; 6.83-6.46 (m, 3H, H_{ar}) ; 3.87 (s, 6H, Ar-OMe) ; 3.68 (t, 1H, *J* = 6.8 Hz, H₃) ; 3.59-3.49 (m, 2H, H₆) ; 3.35-3.27 (m, 1H, H₅) ; 3.28 (t, 2H, *J* = 5.8 Hz, H₄) ; 3.17-3.08 (m, 1H, H₅) ; 3.14 (s, 3H, OMe) ; 2.80 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, H₇) ; 2.05-1.93 (m, 1H, H₂) ; 1.73-1.61 (m, 1H, H₂) ; 0.91 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 100.6 MHz) δ 172.5 (C=O) ; 149.2 et 147.9 (C_D et C_E) ; 146.6 et 142.7 (C_A et C_B) ; 133.3 (C_{ar}) ; 132.1 (C_C) ; 125.8, 125.7, 123.9, 121.0, 111.6 et 111.2 (C_{ar}) ; 70.3 (C₃) ; 69.5 (C₅) ; 59.2 (OMe) ; 56.3 et 56.2 (Ar-OMe) ; 49.7 (C₆) ; 41.1 (C₄) ; 35.4 (C₇) ; 24.0 (C₂) ; 11.9 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 456 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3352, 3054, 2934, 1663, 1518, 1462, 1153 cm⁻¹.

HRMS. Calculé 445.2213 ; Trouvé 445.2212.

II.20 : 2-(*N*-(4-chloro benzyl)-*N*-(2-nitro phényl)amino)-*N*-((éthyl peroxy)méthyl)butanamide

La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 16 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (70:30 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 60% (208 mg, 0.48 mmol) a été obtenu.

Solide marron **P.F.** 79°C.

R_f 0.2 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

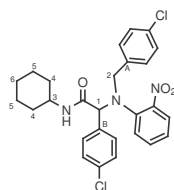
RMN ¹H (CDCl₃ ; 400 MHz) δ 7.66 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.5 Hz, H_{ar}) ; 7.44 (td, 1H, *J* = 7.6, 1.3 Hz, H_{ar}) ; 7.30-7.08 (m, 7H, H_{ar} et NH) ; 4.35 (d, 1H, *J* = 14.4 Hz, H₄) ; 4.22 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz, OCH₂) ; 4.20 (d, 1H, *J* = 14.4 Hz, H₄) ; 4.11 (d, 2H, *J* = 5.6 Hz, H₅) ; 3.67 (dd, 1H, *J* = 9.3, 4.8 Hz, H₃) ; 2.01-1.89 (m, 1H, H₂) ; 1.73-1.62 (m, 1H, H₂) ; 1.28 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, CH₃-CH₂O) ; 0.91 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 100.6 MHz) δ 172.9 (C=O) ; 169.9 (COOEt) ; 147.5 (C_A) ; 142.2 (C_C) ; 135.2 (C_D) ; 133.6 (C_B) ; 133.08 (C_{ar}) ; 130.5 (C_{ar}(ortho C)) ; 128.9 (C_{ar}(méta C)) ; 126.9, 125.6 et 125.2 (C_{ar}) ; 70.0 (C₃) ; 61.9 (CH₂O) ; 54.4 (C₄) ; 41.7 (C₅) ; 23.3 (C₂) ; 14.6 (CH₃) ; 11.6 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 435 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3404, 3054, 2985, 1743, 1679, 1524, 1424 cm⁻¹.

HRMS Calculé 433.1404 ; Trouvé 433.1409.

II.21 : 2-[(4-Chloro benzyl)-(2-nitro phényl)-amino]-2-(4-chloro phényl)-*N*-cyclohexyl acétamide

La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 20 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (80:20 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 80% (328 mg, 0.64 mmol) a été obtenu.

Solide jaune **P.F.** 156°C.

R_f 0.4 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃ ; 400 MHz) δ 7.67 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.5 Hz, H_{ar}) ; 7.47-7.33 (m, 4H, H_{ar}) ; 7.28-7.22 (m, 2H, H_{ar}) ; 7.18-7.12 (m, 3H, H_{ar} et NH) ; 6.96 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz, H_{ar}) ; 6.65 (d,

2H, $J = 8.1$ Hz, H_{ar}) ; 4.80 (s, 1H, H_1) ; 4.01 (d, 1H, $J = 14.1$ Hz, H_2) ; 3.95 (d, 1H, $J = 14.1$ Hz, H_2) ; 3.53-3.46 (m, 1H, H_3) ; 1.72-1.50 (m, 4H, H_4) ; 1.45-1.25 (m, 4H, H_{Cy}) ; 1.15-1.04 (m, 2H, H_{Cy}).

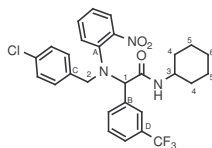
RMN ^{13}C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 169.8 (C=O) ; 147.8 ($C_{q(ar)}$) ; 141.9 (C_A) ; 135.0 ($C_{q(ar)}$) ; 134.8 (C_B) ; 134.4 ($C_{q(ar)}$) ; 132.9 ($C_{q(ar)}$) ; 133.0 (C_{ar}) ; 131.2 ($C_{ar(ortho A)}$) ; 130.3 ($C_{ar(ortho B)}$) ; 129.3, 128.9, 127.3, 126.1 et 124.9 (C_{ar}) ; 71.2 (C_1) ; 57.0 (C_2) ; 48.2 (C_3) ; 32.8 (C_4) ; 25.7, 24.9 et 22.7 (C_5 et C_6).

SM (ID, ICP NH₃) m/z 513 ($M+H^+$).

I.R. (film fin) 3332, 2929, 2854, 1662, 1522, 1364, 1090, 1015 cm^{-1} .

Anal. Elém. Calculé C, 63.28 ; H, 5.31. Trouvé C, 63.24 ; H, 5.56.

II.22 : 2-(*N*-(4-chloro benzyl)-*N*-(2-nitro phényl)amino)-*N*-cyclohexyl-2-(3-(trifluorométhyl)phényl) acétamide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 20 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (80:20 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 70% (305 mg, 0.56 mmol) a été obtenu.

Solide jaune **P.F.** 101°C.

R_f 0.3 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN 1H (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.73 (sl, 1H, NH) ; 7.67 (dd, 1H, $J = 8.1, 1.5$ Hz, H_{ar}) ; 7.60 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_{ar}) ; 7.52 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_{ar}) ; 7.40 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.5$ Hz, H_{ar}) ; 7.29-7.22 (m, 3H, H_{ar}) ; 7.19-7.15 (m, 2H, H_{ar}) ; 6.99 (dd, 1H, $J = 8.1, 1.5$ Hz, H_{ar}) ; 6.69-6.65 (m, 2H, H_{ar}) ; 4.90 (s, 1H, H_1) ; 4.04 (d, 1H, $J = 14.1$ Hz, H_2) ; 3.92 (d, 1H, $J = 14.1$ Hz, H_2) ; 3.63-3.53 (m, 1H, H_3) ; 1.82-1.44 (m, 6H, H_{Cy}) ; 1.29-1.05 (m, 4H, H_{Cy}).

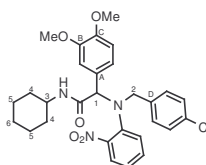
RMN ^{13}C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 168.7 (C=O) ; 147.8 (C_A) ; 141.7 (C_C) ; 137.5 (C_B) ; 134.8 ($C_{q(ar)}$) ; 133.1 (C_{ar}) ; 132.9 (C_D , $J_{C-F} = 33$ Hz) ; 132.9 ($C_{ar(cycle CF_3)}$) ; 131.2 ($C_{ar(ortho C)}$) ; 129.8 ($C_{ar(métab C)}$) ; 127.3 ($C_{q(ar)}$) ; 126.4 (C_{ar}) ; 126.0 ($C_{q(CF_3)}$, $J_{C-F} = 276$ Hz) ; 125.1 ($C_{ar(cycle CF_3)}$) ; 71.7 (C_1) ; 57.3 (C_2) ; 48.3 (C_3) ; 32.8 (C_4) ; 25.7 (C_6) ; 25.0 et 24.9 (C_5).

SM (ID, ICP NH₃) m/z 547 ($M+H^+$).

I.R. (film fin) 3321, 2936, 2855, 1662, 1525, 1328, 1168, 1131 cm^{-1} .

HRMS Calculé 545.1693 ; Trouvé 545.1673.

II.23 : 2-(*N*-(4-chloro benzyl)-*N*-(2-nitro phényl)amino)-*N*-cyclohexyl-2-(3,4-diméthoxy phényl) acétamide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 70 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (60:40 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 90% (387 mg, 0.72 mmol) a été obtenu.

Solide jaune **P.F.** 126°C.

R_f0.1 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃ ; 400 MHz) δ 7.65 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_{ar}) ; 7.37 (t, 1H, *J* = 8.1 Hz, H_{ar}) ; 7.28 (sl, 1H, NH) ; 7.25-7.11 (m, 3H, H_{ar}) ; 7.08-7.01 (m, 2H, H_{ar}) ; 6.98 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H_{ar}) ; 6.84 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_{ar}) ; 6.68 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, H_{ar}) ; 4.75 (s, 1H, H₁) ; 4.04 (d, 1H, *J* = 14.1 Hz, H₂) ; 3.98 (d, 1H, *J* = 14.1 Hz, H₂) ; 3.89 (s, 3H, OMe) ; 3.87 (s, 3H, OMe) ; 3.65-3.53 (m, 1H, H₃) ; 1.76-1.48 (m, 4H, H_{Cy}) ; 1.48-1.36 (m, 2H, H_{Cy}) ; 1.32-1.03 (m, 4H, H_{Cy}).

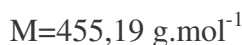
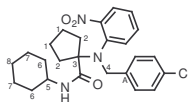
RMN ¹³C (CDCl₃ ; 100.6 MHz) δ 169.7 (C=O) ; 151.7 (C_{q(ar)}) ; 149.5 (C_B et C_C) ; 147.8 (C_{q(ar)}) ; 142.2 (C_D) ; 134.2 (C_{q(ar)}) ; 133.2 (C_A) ; 132.9 (C_{ar}) ; 131.4 (C_{ar(ortho D)}) ; 128.8 (C_{ar(méta D)}) ; 127.6, 125.9, 124.9, 121.7, 111.4 et 111.3 (C_{ar}) ; 71.2 (C₁) ; 57.3 (C₂) ; 56.3 (OMe) ; 48.0 (C₃) ; 33.0 et 32.8 (C₄) ; 25.7 (C₆) ; 25.0 et 24.9 (C₅).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 539 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3361, 2939, 2861, 1666, 1519, 1262, 1147, 1034 cm⁻¹.

HRMS Calculé 537.2030 ; Trouvé 537.2021.

II.24 : Acide 1-[(4-Chloro benzyl)-(2-nitro phényl) amino] cyclopentane carboxylique cyclohexyl amide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 6 jours. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (80:20 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 33% (120 mg, 0.26 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f0.3 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃ ; 400 MHz) δ 7.63-7.51 (m, 4H, H_{ar} et NH) ; 7.29-7.24 (m, 1H, H_{ar}) ; 7.14 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, H_{ar}) ; 7.02 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, H_{ar}) ; 4.08 (s, 2H, H₄) ; 3.87-3.73 (m, 1H,

H₅) ; 1.98 (d, 2H, $J = 12.4$ Hz, H_{Cy} et H₂) ; 1.85-1.61 (m, 8H, H_{Cy} et H₂ et H₁) ; 1.52-1.21 (m, 8H, H_{Cy} et H₂ et H₁).

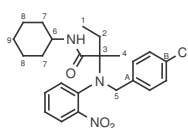
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 175.6 (C=O) ; 150.7 (C_{q(ar)}) ; 140.7 (C_A) ; 135.7 (C_{q(ar)}) ; 133.6 (C_{q(ar)}) ; 133.2 (C_{ar}) ; 130.7 (C_{ar(cycle Cl)}) ; 129.2 (C_{ar}) ; 128.8 (C_{ar(cycle Cl)}) ; 127.1 et 125.5 (C_{ar}) ; 78.0 (C₃) ; 56.4 (C₄) ; 48.7 (C₅) ; 33.5 et 33.4 (C₂) ; 30.2 et 30.1 (C₆) ; 25.9 (C₈) ; 25.3 (C₇) ; 24.8 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) m/z 457 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3382, 2937, 2843, 1719, 1672, 1462, 1095 cm⁻¹.

Anal. Elém. Calculé C, 65.85 ; H, 6.63. Trouvé C, 65.81 ; H, 7.01.

II.25 : 2-(*N*-(4-chloro benzyl)-*N*-(2-nitro phényl) amino)-*N*-cyclohexyl-2-méthyl butanamide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 10 jours. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (70:30 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 71% (250 mg, 0.57 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f 0.2 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.61 (dd, 1H, $J = 8.3, 1.3$ Hz, H_{ar}) ; 7.58 (sl, 1H, NH) ; 7.52-7.44 (m, 2H, H_{ar}) ; 7.22 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_{ar}) ; 7.02 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H_{ar}) ; 6.76 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H_{ar}) ; 3.88 (s, 2H, H₅) ; 3.85-3.73 (m, 1H, H₆) ; 2.01-1.87 (m, 2H, H₂ et H₇) ; 1.81-1.55 (m, 5H, H₂, H_{Cy}) ; 1.51 (s, 3H, H₄) ; 1.40-1.17 (m, 5H, H_{Cy}) ; 0.71 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, H₁).

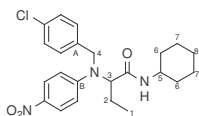
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 174.4 (C=O) ; 151.6 (C_{q(ar)}) ; 141.6 et 135.7 (C_A et B) ; 134.1 (C_{q(ar)}) ; 133.5 (C_{ar}) ; 131.5 (C_{ar(ortho C)}) ; 131.1 (C_{ar}) ; 129.1 (C_{ar(méta C)}) ; 127.8 et 125.7 (C_{ar}) ; 70.5 (C₃) ; 57.1 (C₅) ; 49.0 (C₆) ; 33.7 et 33.6 (C₇) ; 32.7 (C₂) ; 26.2 (C₉) ; 25.7 et 25.6 (C₈) ; 15.9 (C₄) ; 9.9 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) m/z 444 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3382, 2982, 2855, 1665, 1523, 1357, 1092 cm⁻¹.

HRMS Calculé 443.1976 ; Trouvé 443.1971.

II.26 : 2-[(4-Chloro benzyl)-(4-nitro phényl)-amino]-*N*-cyclohexyl butyramide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 40°C durant 16 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (70:30 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 72% (247 mg, 0.57 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f 0.2 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.09 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, H_{ar}) ; 7.34-7.26 (m, 4H, H_{ar}) ; 6.74 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H_{ar}) ; 5.69 (sl, 1H, NH) ; 4.62 (d, 1H, *J* = 16.9 Hz, H₄) ; 4.23 (d, 1H, *J* = 16.9 Hz, H₄) ; 4.23 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, H₃) ; 3.75-3.64 (m, 1H, H₅) ; 2.26-2.15 (m, 2H, H₂ et H₆) ; 1.92-1.78 (m, 2H, H₂ et H₆) ; 1.75-1.53 (m, 4H, H_{Cy}) ; 1.20-1.36 (m, 4H, H_{Cy}) ; 0.90 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H₁).

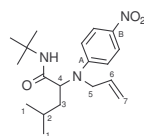
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 169.3 (C=O) ; 153.4 (C_B) ; 139.2 (C_{q(ar)}) ; 136.1 (C_A) ; 133.8 (C_{q(ar)}) ; 129.5 et 128.3 (C_{ar(cycle Cl)}) ; 126.3 et 113.2 (C_{ar(cycle nitro)}) ; 66.3 (C₃) ; 51.8 (C₄) ; 48.9 (C₅) ; 33.3 et 33.2 (C₆) ; 30.1 (C₈) ; 25.7 et 25.1 (C₇) ; 22.9 (C₂) ; 12.0 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 431 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3315, 2930, 2856, 1648, 1597, 1314 cm⁻¹.

Anal. Elém. Calculé C, 64.25 ; H, 6.56. Trouvé C, 64.29 ; H, 6.51.

II.27 : Acide 2-[Allyl-(4-nitro phényl)-amino]-4-méthyl pentanoïque *tert*-butylamide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 48 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (90:10 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 98% (270 mg, 0.78 mmol) a été obtenu.

Solide jaune **P.F.** 95°C.

R_f 0.8 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.28 (d, 2H, *J* = 1.7 Hz, H_{ar}) ; 6.77 (d, 2H, *J* = 7.1 Hz, H_{ar}) ; 5.90 (dddd, 1H, *J* = 17.5, 10.6, 7.1, 4.2 Hz, H₆) ; 5.80 (sl, 1H, NH) ; 5.32 (d, 1H, *J* = 10.6 Hz, H_{7 cis}) ; 5.27 (d, 1H, *J* = 17.5 Hz, H_{7 trans}) ; 4.25 (t, 1H, *J* = 6.6 Hz, H₄) ; 4.11 (dd, 1H, *J* = 16.6, 7.1 Hz, H₅) ; 4.00 (d, 1H, *J* = 16.6, 4.2 Hz, H₅) ; 2.10-2.01 (m, 1H, H₂) ; 1.71-1.54 (m, 2H, H₃) ; 1.30 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 0.94 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H₁) ; 0.91 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H₁) .

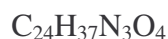
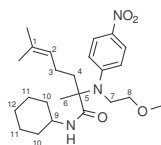
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 170.2 (C=O) ; 153.1 (C_A) ; 138.9 (C_B) ; 133.4 (C₆) ; 126.3 (C_{ar(ortho A)}) ; 118.8 (C₇) ; 113.0 (C_{ar(méta A)}) ; 63.3 (C₄) ; 51.9 (C(CH₃)₃) ; 51.1 (C₅) ; 38.3 (C₃) ; 29.0 (C(CH₃)₃) ; 25.7 (C₂) ; 23.3 et 22.6 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 348 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3311, 2937, 2859, 1659, 1594, 1306, 1111 cm⁻¹.

Anal. Elém. Calculé C, 65.68 ; H, 8.41. Trouvé C, 65.62 ; H, 8.39.

II.28 : Acide 2-[(2-méthoxy éthyl)-(4-nitro phényl) amino]-2,6-diméthyl hept-5-énoïque cyclohexyl amide



$$M=431,28 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 10 jours. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (80:20 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 46% (159 mg, 0.37 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f 0.6 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.10 (d, 2H, *J* = 9.3 Hz, H_{ar}) ; 7.61 (sl, 1H, NH) ; 6.79 (d, 2H, *J* = 9.3 Hz, H_{ar}) ; 4.95 (t, 1H, *J* = 6.6 Hz, H₂) ; 3.40 (s, 3H, OMe) ; 3.96-3.64 (m, 4H, H₇ et H₈) ; 3.56-3.48 (m, 1H, H₉) ; 2.33-2.22 (m, 2H, H₃) ; 1.95-1.63 (m, 6H, H₁₀ et H₄) ; 1.61 et 1.63 (2s, 6H, CH₃-1) ; 1.39 (s, 3H, H₆) ; 1.34-1.19 (m, 6H, H_{Cy}).

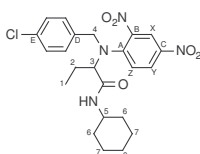
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 175.4 (C=O) ; 151.1 (C_{q(ar)}) ; 138.1 (C_{q(ar)}) ; 132.7 (C₁) ; 125.5 (C₂) ; 123.5 et 115.2 (C_{ar(cycle nitro)}) ; 69.6 (C₈) ; 66.7 (C₅) ; 59.3 (OMe) ; 48.7 (C₉) ; 45.3 (C₇) ; 34.7 (C₄) ; 33.4 (C₁₀) ; 31.4 (CH₃-1) ; 26.0 (C₁₂) ; 25.9 (CH₃-1) ; 25.3 et 25.2 (C₁₁) ; 22.4 (C₃) ; 17.7 (C₆).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 433 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3311, 2937, 2859, 1657, 1516, 1313, 1118, 1015 cm⁻¹.

Anal. Elém. Calculé C, 66.79 ; H, 8.64. Trouvé C, 66.51 ; H, 8.66.

II.29 : 2-(*N*-(4-chloro benzyl)-*N*-(2,4-dinitro phényl)amino)-*N*-cyclohexyl butanamide



$$M=474,17 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 48 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (40:60 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 73% (277 mg, 0.58 mmol) a été obtenu.

Huile orange.

R_f 0.8 (20:80 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.61 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz, H_x) ; 8.18 (dd, 1H, *J* = 9.1, 3.0 Hz, H_y) ; 7.28-7.24 (m, 2H, H_{ar}) ; 7.21-7.16 (m, 3H, H_{ar}) ; 6.23 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, NH) ; 4.60 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, H₄) ; 4.52 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, H₄) ; 3.82-3.74 (m, 1H, H₅) ; 3.71 (t, 1H, *J* =

7.3 Hz, H₃) ; 2.22-2.12 (m, 1H, H₂) ; 1.94-1.81 (m, 1H, H₆) ; 1.77-1.57 (m, 4H, H₂ et H_{Cy}) ; 1.42-1.04 (m, 6H, H_{Cy}) ; 0.93 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz, H₁).

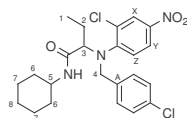
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 168.5 (C=O) ; 148.6 (C_A) ; 141.1 (C_C) ; 140.4 (C_B) ; 134.2 et 134.1 (C_E et C_D) ; 129.6 et 129.3 (C_{ar(cycle Cl)}) ; 129.0 (C_Y) ; 123.2 (C_X) ; 123.0 (C_Z) ; 70.2 (C₃) ; 51.2 (C₄) ; 48.9 (C₅) ; 33.3 et 33.2 (C₆) ; 25.8 (C₈) ; 25.1 (C₇) ; 24.1 (C₂) ; 12.0 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 476 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3321, 2933, 2858, 1659, 1603, 1531, 1324 cm⁻¹.

HRMS Calculé 474.1670 ; Trouvé 474.1673.

II.30 : 2-(*N*-(4-chloro benzyl)-*N*-(2-chloro-4-nitro phényl)amino)-*N*-cyclohexyl butanamide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 16 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (80:20 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 95% (350 mg, 0.76 mmol) a été obtenu.

Huile marron.

R_f 0.3 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.65 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, H_X) ; 7.37 (dd, 1H, *J* = 8.8, 2.3 Hz, H_Y) ; 7.21 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_{ar(ortho A)}) ; 7.15 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, H_Z) ; 7.05 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_{ar(méta A)}) ; 6.58 (sl, 1H, NH) ; 4.30 (d, 1H, *J* = 14.1 Hz, H₄) ; 4.15 (d, 1H, *J* = 14.1 Hz, H₄) ; 3.85-3.74 (m, 1H, H₅) ; 3.54 (dd, 1H, *J* = 5.5, 4.3 Hz, H₃) ; 1.98-1.80 (m, 2H, H₂ et H₆) ; 1.77-1.57 (m, 4H, H₂ et H₆) ; 1.46-1.08 (m, 6H, H₇ et H₈) ; 0.90 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H₁).

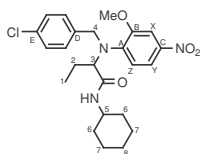
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 170.2 (C=O) ; 147.0 (C_{q(ar)}) ; 141.2 (C_A) ; 133.8 et 134.9 (C_{q(ar)}) ; 133.1 (C_Y) ; 130.1 (C_{ar(méta A)}) ; 129.9 (C_{q(Ar)}) ; 129.2 (C_{ar(ortho A)}) ; 127.6 (C_Z) ; 125.5 (C_X) ; 69.8 (C₃) ; 53.8 (C₄) ; 48.4 (C₅) ; 33.8 et 33.2 (C₆) ; 25.8 (C₈) ; 25.1 (C₇) ; 23.4 (C₂) ; 11.5 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 465 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3311, 2933, 2858, 1659, 1525, 1346, 1094 cm⁻¹.

HRMS Calculé 463.1429 ; Trouvé 463.1436.

II.31 : 2-(*N*-(4-chloro benzyl)-*N*-(2-méthoxy-4-nitro phényl)amino)-*N*-cyclohexyl butanamide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 16 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (80:20 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 62% (228 mg, 0.49 mmol) a été obtenu.

Huile rouge.

R_f 0.4 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.75 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H_X); 7.69 (dd, 1H, *J* = 8.8, 2.5 Hz, H_Y); 7.27 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_{ar}); 7.10 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_{ar}); 6.92 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, NH); 6.84 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, H_Z); 4.48 (d, 1H, *J* = 14.6 Hz, H₄); 4.27 (d, 1H, *J* = 14.6 Hz, H₄); 4.08 (t, 1H, *J* = 7.1 Hz, H₃); 4.04 (s, 3H, OMe); 3.77-3.88 (m, 1H, H₅); 2.21-2.10 (m, 2H, H₆); 2.02-1.71 (m, 4H, H₂ ou H₇ ou H₈); 1.70-1.59 (m, 2H, H₂ ou H₇ ou H₈); 1.51-1.29 (m, 2H, H₂ ou H₇ ou H₈); 1.13-1.06 (m, 2H, H₆); 0.88 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H₁).

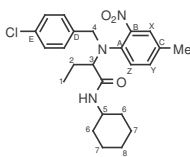
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 170.9 (C=O); 152.1 (C_B); 144.8 et 142.8 (C_A et C_C); 135.9 (C_D); 133.3 (C_E); 129.1 et 129.0 (C_{ar(cycle Cl)}); 120.9 (C_Z); 117.7 (C_Y); 107.2 (C_X); 67.7 (C₃); 56.4 (OMe); 49.9 (C₄); 48.3 (C₅); 33.8 (C₆); 25.9 (C₈); 25.2 et 25.1 (C₇); 25.1 (C₂); 12.5 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 460 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3400, 2932, 2855, 1664, 1590, 1511, 1334, 1092 cm⁻¹.

HRMS Calculé 459.1925 ; Trouvé 459.1920.

II.32 : 2-(*N*-(4-chlorobenzyl)-*N*-(4-méthyl-2-nitrophényl)amino)-*N*-cyclohexyl butanamide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 72 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (80:20 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 96% (340 mg, 0.77 mmol) a été obtenu.

Huile orange.

R_f 0.4 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.43 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, H_X); 7.23 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.8 Hz, H_Y); 7.19 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_{ar}); 7.09 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H_Z); 7.01 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_{ar}); 6.84 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, NH); 4.24 (d, 1H, *J* = 14.4 Hz, H₄); 4.05 (d, 1H, *J* = 14.4 Hz, H₄); 3.86-3.75 (m, 1H, H₅); 3.55 (dd, 1H, *J* = 8.8, 5.1 Hz, H₃); 2.34 (s, 3H, CH₃); 1.91-1.81 (m, 2H, H₂ et H₆); 1.78-1.53 (m, 4H, H₂ et H_{Cy}); 1.46-1.29 (m, 4H, H_{Cy}); 1.28-1.44 (m, 2H, H_{Cy}); 0.89 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz, H₁).

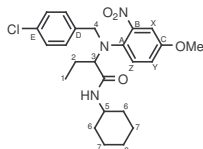
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 171.1 (C=O); 147.5 (C_A); 139.6 (C_D); 135.7 et 135.4 (C_C et C_E); 133.8 (C_Y); 133.6 (C_B); 130.3 et 128.9 (C_{ar(cycle Cl)}); 126.7 (C_Z); 125.6 (C_X); 69.9 (C₃); 54.8 (C₄); 48.2 (C₅); 33.5 et 33.3 (C₆); 25.8 et 25.1 (C₈ et C₇); 23.4 (C₂); 20.9 (CH₃); 11.4 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 444 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3396, 2931, 2856, 1665, 1526, 1453 cm^{-1} .

HRMS Calculé 443.1976 ; Trouvé 443.1960.

II.33 : 2-(*N*-(4-chloro benzyl)-*N*-(4-méthoxy-2-nitro phényl)amino)-*N*-cyclohexyl butanamide



$$M=459,20 \text{ g.mol}^{-1}$$

La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 72 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (70:30 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 98% (360 mg, 0.78 mmol) a été obtenu.

Huile rouge.

