



HAL
open science

Nouvelles post-condensations radicalaires associées à la réaction de Ugi.

Emilie Vieu

► **To cite this version:**

Emilie Vieu. Nouvelles post-condensations radicalaires associées à la réaction de Ugi.. Chimie. Ecole Polytechnique X, 2007. Français. NNT: . pastel-00003375

HAL Id: pastel-00003375

<https://pastel.hal.science/pastel-00003375>

Submitted on 27 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

Présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE

SPECIALITE : CHIMIE ORGANIQUE

Par

EMILIE VIEU

NOUVELLES POST-CONDENSATIONS RADICALAIRES ASSOCIÉES À LA RÉACTION DE UGI

Soutenance prévue le 15 novembre 2007 devant le jury composé de :

M. Philippe RENAUD	Rapporteur
M. Jieping ZHU	Rapporteur
M. Samir ZARD	Examinateur
M. Peter BOUTILLIER	Examinateur
M. Eric FOUQUET	Examinateur
M. Laurent ELKAÏM	Examinateur

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le docteur Laurent El Kaïm, mon directeur de thèse, pour m'avoir accueillie dans son équipe de recherche. Je lui suis vraiment reconnaissante pour le soutien, la confiance et l'autonomie qu'il m'a accordés au cours de ces années de doctorat. Je le remercie de m'avoir fait participer à des sujets de recherche passionnants à leur début de développement.

Je remercie vivement les professeurs Samir Zard, Philippe Renaud, les docteurs Jieping Zhu, Eric Fouquet et Peter Boutillier de m'avoir fait l'honneur de juger ce travail. Chercheurs de renommée internationale, je les remercie d'avoir consacré du temps à la lecture de ce manuscrit.

Je tiens à remercier le docteur Laurence Grimaud, pour son aide précieuse en analyse RMN et pour l'opportunité qu'elle m'a donnée de pouvoir enseigner au cours de ma thèse.

Je souhaite présenter mes remerciements particuliers au docteur Luis Demetrio Miranda, qui m'a si chaleureusement accueillie dans son équipe de recherche à la UNAM, à Mexico city, « en el DF ». J'ai pu partager mes travaux avec une brillante équipe latino-américaine et découvrir une autre culture et une autre façon de travailler.

Merci tout particulièrement à Julie, Frede, Marie, mes amies rencontrées au laboratoire. Julie, ma voisine de paillasse, est vite devenue indispensable au bon vivre du labo, on a passé de très bons moments ensemble et elle a toujours été disponible pour m'aider ou discuter : merci infiniment d'avoir relu ma partie exp !!!! Nous avons partagé des enquêtes, la BC, des complots, des fous rires, des décharges, des concerts, merci Ju ! Frede aussi m'a toujours soutenue, et nos meetings au QG sont inoubliables-sans parler de nos expéditions ou retour à vélo dans le métro ! Merci à Marie, pour son soutien également...Nous avons beaucoup de souvenirs en commun...

Je tiens également à remercier Elise pour sa gentillesse et son écoute permanente, merci d'avoir assisté à ma soutenance de thèse, cela m'a beaucoup touchée. Merci aux étudiants qui ont été présents à ma soutenance : Aurélie, Didier, Caroline, Aurélie et Simon...Et je souhaite bonne chance à Simon pour son sujet radicalaire : bonnes découvertes !

Finalmente, io non posso finire questi riconoscimenti senza dire grazie infinitamente al mio ragazzo che era sempre con me in ogni momento.

Sommaire

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	...9
INTRODUCTION GENERALE	...11
CHAP. I : BIBLIOGRAPHIE GENERALE : CHIMIE RADICALAIRE ET CHIMIE DES ISONITRILES	...15
I. Chimie radicalaire	...17
I.1. Les radicaux : généralités	...18
I.1.1. Structure et stabilité des radicaux	...18
I.1.2. Réactivité des radicaux	...19
I.2. Réactions radicalaires en chaîne : exemple de l'étain	...24
I.3. Chimie radicalaire sans étain	...27
II. Les isonitriles	...36
II.1 Historique et synthèse des isonitriles	...36
II.2. Réactivité des isonitriles	...39
II.2.1. Généralités	...39
II.2.2. Isonitriles et radicaux	...41
II.2.3. Isonitriles et chimie organométallique	...43
II.2.4. Acidité en α du groupement isonitrile	...44
II.2.5. Réactions d' α -additions	...45
II.3. Applications aux réactions multicomposant	...46
II.4. Réaction de Ugi et post-condensations	...51
Conclusions	...56
CHAP. II : REACTION DE UGI ET POST-CONDENSATIONS RADICALAIRES PAR TRANSFERT DE XANTHATES	...59

A. Chimie radicalaire par transfert de xanthates : Bibliographie	...59
I. Chimie radicalaire par transfert de xanthates : généralités	...62
I.1. Principe général	...62
I.2. Méthodes de préparation des xanthates	...65
II. Applications synthétiques des xanthates : additions intermoléculaires et cyclisations radicalaires	...66
II.1. Réactions radicalaires par transfert de xanthate	...67
II.2. Réactions de cyclisations radicalaires sur des aromatiques	...70
III. Conversion du groupement xanthate	...72
Conclusions	...75
B. Cyclisations radicalaires par transfert de xanthates	...76
I. Synthèse des précurseurs Ugi-xanthates : Présentation	...76
II. Résultats expérimentaux : Vers la formation de cycles de taille « moyenne »	...77
II.1. Synthèse des précurseurs et cyclisation radicalaire	...77
II.2. Essais diastéréosélectifs	...83
III. Résultats expérimentaux :	
Vers la formation de cycles de taille « plus grande »	...86
Conclusion	...95
IV. Précurseur de Ugi contenant une <i>triple liaison</i> : Couplage radicalaire ?	...97
IV.1. Position du problème	...97
IV.2. Essais de cyclisations radicalaires	...99
IV.2.1. Cyclisations radicalaires sur des adduits de Ugi	...100
IV.2.2. Cyclisations radicalaires sur des précurseurs « modèles »	...103
IV.3. Essais de fonctionnalisation des 4-méthylène-pyrrolidin-2-ones	...107
IV.4. Essais d'additions radicalaires intermoléculaires	...109
Conclusions	...111
CHAP. III : REACTION DE UGI ET POST-CONDENSATIONS RADICALAIRES A PARTIR D'HYDRAZONES ET D'ETHERS D'OXIMES	...113

A. Thiophénol et additions radicalaires sur une double liaison C=N : bibliographie	...116
I. Additions radicalaires sur la double liaison C=N	...116
II. Chimie radicalaire utilisant le radical sulfanyle	...125
B. Réactions d'addition-cyclisation à base de thiophénol sur des adduits de Ugi contenant une double liaison C=N : résultats expérimentaux	...129
I. Introduction aux cyclisations radicalaires sur des hydrazones et des éthers d'oximes	...129
II. Synthèse des précurseurs	...130
II.1. Couplage de Ugi et Ugi-Smiles	...130
II.2. Synthèse des composés « acides » de la réaction Multicomposant	...131
II.3. Synthèse des précurseurs de Ugi : résultats expérimentaux	...133
III. Réactions d'addition-cyclisation radicalaire via le thiophénol	...137
C. Autres essais radicalaires sur les adduits de Ugi contenant une hydrazone	...142
I. Réactions radicalaires avec les xanthates	...142
II. Réactions radicalaires <i>via</i> le radical <i>p</i> -toluène sulfonyle	...146
III. Essais de couplages intermoléculaires avec le Mn(III)	...151
Conclusions	...154

CHAP. IV : REACTION DE UGI ET OXYDATIONS RADICALAIRES AVEC DU MN(III) ...156

A. Chimie radicalaire par oxydo-réduction par le Manganèse (III) : Bibliographie	...159
I. Oxydation radicalaire par le manganèse (III) : Présentation et Réactivité	...159
II. Introduction du cuivre (II) dans les oxydations radicalaires par le manganèse (III)	...166
III. Exemples synthétiques	...168
III.1. Cyclisations radicalaires oxydantes induites par du manganèse (III)	...168
III.2. Réactions radicalaires intermoléculaires induites par du manganèse (III)	...174

Conclusion	...179
B. Chimie radicalaire par oxydo-réduction par le Manganèse (III) : Résultats expérimentaux	...180
I. Réactions radicalaires intramoléculaires induites par du Mn(III) sur des substrats de Ugi	...181
I.1. Essais de cyclisation radicalaire à partir de l'aldéhyde malonique comme composé de départ de la réaction de Ugi	...181
I.2. Essais de cyclisation radicalaire à partir d'acides maloniques comme composés de départ de la réaction de Ugi	...184
Conclusion	...203
II. Réactions radicalaires intermoléculaires induites par du Mn(III) sur des substrats de Ugi	...204
II.1. Premier essai d'addition radicalaire intermoléculaire induite par le manganèse (III) sur des substrats de Ugi	...204
II.2. Considérations mécanistiques	...205
II.3. Résultats expérimentaux	...212
II.4. Synthèse d'indanes et de systèmes analogues par voie radicalaire (littérature)	...222
Conclusions et perspectives	...226
CONCLUSION GENERALE	...230
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	...235
PARTIE EXPERIMENTALE/EXPERIMENTAL PART	...248

Sommaire

Abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

Unités

°C	degré Celsius
h	heure
Hz, MHz	hertz, mégahertz
j	jour
M	mol/L
min	minute
mg	milligramme
mL	millilitre
mmol	millimole

Groupements chimiques et molécules

Ac	acétate
AIBN	2,2'-Azo-bis-isobutyronitrile
APTS	acide <i>p</i> -toluènesulphonique
Ar	aromatique
Bn	benzyle
Cy	cyclohexyle
DCE	1,2-dichoroéthane
DCM	dichlorométhane
DIPA	di-isopropylamine
DLP	peroxyde de dilauroyle (appelé communément peroxyde de <i>lauroyle</i>)
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
DTBP	peroxyde de di- <i>tert</i> butyle
EtOH	éthanol
Et	éthyle
Me	méthyle
MeOH	méthanol

Abréviations

Ph	phényle
Pr	propyle
TA	température ambiante
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
TEA	triéthylamine
THF	tétrahydrofurane
TosMic	tosylméthylisonitrile
Xa	xanthate

Autres

BV	orbitale la plus basse vacante
cat.	catalytique
CCM	chromatographie sur couche mince
δ	déplacement chimique
Δ	chauffage
equiv.	équivalent
HOMO/HO	orbitale la plus haute occupée
HRMS	spectrométrie de masse haute résolution
I.R.	infra-rouge
<i>J</i>	constante de couplage
MCR	réaction multicomposant
Rdt	rendement
Rf	rapport frontal
RMN	résonance magnétique nucléaire

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

Dans un souci de réaliser des réactions à la fois efficaces, respectueuses de l'environnement (chimie « pour le développement durable ») et donnant accès à des structures moléculaires diversifiées, les chimistes développent aujourd'hui de plus en plus des réactions multicomposant.

La réaction de Ugi, découverte en 1959, est une des réactions multicomposant les plus intéressantes réalisée à partir d'isonitriles. D'innombrables applications ou modifications de cette réaction ont vu le jour au cours de ces dernières décennies, mettant en valeur ces procédés « économes en atomes ». Les couplages associés à ce type de réaction, appelés post-condensations, sont très nombreux dans le domaine de la chimie ionique ou organométallique.

Cependant, les applications directes de la réaction de Ugi en *chimie radicalaire* ne sont pas décrites dans la littérature.

Or, la chimie radicalaire est devenue un outil puissant depuis une vingtaine d'années et ses applications en synthèse organique sont très fréquentes. Cette chimie permet de construire efficacement de nouvelles liaisons carbone-carbone.

Les dérivés stannylés sont fréquemment utilisés en chimie radicalaire ; pourtant, les dérivés de l'étain sont très toxiques et ont été interdits dès 1987 par l'EPA (*Environmental Protection Agency*). Ils sont en effet neurotoxiques, et ce à partir de concentrations très faibles (1 ng.L⁻¹). Difficiles à purifier et à éliminer, ces dérivés stannylés génèrent en outre des déchets dangereux pour l'environnement.

Au cours de nos travaux, nous avons ainsi voulu développer des réactions de ***post-condensations radicalaires***, couplées à la réaction de Ugi, en utilisant différentes techniques et *sans faire appel à l'étain*.

C'est dans ce cadre que se situent nos travaux. Les substrats de Ugi, synthétisés facilement à partir de molécules précurseurs très simples, souvent commerciales, pourraient être d'intéressants intermédiaires pour réaliser des réactions radicalaires.

En effet, afin de construire des molécules d'une complexité structurelle toujours plus élevée, ces substrats de Ugi déjà hautement fonctionnalisés pourraient par exemple subir des cyclisations radicalaires ou des réactions radicalaires intermoléculaires. En deux étapes seulement : une étape

multicomposant, suivie d'une réaction radicalaire, des molécules à la fois complexes et de structures très diverses pourraient être élaborées.

C'est d'ailleurs le type de synthèse qui s'approcherait d'une « synthèse idéale »¹, c'est-à-dire une synthèse convergente, utilisant le moins d'étapes possible afin de synthétiser une molécule complexe avec un rendement élevé, tout en employant des réactifs compatibles avec l'environnement.

L'organisation de ce manuscrit est réalisée de la façon suivante :

Dans un premier temps, nous présenterons quelques généralités sur la chimie radicalaire, puis la chimie des isonitriles, en particulier les réactions multicomposant et les applications de la réaction de Ugi (**Chapitre I**).

Ensuite, nous aborderons nos résultats de *post-condensations radicalaires* sous la forme de trois chapitres :

Tout d'abord, nos travaux réalisés au laboratoire ont porté sur l'étude de nouvelles cyclisations radicalaires, utilisant la chimie des *xanthates* (**Chapitre II**).

Nous exposerons ensuite les couplages radicalaires à partir de *thiophénol*, en utilisant des substrats de Ugi contenant un groupement hydrazone ou éther d'oxime (**Chapitre III**).

Enfin, nous évoquerons nos derniers travaux sur les réactions de Ugi associées aux post-condensations radicalaires par *oxydo-réduction*, en utilisant le manganèse (III) (**Chapitre IV**).

N.B. : Afin de faciliter la lecture de ce manuscrit, les composés seront numérotés en chiffres arabes, précédés du numéro de chapitre en chiffres romains. Les produits préparés par nos soins seront soulignés et en gras.

¹ Synthèse idéale d'après Wender *et al.* : Wender, P. A.; Handy, S. T.; Wright, D. L. *Chem. Ind.*, **1997**, 765.

CHAPITRE I

BIBLIOGRAPHIE GENERALE : CHIMIE RADICALAIRE ET CHIMIE DES ISONITRILES

Bibliographie générale : chimie radicalaire et chimie des isonitriles

I. Chimie radicalaire	...17
I.1. Les radicaux : généralités	...18
I.1.1. Structure et stabilité des radicaux	...18
I.1.2. Réactivité des radicaux	...19
I.2. Réactions radicalaires en chaîne : exemple de l'étain	...24
I.3. Chimie radicalaire sans étain	...27
II. Les isonitriles	...36
II.1 Historique et synthèse des isonitriles	...36
II.2. Réactivité des isonitriles	...39
II.2.1. Généralités	...39
II.2.2. Isonitriles et radicaux	...41
II.2.3. Isonitriles et chimie organométallique	...43
II.2.4. Acidité en α du groupement isonitrile	...44
II.2.5. Réactions d' α -additions	...45
II.3. Applications aux réactions multicomposant	...46
II.4. Réaction de Ugi et post-condensations	...51
Conclusions	...56

I. Chimie radicalaire

La chimie radicalaire a vu le jour en 1900, lorsque Moses Gomberg, assistant en post-doctorat chez Victor Meyer, mit en évidence l'existence du radical persistant triphénylméthyle.² Pourtant, ce n'est qu'en 1937 que le premier mécanisme radicalaire a été décrit par Kharasch qui tentait avec l'un de ses étudiants, Mayo, de rationaliser l'addition « anormale » de l'acide bromhydrique sur les alcènes.³



Figure I.1. Moses Gomberg (1866-1947)

Cette « nouvelle chimie » fut alors rapidement adoptée dans l'industrie chimique, puisque dès la seconde guerre mondiale, il fallut de manière urgente remplacer le caoutchouc naturel par de nouveaux matériaux synthétiques, comme les polymères, matière plastique obtenue par polymérisation radicalaire.

La chimie radicalaire n'a été pourtant reconnue que récemment comme véritable outil en chimie organique « fine ».⁴ En une quarantaine d'années, cette chimie s'est considérablement développée, probablement grâce à une meilleure compréhension de la structure et de la réactivité des espèces radicalaires. Aujourd'hui, la chimie radicalaire est totalement adoptée comme outil de synthèse organique, la preuve en est que certaines étapes clés en synthèse totale sont des réactions radicalaires.⁵ Cette chimie permet en effet de réaliser des transformations souvent difficiles à effectuer avec des méthodes « traditionnelles ».

² (a) Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1900**, 22, 757. (b) McBride, J. M. *Tetrahedron*, **1974**, 30, 2009.

³ (a) Kharasch, M. S.; Margolis, E. T.; Mayo, F. R. *J. Org. Chem.* **1937**, 2, 393. (b) Mayo, F. R. *J. Chem. Ed.*, **1986**, 63, 97.

⁴ (a) Giese, B. *Radicals in Organic Synthesis : Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Pergamon Press: Oxford, 1986. (b) Curran, D. P. in *Comprehensive Organic Synthesis*, (Trost B. M., Fleming, I. Eds.), Pergamon Press, Oxford, **1991**, Vol. 4, 715. (c) Motherwell, W. B.; Crich, D. *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Academic Press, London, **1991**. (d) Zard, S. Z. *Radicals Reactions in Organic Synthesis*, Oxford University Press, **2003**.

⁵ Quelques exemples récents d'étapes clés radicalaires en synthèse totale : (a) Patro, B.; Murphy, J. A. *Org. Lett.*, **2000**, 2, 3599. (b) Fishlock, D.; Williams, R. M. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 3299. (c) Bennasar, M.-L.; Roca, T.; Ferrando, F. *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 1746.

Nous allons dans un premier temps aborder les **réactions radicalaires en chaîne** (exemple de l'étain), après avoir introduit quelques généralités sur les radicaux et leur réactivité, nous évoquerons ensuite la **chimie radicalaire sans utilisation d'étain** et les **réactions radicalaires par oxydo-réduction**.

I.1. Les radicaux : généralités

Les radicaux libres sont des espèces chimiques qui possèdent un électron non apparié, ce qui en fait des espèces particulièrement réactives. Leur durée de vie est très courte (temps de demie vie inférieur à 10^{-3} s). De plus, contrairement aux espèces ioniques qui n'interagissent qu'avec un partenaire de polarité opposée, les radicaux réagissent entre eux, et ce à une vitesse proche de la vitesse de la diffusion (10^9 - 10^{10} $M^{-1}.s^{-1}$) par dismutation ou dimérisation.

Les radicaux dits persistants, comme le fameux radical triphénylméthyle^{1a}, sont des radicaux stabilisés qui ne réagissent que lentement sur eux-mêmes (Schéma I.2).

I.1.1. Structure et stabilité des radicaux

L'électron célibataire d'un radical peut occuper une orbitale p pure (radical π), ou une orbitale sp^3 , sp^2 ou encore sp (radical σ) (Schéma I.1).

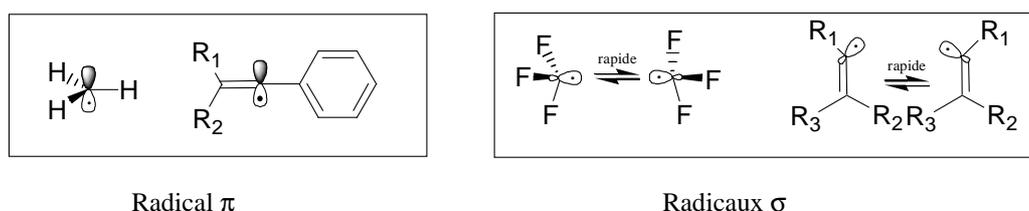
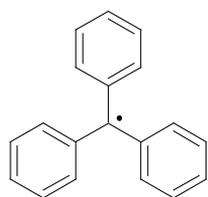
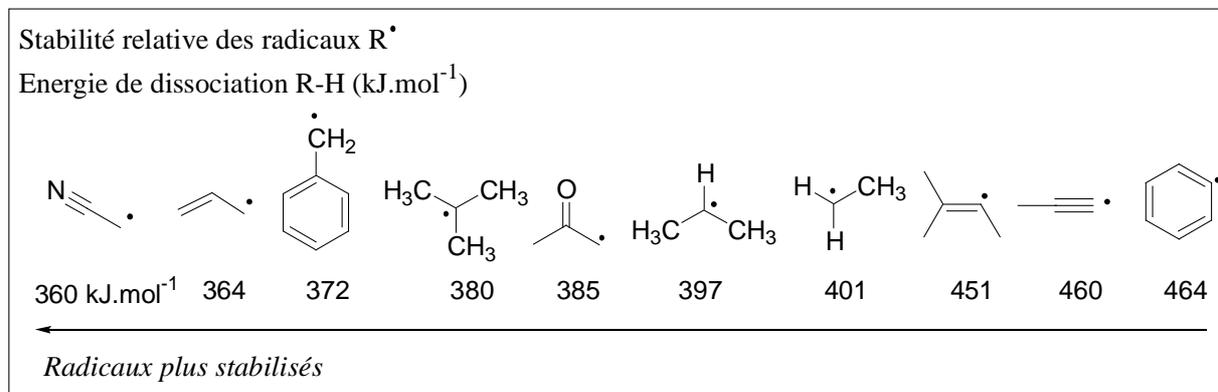


Schéma I.1. Structure des radicaux : radicaux σ et π

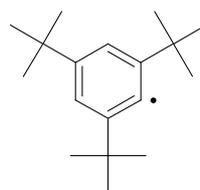
L'orbitale moléculaire la plus haute occupée par l'électron célibataire d'un radical libre est appelée SOMO (Singly Occupied Molecular Orbital). Son interaction avec une orbitale vide (interaction à 1 électron, SOMO-LUMO) ou pleine (interaction à 3 électrons, SOMO-HOMO) est dans les deux cas stabilisante. Les radicaux sont en effet des espèces amphiphiles, pouvant être stabilisées par des substituants électrodonneurs ou électroattracteurs. Les radicaux acquièrent ainsi un *caractère électrophile* (SOMO basse) ou *nucléophile* (SOMO haute), selon la nature des substituants.

Lorsque ces deux effets sont corrélés (substituants à la fois donneurs et attracteurs), le radical est particulièrement stabilisé, c'est l'effet capto-datif (Schéma I.2).⁶

Les radicaux peuvent également être stabilisés par des substituants alkyles (stabilisation par hyperconjugaison).



Radical persistant (stabilisé)



Radical persistant (destabilisé)

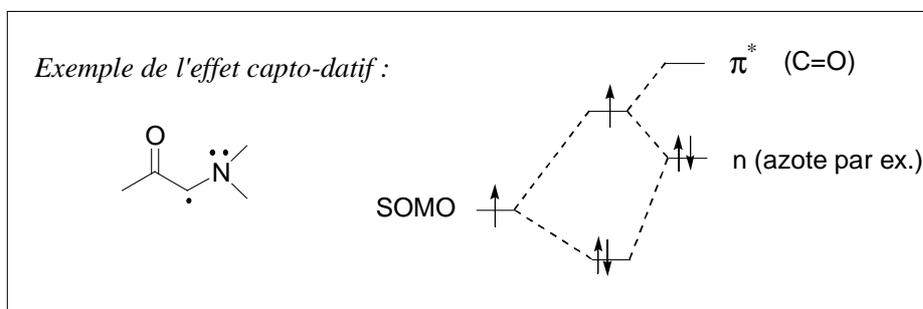


Schéma I.2. Radicaux stabilisés et radicaux persistants

I.1.2. Réactivité des radicaux

Selon la théorie des orbitales frontières, deux cas se présentent lors de l'interaction d'un radical avec un substrat :

- Interactions entre la SOMO d'un radical *électrophile* et la HOMO du substrat,

⁶ Viehe, H. G. ; Janousek, Z.; Lerényi, R. Captodative substituent effect in synthesis . In *Free radicals in synthesis and biology*, **1989**, Vol.260, p.1-26, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht.

- Interactions entre la SOMO d'un radical *nucléophile* et la LUMO du substrat.

La réaction entre un radical et un substrat sera d'autant plus favorable que l'écart énergétique entre les orbitales des partenaires sera faible. Par exemple, une réaction d'addition d'un radical *nucléophile* sur une oléfine pauvre en électrons sera d'autant plus rapide que la SOMO du radical sera élevée. Expérimentalement, ceci a été vérifié par exemple en comparant les constantes de vitesse de l'addition de divers radicaux alkyles sur le vinyl phosphonate. (Schéma I.3, Giese *et al.*).⁷

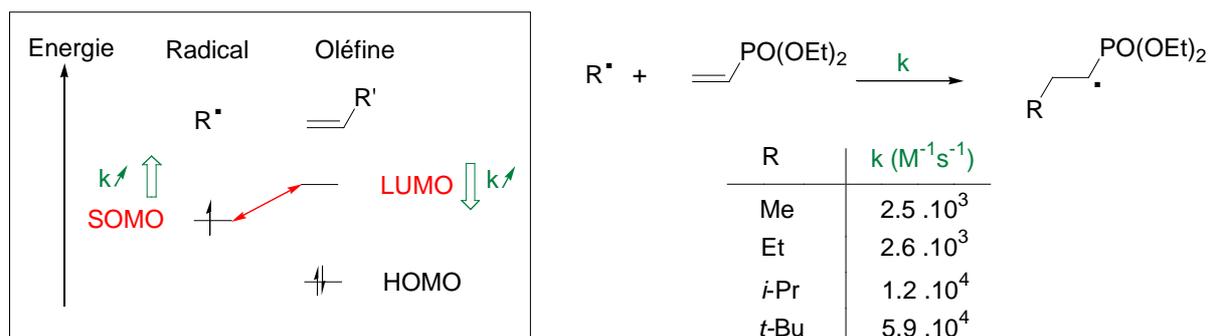


Schéma I.3. Addition radicalaire sur une oléfine pauvre en électrons, interaction SOMO-LUMO, effets polaires

L'utilisation de ces effets polaires permet ainsi de mieux rationaliser la chimiosélectivité des réactions radicalaires.

Les effets stériques, quant à eux, interviennent essentiellement en ce qui concerne l'encombrement autour du *substrat*, et non du *radical*. En effet, ils peuvent influencer l'approche du radical vers le substrat (recouvrement orbitalaire plus ou moins favorable, gêne stérique) et seront ainsi responsables de certaines régiosélectivités ou stéréosélectivités constatées. L'influence de ces effets stériques a été étudiée expérimentalement en comparant les cinétiques d'addition radicalaire du radical cyclohexyle sur différentes oléfines substituées (Schéma I.4, Giese *et al.*).

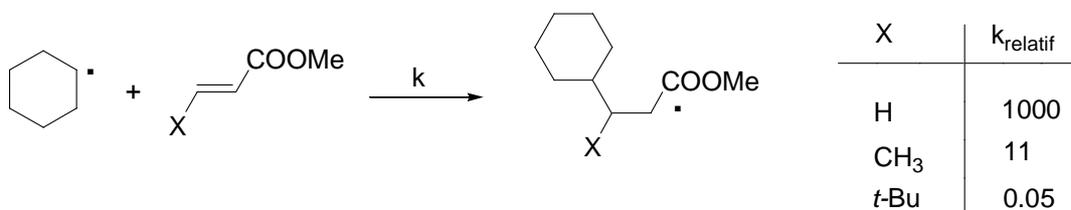


Schéma I.4. Influence de l'encombrement stérique autour de l'oléfine

⁷ Giese, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1983**, 22, 753.

Revenons à présent un peu plus en détails sur l'ensemble des paramètres qui vont intervenir dans une réaction radicalaire, afin de souligner les contraintes cinétiques de ces réactions.

Afin de réaliser un couplage sélectif entre un radical R^\bullet et un autre réactif non radicalaire ⁸ (une oléfine ou une molécule A-B par exemple), plusieurs facteurs entrent en jeu, dont les cinétiques sont à prendre en compte :

- l'addition du radical R^\bullet sur la molécule souhaitée (de vitesse $v_a = k_a[R^\bullet][A-B]$),
- la recombinaison de deux radicaux (de vitesse $v_d = k_d[R^\bullet]^2$),
- les réactions éventuelles des radicaux de la réaction avec le *solvant*,
- dans le cas où A=B est une oléfine, le radical formé R-AB[•] peut ensuite réagir sur une deuxième molécule A=B, d'où les problèmes de polymérisation.
-

Devant ces obstacles, une réaction radicalaire semble donc assez difficile à réaliser (Schéma I.5).

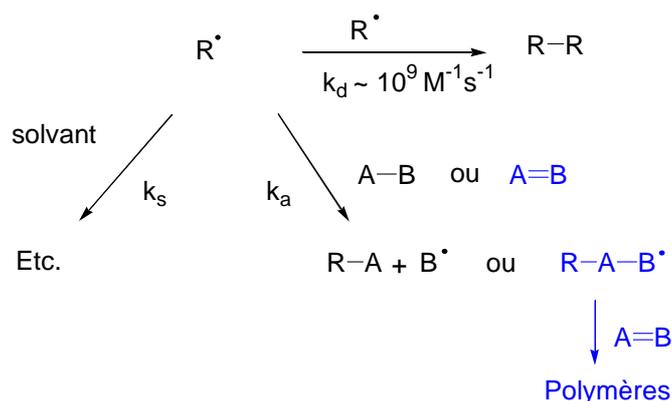


Schéma I.5. Réaction radicalaire : plusieurs possibilités...

Notons toutefois que certaines observations peuvent conduire à d'utiles simplifications du problème :

- les réactions de dismutation des radicaux entre eux pourront être évitées puisque ces réactions sont du deuxième ordre par rapport à R^\bullet , contrairement à la réaction d'addition radicalaire désirée qui est du premier ordre par rapport à R^\bullet . Or étant donné que la concentration de R^\bullet est maintenue très faible dans le milieu ($\sim 10^{-8} \text{ M}$), l'addition radicalaire sera favorisée en pratique dès lors que $k_a > 100 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ($k_d \sim 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$).
- Les réactions des radicaux avec le solvant sont fréquentes, parfois assez rapides ($k_s \sim 10^2\text{-}10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$), mais dans certains cas réversibles. Elles pourront être évitées en choisissant

⁸ Un couplage *sélectif* entre deux radicaux distincts est en effet très difficile à contrôler, étant donné la concurrence avec le processus de dimérisation.

judicieusement le solvant. Ces réactions seront donc négligées pour des réactions d'addition radicalaire relativement rapides : $k_a > 10^3 - 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$.