R_f 0.3 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.18-7.15 (m, 3H, H_{ar} et H_Z) ; 7.09 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz, H_X) ; 7.00 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.7$ Hz, H_Y) ; 6.95 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, H_{ar}) ; 6.84 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, NH) ; 4.17 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, H₄) ; 3.97 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, H₄) ; 3.88-3.77 (m, 1H, H₅) ; 3.81 (s, 3H, OMe) ; 3.50 (t, 1H, $J = 7.1$ Hz, H₃) ; 1.95-1.85 (m, 2H, H₂ et H₆) ; 1.81-1.68 (m, 4H, H₂ et H_{Cy}) ; 1.66-1.55 (m, 2H, H_{Cy}) ; 1.46-1.32 (m, 2H, H_{Cy}) ; 1.30-1.17 (m, 2H, H_{Cy}) ; 0.89 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, H₁).

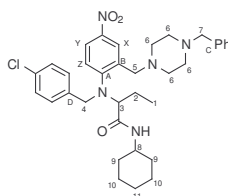
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 171.6 (C=O) ; 157.1 (C_C) ; 149.3 (C_A) ; 135.3, 134.5 et 133.7 (C_B, C_D et C_E) ; 130.7 et 129.0 (C_{ar(cycle Cl)}) 128.8 (C_Z) ; 119.5 (C_Y) ; 109.3 (C_X) ; 70.1 (C₃) ; 56.4 (C₄) ; 56.4 (OMe) ; 48.2 (C₅) ; 33.6 et 33.4 (C₆) ; 25.9 (C₈) ; 25.2 et 25.1 (C₇) ; 23.9 (C₂) ; 11.1 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) m/z 460 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3377, 2932, 2854, 1666, 1527, 1092 cm^{-1} .

HRMS Calculé 459.1925 ; Trouvé 459.1902.

II.35 : 2-[[2-(4-Benzyl pipérazin-1-yl méthyl)-4 nitro phényl]-(4-chloro benzyl)-amino]-*N*-cyclohexyl butyramide



$$M=617,31 \text{ g.mol}^{-1}$$

La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 48 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (60:40 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 88% (434 mg, 0.70 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f 0.2 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.20 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz, H_X); 7.93 (dd, 1H, *J* = 8.8, 2.7 Hz, H_Y); 7.37-7.26 (m, 6H, H_{ar} et H_Z); 7.16 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_{ar}); 7.07 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_{ar}); 5.94 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, NH); 4.51 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz, H₄); 4.40 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz, H₄); 4.16 (dd, 1H, *J* = 5.5, 4.0 Hz, H₃); 3.81-3.71 (m, 1H, H₈); 3.68 (d, 1H, *J* = 12.9 Hz, H₅); 3.59 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz, H₇); 3.53 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz, H₇); 3.48 (d, 1H, *J* = 12.9 Hz, H₅); 2.56 (sl, 8H, H₆); 2.10-2.00 (m, 1H, H₂); 1.91-1.79 (m, 1H, H₉); 1.74-1.57 (m, 4H, H_{Cy} et H₂); 1.43-1.00 (m, 6H, H_{Cy}); 0.91 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H₁).

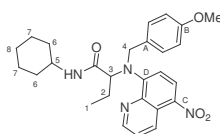
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 171.3 (C=O); 154.7 (C_A); 143.3 (C_{q(ar)}); 138.2 (C_D); 136.3 (C_E); 133.7 (C_B); 133.3 (C_{q(ar)}); 129.6, 129.0 et 128.7 (C_{ar}); 127.9 (C_X); 127.6 et 123.9 (C_{ar}); 123.4 (C_Y); 117.3 (C_Z); 69.1 (C₃); 63.3 (C₇); 59.3 (C₅); 53.0 (C₆); 51.1 (C₄); 48.4 (C₈); 33.9 et 33.7 (C₉); 25.8 (C₁₁); 25.3 et 25.2 (C₁₀); 23.3 (C₂); 11.8 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 618 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3421, 3053, 2933, 1668, 1586, 1459, 1339, 1155 cm⁻¹.

HRMS Calculé 617.3133 ; Trouvé 617.3134.

II.36 : *N*-Cyclohexyl-2-[(4-méthoxy benzyl)-(5-nitro quinolin-8-yl) amino] butyramide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 48 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (80:20 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 64% (244 mg, 0.51 mmol) a été obtenu.

Huile jaune

R_f 0.2 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

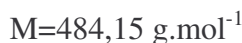
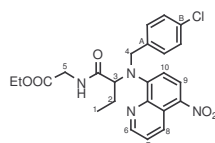
RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 9.35 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, H_{ar}); 9.30 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, NH); 8.90-8.88 (m, 1H, H_{ar}); 8.29 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, H_{ar}); 7.74-7.69 (m, 1H, H_{ar}); 7.17 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, H_{ar}); 6.90 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, H_{ar}); 6.71 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_{ar}); 4.98 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, H₃); 4.69 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, H₄); 4.58 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, H₄); 3.99-3.88 (m, 1H, H₅); 3.71 (s, 3H, OMe); 2.18-2.02 (m, 1H, H₂); 2.00-1.79 (m, 1H, H₂); 1.77-1.55 (m, 2H, H_{Cy}); 1.55-1.35 (m, 4H, H_{Cy}); 1.33-1.18 (m, 4H, H_{Cy}); 0.75 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 171.1 (C=O); 159.1 (C_B); 153.2 (C_A); 147.4 (C_{ar}); 141.0 et 136.8 (C_C et C_D); 134.4 (C_{ar}); 128.9 (C_{ar}(méta OMe)); 127.5 (C_{ar}); 124.5 (C_{ar}); 115.9 (C_{ar}); 114.3 (C_{ar}(ortho OMe)); 68.9 (C₃); 55.6 (OMe); 49.8 (C₄); 48.1 (C₅); 34.1 (C₆); 26.1 (C₈); 25.2 et 25.1 (C₇); 22.6 (C₂); 12.0 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 478 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3277, 2938, 2858, 1675, 1509, 1290 cm⁻¹.

HRMS. Calculé 476.2424 ; Trouvé 476.2417.

II.37 :

La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 60 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (95:5 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 43% (166 mg, 0.34 mmol) a été obtenu.

Solide marron **P.F.** 156°C.

R_f 0.9 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

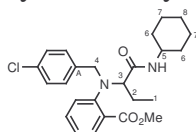
RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 10.11 (sl, 1H, NH); 9.33 (dd, 1H, *J* = 8.8, 1.7 Hz, H₈); 9.15 (dd, 1H, *J* = 4.3, 1.7 Hz, H₆); 8.28 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz, H₉); 7.74 (dd, 1H, *J* = 8.8, 4.3 Hz, H₇); 7.21 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{ar}); 7.14 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{ar}); 6.90 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz, H₁₀); 5.06 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, H₃); 4.64 (s, 2H, H₄); 4.43 (dd, 1H, *J* = 18.7, 6.1 Hz, H₅); 4.30 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH₂O); 4.10 (dd, 1H, *J* = 18.7, 4.0 Hz, H₅); 2.08-2.01 (m, 1H, H₂); 1.95-1.88 (m, 1H, H₂); 1.33 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 0.78 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 172.4 (C=O); 170.7 (COOEt); 152.6 (C_A); 148.6 (C₆); 141.4 et 137.5 (C_{q(ar)}); 135.7 (C_B); 134.3 (C₈); 133.3 (C_{q(ar)}); 129.2 et 129.1 (C_{ar(cycle OMe)}); 127.1 (C₉); 124.7 (C₇); 124.4 (C_{q(ar)}); 115.8 (C₁₀); 68.4 (C₃); 61.9 (CH₂O); 49.8 (C₄); 42.1 (C₅); 22.4 (C₂); 14.6 (CH₃CH₂O); 11.9 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 486 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3247, 2928, 1749, 1683, 1514, 1308 cm⁻¹.

HRMS Calculé 484.1513 ; Trouvé 484.1511.

II.38 : 2-[(4-Chloro benzyl)-(1-cyclohexyl carbamoyl-propyl) amino] benzoate de méthyle

La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 48 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (90:10 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 74% (262 mg, 0.59 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f 0.5 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.79 (sl, 1H, NH); 7.62 (dd, 1H, *J* = 7.6, 1.7 Hz, H_{ar}); 7.32 (td, 1H, *J* = 7.8, 1.7 Hz, H_{ar}); 7.16-7.01 (m, 6H, H_{ar}); 4.19 (d, 1H, *J* = 14.6 Hz, H₄); 4.04 (d, 1H, *J* = 14.6 Hz, H₄); 3.85 (s, 3H, OMe); 3.84-3.74 (m, 1H, H₅); 3.60 (dd, 1H, *J* = 8.6, 5.3

Hz, H₃) ; 1.90-1.78 (m, 2H, H₂ et H₆) ; 1.73-1.53 (m, 2H, H₂ et H₆) ; 1.40-1.27 (m, 4H, H_{Cy}) ; 1.26-1.14 (m, 4H, H_{Cy}) ; 0.82 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H₁).

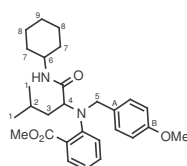
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 171.9 (C=O) ; 168.5 (COOMe) ; 148.9 (C_{q(ar)}) ; 136.4 (C_A) ; 133.1 (C_{q(ar)}) ; 132.9 (C_{q(ar)}) ; 132.5 (C_{ar}) ; 131.3 et 130.2 (C_{ar(cycle Cl)}) ; 128.6, 125.1 et 124.1 (C_{ar(cycle ester)}) ; 70.8 (C₃) ; 54.4 (C₄) ; 52.6 (OMe) ; 48.1 (C₅) ; 33.5 et 33.2 (C₆) ; 25.9 et 25.1 (C₈ et C₇) ; 22.9 (C₂) ; 11.6 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 444 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3338, 2932, 2853, 1717, 1674, 1449, 1086 cm⁻¹.

Anal. Elém. Calculé C, 67.78 ; H, 7.05. Trouvé C, 67.59 ; H, 7.13.

II.39 : 2-[(1-Cyclohexyl carbamoyl-3-méthyl butyl)-(4-méthoxy benzyl) amino] benzoate de méthyle



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 48 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (90:10 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 76% (283 mg, 0.60 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f0.5 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

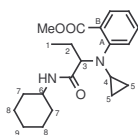
RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.93 (sl, 1H, NH) ; 7.63 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_{ar}) ; 7.31-7.27 (m, 1H, H_{ar}) ; 7.15-7.05 (m, 3H, H_{ar}) ; 7.03 (td, 1H, *J* = 7.8, 1.7 Hz, H_{ar}) ; 6.74 (dd, 2H, *J* = 7.8, 1.7 Hz, H_{ar}) ; 4.27 (d, 1H, *J* = 14.6 Hz, H₅) ; 4.01 (d, 1H, *J* = 14.6 Hz, H₅) ; 3.88 (s, 3H, COOMe) ; 3.84-3.73 (m, 2H, H₆ et H₄) ; 3.74 (s, 3H, OMe) ; 1.97-1.74 (m, 4H, H₇ et H₃) ; 1.73-1.50 (m, 2H, H₇ et H₃) ; 1.45-1.12 (m, 7H, H_{Cy} et H₂) ; 0.75 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H₁) ; 0.72 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 172.3 (C=O) ; 168.8 (COOMe) ; 158.8 (C_B) ; 149.2 (C_A) ; 132.3 (C_{q(ar)}) ; 131.2 (C_{q(ar)}) ; 130.0 (C_{ar}) ; 129.6 (C_{ar(cycle Cl)}) ; 127.5, 124.3 et 123.2 (C_{ar(cycle ester)}) ; 113.9 (C_{ar(cycle Cl)}) ; 67.8 (C₄) ; 55.5 (OMe) ; 52.9 (C₅) ; 52.6 (COOMe) ; 48.2 (C₆) ; 38.2 (C₃) ; 33.4 et 33.2 (C₇) ; 26.0 (C₉) ; 25.9 (C₂) ; 25.2 et 25.1 (C₈) ; 23.4 et 22.4 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 468 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3358, 2929, 2843, 1719, 1672, 1462, 1095 cm⁻¹.

Anal. Elém. Calculé C, 72.07 ; H, 8.21. Trouvé C, 71.85 ; H, 8.43.

II.40 : 2-(*N*-(1-(cyclohexyl carbamoyl) propyl)-*N*-cyclopropyl amino) benzoate de méthyle

$$M=358,23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 20 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (80:20 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 56% (160 mg, 0.44 mmol) a été obtenu.

Huile blanche.

R_f0.3 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

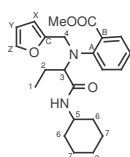
RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.64 (dd, 1H, *J* = 7.8, 1.5 Hz, H_{ar}) ; 7.40-7.34 (m, 2H, NH et H_{ar}) ; 7.17 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_{ar}) ; 7.01 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_{ar}) ; 3.91 (s, 3H, OMe) ; 3.81 (dd, 1H, *J* = 5.8, 3.8 Hz, H₃) ; 3.76-3.65 (m, 1H, H₆) ; 2.61-2.51 (m, 1H, H₄) ; 2.17-2.06 (m, 1H, H₂) ; 1.96-1.81 (m, 1H, H₂) ; 1.74-1.53 (m, 4H, H₇) ; 1.40-1.08 (m, 6H, H_{Cy}) ; 0.95 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H₁) ; 0.67-0.59 (m, 1H, H₅) ; 0.58-0.46 (m, 2H, H₅) ; 0.41-0.34 (m, 1H, H₅).

RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 171.5 (C=O) ; 169.4 (COOMe) ; 150.7 (C_B) ; 132.5 et 130.6 (C_{ar}) ; 125.9 (C_B) ; 123.6 et 122.1 (C_{ar}) ; 69.8 (C₃) ; 52.6 (OMe) ; 48.3 (C₆) ; 33.3 et 33.0 (C₇ et C_{7'}) ; 32.9 (C₄) ; 25.9 (C₉) ; 25.3 (C₈) ; 23.1 (C₂) ; 11.9 (C₁) ; 9.2 et 8.5 (C₅).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 359 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3324, 2936, 2858, 1719, 1665, 1534, 1490, 1453, 1087 cm⁻¹.

HRMS Calculé 358.2257 ; Trouvé 358.2254.

II.41 : 2-(*N*-(1-(cyclohexylcarbamoyl)propyl)-*N*-((furan-2-yl)méthyl)amino) benzoate de méthyle

$$M=398,22 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 16 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (90:10 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 63% (200 mg, 0.50 mmol) a été obtenu.

Huile marron.

R_f0.4 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.78 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, NH) ; 7.64 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_{ar}) ; 7.38 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_{ar}) ; 7.28 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz, H_Z) ; 7.14-7.08 (m, 2H, H_{ar}) ; 6.20 (dd, 1H, *J* = 2.7, 1.6 Hz, H_Y) ; 5.89 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz, H_X) ; 4.25 (d, 1H, *J* = 15.1 Hz, H₄) ; 3.99 (d, 1H, *J* = 15.1 Hz, H₄) ; 3.91 (s, 3H, OMe) ; 3.79 (dd, 1H, *J* = 7.6, 5.0 Hz, H₃) ; 3.76-3.68

(m, 1H, H₅) ; 1.96-1.83 (m, 1H, H₂) ; 1.82-1.56 (m, 5H, H₆ et H₂) ; 1.43-1.11 (m, 6H, H₇ et H₈) ; 0.92 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz, H₁).

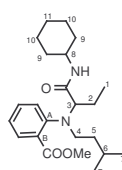
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 172.4 (C=O) ; 168.5 (COOMe) ; 151.6 (C_C) ; 149.1 (C_A) ; 142.2 (C_Z) ; 132.4 et 130.7 (C_{ar}) ; 128.9 (C_B) ; 125.4 et 124.5 (C_{ar}) ; 110.5 (C_Y) ; 109.1 (C_X) ; 68.2 (C₃) ; 52.6 (OMe) ; 49.2 (C₄) ; 48.1 (C₅) ; 33.5 et 32.9 (C₆) ; 26.0 (C₈) ; 25.2 (C₇) ; 23.9 (C₂) ; 10.1 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 398 (M⁺).

I.R. (film fin) 3324, 2936, 2858, 1719, 1668, 1525, 1090 cm⁻¹.

HRMS Calculé 398.2206 ; Trouvé 398.2190.

II.42 : 2-(*N*-(1-(cyclohexyl carbamoyl) propyl)-*N*-isopentyl amino) benzoate de méthyle



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 48 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (90:10 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 47% (146 mg, 0.37 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f 0.4 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

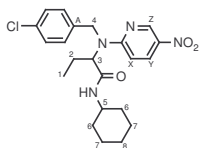
RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.74 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, NH) ; 7.68 (dd, 1H, *J* = 7.6, 1.3 Hz, H_{ar}) ; 7.49 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, H_{ar}) ; 7.22 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H_{ar}) ; 7.12 (dd, 1H, *J* = 8.1, 7.6 Hz, H_{ar}) ; 3.59 (dd, 1H, *J* = 8.1, 5.1 Hz, H₃) ; 3.07 (dt, 1H, *J* = 11.4, 5.1 Hz, H₄) ; 2.84 (dt, 1H, *J* = 11.4, 5.1 Hz, H₄) ; 1.95-1.64 (m, 5H, H₂, H₅, H₆ et H_{Cy}) ; 1.64-1.01 (m, 10H, H₂, H₅, H₆ et H_{Cy}) ; 0.86 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H₁) ; 0.81 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, H₇) ; 0.79 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, H₇).

RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 172.6 (C=O) ; 168.8 (COOMe) ; 149.8 (C_A) ; 132.5 et 130.9 (C_{ar}) ; 129.1 (C_B) ; 124.8 et 123.8 (C_{ar}) ; 69.8 (C₃) ; 52.6 (OMe) ; 50.4 (C₄) ; 48.0 (C₈) ; 36.2 (C₅) ; 33.5 et 33.1 (C₉) ; 26.7 (C₆) ; 26.0 (C₁₁) ; 25.2 (C₁₀) ; 23.3 (C₂) ; 23.0 (C₇) ; 11.4 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 389 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3330, 2933, 2855, 1722, 1675, 1525, 1444, 1249, 1084 cm⁻¹.

HRMS Calculé 388.2726 ; Trouvé 388.2739.

Partie expérimentale du chapitre 3**III.1 : 2-(*N*-(4-chloro benzyl)-*N*-(5-nitro pyridin-2-yl) amino)-*N*-cyclohexyl butanamide**

La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 16 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (80:20 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 66% (227 mg, 0.53 mmol) a été obtenu.

Solide jaune **P.F.** 119°C.

R_f 0.4 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

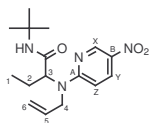
RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 9.10 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz, H_Z); 8.15 (dd, 1H, *J* = 9.3, 2.7 Hz, H_Y); 7.33-7.28 (m, 2H, H_{ar}); 7.14 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_{ar}); 6.33 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz, H_X); 6.22 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, NH); 5.27 (t, 1H, *J* = 7.1 Hz, H₃); 4.87 (d, 1H, *J* = 17.4 Hz, H₄); 4.75 (d, 1H, *J* = 17.4 Hz, H₄); 3.78-3.67 (m, 1H, H₅); 2.17-2.06 (m, 1H, H₂); 1.95-1.86 (m, 1H, H₂); 1.77-1.54 (m, 4H, H₆); 1.46-1.09 (m, 6H, H_{Cy}); 0.95 (t, 3H, *J* = 7.7 Hz, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 169.4 (C=O); 161.2 (C_{q(ar)}); 146.0 (C_Z); 136.4 (C_A); 135.7 et 133.6 (C_{q(ar)}); 133.5 (C_Y); 129.5 (C_{ar}); 128.0 (C_{ar}); 107.2 (C_X); 61.0 (C₃); 49.5 (C₄); 48.5 (C₅); 33.4 et 33.1 (C₆); 25.8 (C₈); 25.0 et 24.9 (C₇); 22.7 (C₂); 11.3 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 432 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3320, 2932, 2857, 1665, 1593, 1496, 1296, 1121 cm⁻¹.

HRMS Calculé 430.1772 ; Trouvé 430.1780.

III.2 : 2-(*N*-allyl-*N*-(5-nitro pyridin-2-yl) amino)-*N*-*tert*-butyl butanamide

La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 72 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (80:20 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 96% (246 mg, 0.77 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f 0.5 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 9.08 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H_X); 8.24 (dd, 1H, *J* = 9.3, 2.5 Hz, H_Y); 6.55 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz, H_X); 6.22 (sl, 1H, NH); 5.81 (dddd, 1H, *J* = 17.2, 10.4, 5.3 et 4.3 Hz, H₅); 5.26 (dd, 1H, *J* = 10.4 et 0.9 Hz, H_{6 cis}); 5.21 (dd, 1H, *J* = 17.2 et 0.9 Hz, H₆

trans) ; 5.22-5.16 (m, 1H, H₃) ; 4.25 (dd, 1H, *J* = 17.2, 5.3 Hz, H₄) ; 4.21 (dd, 1H, *J* = 17.2, 4.4 Hz, H₄) ; 2.15-2.04 (m, 1H, H₂) ; 1.79-1.67 (m, 1H, H₂) ; 1.29 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 0.93 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz, H₁).

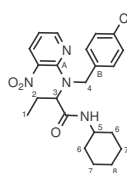
RMN ¹³C (CDCl₃ ; 100.6 MHz) δ 169.8 (C=O) ; 161.0 (C_{q(ar)}) ; 146.0 (C_X) ; 136.1 (C_A) ; 133.3 (C_Y) ; 133.2 (C₅) ; 118.1 (C₆) ; 107.1 (C_Z) ; 60.8 (C₃) ; 51.7 (C(CH₃)₃) ; 48.4 (C₄) ; 29.1 (C(CH₃)₃) ; 22.2 (C₂) ; 11.2 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 320 (M+).

I.R. (film fin) 3361, 2973, 2881, 1677, 1592, 1495, 1329, 1295, 1121 cm⁻¹.

HRMS Calculé 320.1848 ; Trouvé 320.1845.

III.3 : 2-(*N*-(4-chloro benzyl)-*N*-(3-nitro pyridin-2-yl) amino)-*N*-cyclohexyl butanamide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 16 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (90:10 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 62% (234 mg, 0.50 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f 0.7 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

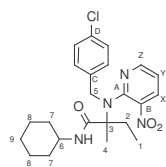
RMN ¹H (CDCl₃ ; 400 MHz) δ 8.39 (dd, 1H, *J* = 4.5, 1.7 Hz, H_{ar}) ; 8.00 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.7 Hz, H_{ar}) ; 7.32 (sl, 1H, NH) ; 7.11 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_{ar}) ; 6.91 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_{ar}) ; 6.81 (dd, 1H, *J* = 8.1, 4.5 Hz, H_{ar}) ; 4.79 (dd, 1H, *J* = 8.8, 6.3 Hz, H₃) ; 4.67 (d, 1H, *J* = 15.8 Hz, H₄) ; 4.55 (d, 1H, *J* = 15.8 Hz, H₄) ; 3.90-3.77 (m, 1H, H₅) ; 2.18-2.00 (m, 1H, H₂) ; 2.06-1.96 (m, 3H, H₂ et H₆) ; 1.88-1.56 (m, 6H, H_{Cy}) ; 1.46-1.14 (m, 2H, H_{Cy}) ; 1.00 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 100.6 MHz) δ 170.0 (C=O) ; 152.4 (C_A) ; 151.8 (C_{ar}) ; 135.8 (C_{ar}) ; 135.1 (C_{q(ar)}) ; 134.8 (C_B) ; 133.6 (C_{q(ar)}) ; 129.9 et 128.9 (C_{ar}) ; 115.2 (C_{ar}) ; 66.1 (C₃) ; 49.7 (C₄) ; 48.4 (C₅) ; 33.5 et 33.4 (C₆) ; 25.9 (C₈) ; 25.0 (C₇) ; 22.9 (C₂) ; 11.3 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 431 (M+).

I.R. (film fin) 3323, 2935, 2861, 1667, 1515, 1335, 1256, 1092 cm⁻¹.

HRMS Calculé 430.1772 ; Trouvé 430.1782.

III.4 : 2-[(4-Chloro-benzyl) (3-nitro-pyridin-2-yl) amino]-*N*-cyclohexyl-2-méthyl-butyramide

La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 10 jours. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (80:20 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 25% (180 mg, 0.2 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f 0.5 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

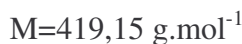
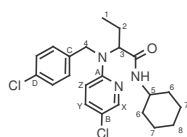
RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.58 (dd, 1H, *J* = 4.6, 1.8 Hz, H_Z); 7.92 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.8 Hz, H_X); 7.44 (sl, 1H, NH); 7.12-7.06 (m, 3H, H_{ar}); 6.86 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H_{ar}); 4.29 (d, 1H, *J* = 13.8 Hz, H₅); 4.20 (d, 1H, *J* = 13.8 Hz, H₅); 3.88-3.77 (m, 1H, H₆); 1.98-1.91 (m, 1H, H₂); 1.90-1.80 (m, 2H, H₂ et H₇); 1.79-1.69 (m, 2H, H₂ et H_{Cy}); 1.73 (s, 3H, H₄); 1.66-1.60 (m, 2H, H_{Cy}); 1.44-1.37 (m, 2H, H_{Cy}); 1.31-1.20 (m, 3H, H_{Cy}); 0.88 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 173.5 (C=O); 153.5 (C_A); 152.0 (C_Z); 135.6 (C_C); 134.2 (C_X); 133.8 (C_D); 130.7 (C_{ar}); 129.7 (C_B); 128.9 (C_{ar}); 119.9 (C_Y); 70.3 (C₃); 53.8 (C₅); 48.4 (C₆); 33.6 et 33.4 (C₇); 32.3 (C₂); 25.9 (C₈); 25.2 (C₂); 19.0 (C₄); 9.0 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 445 (M+H⁺).

I.R. (film fin) cm⁻¹.

HRMS Calculé 444.1928 ; Trouvé.

III.5 : 2-(*N*-(4-chloro benzyl)-*N*-(5-chloro pyridin-2-yl) amino)-*N*-cyclohexyl butanamide

La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure B à 90°C durant 72 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (90:10 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 27% (90 mg, 0.22 mmol) a été obtenu.

Solide blanc **P.F.** 143°C.

R_f 0.7 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.13 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H_X); 7.33 (dd, 1H, *J* = 8.8, 2.5 Hz, H_Y); 7.28 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{ar}); 7.16 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{ar}); 6.49 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, NH); 6.26 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, H_Z); 5.05 (dd, 1H, *J* = 8.6, 6.3 Hz, H₃); 4.73 (d, 1H, *J* = 17.7 Hz, H₄); 4.53 (d, 1H, *J* = 17.7 Hz, H₄); 3.76-3.67 (m, 1H, H₅); 2.14-2.02 (m, 1H, H₂); 1.92-

1.84 (m, 1H, H₆) ; 1.72-1.50 (m, 6H, H₂, H_{Cy}) ; 1.45-1.06 (m, 4H, H_{Cy}) ; 0.92 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H₁).

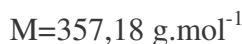
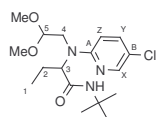
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 170.6 (C=O) ; 157.2 (C_A) ; 145.9 (C_X) ; 137.8 (C_Y) ; 137.3 (C_C) ; 133.1 (C_B) ; 129.2 et 128.1 (C_{ar}) ; 120.8 (C_D) ; 109.3 (C_Z) ; 60.7 (C₃) ; 49.5 (C₄) ; 48.1 (C₅) ; 33.3 et 33.1 (C₆) ; 25.9 (C₈) ; 24.8 (C₇) ; 22.5 (C₂) ; 11.5 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) m/z 420 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3311, 2937, 2854, 1665, 1477, 1496, 1273 cm⁻¹.

HRMS Calculé 419.1531 ; Trouvé 419.1533.

III.6 : 2-(*N*-(5-chloro pyridin-2-yl)-*N*-(2,2-diméthoxy éthyl) amino)-*N*-*tert*-butyl butanamide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure B à 90°C durant 16 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (80:20 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 14% (40 mg, 0.11 mmol) a été obtenu.

Huile incolore.

R_f 0.5 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.11 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, H_X) ; 7.39 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.5$ Hz, H_Y) ; 7.22 (sl, 1H, NH) ; 6.55 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H_Z) ; 4.75 (dd, 1H, $J = 5.7, 4.5$ Hz, H₅) ; 4.11 (dd, 1H, $J = 14.6, 4.5$ Hz, H₄) ; 4.06 (dd, 1H, $J = 5.5, 9.3$ Hz, H₃) ; 3.44 (s, 3H, OMe) ; 3.41 (s, 3H, OMe) ; 3.34 (dd, 1H, $J = 14.6, 5.7$ Hz, H₄) ; 2.21-2.10 (m, 1H, H₂) ; 1.94-1.83 (m, 1H, H₂) ; 1.28 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 0.88 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, H₁).

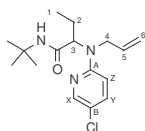
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 171.5 (C=O) ; 155.9 (C_A) ; 146.2 (C_X) ; 137.1 (C_Y) ; 120.7 (C_B) ; 109.7 (C_Z) ; 103.3 (C₅) ; 66.9 (C₃) ; 55.2 et 54.4 (OMe) ; 51.1 (C(CH₃)₃) ; 51.1 (C₄) ; 28.9 (C(CH₃)₃) ; 21.2 (C₂) ; 11.8 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) m/z 358 (M+).

I.R. (film fin) 3409, 3054, 2985, 1649, 1428 cm⁻¹.

HRMS Calculé 357.1819 ; Trouvé 357.1817.

III.7 : 2-(*N*-allyl-*N*-(5-chloro pyridin-2-yl) amino)-*N*-*tert*-butyl butanamide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure B à 90°C durant 16 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (95:5 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 54% (139 mg, 0.43 mmol) a été obtenu.

Huile incolore

R_f 0.8 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.08 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H_X); 7.42 (dd, 1H, *J* = 9.1, 2.5 Hz, H_Y); 6.54 (sl, 1H, NH); 6.50 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz, H_Z); 5.82 (dddd, 1H, *J* = 16.7, 10.8, 5.3 et 4.6 Hz, H₅); 5.21 (dd, 1H, *J* = 10.8, 1.5 Hz, H_{6 cis}); 5.20 (dd, 1H, *J* = 16.7, 1.5 Hz, H_{6 trans}); 4.97 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, H₃); 4.08 (dd, 1H, *J* = 17.9, 5.3 Hz, H₄); 3.88 (dd, 1H, *J* = 17.9, 4.6 Hz, H₄); 2.12-2.01 (m, 1H, H₂); 1.75-1.65 (m, 1H, H₂); 1.28 (s, 9H, C(CH₃)₃); 0.90 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz, H₁).

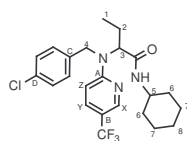
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 171.2 (C=O); 161.3 (C_A); 153.1 (C_B); 145.6 (C_X); 137.6 (C_Y); 134.6 (C₅); 120.2 (C₆); 109.3 (C_Z); 60.5 (C₃); 51.2 (C(CH₃)₃); 48.4 (C₄); 29.0 (C(CH₃)₃); 22.0 (C₂); 11.4 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 310 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3317, 2974, 1664, 1486, 1262 cm⁻¹.

HRMS Calculé 309.1608 ; Trouvé 309.1607.

III.8 : 2-(*N*-(4-chloro benzyl)-*N*-(5-(trifluoro méthyl) pyridin-2-yl) amino)-*N*-cyclohexyl butanamide



C₂₃H₂₇ClF₃N₃O

M=453,18 g.mol⁻¹

La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure B à 90°C durant 72 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (95:5 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 44% (160 mg, 0.35 mmol) a été obtenu.

Solide blanc **P.F.** 141°C.

R_f 0.7 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.44 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H_X); 7.57 (dd, 1H, *J* = 8.8, 2.5 Hz, H_Y); 7.30 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{ar}); 7.15 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{ar}); 6.42 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, NH); 6.36 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, H_Z); 5.19 (dd, 1H, *J* = 8.8, 6.3 Hz, H₃); 4.80 (d, 1H, *J* = 17.6 Hz, H₄); 4.63 (d, 1H, *J* = 17.6 Hz, H₄); 3.78-3.67 (m, 1H, H₅); 2.16-2.04 (m, 1H, H₂); 1.93-1.84 (m, 1H, H₆); 1.75-1.50 (m, 6H, H₂, H_{Cy}); 1.46-1.25 (m, 3H, H_{Cy}); 1.22-1.09 (m, 1H, H_{Cy}); 0.94 (t, 3H, *J* = 7.8 Hz, H₁).

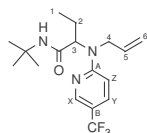
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 170.2 (C=O); 160.4 (C_A); 145.4 (C_X); 136.7 (C_C); 135.1 (C_Y); 133.3 (C_q(CF₃), *J*_{C-F} = 277 Hz); 129.3 et 128.1 (C_{ar}); 123.5 (C_D); 116.4 (C_B, *J*_{C-F} = 33 Hz); 107.8 (C_Z); 60.4 (C₃); 49.2 (C₄); 48.3 (C₅); 33.3 et 33.1 (C₆); 25.8 (C₈); 24.9 (C₇); 22.5 (C₂); 11.5 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 453 (M+).

I.R. (film fin) 3321, 2933, 2864, 1672, 1529, 1318, 1135 cm^{-1} .

HRMS Calculé 453.1795 ; Trouvé 453.1797.

III.9 : 2-(*N*-allyl-*N*-(5-(trifluoro méthyl) pyridin-2-yl) amino)-*N*-*tert*-butyl butanamide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure B à 90°C durant 16 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (95:5 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 58% (160 mg, 0.46 mmol) a été obtenu.

Huile incolore.

R_f 0.8 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl_3 ; **400 MHz**) δ 8.39 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, H_X) ; 7.64 (dd, 1H, $J = 9.1, 2.5$ Hz, H_Y) ; 6.58 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz, H_Z) ; 6.44 (sl, 1H, NH) ; 5.81 (dddd, 1H, $J = 18.2, 10.1, 5.2, 4.6$ Hz, H_5) ; 5.22 (d, 1H, $J = 10.1$ Hz, $\text{H}_{6 \text{ cis}}$) ; 5.20 (d, 1H, $J = 18.2$ Hz, $\text{H}_{6 \text{ trans}}$) ; 5.13 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_3) ; 4.15 (dd, 1H, $J = 17.4, 5.2$ Hz, H_4) ; 3.97 (dd, 1H, $J = 17.4, 4.6$ Hz, H_4) ; 2.14-2.02 (m, 1H, H_2) ; 1.73-1.60 (m, 1H, H_2) ; 1.29 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 0.92 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, H_1).

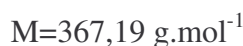
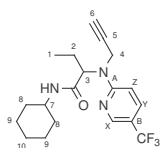
RMN ¹³C (CDCl_3 ; **100.6 MHz**) δ 170.8 ($\text{C}=\text{O}$) ; 160.4 (C_A) ; 145.3 (C_X) ; 134.9 (C_Y) ; 134.1 (C_5) ; 125.5 ($\text{C}_{\text{q}}(\text{CF}_3)$, $J_{\text{C-F}} = 277$ Hz) ; 117.5 (C_6) ; 115.7 (C_B , $J_{\text{C-F}} = 32$ Hz) ; 107.7 (C_Z) ; 60.4 (C_3) ; 51.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 48.1 (C_4) ; 29.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 22.1 (C_2) ; 11.4 (C_1).

SM (ID, ICP NH₃) m/z 344 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I.R. (film fin) 3321, 2973, 1667, 1515, 1273 cm^{-1} .

HRMS Calculé 343.1871 ; Trouvé 343.1875.

III.10 : *N*-Cyclohexyl-2-[prop-2-ynyl-(5-trifluoro méthyl) pyridin-2-yl) amino] butyramide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure C dans le toluène μW (120°C, 50W) durant 30 minutes. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (80:20 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 25% (70 mg, 0.2 mmol) a été obtenu.

Huile incolore.

R_f 0.4 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 8.44 (s, 1H, H_X); 7.74 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H_Y); 6.82 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H_Z); 6.29 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, NH); 5.12 (t, 1H, $J = 6.8$ Hz, H_3); 4.34 (dd, 1H, $J = 18.4, 2.0$ Hz, H_4); 4.12 (dd, 1H, $J = 18.4, 2.0$ Hz, H_4); 3.79-3.69 (m, 1H, H_7); 2.28 (t, 1H, $J = 2.0$ Hz, H_6); 2.24-2.11 (m, 1H, H_2); 1.95-1.88 (m, 2H, H_2 et H_8); 1.80-1.52 (m, 5H, H_{Cy}); 1.42-1.09 (m, 4H, H_{Cy}); 0.95 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, H_1).

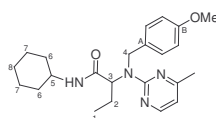
RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 170.4 (C=O); 159.6 (C_A); 145.6 (C_X); 135.2 (C_Y); 126.2 ($\text{C}_{\text{q}(\text{CF}_3)}$, $J_{\text{C-F}} = 276$ Hz); 123.5 (C_B , $J_{\text{C-F}} = 32$ Hz); 107.7 (C_Z); 79.8 (C_5); 72.9 (C_6); 60.7 (C_3); 48.4 (C_7); 35.4 (C_4); 33.3 et 33.1 (C_8); 25.8 (C_{10}); 25.1 et 24.9 (C_9); 22.3 (C_2); 11.5 (C_1).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 368 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I.R. (film fin) 3415, 3303, 2932, 2856, 1667, 1612, 1509, 1330, 1267 cm^{-1} .

HRMS Calculé 367.1871 ; Trouvé 367.1863.

III.11 : N-Cyclohexyl-2-[(4-méthoxy benzyl)-(4-méthyl pyrimidin-2-yl) amino] butyramide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A avec 1 éq. de Na à 60°C durant 15 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (85:15 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 38% (120 mg, 0.3 mmol) a été obtenu.

Solide blanc **P.F.** 87°C.

R_f 0.4 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

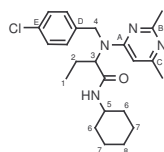
RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 8.23 (d, 1H, $J = 5.3$ Hz, H_{pyr}); 7.28 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, H_{ar}); 6.82 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, H_{ar}); 6.47 (d, 1H, $J = 5.3$ Hz, H_{pyr}); 6.44 (sl, 1H, NH); 5.02 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, H_4); 4.72 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, H_3); 4.64 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, H_4); 3.79 (s, 3H, OMe); 3.69-3.58 (m, 1H, H_5); 2.37 (s, 3H, CH_3); 1.89-1.70 (m, 2H, H_2 et H_6); 1.64-1.44 (m, 2H, H_2 et H_6); 1.38-1.18 (m, 4H, H_{Cy}); 1.17-0.93 (m, 4H, H_{Cy}); 0.85 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, H_1).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 171.2 (C=O); 167.7 ($\text{C}_{\text{q}(\text{ar})}$); 162.3 (C_A); 158.9 (C_B); 157.6 (C_{ar}); 132.3 ($\text{C}_{\text{q}(\text{ar})}$); 129.5 (C_{ar}); 114.1 (C_{ar}); 110.5 (C_{ar}); 61.9 (C_3); 55.6 (OMe); 48.8 (C_4); 47.9 (C_5); 33.1 et 32.9 (C_6); 25.9 (C_8); 24.9 et 24.8 (C_7); 24.8 (CH_3); 22.3 (C_2); 11.6 (C_1).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 396 (M^+).

I.R. (film fin) 3311, 2936, 2864, 1669, 1582, 1516, 1472, 1360, 1275 cm^{-1} .

HRMS. Calculé 396.2525 ; Trouvé 396.2511.

III.12 : 2-(*N*-(4-chloro benzyl)-*N*-(2,6-diméthyl pyrimidin-4-yl) amino)-*N*-cyclohexyl butanamide


$$M=414,22 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 72 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (40:60 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 78% (258 mg, 0.62 mmol) a été obtenu.

Huile incolore.

R_f 0.1 (20:80 éther de pétrole/éther diéthylique)

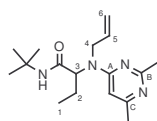
RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.28 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_{ar}) ; 7.13 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_{ar}) ; 6.71 (sl, 1H, NH) ; 5.95 (s, 1H, H_{ar}) ; 5.12 (sl, 1H, H₃) ; 4.72 (d, 1H, *J* = 17.9 Hz, H₄) ; 4.52 (d, 1H, *J* = 17.9 Hz, H₄) ; 3.75-3.65 (m, 1H, H₅) ; 2.56 et 2.26 (2s, 6H, CH₃) ; 2.13-1.99 (m, 2H, H₂ et H₆) ; 1.93-1.83 (m, 1H, H₂) ; 1.73-1.49 (m, 4H, H_{Cy}) ; 1.46-1.06 (m, 5H, H_{Cy}) ; 0.90 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 170.1 (C=O) ; 166.6 et 166.3 (C_B et C_C) ; 163.2 (C_D) ; 136.7 (C_E) ; 133.2 (C_A) ; 129.3 et 128.0 (C_{ar}) ; 100.7 (C_{ar}) ; 59.8 (C₃) ; 48.6 (C₄) ; 48.1 (C₅) ; 33.4 et 33.1 (C₆) ; 26.6 (CH₃) ; 25.9 (C₈) ; 24.9 et 24.8 (C₇) ; 24.7 (CH₃) ; 22.3 (C₂) ; 11.4 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 415 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3338, 2940, 2856, 1680, 1596, 1489, 1355, 1282 cm⁻¹.

HRMS Calculé 414.2186 ; Trouvé 414.2179.

III.13 : 2-(*N*-allyl-*N*-(2,6-diméthyl pyrimidin-4-yl) amino)-*N*-*tert*-butyl butanamide


$$M=304,23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 4 jours. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (40:60 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 60% (146 mg, 0.48 mmol) a été obtenu.

Huile incolore.

R_f 0.2 (20:80 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 6.78 (s, 1H, NH) ; 6.14 (s, 1H, H_{ar}) ; 5.79 (ddt, 1H, *J* = 17.6, 10.3 et 4.5 Hz, H₅) ; 5.19 (dd, 1H, *J* = 17.6 et 1.7 Hz, H_{6 trans}) ; 5.17 (dd, 1H, *J* = 10.3 et 1.7 Hz, H_{6 cis}) ; 5.06 (sl, 1H, H₃) ; 4.09 (dd, 1H, *J* = 17.6 et 4.5 Hz, H₄) ; 3.86 (dd, 1H, *J* = 17.6 et

4.5 Hz, H₄) ; 2.52 et 2.36 (2s, 6H, CH₃) ; 2.11-2.00 (m, 1H, H₂) ; 1.74-1.62 (m, 1H, H₂) ; 1.27 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 0.90 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H₁).

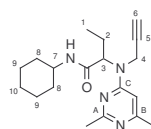
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 170.6 (C=O) ; 166.5 et 165.7 (C_B et C_C) ; 162.9 (C_A) ; 133.9 (C₅) ; 117.3 (C_A) ; 170.8 (C_{ar}) ; 59.7 (C₃) ; 51.2 (C(CH₃)₃) ; 47.5 (C₄) ; 29.1 (C(CH₃)₃) ; 24.8 et 24.7 (CH₃) ; 21.8 (C₂) ; 11.3 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 305 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3365, 2946, 2859, 1670, 1506, 1285, 1126 cm⁻¹.

HRMS Calculé 304.2263 ; Trouvé 304.2260.

III.14 : *N*-Cyclohexyl-2-[(2,6-diméthyl pyrimidin-4-yl) prop-2-ynyl amino] butyramide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure C dans le MeOH μ W (80°C, 50W) durant 20 minutes. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (40:60 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 60% (157 mg, 0.48 mmol) a été obtenu.

Huile incolore.

R_f 0.1 (20:80 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 6.49 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, NH) ; 6.36 (s, 1H, H_{ar}) ; 5.08 (sl, 1H, H₃) ; 4.28 (dd, 1H, *J* = 18.4, 2.3 Hz, H₄) ; 4.01 (dd, 1H, *J* = 18.4, 2.3 Hz, H₄) ; 3.77-3.66 (m, 1H, H₇) ; 2.53 (s, 3H, CH₃) ; 2.40 (s, 3H, CH₃) ; 2.28 (t, 1H, *J* = 2.3 Hz, H₆) ; 2.20-2.10 (m, 1H, H₂) ; 1.96-1.82 (m, 2H, H₂ et H₈) ; 1.77-1.50 (m, 5H, H_{cy}) ; 1.14-1.23 (m, 4H, H_{cy}) ; 0.94 (t, 3H, *J* = 7.8 Hz, H₁).

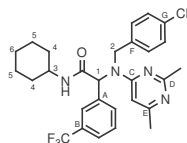
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 170.3 (C=O) ; 166.8 et 166.3 (C_A et C_B) ; 162.4 (C_C) ; 100.4 (C_{ar}) ; 79.6 (C₅) ; 72.9 (C₆) ; 59.8 (C₃) ; 48.3 (C₇) ; 34.7 (C₄) ; 33.3 et 33.1 (C₈) ; 25.5 (CH₃) ; 25.9 (C₁₀) ; 24.9 et 24.8 (C₉) ; 24.8 (CH₃) ; 22.0 (C₂) ; 11.4 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 329 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3403, 3053, 2985, 1659, 1602, 1424, 1109 cm⁻¹.

HRMS Calculé 328.2263 ; Trouvé 328.2264.

III.15 : 2-(*N*-(4-chloro benzyl)-*N*-(2,6-diméthyl pyrimidin-4-yl) amino)-*N*-cyclohexyl-2-(3-(trifluoro méthyl) phényl) acétamide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 4 jours. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (40:60 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 50% (210 mg, 0.4 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f 0.1 (20:80 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.64 (s, 1H, H_{ar}) ; 7.59 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_{ar}) ; 7.51 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_{ar}) ; 7.39 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_{ar}) ; 7.15 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_{ar}) ; 6.93 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_{ar}) ; 6.50 (s, 1H, H₁) ; 6.05 (s, 1H, H_{ar}) ; 6.01 (sl, 1H, NH) ; 4.67 (d, 1H, *J* = 17.7 Hz, H₂) ; 4.58 (d, 1H, *J* = 17.7 Hz, H₂) ; 3.89-3.78 (m, 1H, H₃) ; 2.55 et 2.28 (2s, 6H, CH₃) ; 1.96-1.82 (m, 2H, H₄) ; 1.73-1.56 (m, 4H, H_{Cy}) ; 1.43-1.31 (m, 2H, H_{Cy}) ; 1.19-1.06 (m, 2H, H_{Cy}).

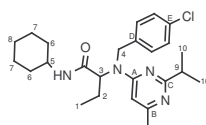
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 168.9 (C=O) ; 166.8 et 166.5 (C_D et C_C) ; 163.1 (C_F) ; 136.8 et 136.3 (C_A et C_G) ; 133.2 (C_{ar}) ; 131.1 (C_C) ; 131.2 (C_B, *J*_{C-F} = 32 Hz) ; 129.4 (C_{ar}) ; 128.9, 127.9, 127.1 et 125.5 (C_{ar}) ; 122.8 (C_q(CF₃), *J*_{C-F} = 277 Hz) ; 100.7 (C_{ar}) ; 62.5 (C₁) ; 49.9 (C₂) ; 48.9 (C₃) ; 33.3 (C₄) ; 26.5 (CH₃) ; 25.8 (C₆) ; 25.1 (C₅) ; 24.7 (CH₃).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 532 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3293, 2935, 2862, 1674, 1467, 1327, 1175 cm⁻¹.

HRMS Calculé 530.2060 ; Trouvé 530.2059.

III.16 : 2-(*N*-(4-chlorobenzyl)-*N*-(2-isopropyl-6-méthyl pyrimidin-4-yl) amino)-*N*-cyclohexyl butanamide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 72 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (70:30 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 63% (223 mg, 0.50 mmol) a été obtenu.

Huile blanche.

R_f 0.2 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.28 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_{ar}) ; 7.14 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_{ar}) ; 6.47 (sl, 1H, NH) ; 5.96 (s, 1H, H_{ar}) ; 5.22 (sl, 1H, H₃) ; 4.73 (d, 1H, *J* = 17.9 Hz, H₄) ; 4.52 (d, 1H, *J* = 17.9 Hz, H₄) ; 3.74-3.64 (m, 1H, H₅) ; 3.06 (sept., 1H, *J* = 6.8 Hz, H₉) ; 2.28 (s, 3H, CH₃) ; 2.18-1.99 (m, 1H, H₂) ; 1.95-1.85 (m, 1H, H₆) ; 1.75-1.57 (m, 5H, H₂, H_{Cy}) ; 1.36 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H₁₀) ; 1.34 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H₁₀) ; 1.31-1.19 (m, 3H, H_{Cy}) ; 1.16-1.02 (m, 2H, H_{Cy}) ; 0.90 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H₁) .

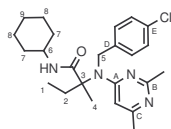
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 174.1 (C=O) ; 170.3 (C_C) ; 166.4 (C_B) ; 163.3 (C_A) ; 136.9 (C_D) ; 133.2 (C_E) ; 129.2 et 128.1 (C_{ar}) ; 100.9 (C_{ar}) ; 59.6 (C₃) ; 48.6 (C₄) ; 48.5 (C₅) ; 37.9 (C₉) ; 33.6 et 33.4 (C₆) ; 25.8 (C₈) ; 25.3 et 25.2 (C₇) ; 24.9 (CH₃) ; 22.5 et 22.4 (C₁₀) ; 22.2 (C₂) ; 11.5 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 443 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3398, 2948, 1665, 1477, 1273 cm^{-1} .

HRMS Calculé 442.2499 ; Trouvé 442.2492.

III.17 : 2-(*N*-(4-chloro benzyl)-*N*-(2,6-diméthyl pyrimidin-4-yl) amino)-*N*-cyclohexyl-2-méthyl butanamide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 8 jours. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (30:70 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 54% (185 mg, 0.43 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f 0.1 (20:80 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl_3 ; **400 MHz**) δ 7.42 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H_{ar}) ; 7.33 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H_{ar}) ; 6.03 (s, 1H, H_{ar}) ; 5.73 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, NH) ; 4.89 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz, H_5) ; 4.63 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz, H_5) ; 3.78-3.67 (m, 1H, H_6) ; 2.46 (s, 3H, CH_3) ; 2.48-2.37 (m, 1H, H_2) ; 2.26 (s, 3H, CH_3) ; 1.90-1.73 (m, 3H, H_2 et H_7) ; 1.67-1.54 (m, 3H, H_{Cy}) ; 1.50 (s, 3H, H_4) ; 1.41-0.97 (m, 5H, H_{Cy}) ; 0.85 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, H_1).

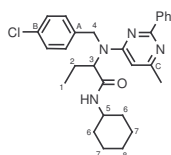
RMN ¹³C (CDCl_3 ; **100.6 MHz**) δ 174.6 ($\text{C}=\text{O}$) ; 166.1 et 165.6 (C_B et C_C) ; 162.7 (C_D) ; 138.7 ($\text{C}_{\text{q(ar)}}$) ; 133.2 ($\text{C}_{\text{q(ar)}}$) ; 129.4 et 128.3 (C_{ar}) ; 101.4 (C_{ar}) ; 66.4 (C_3) ; 48.6 (C_6) ; 48.5 (C_5) ; 33.3 (C_7) ; 28.2 (C_2) ; 26.4 (CH_3) ; 25.9 (C_9) ; 25.1 et 24.8 (C_8) ; 22.3 (C_4) ; 8.9 (C_1).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 429 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I.R. (film fin) 3361, 2940, 2856, 1663, 1584, 1495, 1295, 1091 cm^{-1} .

HRMS Calculé 428.2343 ; Trouvé 428.2342.

III.18 : 2-(*N*-(4-chloro benzyl)-*N*-(6-méthyl 2-phényl pyrimidin-4-yl) amino)-*N*-cyclohexyl butanamide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 16 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (70:30 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 89% (339 mg, 0.71 mmol) a été obtenu.

Solide blanc **P.F.** 123°C.

R_f 0.2 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.44-8.38 (m, 2H, H_{ar}); 7.54-7.48 (m, 3H, H_{ar}); 7.29 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{ar}); 7.20 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{ar}); 6.62 (sl, 1H, NH); 6.10 (s, 1H, H_{ar}); 5.26 (sl, 1H, H₃); 4.76 (d, 1H, *J* = 17.2 Hz, H₄); 4.68 (d, 1H, *J* = 17.2 Hz, H₄); 3.74-3.63 (m, 1H, H₅); 2.40 (s, 3H, CH₃); 2.21-2.08 (m, 1H, H₂); 1.84-1.66 (m, 2H, H₆); 1.63-1.36 (m, 5H, H₂, H_{Cy}); 1.33-1.13 (m, 4H, H_{Cy}); 0.97 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H₁).

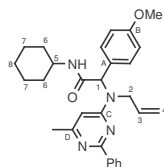
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 170.2 (C=O); 166.9 (C_C); 163.3 (C_A); 138.6 et 138.5 (C_{q(ar)}); 136.7 (C_B); 133.4 (C_{q(ar)}); 130.8, 129.4, 128.9, 128.3 et 128.3 (C_{ar}); 101.7 (C_{ar}); 59.8 (C₃); 49.0 (C₄); 48.1 (C₅); 33.1 et 32.9 (C₆); 25.7 (C₈); 25.0 (CH₃); 24.8 et 24.7 (C₇); 22.3 (C₂); 11.6 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 478 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3336, 2932, 2855, 1671, 1573, 1480, 1379 cm⁻¹.

HRMS Calculé 476.2343 ; Trouvé 476.2349.

III.19 : 2-(*N*-allyl-*N*-(6-méthyl-2-phényl pyrimidin-4-yl) amino)-*N*-cyclohexyl-2-(4-méthoxy phényl) acétamide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 72 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 30% (113 mg, 0.24 mmol) a été obtenu.

Huile marron.

R_f 0.1 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.36 (dd, 2H, *J* = 7.8, 3.1 Hz, H_{ar}); 7.46-7.41 (m, 3H, H_{ar}); 7.35 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{ar}); 6.89 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{ar}); 6.47 (sl, 1H, H₃); 6.29 (s, 1H, H_{ar}); 5.98 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, NH); 5.62 (dddd, 1H, *J* = 17.7, 10.1, 5.2 et 4.8 Hz, H₃); 5.07 (dd, 1H, *J* = 17.7, 1.3 Hz, H_{4 trans}); 5.06 (dd, 1H, *J* = 10.1, 1.3 Hz, H_{4 cis}); 4.05 (dd, 1H, *J* = 17.4, 4.8 Hz, H₂); 3.98 (dd, 1H, *J* = 17.4, 5.3 Hz, H₂); 3.89-3.79 (m, 1H, H₅); 3.82 (s, 3H, OMe); 2.45 (s, 3H, CH₃); 1.92-1.83 (m, 2H, H_{Cy}); 1.66-1.50 (m, 4H, H_{Cy}); 1.35-1.24 (m, 2H, H_{Cy}); 1.15-1.00 (m, 2H, H_{Cy}).

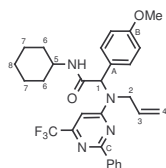
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 170.1 (C=O); 166.2 (C_D); 163.3 (C_A); 162.8 (C_C); 159.9 (C_B); 139.0 (C_{q(ar)}); 134.2 (C₃); 131.3, 130.4, 128.6 et 128.5 (C_{ar}); 128.0 (C_{q(ar)}); 117.1 (C₄); 114.3 et 101.7 (C_{ar}); 62.9 (C₁); 55.7 (OMe); 49.0 (C₂); 48.7 (C₅); 33.3 (C₆); 25.8 (C₈); 25.1 (C₇); 25.0 (CH₃).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 471 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3299, 2946, 2856, 1657, 1589, 1478, 1388, 1259, 1192 cm⁻¹.

HRMS Calculé 470.2682 ; Trouvé 470.2683.

III.20 : 2-(*N*-allyl-*N*-(6-(trifluoro méthyl)-2-phényl pyrimidin-4-yl) amino)-*N*-cyclohexyl-2-(4-méthoxy phényl) acétamide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 16 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (70:30 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 51% (213 mg, 0.41 mmol) a été obtenu.

Solide blanc **P.F.** 182°C.

R_f0.1 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃ ; 400 MHz) δ 8.43 (dd, 2H, *J* = 8.1, 1.8 Hz, H_{ar}) ; 7.52-7.44 (m, 3H, H_{ar}) ; 7.37 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{ar}) ; 6.93 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{ar}) ; 6.76 (s, 1H, H_{ar}) ; 6.51 (s, 1H, H₁) ; 5.74 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, NH) ; 5.59 (ddt, 1H, *J* = 17.4, 10.1, 4.4 Hz, H₃) ; 5.11 (d, 1H, *J* = 17.4 Hz, H_{4 trans}) ; 5.11 (d, 1H, *J* = 10.1 Hz, H_{4 cis}) ; 4.10 (dd, 1H, *J* = 17.6, 4.4 Hz, H₂) ; 4.07 (dd, 1H, *J* = 17.6, 4.4 Hz, H₂) ; 3.91-3.81 (m, 1H, H₅) ; 3.85 (s, 3H, OMe) ; 1.97-1.88 (m, 2H, H_{Cy}) ; 1.72-1.53 (m, 4H, H_{Cy}) ; 1.42-1.24 (m, 2H, H_{Cy}) ; 1.20-1.03 (m, 2H, H_{Cy}).