- En ce qui concerne les additions sur les molécules A=B (oléfines) et leur éventuelle polymérisation, il faudra s'assurer que l'étape de « terminaison » est plus rapide que l'addition sur une autre molécule A=B, mais plus lente que la première addition. Cela implique que les radicaux R· et R-AB· doivent avoir une réactivité bien distincte vis-à-vis de la molécule A=B choisie.

Ces contraintes cinétiques sont à associer à la réactivité des radicaux : les *effets polaires et stériques* que nous avons étudiés précédemment sont les paramètres qui guident les réactions radicalaires.

Illustrons ceci avec l'exemple de la cyclisation 5-*exo* ou 6-*endo* du radical 5-hexényle, cyclisation que nous reverrons dans plusieurs chapitres en exposant nos travaux et résultats (Schéma I.6). Ce tableau comparatif des constantes de vitesse relatives des cyclisations 5-*exo* ou 6-*endo* montre que la cyclisation 5-*exo* est largement favorisée par rapport au mode 6-*endo*. La cyclisation 6-*endo* aurait pourtant conduit à un radical intermédiaire *secondaire* plus stabilisé. Cette réaction de cyclisation est donc sous contrôle *cinétique*. Dans l'état de transition 5-*exo*, l'angle d'attaque du radical sur l'oléfine, estimé à 109°, permet un bon recouvrement des orbitales frontières du radical (SOMO) et de l'oléfine (HOMO). Par contre, pour l'état de transition 6-*endo*, l'angle d'approche plus faible (94°) induit un recouvrement moindre des orbitales frontières mises en jeu : cet état de transition est moins favorable (Schéma I.6).

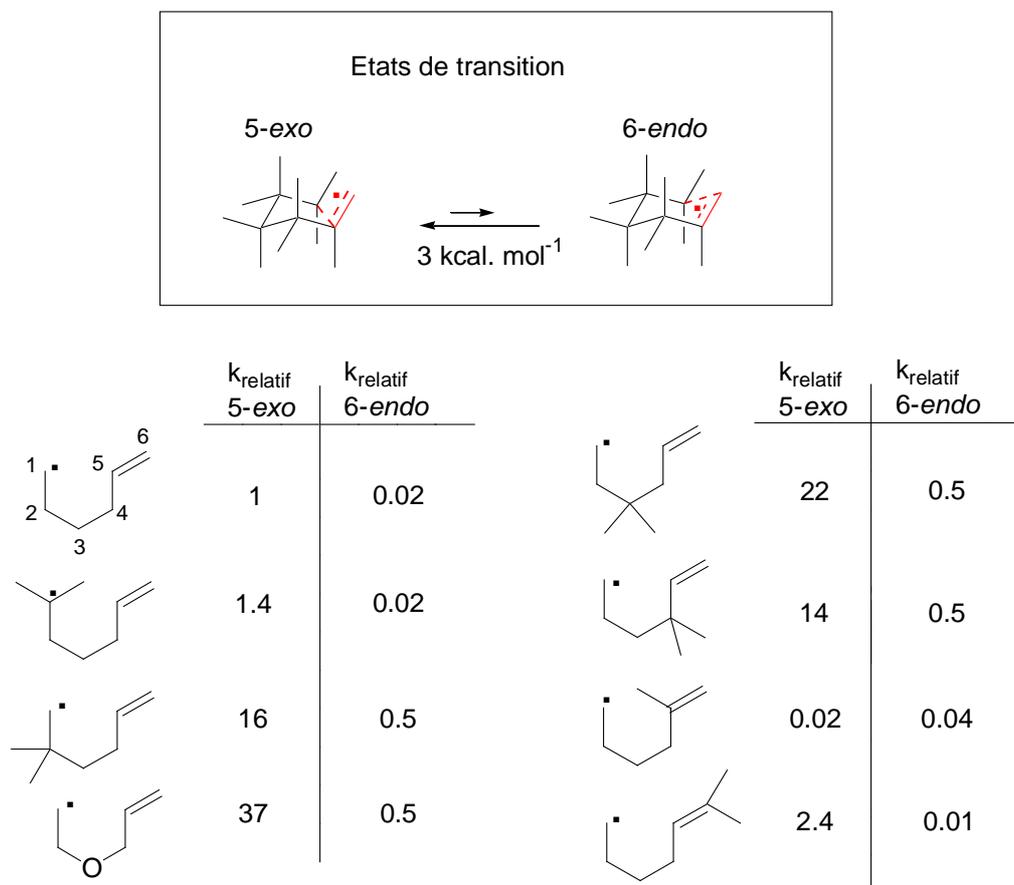


Schéma I.6. Cyclisation 5-*exo* ou 6-*endo* : effets stériques

Beckwith *et al.*⁹ ont mené des études cinétiques montrant que le mode de cyclisation *exo* est souvent dominant. Les constantes de vitesse ci-dessus des cyclisations 5-*exo* et 6-*endo* montrent en effet plusieurs points :

- l'encombrement stérique autour du centre du radical ne modifie pas la préférence du mode *exo* ;
- la présence de substituants en α , β ou γ du radical 5-hexényle augmente considérablement la vitesse de cyclisation et la régiosélectivité (toujours en faveur du mode 5-*exo*), par effet Thorpe-Ingold ; il en est de même lorsqu'un hétéroatome (azote, oxygène...) est présent sur la chaîne 5-hexényle ;
- par contre, si le centre « attaqué » est encombré (présence d'un substituant en 5), le mode 6-*endo* commence à être favorisé, puisque la cyclisation 5-*exo* est très ralentie. Il en est de même pour un radical 5-hexényle ayant un substituant cétone en α du radical, qui ouvre largement

⁹ Beckwith, A. L. J.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3925.

l'angle à 120°, « éloignant » l'approche d'une attaque 5-*exo* et donc favorisant considérablement la cyclisation 6-*endo*. (5-*exo* : 6-*endo* , 3 : 97).¹⁰

Après ces considérations générales sur les radicaux et leur réactivité, étudions l'un des principaux types de réactions en chimie radicalaire : les réactions radicalaires en chaîne.

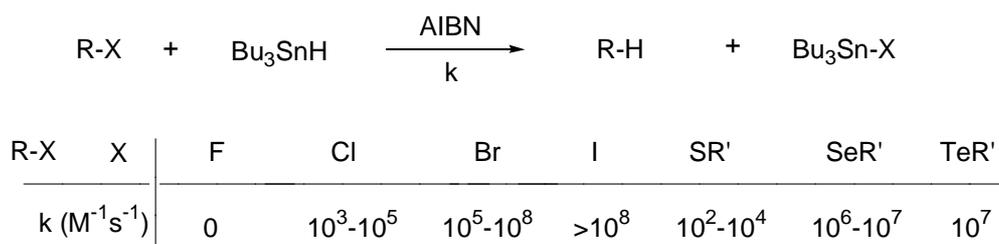
I.2. Réactions radicalaires en chaîne : exemple de l'étain

Les réactions radicalaires par propagation de chaîne sont très courantes. Ces réactions se décomposent en trois étapes :

- une étape d'*amorçage ou initiation*, dans laquelle le radical initial propagateur est formé,
- une étape de *propagation* au cours de laquelle un nouveau radical est formé par addition du radical amorceur sur un substrat, régénérant à son tour ce même radical, ce qui va propager la chaîne radicalaire,
- une étape de *termination* dans laquelle la combinaison ou la dismutation de radicaux conduit à la disparition des espèces radicalaires dans le milieu.

Ces réactions radicalaires en chaîne sont très fréquentes ; notamment dans le domaine des réactions radicalaires utilisant l'*étain*. Malgré leur toxicité et les problèmes liés à leur purification, les dérivés stannylés sont très souvent utilisés.

Parmi eux, l'*hydrure de tributylétain* est probablement le réactif le plus populaire en chimie radicalaire (Schéma I.7). La génération d'un radical RSn' est facilitée par la labilité de la liaison Sn-H. Ce radical stannylé formé possède une forte affinité pour de nombreux hétéroatomes (halogènes...) ou groupes fonctionnels (Schéma I.7), ce qui permet de former efficacement (la liaison finale formée C-H est beaucoup plus forte que la liaison Sn-H) des radicaux de manière sélective. De plus, l'hydrure de tributylétain est compatible avec bon nombre de groupements fonctionnels.



¹⁰ Curran, D. P.; Chang, C. T. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 3140.

Schéma I.7. Réduction par l'hydruure de tributylétain de plusieurs groupes fonctionnels et constantes de vitesse

Lors de cette réaction (Schéma I.8), le radical R[•] peut subir différentes transformations (additions, transferts, cyclisations...) avant d'être réduit par Bu₃SnH. C'est pourquoi tout radical intermédiaire formé au cours de la réaction peut aussi être réduit de manière irréversible par Bu₃SnH : il faudra donc s'assurer de la faible concentration en hydruure d'étain dans le milieu (milieu très dilué et/ou addition lente et progressive de Bu₃SnH).

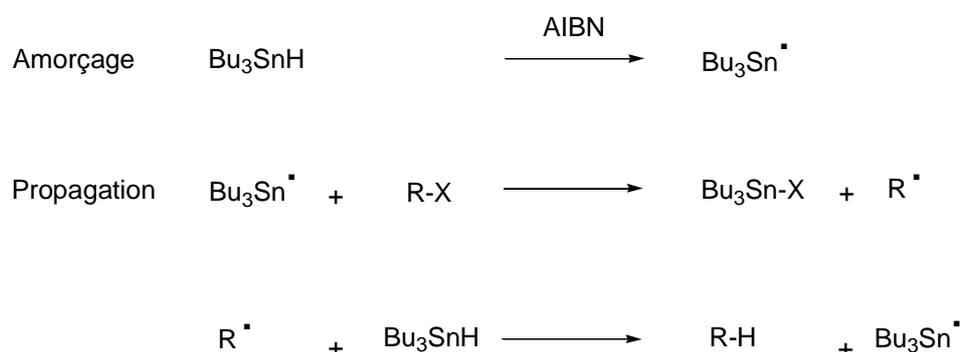


Schéma I.8. Mécanisme radicalaire en chaîne à partir de l'hydruure de tributylétain

L'initiation se fait en général en utilisant le précurseur AIBN, qui se décompose aisément par chauffage et forme un radical qui initie la chaîne radicalaire (à titre indicatif : constante de décomposition de l'AIBN à T=70°C, dans le benzène $k_d = 3.2 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$, son temps de demie vie est de 10h dans le toluène à T=65°C).

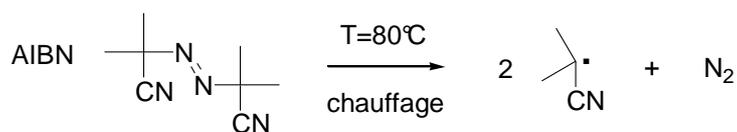


Schéma I.9. Décomposition thermique de l'AIBN

Ces réactions de réduction à partir d'hydrures stannylés présentent en outre souvent l'avantage d'être très sélectives, comme nous le montre l'exemple ci-dessous de réduction *stéréosélective* d'un dérivé bromé de la pénicilline.¹¹ Dans cet exemple, c'est l'étape d'abstraction d'hydrogène par le radical intermédiaire formé qui est stéréosélective : elle a lieu en effet sur la face *exo*, la moins encombrée.

¹¹ Aimetti, J. A.; Hamanaka, E. S.; Johnson, D. A.; Kellogg, M. S. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 20, 4631.

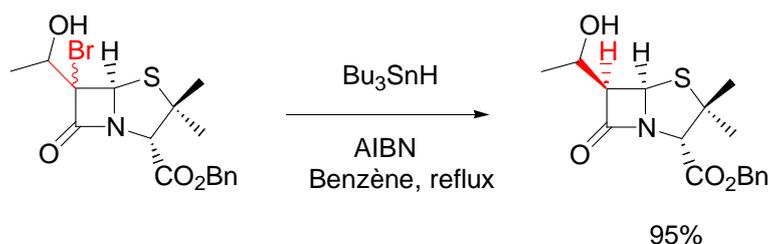


Schéma I.10. Réduction stéréosélective d'un dérivé de la pénicilline

Les hydrures stannylés permettent donc des réductions faciles de liaison de type R-X avec X = Cl, Br, NO₂, SPh, en liaison R-H correspondantes.

Cependant, ils ne peuvent pas *directement* réduire les alcools en alcanes.

Une méthode générale de désoxygénation des alcools a été découverte par Barton et McCombie en 1975.¹² Cette méthode, particulièrement douce, implique dans un premier temps la transformation de l'alcool en dithiocarbonate ou xanthate. Cette réaction se fait facilement en faisant réagir l'alcoolate correspondant sur le disulfure de carbone, afin de former le thiolate que l'on piège avec un iodure d'alkyle (Schéma I.11).

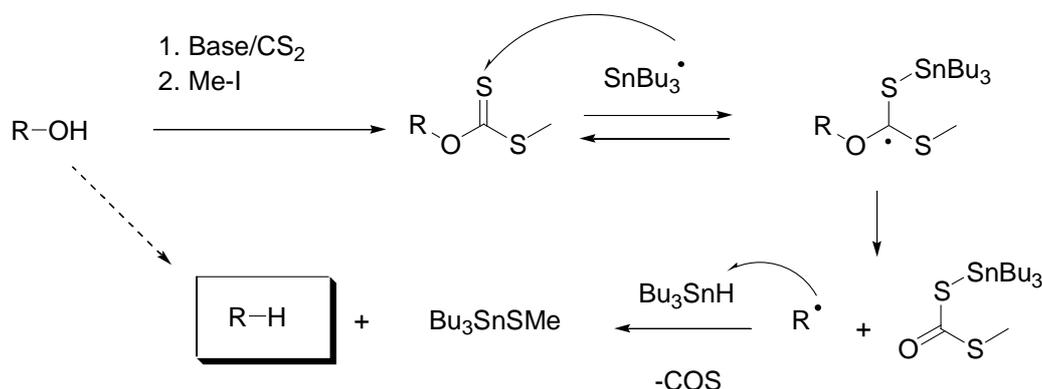


Schéma I.11. Désoxygénation de Barton-McCombie

La réduction est ensuite effectuée par l'hydruire de tributylétain en présence d'un initiateur radicalaire : le radical stannylé s'additionne très rapidement sur la liaison C=S, et ce de façon réversible.¹³ L'étape lente, irréversible, cinétiquement déterminante, est la β-fragmentation de la liaison C=O, relativement forte (force motrice de la réaction). La fragmentation du côté du soufre est défavorisée puisqu'elle conduirait à la formation d'un radical méthyle, très haut en énergie.

Cette réaction est en général limitée aux alcools secondaires. En effet, un alcool primaire pourrait former un xanthate dans lequel la fragmentation pourrait avoir lieu du côté du soufre.

¹² Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc. Perk. Trans.*, **1975**, *1*, 1574.

¹³ Barton, D. H. R.; Crich, D.; Lobberding, A.; Zard, S. Z. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 2329.

En ce qui concerne les alcool tertiaires, les xanthates correspondants ne sont pas stables puisqu'ils peuvent facilement se décomposer en oléfine par simple chauffage : c'est l'élimination de Chugaev (Schéma I.12).¹⁴

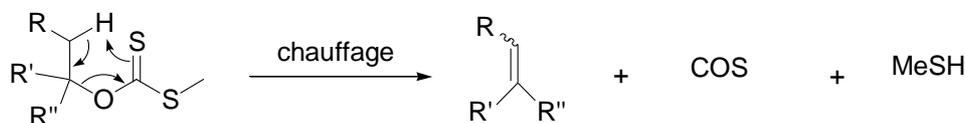


Schéma I.12. Élimination de Chugaev

I.3. Chimie radicalaire sans étain

L'hydru de tributylétain est un réactif efficace pouvant servir à la réduction de nombreux composés, comme des halogénures.

Cependant, toxique et difficile à éliminer, l'étain présente de nombreux inconvénients et ne peut pas être employé en chimie pharmaceutique. Aujourd'hui de nouvelles méthodes radicalaires sont mises au point pour éviter l'utilisation de dérivés stannylés.

Il s'agit des « tin-free procedure » que l'on retrouve fréquemment dans la littérature. Par exemple, l'hydru de tributylétain peut aujourd'hui être supplanté par le tris(triméthylsilyl)silane (TTMSS), qui réduit les radicaux primaires quatorze fois moins vite que l'hydru de tributylétain. En revanche, ce réactif est beaucoup plus onéreux que l'hydru de tributylétain classiquement utilisé.¹⁵

- Réactions radicalaires par transfert de groupes : généralités

L'addition d'un réactif X-Y sur une double (ou triple) liaison carbone-carbone est une des réactions fondamentales en chimie radicalaire. La transformation de base, appelée quelquefois addition de type Kharasch,¹⁶ est décrite ci-dessous :

¹⁴ "The preparation of olefins by the pyrolysis of xanthates – The Chugaev reaction" Nace, H. in *Org. React.*, **1962**, 12, 57.

¹⁵ (a) *Review of Tin Hydride Substitutes in Reductive Radical Chain Reactions*- Studder, A.; Amrein, S. *Synthesis*, **2002**, 7. (b) *Flight from the Tyranny of Tin: The Quest for Practical Radical Sources Free from Metal Encumbrances*- Baguley, P.A.; Walton, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37,3072. (c) Jasperse, C. P.; Curran, D. P.; Fevig, T. L. *Chem. Rev.*, **1991**, 91, 1237.

¹⁶ Hydrobromation radicalaire des alcènes, Kharasch, M. S.; Skell, M. P.; Fischer, P. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 1055.

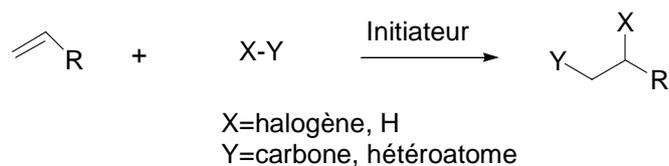


Schéma I.13. Réaction radicalaire par transfert de groupe

Généralement, ce réactif X-Y est un halogénure, en particulier un iodure dont la liaison carbone-iodo peut facilement être rompue de manière homolytique. Il peut également s'agir de dérivés soufrés, silylés ou encore séléniés.

Le mécanisme général est le suivant :

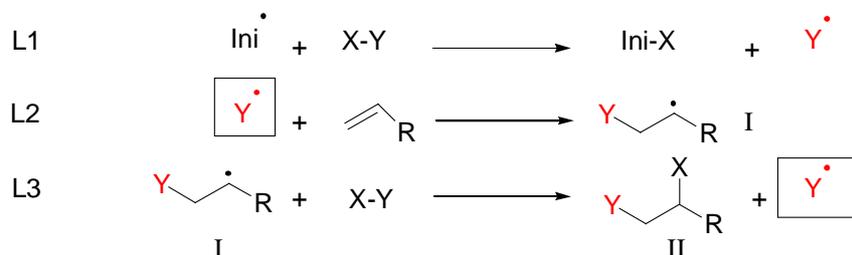


Schéma I.14. Mécanisme général de la chimie radicalaire par transfert de groupe

Le radical Y[•] s'additionne sur l'oléfine ; l'autre voie possible pour consommer ce radical est la réaction de celui-ci avec son précurseur X-Y, or cette réaction est non seulement réversible, mais *dégénérée* (Y + X-Y ⇌ Y-X + Y[•]). Ceci permet de réaliser des réactions de cinétique plus lente.

Par contre, cette méthode n'est pas aussi générale que celle utilisant l'étain. En effet, pour accélérer la dernière étape de transfert d'atomes (Ligne 3), il est nécessaire de générer un radical Y[•] *plus stable* que le radical intermédiaire I. Un exemple de transfert d'iode est donné dans le schéma suivant (Schéma I.15).¹⁷

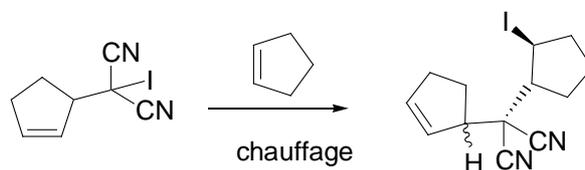


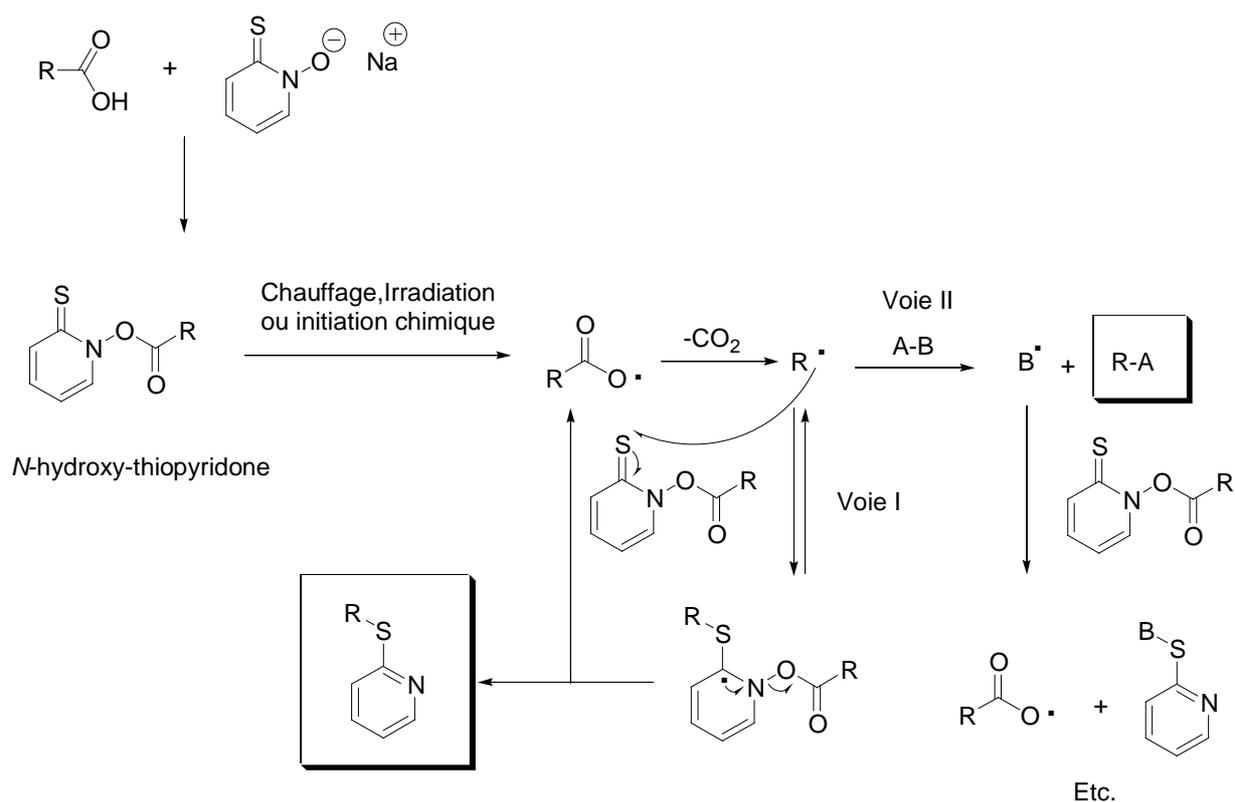
Schéma I.15. Transfert d'iode

¹⁷ (a) Curran, D. P. *Synthesis*, 1988, 489. (b) Schiesser, C. H.; Wild, L. M. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 670.

Une autre contrainte est que le réactif X-Y doit être capable de transférer X sur le radical intermédiaire I plus rapidement qu'une autre réaction en compétition, comme le radical I avec l'oléfine, ce qui provoquerait des réactions de télomérisation non souhaitées.

- **Les thiohydroxamates**

Le groupe de Barton est à l'origine de l'une des méthodes radicalaires en chaîne les plus importantes sans utilisation d'hydrures stannylés : la décarboxylation des acides.¹⁸ Cette procédure, facile à mettre en œuvre et utilisant des conditions douces, permet d'accéder à des transformations très variées en synthèse organique. Les esters thiohydroxamiques, ou esters de Barton sont préparés facilement par condensation d'un acide et du sel de sodium de la *N*-hydroxypyridine-2-thione. Par simple chauffage ou irradiation, ces esters peuvent induire une réaction en chaîne (Schéma I.16).



Dans cette réaction, l'étape radicalaire initiale génère un radical carboxylique qui rapidement se réarrange en éjectant une molécule de CO₂ pour donner un radical R', qui à son tour s'additionne sur le

¹⁸ Barton, D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3901.

groupe thiocarbonyle, de manière réversible (Voie I).¹⁹ L'intermédiaire radicalaire formé se fragmente ensuite pour donner la thiopyridine, et un radical carboxylique, propageant ainsi la chaîne.

Ce processus ne se limite pas à la formation de thiopyridines. Il présente surtout l'intérêt de générer un radical R[•] à partir d'un acide carboxylique (quel qu'il soit : primaire, secondaire ou tertiaire) qui peut ensuite être intercepté par une autre molécule A-B (Voie II). Le radical B[•] formé propage la chaîne radicalaire en s'additionnant de nouveau sur l'ester thiocarbonylé. Ainsi, des molécules très variées peuvent être formées, par exemple, si A-B est Bu₃Sn-H, cette méthode permet de transformer un acide carboxylique en l'alcane correspondant, *via* son ester de Barton. Ce procédé est donc très puissant puisque les radicaux R[•] formés peuvent piéger de nombreux types de substrats (comme PhSeSePh, PhS-SPh, O₂, CCl₄...) et conduire aux molécules correspondantes (R-SePh, R-SPh, R-OH, R-Cl...). Enfin, ces radicaux R[•] intermédiaires peuvent aussi s'additionner sur des oléfines, en général activées, et former de nouvelles liaisons carbone-carbone.²⁰

Ce préambule sur les *réactions radicalaires en chaîne* sans étain nous conduirait à évoquer une chimie radicalaire nouvelle, celle des *xanthates*, développée par le groupe de Samir Zard. Nous y reviendrons en détails dans le chapitre II, en exposant nos travaux qui ont utilisé cette chimie.

Il existe de nombreuses méthodes radicalaires n'utilisant pas l'étain, notamment celles développées à partir des organoboranes.

- **Organoboranes**

La réactivité des organoboranes dans des processus radicalaires a été démontrée par Davies et Roberts²¹ depuis la fin des années soixante.

Des applications synthétiques nouvelles des organoboranes en chimie radicalaire se sont récemment développées, lors du déploiement de la chimie radicalaire en synthèse organique au cours de ces dernières décennies.

L'utilisation d'organoboranes est devenue un nouveau moyen d'initiation radicalaire permettant des réactions de transfert d'atomes. En effet, le triéthylborane peut servir d'initiateur radicalaire en

¹⁹ Barton, D. H. R.; Bridon, D.; Fernandez-Picot, I.; Zard, S. Z. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 2733.

²⁰ Méthode appliquée aux esters de Barton, addition sur le nitroéthylène : Barton, D. H. R.; Togo, H.; Zard, S. Z. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 5507.

²¹ Davies, A. G.; Roberts, B. P. *Acc. Chem. Res.*, **1972**, *5*, 387.

générant le radical éthyle en présence d'oxygène. Des transferts d'iode efficaces et propres ont ainsi lieu avec des rendements élevés (Schéma I.17).²²

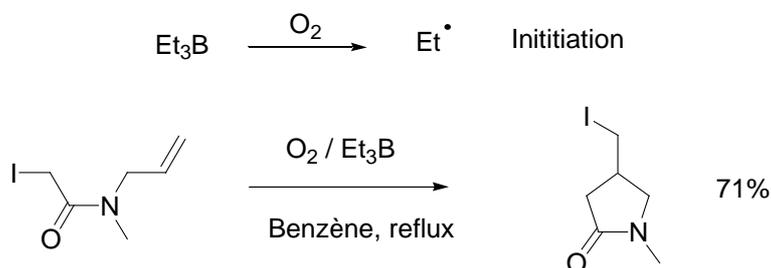


Schéma I.17. Réaction de cyclisation par transfert d'iode via Et₃B/O₂

L'utilisation d'organoboranes en chimie radicalaire a été largement exploitée par l'équipe de Renaud. Renaud *et al.* ont montré notamment que les *B*-alkylcatecholboranes, facilement accessibles par hydroboration des alcènes, sont d'excellents précurseurs radicalaires.

La création de nouvelles liaisons carbone-carbone a par exemple été réalisée par des additions sur des oléfines activées en présence d'un réactif de transfert de chaîne radicalaire. Ce procédé permet de réaliser des additions radicalaires conjuguées. Il met en jeu une hydroboration à partir de catécholborane, suivie de l'irradiation sur des oléfines activées en présence de pyridine-2-thione-*N*-oxycarboxyle (carbonate de Barton) comme réactif de transfert de la chaîne radicalaire.

Ce type de réaction d'addition radicalaire faisant intervenir une hydroboration est réalisé en un seul pot et est valable pour tous types d'oléfines activées (Schéma I.17).²³

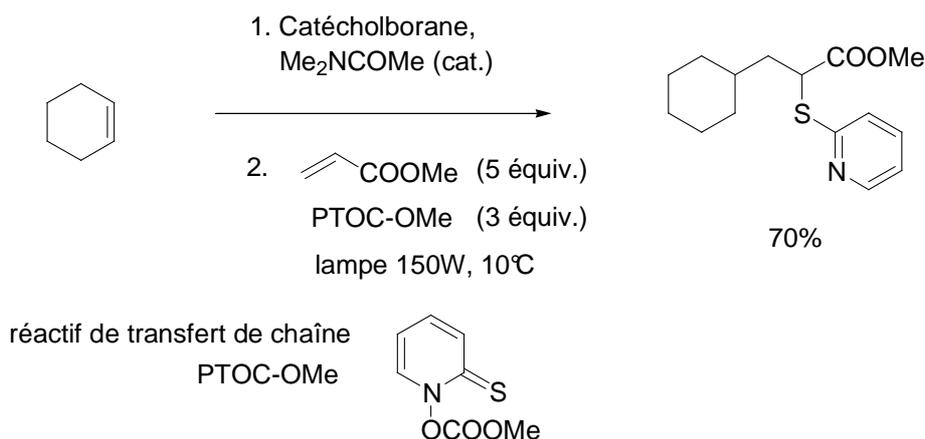


Schéma I.18. Addition radicalaire conjuguée sur une oléfine activée à partir de catécholborane

²² (a) Ikeda, M.; Teranishi, H.; Iwamura, N.; Ishibashi, H. *Heterocycles*, **1997**, *45*, 863. (b) Ikeda, M.; Teranishi, H.; Nozaki, K.; Ishibashi, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1691.