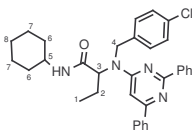
RMN ¹³C (CDCl₃ ; 100.6 MHz) δ 169.4 (C=O) ; 164.5 (C_C) ; 163.3 (C_A) ; 160.3 (C_B) ; 155.3 (C_D, *J*_{C-F} = 33 Hz) ; 137.7 (C_{q(ar)}) ; 133.3 (C₃) ; 131.5, 131.3, 128.8 et 128.7 (C_{ar}) ; 127.2 (C_{q(ar)}) ; 120.2 (C_{q(CF3)}, *J*_{C-F} = 276 Hz) ; 117.8 (C₄) ; 114.7 et 99.3 (C_{ar}) ; 63.4 (C₁) ; 55.7 (OMe) ; 49.1 (C₅) ; 49.0 (C₂) ; 33.4 (C₆) ; 25.8 (C₈) ; 25.2 (C₇) ; 25.1 (CH₃).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 525 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3418, 3054, 2985, 1675, 1592, 1424, 1258 cm⁻¹.

HRMS Calculé 524.2399 ; Trouvé 524.2400.

III.21 : 2-(*N*-(4-chloro benzyl)-*N*-(2,6-diphényl pyrimidin-4-yl) amino)-*N*-cyclohexyl butanamide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A à 60°C durant 72 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (90:10 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 51% (219 mg, 0.41 mmol) a été obtenu.

Solide blanc **P.F.** 134°C.

R_f0.6 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

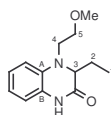
RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 8.61-8.55 (m, 2H, H_{ar}) ; 8.04-7.97 (m, 2H, H_{ar}) ; 7.54-7.53 (m, 3H, H_{ar}) ; 7.50-7.45 (m, 3H, H_{ar}) ; 7.34 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, H_{ar}) ; 7.27 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, H_{ar}) ; 6.66 (s, 1H, H_{ar}) ; 5.35 (sl, 1H, H_3) ; 4.82 (sl, 2H, H_4) ; 3.80-3.64 (m, 1H, H_5) ; 2.29-2.16 (m, 1H, H_2) ; 1.91-1.73 (m, 2H, H_2 et H_6) ; 1.66-1.38 (m, 5H, H_{Cy}) ; 1.35-1.13 (m, 4H, H_6 , H_{Cy}) ; 1.01 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, H_1).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 170.2 (C=O) ; 164.3, 163.8, 163.5, 138.6, 138.3, 136.7 et 133.5 ($\text{C}_{\text{q(ar)}}$) ; 131.0, 130.7, 129.5, 121.1, 128.9, 128.5 et 127.5 (C_{ar}) ; 98.6 (C_{ar}) ; 66.3 (C_3) ; 49.2 (C_4) ; 48.3 (C_5) ; 33.2 et 32.9 (C_6) ; 25.7 (C_8) ; 24.8 et 24.7 (C_7) ; 22.4 (C_2) ; 11.7 (C_1).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 538 (M+).

I.R. (film fin) 3418, 2975, 2933, 1671, 1567, 1526, 1377, 1262 cm^{-1} .

HRMS Calculé 538.2499 ; Trouvé 538.2498.

Partie expérimentale du chapitre 4**Synthèse de 3,4-dihydroquinoxalinones****I.V.14** : Ethy-4-(2-méthoxy éthyl)-3,4-dihydro-1*H*-quinoxalin-2-one

A une solution 0.5 M de 73 mg (0.2 mmol) de l'arylaminoamide **II.10** dans le méthanol est additionnée une quantité catalytique de Pd/C (10%). Le milieu est agité à température ambiante sous atmosphère d'hydrogène durant 12 heures, puis filtré et concentré sous pression réduite. Le produit obtenu est remis en solution dans le méthanol (0.5 M) et une quantité catalytique d'acide *para*-toluène sulfonique est additionnée (10%). Le mélange est agité à température ambiante sous atmosphère d'argon durant 24 heures, puis hydrolysé par ajout d'une solution saturée de NaHCO₃. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec de l'éther diéthylique et les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur MgSO₄, filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. Après purification par chromatographie flash sur gel de silice (70:30 éther de pétrole/éther diéthylique), 40 mg (0.17 mmol) de la quinoxalinone sont obtenus. **Rdt** 85%.

Huile jaune.

R_f 0.1 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.62 (sl, 1H, NH); 7.02-6.96 (m, 1H, H_{ar}); 6.80-6.70 (m, 3H, H_{ar}); 3.86 (t, 1H, *J* = 6.8 Hz, H₃); 3.73-3.63 (m, 1H, H₄); 3.57 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, H₅); 3.37 (s, 3H, OMe); 3.41-3.31 (m, 1H, H₄); 1.72-1.60 (m, 2H, H₂); 0.95 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H₁).

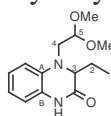
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 168.9 (C=O); 134.2 (C_B); 126.7 (C_A); 124.5, 119.1, 115.9 et 113.5 (C_{ar}); 70.5 (C₅); 64.6 (C₃); 59.4 (OMe); 50.1 (C₄); 24.1 (C₂); 10.4 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 235 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3200, 2925, 1675, 1117 cm⁻¹.

HRMS Calculé 234.1368; Trouvé 234.1363.

Autre Rdt: 47% (85 mg) sans isolation de l'arylaminoamide.

IV.15 : 3-éthyl-3,4-dihydro-4-(2,2-diméthoxy éthyl) quinoxalin-2(*IH*)-one

La séquence hydrogénolyse / cyclisation acide a été réalisée suivant la même procédure que pour **IV.14** à partir de 195 mg (0.5 mmol) de l'arylaminoamide **II.11**. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (70:30 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 61% (80 mg, 0.21 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f 0.4 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 9.06 (sl, 1H, NH) ; 7.01-6.96 (m, 1H, H_{ar}) ; 6.80-6.73 (m, 3H, H_{ar}) ; 4.47 (dd, 1H, *J* = 6.6, 3.5 Hz, H₅) ; 3.92 (t, 1H, *J* = 6.6 Hz, H₃) ; 3.70 (dd, 1H, *J* = 14.6, 3.5 Hz, H₄) ; 3.41 (s, 3H, OMe) ; 3.39 (s, 3H, OMe) ; 3.23 (dd, 1H, *J* = 14.6, 6.6 Hz, H₄) ; 1.70-1.61 (m, 2H, H₂) ; 0.95 (t, 3H, *J* = 7.8 Hz, H₁).

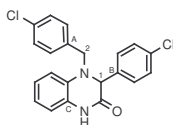
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 168.9 (C=O) ; 134.2 (C_B) ; 126.7 (C_A) ; 124.5, 119.3, 115.9 et 113.8 (C_{ar}) ; 103.2 (C₅) ; 65.0 (C₃) ; 55.5 et 54.4 (OMe) ; 53.1 (C₄) ; 24.3 (C₂) ; 10.5 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 265 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3208, 3057, 2930, 1681, 1440, 1303, 1125 cm⁻¹.

HRMS Calculé 264.1474 ; Trouvé 264.1485.

IV.16 : 4-(4-chloro benzyl)-3-(4-chloro phényl)-3,4-dihydro quinoxalin-2(1H)-one



La séquence hydrogénolyse / cyclisation acide a été réalisée suivant la même procédure que pour **IV.14** à partir de 170 mg (0.35 mmol) de l'arylaminoamide **II.21**. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (80:20 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 61% (80 mg, 0.21 mmol) a été obtenu.

Huile marron

R_f 0.1 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

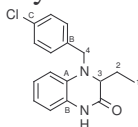
RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.81 (sl, 1H, NH) ; 7.34-7.19 (m, 6H, H_{ar}) ; 7.13 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_{ar}) ; 7.02-6.96 (m, 1H, H_{ar}) ; 6.85-6.80 (m, 2H, H_{ar}) ; 6.71 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H_{ar}) ; 4.93 (s, 1H, H₁) ; 4.65 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz, H₂) ; 4.06 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz, H₂).

RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 166.6 (C=O) ; 135.6 (C_{q(ar)}) ; 135.0 et 134.9 (C_A et C_B) ; 134.1 et 133.9 (C_{q(ar)}) ; 129.5 (C_{ar(ortho A et C)}) ; 129.4 (C_{ar(méta A et C)}) ; 125.6 (C_C) ; 125.6, 119.8, 116.1 et 112.9 (C_{ar}) ; 64.9 (C₁) ; 51.7 (C₂).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 384 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3417, 3053, 2985, 1687, 1424, 1158, 1098 cm⁻¹.

HRMS Calculé 382.0640 ; Trouvé 382.0631.

IV.17 : 4-(4-Chloro-benzyl)-3-éthyl-3,4-dihydro-1*H*-quinoxalin-2-one

La séquence hydrogénolyse / cyclisation acide a été réalisée suivant la même procédure que pour **IV.14** à partir de 82 mg (0.19 mmol) de l'arylaminoamide **II.20**. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (80:20 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 67% (38 mg, 0.21 mmol) a été obtenu.

Huile marron.

R_f 0.2 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

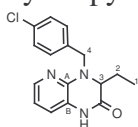
RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 9.52 (sl, 1H, NH) ; 7.36-7.24 (m, 4H, H_{ar}) ; 6.96-6.89 (m, 1H, H_{ar}) ; 6.85 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_{ar}) ; 6.82-6.76 (m, 1H, H_{ar}) ; 6.65 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{ar}) ; 4.66 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz, H₄) ; 4.28 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz, H₄) ; 3.83 (dd, 1H, *J* = 6.8, 6.5 Hz, H₃) ; 1.78-1.61 (m, 2H, H₂) ; 0.96 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 169.2 (C=O) ; 139.9 (C_C) ; 134.3 (C_D) ; 133.6 (C_B) ; 129.3 et 129.2 (C_{ar}) ; 127.9 (C_A) ; 126.7, 124.5, 115.9 et 112.9 (C_{ar}) ; 63.9 (C₃) ; 52.9 (C₄) ; 23.0 (C₂) ; 10.7 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 300 (M+).

I.R. (film fin) 3307, 3055, 2977, 1684, 1503, 1431, 1162 cm⁻¹.

HRMS Calc.ulé 300.1029 ; Trouvé 300.1022.

IV.18 : 4-(4-chloro benzyl)-3-éthyl-3,4-dihydro pyrido [2,3-*b*] pyrazin-2(1*H*)-one

La séquence hydrogénolyse / cyclisation acide a été réalisée suivant la même procédure que pour **IV.14** à partir de 110 mg (0.25 mmol) de l'arylaminoamide **III.3**. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (70:30 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 53% (40 mg, 0.13 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f 0.4 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.65 (sl, 1H, NH) ; 7.88 (dd, 1H, *J* = 5.3, 1.3 Hz, H_{ar}) ; 7.33-7.26 (m, 4H, H_{ar}) ; 6.92 (dd, 1H, *J* = 7.3, 1.3 Hz, H_{ar}) ; 6.65 (dd, 1H, *J* = 7.3, 5.3 Hz, H_{ar}) ; 5.52 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz, H₄) ; 4.18 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz, H₄) ; 4.00 (dd, 1H, *J* = 7.1, 4.3 Hz, H₃) ; 1.91-1.69 (m, 2H, H₂) ; 0.91 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H₁).

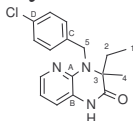
RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 167.1 (C=O) ; 146.3 (C_A) ; 142.7 (C_{ar}) ; 136.4 (C_C) ; 133.6 (C_B) ; 129.8, 129.2 et 121.0 (C_{ar}) ; 120.5 (C_D) ; 120.5 (C_{ar}) ; 61.5 (C_3) ; 48.1 (C_4) ; 24.2 (C_2) ; 9.7 (C_1).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 302 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I.R. (film fin) 3388, 2927, 1686, 1612, 1488, 1159, 1096 cm^{-1} .

HRMS Calculé 301.0982 ; Trouvé 301.0972.

IV.19 : 4-(4-Chloro-benzyl)-3-éthyl-3-méthyl-3,4-dihydro-1*H*-pyrido[2,3-*b*]pyrazin-2-one



$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}$

$M=315,11 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

La séquence hydrogénolyse / cyclisation acide a été réalisée suivant la même procédure que pour **IV.14** à partir de 180 mg (0.4 mmol) de l'arylaminoamide **III.4**. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (80:20 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 55% (70 mg, 0.22 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f 0.2 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 7.83 (dd, 1H, $J = 4.2 \text{ Hz}$, H_{ar}) ; 7.40 (sl, 1H, NH) ; 7.27-7.19 (m, 4H, H_{ar}) ; 6.73 (s, 1H, H_{ar}) ; 5.19 (d, 1H, $J = 16.1 \text{ Hz}$, H_5) ; 4.27 (d, 1H, $J = 16.1 \text{ Hz}$, H_5) ; 2.07-1.94 (m, 1H, H_2) ; 1.91-1.81 (m, 1H, H_2) ; 1.57 (s, 3H, H_4) ; 0.81 (t, 3H, $J = 7.1 \text{ Hz}$, H_1).

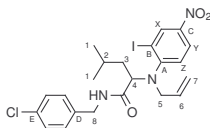
RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 163.5 (C=O) ; 145.8 (C_A) ; 143.0 (C_{ar}) ; 138.6 (C_C) ; 132.7 (C_B) ; 128.8 et 128.6 (C_{ar}) ; 120.3 (C_D) ; 118.6 et 114.7 (C_{ar}) ; 66.8 (C_3) ; 45.0 (C_5) ; 31.8 (C_2) ; 24.7 (C_4) ; 9.3 (C_1).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 333 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

I.R. (film fin) 3412, 2924, 1665, 1473, 1117 cm^{-1} .

HRMS Calculé 315.1138 ; Trouvé 315.1152.

IV.20 : Acide 2-[Allyl-(2-iodo-4-nitro-phényl)-amino]-4-méthyl-pentanoïque 4-chloro-benzylamide



$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}_3$

$M=541,06 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure D durant 13 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (90:10 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 64% (270 mg, 0.51 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f0.7 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.68 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz, H_X) ; 8.17 (dd, 1H, *J* = 8.9, 2.6 Hz, H_Y) ; 7.29-7.28 (m, 2H, H_{ar}) ; 7.19-7.15 (m, 3H, H_{ar}) ; 7.07 (sl, 1H, NH) ; 5.63 (dddd, 1H, *J* = 17.1, 10.3, 6.0, 5.6 Hz, H₆) ; 5.09 (dd, 1H, *J* = 10.3, 1.2 Hz, H_{7 cis}) ; 5.03 (dd, 1H, *J* = 17.1, 1.2 Hz, H_{7 trans}) ; 4.45 (dd, 1H, *J* = 14.7, 6.1 Hz, H₈) ; 4.41 (dd, 1H, *J* = 14.7, 5.9 Hz, H₈) ; 4.03 (dd, 1H, *J* = 8.7, 5.1 Hz, H₄) ; 3.91 (dd, 1H, *J* = 15.9, 6.0 Hz, H₅) ; 3.60 (dd, 1H, *J* = 15.9, 5.6 Hz, H₅) ; 1.93-1.85 (m, 1H, H₃) ; 1.66-1.54 (m, 1H, H₃) ; 1.49-1.40 (m, 1H, H₂) ; 0.81 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, H₁) ; 0.80 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, H₁).

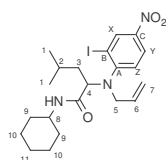
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 171.7 (C=O) ; 156.0 (C_A) ; 144.4 (C_D) ; 136.9 (C_C) ; 136.3 (C₆) ; 133.8 (C_E) ; 132.7 (C_X) ; 129.7 et 129.2 (C_{ar}) ; 124.9 (C_Y) ; 124.3 (C_Z) ; 119.5 (C₇) ; 97.9 (C_B) ; 69.3 (C₄) ; 52.3 (C₅) ; 43.3 (C₈) ; 38.5 (C₃) ; 25.9 (C₂) ; 23.9 et 22.4 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 542 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3386, 3083, 2956, 1662, 1578, 1515, 1339, 1163 cm⁻¹.

HRMS Calculé 541.0629 ; Trouvé 541.0612.

IV.21 : Acide 2-[Allyl-(2-iodo-4-nitro-phényl)-amino]-4-méthyl-pentanoïque cyclohexylamide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure D durant 20 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (80:20 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 24% (95 mg, 0.19 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f0.5 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.75 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz, H_X) ; 8.19 (dd, 1H, *J* = 8.9, 2.7 Hz, H_Y) ; 7.19 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, H_Z) ; 6.74 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, NH) ; 5.70 (ddt, 1H, *J* = 17.2, 10.6, 5.7 Hz, H₆) ; 5.13 (dd, 1H, *J* = 10.6, 1.3 Hz, H_{7 cis}) ; 5.09 (dd, 1H, *J* = 17.1, 1.3 Hz, H_{7 trans}) ; 3.97 (dd, 1H, *J* = 8.4, 5.3 Hz, H₄) ; 3.95-3.89 (m, 1H, H₅) ; 3.86-3.76 (m, 1H, H₈) ; 3.63 (dd, 1H, *J* = 16.2, 5.7 Hz, H₅) ; 1.91-1.83 (m, 2H, H₂ et H₃) ; 1.75-1.55 (m, 5H, H₃ et H_{cy}) ; 1.45-1.32 (m, 2H, H_{cy}) ; 1.23-1.09 (m, 4H, H_{cy}) ; 0.79 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, H₁) ; 0.77 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, H₁).

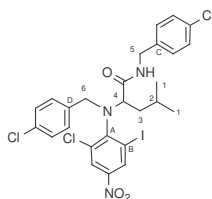
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 170.5 (C=O) ; 156.4 (C_A) ; 144.3 (C_C) ; 136.3 (C_X) ; 133.0 (C₆) ; 124.9 (C_Z) ; 124.3 (C_Y) ; 119.3 (C₇) ; 97.7 (C_B) ; 65.4 (C₄) ; 52.1 (C₅) ; 48.5 (C₈) ; 38.6 (C₃) ; 33.6 et 33.3 (C₉) ; 26.0 et 25.8 (C₁₀) ; 25.1 (C₁₁) ; 25.0 (C₂) ; 23.3 et 22.5 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 499 (M+).

I.R. (film fin) 3392, 2931, 2858, 1664, 1595, 1517, 1463, 1340, 1160 cm⁻¹.

HRMS Calculé 499.1332 ; Trouvé 499.1323.

IV.22 : Acide 2-[(4-Chloro benzyl) (2-chloro-6-iodo-4-nitro phényl) amino]-4-méthyl pentanoïque 4-chloro-benzylamide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure D durant 24 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (95:5 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 82% (400 mg, 0.66 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f 0.8 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

Mélange d'atropoisomère α/β : 2/1

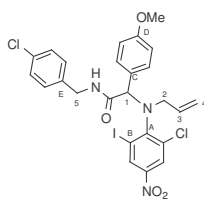
RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.05 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H_{ar} α); 7.92 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, H_{ar} β); 7.85 (t, 1H, $J = 5.4$ Hz, NH β); 7.61 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, H_{ar} β); 7.38-7.29 (m, 16H, H_{ar} α , H_{ar} β et NH α); 7.07 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H_{ar} β); 7.04 (d, 4H, $J = 8.3$ Hz, H_{ar} α); 6.80 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H_{ar} α); 6.46 (d, 4H, $J = 8.3$ Hz, H_{ar} α); 4.66-4.57 (m, 5H, H₆ α , H₆ β et H₄ α); 4.50-4.39 (m, 5H, H₆ α , H₆ β et H₅ α); 4.05 (dd, 1H, $J = 12.0, 4.1$ Hz, H₄ β); 3.96 (d, 1H, $J = 13.3$ Hz, H₅ β); 3.77 (d, 1H, $J = 13.3$ Hz, H₅ β); 3.66 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz, H₅ α); 1.72-1.62 (m, 3H, H₂ β et H₂ α); 1.57-1.49 (m, 3H, H₃ β et H₃ α); 1.09 (d, 6H, $J = 6.4$ Hz, H₁ α); 1.04 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, H₁ β); 1.02-0.95 (m, 3H, H₃ β et H₃ α); 0.84 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, H₁ β); 0.82 (d, 6H, $J = 6.4$ Hz, H₁ α).

RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 173.5 (C=O α); 173.0 (C=O β); 154.7 (C_A α); 151.1 (C_A β); 144.4 (C_{ar} α); 143.0 (C_{ar} β); 139.0 (C_C α); 138.7 (C_C β); 137.6 (C_D α); 137.7 (C_D β); 134.5, 134.3, 134.2, 134.0 et 133.8 (C_{q(ar)} α et C_{q(ar)} β); 131.6 (C_{ar} β); 131.4 (C_{ar} α); 129.9 et 129.4 (C_{ar} α et C_{ar} β); 129.1 (C_{ar} α); 128.7, 126.2 et 124.4 (C_{ar} β); 112.3 (C_B β); 98.2 (C_B α); 69.9 (C₄ β); 66.0 (C₄ α); 57.0 (C₅ β); 55.8 (C₅ α); 43.1 (C₆ β); 42.9 (C₆ α); 40.9 (C₃ β); 40.8 (C₃ α); 25.6 (C₂ β); 25.5 (C₂ α); 24.7 (C₁ α); 24.6 (C₁ β); 21.7 (C₁ α); 21.5 (C₁ β).

I.R. (film fin) 3289, 3055, 2958, 1671, 1532, 1437, 1356, 1094 cm⁻¹.

HRMS Calculé 659.0006 ; Trouvé 658.9992.

IV.23 : 2-[Allyl (2-chloro-6-iodo-4-nitro phényl) amino]-*N*-(4-chloro-benzyl)-2-(4-méthoxy-phenyl) acetamide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure D durant 3 jours. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (80:20 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 74% (360 mg, 0.59 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f 0.2 (70:30 éther de pétrole/éther diéthylique)

Mélange d'atropoisomère α/β : 2.5/1

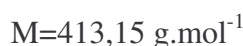
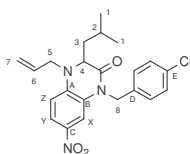
RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 8.01 (d, 2.5H, $J = 2.5$ Hz, $\text{H}_{\text{ar } \alpha}$) ; 7.97 (t, 2.5H, $J = 5.7$ Hz, NH_α) ; 7.82 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, $\text{H}_{\text{ar } \beta}$) ; 7.57 (d, 2.5H, $J = 2.5$ Hz, $\text{H}_{\text{ar } \alpha}$) ; 7.54 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, $\text{H}_{\text{ar } \beta}$) ; 7.48 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, $\text{H}_{\text{ar } \beta}$) ; 7.33-7.26 (m, 8H, $\text{H}_{\text{ar } \alpha}$, $\text{H}_{\text{ar } \beta}$ et NH_β) ; 7.21 (d, 5H, $J = 8.4$ Hz, $\text{H}_{\text{ar } \alpha}$) ; 7.13 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, $\text{H}_{\text{ar } \beta}$) ; 6.98 (d, 5H, $J = 8.7$ Hz, $\text{H}_{\text{ar } \alpha}$) ; 6.73 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, $\text{H}_{\text{ar } \beta}$) ; 6.64 (d, 5H, $J = 8.7$ Hz, $\text{H}_{\text{ar } \alpha}$) ; 5.97 (ddt, 2.5H, $J = 17.2, 9.9, 7.4$ Hz, H_3) ; 5.72 (ddt, 1H, $J = 16.7, 9.8, 6.6$ Hz, H_3) ; 5.23 (s, 1H, H_1) ; 5.29 (dd, 2.5H, $J = 17.2, 1.2$ Hz, $\text{H}_{4\text{trans } \alpha}$) ; 5.07 (dd, 2.5H, $J = 9.8, 1.2$ Hz, $\text{H}_{4\text{cis } \alpha}$) ; 5.00 (d, 1H, $J = 16.7$ Hz, $\text{H}_{4\text{trans } \beta}$) ; 4.98 (d, 1H, $J = 9.8$ Hz, $\text{H}_{4\text{cis } \beta}$) ; 4.87 (s, 2.5H, H_1) ; 4.48 (dd, 2.5H, $J = 14.7, 5.8$ Hz, H_5) ; 4.44 (dd, 2.5H, $J = 14.7, 5.6$ Hz, H_5) ; 4.37 (d, 2H, $J = 6.1$ Hz, H_5) ; 4.00-3.91 (m, 3.5H, H_2 α et H_2 β) ; 3.87-3.79 (m, 2.5H, H_2 α) ; 3.77 (s, 3H, $\text{OMe } \beta$) ; 3.74 (s, 7.5H, $\text{OMe } \alpha$) ; 3.57-3.49 (m, 1H, H_2 β).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 171.4 ($\text{C}=\text{O}_\alpha$) ; 171.3 ($\text{C}=\text{O}_\beta$) ; 160.0 (C_F α) ; 159.9 (C_F β) ; 152.5 (C_A β) ; 149.3 (C_A α) ; 144.3 ($\text{C}_{\text{ar } \alpha}$) ; 143.7 ($\text{C}_{\text{ar } \beta}$) ; 141.7 (C_C α et C_C β) ; 136.9 (C_E α et C_E β) ; 133.8 et 133.3 ($\text{C}_{\text{q(ar) } \alpha}$ et $\text{C}_{\text{q(ar) } \beta}$) ; 132.7 (C_3 α et C_3 β) ; 130.7, 129.9, 129.6, 129.2 et 129.1 ($\text{C}_{\text{ar } \beta}$ et $\text{C}_{\text{ar } \beta}$) ; 127.7 et 126.9 ($\text{C}_{\text{q(ar) } \alpha}$ et $\text{C}_{\text{q(ar) } \beta}$) ; 126.7 et 125.0 ($\text{C}_{\text{ar } \beta}$ et $\text{C}_{\text{ar } \beta}$) ; 121.2 (C_4 α) ; 120.8 (C_4 β) ; 114.3 ($\text{C}_{\text{ar } \alpha}$) ; 114.1 ($\text{C}_{\text{ar } \beta}$) ; 110.7 (C_B α) ; 72.5 (C_1 α) ; 72.0 (C_1 β) ; 59.4 (C_2 α et C_2 β) ; 55.6 ($\text{OMe } \alpha$ et $\text{OMe } \beta$) ; 43.3 (C_5 α) ; 43.1 (C_5 β).

I.R. (film fin) 3368, 2927, 1668, 1526, 1458, 1349, 1176 cm^{-1} .

HRMS Calculé 625.0032 ; Trouvé 625.0020.

IV.24 : 4-Allyl-1-(4-chloro-benzyl)-3-isobutyl-7-nitro-3,4-dihydro-1*H*-quinoxalin-2-one



A une solution 0.3 M de 40 mg de l'arylaminoamide **IV.20** (0.07 mmol) dans l'acétonitrile sont additionnés 10% d'iodure de cuivre, 20% de *L*-proline et 1éq. de K_3PO_4 . Le milieu est agité à 80°C durant 18 heures sous atmosphère inerte durant plusieurs heures, puis filtré et concentré sous pression réduite. Après purification par une chromatographie sur plaque préparative (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique), 20 mg (0.05 mmol) de la quinoxalinone sont obtenus. **Rdt** 65%.

Huile jaune.

R_f 0.8 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.93 (dd, 1H, *J* = 9.0, 2.4 Hz, H_Y) ; 7.78 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, H_X) ; 7.34 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H_{ar}) ; 7.23 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H_{ar}) ; 6.72 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H_Z) ; 5.88 (dddd, 1H, *J* = 16.1, 10.1, 6.1, 5.4 Hz, H₆) ; 5.41 (dd, 1H, *J* = 16.1, 1.2 Hz, H_{7 trans}) ; 5.36 (dd, 1H, *J* = 10.1, 1.2 Hz, H_{7 cis}) ; 4.98 (d, 2H, *J* = 16.1 Hz, H₈) ; 4.24 (dd, 1H, *J* = 9.5, 5.0 Hz, H₄) ; 4.21 (dd, 1H, *J* = 15.5, 5.4 Hz, H₅) ; 3.88 (dd, 1H, *J* = 15.5, 6.1 Hz, H₅) ; 1.76-1.66 (m, 1H, H₃) ; 1.54-1.46 (m, 1H, H₂) ; 1.45-1.36 (m, 1H, H₃) ; 1.00 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz, H₁) ; 0.93 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 166.1 (C=O) ; 141.5 (C_A) ; 139.6 (C_D) ; 134.7 (C_C) ; 134.0 (C_E) ; 132.3 (C₆) ; 129.6, 128.6 (C_{ar}) ; 128.1 (C_B) ; 121.2 (C_Y) ; 119.9 (C₇) ; 112.3 (C_Z) ; 111.3 (C_X) ; 60.6 (C₄) ; 52.6 (C₅) ; 45.6 (C₈) ; 39.1 (C₃) ; 25.2 (C₂) ; 23.6 et 22.3 (C₁).

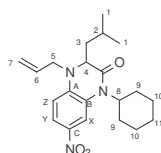
SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 414 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3380, 2959, 1681, 1592, 1518, 1447, 1333, 1116 cm⁻¹.

HRMS Calculé 413.1506 ; Trouvé 413.1515.

Autre Rdt : 62% : le milieu est agité au μW (180°C, 80W, 80min).

IV.25 : 4-Allyl-1-cyclohexyl-3-isobutyl-7-nitro-3,4-dihydro-1*H*-quinoxalin-2-one



La réaction de *N*-arylation a été réalisée durant 16 heures suivant la même procédure que pour **IV.24** à partir de 40 mg (0.08 mmol) de l'arylaminoamide **IV.21**. Le produit a été purifié par chromatographie sur plaque préparative (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 61% (18 mg, 0.05 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f 0.9 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.04 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, H_X) ; 7.94 (dd, 1H, *J* = 9.0, 2.4 Hz, H_Y) ; 6.69 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H_Z) ; 5.88 (dddd, 1H, *J* = 16.3, 10.2, 6.2, 5.5 Hz, H₆) ; 5.33 (dd, 1H, *J* = 16.1, 1.3 Hz, H_{7 trans}) ; 5.32 (dd, 1H, *J* = 10.2, 1.3 Hz, H_{7 cis}) ; 4.35-4.25 (m, 1H, H₈) ; 4.12 (dd, 1H, *J* = 15.4, 6.2 Hz, H₅) ; 4.00 (dd, 1H, *J* = 9.3, 5.6 Hz, H₄) ; 3.79 (dd, 1H, *J* = 15.4, 5.5 Hz, H₅) ; 2.54-2.41 (m, 1H, H₃) ; 2.50-2.37 (m, 1H, H₂) ; 1.94-1.67 (m, 3H, H₃ et H_{Cy}) ; 1.50-1.17 (m, 8H, H_{Cy}) ; 0.93 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, H₁) ; 0.85 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, H₁).

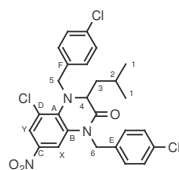
RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 167.4 (C=O) ; 143.0 (C_A) ; 139.5 (C_C) ; 132.6 (C_6) ; 128.9 (C_B) ; 120.8 (C_Y) ; 119.7 (C_7) ; 112.5 (C_X) ; 112.1 (C_Z) ; 61.5 (C_4) ; 58.0 (C_8) ; 52.3 (C_5) ; 37.9 (C_3) ; 30.7 et 28.9 (C_9) ; 27.0 et 26.6 (C_{10}) ; 25.7 (C_{11}) ; 25.2 (C_2) ; 23.7 et 23.4 (C_1).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 372 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I.R. (film fin) 3401, 3054, 2985, 1677, 1587, 1509, 1422, 1161 cm^{-1} .

HRMS Calculé 371.2209 ; Trouvé 371.2194.

IV.26 : 5-Chloro-1,4-bis-(4-chloro-benzyl)-3-isobutyl-7-nitro-3,4-dihydro-1*H*-quinoxalin-2-one



La réaction de *N*-arylation a été réalisée durant 18 heures suivant la même procédure que pour **IV.24** à partir de 85 mg (0.14 mmol) de l'arylaminoamide **IV.22**. Le produit a été purifié par chromatographie sur plaque préparative (80:20 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 55% (41 mg, 0.08 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f 0.6 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 7.50 (s, 1H, H_X) ; 7.36 (d, 2H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, H_{ar}) ; 7.31 (d, 2H, $J = 7.9 \text{ Hz}$, H_{ar}) ; 7.17 (d, 2H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, H_{ar}) ; 7.09 (d, 2H, $J = 7.9 \text{ Hz}$, H_{ar}) ; 7.00 (s, 1H, H_Y) ; 5.25 (d, 2H, $J = 16.1 \text{ Hz}$, H_5) ; 4.81 (d, 1H, $J = 16.1 \text{ Hz}$, H_5) ; 4.31 (d, 1H, $J = 14.7 \text{ Hz}$, H_6) ; 4.03 (d, 1H, $J = 14.7 \text{ Hz}$, H_6) ; 3.80 (dd, 1H, $J = 9.8, 5.0 \text{ Hz}$, H_4) ; 1.88-1.77 (m, 1H, H_3) ; 1.47-1.22 (m, 2H, H_3 et H_2) ; 0.86 (d, 3H, $J = 6.5 \text{ Hz}$, H_1) ; 0.77 (d, 3H, $J = 6.5 \text{ Hz}$, H_1).

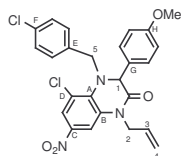
RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 168.8 (C=O) ; 145.7 (C_A) ; 137.3 (C_F) ; 134.7 (C_E) ; 134.2 et 131.3 ($\text{C}_{\text{q(ar)}}$) ; 130.7 et 129.8 (C_{ar}) ; 129.6 (C_B) ; 129.4 et 128.2 (C_{ar}) ; 128.2 (C_D) ; 119.7 et 119.2 (C_X et C_Y) ; 59.1 (C_4) ; 59.0 (C_5) ; 53.9 (C_6) ; 45.7 (C_5) ; 39.9 (C_3) ; 24.3 (C_2) ; 23.5 et 21.7 (C_1).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 532, 534 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I.R. (film fin) 3410, 2927, 2857, 1688, 1599, 1462, 1371, 1095 cm^{-1} .

HRMS Calculé 531.0883 ; Trouvé 531.0864.

IV.27 : 1-Allyl-5-chloro-4-(4-chloro-benzyl)-3-(4-méthoxy-phényl)-7-nitro-3,4-dihydro-1*H*-quinoxalin-2-one



La réaction de *N*-arylation a été réalisée durant 2 jours suivant la même procédure que pour **IV.24** à partir de 50 mg (0.08 mmol) de l'arylaminoamide **IV.23**. Le produit a été purifié par chromatographie sur plaque préparative (80:20 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 45% (20 mg, 0.04 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f 0.6 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.54 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, H_X); 7.37 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H_{ar}); 7.28 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H_{ar}); 7.05 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H_{ar}); 6.90 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, H_Y); 6.83 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H_{ar}); 5.90 (dddd, 1H, *J* = 17.1, 10.0, 7.2, 5.9 Hz, H₃); 5.45 (d, 1H, *J* = 16.4 Hz, H₅); 5.34 (dd, 1H, *J* = 17.1, 1.1 Hz, H_{4 trans}); 5.30 (dd, 1H, *J* = 10.0, 1.1 Hz, H_{4 cis}); 5.21 (s, 1H, H₁); 4.93 (d, 1H, *J* = 16.4 Hz, H₅); 3.93 (dd, 1H, *J* = 14.7, 5.9 Hz, H₂); 3.78 (s, 3H, OMe); 3.77 (dd, 1H, *J* = 14.7, 7.2 Hz, H₂).

RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 168.6 (C=O); 159.4 (C_G); 144.9 (C_A); 139.6 (C_C); 134.4 (C_E); 132.9 (C₃); 132.6 (C_D); 129.9 (C_B); 129.6 (C_{ar}); 129.4 (C_H); 128.4 et 127.6 (C_{ar}); 127.0 (C_G); 121.4 (C₄); 120.4 et 119.8 (C_X et C_Y); 115.5 (C_{ar}); 62.8 (C₁); 58.9 (C₅); 55.6 (OMe); 46.1 (C₂).

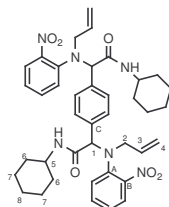
SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 497, 499 (M+).

I.R. (film fin) 3394, 3053, 2928, 1660, 1464, 1382, 1161, 1096 cm⁻¹.

HRMS Calculé 497.0909 ; Trouvé 497.0922.

Synthèse de macrocycles

IV.28 : 2-[Allyl (2-nitro phényl) amino]-2-(4-[[allyl-(2-nitro phényl) amino]-cyclohexyl carbamoyl-méthyl} phényl)-*N*-cyclohexyl acétamide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A durant 72 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 18% (102 mg, 0.14 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

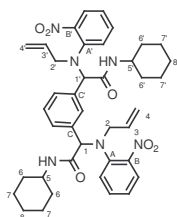
R_f 0.1 (50/50 éther de pétrole/éther diéthylique)

Diastéréoisomère méso majoritaire

RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 7.70-7.65 (m, 2H, H_{ar}); 7.46-7.39 (m, 6H, H_{ar}); 7.26-7.19 (m, 6H, NH et H_{ar}); 5.58 (dddd, 2H, $J = 17.0, 10.1, 7.2, 6.6$ Hz, H_3); 5.05 (dd, 2H, $J = 10.1, 1.0$ Hz, $\text{H}_{4 \text{ cis}}$); 4.92 (s, 2H, H_1); 4.77 (dd, 2H, $J = 17.0, 1.0$ Hz, $\text{H}_{4 \text{ trans}}$); 3.68-3.51 (m, 2H, H_5); 3.39 (dd, 2H, $J = 14.8, 6.6$ Hz, H_2); 3.38 (dd, 2H, $J = 14.8, 7.2$ Hz, H_2); 1.75-1.59 (m, 8H, H_{Cy}); 1.58-1.45 (m, 4H, H_{Cy}); 1.42-1.36 (m, 2H, H_{Cy}); 1.27-1.06 (m, 6H, H_{Cy}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 169.4 (C=O); 147.8 et 142.5 (C_B et C_C); 136.7 (C_A); 132.9 (C_{ar}); 131.1 (C_3); 129.3, 127.0, 125.8 et 124.8 (C_{ar}); 121.1 (C_4); 71.3 (C_1); 56.6 (C_2); 48.1 (C_5); 32.9 et 32.7 (C_6); 25.7 (C_8); 25.1 et 24.9 (C_7).

IV.29 : 2-[Allyl (2-nitro phényl)-amino]-2-(4-{[allyl (2-nitro phényl) amino]-cyclohexyl carbamoyl methyl} phényl)-*N*-cyclohexyl acétamide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A durant 16 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 60% (340 mg, 0.48 mmol) a été obtenu.

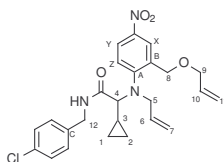
Huile jaune.

R_f 0.1 (50/50 éther de pétrole/éther diéthylique)

Diastéréoisomère majoritaire

RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 7.74-7.65 (m, 2H, H_{ar}); 7.52-7.46 (m, 2H, H_{ar}); 7.44-7.39 (m, 2H, H_{ar}); 7.39-7.28 (m, 4H, H_{ar}); 7.26-7.18 (m, 4H, NH et H_{ar}); 5.62-5.55 (m, 2H, H_3 et $\text{H}_{3'}$); 5.07 (dd, 1H, $J = 10.2, 1.3$ Hz, $\text{H}_{4 \text{ cis}}$); 5.07 (dd, 1H, $J = 10.7, 1.1$ Hz, $\text{H}_{4' \text{ cis}}$); 4.96 (s, 1H, H_1); 4.93 (s, 1H, $\text{H}_{1'}$); 4.78 (dd, 1H, $J = 17.0, 1.1$ Hz, $\text{H}_{4' \text{ trans}}$); 4.75 (dd, 1H, $J = 17.0, 1.3$ Hz, $\text{H}_{4 \text{ trans}}$); 3.66-3.46 (m, 2H, H_5 et $\text{H}_{5'}$); 3.36-3.28 (m, 3H, H_2 et $\text{H}_{2'}$); 3.23 (dd, 1H, $J = 14.9, 7.2$ Hz, H_2); 1.78-1.60 (m, 8H, H_{Cy}); 1.59-1.48 (m, 4H, H_{Cy}); 1.23-1.06 (m, 8H, H_{Cy}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 169.4 (C=O); 147.8, 147.7, 142.5 et 142.4 (C_B, B' et C_C, C'); 137.1, 136.9 ($\text{C}_{A,A'}$); 133.2, 132.9 (C_{ar}); 131.1 et 130.6 ($\text{C}_{3,3'}$); 129.6, 129.4, 128.7, 128.4, 126.9, 126.5, 125.8, 125.6, 125.1 et 124.9 (C_{ar}); 121.2 et 120.9 ($\text{C}_{4,4'}$); 71.3 et 71.1 ($\text{C}_{1,1'}$); 56.7 et 56.5 (C_2); 48.4 et 48.2 (C_5); 33.0, 32.9, 32.7 et 32.6 ($\text{C}_{6,6'}$); 25.7 et 25.6 (C_8); 25.2 et 25.1 ($\text{C}_{7,7'}$).

Synthèse de pyrimido-azépines**IV.31** : 2-[Allyl-(2-allyloxyméthyl-4-nitro-phényl)-amino]-*N*-(4-chloro-benzyl)-2-cyclopropyl-acétamide

La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure A durant 16 heures. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 72% (170 mg, 0.57 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f 0.3 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

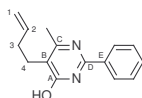
RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.82 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz, H_X); 8.09 (dd, 1H, *J* = 8.9, 2.7 Hz, H_Y); 7.34 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz, NH); 7.26-7.19 (m, 3H, H_{ar}); 7.06 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_{ar}); 5.82 (ddt, 1H, *J* = 17.1, 10.8, 5.5 Hz, H₁₀); 5.65 (dddd, 1H, *J* = 17.3, 10.1, 6.5, 5.8 Hz, H₆); 5.11-5.03 (m, 2H, H₁₁ et H₇); 5.27-5.17 (m, 2H, H₁₁ et H₇); 4.60 (d, 1H, *J* = 11.5 Hz, H₈); 4.48 (d, 1H, *J* = 11.5 Hz, H₈); 4.33 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz, H₁₂); 4.16 (dd, 1H, *J* = 15.4, 6.5 Hz, H₅); 3.94 (d, 2H, *J* = 5.5 Hz, H₉); 3.83 (dd, 1H, *J* = 15.4, 5.8 Hz, H₅); 3.25 (d, 1H, *J* = 9.4 Hz, H₄); 1.23-1.11 (m, 1H, H₃); 0.73-0.63 (m, 1H, H₁ ou H₂); 0.62-0.53 (m, 1H, H₁ ou H₂); 0.44-0.42 (m, 1H, H₁ ou H₂); 0.22-0.19 (m, 1H, H₁ ou H₂).

RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 171.8 (C=O); 155.4 (C_A); 143.8 (C_{q(ar)}); 137.2 (C_C); 134.0 (C₁₀); 133.8 (C_B); 133.4 (C₆); 129.5 (C_{ar}); 129.2 (C_{q(ar)}); 129.0 (C_{ar}); 127.5 (C_X); 124.7 (C_Z); 124.3 (C_Y); 119.2 et 118.6 (C₁₁ et C₇); 72.4 (C₄); 71.9 (C₉); 69.6 (C₈); 53.2 (C₅); 42.9 (C₁₂); 12.5 (C₃); 5.7 et 3.8 (C₁ et C₂).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 470 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3405, 3054, 2942, 1668, 1548, 1425, 1155 cm⁻¹.

HRMS Calculé 469.1769 ; Trouvé 469.1772.

IV.33 : 5-but-3-èn-6-méthyl-2-phényl pyrimidin-4-ol

A une solution 0.5M de 120 mg de sodium (5 mmol) dans l'éthanol, sont additionnés successivement 1,07 g d'homoallylcetoester (5 mmol) et 780 mg de benzamidine (5 mmol). Le milieu est agité à 80°C durant une nuit, puis filtré et concentré sous pression réduite. Après purification par une chromatographie flash sur gel de silice (70:30 éther de pétrole/éther diéthylique), 1,14 g (4.7 mmol) de pyrimidine sont obtenus. **Rdt** 95%.

Solide jaune **P.F.** 137.2 °C.

R_f 0.4 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 13.55 (sl, 1H, OH) ; 8.31 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz, H_{ar}) ; 7.58-7.49 (m, 3H, H_{ar}) ; 5.97 (ddt, 1H, *J* = 17.1, 10.2, 6.7 Hz, H₂) ; 5.12 (dd, 1H, *J* = 17.1, 1.6 Hz, H_{1 trans}) ; 5.04 (dd, 1H, *J* = 10.2, 1.6 Hz, H_{1 cis}) ; 2.73 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, H₄) ; 2.46 (s, 3H, CH₃) ; 2.37 (td, 2H, *J* = 7.3, 6.7 Hz, H₃) .

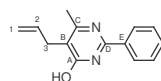
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 165.6 (C_A) ; 162.2 (C_C) ; 153.8 (C_D) ; 138.5 (C₂) ; 132.7 (C_E) ; 131.9, 129.2 et 128.0 (C_{ar}) ; 122.7 (C_B) ; 115.5 (C₁) ; 32.6 (C₃) ; 25.9 (C₄) ; 22.4 (CH₃).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 241 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3398, 3055, 2985, 1641, 1548, 1442, 1171 cm⁻¹.

HRMS Calculé 240.1263 ; Trouvé 240.1268.

IV.34 : 5-Allyl-6-méthyl-2-phényl pyrimidin-4-ol



$$M=226,11 \text{ g.mol}^{-1}$$

La formation de la pyrimidine a été réalisée suivant la même procédure que pour **IV.33** à partir de 920 mg (5 mmol) d'allylcetoester. Le produit a été purifié par chromatographie sur gel de silice (80:20 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 75% (850 mg, 3.7 mmol) a été obtenu.

Solide blanc **P.F.** 165.2°C.

R_f 0.3 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 13.48 (sl, 1H, OH) ; 8.29 (dd, 2H, *J* = 8.1, 1.8 Hz, H_{ar}) ; 7.56-7.49 (m, 3H, H_{ar}) ; 5.96 (ddt, 1H, *J* = 17.1, 10.1, 6.1 Hz, H₂) ; 5.14 (dd, 1H, *J* = 17.1, 1.7 Hz, H_{1 trans}) ; 5.08 (dd, 1H, *J* = 10.1, 1.7 Hz, H_{1 cis}) ; 3.40 (d, 2H, *J* = 6.1 Hz, H₃) ; 2.45 (s, 3H, CH₃).

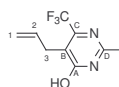
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 165.3 (C_A) ; 162.9 (C_C) ; 154.1 (C_D) ; 134.7 (C₂) ; 136.6 (C_E) ; 131.9, 129.2 et 128.2 (C_{ar}) ; 120.6 (C_B) ; 115.9 (C₁) ; 30.1 (C₃) ; 15.7 (CH₃).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 227 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3399, 3055, 2986, 1548, 1428, 1162 cm⁻¹.

HRMS Calculé 226.1106 ; Trouvé 226.1104.

IV.35 : 5-Allyl-2-méthyl-6-trifluorométhyl pyrimidin-4-ol



$$M=218,07 \text{ g.mol}^{-1}$$

La formation de la pyrimidine a été réalisée suivant la même procédure que pour **IV.33** à partir de 920 mg (5 mmol) d'allylcetoester. Le produit a été purifié par chromatographie sur gel de silice (80:20 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 46% (501 mg, 2.2 mmol) a été obtenu.

Solide blanc **P.F.** 100.7°C.

R_f 0.1 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 13.30 (sl, 1H, OH) ; 5.88 (ddt, 1H, *J* = 17.1, 10.2, 6.4 Hz, H₂) ; 5.15 (dd, 1H, *J* = 17.1, 1.4 Hz, H_{1 trans}) ; 5.09 (dd, 1H, *J* = 10.2, 1.4 Hz, H_{1 cis}) ; 3.44 (d, 2H, *J* = 6.4 Hz, H₃) ; 2.55 (s, 3H, CH₃).

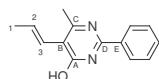
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 165.0 (C_A) ; 156.6 (C_D) ; 149.8 (C_C, *J*_{C-F} = 33 Hz) ; 133.7 (C₂) ; 129.3 (C_B) ; 121.7 (C_q(CF₃), *J*_{C-F} = 276 Hz) ; 117.5 (C₁) ; 29.1 (C₃) ; 22.0 (CH₃).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 219 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3404, 3054, 2985, 1665, 1612, 1424, 1149 cm⁻¹.

HRMS Calculé 218.0667 ; Trouvé 218.0669.

IV.36 : 6-Méthyl-2-phényl-5-propényl pyrimidin-4-ol



A une solution 0.3M de 240 mg de la pyrimidine **IV.34** (1 éq., 1.06 mmol) dans le dichlorométhane, sont additionnés 55 mg de PdCl₂(CH₃CN)₂ (20% mol, 0.20 mmol). Le milieu est agité à 40°C durant 48 heures, puis filtré sur célite et concentré sous pression réduite. Après purification par une chromatographie flash sur gel de silice (Eluant 50:50 éther de pétrole/éther diéthylique), 190 mg (0.84 mmol) de pyrimidine sont obtenus.

Solide blanc **P.F.** 180.2°C.

R_f 0.2 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 12.15 (sl, 1H, OH) ; 7.41-7.35 (m, 2H, H_{ar}) ; 6.70-6.59 (m, 3H, H_{ar}) ; 6.27 (dq, 1H, *J* = 15.6, 6.7 Hz, H₂) ; 5.55 (dq, 1H, *J* = 15.6, 1.6 Hz, H₃) ; 1.64 (s, 3H, CH₃) ; 1.11 (dd, 3H, *J* = 6.7, 1.6 Hz, H₁).

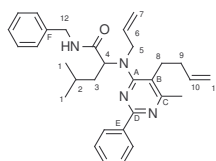
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 163.8 (C_A) ; 161.3 (C_C) ; 152.8 (C_D) ; 133.3 (C₂) ; 132.5 (C_E) ; 132.0, 129.2 et 128.0 (C_{ar}) ; 123.0 (C₃) ; 119.0 (C_B) ; 23.1 (CH₃) ; 20.6 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 227 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3405, 3048, 2931, 1643, 1549, 1437, 1155 cm⁻¹.

HRMS Calculé 226.1106 ; Trouvé 226.1109.

IV.37 : Acide 2-[Allyl-(5-but-3-ènyl-6-méthyl-2-phényl-pyrimidin-4-yl) amino]-4-méthyl pentanoïque benzylamide



$$M=482.30 \text{ g.mol}^{-1}$$

La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure B à une concentration de 3M durant 4 jours à partir de 0.29 mmol de pyrimidine homo-allylée **IV.33**. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (95:5 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 62% (87 mg, 0.17 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f 0.7 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.64 (t, 1H, *J* = 5.6 Hz, NH) ; 8.22 (dd, 2H, *J* = 7.8, 2.6 Hz, H_{ar}) ; 7.49-7.34 (m, 4H, H_{ar}) ; 7.21-7.08 (m, 4H, H_{ar}) ; 5.80 (ddt, 1H, *J* = 17.1, 10.2, 6.6 Hz, H₁₀) ; 5.65 (ddt, 1H, *J* = 17.3, 10.3, 5.9 Hz, H₆) ; 5.13 (dd, 1H, *J* = 17.1, 1.2 Hz, H_{11 trans}) ; 5.04 (dd, 1H, *J* = 17.3, 1.2 Hz, H_{7 trans}) ; 5.05 (dd, 1H, *J* = 10.3, 1.2 Hz, H_{7 cis}) ; 5.01 (dd, 1H, *J* = 10.2, 1.2 Hz, H_{11 cis}) ; 4.73 (dd, 1H, *J* = 9.1, 6.1 Hz, H₄) ; 4.47 (dd, 1H, *J* = 14.6, 6.0 Hz, H₁₂) ; 4.33 (dd, 1H, *J* = 14.6, 5.4 Hz, H₁₂) ; 4.10 (dd, 1H, *J* = 16.4, 5.9 Hz, H₅) ; 3.87 (dd, 1H, *J* = 16.4, 5.9 Hz, H₅) ; 2.82-2.62 (m, 2H, H₉) ; 2.57 (s, 3H, CH₃) ; 2.26-2.20 (m, 1H, H₂) ; 2.01-1.84 (m, 2H, H₃) ; 1.71-1.58 (m, 2H, H₈) ; 0.92 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H₁) ; 0.81 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H₁).

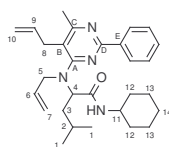
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 173.3 (C=O) ; 167.3 (C_A) ; 164.7 (C_C) ; 160.2 (C_D) ; 138.7 (C_F) ; 138.0 (C_E) ; 137.5 (C₁₀) ; 134.4 (C₆) ; 130.5, 129.0, 128.3, 128.0 et 127.7 (C_{ar}) ; 119.8 (C_B) ; 118.3 (C₁₁) ; 116.1 (C₇) ; 62.0 (C₄) ; 51.4 (C₅) ; 43.9 (C₁₂) ; 38.6 (C₃) ; 32.8 (C₉) ; 27.6 (C₈) ; 25.3 (C₂) ; 23.7 (CH₃) ; 23.4 et 22.1 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 483 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3401, 2942, 1666, 1542, 1454, 1161 cm⁻¹.

HRMS Calculé 482.3046 ; Trouvé 482.3055.

IV.38 : 2-[Allyl (5-allyl-6-méthyl-2-phényl-pyrimidin-4-yl) amino]-4-méthyl pentanoïc acid cyclohexylamide



$$M=460.32 \text{ g.mol}^{-1}$$

La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure B à une concentration de 3M durant 4 jours à partir de 0.25 mmol de pyrimidine allylée **IV.34**. Le produit a été purifié par

chromatographie flash sur gel de silice (80:20 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 59% (70 mg, 0.15 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f 0.8 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.39-8.35 (m, 2H, H_{ar}) ; 7.99 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, NH) ; 7.52-7.47 (m, 3H, H_{ar}) ; 5.96 (ddt, 1H, *J* = 17.2, 10.2, 4.9 Hz, H₆) ; 5.84 (ddt, 1H, *J* = 17.1, 10.3, 5.8 Hz, H₉) ; 5.19 (dd, 1H, *J* = 17.2, 1.2 Hz, H_{7 trans}) ; 5.18 (dd, 1H, *J* = 10.3, 1.4 Hz, H_{10 cis}) ; 5.12 (dd, 1H, *J* = 10.2, 1.2 Hz, H_{7 cis}) ; 5.01 (dd, 1H, *J* = 17.1, 1.4 Hz, H_{10 trans}) ; 4.55 (dd, 1H, *J* = 9.8, 5.6 Hz, H₄) ; 4.20 (dd, 1H, *J* = 16.6, 4.9 Hz, H₅) ; 3.80 (dd, 1H, *J* = 16.6, 4.9 Hz, H₅) ; 3.77-3.71 (m, 1H, H₁₁) ; 3.46-3.34 (m, 2H, H₈) ; 2.53 (s, 3H, CH₃) ; 2.00-2.19 (m, 1H, H₃) ; 1.89-1.78 (m, 3H, H₃, H₂ et H_{Cy}) ; 1.63-1.65 (m, 3H, H_{Cy}) ; 1.33-1.25 (m, 4H, H_{Cy}) ; 1.06-0.92 (m, 2H, H_{Cy}) ; 0.87 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H₁) ; 0.76 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H₁) ; .

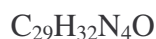
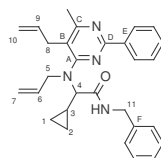
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 177.3 (C=O) ; 168.3 (C_A) ; 165.6 (C_C) ; 160.6 (C_D) ; 138.1 (C_E) ; 134.9 (C₆) ; 134.7 (C₉) ; 130.7, 128.9 et 128.2 (C_{ar}) ; 118.0 (C₇) ; 116.9 (C₁₀) ; 116.8 (C_B) ; 62.4 (C₄) ; 51.3 (C₅) ; 48.3 (C₁₁) ; 38.6 (C₃) ; 33.5 et 32.3 (C₁₂) ; 32.2 (C₈) ; 25.9 (C₁₄) ; 25.2 (C₂) ; 25.1 et 25.0 (C₁₃) ; 23.7 (C₁) ; 23.1 (CH₃) ; 22.0 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 461 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3400, 2929, 1667, 1544, 1450, 1162 cm⁻¹.