²³ Ollivier, C.; Renaud, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2000**, *39*, 925.

Récemment, une intéressante réaction d'addition de ces précurseurs radicalaires (*B*-alkylcatecholboranes) sur des 1,4-benzoquinones a été décrite et permet d'accéder à des hydroquinones substituées avec de bons rendements (Schéma I.19).²⁴

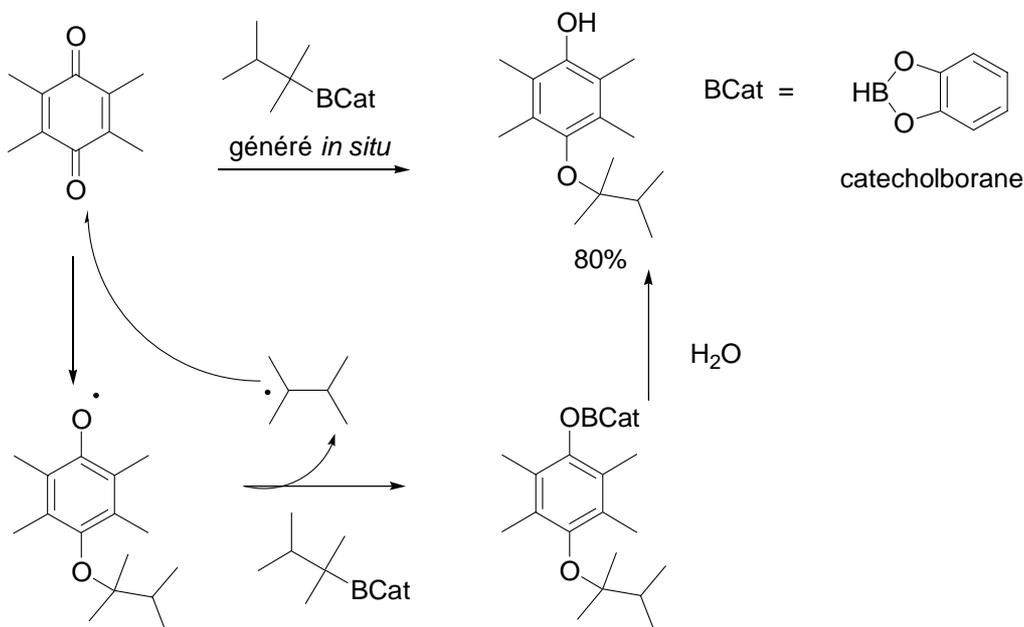


Schéma I.19. Formation d'hydroquinones par addition radicalaire de *B*-alkylcatecholboranes

- Chimie radicalaire par oxydo-réduction

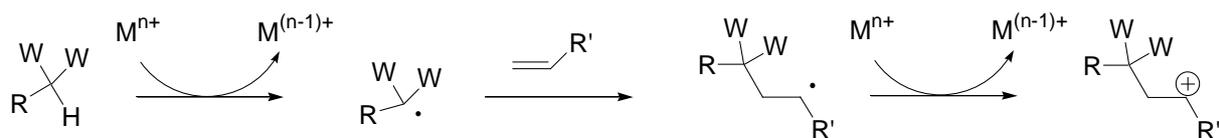
Jusqu'à présent, nous avons étudié des réactions radicalaires dans lesquelles les radicaux étaient générés par des coupures homolytiques de liaisons, *via* thermochimie ou photochimie.

Il existe un autre moyen pour former des radicaux : en enlevant un électron à un anion (oxydation) ou en ajoutant un électron à un cation (réduction). Un radical peut également être réduit en anion ou oxydé en cation. Ce type de réaction correspond à des *transferts monoélectroniques* qui peuvent être réalisés par différents métaux de transition, métaux du groupe 12 ou sels de métaux (Schéma I.20). Ce domaine, regroupant des initiations électrochimiques ou photochimiques est extrêmement vaste, nous aborderons seulement quelques points dans ce paragraphe.²⁵

²⁴ Kumli, E.; Montermini, F.; Renaud, P. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 5861.

²⁵ Iqbal, J.; Bhatia, B.; Nayyar, N. K. *Chem. Rev.*, **1994**, 94, 519.

Réactions radicalaires par oxydation :



Réactions radicalaires par réduction :

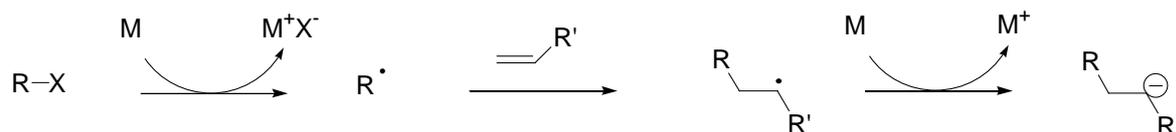


Schéma I.20. Mécanismes généraux et simplifiés des réactions radicalaires rédox

Les méthodes oxydantes sont de préférence adaptées à l'addition de radicaux électrophiles sur des oléfines riches en électrons, formant ainsi un radical plus facilement oxydable que le radical initial (Schéma I.20).

Les sels de métaux couramment employés pour les *oxydations* sont : les sels de manganèse (III), de cuivre (II), de fer (III), de cérium (IV), d'argent (II) ou encore de plomb (IV).

L'oxydation par le manganèse (III) est probablement la plus courante, nous avons utilisé cette technique au cours de nos travaux. Cette méthode radicalaire, utilisant souvent l'acétate de manganèse (III) est assez générale, elle sera présentée en détails au cours du chapitre IV.

Les réactions d'oxydation utilisant le cérium (IV) emploient essentiellement le CAN (nitrate d'ammonium cérique).²⁶ Ce réactif permet dans des conditions particulièrement douces la cyclisation 4-*exo* ci-dessous conduisant à un β -lactame. Ensuite, une deuxième oxydation a lieu facilement sur le radical doublement benzylique, formant un cation piégé par le méthanol.²⁷

²⁶ Pour une revue générale sur le CAN et ses applications, voir : Nair, V.; Deepthi, A. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 1862.

²⁷ D'Annibale, A.; Pesce, A.; Resta, S.; Trogolo, C. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 1829.

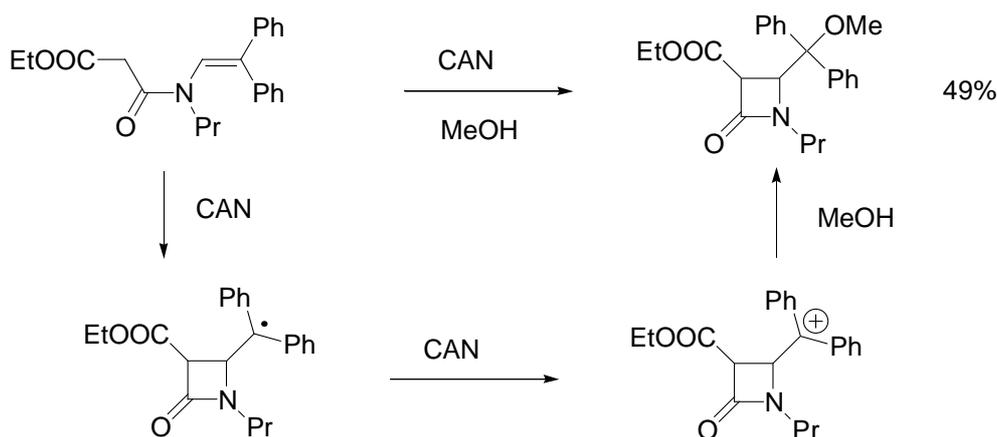


Schéma I.21. Formation d'un β-lactame par oxydation radicalaire par le CAN

Quant aux processus de réduction, le radical initial formé est en général nucléophile et s'additionne sur des doubles liaisons pauvres en électrons, afin que le radical « final » soit plus facilement réduit en anion que le radical initial (Schéma I.20 précédent).

Dans la plupart des cas, ce radical adduit est piégé par réduction puis est protoné : formellement, la transformation est alors équivalente à une réduction par l'hydrure de tributylétain, mais sans les inconvénients que cette dernière méthode présente (toxicité, problèmes de séparation).

De nombreuses réactions de réduction bien connues comme la réduction de Bouveault-Blanc ou encore la réduction de Birch utilisent ce processus de transferts mono-électroniques.

Les sels de métaux dissous utilisés pour les réductions sont en général : les sels de chrome, de titane (III), de fer (II), de cuivre (I), de cobalt, de ruthénium (I), de titane (III) ou encore de samarium (II).

L'agent réducteur le plus populaire est probablement l'iodure de samarium, SmI_2 . Le groupe de Kagan est à l'origine des premiers travaux réalisés sur ce réactif de transfert monoélectronique.²⁸

L'iodure de samarium permet d'engendrer des radicaux à partir d'un large éventail de précurseurs, comme les halogénures d'alcane, ou d'alcène ou encore les composés carbonylés.

Par exemple, l'iodure de samarium permet de former des radicaux cétyles à partir d'aldéhydes ou de cétones. Ces radicaux générés pourront à leur tour réagir de manière intermoléculaire ou intramoléculaire avec des oléfines, offrant alors un choix élevé de réactions possibles.²⁹

Un autre avantage de ce réactif réside dans le contrôle de la stéréosélectivité de certaines réactions induites par l'iodure de samarium. En effet, par chélation du samarium avec un hétéroatome voisin (oxygène...) dans la molécule, des réactions de réduction peuvent devenir stéréosélectives.

²⁸ Girard, P.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 2693.

²⁹ Sasaki, M.; Collin, J.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *47*, 6105.

La réaction ci-dessous montre la remarquable efficacité de SmI_2 pour générer proprement et rapidement des radicaux cétyles, qui réagissent intramoléculairement dans un premier temps dans cette réaction pour former un cycle à cinq chaînons.

Cet exemple de cyclisation stéréosélective est présenté dans le schéma I.22 : le radical cétyle issu du β -céto-ester I est chélaté par le samarium placé entre les oxygène de la fonction cétone et de l'ester. Cela engendre un cycle à cinq chaînons dans lequel l'alcool et l'ester sont en position *cis*.

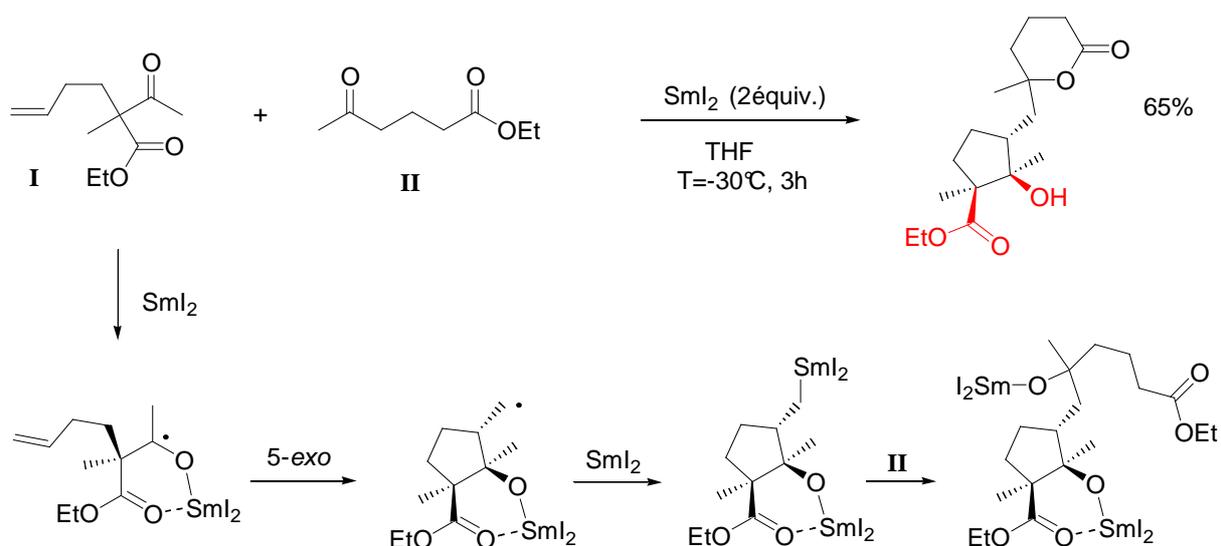


Schéma I.22. Cyclisation stéréosélective *via* SmI_2 et réaction de Barbier

L'organosamarium généré réagit ensuite *in situ* avec le céto-ester II pour conduire au système bicyclique final, avec un rendement de 65%.³⁰

Après cet aperçu sur la chimie radicalaire, nous allons étudier la chimie des isonitriles, développant en particulier les réactions multicomposants.

³⁰ Molander, G. A.; Kenny, C. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1439.

II. Les isonitriles

II.1 Historique et synthèse des isonitriles

C'est en voulant synthétiser un *nitrile* en 1859 que Lieke découvrit l'existence de composés nouveaux, les *isonitriles*.³¹ Lieke pensait en effet hydrolyser l'allylnitrile en acide carboxylique, mais il n'obtint que le formamide correspondant.

Ainsi, les premiers isonitriles furent d'abord synthétisés à partir d'iodure d'alkyle et de cyanure d'argent, avec des rendements modestes (25%). Leur odeur caractéristique « pénétrante et désagréable » permettait d'en détecter toute trace.³²



Schéma I.23. Synthèse de W. Lieke, 1859

Gautier³³ a également étudié ces composés vers 1868, travaillant sur leur structure et leur éventuelle toxicité. Hofmann travailla aussi sur les isonitriles et développa une nouvelle méthode de synthèse, la réaction carbylamine.³⁴

Il existe principalement deux méthodes de synthèse des isonitriles : la réaction carbylamine et la formation à partir de formamides.

La réaction carbylamine fait intervenir une amine primaire réagissant sur le chloroforme en présence d'une base comme l'hydroxyde de potassium en solution éthanolique.

³¹ Lieke, W. *Justus Ann. Chem.*, **1859**, 112, 316.

³² Selon A. Gautier : "Es besitzt einen penetranten, höchst unangenehmen Geruch; das Oeffnen eines Gefäßes mit Cyanallyl reicht hin, die Luft eines Zimmers mehrere Tage lang zu verpesten, ..." (It has a penetrating, extremely unpleasant odour; the opening of a flask of allyl [iso]cyanide is enough to foul up the air in a room for several days).

³³ Gautier, A., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1868**, 146, 124.

³⁴ Hofmann, A. W., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1868**, 146, 107.

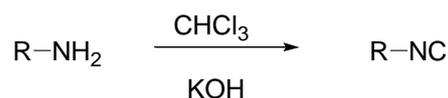


Schéma I.24. Réaction carbylamine ou synthèse d'Hofmann

Cette réaction carbylamine, aussi appelée synthèse d'Hofmann, constituait un test qualitatif caractéristique pour les amines primaires : mises en solution dans l'éthanol avec KOH/CHCl₃, leur conversion en « carbylamines » en faisait des composés très odorants.³⁵

Le mécanisme de cette réaction fut proposé par Nef en 1897³⁶ : l'isonitrile résulte ainsi de l'addition de l'amine primaire sur le dichlorocarbène formé *in situ*, suivie de la β-élimination puis de l'α-élimination de deux molécules d'acide chlorhydrique (schéma I.25),

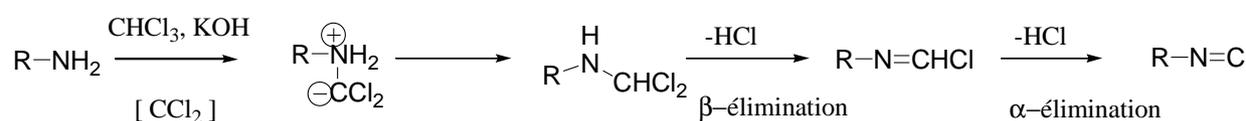


Schéma I.25. Mécanisme de la réaction carbylamine

L'utilisation de la réaction carbylamine³⁷ permet d'obtenir ces composés de manière directe, mais les rendements sont variables et modestes (20-55 % selon la base utilisée).

Ugi a amélioré cette méthode dans les années 1960 en proposant l'utilisation d'un catalyseur de transfert de phase dans un système diphasique eau/dichlorométhane.³⁸ Cette méthode optimisée, facile à mettre en oeuvre et peu coûteuse, permet de préparer en une étape des isonitriles avec un rendement élevé, pouvant aller jusqu'à 80%.³⁹

La deuxième méthode, qui est la plus utilisée, consiste à déshydrater des formamides *N*-monosubstitués. Gautier décrit le premier cette méthode en 1869, mais la synthèse n'était pas très

³⁵ Hofmann, A. W. *Chem. Ber.* **1870**, 3, 767. Webster's Revised Unabridged Dictionary: "carbamines are liquids, usually colorless, and of unendurable odor"; Dorland's Medical Dictionary: "characterized by a disagreeable odor".

³⁶ Nef, I. U. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1897**, 298, 202.

³⁷ Voir par exemple : Passerini, M., *Gazz. Chim. Ital.*, **1920**, 50, 11, 340. Passerini, M.; Banti, G., *Gazz. Chim. Ital.*, **1928**, 58, 636.

³⁸ Weber, W. P.; Gokel, G. W.; Ugi, I. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1972**, 11, 530.

³⁹ Dehmlow, E. V.; Dehmlow, S. S., *Phase Transfer Catalysis*, Weinheim, **1993**, 3^{ème} édition, VCH

efficace en raison de la trop faible quantité de base ajoutée.⁴⁰ Hagedorn, dans les années 1960, préconisa l'emploi d'un agent acylant en présence d'une base afin de piéger l'acide formé.⁴¹

Dans les années 1960, Ugi utilisa par exemple le phosgène (COCl₂) en présence de triéthylamine⁴², mais des agents acylants moins toxiques comme POCl₃ conduisent également à des rendements élevés, et diverses bases peuvent être utilisées (triéthylamine, pyridine, quinoline ou diisopropylamine). Cette méthode est particulièrement adaptée pour la synthèse d'isonitriles fonctionnalisés.

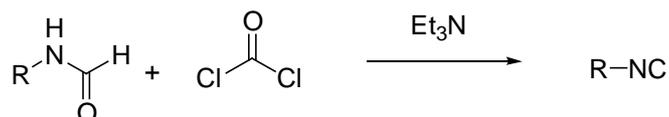


Schéma I.26. Synthèse d'isonitriles par déshydratation de formamides *N*-monosubstitués

Récemment, une nouvelle méthode de déshydratation des formamides a été décrite par le groupe de Porcheddu.⁴³ Cette conversion en isonitriles est réalisée sous micro-ondes et permet la synthèse avec des rendements élevés (80-98%) d'isonitriles aliphatiques et aromatiques.

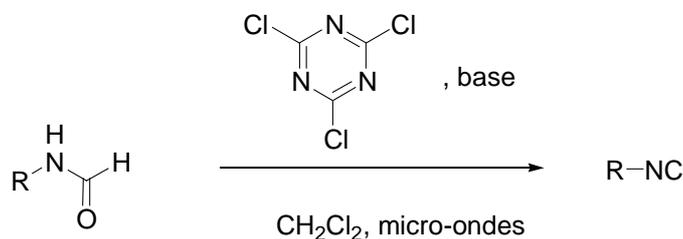


Schéma I.27. Conversion de formamides en isonitriles induite aux micro-ondes

Enfin, en 2006, le groupe de Pirrung a développé une méthode de synthèse d'isonitriles à partir d'oxazoles, ce qui permet de préparer des isonitriles « convertibles ». ⁴⁴

⁴⁰ Gautier, A. *Ann. Chim.*, **1869**, 17, 193 & 203.

⁴¹ Hagedorn, I. *et al. Chem. Ber.*, **1960**, 5, 190.

⁴² (a) Ugi, I. K.; Fetzer, U. ; Eholzer, U. ; Knupfer, H. ; Offermann, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1965**, 4, 472. (b) Lautenschläger, F. ; Wright, G. F. *Can. J. Chem.*, **1963**, 41, 863.

⁴³ Porcheddu, A.; Giacomelli, G.; Salaris, M. *J. Org. Chem.*, **2005**; 70; 2361.

⁴⁴ Pirrung, M. C.; Ghorai, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128; 11772.

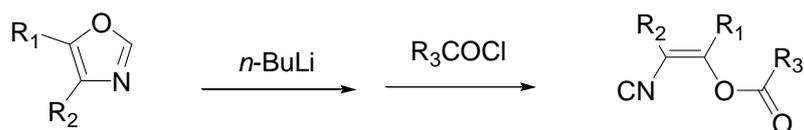


Schéma I.28. Synthèse d'isonitriles à partir d'oxazoles

Dans cette synthèse, la métallation d'oxazoles (*n*-BuLi) provoque l'ouverture du cycle en isocyanéoénolates, pouvant être *O*-acylés et conduire aux isonitriles insaturés correspondants. Cette synthèse est efficace (rendements 75-96%) et permet de préparer des isonitriles peu odorants, ce qui est relativement rare.

Les diverses voies de synthèse des isonitriles fréquemment employées sont finalement peu nombreuses. Or les isonitriles commerciaux sont relativement peu disponibles, les synthétiser peut parfois relever du challenge.

Cette fonctionnalité offre pourtant une réactivité très riche en synthèse organique et permet d'aborder des réactions à la fois variées et originales.

II.2. Réactivité des isonitriles

La réactivité des isonitriles n'a été étudiée réellement que de nombreuses années après leur découverte, au début du 20^{ème} siècle.

La caractéristique légendaire des isonitriles, leur odeur, a fait dire à Ivar Karl Ugi, un des pionniers de la chimie multicomposant des isonitriles dans les années 1960 : “*The development of the chemistry of isonitriles has probably suffered ... through the characteristic odor of volatile isonitriles, which has been described by Hofmann and Gautier as ‘highly specific, almost overpowering’, ‘horrible’, and ‘extremely distressing’. It is true that many potential workers in this field have been turned away by the odor.*”

II.2.1. Généralités

Les isonitriles peuvent être représentés par deux formes mésomères : une structure carbénique et une forme zwitterionique (structure polaire proposée par Lindemann et Wiegrebe en 1930 ⁴⁵). Cette

⁴⁵ Lindemann, H.; Wiegrebe, L. *Chem. Ber.*, **1930**, 63, 1650.

dernière forme polaire permet d'expliquer les propriétés nucléophiles observées pour la plupart de ces composés.

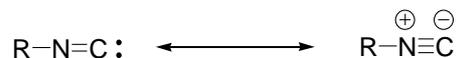


Schéma I.29. Formes limites des isonitriles

Les α -additions d'électrophiles et de nucléophiles sur l'atome de carbone terminal de l'isonitrile représentent sans doute la propriété des isonitriles la plus intéressante en synthèse organique. En effet, les isonitriles peuvent interagir avec ces deux espèces grâce au carbone terminal possédant à la fois une case vacante et un doublet libre.

Ce raisonnement peut se comprendre en étudiant le diagramme orbitalaire des isonitriles (Figure I.2.). Les nucléophiles attaquent le carbone terminal (coefficient sur C dans l'orbitale π^* plus élevé), et les électrophiles réagissent avec l'orbitale σ (HO-1) de RNC, donc aussi avec le carbone terminal. Quant aux nitriles, les isomères des isonitriles, ils sont attaqués par des nucléophiles sur le C de l'orbitale π^* et par des électrophiles sur le N de l'orbitale π .

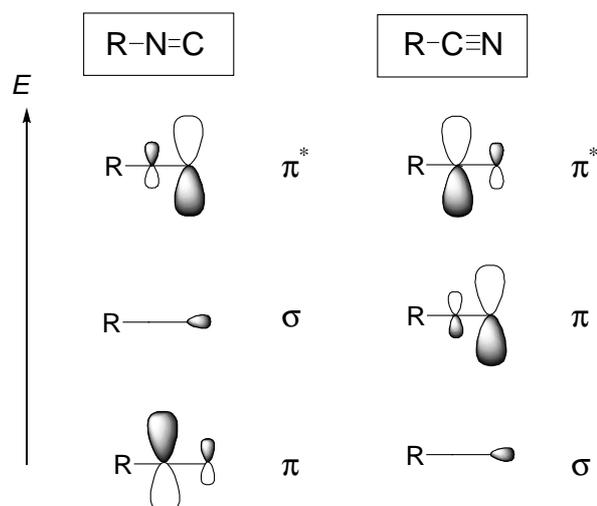


Figure I.2. Réactivité comparée isonitrile / nitrile, diagrammes orbitalaires des orbitales frontières

Cette caractéristique essentielle des isonitriles, de pouvoir faire réagir nucléophiles et électrophiles sur le même atome est le propre des dérivés carbéniques (et du monoxyde de carbone).

De cette structure originale découlent naturellement plusieurs propriétés intéressantes, en résumé :⁴⁶

⁴⁶ Dömling, A.; Ugi, I. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2000**, 39, 3168.

- additions possibles de radicaux
- acidité en α du groupement isonitrile
- α -additions d'espèces nucléophiles ou électrophiles, comme nous l'avons évoqué.

La chimie autour des isonitriles est donc extrêmement riche et variée. Nous allons revenir plus en détails sur chacun de ces points dans les prochains paragraphes, en illustrant nos propos avec des exemples synthétiques.

II.2.2. Isonitriles et radicaux

De par leur structure électronique, les isonitriles peuvent facilement interagir avec des espèces radicalaires.

Par exemple, des radicaux peuvent s'additionner sur le carbone terminal de l'isonitrile, comme un radical issu de l'hydrure de tributylétain.

L'hydrure de tributylétain permet en effet la désamination d'isonitriles : ce sont des intermédiaires conduisant à la réduction d'amines en alcanes, puisque les amines ne peuvent pas directement être réduites par des organostannylés. Le mécanisme indiqué sur le schéma I.30 implique l'addition réversible du radical stannylé sur l'isonitrile suivie de la lente β -fragmentation conduisant au produit réduit en alcane.⁴⁷

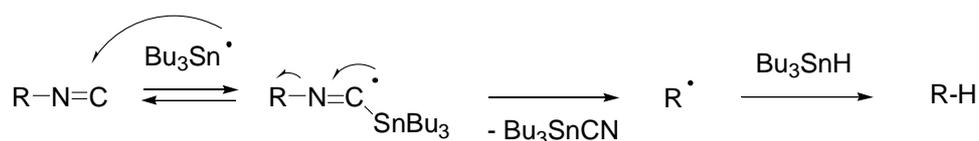


Schéma I.30. Mécanisme de désamination des isonitriles

Les isonitriles sont en outre isoélectroniques avec le monoxyde de carbone. Comme ce dernier, mais surtout avec l'avantage d'être moins toxiques et non gazeux ; ils peuvent être utilisés en tant que pièges à radicaux.



Schéma I.31. Les isonitriles comme pièges à radicaux

⁴⁷ (a) Saegusa, T.; Kobayashi, S.; Ito, Y.; Yasuda, N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 4182. (b) Barton, D. H. R.; Bringmann, G.; Lamotte, G.; Motherwell, W. B.; Hay-Motherwell, R. S.; Porter A. E. A. *J. Chem. Soc. Perk. Trans.*, **1980**, *1*, 2657.

Grâce à cette propriété des isonitriles, les travaux de Stork et Sher ont montré la synthèse stéréo et régio-contrôlée de nitriles fonctionnalisés.⁴⁸ Dans cette réaction (Schéma I.32), le radical intermédiaire issu de la cyclisation radicalaire initiale est piégé par l'isonitrile mis en large excès. Le système Bu_3SnCl (cat.) / NaBH_3CN a été choisi afin d'éviter la formation du produit cyclisé réduit obtenu avant le piégeage par l'isonitrile.⁴⁹

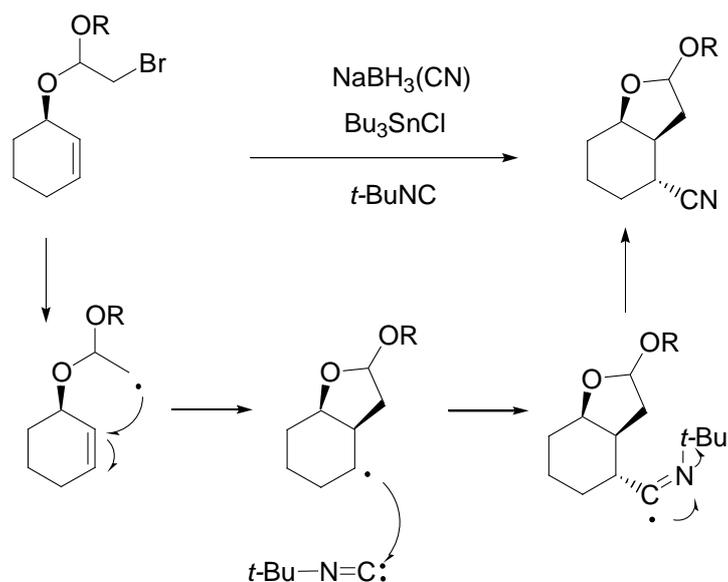


Schéma I.32. Formation de nitriles fonctionnalisés par piégeage radicalaire par le *t*-Butylisonitrile

Une application intéressante des isonitriles en chimie radicalaire est l'élégante synthèse de Curran *et al.* de la camptothécine, molécule utilisée dans certains traitements anticancéreux (Schéma I.33).⁵⁰ Dans cette réaction très efficace, deux nouveaux cycles sont créés en même temps et en une seule étape.

⁴⁸ Stork, G.; Sher, P. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 303.

⁴⁹ (a) Corey, E. J.; Suggs, J. W. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 2554. (b) Giese, B.; Gonzalez-Gomez, J. A.; Witzel, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, *23*, 69.

⁵⁰ Curran, D. P.; Ko, S. B.; Josien, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 2683.