HRMS Calculé 460.3202 ; Trouvé 460.3197.

IV.39 : 2-[Allyl-(5-allyl-6-méthyl-2-phényl-pyrimidin-4-yl) amino]-*N*-benzyl-2-cyclopropyl-acétamide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure B à une concentration de 3M durant 1 jour à partir de 0.4 mmol de pyrimidine allylée **IV.34**. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (80:20 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 70% (126 mg, 0.28 mmol) a été obtenu.

Solide blanc **P.F.** 125.8°C.

R_f 0.6 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.26 (dd, 2H, *J* = 8.1, 1.3 Hz, H_{ar}) ; 7.99 (t, 1H, *J* = 5.3 Hz, NH) ; 7.45-7.34 (m, 3H, H_{ar}) ; 7.26-7.16 (m, 5H, H_{ar}) ; 6.02-5.83 (m, 2H, H₉ et H₆) ; 5.24 (dd, 1H, *J* = 17.4, 1.5 Hz, H_{10 trans}) ; 5.16 (dd, 1H, *J* = 10.6, 1.5 Hz, H_{10 cis}) ; 5.14 (dd, 1H, *J* = 10.1, 1.3 Hz, H_{7 cis}) ; 4.96 (dd, 1H, *J* = 17.4, 1.3 Hz, H_{7 trans}) ; 4.68 (d, 2H, *J* = 5.3 Hz, H₁₁) ; 4.26 (dd, 1H, *J* = 16.7, 4.8 Hz, H₅) ; 3.98 (dd, 1H, *J* = 16.7, 6.1 Hz, H₅) ; 3.56 (d, 1H, *J* = 9.8 Hz, H₄) ; 3.44-3.32 (m, 2H, H₈) ; 2.49 (s, 3H, CH₃) ; 1.71-1.58 (m, 2H, H₃, H₁ ou H₂) ; 0.87-0.77 (m, 1H, H₁ ou H₂) ; 0.58-0.47 (m, 1H, H₁ ou H₂) ; 0.30-0.22 (m, 1H, H₁ ou H₂).

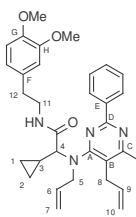
RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 172.7 (C=O); 168.1 (C_A); 165.6 (C_C); 160.7 (C_D); 138.8 (C_F); 138.3 (C_E); 135.4 (C_6); 135.1 (C_9); 130.4, 128.9, 128.4, 128.2, 127.9 et 127.7 (C_{ar}); 117.8 (C_{10}); 116.8 (C_7); 116.3 (C_B); 69.4 (C_4); 53.1 (C_5); 43.9 (C_{11}); 32.1 (C_8); 23.0 (CH_3); 12.2 (C_3); 6.1 et 4.7 (C_1 et C_2).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 453 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I.R. (film fin) 3410, 3054, 2985, 1671, 1547, 1427, 1158 cm^{-1} .

HRMS Calculé 452.2576; Trouvé 452.2579.

IV.40 : 2-[Allyl-(5-allyl-6-méthyl-2-phényl-pyrimidin-4-yl)-amino]-2-cyclopropyl-*N*-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl) éthyl] acétamide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure B à une concentration de 1M durant 5 jours à partir de 0.4 mmol de pyrimidine allylée **IV.34**. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 69% (145 mg, 0.27 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f 0.2 (30:70 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 8.34-8.28 (m, 2H, H_{ar}); 7.76 (sl, 1H, NH); 7.48-7.43 (m, 3H, H_{ar}); 6.65-6.55 (m, 3H, H_{ar}); 5.98 (ddt, 1H, $J = 17.1, 10.3, 4.7$ Hz, H_9); 5.84 (dddd, 1H, $J = 17.3, 10.6, 5.8, 5.2$ Hz, H_6); 5.24 (dd, 1H, $J = 17.1, 1.3$ Hz, $\text{H}_{10 \text{ trans}}$); 5.17 (dd, 1H, $J = 10.6, 1.4$ Hz, $\text{H}_{7 \text{ cis}}$); 5.14 (dd, 1H, $J = 10.3, 1.3$ Hz, $\text{H}_{10 \text{ cis}}$); 4.95 (dd, 1H, $J = 17.3, 1.4$ Hz, $\text{H}_7 \text{ trans}$); 4.17 (dd, 1H, $J = 16.9, 5.2$ Hz, H_5); 3.90 (dd, 1H, $J = 16.9, 5.8$ Hz, H_5); 3.84 (s, 3H, OMe); 3.78 (s, 3H, OMe); 3.56 (dt, 2H, $J = 7.1, 6.7$ Hz, H_{11}); 3.42 (d, 1H, $J = 9.8$ Hz, H_4); 3.34 (d, 2H, $J = 4.7$ Hz, H_8); 2.71 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz, H_{12}); 2.49 (s, 3H, CH_3); 1.73-1.56 (m, 2H, H_3, H_1 ou H_2); 0.98-0.85 (m, 1H, H_1 ou H_2); 0.58-0.41 (m, 1H, H_1 ou H_2); 0.23-0.16 (m, 1H, H_1 ou H_2).

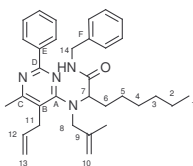
RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 172.7 (C=O); 168.0 (C_A); 165.4 (C_C); 160.7 (C_D); 149.2 et 147.8 (C_F et C_E); 138.4 (C_G ou C_H); 135.5 (C_9); 135.2 (C_6); 131.6 (C_G ou C_H); 130.5, 128.8, 128.1 et 120.8 (C_{ar}); 117.7 (C_7); 116.7 (C_{10}); 115.9 (C_B); 111.8 et 111.3 (C_{ar}); 69.3 (C_4); 56.2 et 56.1 (OMe); 53.2 (C_5); 40.9 (C_{11}); 35.6 (C_{12}); 32.0 (C_8); 22.9 (CH_3); 12.0 (C_3); 6.1 et 4.4 (C_1 et C_2).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 528 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I.R. (film fin) 3405, 3055, 2986, 1669, 1547, 1426, 1155 cm^{-1} .

HRMS Calculé 526.2944; Trouvé 526.2921.

IV.41 : Acide 2-[(5-allyl-6-méthyl-2-phényl-pyrimidin-4-yl)-(2-méthyl-allyl) amino] octanoïque benzamide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure B à une concentration de 3M durant 4 jours à partir de 0.4 mmol de pyrimidine allylée **IV.34**. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (95:5 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 54% (110 mg, 0.21 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f 0.8 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.25 (dd, 2H, *J* = 6.8, 1.5 Hz, H_{ar}) ; 8.21 (sl, 1H, NH) ; 7.45-7.34 (m, 3H, H_{ar}) ; 7.24-7.13 (m, 5H, H_{ar}) ; 5.94 (ddt, 1H, *J* = 17.1, 10.3, 4.8 Hz, H₁₂) ; 5.15 (dd, 1H, *J* = 10.3, 1.4 Hz, H_{13 cis}) ; 4.93 (dd, 1H, *J* = 17.1, 1.4 Hz, H_{13 trans}) ; 4.82 (s, 1H, H₁₀) ; 4.78 (s, 1H, H₁₀) ; 4.44 (dd, 1H, *J* = 14.7, 5.8 Hz, H₁₄) ; 4.41-4.32 (m, 2H, H₁₄ et H₇) ; 4.13 (d, 1H, *J* = 17.2 Hz, H₈) ; 3.75 (d, 1H, *J* = 17.2 Hz, H₈) ; 3.44-3.31 (m, 2H, H₁₁) ; 2.49 (s, 3H, CH₃) ; 2.26-2.16 (m, 1H, H₆) ; 2.00-1.90 (m, 1H, H₆) ; 1.63 (s, 3H, CH₃-9) ; 1.14-0.89 (m, 6H, H₃, H₄ ou H₅) ; 0.96-0.85 (m, 2H, H₂) ; 0.82 (t, 3H, *J* = 6.6 Hz, H₁).

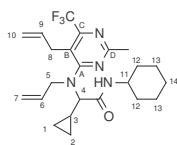
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 173.1 (C=O) ; 168.4 (C_A) ; 165.8 (C_C) ; 160.7 (C_D) ; 142.2 (C₉) ; 138.7 (C_F) ; 138.1 (C_E) ; 135.1 (C₁₂) ; 130.5, 129.0, 128.9, 128.2, 128.1 et 127.7 (C_{ar}) ; 116.8 (C₁₃ et C_B) ; 111.7 (C₁₀) ; 65.9 (C₇) ; 53.9 (C₈) ; 43.9 (C₁₄) ; 31.9 (C₆) ; 31.8 (C₁₁) ; 30.9, 29.5 et 27.3 (C₃, C₄ et C₅) ; 23.0 (CH₃-9) ; 22.9 (C₂) ; 21.2 (CH₃) ; 14.4 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 511 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3417, 3055, 2905, 1648, 1437, 1155 cm⁻¹.

HRMS Calculé 510.3359 ; Trouvé 510.3346.

IV.42 : 2-[Allyl-(5-allyl-2-méthyl-6-trifluorométhyl-pyrimidin-4-yl) amino]-*N*-cyclohexyl-2-cyclopropyl acétamide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure B à une concentration de 3M durant 4 jours à partir de 0.8 mmol de pyrimidine allylée **IV.35**. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (95:5 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 52% (181 mg, 0.41 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f 0.7 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.16 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, NH) ; 5.90 (ddt, 1H, *J* = 17.4, 10.3, 5.2 Hz, H₆) ; 5.76 (ddt, 1H, *J* = 17.3, 10.5, 5.4 Hz, H₉) ; 5.21 (dd, 1H, *J* = 17.4, 1.0 Hz, H_{7 trans}) ; 5.16 (dd, 1H, *J* = 10.3, 1.0 Hz, H_{7 cis}) ; 5.13 (dd, 1H, *J* = 10.5, 1.1 Hz, H_{10 cis}) ; 4.97 (dd, 1H, *J* = 17.3, 1.1 Hz, H_{10 trans}) ; 4.26 (dd, 1H, *J* = 17.1, 5.2 Hz, H₅) ; 4.18 (dd, 1H, *J* = 17.1, 5.2 Hz, H₅) ; 3.86-3.74 (m, 1H, H₁₁) ; 3.61-3.50 (m, 2H, H₄ et H₈) ; 3.40 (dd, 1H, *J* = 18.0, 5.4 Hz, H₈) ; 2.60 (s, 3H, CH₃) ; 2.01-1.84 (m, 2H, H_{Cy}) ; 1.77-1.52 (m, 4H, H_{Cy}) ; 1.46-1.07 (m, 4H, H_{Cy}) ; 0.92-0.73 (m, 2H, H₁ ou H₂ ou H₃) ; 0.59-0.50 (m, 1H, H₁ ou H₂) ; 0.45-0.39 (m, 1H, H₁ ou H₂) ; 0.28-0.20 (m, 1H, H₁ ou H₂).

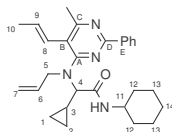
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 170.5 (C=O) ; 165.8 (C_A) ; 164.3 (C_D) ; 154.4 (C_C, *J*_{C-F} = 32 Hz) ; 135.2 (C₆) ; 134.4 (C₉) ; 122.2 (C_q(CF₃), *J*_{C-F} = 277 Hz) ; 118.3 (C₁₀) ; 117.3 (C₇) ; 115.6 (C_B) ; 69.0 (C₄) ; 52.1 (C₅) ; 48.4 (C₁₁) ; 33.7 et 33.5 (C₁₂) ; 30.6 (CH₃) ; 30.1 (C₈) ; 26.0 et 25.9 (C₁₃) ; 25.2 (C₁₄) ; 11.5 (C₃) ; 6.6 et 6.5 (C₁ et C₂).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 438 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3413, 3054, 2985, 1670, 1424, 1154 cm⁻¹.

HRMS Calculé 436.2450 ; Trouvé 436.2431.

IV.43 : 2-[Allyl (6-méthyl-2-phényl-5-propényl-pyrimidin-4-yl) amino]-*N*-cyclohexyl-2-cyclopropyl acetamide



La réaction Ugi-Smiles a été réalisée suivant la procédure B à une concentration de 3M durant 4 jours à partir de 0.22 mmol de pyrimidine vinylée **IV.36**. Le produit a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (80:20 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 61% (60 mg, 0.13 mmol) a été obtenu.

Solide blanc **P.F.** 122.3°C.

R_f 0.8 (40:60 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.36-8.31 (m, 2H, H_{ar}) ; 7.51 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, NH) ; 7.47-7.44 (m, 3H, H_{ar}) ; 6.28 (dq, 1H, *J* = 16.0, 1.4 Hz, H₈) ; 5.89-5.69 (m, 2H, H₆ et H₉) ; 5.14 (dd, 1H, *J* = 18.7, 1.4 Hz, H_{7 trans}) ; 5.10 (dd, 1H, *J* = 10.3, 1.4 Hz, H_{7 cis}) ; 4.32 (dd, 1H, *J* = 16.4, 5.7 Hz, H₅) ; 4.06 (dd, 1H, *J* = 16.4, 5.7 Hz, H₅) ; 3.85-3.73 (m, 2H, H₁₁ et H₄) ; 2.50 (s, 3H, CH₃) ; 1.95 (dd, 3H, *J* = 6.5, 1.4 Hz, H₁₀) ; 1.90-1.77 (m, 2H, H_{Cy}) ; 1.73-1.49 (m, 4H, H_{Cy}) ; 1.36-1.22 (m, 4H, H_{Cy}) ; 1.16-0.92 (m, 2H, H₁ ou H₂ et H₃) ; 0.91-0.78 (m, 1H, H₁ ou H₂) ; 0.57-0.44 (m, 1H, H₁ ou H₂) ; 0.28-0.19 (m, 1H, H₁ ou H₂).

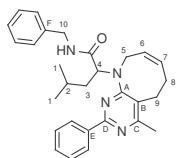
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 171.5 (C=O) ; 165.5 (C_C) ; 162.9 (C_A) ; 160.2 (C_D) ; 138.3 (C_E) ; 135.2 (C₆) ; 131.6 (C₉) ; 130.5, 128.8 et 128.2 (C_{ar}) ; 125.8 (C₈) ; 117.8 (C₇) ; 116.4 (C_B) ; 68.4 (C₄) ; 51.5 (C₅) ; 48.3 (C₁₁) ; 33.4 et 33.3 (C₁₂) ; 25.9 (C₁₄) ; 25.1 et 25.0 (C₁₃) ; 23.9 (CH₃) ; 19.4 (C₁₀) ; 11.7 (C₃) ; 6.6 et 3.8 (C₁ et C₂).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 445 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3418, 3053, 2985, 1666, 1546, 1423 cm^{-1} .

HRMS Calculé 444.2889 ; Trouvé 444.2869.

IV.44 : Acide 4-Méthyl-2-(4-méthyl-2-phényl-6,9-dihydro-5*H*-1,3,10-triaza benzocyclooctèn-10-yl) pentanoïque benzylamide



A une solution de 0.3M de 110 mg du diène **IV.37** dans le toluène sont additionnés sous atmosphère inerte 10% mol du catalyseur de Hoveyda-Grubbs. Le milieu est agité à 110°C durant une nuit, puis concentré sous pression réduite. Après purification sur une plaque préparative (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique), 70 mg (0.15 mmol) du produit sont obtenus. **Rdt** 67%.

Huile jaune.

R_f 0.7 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃ ; 400 MHz) δ 8.24 (dd, 2H, $J = 6.7, 1.6$ Hz, H_{ar}) ; 8.00 (t, 1H, $J = 5.6$ Hz, NH) ; 7.45-7.35 (m, 3H, H_{ar}) ; 7.18-7.10 (m, 5H, H_{ar}) ; 5.84-5.77 (m, 1H, H₇) ; 5.49 (dd, 1H, $J = 10.3, 4.9$ Hz, H₄) ; 5.23 (ddd, 1H, $J = 9.8, 9.3, 2.7$ Hz, H₆) ; 4.52 (dd, 1H, $J = 14.8, 6.6$ Hz, H₁₀) ; 4.45 (dd, 1H, $J = 14.7, 9.8$ Hz, H₅) ; 4.27 (dd, 1H, $J = 14.8, 5.2$ Hz, H₁₀) ; 3.77 (dd, 1H, $J = 14.7, 9.3$ Hz, H₅) ; 3.23-3.12 (m, 1H, H₉) ; 2.86-2.77 (m, 2H, H₈ et H₉) ; 2.51 (s, 3H, CH₃) ; 2.50-2.43 (m, 1H, H₈) ; 2.03-1.94 (m, 1H, H₃) ; 1.85-1.77 (m, 1H, H₃) ; 1.76-1.65 (m, 1H, H₂) ; 1.02 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, H₁) ; 0.84 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, H₁).

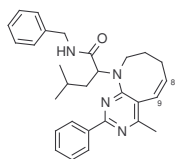
RMN ¹³C (CDCl₃ ; 100.6 MHz) δ 173.4 (C=O) ; 165.1 (C_C) ; 164.3 (C_A) ; 160.8 (C_D) ; 138.7 et 138.4 (C_E et C_F) ; 135.2 (C₇) ; 130.7, 128.9, 128.7, 128.4, 127.9 et 127.5 (C_{ar}) ; 123.6 (C₆) ; 116.9 (C_B) ; 58.8 (C₄) ; 44.9 (C₁₀) ; 43.7 (C₅) ; 37.5 (C₃) ; 27.6 (C₈) ; 26.8 (C₉) ; 25.4 (C₂) ; 23.9 (C₁) ; 22.4 (C₁) ; 22.1 (CH₃).

SM (ID, ICP NH₃) m/z 455 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3418, 2955, 1673, 1548, 1466, 1336 , 1168 cm^{-1} .

HRMS Calculé 454.2733 ; Trouvé 454.2731.

IV.45 : Acide 4-Méthyl-2-(4-méthyl-2-phényl-8,9-dihydro-7*H*-1,3,10-triaza benzocyclooctèn-10-yl) pentanoïque benzylamide



La réaction de métathèse a été réalisée suivant la même procédure que **IV.44** à partir de 0.25 mmol du diène **IV.37** durant 3 jours. Le produit obtenu est purifié sur une plaque préparative (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 73% (120 mg, 0.25 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f 0.7 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

Attribution de la double liaison après isomérisation

RMN ¹H (CDCl₃; **400 MHz**) δ 6.56 (d, 1H, *J* = 11.3 Hz, H₉) ; 5.55 (dt, 1H, *J* = 11.3 Hz, H₈).

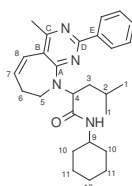
RMN ¹³C (CDCl₃; **100.6 MHz**) δ 127.9 (C₈) ; 126.8 (C₉).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 455 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3430, 3048, 2957, 1670, 1533, 1443 cm⁻¹.

HRMS Calculé 454.2733 ; Trouvé 454.2744.

IV.46 : Acide 4-Méthyl-2-(4-méthyl-2-phényl-7,8-dihydro-pyrimido[4,5-b]azepin-9-yl) pentanoïque cyclohexylamide



La réaction de métathèse a été réalisée suivant la même procédure que **IV.44** à partir de 0.20 mmol du diène **IV.38** durant 1 jour. Le produit obtenu est purifié sur une plaque préparative (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 67% (58 mg, 0.13 mmol) a été obtenu.

Solide blanc **P.F.** 122.8°C.

R_f 0.8 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; **400 MHz**) δ 8.43-8.38 (m, 2H, H_{ar}) ; 7.55-7.47 (m, 4H, H_{ar} et NH) ; 6.58 (dt, 1H, *J* = 12.1, 1.9 Hz, H₈) ; 6.14 (dt, 1H, *J* = 12.1, 3.6 Hz, H₇) ; 5.46 (sl, 1H, H₄) ; 3.79-3.68 (m, 2H, H₅ et H₉) ; 3.00-2.91 (m, 1H, H₅) ; 2.66 (s, 3H, CH₃) ; 2.56-2.51 (m, 2H, H₆) ; 1.87-1.71 (m, 3H, H₃ et H₁₀) ; 1.68-1.59 (m, 2H, H_{cy} et H₂) ; 1.54-1.15 (m, 8H, H_{cy}) ; 0.98 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H₁) ; 0.89 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H₁).

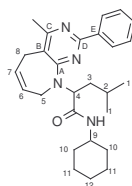
RMN ¹³C (CDCl₃; **100.6 MHz**) δ 171.6 (C=O) ; 166.6 (C_A) ; 163.6 (C_B) ; 159.2 (C_D) ; 137.9 (C_E) ; 132.5 (C₇) ; 130.7, 128.9 et 128.1 (C_{ar}) ; 122.6 (C₈) ; 113.3 (C_C) ; 58.2 (C₄) ; 47.8 (C₉) ; 45.3 (C₅) ; 36.5 (C₃) ; 33.5 (C₆) ; 33.1 et 33.0 (C₁₀) ; 25.8 (C₁₂) ; 25.1 (C₂) ; 24.7 et 24.6 (C₁₁) ; 24.2 (CH₃) ; 23.7 et 22.6 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 433 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3319, 2931, 2857, 1670, 1534, 1427, 1386 cm⁻¹.

HRMS Calculé 432.2889 ; Trouvé 432.2882.

IV.47 : Acide 4-Méthyl-2-(4-méthyl-2-phényl-5,8-dihydro-pyrimido[4,5-b]azepin-9-yl) pentanoïque cyclohexylamide



$$M=432.29 \text{ g.mol}^{-1}$$

La réaction de métathèse a été réalisée suivant la même procédure que **IV.44** à partir de 0.11 mmol du diène **IV.38** à température ambiante durant 6 heures. Le produit obtenu est purifié sur une plaque préparative (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 84% (40 mg, 0.09 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f 0.7 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.36-8.30 (m, 2H, H_{ar}) ; 7.50-7.44 (m, 3H, H_{ar}) ; 7.07 (sl, 1H, NH) ; 6.21-6.13 (m, 1H, H₇) ; 5.98-5.89 (m, 1H, H₆) ; 5.64 (sl, 1H, H₄) ; 4.05 (dd, 1H, *J* = 15.5, 6.2 Hz, H₅) ; 3.88 (dd, 1H, *J* = 15.5, 6.8 Hz, H₅) ; 3.81-3.71 (m, 1H, H₉) ; 3.56 (dd, 1H, *J* = 16.6, 6.3 Hz, H₈) ; 3.46 (dd, 1H, *J* = 16.6, 6.4 Hz, H₈) ; 2.53 (s, 3H, CH₃) ; 1.62-1.87 (m, 6H, H_{cy} et H₂) ; 1.59-1.43 (m, 3H, H_{cy}) ; 1.36-1.19 (m, 4H, H_{cy} et H₂) ; 0.98 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H₁) ; 0.88 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz, H₁).

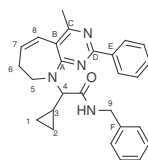
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 171.7 (C=O) ; 163.7 et 163.2 (C_A et C_C) ; 160.5 (C_D) ; 138.3 (C_E) ; 131.5 (C₇) ; 130.4, 128.3 et 127.9 (C_{ar}) ; 127.8 (C₆) ; 114.6 (C_B) ; 57.4 (C₄) ; 48.1 (C₉) ; 42.9 (C₅) ; 37.3 (C₃) ; 33.3 et 33.2 (C₁₀) ; 26.4 (C₈) ; 25.8 (C₁₂) ; 25.3 (C₂) ; 24.9 et 24.8 (C₁₁) ; 23.9 (C₁) ; 23.6 (CH₃) ; 22.4 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 433 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3329, 2920, 1668, 1533, 1336, 1162 cm⁻¹.

HRMS Calculé 432.2889 ; Trouvé 432.2893.

IV.48 : *N*-Benzyl-2-cyclopropyl-2-(4-méthyl-2-phényl-7,8-dihydro-pyrimido[4,5-b]azepin-9-yl) acétamide



$$M=424.23 \text{ g.mol}^{-1}$$

La réaction de métathèse a été réalisée suivant la même procédure que **IV.44** à partir de 0.22 mmol du diène **IV.39** durant 1 jour. Le produit obtenu est purifié sur une plaque préparative (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 53% (50 mg, 0.12 mmol) a été obtenu.

Solide blanc **P.F.** 119.7°C.

R_f 0.6 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.19 (dd, 2H, *J* = 7.8, 1.5 Hz, H_{ar}) ; 7.84 (sl, 1H, NH) ; 7.44-7.31 (m, 4H, H_{ar}) ; 7.18-7.08 (m, 4H, H_{ar}) ; 6.58 (dt, 1H, *J* = 12.1, 1.2 Hz, H₈) ; 6.21-6.12 (m, 1H, H₇) ; 4.51 (dd, 1H, *J* = 14.8, 6.3 Hz, H₉) ; 4.38 (d, 1H, *J* = 10.1 Hz, H₄) ; 4.31 (dd, 1H, *J* = 14.8, 5.1 Hz, H₉) ; 3.94 (dt, 1H, *J* = 14.2, 6.3 Hz, H₅) ; 3.10 (dt, 1H, *J* = 14.8, 9.6 Hz, H₅) ; 2.82-2.70 (m, 1H, H₆) ; 2.64 (s, 3H, CH₃) ; 2.62-2.58 (m, 1H, H₆) ; 1.72-1.64 (m, 1H, H₃) ; 0.93-0.86 (m, 1H, H₁ ou H₂) ; 0.64-0.56 (m, 1H, H₁ ou H₂) ; 0.55-0.48 (m, 1H, H₁ ou H₂) ; 0.35-0.27 (m, 1H, H₁ ou H₂).

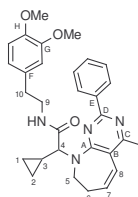
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 172.0 (C=O) ; 166.5 (C_A) ; 162.9 (C_B) ; 159.2 (C_D) ; 138.8 (C_F) ; 138.0 (C_E) ; 132.7 (C₇) ; 130.5, 128.9, 128.8, 128.1, 128.0 et 127.6 (C_{ar}) ; 122.6 (C₈) ; 112.8 (C_C) ; 66.5 (C₄) ; 46.2 (C₅) ; 43.8 (C₉) ; 33.3 (C₆) ; 24.1 (CH₃) ; 10.1 (C₃) ; 6.7 et 3.9 (C₁ et C₂).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 426 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3365, 2919, 1660, 1531, 1437, 1384, 1161 cm⁻¹.

HRMS Calculé 424.2263 ; Trouvé 424.2270.

IV.49 : 2-Cyclopropyl-*N*-[2-(3,4-diméthoxy-phényl) éthyl]-2-(4-méthyl-2-phényl-7,8-dihydro-pyrimido[4,5-*b*]azepin-9-yl) acétamide



La réaction de métathèse a été réalisée suivant la même procédure que **IV.44** à partir de 0.27 mmol du diène **IV.40** durant 1 jour. Le produit obtenu est purifié sur une plaque préparative (20:80 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 89% (120 mg, 0.24 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f 0.1 (30:70 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.31-8.26 (m, 2H, H_{ar}) ; 7.54 (sl, 1H, NH) ; 7.48-7.44 (m, 3H, H_{ar}) ; 6.56 (dt, 1H, *J* = 12.2, 2.1 Hz, H₈) ; 6.52-6.47 (m, 2H, H_{ar}) ; 6.38 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H_{ar}) ; 6.17 (dt, 1H, *J* = 12.2, 5.3 Hz, H₇) ; 4.31 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz, H₄) ; 3.91-3.84 (m, 2H, H₉) ; 3.83 (s, 3H, OMe) ; 3.73 (s, 3H, OMe) ; 3.64 (dt, 1H, *J* = 12.4, 6.8 Hz, H₅) ; 3.38 (dt, 1H, *J* = 12.4, 5.4 Hz, H₅) ; 2.95 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz, H₁₀) ; 2.69 (s, 3H, CH₃) ; 2.65-2.47 (m, 2H, H₆) ; 1.66-1.55 (m, 1H, H₃) ; 0.93-0.82 (m, 1H, H₁ ou H₂) ; 0.81-0.61 (m, 1H, H₁ ou H₂) ; 0.51-0.43 (m, 1H, H₁ ou H₂) ; 0.31-0.23 (m, 1H, H₁ ou H₂).

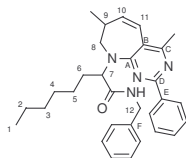
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 171.9 (C=O) ; 166.2 (C_A) ; 162.6 (C_C) ; 158.8 (C_D) ; 149.1 et 147.6 (C_G et C_H) ; 138.0 (C_E) ; 132.6 (C₇) ; 131.3 (C_F) ; 130.5, 128.8 et 127.9 (C_{ar}) ; 122.5 (C₈) ; 120.5 (C_{ar}) ; 112.7 (C_B) ; 111.5 et 111.1 (C_{ar}) ; 66.0 (C₄) ; 56.1 et 56.0 (OMe) ; 40.5 (C₅) ; 35.4 (C₉) ; 33.3 (C₁₀) ; 30.1 (C₆) ; 24.1 (CH₃) ; 9.9 (C₃) ; 6.6 et 3.8 (C₁ et C₂).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 499 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3401, 3060, 2907, 1666, 1537, 1437, 1260, 1166 cm^{-1} .

HRMS Calculé 498.2631 ; Trouvé 498.2639.

IV.50 : Acide 2-(4,7-diméthyl-2-phényl-7,8-dihydro-pyrimido[4,5-b]azépin-9-yl) octanoïque benzamide



La réaction de métathèse a été réalisée suivant la même procédure que **IV.44** à partir de 0.13 mmol du diène **IV.41** durant 2 jours. Le produit obtenu est purifié sur une plaque préparative (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 47% (30 mg, 0.06 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

Mélange de diastéréoisomères : 60/40.

R_f 0.5 (80:20 éther de pétrole/éther diéthylique)

Diastéréoisomère majoritaire

RMN ¹H (CDCl₃ ; 400 MHz) δ 8.28-8.22 (m, 2H, H_{ar}) ; 7.97 (dd, 1H, $J = 6.5, 4.9$ Hz, NH) ; 7.47-7.34 (m, 3H, H_{ar}) ; 7.21-7.04 (m, 5H, H_{ar}) ; 6.48 (dd, 1H, $J = 12.2, 1.9$ Hz, H₁₁) ; 5.96-5.90 (m, 1H, H₁₀) ; 5.34 (dd, 1H, $J = 8.6, 6.3$ Hz, H₇) ; 4.53 (dd, 1H, $J = 14.8, 6.5$ Hz, H₁₂) ; 4.21 (dd, 1H, $J = 14.8, 4.9$ Hz, H₁₂) ; 3.69-3.60 (m, 1H, H₈) ; 2.71-2.66 (m, 2H, H₉ et H₈) ; 2.64 (s, 3H, CH₃) ; 2.24-2.04 (m, 1H, H₆) ; 1.81-1.64 (m, 4H, H_{Aliphatique}) ; 1.43-1.18 (m, 5H, H_{Aliphatique}) ; 1.06 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, CH₃-9) ; 0.87 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, H₁).

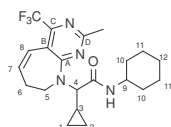
RMN ¹³C (CDCl₃ ; 100.6 MHz) δ 172.3 (C=O) ; 166.6 (C_A) ; 163.4 (C_B) ; 159.2 et 159.1 (C_D et C_E) ; 138.6 (C₁₀) ; 137.9 (C_F) ; 130.6, 128.9, 128.0, 127.8 et 127.5 (C_{ar}) ; 120.8 (C₁₁) ; 113.1 (C_C) ; 60.7 (C₇) ; 52.8 (C₈) ; 47.7 (C₁₂) ; 37.7 (C₉) ; 32.1 (C₆) ; 27.8, 27.0 et 26.8 (C₅, C₄ et C₃) ; 24.3 (CH₃) ; 22.9 (C₂) ; 19.1 (CH₃-9) ; 14.1 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) m/z 483 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3416, 2927, 1668, 1536, 1164 cm^{-1} .

HRMS Calculé 482.3046 ; Trouvé 482.3061.

IV.51 : *N*-Cyclohexyl-2-cyclopropyl-2-(2-méthyl-4-trifluorométhyl-7,8-dihydro-pyrimido[4,5-b]azépin-9-yl) acétamide



La réaction de métathèse a été réalisée suivant la même procédure que **IV.44** à partir de 0.18 mmol du diène **IV.42** durant 2 jours. Le produit obtenu est purifié sur une plaque préparative (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 53% (40 mg, 0.09 mmol) a été obtenu.

Solide jaune **P.F.** 102.2°C.

R_f 0.4 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

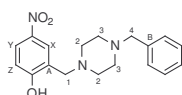
RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 6.92 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, NH) ; 6.56 (dt, 1H, *J* = 12.2, 1.5 Hz, H₈) ; 6.27-6.19 (m, 1H, H₇) ; 4.13 (d, 1H, *J* = 10.1 Hz, H₄) ; 4.02 (dt, 1H, *J* = 14.1, 3.3 Hz, H₅) ; 3.80-3.69 (m, 1H, H₉) ; 3.08 (ddd, 1H, *J* = 14.1, 10.1, 1.6 Hz, H₅) ; 2.77-2.67 (m, 1H, H₆) ; 2.61-2.51 (m, 1H, H₆) ; 2.55 (s, 3H, CH₃) ; 1.82-1.56 (m, 6H, H₃ et H_{Cy}) ; 1.42-1.12 (m, 5H, H_{Cy}) ; 0.90-0.78 (m, 1H, H₁ ou H₂) ; 0.62-0.54 (m, 1H, H₁ ou H₂) ; 0.48-0.41 (m, 1H, H₁ ou H₂) ; 0.30-0.22 (m, 1H, H₁ ou H₂).

RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 169.8 (C=O) ; 164.7 (C_A) ; 162.7 (C_D) ; 158.5 (C_C, *J*_{C-F} = 37 Hz) ; 135.1 (C₇) ; 121.8 (C_q(CF₃), *J*_{C-F} = 169 Hz) ; 120.1 (C₈) ; 111.5 (C_B) ; 66.6 (C₄) ; 48.3 (C₉) ; 46.2 (C₅) ; 33.4 et 33.3 (C₁₀) ; 32.8 (C₆) ; 25.9 (CH₃) ; 25.0 et 24.9 (C₁₁ et C₁₂) ; 9.9 (C₃) ; 6.3 et 3.9 (C₁ et C₂).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 409 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3431, 3053, 2932, 1673, 1551, 1424, 1181 cm⁻¹.

HRMS Calculé 408.2137 ; Trouvé 408.2129.

Partie expérimentale du chapitre 5**Réaction de Mannich****II.34** : 2-((4-benzylpipérazin-1-yl) méthyl)-4-nitrophénol

A une solution 2M de 0.06 mL de formaldéhyde (1 éq. ; 0.8 mmol) dans le toluène sous atmosphère inerte, sont additionnés successivement 0.15 mL de la *N*-benzylpipérazine (1 éq. ; 0.8 mmol) et 110 mg du *para*-nitrophénol (1 éq. ; 0.8 mmol). Le milieu est agité au reflux durant 3 heures, puis concentré sous pression réduite. Après purification sur gel de silice (80:20 éther de pétrole/éther diéthylique), 240 mg (0.54 mmol) du produit sont obtenus. **Rdt** 92%.

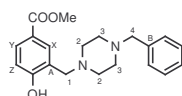
Huile jaune.

R_f 0.2 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃ ; 400 MHz) δ 10.23 (sl, 1H, OH) ; 8.11 (dd, 1H, *J* = 8.8 et 2.8 Hz, H_Y) ; 7.96 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz, H_X) ; 7.37-7.26 (m, 5H, H_{ar}) ; 6.86 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, H_Z) ; 3.82 (s, 2H, H₁) ; 3.56 (s, 2H, H₄) ; 2.65 (sl, 8H, H₂ et H₃).

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 100.6 MHz) δ 164.9 (C_A) ; 140.5 (C_{q(ar)}) ; 138.1 (C_B) ; 129.5, 128.8 et 127.7 (C_{ar}) ; 125.8 (C_Y) ; 125.2 (C_X) ; 121.5 (C_{q(ar)}) ; 116.9 (C_Z) ; 63.1 (C₁) ; 61.1 (C₄) ; 52.9 (C₂ et C₃).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 328 (M+H⁺), 176.

V.11 : 3-((4-benzylpipérazin-1-yl) méthyl)-4-hydroxybenzoate de méthyle

La réaction de Mannich a été réalisée suivant la même procédure que **II.34** durant 1 jour. Le produit obtenu est purifié sur gel de silice (80:20 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 71% (198 mg, 0.57 mmol) a été obtenu.

Solide blanc **P.F.** 100.9°C.

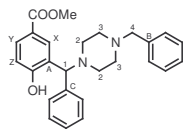
R_f 0.2 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃ ; 400 MHz) δ 9.81 (sl, 1H, OH) ; 7.90 (dd, 1H, *J* = 8.1 et 2.1 Hz, H_Y) ; 7.73 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, H_X) ; 7.37-7.25 (m, 5H, H_{ar}) ; 6.84 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H_Z) ; 3.88 (s, 3H, OMe) ; 3.77 (s, 2H, H₁) ; 3.55 (s, 2H, H₄) ; 2.62 (sl, 8H, H₂ et H₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 167.4 (C=O) ; 162.9 (C_A) ; 138.1 (C_B) ; 131.3 (C_Y) ; 130.9 (C_X) ; 127.7, 128.7 et 127.7 (C_{ar}) ; 121.4 et 121.2 ($\text{C}_{\text{q(ar)}}$) ; 116.5 (C_Z) ; 63.2 (C_1) ; 61.4 (C_4) ; 53.2 (C_2 et C_3) ; 52.2 (OMe).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 342 ($\text{M}+\text{H}^+$), 176.

V.12 : 3-((4-benzylpipérazin-1-yl) (phényl)méthyl)-4-hydroxybenzoate de méthyle



$$M=416,21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

La réaction de Mannich a été réalisée suivant la même procédure que **II.34** durant 3 jours. Le produit obtenu est purifié sur gel de silice (90:10 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 80% (265 mg, 0.64 mmol) a été obtenu.

Solide blanc **P.F.** 124.5°C.

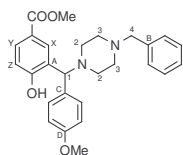
R_f0.4 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 13.01 (sl, 1H, OH) ; 7.83 (dd, 1H, $J = 8.6$ et 2.3 Hz, H_Y) ; 7.69 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz, H_X) ; 7.39 (s, 2H, H_{ar}) ; 7.35-7.23 (m, 8H, H_{ar}) ; 6.89 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, H_Z) ; 4.53 (s, 1H, H_1) ; 3.83 (s, 3H, OMe) ; 3.58 (d, 2H, $J = 2.6$ Hz, H_4) ; 2.51 (sl, 8H, H_2 et H_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 167.3 (C=O) ; 161.8 (C_A ou C_C) ; 139.3 (C_A ou C_C) ; 138.1 (C_B) ; 131.8 (C_X) ; 131.0 (C_Y) ; 129.6, 128.7 et 127.7 (C_{ar}) ; 125.5 et 121.7 ($\text{C}_{\text{q(ar)}}$) ; 117.5 (C_Z) ; 76.4 (C_1) ; 63.2 (C_4) ; 53.4 (C_2 et C_3) ; 51.2 (OMe).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 418 ($\text{M}+\text{H}^+$), 176.

V.13 : 3-((4-benzylpipérazin-1-yl) (4-méthoxyphényl) méthyl)-4-hydroxybenzoate de méthyle



$$M=446,22 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

La réaction de Mannich a été réalisée suivant la même procédure que **II.34** durant 5 jours. Le produit obtenu est purifié sur gel de silice (80:20 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 79% (282 mg, 0.63 mmol) a été obtenu.

Huile blanche.

R_f0.3 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

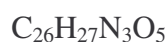
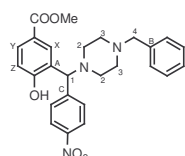
RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 13.09 (sl, 1H, OH) ; 7.83 (dd, 1H, $J = 8.3$ et 2.3 Hz, H_Y) ; 7.67 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz, H_X) ; 7.34-7.25 (m, 7H, H_{ar}) ; 6.88 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, H_Z) ; 6.84 (d,

2H, $J = 7.1$ Hz, H_{ar}); 4.50 (s, 1H, H_1); 3.82 (s, 3H, COOMe); 3.59 (s, 3H, OMe); 3.52 (s, 2H, H_4); 2.50 (sl, 8H, H_2 et H_3).

RMN ^{13}C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 167.3 (C=O); 161.8 (C_A ou C_C); 159.8 (C_A ou C_C); 138.1 (C_B); 131.7 (C_X); 131.2 (C_D); 130.9 (C_Y); 129.6, 128.7, 127.6 (C_{ar}); 125.7 et 121.6 ($C_{q(ar)}$); 117.4 (C_Z); 75.5 (C_1); 65.2 (C_4); 55.6 (OMe); 53.4 (C_2 et C_3); 52.2 (COOMe).

SM (ID, ICP NH₃) m/z 447($M+H^+$), 176.

V.14 : 3-((4-benzylpipérazin-1-yl) (4-nitrophényl) méthyl)-4-hydroxybenzoate de méthyle



La réaction de Mannich a été réalisée suivant la même procédure que **II.34** durant 2 jours. Le produit obtenu est purifié sur gel de silice (70:30 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 71% (262 mg, 0.57 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

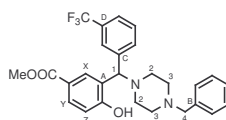
R_f 0.1 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN 1H (CDCl₃; 400 MHz) δ 12.50 (sl, 1H, OH); 8.19 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz, H_{ar}); 7.86 (d, 1H, $J = 8.3$ et 1.5 Hz, H_Y); 7.67 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz, H_X); 7.62 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, H_{ar}); 7.34-7.23 (m, 6H, H_{ar}); 6.91 (dd, 1H, $J = 8.3$ Hz, H_Z); 4.63 (s, 1H, H_1); 3.84 (s, 3H, COOMe); 3.54 (s, 2H, H_4); 2.51 (sl, 8H, H_2 et H_3).

RMN ^{13}C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 166.9 (C=O); 161.2 (C_A ou C_C); 148.1 (C_A ou C_C); 146.7 ($C_{q(ar)}$); 137.8 (C_B); 131.6 (C_X); 129.5 (C_Y); 128.7, 127.7 et 124.4 (C_{ar}); 124.2 et 122.2 ($C_{q(ar)}$); 117.8 (C_Z); 75.7 (C_1); 63.0 (C_4); 53.8 (C_2 et C_3); 52.3 (OMe).

SM (ID, ICP NH₃) m/z 463 ($M+H^+$), 176.

V.15 : 3-((4-benzylpipérazin-1-yl) (3-(trifluorométhyl) phényl)méthyl)-4-hydroxybenzoate de méthyle



La réaction de Mannich a été réalisée suivant la même procédure que **II.34** durant 2 jours. Le produit obtenu est purifié sur gel de silice (80:20 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 64% (250 mg, 0.54 mmol) a été obtenu.

Huile incolore.

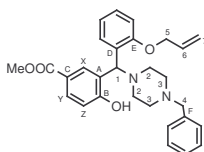
R_f 0.3 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 12.75 (sl, 1H, OH) ; 7.86 (dd, 1H, *J* = 8.6, 1.7 Hz, H_Y) ; 7.72-7.42 (m, 5H, H_{ar} et H_X) ; 7.39-7.23 (m, 5H, H_{ar}) ; 6.91 (dd, 1H, *J* = 8.6 Hz, H_Z) ; 4.60 (s, 1H, H₁) ; 3.84 (s, 3H, COOMe) ; 3.54 (s, 2H, H₄) ; 2.49 (sl, 8H, H₂ et H₃).

RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 167.1 (C=O) ; 161.5 (C_A) ; 140.4 (C_C) ; 137.9 (C_B) ; 131.7 (C_X) ; 131.5 (C_D, *J*_{C-F} = 33 Hz) ; 131.4 (C_Y) ; 130.1, 129.6, 128.7, 127.7, 125.7 et 125.6 (C_{ar}) ; 124.4 (C_q(CF₃), *J*_{C-F} = 276 Hz) ; 122.8 et 121.9 (C_q(ar)) ; 117.7 (C_Z) ; 75.9 (C₁) ; 63.4 (C₄) ; 53.2 (C₂ et C₃) ; 52.2 (OMe).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 485 (M+H⁺).

V.16 : 3-((2-(allyloxy)phényl) (4-benzylpipérazin-1-yl) méthyl)-4-hydroxybenzoate de méthyle



$$M=472,24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

La réaction de Mannich a été réalisée suivant la même procédure que **II.34** durant 4 jours. Le produit obtenu est purifié sur gel de silice (90:10 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 60% (225 mg, 0.48 mmol) a été obtenu.

Huile incolore.

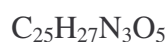
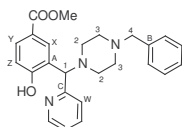
R_f0.4 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 12.68 (sl, 1H, OH) ; 7.95 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, H_{ar}) ; 7.84 (dd, 1H, *J* = 8.5, 1.6 Hz, H_Y) ; 7.71 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz, H_X) ; 7.39-7.18 (m, 5H, H_{ar}) ; 6.97-6.79 (m, 4H, H_{ar} et H_X) ; 6.11 (ddd, 1H, *J* = 18.7, 10.6, 5.0 Hz, H₆) ; 5.47 (d, 1H, *J* = 18.7 Hz, H_{7 trans}) ; 5.34 (d, 1H, *J* = 10.6 Hz, H_{7 trans}) ; 4.30 (d, 2H, *J* = 5.0 Hz, H₅) ; 3.91 (s, 1H, H₁) ; 3.82 (s, 3H, COOMe) ; 3.53 (s, 2H, H₄) ; 2.59 (sl, 8H, H₂ et H₃).

RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 167.6 (C=O) ; 159.7 (C_B) ; 156.4 (C_E) ; 137.6 (C_D) ; 133.5 (C₆) ; 132.3 (C_{ar}) ; 131.8 (C_Y) ; 130.9 (C_X) ; 129.8, 129.7, 129.5, 128.7 et 127.7 (C_{ar}) ; 126.8 (C_C) ; 125.4 (C_A) ; 121.6 (C_{ar}) ; 121.3 (C_D) ; 118.1 (C₇) ; 117.3 (C_{ar}) ; 115.7 (C_Z) ; 112.5 (C_{ar}) ; 69.5 (C₅) ; 65.3 (C₁) ; 63.3 (C₄) ; 53.4 (C₂ et C₃) ; 52.3 (OMe).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 473 (M+H⁺).

V.17 : 3-((4-benzylpipérazin-1-yl) (pyridin-2-yl) méthyl)-4-hydroxybenzoate de méthyle



$$M=417,21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

La réaction de Mannich a été réalisée suivant la même procédure que **II.34** durant 2 jours. Le produit obtenu est purifié sur gel de silice (70:30 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 66% (220 mg, 0.53 mmol) a été obtenu.

Solide blanc **P.F.** 144.4°C.

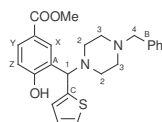
R_f 0.1 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 12.50 (sl, 1H, OH); 8.61-8.58 (m, 1H, H_W); 7.83 (dd, 1H, *J* = 8.6 et 2.3 Hz, H_Y); 7.77 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, H_X); 7.65 (td, 1H, *J* = 7.6 et 1.7 Hz, H_{ar}); 7.43 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_{ar}); 7.33-7.23 (m, 5H, H_{ar}); 7.19 (dd, 1H, *J* = 7.6 et 5.5 Hz, H_{ar}); 6.88 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H_Z); 4.66 (s, 1H, H₁); 3.83 (s, 3H, COOMe); 3.53 (d, 2H, *J* = 4.5 Hz, H₄); 2.51 (sl, 8H, H₂ et H₃).

RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 167.2 (C=O); 161.9 (C_A ou C_C); 154.3 (C_A ou C_C); 149.9 (C_W); 138.1 (C_B); 137.6 (C_{ar}); 132.0 (C_X); 131.4 (C_Y); 129.6, 128.7 et 127.6 (C_{ar}); 124.4 (C_{q(ar)}); 112.5 et 123.4 (C_{ar}); 121.5 (C_{q(ar)}); 117.6 (C_Z); 77.7 (C₁); 63.1 (C₄); 53.3 (C₂ et C₃); 51.9 (OMe).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 419 (M+H⁺), 176.

V.18 : 3-((4-benzylpipérazin-1-yl) (thiophène-2-yl) méthyl)-4-hydroxybenzoate de méthyle



La réaction de Mannich a été réalisée suivant la même procédure que **II.34** durant 4 jours. Le produit obtenu est purifié sur gel de silice (70:30 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 88% (295 mg, 0.70 mmol) a été obtenu.

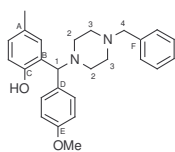
Solide jaune **P.F.** 150.3°C.

R_f 0.2 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 12.51 (sl, 1H, OH); 7.86 (dd, 1H, *J* = 8.4 et 2.0 Hz, H_Y); 7.72 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H_X); 7.34-7.23 (m, 5H, H_{ar}); 7.25 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz, H_{ar}); 7.07 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz, H_{ar}); 6.95 (dd, 1H, *J* = 5.1 et 3.5 Hz, H_{ar}); 6.89 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H_Z); 4.86 (s, 1H, H₁); 3.84 (s, 3H, COOMe); 3.53 (s, 2H, H₄); 2.57 (sl, 8H, H₂ et H₃).

RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 167.2 (C=O); 161.5 (C_A ou C_C); 141.2 (C_A ou C_C); 138.0 (C_B); 131.5 (C_X); 131.4 (C_Y); 129.6, 128.7, 127.7, 127.6, 127.2 et 126.5 (C_{ar}); 125.4 et 121.4 (C_{q(ar)}); 117.4 (C_Z); 70.2 (C₁); 63.1 (C₄); 53.3 (C₂ et C₃); 52.2 (OMe).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 424 (M+H⁺), 176.

V.19 : 2-((4-benzylpipérazin-1-yl) (4-méthoxyphényl) méthyl)-4-méthylphénol

$$M=402,23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Sous atmosphère inerte, sont additionnés successivement 0.1 mL d'anysaldéhyde (1 éq. ; 0.8 mmol), 0.15 mL de la *N*-benzylpipérazine (1 éq. ; 0.8 mmol) et 0.81 mL du *para*-crésol (1 éq. ; 0.8 mmol). Le milieu est agité à 140°C durant 5 heures, puis concentré sous pression réduite. Après purification sur gel de silice (90:10 éther de pétrole/éther diéthylique), 257 mg (0.64 mmol) du produit sont obtenus. **Rdt** 80%.

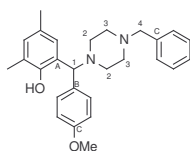
Huile incolore.

R_f 0.6 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 11.89 (sl, 1H, OH) ; 7.44-7.11 (m, 7H, H_{ar}) ; 6.99-6.61 (m, 5H, H_{ar}) ; 4.36 (s, 1H, H₁) ; 3.78 (s, 3H, OMe) ; 3.53 (s, 2H, H₄) ; 2.48 (sl, 8H, H₂ et H₃) ; 2.17 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 159.6 (C_E) ; 154.4 (C_B ou C_D) ; 138.2 (C_F) ; 132.3 (C_C) ; 130.1, 129.6 et 129.3 (C_{ar}) ; 128.7 (C_A) ; 128.6 et 127.6 (C_{ar}) ; 125.6 (C_B ou C_D) ; 117.1 et 114.5 (C_{ar}) ; 75.9 (C₁) ; 63.2 (C₄) ; 55.2 (OMe) ; 53.5 (C₂ et C₃) ; 20.9 (CH₃).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 403 (M+H⁺).

V.20 : 2-((4-benzylpipérazin-1-yl) (4-méthoxyphényl) méthyl)-4,6-diméthylphénol

$$M=416,27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

La réaction de Mannich a été réalisée suivant la même procédure que **V.19** durant 5 heures. Le produit obtenu est purifié sur gel de silice (90:10 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 93% (310 mg, 0.74 mmol) a été obtenu.

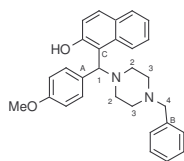
Huile incolore.

R_f 0.6 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 12.03 (sl, 1H, OH) ; 7.40-7.22 (m, 7H, H_{ar}) ; 6.89-6.79 (m, 3H, H_{ar}) ; 6.59 (s, 1H, H_{ar}) ; 4.35 (s, 1H, H₁) ; 3.78 (s, 3H, OMe) ; 3.53 (s, 2H, H₄) ; 2.49 (sl, 8H, H₂ et H₃) ; 2.26 et 2.15 (s, 6H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 159.5 (C_C) ; 155.5 (C_A ou C_B) ; 138.2 (C_D) ; 132.5 (C_{q(ar)}) ; 130.7, 130.2, 129.6 et 128.7 (C_{ar}) ; 128.1, 125.7 et 124.9 (C_{q(ar)}) ; 114.5 (C_{ar}) ; 76.0 (C₁) ; 66.3 (C₄) ; 55.6 (OMe) ; 53.6 (C₂ et C₃) ; 20.9 et 16.7 (CH₃).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 417 (M+H⁺).

V.21 : 1-((4-benzylpipérazin-1-yl) (4-méthoxyphényl) méthyl) naphthalèn-2-ol

La réaction de Mannich a été réalisée suivant la même procédure que **V.19** durant 5 heures. Le produit obtenu est purifié sur gel de silice (90:10 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 91% (320 mg, 0.73 mmol) a été obtenu.

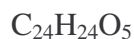
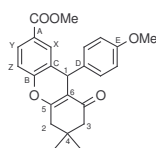
Huile jaune.

R_f 0.5 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 13.57 (sl, 1H, OH) ; 7.84 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H_{ar}) ; 7.73 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H_{ar}) ; 7.69 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, H_{ar}) ; 7.47 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{ar}) ; 7.39 (t, 1H, *J* = 8.1 Hz, H_{ar}) ; 7.35-7.31 (m, 3H, H_{ar}) ; 7.30-7.23 (m, 3H, H_{ar}) ; 7.17 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H_{ar}) ; 6.81 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{ar}) ; 5.11 (s, 1H, H₁) ; 3.74 (s, 3H, OMe) ; 3.57 (d, 1H, *J* = 11.1 Hz, H₂) ; 3.53 (d, 1H, *J* = 11.1 Hz, H₂) ; 2.57 (sl, 8H, H₂ et H₃).

RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 159.6 (C_A) ; 155.4 (C_B ou C_C) ; 138.2 (C_D) ; 132.7 (C_B ou C_C) ; 131.7 (C_{q(ar)}) ; 129.9, 129.6 et 129.3 (C_{ar}) ; 129.1 (C_{q(ar)}) ; 128.7, 127.6, 126.7, 122.9, 121.5 et 120.3 (C_{ar}) ; 116.3 (C_{q(ar)}) ; 71.3 (C₁) ; 63.2 (C₄) ; 55.6 (OMe) ; 53.9 (C₂ et C₃).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 439 (M+H⁺).

Cycloadditions [4+2]**V.22** : 9-(4-Méthoxy-phényl)-6,6-diméthyl-8-oxo-5,7,8,9-tétrahydro-6*H*-xanthène-2-carboxylate de méthyle

A une solution 1M de 58 mg du produit **V.13** dans le toluène sous atmosphère inerte, sont additionnés successivement 2 éq. de 1,2-dibromoéthane, 2 éq. du 5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione et 10% mol de LiClO₄. Le milieu est agité au reflux durant 5 heures, puis concentré sous pression réduite. Après purification sur un gel de silice (80:20 éther de pétrole/éther diéthylique), 20 mg (0.05 mmol) du produit sont obtenus. **Rdt** 40%.

Huile blanche.

R_f 0.3 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.87 (dd, 1H, *J* = 8.6, 1.8 Hz, H_Y) ; 7.81 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, H_X) ; 7.16 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_{ar}) ; 7.13 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H_Z) ; 6.78 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz,

H_{ar}) ; 5.01 (s, 1H, H_1) ; 3.86 (s, 3H, COOMe) ; 3.75 (s, 3H, OMe) ; 2.58 (s, 2H, H_2) ; 2.31 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz, H_3) ; 2.24 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz, H_3) ; 1.14 et 1.06 (2s, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl₃ ; 100.6 MHz) δ 197.1 (C=O) ; 166.6 (COOMe) ; 164.1 (C_5) ; 158.6 (C_E) ; 153.0 (C_D) ; 138.4 (C_C) ; 132.5 (C_X) ; 129.6 (C_Y) ; 129.3 (C_{ar}) ; 127.3 (C_A) ; 126.2 (C_B) ; 117.1 (C_Z) ; 114.3 (C_{ar}) ; 114.2 (C_6) ; 55.6 (OMe) ; 52.5 (COOMe) ; 51.2 (C_2) ; 41.2 (C_3) ; 37.4 (C_1) ; 32.6 (C_2) ; 29.7 et 27.8 (CH_3).