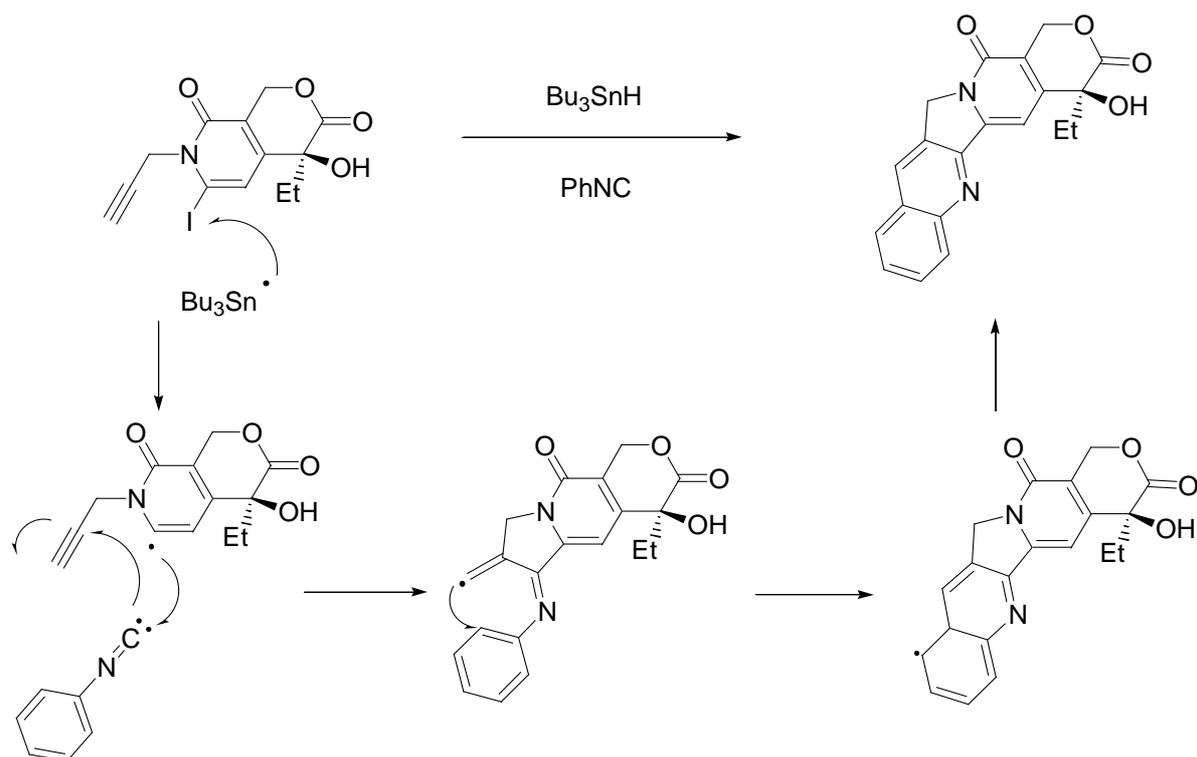


Schéma I.33. Cascade radicalaire impliquant un isonitrile dans la synthèse de la camptothécine

II.2.3. Isonitriles et chimie organométallique

Il est à noter également l'intérêt des isonitriles en chimie organométallique, où ils peuvent jouer le rôle de ligands (Schéma I.34).⁵¹ Les ligands RNC sont des ligands à 2 électrons isoélectroniques de CO qui donnent des complexes binaires neutres, analogues aux métaux-carbonyles, tels que $[M(CNR)_6]$ (avec $M = Cr, Mo, W$), $[M(CNR)_5]$ ($M = Fe, Ru$) par exemple.

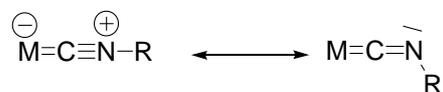


Schéma I.34. Formes mésomères d'un complexe métal-isonitrile

Le doublet non liant du carbone est antiliant pour la liaison C-N. Lors de la coordination, il est donné par liaison σ au métal. La liaison C-N est alors renforcée puisque le caractère antiliant est supprimé. La liaison π , à l'inverse, existe comme dans les métaux-carbonyles et diminue la force de la liaison C-

⁵¹ Dixon, S.; Whitby R. J. in *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis*; Marek, I., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2003; p 86-109.

N. Ces deux effets σ et π sont donc contraires, rendant la liaison C-N tantôt plus forte, tantôt plus faible que dans un RNC non coordonné.

Les couplages oxydants peuvent aussi être réalisés avec des ligands isonitriles.⁵² Les additions nucléophiles sont également faciles sur l'atome du ligand RNC.

Enfin, les isonitriles peuvent être facilement employés dans des réactions de type Pauson-Khand intramoléculaire, à la place de CO gazeux et toxique, beaucoup plus difficile à manipuler (Tamao *et al.*⁵³, Buckwald *et al.*⁵⁴).

II.2.4. Acidité en α du groupement isonitrile

Le groupement NC est électro-attracteur, ce qui rend les hydrogènes en position α de l'isonitrile acides. Cette acidité peut être augmentée par la présence de groupes électro-attracteurs en position α de l'isonitrile (esters, nitriles, groupes sulfonyles...).

Le tosylméthyl isonitrile (TOSMIC) possède des hydrogènes en α dont l'acidité est accrue par la présence du groupe *p*-toluène sulfonyle. Cet isonitrile stable et commercial permet d'imaginer de nombreuses réactions utilisant à la fois cette acidité et la présence du carbone divalent terminal (α additions possibles).

En 1976, van Leusen *et al.* ont exploité le TOSMIC dans une élégante réaction à 3 composants (TOSMIC, aldéhyde et amine primaire) permettant la synthèse en une étape d'imidazoles fonctionnalisés en 1,5.⁵⁵

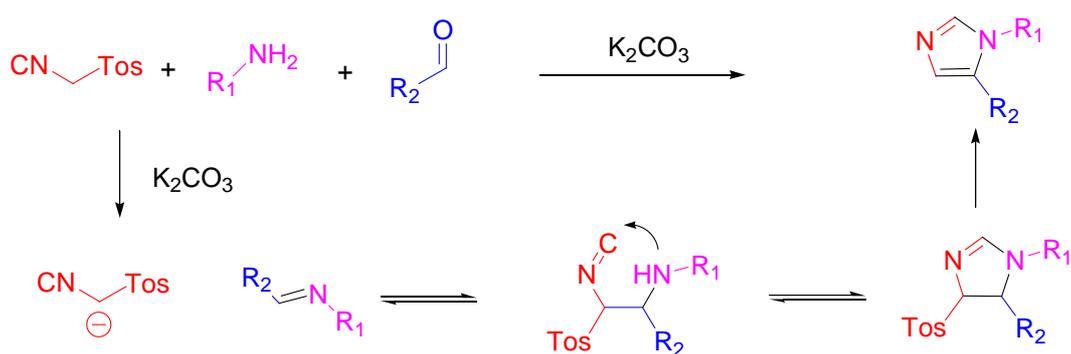


Schéma I.35. Réaction de van Leusen à 3 composants, formation d'imidazoles

⁵² Lippart S. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *116*, 4166.

⁵³ Tamao, K.; Kobayashi, K.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1286.

⁵⁴ Grossmann, R. B.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5803.

⁵⁵ Van Leusen, A. M.; Wildeman, J.; Oldenziel, O. H. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1153.

Cette réaction de cycloaddition du TOSMIC sur l'imine intermédiaire peut se réaliser dans divers solvants (THF, DMF, MeOH, DCM, CH₃CN...) et différentes bases peuvent être utilisées (morpholine, pipérazine, K₂CO₃, *t*-BuOK, NaH...).

Des exemples plus récents utilisant le TOSMIC dans des réactions multicomposant sont également décrits dans la littérature : synthèse de pyrroles en une étape (Smith *et al.*⁵⁶, Airaksinen *et al.*⁵⁷), synthèse d'imidazoles et d'oxazoles en un seul pot (Sisko *et al.*⁵⁸).

Notons enfin que le TOSMIC a été employé dans une méthode de synthèse d'azolopyrimidines au cours d'une réaction d'hétérocyclisation (Burgos, Vaquero *et al.*).⁵⁹

II.2.5. Réactions d' α -additions

- Réactions d'additions sur des électrophiles

Les additions d'isonitriles sur les chlorures d'acide ont été décrites par Nef⁶⁰ dès 1894 mais ce type de réaction a été peu utilisé depuis cette date. Cette réaction conduit à la formation d'un chlorure d'imidoyle, qui après hydrolyse donne des α -cétoamides ou pyruvamides.

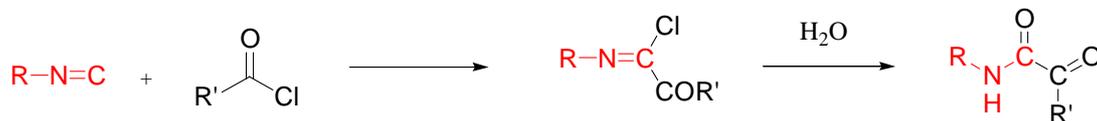


Schéma I.36. Réaction de Nef

Dans notre laboratoire, des études ont été menées sur les additions d'isonitriles sur des anhydrides d'acides (anhydride trifluoroacétique⁶¹ et anhydride trichloroacétique). Ces additions ont par exemple permis la formation de trichloropyruvamides qui sont d'intéressants intermédiaires pour synthétiser des oxamides disymétriques.⁶²

⁵⁶ Smith, N. D.; Huang, D.; Cosford, N. D. P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3537.

⁵⁷ Airaksinen, A. J.; Ahlgren, M.; Vepsalainen, J. *J. Org. Chem.*; **2002**; *67*, 5019.

⁵⁸ Sisko, J.; Kassick, A. J.; Mellinger, M.; Filan, J. J.; Allen, A.; Olsen, M. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1516.

⁵⁹ (a) Baeza, A.; Mendiola, J.; Burgos, C.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4879. (b) Mendiola, J.; Minguez, J. M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2000**, *21*, 3253.

⁶⁰ Nef, J. U., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1894**, 280, 291.

⁶¹ Colin, T.; El Kaïm, L.; Gaultier, L.; Grimaud, L.; Gatay, L.; Michaut, V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5611.

⁶² El Kaïm, L.; Gaultier, L.; Grimaud, L.; Vieu, E. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 8047.

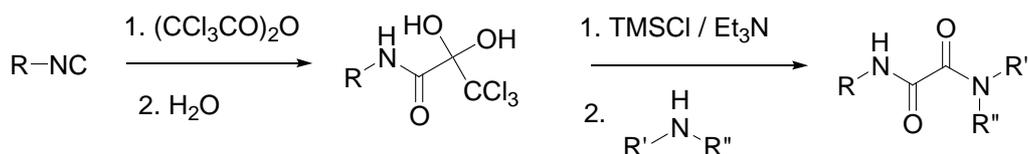


Schéma I.37. Préparation d'oxamides à partir de trichloropyruvamides

- Réactions de cycloadditions

Les isonitriles sont de bons partenaires pour des réactions de cycloadditions de type [4+1]. Chatani *et al.* ont étudié ce type de cycloaddition d'isonitriles sur des carbonyles α,β -insaturés.⁶³

Ces cycloadditions ont permis notamment la synthèse de 5-aminopyrazoles, formés par addition d'isonitriles sur des azoalcènes générés in situ (El Kaïm *et al.*, schéma I.38).⁶⁴

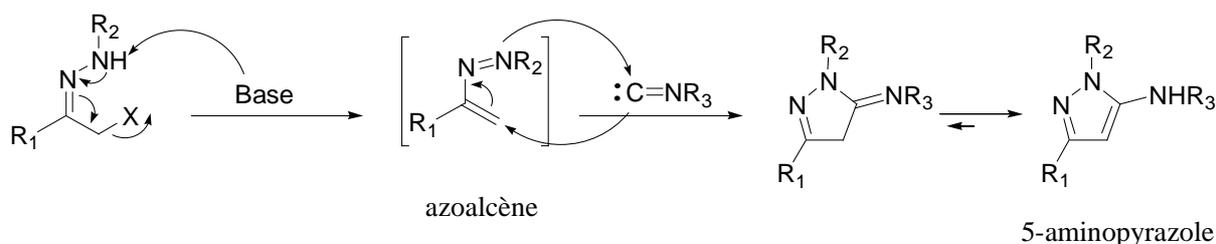


Schéma I.38. Cycloaddition [4+1] avec des isonitriles

II.3. Applications aux réactions multicomposant

Comme nous l'avons vu précédemment, les isonitriles ont une réactivité originale puisque qu'elle implique l' α -addition d'un nucléophile et l'attaque d'un électrophile sur le même atome de carbone du groupe fonctionnel. Cette particularité a rendu les isonitriles célèbres, et ce essentiellement dans le domaine des réactions multicomposant.⁶⁵ Une réaction multicomposant est une réaction qui met en jeu plus de deux réactifs pour former un seul produit dans lequel sont incorporés l'essentiel des atomes initiaux. Ce type de synthèse convergente (par opposition à la synthèse divergente *multi-étapes*) est très efficace car il permet la création de plusieurs nouvelles liaisons en une seule opération.

⁶³ (a) Oshita, M.; Yamashita, K.; Tobisu, M.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 761. (b) Chatani, N.; Oshita, M.; Tobisu, M.; Ishii, Y.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 7812.

⁶⁴ Atlan, V.; El Kaïm, L.; Buron, C. *Synlett*, **2000**, 489.

⁶⁵ Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17.

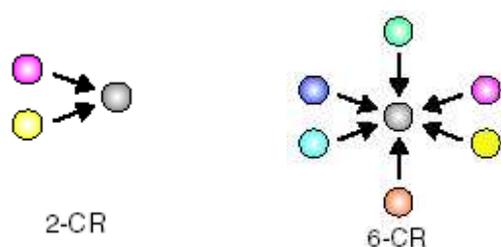


Figure I.3. Réaction multicomposant ou synthèse convergente

La première réaction multicomposant impliquant des isonitriles a été découverte en 1921 par Mario Passerini ⁶⁶

Figure I.4. Mario Passerini (1881-1962)



Passerini a observé que la combinaison d'acides carboxyliques, de composés carbonylés (aldéhydes, cétones, et cyanures d'acyles) et d'isonitriles menait à des α -acyloxycarbonamides.

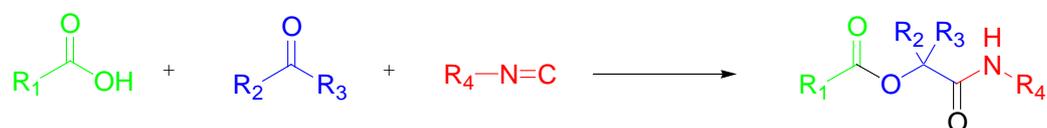


Schéma I.39. Réaction de Passerini

Un mécanisme possible est décrit dans le schéma I.40 ci-dessous. Dans cette hypothèse de mécanisme concerté, l'isonitrile joue un rôle simultané avec l'acide carboxylique et le composé carbonylé, en passant par un état de transition cyclique à 5 ou 7 chaînons (selon lequel des deux atomes d'oxygène du carboxylate intervient).

Cette réaction est rapide dans des solvants aprotiques à des concentrations élevées et se réalise généralement à température ambiante.

⁶⁶ (a) Passerini, M., *Gazz. Chim. Ital.*, 1921, 51, 126. (b) Passerini, M., *Gazz. Chim. Ital.*, 1931, 61, 964.

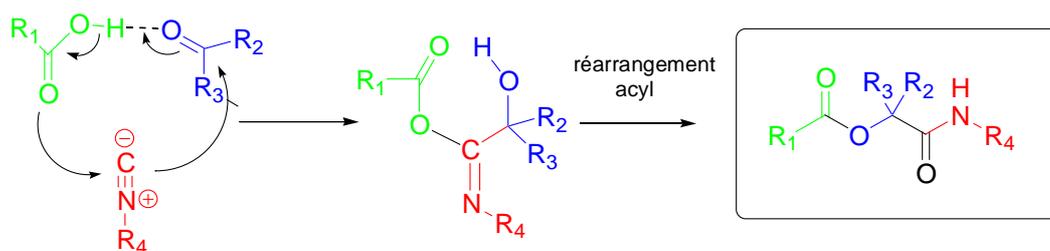


Schéma I.40. Mécanisme de la réaction de Passerini

Cependant, les isonitriles ne connurent un réel fort développement synthétique qu'à partir des années soixante grâce à Ivar Karl Ugi, qui mit au point une réaction multicomposant nouvelle, en introduisant un quatrième composé : une amine dans la réaction de Passerini.

Figure I.5. Ivar Karl Ugi (1930-2005)



Cette réaction à 4 composants, découverte en 1959 par Ugi, consiste en l'addition d'un isonitrile sur un aldéhyde en présence d'une amine et d'un acide carboxylique. Elle permet de synthétiser des dérivés de carboxamides α -aminés (Schéma I.41).⁶⁷

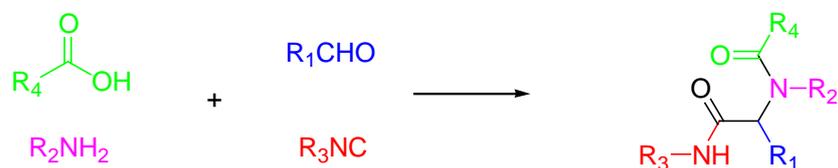


Schéma I.41. Réaction de Ugi

Le mécanisme de cette réaction est explicité dans le schéma suivant (Schéma I.42). L'isonitrile s'additionne préférentiellement sur l'iminium activé, plus électrophile que les autres composés.

⁶⁷ (a) Ugi, I; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.*, **1959**, 71: 386. (b) Ugi, I; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.*, **1960**, 72, 267. (c) Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1962**, 8, 21.

Notons que seule la dernière étape, ou réarrangement de Mumm, est une étape irréversible, toutes les étapes précédentes sont réversibles.

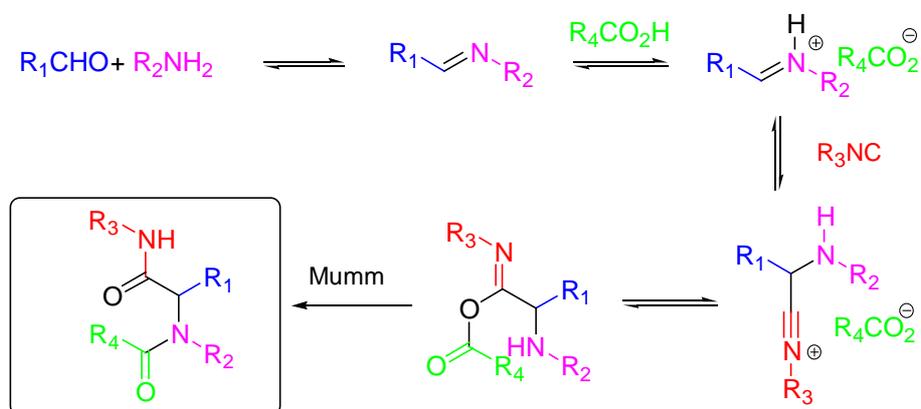


Schéma I.42. Mécanisme de la réaction de Ugi

Cette réaction donne de très bons rendements et se réalise généralement dans des solvants polaires protiques (MeOH, EtOH...) ou bien aprotiques (DMF...) en milieux très concentrés. C'est une réaction très « économique » du point de vue des atomes, puisque les 4 composants entrant en jeu dans la réaction se retrouvent dans la molécule finale (une molécule d'eau seulement est perdue au cours de la réaction).

Ugi tenta ensuite de réaliser ce type de réactions avec d'autres composés à la place de l'acide carboxylique (acide hydrazoïque, isocyanate, ou encore acide thiocarboxylique), ce qui a conduit à de nouvelles structures selon le même mécanisme de la réaction initiale.⁶⁸ De même, des amines primaires, secondaires, des hydrazines ou bien des hydroxylamines ont été testées avec succès.⁶⁹

Plus récemment, le groupe de El Kaïm et Grimaud a réalisé ce type de réaction à 4 composants en remplaçant l'acide carboxylique par un phénol activé, ce qui a permis une nouvelle synthèse d' α -arylaminoamides en une étape par couplage de Ugi-Smiles, la dernière étape irréversible étant cette fois un réarrangement de Smiles.⁷⁰

Notons également que des précurseurs *bifonctionnels* peuvent être utilisés dans la réaction de Ugi.

⁶⁸ (a) Ugi, I. K.; Rosendahl, F. K.; Bodesheim, F. *Liebigs Ann. Chem.*, **1963**, 666, 54. (b) Dömling, A.; Ugi, I. K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 3186.

⁶⁹ Ugi, I. K.; Bodesheim, F. *Chem. Ber.*, **1961**, 94, 2797.

⁷⁰ El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Angew. Chem.*, **2005**, 117, 8175.

Ainsi, les β -lactames (dont certains antibiotiques) peuvent être synthétisés facilement à partir de β -aminoacides, aldéhydes et isonitriles avec des rendements élevés, via une réaction de Ugi intramoléculaire faisant intervenir la formation d'un intermédiaire cyclique à 7 chaînons (Ugi *et al.*).⁷¹

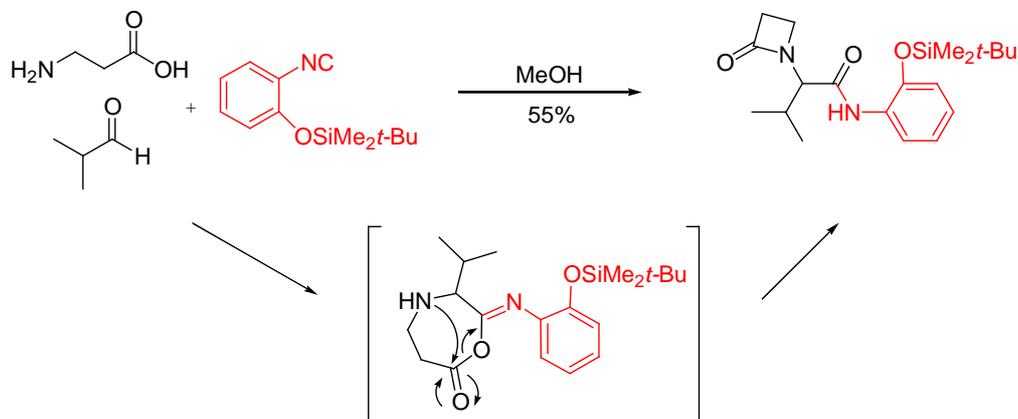


Schéma I.43. Synthèse de β -lactames par réaction de Ugi intramoléculaire

Par ailleurs, au sujet des réactions multicomposant, il convient de citer les travaux de Nair *et al.* sur les réactions multicomposant impliquant isonitriles et alcynes activés (DMAD, diméthylacétylènedicarboxylate).⁷² Par exemple, une réaction à 3 composants (isonitrile, DMAD et styrène activé) permet de préparer en une étape des cyclopentadiènes substitués (Schéma I.44).⁷³

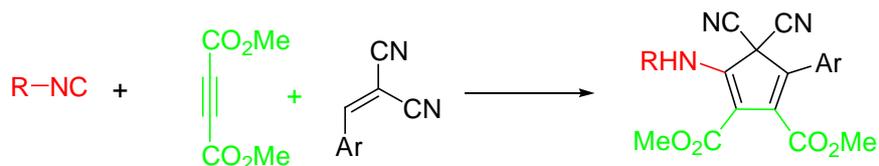


Schéma I.44. Réaction multicomposant à partir d'isonitrile et de DMAD (Nair *et al.*)

Les groupes de Teimouri *et al.*⁷⁴ Alizadeh *et al.*⁷⁵ et Meijere *et al.*⁷⁶ ont également travaillé sur ce thème.

⁷¹ (a) Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1962**, *1*, 8. (b) Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1982**, *21*, 810. (c) Dömling, A.; Starnecker, M.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, *34*, 2238.

⁷² Nair, V.; Rajesh, C.; Vinod, A. U.; Bindu, S.; Sreekanth, A. R.; Mathen, J. S.; Balagopal, L. *Acc. Chem. Res.*, **2003**, *36*, 899.

⁷³ Nair, V.; Menon, R. S.; Beneesh, P. B.; Sreekumar, V.; Bindu, S. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 767.

⁷⁴ Teimouri, M. B.; Bazhrang, R.; Eslamimanesh, V.; Nouri, A. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 3016.

⁷⁵ Alizadeh, A.; Rostammia, S.; Zhu, L., -G. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 5641.

Aujourd'hui, les réactions multicomposant présentent un intérêt majeur puisque ces processus permettent de concevoir un nombre très élevé de molécules diverses en variant simplement les produits de départ, souvent des molécules commerciales. Ces réactions, réalisées en un seul pot, s'adaptent parfaitement à une synthèse automatisée, ce qui est très utile lors des criblages pharmacologiques nécessaires à la recherche de nouveaux médicaments. Leur efficacité synthétique est telle que de nombreux groupes de recherche académique ou industrielle travaillent autour de ces réactions, en réalisant des modifications ou en les associant à des couplages ultérieurs.

II.4. Réaction de Ugi et post-condensations

Les réactions de Ugi suivies de condensations diverses sont très nombreuses et variées, en particulier pour former des systèmes hétérocycliques.

- **Formation d'hétérocycles**

Les structures hétérocycliques sont de très intéressantes cibles synthétiques grâce à leurs nombreuses propriétés pharmacologiques. L'association de réactions multicomposant à des post-condensations est donc une méthode de choix, rapide et efficace pour former ce type de structure.

Une synthèse de pyrroles est par exemple basée sur une réaction de Ugi suivie d'une condensation de Knoevenagel entre aldéhydes, cyclohexylisonitrile, acide cyanoacétique, et amines phénylacylées (Marcaccini *et al.*).⁷⁷

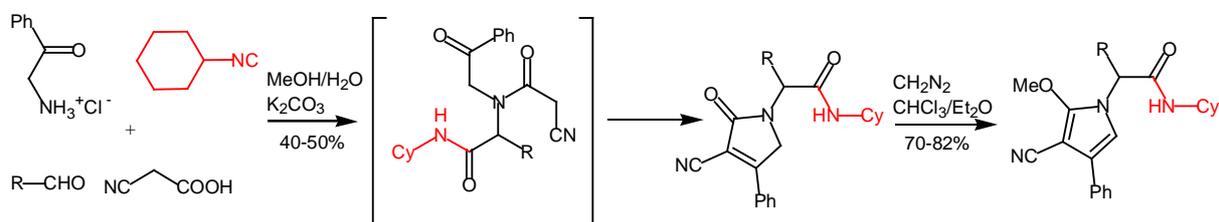


Schéma I.45. Synthèse de pyrroles *via* une réaction de Ugi/condensation de Knoevenagel

⁷⁶ Larionov, O. V.; de Meijere, A. *Angew. Chem.*, **2005**, *44*, 5664.

⁷⁷ Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R.; Torroba, T. *Heterocycles*, **1999**, *50*, 463.

La synthèse d'imidazoles peut être réalisée à partir d'une réaction tandem Ugi/cyclisation de Davidson entre le phénylglyoxal, l'isobutylamine, l'acide benzoïque et le *n*-butylisonitrile. Les rendements de cyclisation conduisant aux imidazoles sont très élevés (autour de 95%).⁷⁸

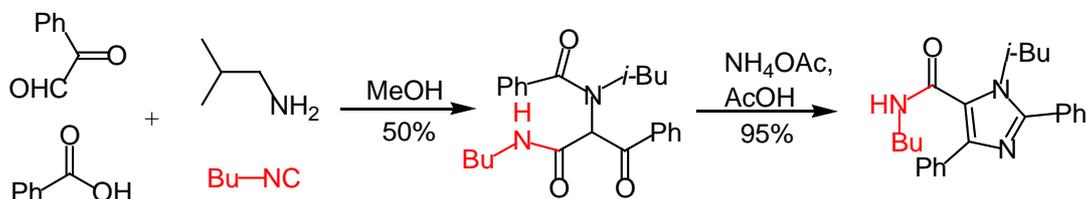


Schéma I.46. Préparation d'imidazole *via* une réaction de Ugi/cyclisation de Davidson

Des cycles à 7 chaînons, comme les benzodiazépines ont pu également être préparés. Le groupe de Tempest a développé par exemple une stratégie de synthèse de 1,4-benzodiazépines-5-ones à partir d'adduits de Ugi *N*-déprotégés subissant une substitution nucléophile aromatique (S_NAr) intramoléculaire (Schéma I.47).⁷⁹

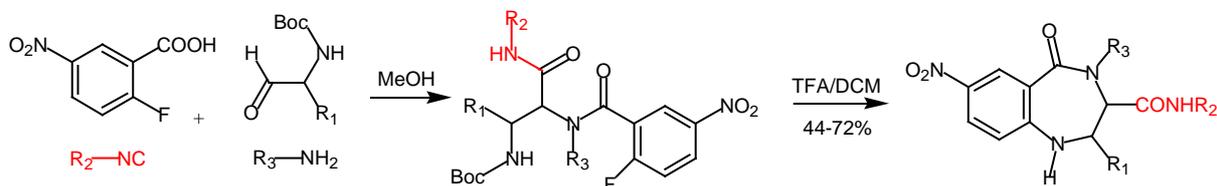


Schéma I.47. Synthèse de 1,4-benzodiazépines-5-ones par couplage de Ugi/*N*-déprotection/ S_NAr

- Formation de systèmes polycycliques

⁷⁸ Zhang, C.; Moran, E. J.; Woiwode, T. F.; Short, K. M.; Mjalli, A. M. M. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 751.

⁷⁹ Tempest, P.; Ma, V.; Kelly, M. G. Jones, W.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 4963.

Pour d'autres références Ugi-cycloadditions, voir : (a) Lu, K.; Luo, T.; Xiang, Z.; You, Z.; Fathi, R.; Chen, J.; Yang, Z. *J. Comb. Chem.*, **2005**, 7, 958. (b) Paulvannan, K. *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 1207. (c) Zhang, J.; Jacobson, A.; Rusche, J. R.; Herlihy, W. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 1074. (d) Akritopoulou-Zanze, I.; Djuric, S.W. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 3421. (e) Janvier, P.; Bienaymé, H.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 4291.

Des réactions de cycloadditions de Diels-Alder intramoléculaires peuvent également être couplées à des réactions de Ugi, ce qui permet la synthèse rapide de systèmes polycycliques avec des rendements élevés (Schéma I.48).⁸⁰

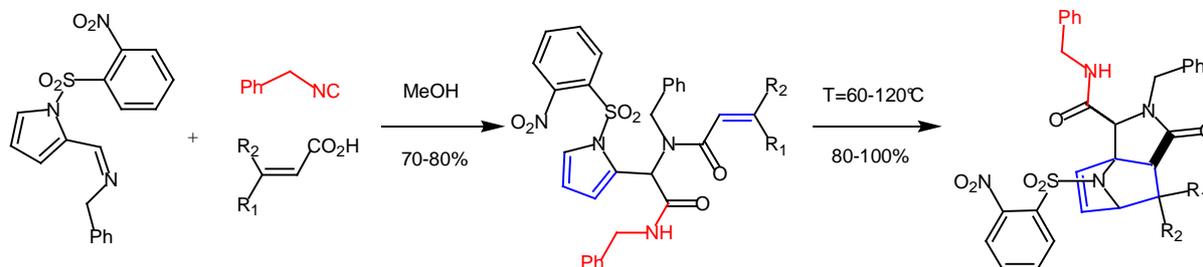


Schéma I.48. Réaction tandem Ugi/ cycloaddition de Diels-Alder intramoléculaire

Plus récemment encore, Dömling *et al.* ont décrit une élégante réaction multicomposant mettant en jeu le 3-(diméthylamino)-2-isocyanoacrylate, un aldéhyde et un acide β-aminothiocarboxylique. Cette réaction présente l'avantage de former deux hétérocycles simultanément : un thiazole et un β-lactame (Schéma I.49).⁸¹

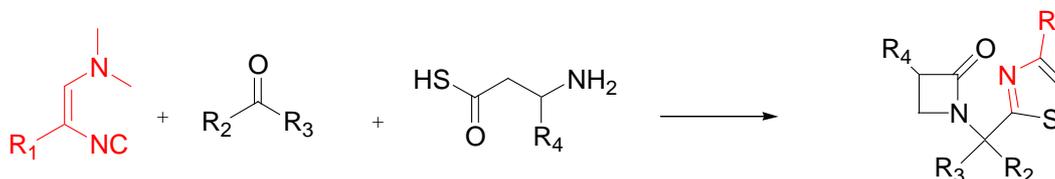


Schéma I.49. Synthèse multicomposant formant un thiazole et un β-lactame (Dömling *et al.*)

- **Formation de macrocycles**

La réaction de Ugi peut être suivie de substitutions nucléophiles. Zhu *et al.* ont ainsi synthétisé des macrocycles contenant des biaryls éthers par S_NAr intramoléculaire sur des aryles préalablement placés sur les substrats précurseurs de la réaction de Ugi.⁸²

Un exemple récent de ce même groupe est illustré ci-dessous (Schéma I.50^{84-a}). Des cyclodepsipeptides contenant un amino acide (ou alcool) dérivé d'un sucre ont ainsi été synthétisés

⁸⁰ Paulvannan, K. *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 1207.

⁸¹ Kolb, J.; Beck, B.; Dömling, A. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 6897.

⁸² (a) Bughin, C.; Masson, G.; Zhu, J. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 1826. (b) Cristau, P.; Vors, J.-P.; Zhu, J. *Org. Lett.*, **2001**, 3, 4079. (c) Cristau, P.; Vors, J.-P.; Zhu, J. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 7859.

après une séquence réaction multicomposant-macrocyclisation en milieu acide. Il s'agit d'une variante de la réaction de Ugi couplée à une lactonisation.

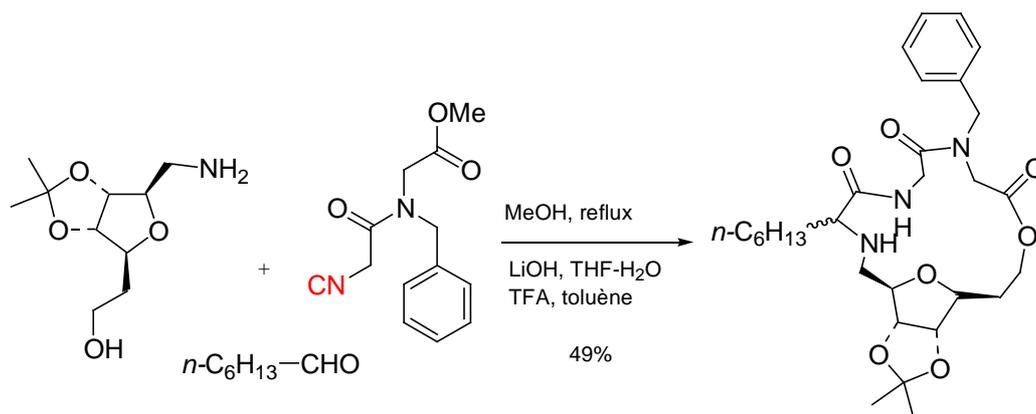


Schéma I.50. Formation de macrocycles (Zhu *et al.*)

- Réaction de Ugi et couplage organométallique

Des couplages de Ugi suivis de réactions de Heck⁸³ permettent d'accéder en seulement deux étapes à des structures hétérocycliques hautement fonctionnalisées (Schéma I.51^{85-b}).

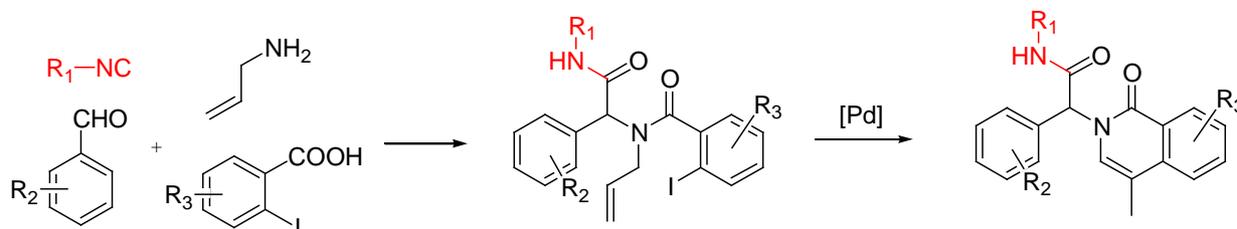


Schéma I.51. Couplages Ugi/réactions de Heck

D'autres groupes ont également étudié le couplage de réactions de Ugi à des réactions de cyclisation par métathèse.⁸⁴

Schreiber *et al.* ont envisagé une réaction tandem encore plus riche, en couplant une réaction de Ugi à une réaction de cycloaddition de Diels-Alder, suivie d'une réaction de métathèse. Cette méthodologie a permis la synthèse d'une structure très complexe contenant quatre cycles : deux à 5 chaînons, et deux

⁸³ (a) Gracias, V.; Moore, J.D.; Djuric, S.W. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 417. (b) Xiang, Z.; Luo, T.; Lu, K.; Cui, J.; Shi, X.; Fathi, R.; Chen, J.; Yang, Z. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 3155.

⁸⁴ (a) Krelaus, R.; Westermamann, B. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 5987. (b) Kazmaeir, U.; Hebach, C.; Watzke, A.; Maeir, S.; Mues, H.; Huch, V. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 136.

à 7 chaînons, en seulement quatre étapes, et à partir de substrats de départ très simples (Schéma I.52).⁸⁵ Cette méthode permet la synthèse de molécules structurellement très complexes et diverses.

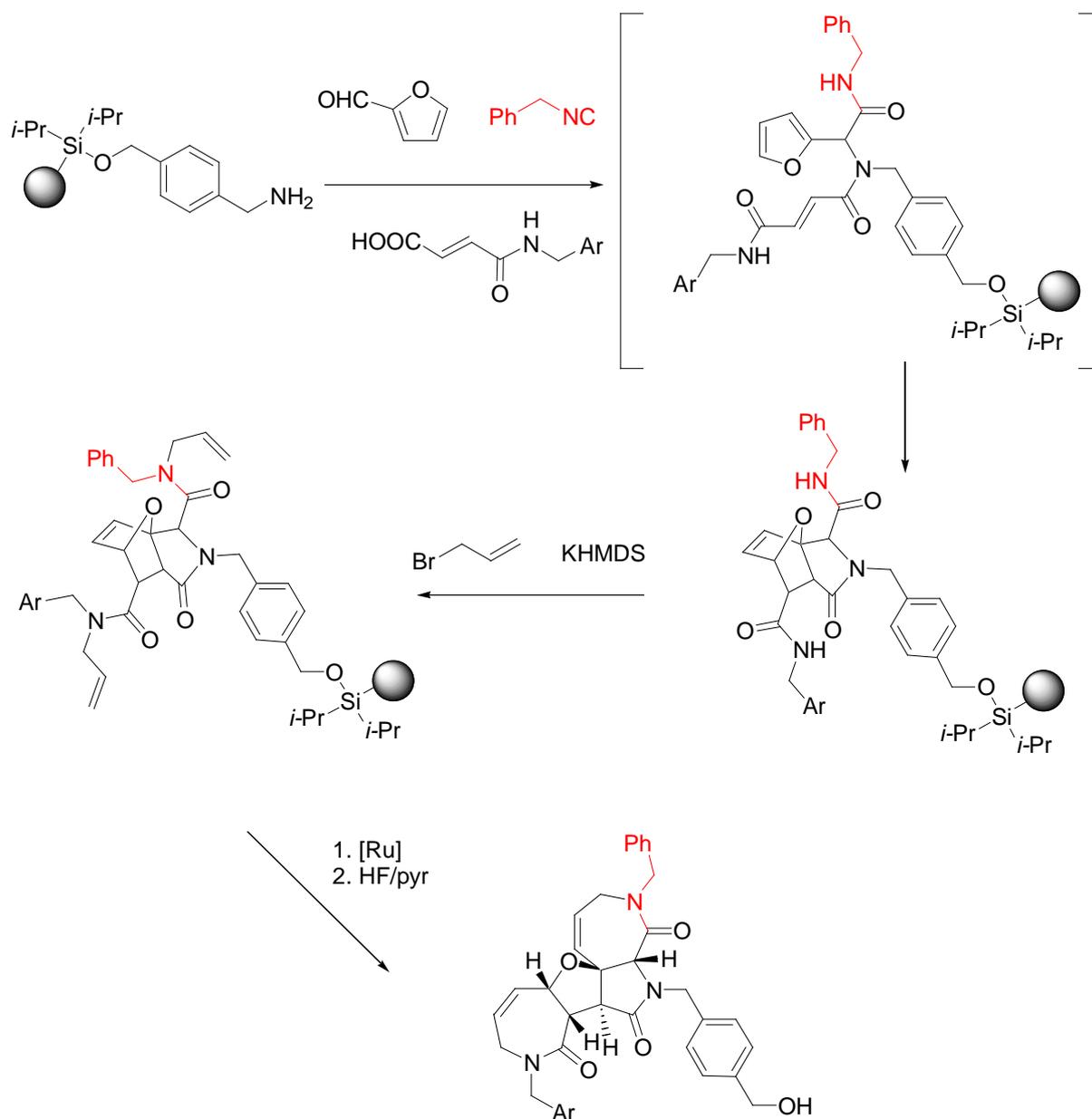


Schéma I.52. Réaction tandem Ugi/ Diels-Alder/ Métathèse (rendement total : 39%)

⁸⁵ Lee, D.; Sello, J. K.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.*, **2000**, 2, 709.

Conclusions

Nous venons d'introduire les bases bibliographiques sur lesquelles nos travaux s'appuient.

Il existe une multitude de réactions de post-condensations couplées à la réaction classique de Ugi. Ces réactions, nous l'avons vu, sont essentiellement des réactions de type ionique ou organométallique.

En effet, à notre connaissance, nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'applications directes de réactions *radicalaires* dans les post-condensations (couplage à une réaction de Ugi par exemple). Ces réactions n'ont pas ou peu été étudiées, probablement parce que ce domaine des réactions multicomposant est resté longtemps réservé aux applications industrielles *pharmaceutiques*. Or l'étain et la chimie radicalaire étaient souvent associés, ce qui interdisait l'emploi de cette chimie radicalaire à base de dérivés stannylés hautement toxiques en chimie pharmaceutique.

Pour être complet dans notre étude générale bibliographique, nous devons rappeler que s'il n'existe pas de réactions de post-condensation radicalaire couplées à une réaction multicomposant de type Ugi, il existe néanmoins de nombreuses *réactions radicalaires multicomposant*. Cette nuance est importante car ce dernier domaine est extrêmement varié. Nous ne développerons pas davantage ce type de réactions car ce domaine s'éloigne de nos travaux, voici seulement deux exemples illustrant ces réactions :

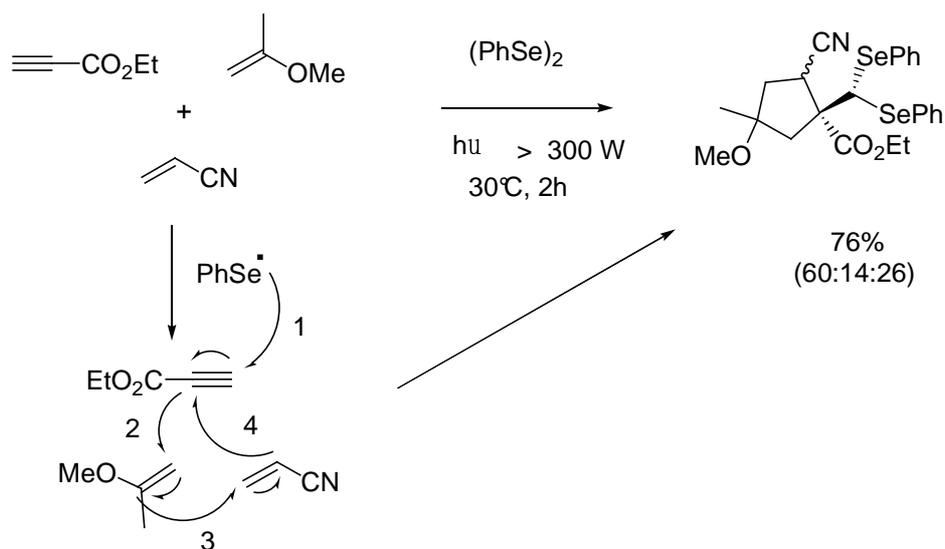


Schéma I.53. Couplage radicalaire multicomposant impliquant le diphenyl disélényde, un alcyne, et des alcènes⁸⁶

⁸⁶ Tsuchii, K.; Doi, M.; Hirao, T.; Ogawa, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, 42, 3490.

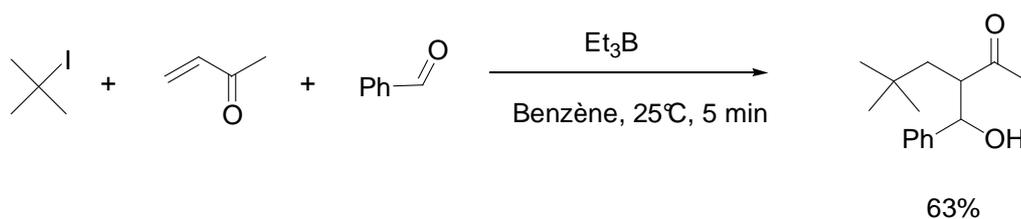


Schéma I.54. Réaction radicalaire multicomposant initiée par le système Et₃B/air⁸⁷

Nous allons à présent présenter nos travaux traitant de réactions de Ugi suivies de couplages radicalaires : ce sont des réactions de *post-condensations radicalaires associées à la réaction de Ugi*.

⁸⁷ (a) Ollivier, C.; Renaud, P. *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 3415. (b) Nozaki, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. . *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, *109*, 2547.

CHAPITRE II

REACTION DE UGI ET POST- CONDENSATIONS RADICALAIRES PAR TRANSFERT DE XANTHATES

Ce chapitre présente l'ensemble de nos travaux réalisés sur les réactions de Ugi couplées à des post-condensations radicalaires à partir de xanthates.

Nous présenterons tout d'abord une partie bibliographique consacrée à la chimie radicalaire par transfert de xanthates (Chap. II. A).

Ensuite, nous aborderons nos propres résultats en présentant les essais de cyclisations radicalaires sur des adduits de Ugi contenant un groupement xanthate ; puis nous indiquerons la particularité des cyclisations radicalaires sur des alcynes (Chap. II. B).

Une partie de ce chapitre a fait l'objet d'une publication : El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Miranda, L.D.; Vieu, E. *Tetrahedron Lett.*, « **Ugi/xanthate cyclizations as a radical route to lactam scaffolds** », **2006**, *47*, 8259.

Réaction de Ugi et post-condensations radicalaires par transfert de xanthates

A. Chimie radicalaire par transfert de xanthates : Bibliographie	...59
I. Chimie radicalaire par transfert de xanthates : généralités	...62
I.1. Principe général	...62
I.2. Méthodes de préparation des xanthates	...65
II. Applications synthétiques des xanthates : additions intermoléculaires et cyclisations radicalaires	...66
II.1. Réactions radicalaires par transfert de xanthate	...67
II.2. Réactions de cyclisations radicalaires sur des aromatiques	...70
III. Conversion du groupement xanthate	...72
Conclusions	...75
B. Cyclisations radicalaires par transfert de xanthates	...76
I. Synthèse des précurseurs Ugi-xanthates : Présentation	...76
II. Résultats expérimentaux : Vers la formation de cycles de taille « moyenne »	...77
II.1. Synthèse des précurseurs et cyclisation radicalaire	...77
II.2. Essais diastéréosélectifs	...83
III. Résultats expérimentaux :	
Vers la formation de cycles de taille « plus grande »	...86
Conclusion	...95
IV. Précurseur de Ugi contenant une <i>triple liaison</i> : Couplage radicalaire ?	...97
IV.1. Position du problème	...97
IV.2. Essais de cyclisations radicalaires	...99
IV.2.1. Cyclisations radicalaires sur des adduits de Ugi	...100
IV.2.2. Cyclisations radicalaires sur des précurseurs « modèles »	...103
IV.3. Essais de fonctionnalisation des 4-méthylène-pyrrolidin-2-ones	...107
IV.4. Essais d'additions radicalaires intermoléculaires	...109
Conclusions	...111

A. Chimie radicalaire par transfert de xanthates : Bibliographie

Introduction

Une fois générés, les radicaux peuvent former de nouvelles liaisons carbone-carbone par cyclisation ou additions intermoléculaires sur des systèmes insaturés. Toutefois, la cinétique relativement lente des processus *intermoléculaires* nécessite l'utilisation de systèmes *activés* adaptés à la polarité du radical. Si ce n'est pas le cas, selon le mode de génération du radical, un transfert d'hydrogène ou un processus d'oxydoréduction risquerait de détruire le radical avant son addition. Par exemple, l'addition d'un radical R' sur une oléfine quelconque étant beaucoup moins rapide que l'abstraction d'un hydrogène sur un hydrure stannylé (constante de vitesse 10^3 fois plus élevée), il est difficile de réaliser des additions intermoléculaires avec un système à base d'hydrure de tributylétain sans addition lente ou forte dilution (Schéma II.1).

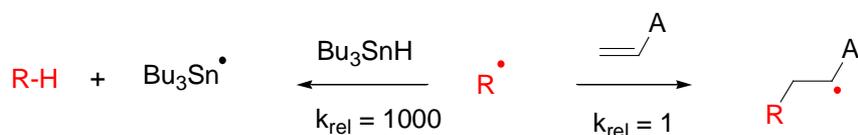


Schéma II.1. Deux processus radicalaires en compétition

Une solution ingénieuse à cette difficulté de réaliser des réactions d'additions intermoléculaires sur des oléfines non activées est basée sur la dégénérescence de l'addition d'un radical R' sur un dithiocarbonate ou xanthate.

I. Chimie radicalaire par transfert de xanthates : généralités

I.1. Principe général

Au cours du chapitre I, en introduction à la chimie radicalaire, nous avons constaté l'intérêt d'utiliser le groupement thiocarbonyle. En effet, l'addition *réversible* d'un radical sur ce groupement

fonctionnel ainsi que la rupture relativement aisée de la liaison C-S ont permis de développer une nouvelle chimie radicalaire autour des *xanthates*. Le groupe de Samir Zard est à l'origine de ces travaux.⁸⁸

La chimie radicalaire par transfert de xanthate constitue aujourd'hui une méthode permettant d'accéder à une grande variété de radicaux. Le principe général de cette chimie repose sur le mécanisme indiqué dans le schéma ci-dessous (Schéma II.2).

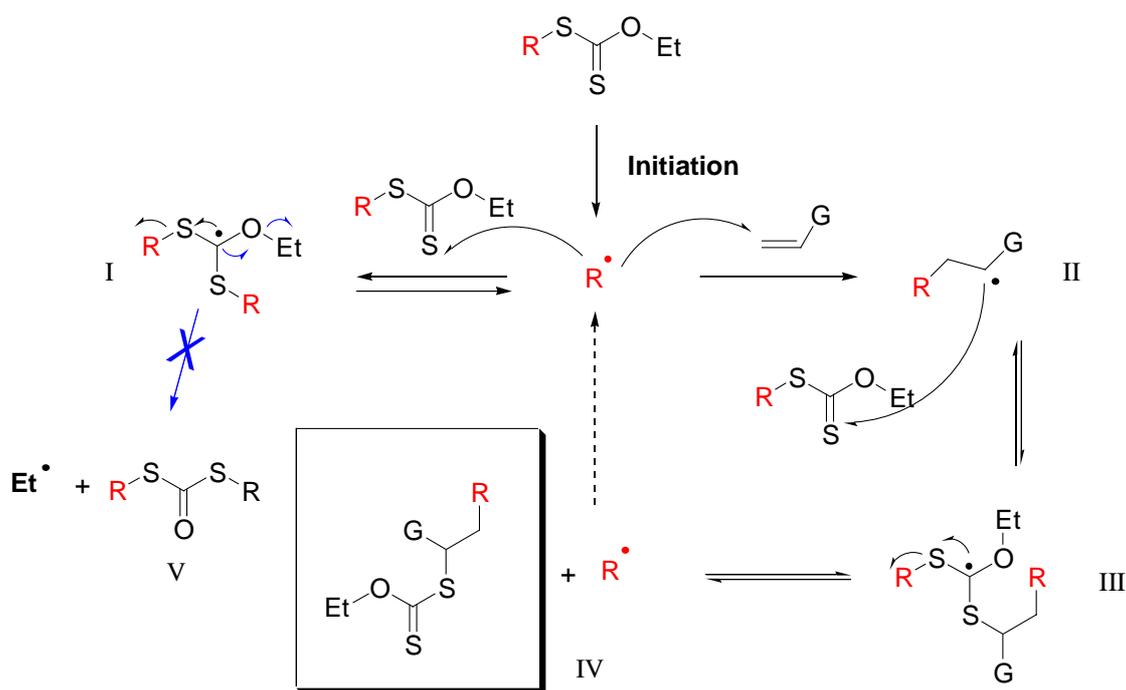


Schéma II.2. Chimie radicalaire par transfert de xanthate (Zard *et al.*)

Dans cette réaction, le radical $R\cdot$ est facilement généré par un initiateur chimique ou par photochimie. L'addition de $R\cdot$ sur l'oléfine conduit donc au radical intermédiaire (II), qui à son tour peut s'additionner sur une nouvelle molécule de xanthate, formant le radical tertiaire (III). Ce dernier peut se fragmenter afin de générer un nouveau radical $R\cdot$, propageant ainsi la chaîne radicalaire et formant le produit issu du transfert du groupement xanthate sur l'oléfine (IV).

L'autre voie possible est l'addition du radical $R\cdot$ sur le xanthate initial. Cependant cette voie est réversible et la fragmentation du côté de l'oxygène du radical intermédiaire (I) est défavorisée car elle conduirait à un radical bien moins stable que $R\cdot$ (radical éthyle très haut en énergie). Cette condition

⁸⁸ Zard, S. Z., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36, 672.

est souvent réalisée en plaçant un éthyle (utilisé couramment car il provient en général de l'*O*-éthylxanthatogénate de potassium), un groupement alkyle primaire ou encore un aryle.

La *dégénérescence* des éventuelles réactions en compétition avec l'addition souhaitée permet ainsi d'accéder à des additions de cinétique plus lente.

Cette méthode est réellement puissante : les xanthates constituent une véritable source de radicaux qui peuvent s'additionner sur des oléfines non activées, leur durée de vie étant allongée.

Gardons tout de même à l'esprit que le radical tertiaire (III) peut fragmenter vers le produit souhaité (IV) à condition que le radical II soit moins « stable » que le radical R' initial. En effet, dans le cas contraire, la chaîne radicalaire serait inefficace, nécessitant de fortes quantités d'initiateur et provoquant de nombreuses réactions secondaires.

C'est pourquoi plus la différence de stabilité entre R' et le radical II est élevée, plus le processus radicalaire sera efficace et facile à contrôler.

- Initiation radicalaire

L'initiation des réactions radicalaires par transfert de xanthates a ainsi lieu avec des radicaux carbonés *primaires ou peu stabilisés*, garantissant une addition peu réversible de l'initiateur sur le xanthate, afin que le radical R' soit généré (pour les raisons évoquées ci-dessus, l'AIBN n'est pas efficace pour la plupart des xanthates). Le peroxyde de lauroyle (DLP) est ainsi fréquemment employé (Schéma II.3), c'est un réactif de choix pour ce type de réactions (à titre indicatif, le temps de demie vie du DLP dans le benzène à T=65°C est de 10h). Outre les peroxydes, d'autres initiateurs radicalaires peuvent être utilisés, comme le système triéthylborane/oxygène ; l'amorçage peut aussi se réaliser par photochimie.

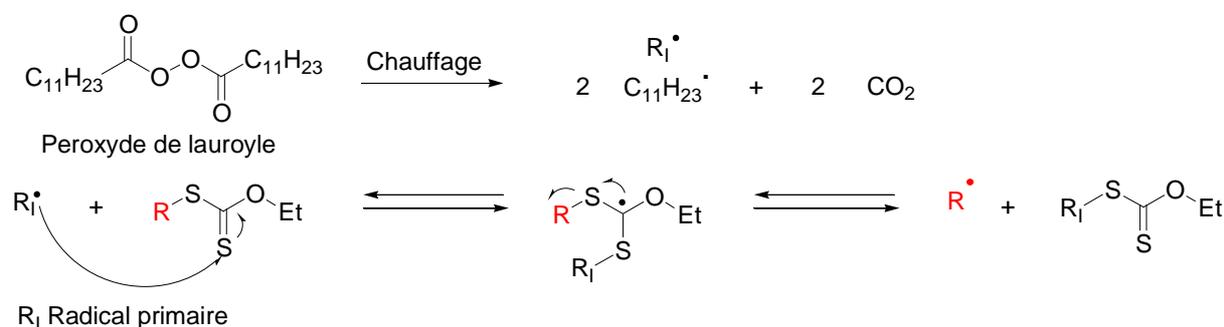


Schéma II.3. Etape d'initiation radicalaire pour un xanthate par un radical primaire (ex. DLP)

- Conclusion

Le point clef de cette chimie radicalaire par transfert de xanthate réside en l'addition *réversible et dégénérée* du radical R' sur son xanthate précurseur. Ce processus permet la création de nouvelles liaisons carbone-carbone, en réalisant efficacement des réactions intermoléculaires ou intramoléculaires. L'absence d'utilisation de métaux lourds, ainsi que la tolérance vis-à-vis de nombreux groupes fonctionnels rendent cette méthode générale et facile d'utilisation.

I.2. Méthodes de préparation des xanthates

Les xanthates peuvent s'obtenir facilement par substitution nucléophile par l'*O*-éthylxanthatogénate de potassium, réactif à la fois commercial et peu onéreux (Schéma II.4). Cette synthèse est simple à mettre en œuvre et efficace pour former des xanthates primaires ou secondaires⁸⁹. Elle permet d'obtenir un xanthate avec un substituant *éthyle* porté sur l'oxygène, nécessaire pour le type de réactions que nous avons décrit précédemment.⁹⁰

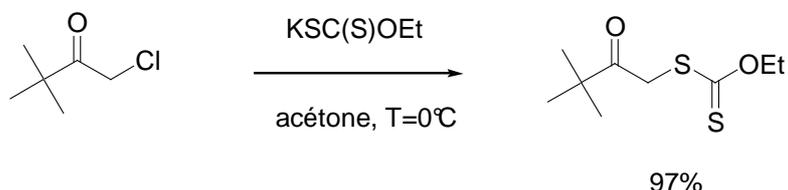


Schéma II.4. Synthèse de xanthate : substitution nucléophile par l'*O*-éthylxanthatogénate de potassium

Ce mode de synthèse, le plus couramment utilisé, est celui que nous avons suivi lors de nos travaux au laboratoire.

Une autre méthode, un peu moins directe, consiste à faire réagir un anion (par exemple un alcoolate) sur le disulfure de carbone et de piéger le thiolate intermédiaire par un iodure d'alkyle.

⁸⁹ La synthèse de xanthate *tertiaire* est en effet très difficile à réaliser par substitution nucléophile.

⁹⁰ Boivin, J.; Pothier, J.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 3701.

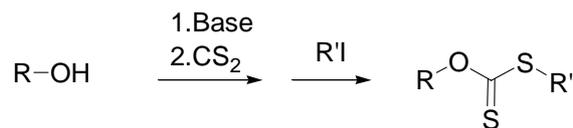


Schéma II.5. Synthèse de xanthates, méthode de Barton-McCombie

L'addition d'un carbanion sur le bis-xanthate (EtOC(S)S)₂, obtenu par oxydation du sel de xanthogénate de potassium par l'iode, permet également la formation de xanthates primaires ou secondaires.

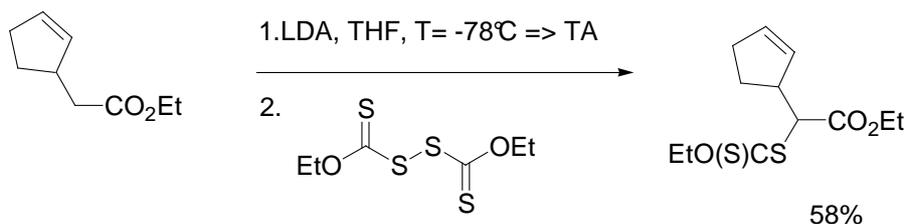


Schéma II.6. Formation de xanthates à partir du bis-xanthate⁹¹

Enfin, l'addition de l'acide xanthique sur des systèmes α,β -insaturés, comme des cétones, permet d'accéder à la synthèse de xanthates *tertiaires*.⁹² Le couplage radicalaire de ces xanthates permet de générer ensuite des centres quaternaires.

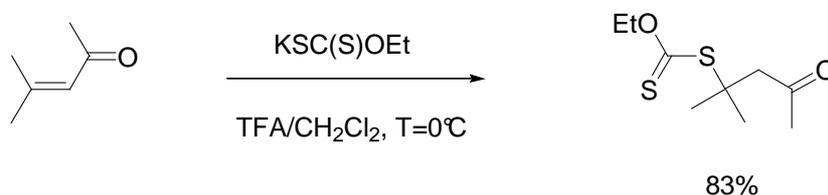


Schéma II.7. Addition de type Michaël : formation de xanthates tertiaires

II. Applications synthétiques des xanthates : additions intermoléculaires et cyclisations radicalaires

La possibilité de créer de nouvelles liaisons carbone-carbone par addition sur des *oléfines non-activées* est un moyen de réunir de nombreux groupes fonctionnels et d'accéder à des structures très diversifiées. Nous donnerons quelques exemples illustratifs dans le domaine des additions intermoléculaires et des cyclisations.