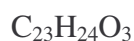
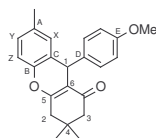
SM (ID, ICP NH₃) m/z 393 ($M+H^+$).

I.R. (film fin) 3411, 3054, 2960, 1718, 1650, 1588, 1435, 1170 cm^{-1} .

HRMS. Calculé 392.1624 ; Trouvé 392.1644.

Autre Rdt : 40% suivant une procédure one-pot sans isoler l'adduit de Mannich.

V.23 : 9-(4-Méthoxy-phényl)-3,3,7-triméthyl-2,3,4,9-tétrahydro xanthèn-1-one



La réaction de cycloaddition a été réalisée suivant la même procédure que **V.24** à partir de 0.19 mmol de la base de Mannich **V.19** durant 5 heures. Le produit obtenu est purifié sur gel de silice (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 51% (40 mg, 0.09 mmol) a été obtenu.

Huile blanche.

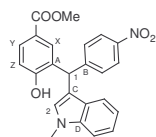
R_f 0.7 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN 1H (CDCl₃ ; 400 MHz) δ 7.17 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, H_{ar}) ; 6.98-6.93 (m, 2H, H_Y et H_Z) ; 6.90 (s, 1H, H_X) ; 6.78 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, H_{ar}) ; 4.95 (s, 1H, H_1) ; 3.75 (s, 3H, OMe) ; 2.55 (s, 2H, H_2) ; 2.29 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz, H_3) ; 2.24 (s, 3H, CH_3) ; 2.22 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz, H_3) ; 1.13 et 1.04 (2s, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl₃ ; 100.6 MHz) δ 197.3 (C=O) ; 164.8 (C_5) ; 158.3 (C_E) ; 147.8 (C_D) ; 139.1 (C_C) ; 134.9 (C_A) ; 130.6 (C_X) ; 129.2 (C_{ar}) ; 128.6 (C_Y) ; 125.6 (C_B) ; 116.6 (C_Z) ; 114.1 (C_{ar}) ; 113.9 (C_6) ; 55.5 (OMe) ; 51.2 (C_2) ; 42.0 (C_3) ; 37.5 (C_1) ; 32.6 (C_2) ; 29.7 et 27.1 (CH_3) ; 21.2 (CH_3 crésol).

SM (ID, ICP NH₃) m/z 349 ($M+H^+$).

Autre Rdt : 51% suivant une procédure one-pot sans isoler l'adduit de Mannich.

V.24 : 4-Hydroxy-3-[(1-méthyl-*IH*-indol-3-yl)-(4-nitro-phényl) méthyl] benzoate de méthyle

$$M=416,14 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

A une solution 2M de 117 mg de *para*-nitrobenzaldéhyde (1 éq. ; 0.8 mmol) dans le toluène sous atmosphère inerte, sont additionnés successivement 0.15 mL de la *N*-benzylpipérazine (1 éq. ; 0.8 mmol) et 118 mg du *para*-hydroxybenzoate de méthyle (1 éq. ; 0.8 mmol). Le milieu est agité au reflux durant 1 nuit, puis dilué avec 0.4 mL de toluène. Sous atmosphère inerte, sont additionnés 0.15 mL de 1,2-dibromoéthane (2 éq. ; 1.6 mmol), 0.2 mL du 1-méthyl-*IH*-indole (2 éq. ; 1.6 mmol) et 10 mg de LiClO₄ (10%). Le milieu est agité au reflux durant 6 heures, puis concentré sous pression réduite. Après purification sur un gel de silice (95:5 éther de pétrole/éther diéthylique), 180 mg (0.51 mmol) du produit sont obtenus. **Rdt** 55%.

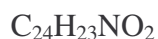
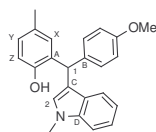
Huile jaune.

R_f 0.3 (70:30 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃ ; 400 MHz) δ 8.17 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{ar}) ; 7.90 (dd, 1H, *J* = 8.3, 2.0 Hz, H_Y) ; 7.67 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H_X) ; 7.42 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{ar}) ; 7.34 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H_{ar}) ; 7.26-7.20 (m, 2H, H_{ar}) ; 7.03 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, H_{ar}) ; 6.87 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H_Z) ; 6.51 (s, 1H, H₂) ; 6.02 (s, 1H, H₁) ; 5.66 (sl, 1H, OH) ; 3.81 (s, 3H, COOMe) ; 3.75 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 100.6 MHz) δ 166.3 (C=O) ; 158.1 (C_A) ; 150.5 (C_B) ; 147.2 (C_{q(ar)}) ; 138.1 (C_D) ; 132.2 (C_X) ; 130.9 (C_Y) ; 130.2 (C_{ar}) ; 129.1 (C_{q(ar)}) ; 128.9 (C₂) ; 127.2 (C_{q(ar)}) ; 124.2, 122.9, 120.0 et 119.7 (C_{ar}) ; 116.6 (C_Z) ; 114.3 (C_F) ; 110.0 (C_{ar}) ; 52.4 (COOMe) ; 42.9 (C₁) ; 15.7 (CH₃).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 416 (M⁺).

V.25 : 2-[(4-Méthoxy-phényl) (1-méthyl-*IH*-indol-3-yl) méthyl]-4-méthyl-phénol

$$M=357,17 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Sous atmosphère inerte, sont additionnés successivement 0.09 mL d'anisaldéhyde (1 éq. ; 0.8 mmol), 0.15 mL de la *N*-benzylpipérazine (1 éq. ; 0.8 mmol) et 0.81 mL du *para*-crésol (1 éq. ; 0.8 mmol). Le milieu est agité à 140°C durant 6 heures, puis dilué avec 0.8 mL de toluène. Sous atmosphère inerte, sont additionnés 0.15 mL de 1,2-dibromoéthane (2 éq. ; 1.6 mmol), 0.2 mL du 1-méthyl-*IH*-indole (2 éq. ; 1.6 mmol) et 10 mg de LiClO₄ (10%). Le milieu est agité au reflux durant 6 heures, puis concentré sous pression réduite. Après purification sur un gel de silice (90:10 éther de pétrole/éther diéthylique), 200 mg (0.57 mmol) du produit sont obtenus. **Rdt** 72%.

Huile jaune.

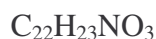
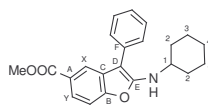
R_f 0.3 (70:30 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.37-7.18 (m, 5H, H_{ar}); 7.08-6.93 (m, 2H, H_{ar}); 6.88 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_{ar}); 6.82-6.75 (m, 2H, H_{ar} et H_Z); 6.57 (s, 1H, H₂); 5.75 (s, 1H, H₁); 4.96 (sl, 1H, OH); 3.72 (s, 3H, OMe); 3.74 (s, 3H, N-Me); 2.23 (s, 3H, CH₃ crésol).

RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 158.6 (C_E); 152.4 (C_C); 138.1 (C_{q(ar)}); 134.9 (C_D); 130.8 et 130.3 (C_{ar}); 130.2 (C_A); 130.1 (C_B); 128.9 (C_{ar}); 128.8 (C₂); 127.7 (C_{q(ar)}); 122.4 et 120.3 (C_{ar}); 119.6 (C_Y); 116.5 (C_F); 109.7 (C_{ar}); 55.6 (OMe); 43.3 (C₁); 33.2 (CH₃-N); 21.2 (CH₃).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 358 (M+H⁺).

V.30 : *N*-(cyclohexylamino)-3-phénylbenzofuran-5-carboxylate de méthyle



A une solution 1M de 300 mg de l'adduit de Mannich **V.12** (1 éq.; 0.72 mmol) dans le toluène sous atmosphère inerte, sont additionnés successivement 0.12 mL de 1,2-dibromoéthane (2 éq.; 1.44 mmol), 0.18 mL de cyclohexylisonitrile (2 éq.; 1.44 mmol) et 9 mg de LiClO₄. (10%). Le milieu est agité au reflux durant 6 heures, puis concentré sous pression réduite. Après purification sur un gel de silice (98:2 éther de pétrole/éther diéthylique), 120 mg (0.34 mmol) du produit sont obtenus. **Rdt** 47%.

Huile blanche.

R_f 0.7 (70:30 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.16 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, H_X); 7.81 (dd, 1H, *J* = 7.8 et 1.7 Hz, H_Y); 7.66-7.56 (m, 4H, H_{ar}); 7.30-7.20 (m, 2H, H_{ar} et H_Z); 4.44 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, NH); 3.93 (s, 3H, COOMe); 3.75-3.61 (m, 1H, H₁); 2.14-2.05 (m, 2H, H₂); 1.84-1.73 (m, 2H, H₃ ou H₄); 1.72-1.58 (m, 2H, H₃ ou H₄); 1.49-1.14 (m, 4H, H₂ ou H₃ ou H₄).

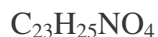
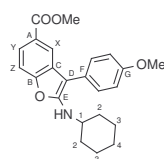
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 168.1 (C=O); 156.2 (C_E); 153.2 (C_A); 133.5 (C_F); 130.9 (C_B); 129.9, 127.9 et 125.5 (C_{ar}); 125.5 (C_C); 122.6 (C_Y); 118.7 (C_X); 109.8 (C_Z); 93.1 (C_D); 53.4 (COOMe); 53.1 (C₁); 34.7 (C₂); 26.0 et 25.4 (C₃ et C₄).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 349 (M+).

I.R. (film fin) 3364, 2924, 2856, 1782, 1729, 1535, 1219 cm⁻¹.

HRMS. Calculé 349.1678; Trouvé 349.1693.

Autre Rdt : 41% suivant une procédure one-pot sans isoler l'adduit de Mannich.

V.31 : 2-(cyclohexylamino)-3-(4-méthoxyphényl) benzofuran-5-carboxylate de méthyle

La réaction de cycloaddition a été réalisée suivant la même procédure que **V.30** à partir de 0.25 mmol de la base de Mannich **V.13** durant 4 heures. Le produit obtenu est purifié sur gel de silice (95:5 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 61% (60 mg, 0.15 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

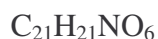
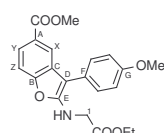
R_f 0.5 (70:30 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.13 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, H_X) ; 7.83 (dd, 1H, *J* = 8.6 et 1.8 Hz, H_Y) ; 7.48 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_{ar} (ortho F)) ; 7.83 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H_Z) ; 7.09 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_{ar} (méta F)) ; 4.32 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, NH) ; 3.95 (s, 3H, COOMe) ; 3.92 (s, 3H, OMe) ; 3.67-3.62 (m, 1H, H₁) ; 2.16-2.08 (m, 2H, H₂) ; 1.86-1.76 (m, 2H, H₃ ou H₄) ; 1.50-1.37 (m, 4H, H₃ ou H₄) ; 1.29-1.27 (m, 2H, H₂).

RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 168.2 (C=O) ; 158.4 (C_G) ; 155.9 (C_E) ; 153.2 (C_A) ; 131.3 (C_B) ; 129.4 (C_{ar} (ortho F)) ; 125.5 (C_F et C_C) ; 122.6 (C_Y) ; 118.7 (C_X) ; 115.2 (C_{ar} (méta F)) ; 109.8 (C_Z) ; 93.3 (C_D) ; 55.8 (OMe) ; 53.2 (C₁) ; 52.4 (COOMe) ; 34.8 (C₂) ; 26.0 et 25.4 (C₃ et C₄).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 379 (M+).

Autre Rdt : 35% suivant une procédure one-pot sans isoler l'adduit de Mannich.

V.32 : 2-((éthoxycarbonyl) méthylamino)-3-(4-méthoxyphényl) benzofuran-5-carboxylate de méthyle

La réaction de cycloaddition a été réalisée suivant la même procédure que **V.30** à partir de 0.27 mmol de la base de Mannich **V.13** durant 4 heures. Le produit obtenu est purifié sur gel de silice (80:20 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 65% (60 mg, 0.17 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f 0.3 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.14 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, H_X) ; 7.83 (dd, 1H, *J* = 8.3 et 1.8 Hz, H_Y) ; 7.53 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_{ar} (ortho F)) ; 7.34 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H_Z) ; 7.06 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_{ar} (méta F)) ; 4.98 (t, 1H, *J* = 6.1 Hz, NH) ; 4.25 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂) ; 4.17 (d, 2H, *J*

= 6.1 Hz, H_1); 3.92 (s, 3H, COOMe); 3.86 (s, 3H, OMe); 1.30 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CH}_3(\text{OCH}_2)$).

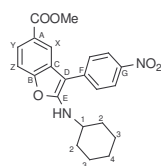
RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 171.1 (COOEt); 168.2 (COOMe); 154.7 (C_G); 153.0 (C_E); 153.0 (C_A); 131.1 (C_B); 129.6 (C_{ar} (ortho F)); 125.7 et 124.8 (C_C et C_F); 123.1 (C_Y); 119.4 (C_X); 115.2 (C_{ar} (méta F)); 110.0 (C_Z); 94.1 (C_D); 62.1 (C_1); 55.8 (OMe); 52.4 (COOMe); 45.7 (OCH_2); 15.6 ($\text{CH}_3(\text{OCH}_2)$).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 383 (M+).

I.R. (film fin) 3415, 3054, 2985, 1719, 1602, 1424, 1117 cm^{-1} .

HRMS. Calculé 383.1369; Trouvé 383.1366.

V.33 : 2-(cyclohexylamino)-3-(4-nitrophényl) benzofuran-5-carboxylate de méthyle



$$M=394,15 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

La réaction de cycloaddition a été réalisée suivant la même procédure que **V.30** à partir de 0.18 mmol de la base de Mannich **V.14** durant 16 heures. Le produit obtenu est purifié sur gel de silice (95:5 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 76% (85 mg, 0.14 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f 0.8 (70:30 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 8.36 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{ar} (ortho G)); 8.20 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, H_X); 7.86 (dd, 1H, $J = 8.6, 1.8$ Hz, H_Y); 7.68 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{ar} (ortho F)); 7.38 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, H_Z); 4.71 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, NH); 3.95 (s, 3H, COOMe); 3.83-3.73 (m, 1H, H_1); 2.17-2.09 (m, 2H, H_2); 1.86-1.78 (m, 2H, H_3 ou H_4); 1.71-1.39 (m, 4H, H_3 ou H_4); 1.36-1.23 (m, 2H, H_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 167.8 (C=O); 157.4 (C_E); 153.1 (C_A); 145.2 (C_F); 141.4 (C_G); 129.7 (C_B); 127.2 (C_{ar} (ortho F)); 126.6 (C_C); 125.3 (C_{ar} (méta F)); 123.4 (C_Y); 118.5 (C_X); 110.2 (C_Z); 91.1 (C_D); 53.1 (C_1); 52.5 (COOMe); 34.6 (C_2); 25.8 et 25.3 (C_3 et C_4).

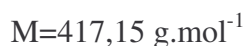
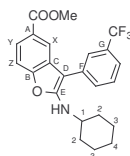
SM (ID, ICP NH_3) m/z 394 (M+).

I.R. (film fin) 3402, 3054, 2932, 1718, 1603, 1525, 1427, 1114 cm^{-1} .

HRMS. Calculé 394.1529; Trouvé 394.1537.

Autre Rdt : 42% suivant une procédure one-pot sans isoler l'adduit de Mannich.

V.34 : 2-(cyclohexylamino)-3-(3-(trifluorométhyl) phényl) benzofuran-5-carboxylate de méthyle



La réaction de cycloaddition a été réalisée suivant la même procédure que **V.30** à partir de 0.30 mmol de la base de Mannich **V.15** durant 5 heures. Le produit obtenu est purifié sur gel de silice (90:10 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 60% (85 mg, 0.18 mmol) a été obtenu.

Huile incolore.

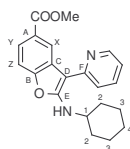
R_f 0.7 (70:30 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 8.11 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz, H_X) ; 7.83 (dd, 1H, $J = 8.3$ et 1.5 Hz, H_Y) ; 7.77 (s, 1H, H_{ar}) ; 7.73 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, H_{ar}) ; 7.62 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, H_{ar}) ; 7.55 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, H_{ar}) ; 7.36 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, H_{ar}) ; 4.42 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, NH) ; 3.93 (s, 3H, COOMe) ; 3.76-3.63 (m, 1H, H_1) ; 2.15-2.06 (m, 2H, H_2) ; 1.84-1.75 (m, 2H, H_3 ou H_4) ; 1.73-1.62 (m, 2H, H_3 ou H_4) ; 1.49-1.35 (m, 2H, H_3 ou H_4) ; 1.33-1.21 (m, 2H, H_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 168.0 (C=O) ; 156.5 (C_E) ; 153.1 (C_A) ; 134.5 (C_F) ; 131.9 (C_G , $J_{\text{C-F}} = 32$ Hz) ; 131.2 (C_{ar}) ; 130.4 (C_B) ; 130.2 (C_{ar}) ; 124.5 ($\text{C}_{\text{q}(\text{CF}_3)}$, $J_{\text{C-F}} = 276$ Hz) ; 123.2 (C_C) ; 113.0 (C_Y) ; 122.9 (C_{ar}) ; 118.3 (C_X) ; 110.6 (C_Z) ; 91.8 (C_D) ; 53.1 (C_1) ; 52.5 (COOMe) ; 34.6 (C_2) ; 25.9 et 25.3 (C_3 et C_4).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 418 ($\text{M}+\text{H}^+$).

V.35 : 2-(cyclohexylamino)-3-(pyridin-2-yl) benzofuran-5-carboxylate de méthyle



La réaction de cycloaddition a été réalisée suivant la même procédure que **V.30** à partir de 0.33 mmol de la base de Mannich **V.17** durant 6 heures. Le produit obtenu est purifié sur gel de silice (95:5 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 55% (60 mg, 0.18 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f 0.8 (70:30 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 8.89 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, NH) ; 8.51 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz, H_{ar}) ; 8.36 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz, H_X) ; 7.79 (dd, 1H, $J = 8.3$, 1.5 Hz, H_Y) ; 7.76-7.72 (m, 2H, H_{ar}) ; 7.34 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, H_Z) ; 6.97 (td, 1H, $J = 5.8$, 2.0 Hz, H_{ar}) ; 3.98 (s, 3H, COOMe) ; 3.94-

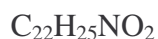
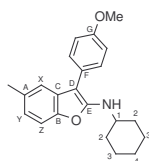
3.84 (m, 1H, H₁) ; 1.88-1.78 (m, 2H, H₂) ; 1.72-1.56 (m, 4H, H₃ ou H₄) ; 1.52-1.46 (m, 2H, H₂) ; 1.39-1.25 (m, 2H, H₃ et H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 168.2 (C=O) ; 161.3 (C_E) ; 155.2 (C_F) ; 153.1 (C_A) ; 148.4 et 136.7 (C_{ar}) ; 129.0 (C_B) ; 125.8 (C_C) ; 122.0 (C_Y) ; 118.9 (C_X) ; 118.6 et 117.9 (C_{ar}) ; 109.7 (C_Z) ; 88.1 (C_D) ; 52.5 (COOMe) ; 51.7 (C₁) ; 34.4 (C₂) ; 26.0 et 25.1 (C₃ et C₄).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 350 (M+).

Autre Rdt : 34% suivant une procédure one-pot sans isoler l'adduit de Mannich.

V.36 : *N*-cyclohexyl-3-(4-méthoxyphényl)-5-méthylbenzofuran-2-amine



La réaction de cycloaddition a été réalisée suivant la même procédure que **V.30** à partir de 0.22 mmol de la base de Mannich **V.19** durant 6 heures. Le produit obtenu est purifié sur gel de silice (98:2 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 25% (20 mg, 0.05 mmol) a été obtenu.

Solide blanc **P.F.** 150.6°C.

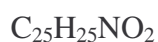
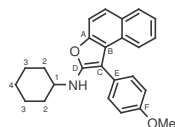
R_f0.8 (70:30 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.75 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{ar}) ; 7.23-7.19 (m, 2H, H_Z et H_X) ; 7.04 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{ar}) ; 6.86 (dd, 1H, *J* = 8.3, 1.5 Hz, H_Y) ; 4.16 (sl, 1H, NH) ; 3.88 (s, 3H, OMe) ; 3.66-3.55 (m, 1H, H₁) ; 2.41 (s, 3H, CH₃) ; 2.11-2.02 (m, 2H, H₂) ; 1.81-1.72 (m, 2H, H₃ ou H₄) ; 1.69-1.58 (m, 2H, H₃ ou H₄) ; 1.46-1.31 (m, 4H, H₂, H₃ et H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 158.1 (C_G) ; 155.1 (C_E) ; 148.7 (C_A) ; 132.6 et 131.0 (C_C et C_B) ; 129.4 (C_{ar}) ; 126.4 (C_F) ; 121.3 (C_Z) ; 117.1 et 115.0 (C_X et C_Z) ; 113.9 (C_{ar}) ; 109.6 (C_Y) ; 93.6 (C_D) ; 55.7 (OMe) ; 53.3. (C₁) ; 34.7 (C₂) ; 26.1 et 24.9 (C₃ et C₄) ; 21.7 (CH₃).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 336 (M+H⁺).

V.37 : *N*-cyclohexyl-1-(4-méthoxyphényl) naphtho [2,1-b] furan-2-amine



La réaction de cycloaddition a été réalisée suivant la même procédure que **V.30** à partir de 0.23 mmol de la base de Mannich **V.21** durant 6 heures. Le produit obtenu est purifié sur gel de silice (98:2 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 35% (30 mg, 0.05 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

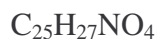
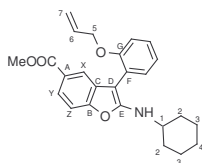
R_f 0.8 (70:30 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.88 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H_{ar}) ; 7.79 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H_{ar}) ; 7.57 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, H_{ar}) ; 7.51 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, H_{ar}) ; 7.47-7.42 (m, 2H, H_{ar}) ; 7.38-7.33 (m, 1H, H_{ar}) ; 7.27-7.22 (m, 1H, H_{ar}) ; 7.08 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H_{ar}) ; 3.94 (s, 3H, OMe) ; 3.85 (sl, 1H, NH) ; 3.66-3.51 (m, 1H, H₁) ; 2.10-2.02 (m, 2H, H₂) ; 1.95-1.70 (m, 2H, H₃ ou H₄) ; 1.68-1.61 (m, 2H, H₃ ou H₄) ; 1.45-1.25 (m, 4H, H₂, H₃ et H₄).

RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 159.2 (C_F) ; 156.7 (C_A) ; 146.8 (C_D) ; 132.4, 134.4 et 129.0 (C_{ar}) ; 128.7 (C_E) ; 128.3 (C_{q(ar)}) ; 126.0 (C_C) ; 125.0, 123.9, 1208 et 114.8 (C_{ar}) ; 114.2 (C_B) ; 111.9 (C_{q(ar)}) ; 111.7 (C_{ar}) ; 55.7 (OMe) ; 49.6. (C₁) ; 34.6 (C₂) ; 26.1 et 25.4 (C₃ et C₄).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 372 (M+H⁺).

V.38 : 3-(2-(allyloxy)phényl)-2-(cyclohexylamino) benzofuran-5-carboxylate de méthyle



La réaction de cycloaddition a été réalisée suivant la même procédure que **V.30** à partir de 0.38 mmol de la base de Mannich **V.16** durant 6 heures. Le produit obtenu est purifié sur gel de silice (98:2 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 53% (80 mg, 0.20 mmol) a été obtenu.

Huile jaune.

R_f 0.3 (70:30 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.10 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, H_X) ; 7.78 (dd, 1H, *J* = 8.6, 1.8 Hz, H_Y) ; 7.61 (dd, 1H, *J* = 7.6, 1.5 Hz, H_{ar}) ; 7.33-7.27 (m, 2H, H_{ar}) ; 7.14 (td, 1H, *J* = 7.6, 1.5 Hz, H_{ar}) ; 7.07 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H_Z) ; 6.06 (ddd, 1H, *J* = 5.6, 10.6, 17.2 Hz, H₆) ; 5.38 (dd, 1H, *J* = 17.2, 1.7 Hz, H_{7trans}) ; 5.28 (dd, 1H, *J* = 10.6, 1.7 Hz, H_{7cis}) ; 4.80 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, NH) ; 4.61 (d, 2H, *J* = 5.6 Hz, H₅) ; 3.91 (s, 3H, COOMe) ; 3.73-3.61 (m, 1H, H₁) ; 2.13-2.03 (m, 2H, H₂) ; 1.82-1.72 (m, 2H, H₃ ou H₄) ; 1.71-1.58 (m, 2H, H₃ et H₄) ; 1.47-1.34 (m, 2H, H₃ et H₄) ; 1.31-1.20 (m, 2H, H₂).

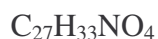
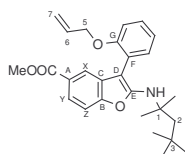
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 168.3 (C=O) ; 156.4 (C_E) ; 155.2 (C_F) ; 153.4 (C_A) ; 133.5 (C₆) ; 131.7 (C_B) ; 130.7 et 127.7 (C_{ar}) ; 125.3 (C_G) ; 122.8 (C_C) ; 122.4 (C_{ar}) ; 122.0 (C_Y) ; 119.0 (C_Y) ; 118.6 (C₇) ; 114.4 (C_{ar}) ; 109.6 (C_Z) ; 88.8 (C_D) ; 70.6 (C₃) ; 52.8 (C₁) ; 52.3 (COOMe) ; 34.8 (C₂) ; 26.1 et 25.4 (C₃ et C₄).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 423 (M+NH₄⁺).

I.R. (film fin) 3404, 3054, 2985, 2935, 1714, 1601, 1427, 1116 cm⁻¹.

HRMS. Calculé 405.1940 ; Trouvé 405.1954.

V.39 : 3-(2-Allyloxy-phényl)-2-(1,1,3,3-tétraméthyl butylamino) benzofuran-5-carboxylate de méthyle



$$M=435,24 \text{ g.mol}^{-1}$$

La réaction de cycloaddition a été réalisée suivant la même procédure que **V.30** à partir de 0.15 mmol de la base de Mannich **V.16** durant 6 heures. Le produit obtenu est purifié sur gel de silice (98:2 éther de pétrole/éther diéthylique). Un rendement de 54% (35 mg, 0.08 mmol) a été obtenu.

Huile incolore.

R_f 0.8 (70:30 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.09 (d, 1H, *J* = 1.3 Hz, H_X); 7.98 (dd, 1H, *J* = 8.6, 1.3 Hz, H_Y); 7.57 (dd, 1H, *J* = 7.6, 1.5 Hz, H_{ar}); 7.36 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H_{ar}); 7.31 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H_Z); 7.13 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, H_{ar}); 7.06 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H_{ar}); 6.04 (ddd, 1H, *J* = 5.3, 10.6, 17.4 Hz, H₆); 5.38 (dd, 1H, *J* = 17.4, 1.5 Hz, H_{7trans}); 5.27 (dd, 1H, *J* = 10.6, 1.5 Hz, H_{7cis}); 4.82 (s, 1H, NH); 4.60 (d, 2H, *J* = 5.3 Hz, H₅); 3.91 (s, 3H, COOMe); 2.27 (s, 2H, H₂); 1.74 (s, 6H, (CH₃)₁); 1.44 (s, 9H, (CH₃)₃).

RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 168.3 (C=O); 156.7 (C_E); 155.4 (C_G); 153.8 (C_A); 133.5, 131.1 et 131.0 (C_{ar}); 125.1 (C_B); 122.7 (C_C); 122.3 (C₂ et C_Y); 119.4 (C_X); 118.5 (C₃); 114.4 (C_{ar}); 109.8 (C_Z); 92.5 (C_D); 70.6 (C₅); 57.1 (C₁); 54.7 (C₂); 52.3 (COOMe); 32.1 (C₃); 31.9 (CH₃)₁; 30.1 (CH₃)₄.

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 436 (M+H⁺).

I.R. (film fin) 3417, 3054, 2956, 1715, 1600, 1445, 1106 cm⁻¹.

HRMS. Calculé 435.2410; Trouvé 435.2415.