⁹¹ Maslak, V.; Cekovic, Z.; Saicic, R.N. *Synlett*, **1998**, 1435.

⁹² Binot, G.; Quiclet-Sire, B.; Saleh, T.; Zard, S. Z. *Synlett*, **2003**, 382.

Dans un premier temps, nous aborderons les réactions de transfert de xanthate, utilisant une quantité catalytique de DLP, puis nous évoquerons le cas particulier des cyclisations radicalaires sur des aromatiques.

II.1. Réactions radicalaires par transfert de xanthate

Les réactions radicalaires par *transfert de xanthate* permettent de réaliser des réactions intermoléculaires ou des cyclisations radicalaires dans lesquelles le produit final contient le groupement xanthate. Ces réactions radicalaires nécessitent une quantité *catalytique* de DLP, puisqu'il s'agit d'un processus radicalaire en chaîne (cf mécanisme réactionnel précédent, schéma II.2). De nombreux exemples ont été décrits dans la littérature. Nous donnons ici quelques exemples qui montrent à la fois la diversité des réactions possibles et la compatibilité des xanthates avec de nombreux groupes fonctionnels.

Cette chimie radicalaire à base de xanthates a notamment permis l'introduction du groupement phosphonate sur un xanthate-substrat contenant une cyclobutanone en seulement une étape. Une réaction de Wittig-Horner-Emmons conduit ensuite à des dérivés de cyclohexènes ou cycloheptènes selon les cas (Schéma II.8).⁹³

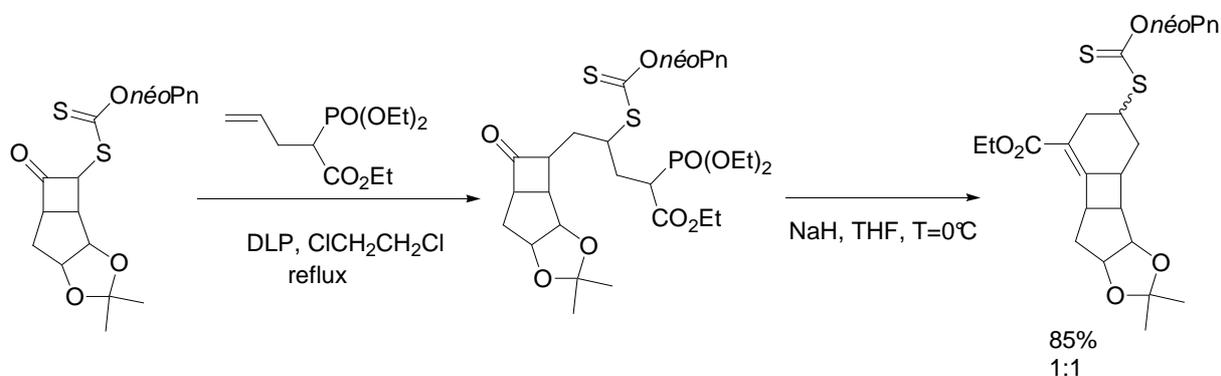


Schéma II.8. Synthèse de cyclohexènes et de cycloheptènes à partir de xanthates

En regroupant ces deux fonctions xanthates et phosphonates, en seulement deux étapes, des systèmes polycycliques complexes ont été obtenus avec des rendements élevés.

⁹³ (a) Binot, G.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Letters*, **2003**, *44*, 7703. (b) Cholleton, N.; Gillaizeau-Gauthier, I.; Six, Y.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.*, **2000**, 535.

Les xanthates peuvent également véhiculer des radicaux propargyliques, réputés difficiles à manipuler car généralement peu réactifs ; ces radicaux sont piégés par des oléfines électrophiles.⁹⁴

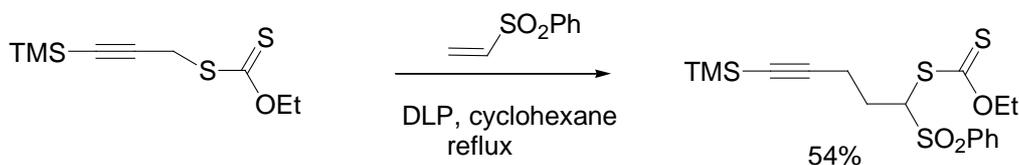


Schéma II.9. Addition intermoléculaire d'un xanthate propargylique

L'utilisation de xanthates permet d'atteindre des architectures complexes, par des assemblages rapides et convergents. Ainsi, une synthèse assez directe de *cis*-pipéridine est réalisée par l'addition d'un radical cyclopropylacétonyle sur une allylamine protégée.⁹⁰

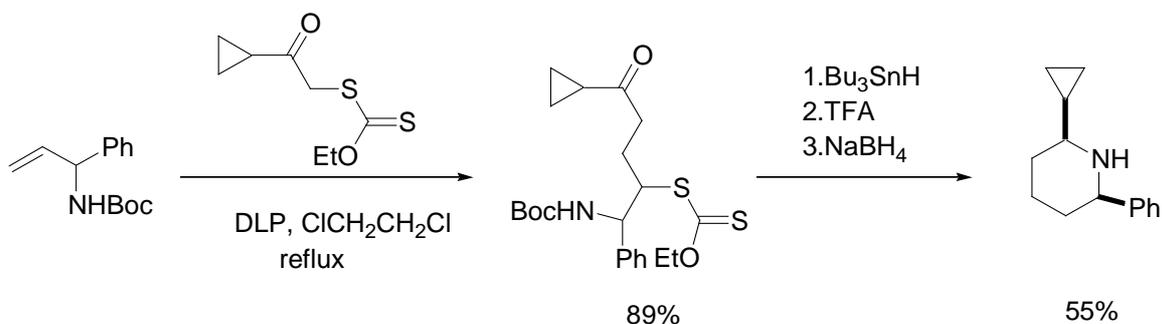


Schéma II.10. Synthèse convergente de pipéridine via un xanthate

Nous venons de voir des exemples de réactions d'additions *intermoléculaires* de xanthates ; les réactions de cyclisation par transfert de xanthates sont également possibles :

Ce processus de transfert de xanthate permet notamment de réaliser des cyclisations reconnues difficiles à réaliser en chimie radicalaire : des cycles de 4 à 7 ou 8 chaînons peuvent être ainsi synthétisés. En effet, le radical intermédiaire étant constamment régénéré, des réactions de cyclisation de cinétique plus lente peuvent quand même avoir lieu.

Par exemple, une cyclisation 8-*endo*-trig a pu être réalisée afin de former un système tricyclique complexe, représentant le squelette de la pleuromutiline.⁹⁵

⁹⁴ Denieul, M. P.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 5495;

⁹⁵ Bacqué, E.; Pautrat, F. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.*, **2002**, 4, 325.

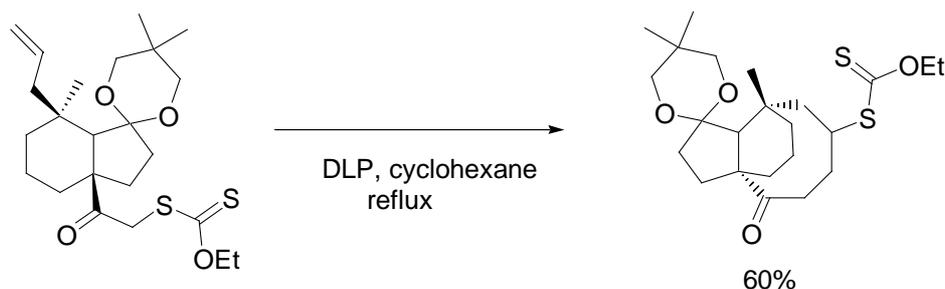


Schéma II.11. Cyclisation radicalaire 8-endo-trig

La chimie radicalaire par transfert de xanthate permet d'atteindre des structures cycliques en très peu d'étapes ; certaines synthèses totales de produits naturels ont pu être mises au point et améliorées (moins d'étapes, rendements meilleurs) en mettant en jeu une étape clef radicalaire à base de xanthates. Ceci est démontré par l'exemple présenté ci-dessous de la synthèse totale du cinnamolide.⁹⁶

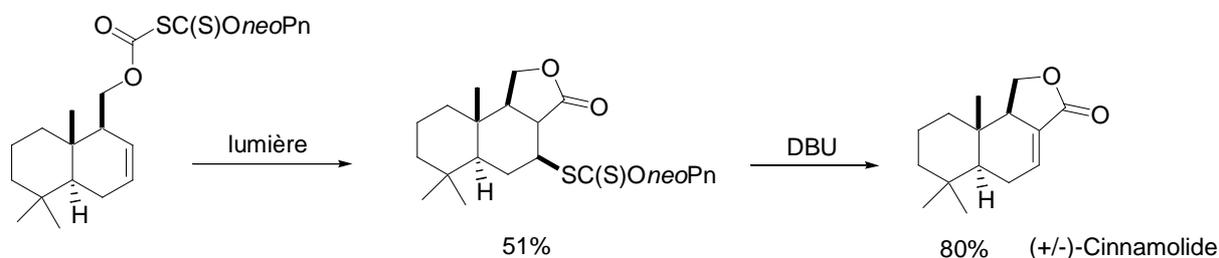


Schéma II.12. Synthèse du cinnamolide par génération d'un radical acyle *via* un xanthate

Nous avons vu que les peroxydes sont fréquemment utilisés pour initier ces additions radicalaires de xanthates mais les irradiations avec une lampe halogène peuvent tout aussi bien servir d'initiateurs radicalaires surtout lorsque l'on souhaite travailler à des températures de réaction plus basses.

Les organoboranes représentent également un moyen de réaliser des transferts de xanthate. En effet, récemment l'équipe de Zard a développé une réaction d'addition de radicaux issus de xanthates sur des époxydes vinyliques initiée par le triéthylborane.⁹⁷ Ce dernier sert à la fois d'initiateur et de piège du radical alcoyle intermédiaire (Schéma II.13).

⁹⁶ Forbes, J. E.; Saicic, R. N. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 3791.

⁹⁷ Charrier, N.; Gravestock, D.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2006**, 45, 6520.

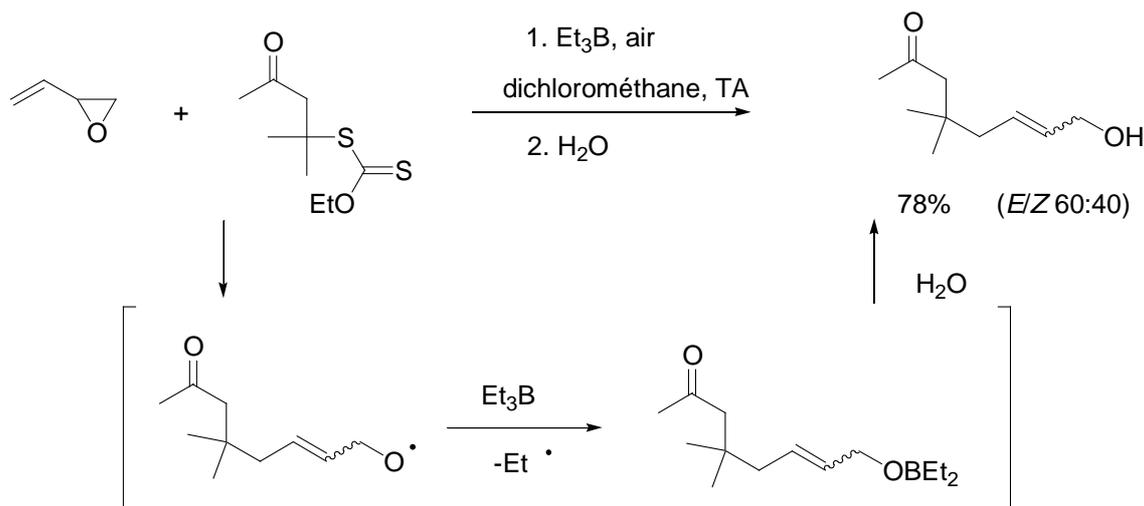


Schéma II.13. Addition de xanthate sur un époxyde vinylique via triéthylborane/O₂

II.2. Réactions de cyclisations radicalaires sur des aromatiques

Les cyclisations radicalaires sur des noyaux aromatiques sont relativement lentes pour des réactions radicalaires. Elles ont été largement décrites dans le domaine de la chimie de l'étain ou *via* des processus d'oxydoréduction (par différents métaux comme le Mn (III), le Fe(III), le Cu(II)...).

Or les xanthates sont également capables de s'additionner facilement sur des systèmes aromatiques, et ce avec des rendements élevés.

Par exemple, cette méthode permet d'obtenir facilement des indanes⁹⁸ (Schéma II.14), en utilisant lors de la deuxième étape de cyclisation sur l'aromatique une quantité *stoechiométrique* de DLP.

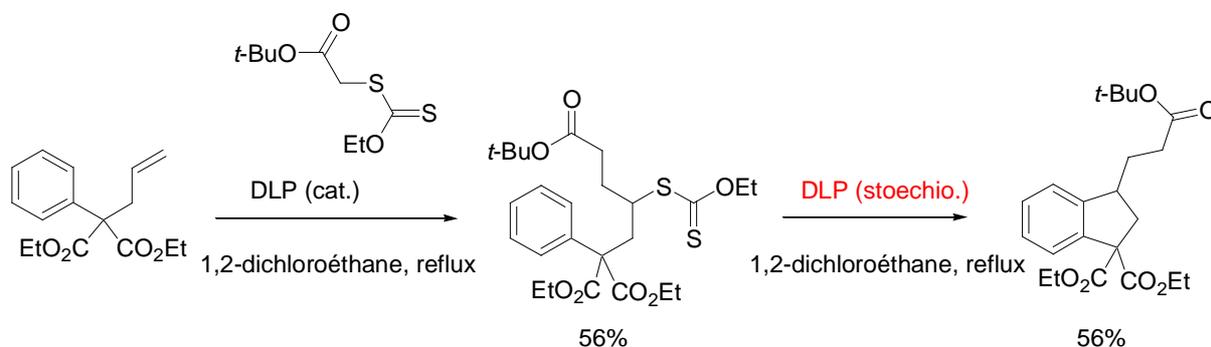


Schéma II.14. Cyclisation radicalaire sur un noyau aromatique : formation d'indanes

⁹⁸ Ly, T. M.; Quiclet-Sire, B.; Sortais, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Letters*, **1999**, 40, 2533.

Le mécanisme général de ce type de cyclisation est le suivant :

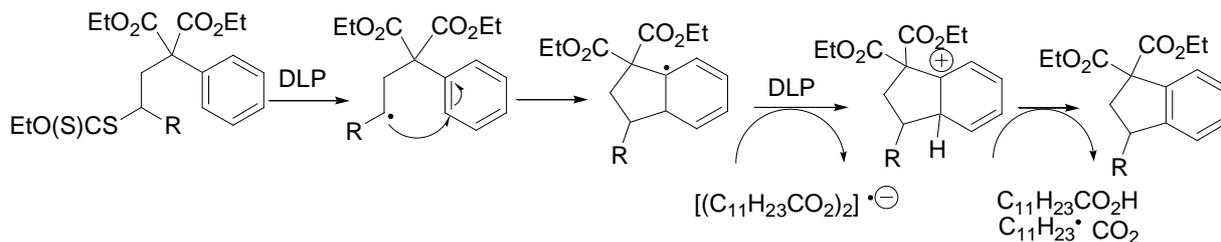


Schéma II.15. Mécanisme de la cyclisation radicalaire aromatique

Après cyclisation sur le noyau aromatique, le radical intermédiaire formé est oxydé par une molécule de DLP, puis la réaromatisation du système conduit au bicyclic. Il ne s'agit donc pas ici d'une réaction radicalaire en chaîne : le peroxyde de lauroyle doit être utilisé en *quantité stœchiométrique*.

Les xanthates peuvent également s'additionner sur des systèmes aromatiques contenant un hétéroatome, et conduire, par exemple, à des indolines.¹⁰

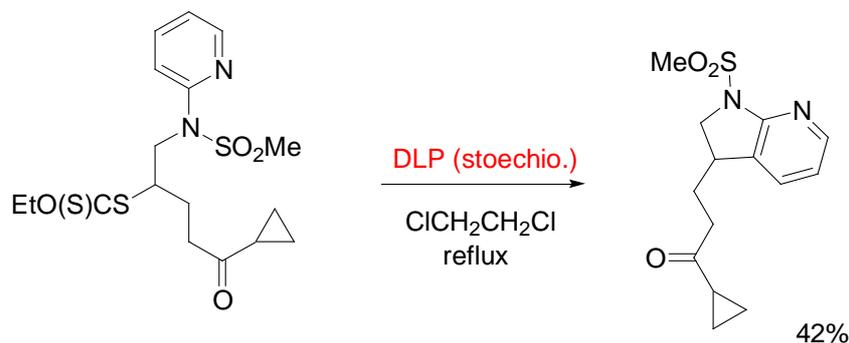


Schéma II.16. Cyclisation radicalaire aromatique, formation d'indolines

De nombreux types de structures cycliques peuvent ainsi être synthétisés comme des tétralones⁹⁹ ou encore des benzazépinones¹⁰⁰.

⁹⁹ Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Saicic, R. N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 1759.

¹⁰⁰ Kaoudi, T.; Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2000**, 39, 731.

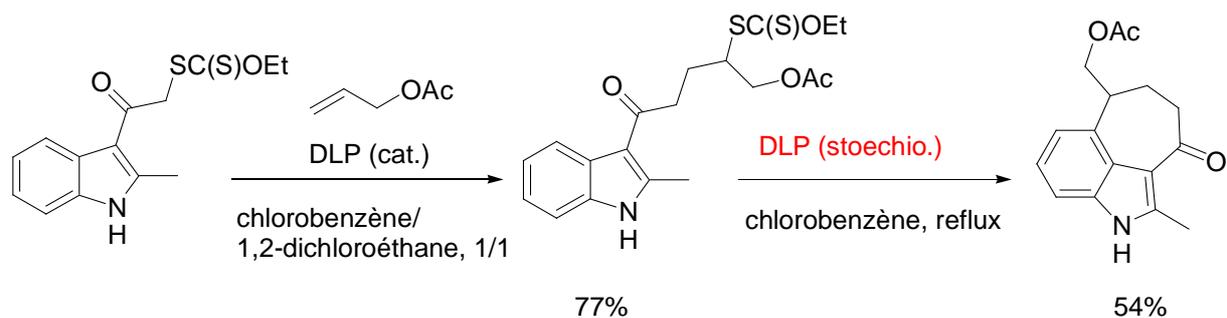


Schéma II.17. Synthèse de benzazépinones par cyclisation aromatique radicalaire

III. Conversion du groupement xanthate

Le groupement xanthate peut être réduit efficacement et rapidement par l'hydruure de tributylétain.¹⁰¹ Il peut néanmoins être réduit sans métaux lourds, en présence d'isopropanol et d'une quantité stœchiométrique de DLP. Cette réaction, qui permet d'éliminer le substituant xanthate, une fois les réactions radicalaires réalisées, a été développée par l'équipe de Zard.¹⁰²

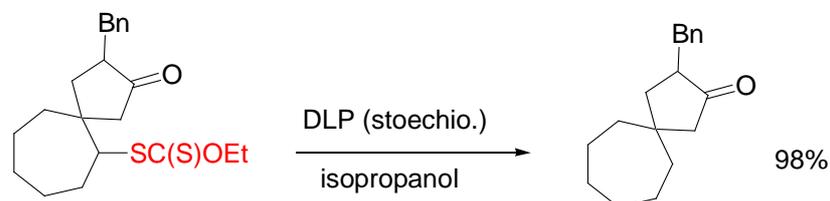


Schéma II.18. Réduction du groupement xanthate avec DLP (stoechiométrique)/isopropanol

L'isopropanol, utilisé en excès, agit en tant que donneur d'hydrogène (d'autres solvants peuvent être utilisés, comme l'éther de diisopropyle, l'acétate d'isopropyle, etc.).

Le mécanisme de cette réaction repose sur l'addition dégénérée du radical R[•] sur le xanthate précurseur. Ce radical R[•], atteignant une durée de vie allongée, peut finalement arracher un hydrogène au pied de l'isopropanol (liaison C-H(OH) plus affaiblie) et conduire à la réduction de R[•] en R-H.

¹⁰¹ Barton, D. H. R.; Crich, D.; Löbberding, A.; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1985**, 646.

¹⁰² Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 5877.

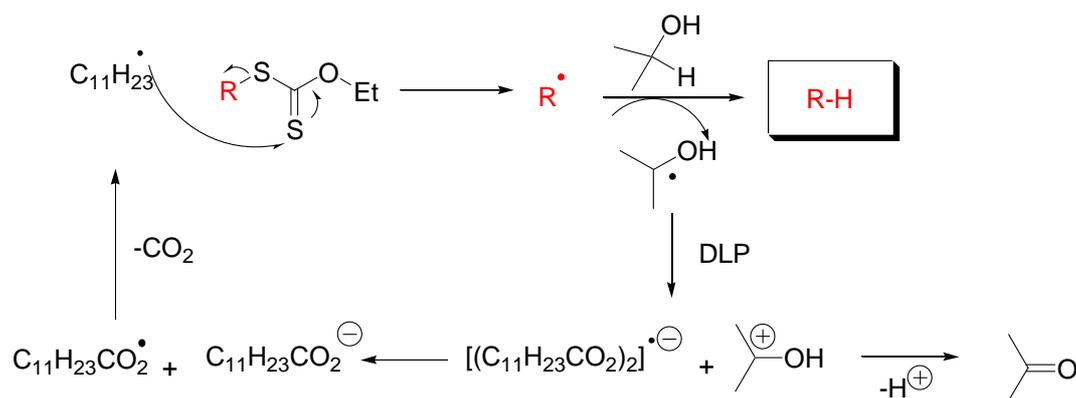


Schéma II.19. Mécanisme de réduction d'un xanthate par le système isopropanol/DLP

Le radical tertiaire intermédiaire issu de l'isopropanol est alors trop stabilisé pour propager la chaîne : il est oxydé en acétone par transfert électronique avec le DLP. Le peroxyde de lauroyle est alors un réactif, il est employé en quantité stœchiométrique, comme dans les cyclisations radicalaires aromatiques.

Nous avons déjà étudié la réaction de désoxygénation de Barton-McCombie au cours du chapitre I (Chapitre I, schéma I.11) qui utilise l'hydrure de tributylétain, réactif toxique, pour réduire des alcools en alcanes *via* la formation de xanthates. Or le groupement xanthate peut également être réduit en présence d'eau comme donneur d'hydrogène *via* une initiation radicalaire réalisée par un alkylborane.¹⁰³

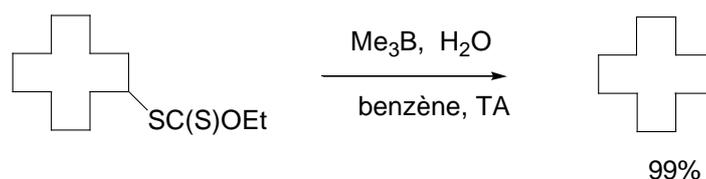


Schéma II.20. Réduction du xanthate *via* le système triméthylborane/eau

Une autre méthode efficace permettant la réduction de xanthates met en jeu des agents phosphorés. Barton a utilisé en 1992 l'acide hypophosphoreux, réactif jusqu'alors peu employé¹⁰⁴, jouant le rôle de donneur d'hydrogène dans des réductions radicalaires.¹⁰⁵ Boivin *et al.* ont utilisé cette combinaison d'acide hypophosphoreux, de triéthylamine et d'AIBN pour réduire rapidement et dans des conditions

¹⁰³ Spiegel, D. A.; Wiberg, K. B.; Schacherer, L. N.; Medeiros, M. R.; Wood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *36*, 12513.

¹⁰⁴ Kornblum a utilisé l'acide hypophosphoreux pour réduire des radicaux aryles, Kornblum, N. *Organic Syntheses*; Wiley: New York, **1955**, Collec. Vol. 3, p. 295.

¹⁰⁵ Barton, D. H. R.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. Cs. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 5709.

relativement douces les xanthates en alcanes correspondants (Schéma II.21).¹⁰⁶ Ils ont également montré que cette réduction est suffisamment lente pour permettre des additions intermoléculaires de xanthates sur des oléfines avant le clivage du groupement xanthate.

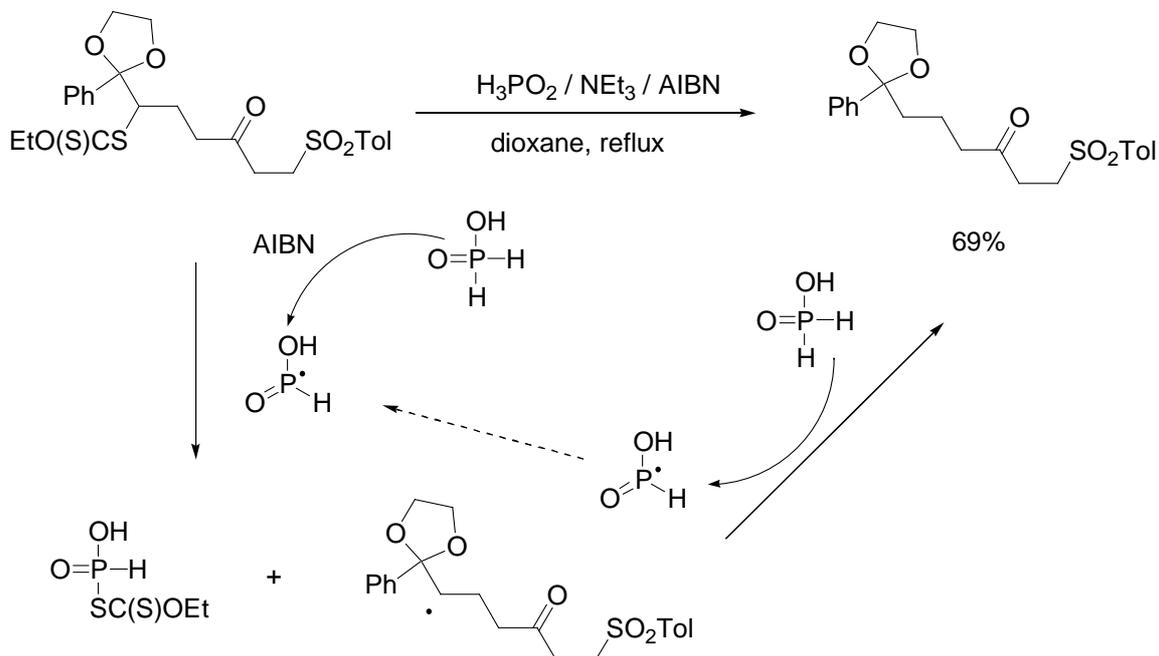


Schéma II.21. Réduction des xanthates via $\text{H}_3\text{PO}_2/\text{NEt}_3/\text{AIBN}$

Le groupement xanthate peut également être remplacé par un azoture en utilisant l'azoture d'éthyle sulfone (Renaud *et al.*).¹⁰⁷

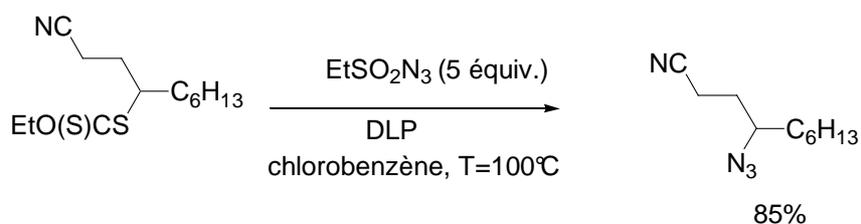


Schéma II.22. Azidation radicalaire de xanthates

D'autres transformations peuvent avoir lieu sur la fonction xanthate, comme la formation de thiols par hydrolyse basique¹⁰⁸ ou encore d'halogénures par réactions radicalaires¹⁰⁹.

¹⁰⁶ Boivin, J.; Jrad, R.; Juge, S.; Nguyen, V. T. *Org. Lett.*, **2003**, 10, 1645.

¹⁰⁷ Ollivier, C.; Renaud, P. J. *Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 6496.

¹⁰⁸ Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 1073.

¹⁰⁹ Barbier, F.; Pautrat, F.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Synlett*, **2002**, 5, 811.

Conclusions

La chimie radicalaire des xanthates, extrêmement vaste et variée, permet de synthétiser des structures complexes par la création de nouvelles liaisons carbone-carbone de manière intramoléculaire ou intermoléculaire.

De nombreuses applications, notamment en synthèse totale, ont permis d'accéder en très peu d'étapes à des produits naturels.

Dans notre approche de couplages de réactions radicalaires à une réaction de type Ugi, nous avons ainsi voulu appliquer cette chimie radicalaire par transfert de xanthates à des substrats hautement fonctionnalisés, issus d'une réaction multicomposant.

La combinaison de ces deux types de réactions, non décrite dans la littérature, nous a permis d'accéder efficacement et de manière convergente à des structures hétérocycliques variées. C'est dans ce cadre que se situent nos travaux.

B. Cyclisations radicalaires par transfert de xanthates¹¹⁰

Dans la présentation générale précédente, nous avons pu constater les nombreux avantages de la chimie radicalaire par transfert de xanthates. Ce processus permet de réaliser des transformations radicalaires même sur des accepteurs radicalaires non activés. Ce système permet en outre d'être utilisé en milieu non dilué ; enfin, les xanthates sont des composés à la fois stables et facilement manipulables.

Nous avons souhaité réaliser des couplages radicalaires sur des précurseurs facilement accessibles et modulables, que sont les adduits issus d'une réaction multicomposant de Ugi.

Dans un premier temps, nous allons présenter la synthèse de ces précurseurs, puis nous exposerons nos essais et nos résultats de chimie radicalaire à base de xanthates.

I. Synthèse des précurseurs Ugi-xanthates : Présentation

Les réactions de post-condensations radicalaires étant très peu exploitées sur les substrats de type Ugi, notre but a été de tester des réactions de cyclisations radicalaires par transfert de xanthates sur ces substrats de Ugi.

Afin d'intégrer un groupement xanthate aux précurseurs de Ugi, nous avons tout d'abord envisagé de former l'acide éthoxythiocarbonylsulfanyl-acétique **II.1**, acide contenant la fonction xanthate. Cet acide, mis en réaction avec une amine, un composé carbonylé et un isonitrile, conduit aux précurseurs de Ugi suivants :

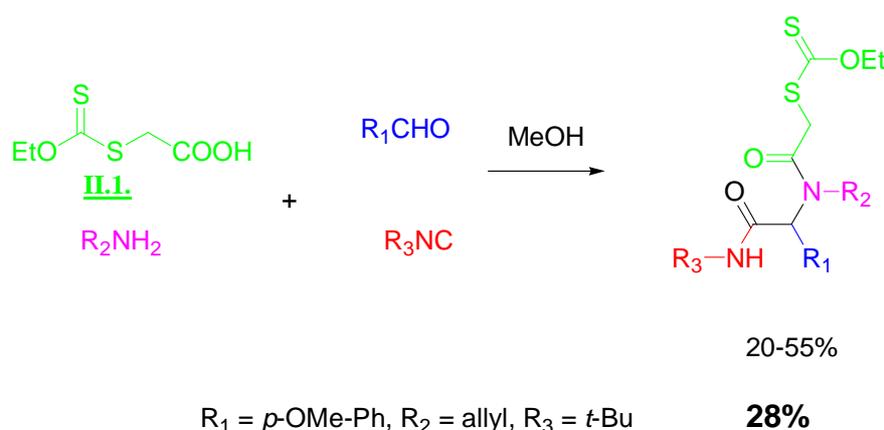


Schéma II.23. Synthèse des précurseurs de Ugi

¹¹⁰ Ces travaux ont été effectués en collaboration avec l'équipe du docteur Luis Demetrio Miranda, professeur à la UNAM (Instituto de Quimica, Universidad Nacional Autonoma de Mexico), à Mexico city.

Cependant, les rendements de cette réaction de Ugi étaient assez modérés, pouvant aller jusqu'à 55% dans les meilleurs cas (cas où l'imine avait été préformée). La fonction thiocarbonyle peut en effet perturber la réaction à quatre composants en interagissant avec l'un des substrats.

Nous avons finalement mis au point une méthode plus efficace et plus pratique à mettre en œuvre : la réaction de Ugi a été réalisée à partir de l'acide chloroacétique, d'une amine, d'un composé carbonylé et d'un isonitrile en solution dans le méthanol (1 M) ; une fois que l'adduit est formé, un équivalent de sel de xanthogénate de potassium est ajouté au milieu réactionnel, dans le même pot.

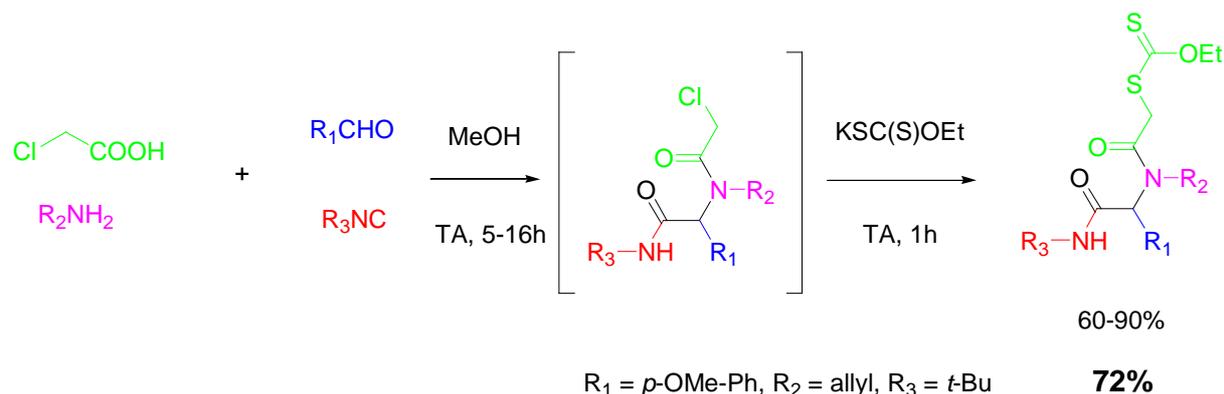


Schéma II.24. Synthèse des précurseurs de Ugi : réaction en un seul pot à 5 composants

Ce processus permet de synthétiser les précurseurs de Ugi souhaités *en un seul pot*, de façon très simple, en mélangeant cinq composants à température ambiante. L'intermédiaire de Ugi chloré n'est pas isolé : la deuxième étape qui consiste à ajouter le sel de xanthogénate de potassium est une substitution nucléophile qui a lieu rapidement dans le milieu réactionnel ; les rendements globaux sont élevés (de 60 à 90%).

Il suffit donc d'utiliser une oléfine comme l'un des composants de la réaction de Ugi afin de réaliser des réactions de cyclisations radicalaires, la fonction xanthate étant placée sur la partie acide carboxylique. L'oléfine peut être a priori introduite sur l'amine, le composé carbonylé ou bien sur l'isonitrile, selon la taille et la nature du cycle que l'on souhaite former.

II. Résultats expérimentaux : Vers la formation de cycles de taille

« moyenne »

II.1. Synthèse des précurseurs et cyclisation radicalaire

Un des moyens les plus simples de synthétiser les précurseurs de Ugi avec une oléfine a été d'utiliser l'allylamine, amine commerciale.

L'ensemble des adduits synthétisés avec l'allylamine sont rassemblés dans le tableau ci-dessous. Ils ont été réalisés à partir d'acide chloroacétique et de sel de xanthogénate de potassium.

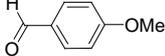
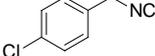
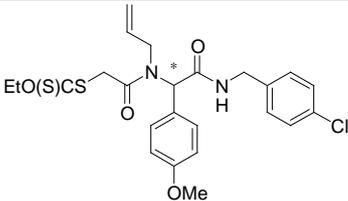
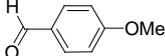
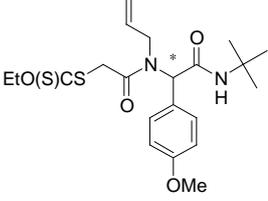
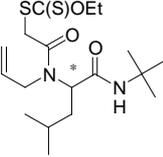
Composés carbonylés	Isonitriles	Adduits de Ugi synthétisés	Rendements
			70%
II.2.			
			72%
II.3.			
			63%
II.4.			

Tableau II.1. Synthèse des précurseurs de Ugi

Ces précurseurs, obtenus avec des rendements élevés, ont été préparés facilement, en mélangeant les cinq réactifs de départ dans un même pot.

Les cyclisations radicalaires ont été réalisées en ajoutant une quantité catalytique de DLP (10%, puis 5% toutes les 90 minutes) au substrat de Ugi en solution dans le 1,2-dichloroéthane ; ce mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant environ 3h. Les résultats de ces cyclisations sont rassemblés dans le tableau II.2 suivant.¹¹¹

¹¹¹ El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Miranda, L.D.; Vieu, E. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 8259.

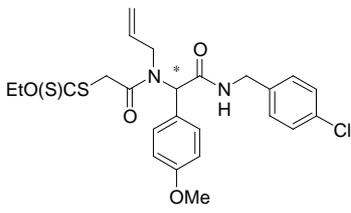
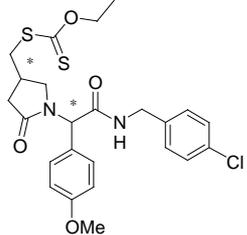
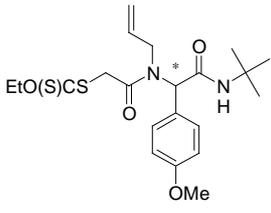
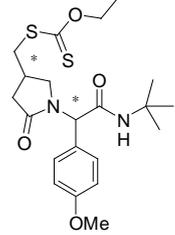
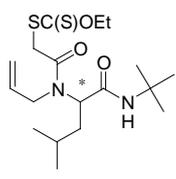
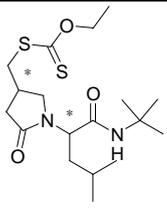
Substrats de Ugi	Produits cyclisés	Rendements	rd
 <p>II.2.</p>	 <p>II.5.</p>	60%	1:1
 <p>II.3.</p>	 <p>II.6.</p>	63%	1:1
 <p>II.4.</p>	 <p>II.7.</p>	70%	1:1

Tableau II.2. Résultats de cyclisations radicalaires sur les adduits de Ugi

Comme l'indique le tableau de résultats précédent, ces cyclisations radicalaires par transfert de xanthate se réalisent avec des rendements relativement élevés (60 à 70%). En outre, comme observé classiquement dans les réactions radicalaires, ces réactions radicalaires ne *sont pas diastéréosélectives* : les deux diastéréoisomères sont obtenus avec un ratio de 1:1.

Ensuite, nous nous sommes intéressés à la synthèse des cycles à six chaînons. Plusieurs méthodes sont envisageables pour préparer des précurseurs de Ugi convenables.

Nous avons pensé dans un premier temps synthétiser un xanthate adéquat à intégrer parmi les 4 composants de la réaction de Ugi

Rappelons que l'addition conjuguée de l'acide xanthique est possible sur des accepteurs de Michaël (travaux de Kreutzkamp *et al.*, 1970).¹¹² Ces travaux ont été repris par l'équipe de Zard qui a montré que les additions conjuguées d'acide xanthique étaient possibles sur des composés carbonyles α,β -insaturés.⁹²

Ainsi, nous avons préparé le xanthate **II.8** quantitativement, à partir de l'aldéhyde cinnamique. Les conditions optimisées sont indiquées sur le schéma ci-dessous (Schéma II.25). L'acide xanthique (qui se décompose facilement en disulfure de carbone et éthanol) est généré *in situ* par réaction acido-basique du sel de xanthogénate de potassium avec l'acide acétique¹¹³ présent dans le milieu.

Nous avons également préparé le xanthate **II.9** selon le même processus.

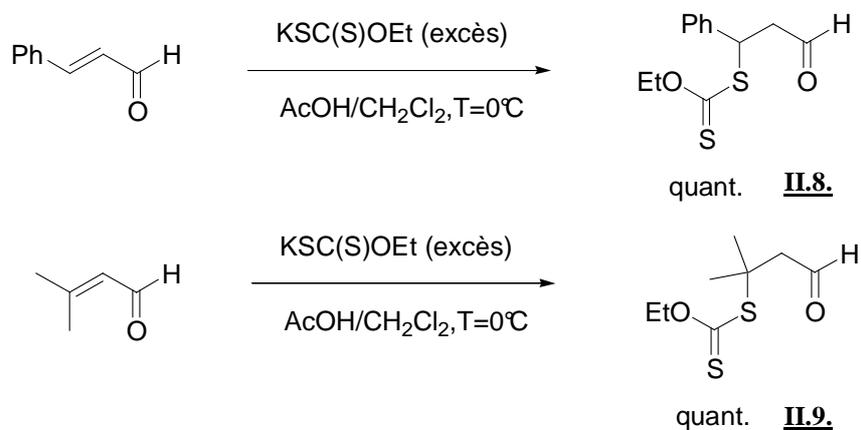


Schéma II.25. Préparation de xanthates par addition conjuguée

Ces xanthates, mis en réaction avec l'allylamine, un isonitrile et un acide carboxylique, nous auraient permis d'envisager des cyclisations radicalaires de type 6-*exo*. (Schéma II.26). En effet, à partir du précurseur II.10, le radical tertiaire formé au pied du xanthate par initiation avec du DLP aurait pu s'ajouter sur l'oléfine selon un mode 6-*exo*.

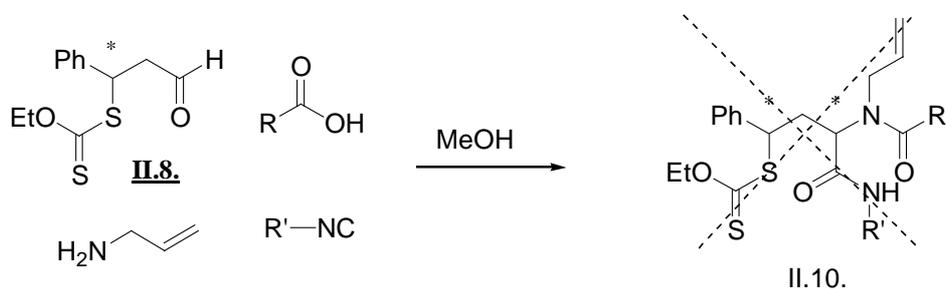


Schéma II.26. Essai de couplage multicomposant de type Ugi

¹¹² Kreutzkamp, N.; Peschel, H. *Pharmazie*, **1970**, 25, 322.

¹¹³ Des essais effectués dans l'acide trifluoroacétique (10 équiv.) n'ont donné aucun résultat.

Cependant, ni le xanthate **II.8** ni le xanthate **II.9** n'a réussi à être couplé selon une réaction de Ugi. Nous avons réalisé plusieurs essais sur ces deux xanthates, en faisant varier à la fois l'isonitrile (*tert*-butylisonitrile, cyclohexylisonitrile, benzylisonitrile) et l'acide carboxylique (acide acétique, acide trichloroacétique, etc), en essayant de préformer l'imine intermédiaire, mais aucun des deux xanthates n'a pu être couplé avec les autres composants. Après purification, nous avons observé soit des produits dégradés, soit des produits de départ intacts.

Ainsi, nous nous sommes tournés vers d'autres méthodes en vue de synthétiser un précurseur de Ugi pouvant former, en conditions réactionnelles radicalaires, des cycles à six chaînons.

Nous avons voulu ainsi former une imine *N*-homoallylée par allylation de l'imine **II.11**, formée facilement à partir de la glycine éthyl-estérifiée.

Cependant, les essais d'allylation par le bromure d'allyle n'ont pas abouti, et ce dans diverses conditions basiques (KOH, NaOH, EtONa, etc.).

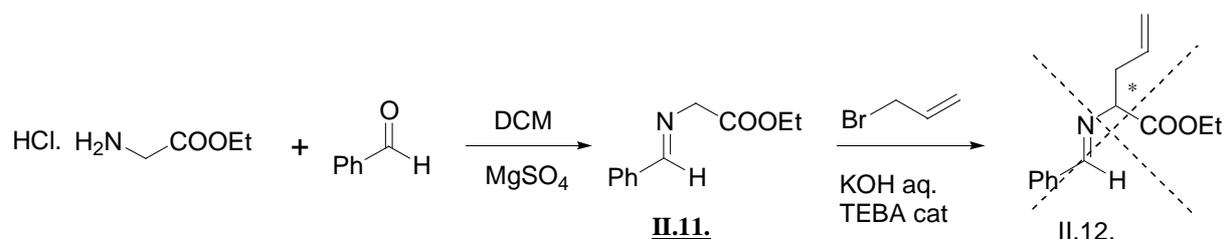


Schéma II.27. Essai d'allylation d'une imine

En outre, ce précurseur éventuel (II.12) aurait présenté l'inconvénient de posséder un centre asymétrique, compliquant les structures éventuelles en cas de synthèse de précurseur de Ugi puis cyclisation radicalaire réussie (3 centres asymétriques sur la molécule cyclisée potentielle).

Finalement, l'homoallylamine n'étant pas une molécule commerciale, une façon pratique d'obtenir des imines contenant le groupe *N*-homoallyle est de réaliser une réaction tandem de Staudinger/aza-Wittig, à partir du bromure d'homoallyle, via la formation de l'azide correspondant.¹¹⁴

¹¹⁴ Revue sur les iminophosphoranes : Molina, P.; Vilaplana, M. J. *Synthesis*, **1994**, 1197.

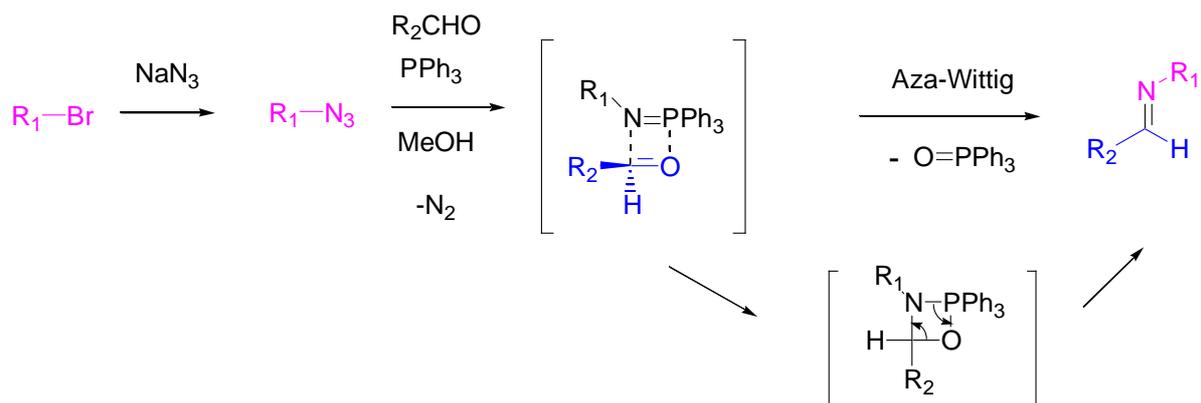


Schéma II.28. Stratégie de la réaction tandem Staudinger/aza-Wittig

Parallèlement à nos travaux, Overkleeft *et al.* ont décrit un procédé permettant d'accéder à des adduits de Ugi homoallylés, *via* cette méthode.¹¹⁵

Les conditions que nous avons mises au point afin de réaliser ce procédé tandem sont résumées dans le schéma suivant (Schéma II.29).

L'avantage de ce procédé est que tout est réalisé dans le même pot : un équivalent de sel d'azoture de sodium est ajouté au bromure d'homoallyle en solution dans du DMSO ; après 16h de chauffage à 60°C, du méthanol est ajouté ainsi qu'un équivalent de triphénylphosphine et de benzaldéhyde. Ce mélange réactionnel est chauffé à 60°C pendant 15h puis sont additionnés le cyclohexylisocyanure et l'acide éthoxythiocarbonylsulfanyl-acétique **II.1** L'adduit de Ugi **II.13** est alors obtenu après chauffage du milieu réactionnel, avec 64% de rendement global, à partir du bromure d'homoallyle.

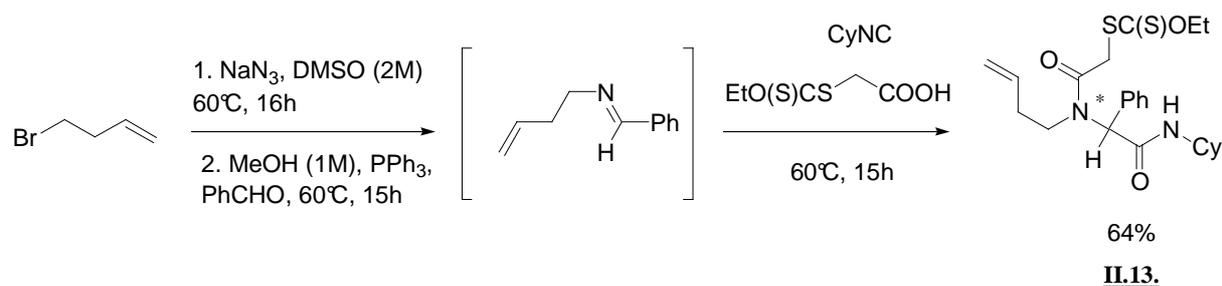


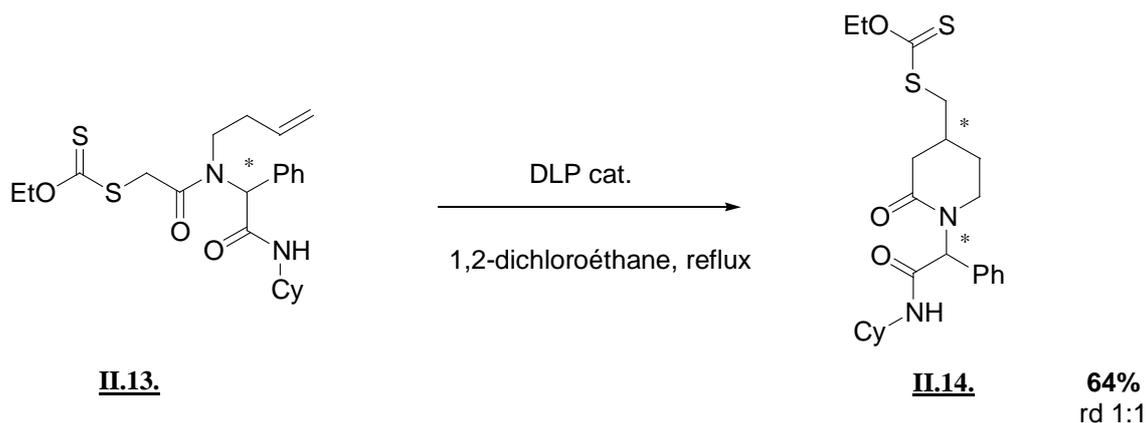
Schéma II.29. Synthèse du précurseur de Ugi **II.10** via la réaction de Staudinger/aza-Wittig

Ce processus est très pratique à mettre en œuvre car dans ce procédé optimisé, les intermédiaires réactionnels n'ont pas besoin d'être isolés.

¹¹⁵ Timmer, M. S. M.; Risseuw, M. D. P.; Verdoes, M.; Filipov, D. V.; Plaisier, J. R.; van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S.; van Boom, J. H. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 177.

Notons que nous avons aussi tenté la réaction à partir de l'acide chloroacétique, qui nécessitait ensuite l'introduction d'un équivalent de sel de xanthogénate de potassium, mais de manière surprenante, le couplage de Ugi n'avait alors pas lieu ou bien le produit souhaité n'était obtenu qu'à l'état de traces.

La réaction de cyclisation radicalaire a ensuite lieu sur l'adduit de Ugi ainsi synthétisé avec une quantité catalytique de DLP, dans le dichloroéthane à reflux et permet d'obtenir la pipéridinone **II.14** attendue avec 64% de rendement, sous forme de deux diastéréoisomères obtenus dans un rapport 1:1.



Parallèlement à ces travaux autour des cyclisations radicalaires, nous nous sommes intéressés à la diastéréosélectivité de ces réactions.

II.2. Essais diastéréosélectifs

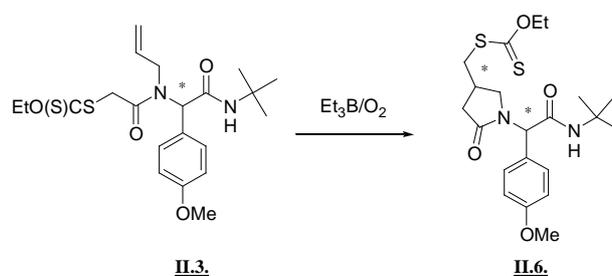
Les réactions de cyclisations radicalaires précédentes ne sont pas diastéréosélectives, le rapport de diastéréoisomères obtenus est systématiquement autour de 1:1.

Nous avons donc essayé d'induire une diastéréosélectivité dans ces réactions de cyclisations radicalaires en ajoutant un acide de Lewis, et en réalisant la réaction à température ambiante ou à froid.

Les réactions précédentes peuvent en effet avoir lieu également dans le 1,2-dichloroéthane, à 0°C ou à température ambiante avec du triéthylborane (un équivalent) en présence d'oxygène (réaction laissée à l'air libre ou bien injection d'air dans le milieu réactionnel). En général, les rendements obtenus alors sont moins élevés qu'avec le système DLP/chauffage à reflux.

Plusieurs acides de Lewis ont ainsi été testés (cf résultats tableau II.3.). Les essais ont été réalisés sur le substrat **II.3** pour lequel les deux diastéréoisomères du produit cyclisé **II.6** sont bien distinguables en RMN du proton.

En effet, plusieurs groupes, comme l'équipe de Enholm ou de Sato, ont utilisé l'addition d'un acide de Lewis pour rendre une réaction radicalaire stéréosélective ou diastéréosélective.¹¹⁶



Solvants	Acides de Lewis	Température	Rendements des 2 diastéréoisomères	rd
1,2-dichloroéthane	--	-78°C	--	--
1,2-dichloroéthane	--	0°C	45%	1:1
1,2-dichloroéthane	--	TA	43%	1:1
1,2-dichloroéthane	AlMe ₃ (1 équiv.)	0°C	40%	1:1.2
1,2-dichloroéthane/MeOH	Mg(ClO ₄) ₂	TA	35%	1:1.4
THF	Mg(ClO ₄) ₂	TA	42%	1:1.5
THF	Ni(ClO ₄) ₂	TA	40%	1:1.3
THF	Al(iPrOH) ₃	TA	46%	1:1.4
THF	Mg(OTf) ₂	TA	52%	1:1.5
THF	Yb(OTf) ₃	0°C	44%	1:1.8
THF	Yb(OTf) ₃	TA	51%	1:2

Tableau II.3. Acides de Lewis : essais d'induction diastéréosélective

De ces essais d'induction diastéréosélective dans la réaction de cyclisation radicalaire, deux conclusions sont à noter : d'une part, ces réactions radicalaires peuvent avoir lieu dans des conditions plus douces, initiée par le triéthylborane ; d'autre part, l'acide de Lewis le plus efficace semble être le *O*-triflate d'ytterbium, qui améliore le rapport des diastéréoisomères à 1:2. Nous remarquons

¹¹⁶ (a) Enholm, E. J.; Cottone, J. S. *Organic Lett.*, **2001**, 3, 3959. (b) Enholm, E. J.; Cottone, J. S.; Allais, F. *Organic Lett.*, **2001**, 3, 145. (c) Kim, K.; Okamoto, S.; Sato, F. *Organic Lett.*, **2001**, 3, 67.

également que l'abaissement de la température ne semble pas améliorer la stéréosélectivité, contrairement à ce qui est observé dans la littérature.¹¹⁷

Cependant, cette amélioration de la diastéréosélectivité a été trop peu significative pour poursuivre ces essais.

Nous nous sommes tournés alors vers la synthèse de cycles de taille plus grande.

¹¹⁷ Yang, D.; Gao, Q.; Lee, O. -Y. *Organic Lett.*, **2002**, 4, 1239.

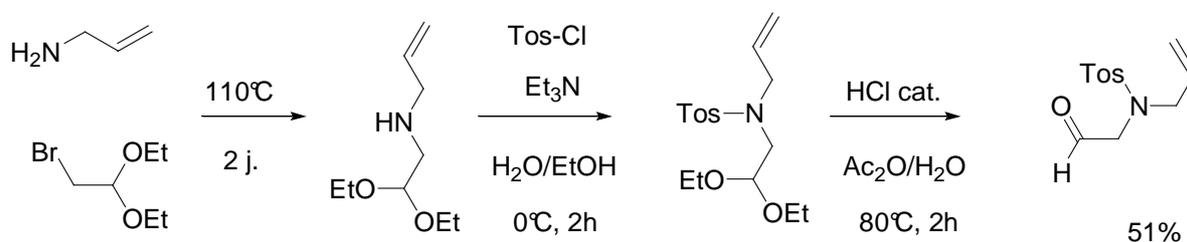
III. Résultats expérimentaux : Vers la formation de cycles de taille « plus grande »

La méthodologie par transfert de xanthates permet de synthétiser facilement des cycles de grande taille, dont les cinétiques de cyclisation sont plus lentes que dans le cas des cyclisations selon un mode 5-*exo* par exemple.¹¹⁸

Ainsi, nous avons envisagé la formation de différents précurseurs de type Ugi, permettant de réaliser par la suite des essais de cyclisations radicalaires en vue d'obtenir des cycles à 7, 8 ou 9 chaînons.

Ces précurseurs ont été synthétisés selon le mode opérationnel décrit plus haut pour la réaction de Ugi, à partir d'acide chloroacétique, suivi de l'addition de sel de xanthogénate de potassium.

La série de précurseurs suivants, rassemblée dans le tableau II.4, a été réalisée à partir de l'aldéhyde (**II.15**) que nous avons préparé selon le mode opérationnel ci-dessous :



II.15.

Schéma II.31. Préparation de l'aldéhyde *N*-Allyl-4-méthyl-*N*-(2-oxo-éthyl)-benzenesulfonamide

Le rendement global de ces trois étapes, à partir de l'allylamine, est de 51%, les intermédiaires réactionnels ne sont pas purifiés entre les différentes étapes.

¹¹⁸ Bacqué, E.; El Qacemi, M.; Zard, S. Z. *Organic Lett.*, **2004**, 6, 3671.

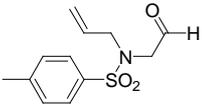
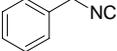
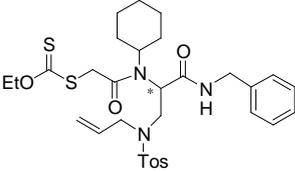
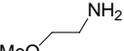
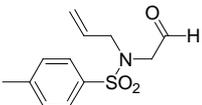
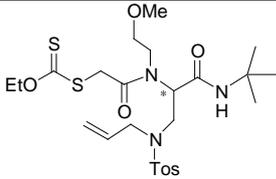
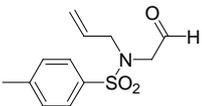
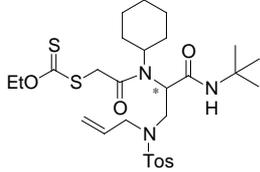
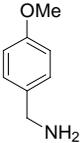
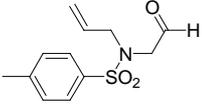
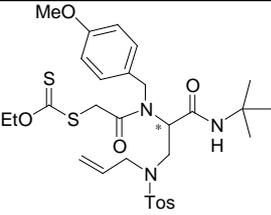
Entrée	Amines ^a	Composés carbonylés	Isonitriles	Adduits de Ugi synthétisés	Rendements
1		 II.15.		 II.16.	51%
2		 II.15.		 II.17.	70%
3		 II.15.		 II.18.	55%
4		 II.15.		 II.19.	40%

Tableau II.4. Synthèse de précurseurs de Ugi

^(a) entrée 8 : amine et *acide carboxylique* utilisés dans cette réaction de Ugi

Les adduits de Ugi synthétisés avec des rendements de 40 à 70%, **II.16** à **II.19**, nous permettaient d'envisager des réactions de cyclisations de type 8-*exo* ou 9-*endo* (Schéma II.32).

Nous avons donc réalisé des essais de cyclisation radicalaire à partir de ces substrats mis en solution dans du 1,2-dichloroéthane sec à reflux, après addition de 10% mol. de DLP au départ, puis de 5% mol. toutes les 90 minutes.

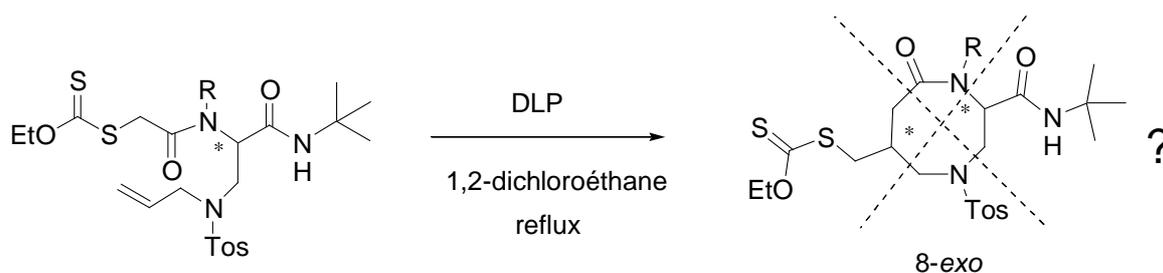


Schéma II.32. Essais de cyclisations radicalaires, exemple mode 8-*exo*

Au cours de la réaction radicalaire, les produits de départ sont consommés (suivi par CCM) et il semble se former deux nouveaux produits, de rapports frontaux assez proches, et d'abondance différente. Cependant, les diverses purifications par flash chromatographie ont conduit à des fractions contenant systématiquement des résidus de DLP, les spectres des « nouveaux produits » étaient trop complexes pour être véritablement exploitables et analysables.¹¹⁹

Il doit probablement s'agir de mélanges de plusieurs produits cyclisés non séparables, puisque dans les deux modes de cyclisations possibles, 8-*exo* ou 9-*endo*, deux diastéréoisomères peuvent, a priori, se former.

Nous avons ensuite préparé des adduits de Ugi à partir de l'isonitrile II.20, isonitrile déjà préparé au laboratoire :

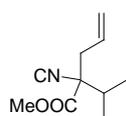


Figure II.2. Isonitrile II.20. : 2-Isociano-2-isopropyl-pent-4-énoïque méthyle ester

Nous avons donc synthétisé les précurseurs **II.21** et **II.22** à partir de cet isonitrile, avec des rendements relativement modérés (45 et 55% respectivement). Cet isonitrile possédant déjà un centre asymétrique, nous avons préparé le précurseur **II.22** à partir du formaldéhyde, sinon l'adduit de Ugi est déjà présent sous la forme de deux diastéréoisomères, difficilement séparables (cas de l'adduit **II.21**).

¹¹⁹ Si la cyclisation a en effet eu lieu, certains protons caractéristiques des cycles à 8 ou 9 chaînons se trouvent « noyés » par la « vague de DLP résiduelle » dans la gamme de 0-3 ppm en RMN ¹H.

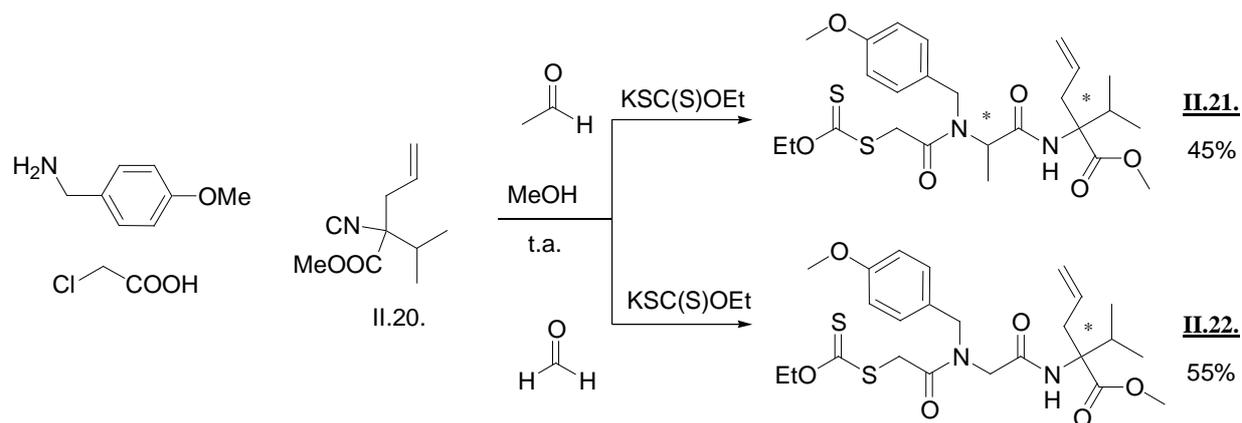


Schéma II.33. Synthèse de précurseurs de Ugi à partir de l'isonitrile II.20

Ces deux précurseurs nous ont permis de tester des cyclisations de type 9-*exo* ou 10-*endo*, avec l'oléfine terminale présente sur la partie isonitrile de l'adduit.

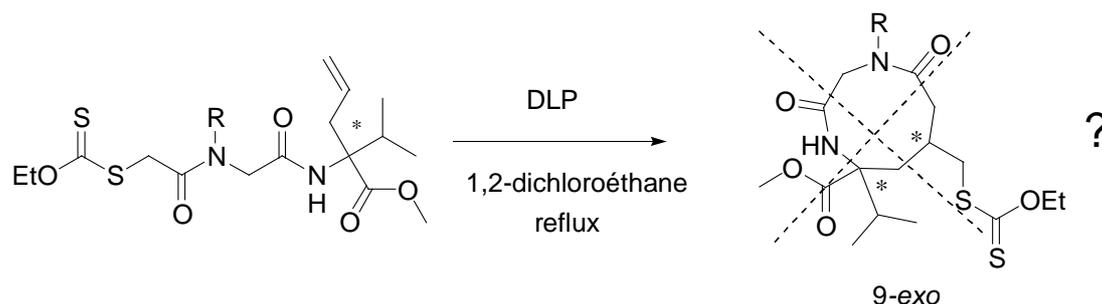


Schéma II.34. Essais de cyclisations radicalaires, exemple mode 9-*exo*

Les premiers essais réalisés, en utilisant les conditions de cyclisation radicalaire « classique », *idest* initiation par du peroxyde de lauroyle dans du 1,2-dichloroéthane, n'ont donné aucun résultat : le substrat de Ugi de départ restait intact, et en ajoutant davantage de DLP, des traces de produit réduit (fonction xanthate réduite) ont été isolées.

Or vu les substrats **II.21** et **II.22**, la cyclisation radicalaire peut en effet être difficile dans le cas d'une mauvaise conformation des deux amides, qui éloignerait le radical issu du xanthate de l'oléfine terminale. C'est pourquoi, nous avons réalisé ces essais de cyclisation avec d'autres initiateurs radicalaires, dans différents solvants, afin de chauffer à des températures plus élevées. Nous avons ainsi effectué des essais radicalaires en employant le peroxyde de di-*tert*-butyle, dans le chlorobenzène à reflux, ou encore le DLP dans le chlorobenzène à 110°C, ou d'autres initiateurs comme le peroxyde de benzoyle.

Là encore, nous avons rencontré des difficultés à éliminer le DLP résiduel... Les résultats obtenus avec les autres initiateurs radicalaires n'ont pas été plus concluants : des produits dégradés ou des dérivés de produits contenant un allyle (probablement le xanthate de départ réduit) ont été obtenus après purification.

Le précurseur de Ugi **II.23** a été préparé facilement par une réaction de Ugi à partir de la hept-5-èn-2-one, de la 2-méthoxyéthylamine et du *t*-butylisonitrile, le rendement obtenu de 50% est modéré compte tenu de la cétone moins électrophile qu'un aldéhyde. Avec ce précurseur, nous pensions étudier les cyclisations radicalaires de type 7-*exo* ou 8-*endo* (schéma II.35).

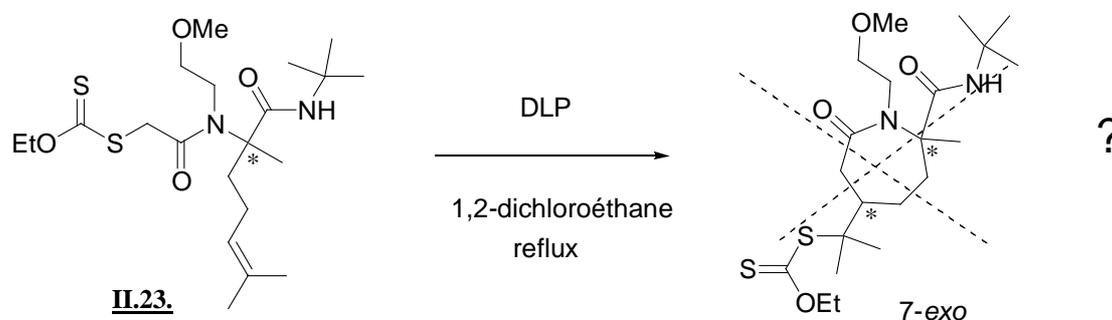


Schéma II.35. Essais de cyclisations radicalaires, exemple mode 7-*exo*

Dans cet exemple, le précurseur de départ est consommé quand il est chauffé à reflux dans le 1,2-dichloroéthane en présence de peroxyde de lauroyle ; en outre, plusieurs produits se forment et finalement, même après plusieurs purifications, nous avons obtenu uniquement des mélanges de produits complexes, dont les analyses RMN sont inexploitable.

Ensuite, l'adduit de Ugi présenté ci-dessous a été réalisé à partir d'un acide carboxylique différent des précédents (**II.24**), nous l'avons synthétisé facilement en réalisant la réaction radicalaire intermoléculaire suivante :

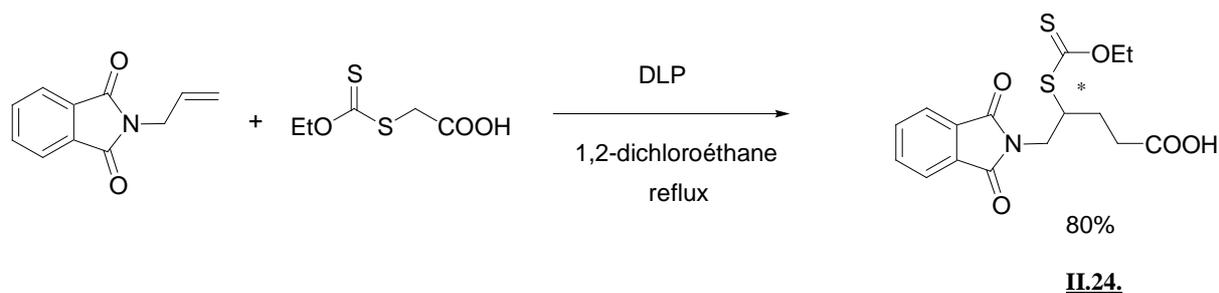


Schéma II.36. Préparation de l'acide carboxylique II.24, par couplage radicalaire intermoléculaire

Cet acide permet le couplage de Ugi indiqué dans le schéma II.37, avec un rendement de 56%. Le radical issu du xanthate de cet adduit de Ugi est moins stabilisé par rapport aux précédents adduits (radical en position alpha d'un amide, stabilisé), c'est un radical secondaire qui pourrait permettre tout de même une réaction intramoléculaire.¹²⁰ En outre, ce substrat a été obtenu simplement et pouvait donc être testé en conditions radicalaires.

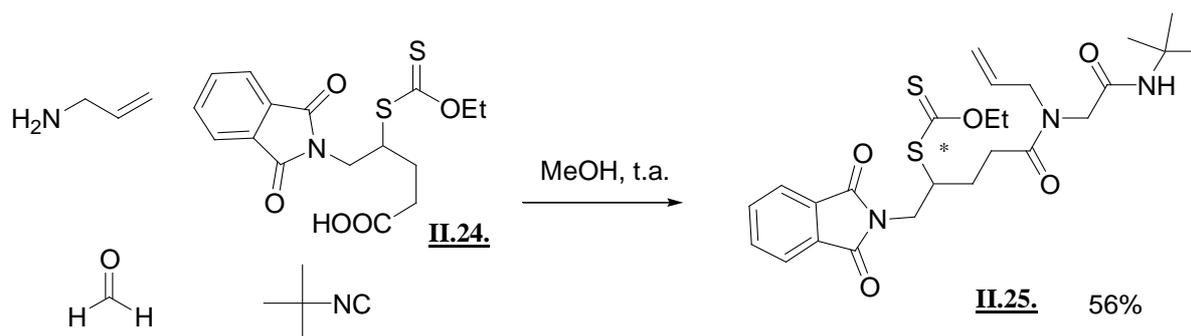


Schéma II.37. Synthèse du précurseur de Ugi avec l'acide carboxylique II.24

Ce précurseur aurait conduit, éventuellement, à la formation d'un cycle à 7 ou 8 chaînons (Schéma II.38).

¹²⁰ Zard *et al.* ont décrit des cyclisations radicalaires formant des tétralones à partir de ce type de radicaux : Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Organic Lett.*, **2002**, 4, 4345.

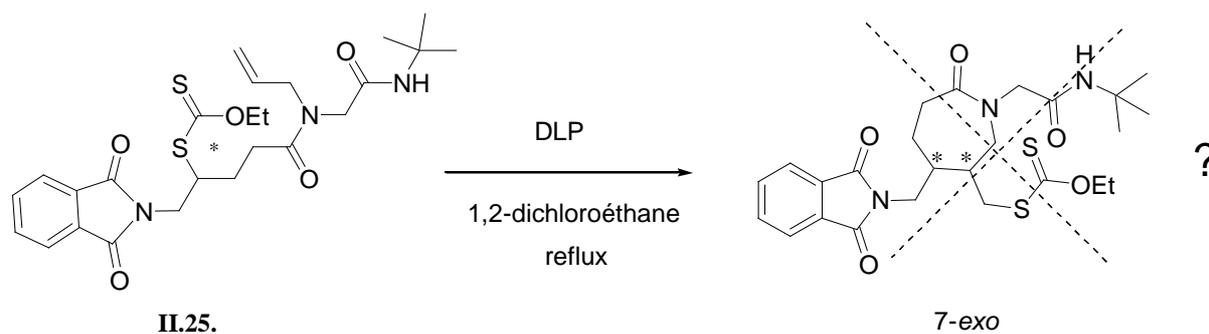


Schéma II.38. Essais de cyclisations radicalaires, exemple mode 7-exo

Cependant, les tentatives de cyclisations radicalaires de l'adduit **II.25** n'ont pas abouti. En testant plusieurs conditions réactionnelles de solvant et d'initiateur radicalaire, nous avons obtenu soit le xanthate de départ réduit à l'état de traces avec des produits de dégradation du substrat, soit le produit de départ, intact, dans les conditions radicalaires les plus douces (DLP/1,2-dichloroéthane).

Nous avons ensuite préparé les substrats **II.26** et **II.27** avec des rendements de 72 et 90% respectivement, à partir d'une réaction de Ugi utilisant le 2,2-diméthylpenténal (commercial) comme aldéhyde.

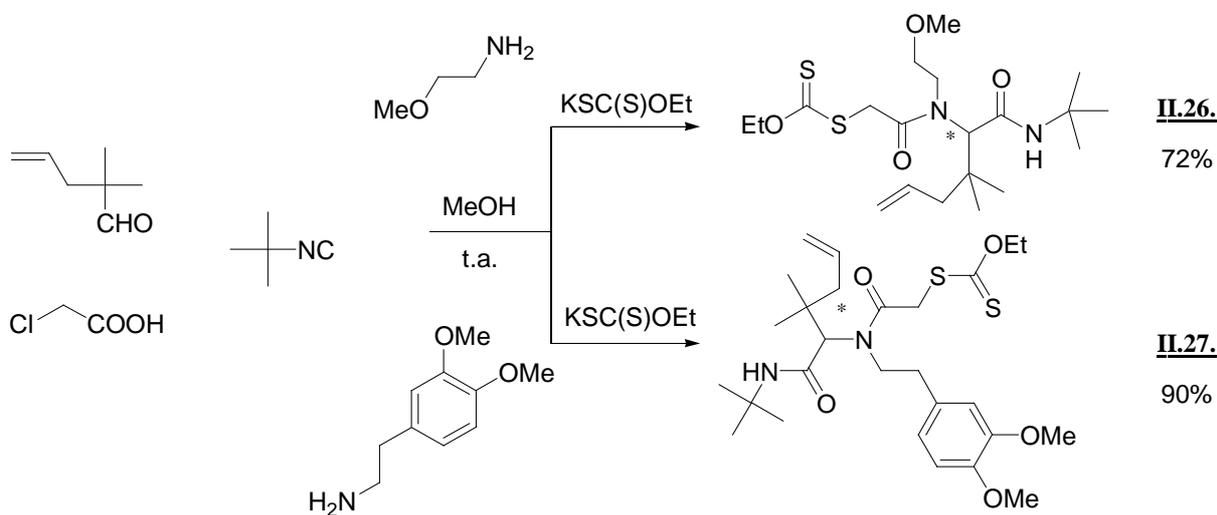


Schéma II.39. Synthèse des adduits de Ugi à partir du 2,2-diméthylpenténal

Ces deux substrats nous permettaient d'envisager des cyclisations en mode 7-exo ou 8-endo. En réalisant les essais de cyclisations radicalaires avec du peroxyde de lauroyle à reflux dans le 1,2-

dichloroéthane, nous avons obtenu uniquement le produit cyclisé issu d'une cyclisation 8-endo-trig. Aucune trace de produit issu d'une cyclisation 7-exo-trig ne fut isolée.

En outre, un seul des deux diastéréoisomères fut obtenu, les rendements de cette cyclisation conduisant à ces lactames sont de l'ordre de 40%.¹¹¹

La structure du produit 8-endo, obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère a en effet été clairement établie avec un spectre RMN ¹H montrant des couplages vicinaux pour H-2 (au pied du xanthate) avec deux atomes d'hydrogène, excluant la cyclisation selon un mode 7-exo.

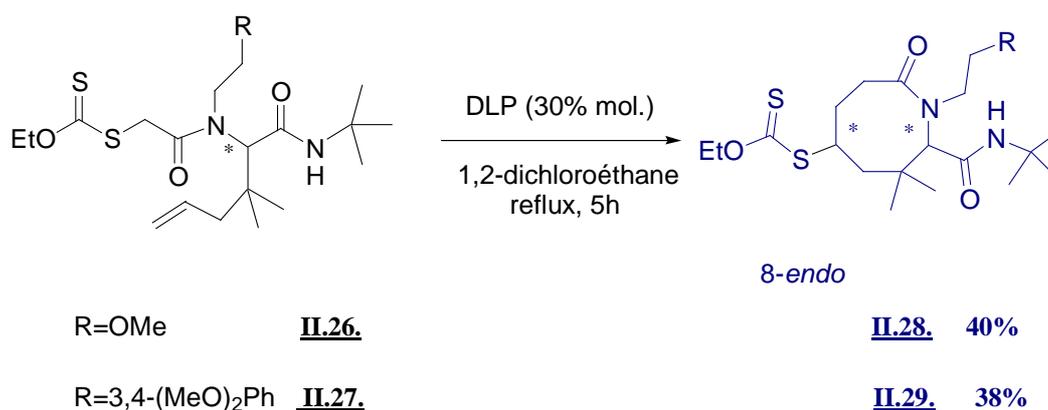


Schéma II.40. Cyclisations radicalaires en mode 8-endo

Un seul diastéréoisomère a été obtenu : on peut présumer que le radical cyclique cyclooctyle intermédiaire doit adopter une conformation particulière de par les substituants de ce lactame (substituant amide encombrant). Comme observé classiquement sur les radicaux cycliques, l'attaque du radical cyclooctyle se fait donc sur la face la moins encombrée, ce qui conduit à un seul diastéréoisomère du xanthate final.

Cette sélectivité 8-endo de la cyclisation radicalaire a par ailleurs été confirmée par la réduction du lactame à 8 chaînons **II.29.** en **II.30.** (Schéma II.41), par addition d'un équivalent d'hydrure de tributylétain (la méthode de réduction par le DLP stœchiométrique/isopropanol n'ayant pas donné de résultats clairs à cause des traces résiduelles de DLP après purification).

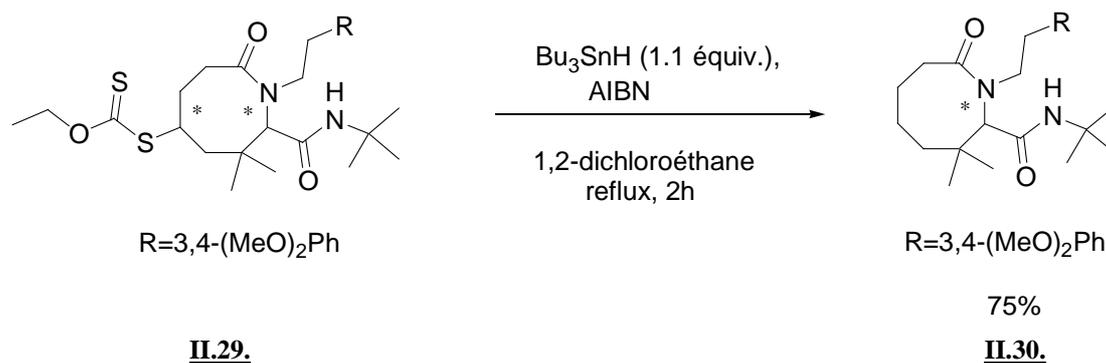


Schéma II.41. Réduction du xanthate par l'hydrure de tributylétain

L'absence d'une cyclisation de type *7-exo-trig* est compatible avec la régiosélectivité observée sur des systèmes analogues (expérimentalement ou par calculs *ab initio*).¹²¹

En effet, Speckamp *et al.* ont par exemple montré que le substrat II.31 suivant ne conduisait, en conditions de cyclisation radicalaire, qu'au mélange de produits ci-dessous, dont un seul produit cyclique, à 8 chaînons.¹²²

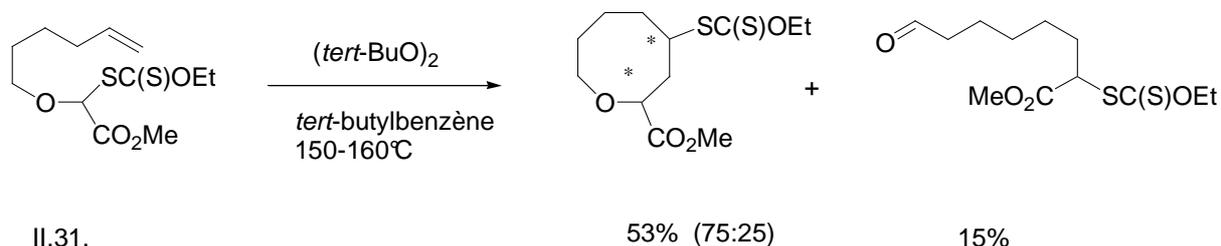


Schéma II.42. Cyclisation *8-endo-trig* par transfert de xanthate (Speckamp *et al.*)

Nous avons ensuite essayé d'améliorer les rendements de la réaction en essayant un autre initiateur radicalaire comme le di-*tert*-butylperoxyde dans le chlorobenzène, afin d'élever la température de la réaction (pour faciliter les conformations plus difficiles à atteindre), mais nous n'avons obtenu que des produits de dégradation des substrats.

¹²¹ (a) Beckwith, A. L. J.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3925. (b) Lee, E.; Yoon, C. H.; Lee, T. H.; Kim, S. Y.; Ha, T. J.; Sung, Y.-s.; Park, S.-H.; Lee, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7469. (c) Liu, L.; Chen, Q.; Wu, Y.-D.; Li, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *7*, 1539

¹²² Udding, J. H.; Giesselink, J. P. M.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1994**, *5*, 6671.

Conclusion

Cette séquence réaction de Ugi suivie de post-condensation radicalaire, par cyclisation radicalaire de xanthates, a permis de synthétiser très rapidement, en deux étapes, des pyrrolidinones et des pipéridinones hautement fonctionnalisées, et ce à partir de molécules précurseurs très simples, souvent commerciales.

Cette technique permet donc une grande variabilité et flexibilité dans la synthèse de ces produits dont les structures ont montré des activités biologiques intéressantes.

Par exemple, les pyrrolidinones synthétisées présentent des structures analogues à celles de molécules utilisées dans le traitement de l'épilepsie (Figure ci-dessous).¹²³ Des essais sur ces pyrrolidinones substituées en position 4 font l'objet de nouvelles études pharmacologiques.

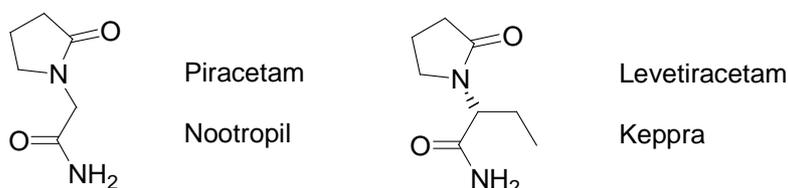


Figure II.1. Pyrrolidinones substituées : certains médicaments antiépileptiques

Nous avons également réussi à synthétiser des lactames à 8 chaînons, par voie radicalaire à partir des xanthates.

Ces lactames représentent des cibles attrayantes en synthèse organique puisque les cyclisations 5-*exo* ont été amplement étudiées par rapport à celles en mode 7-*exo* ou 8-*endo*. De plus, ces molécules possèdent des propriétés pharmaceutiques intéressantes.¹²⁴

Seuls les essais de cyclisations sur des *oléfinés* ont été abordés jusqu'à présent ; mais les cyclisations radicalaires sur des *aromatiques* sont également possibles. Cependant, nous ne les avons pas réalisées directement, privilégiant notre collaboration avec le laboratoire de la UNAM (Instituto de Quimica,

¹²³ Certains médicaments comme le Keppra® ou le Nootropil® sont des pyrrolidinones substituées. (a) Isoherranen, N.; Spiegelstein, O.; Bialer, M.; Zhang, J.; Merriweather, M.; Yagen, B. Roeder, M.; Triplett, A.A.; Schurig, V.; Finell, R.H. *Epilepsia* **2003**, *44*, 1280. (b) Kenda, B. M.; Matagne, A. C.; Talaga, P. E.; Pasau, P. M.; Differding, E.; Lallemant, B. I.; Frycia, A. M.; Moureau, F. G.; Klitgaard, H. V.; Gillard, M. R.; Fuks, B.; Michel, P. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*; 530-549.

¹²⁴ Kidwai, M.; Sapra, P.; Bushan, K. R. *Curr. Med. Chem.*, **1999**, *6*, 195.

México) dirigé par le Pr. Luis D. Miranda : son laboratoire a étudié et réalisé ce type de cyclisation nécessitant une quantité stoechiométrique de DLP et conduisant à la formation de 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-3-ones. Un exemple de ces cyclisations radicalaires est montré sur le schéma suivant ; le précurseur de Ugi est synthétisé à partir d'un aldéhyde aromatique.

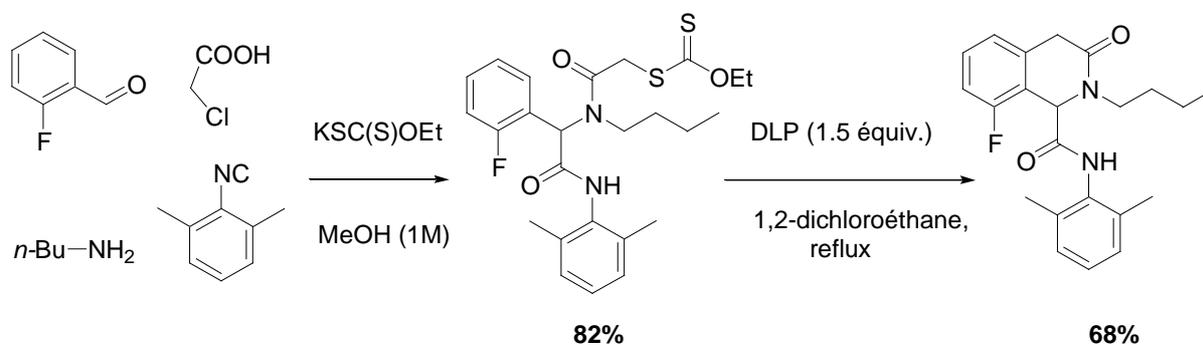


Schéma II.43. Cyclisations radicalaires oxydantes sur des adduits de Ugi (Miranda *et al.*)

IV. Précurseur de Ugi contenant une *triple liaison* : Couplage radicalaire ?

IV.1. Position du problème

Nous avons réalisé facilement les couplages de cyclisations radicalaires à partir d'un adduit préparé *via* une réaction de Ugi, contenant à la fois une *oléfine* et une fonction xanthate (cf paragraphe précédent).

Qu'en est-il des dérivés acétyléniques ... ?

Les additions radicalaires sur des triples liaisons sont possibles et se réalisent avec des cinétiques comparables à celles réalisées sur des oléfines (autour de 10^5 - 10^7 M⁻¹ S⁻¹).¹²⁵

Les cyclisations de type *5-exo-dig* impliquant l'attaque intramoléculaire d'un radical hybridé sp² sur une triple liaison sont fréquentes et couramment employées en chimie radicalaire.¹²⁶ Notons au passage que le radical initial dans ces cyclisations ne suit pas nécessairement une trajectoire de Bürgi-Dunitz, contrairement aux cyclisations sur des doubles liaisons. Ces cyclisations *5-exo-dig* permettent de former des cyclopentanes avec un méthylène exocyclique.

Cependant, le cas de la cyclisation par *transfert de xanthate* est un peu plus délicat : la cyclisation du radical issu du xanthate sur une triple liaison devrait avoir lieu très facilement, comme nous venons de l'indiquer, mais un radical *vinyle* ne transfère pas aussi facilement le groupement xanthate qu'un radical alkyle.

Ces transferts de xanthates par addition sur des triples liaisons ne fonctionnent donc pas. Néanmoins, l'équipe de Zard a montré que ce type de transfert pouvait avoir lieu sur quelques exemples, essentiellement sur des triples liaisons activées. Voici un exemple non publié que le groupe a observé :¹²⁷

¹²⁵ Ito, O.; Omori, R.; Matsuda, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 3934.

¹²⁶ (a) Alabugin, I. V.; Manoharan, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 12583. (b) Exemple récent de *5-exo-dig* : Ranu, B. C.; Mandal, T. *Tetrahedron. Lett.*, **2006**, *47*, 2859.

¹²⁷ Thèse de Nicolas Legrand, 2001. Résultats non publiés, communication privée : Legrand, N.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z.

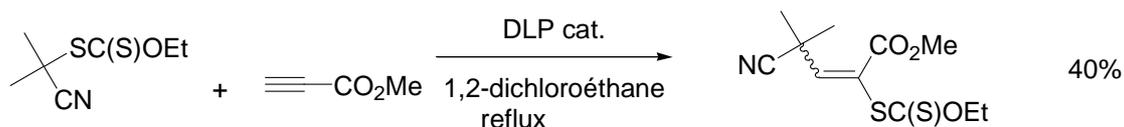


Schéma II.44. Exemple d'addition de xanthate sur un alcyne réalisé par l'équipe de Zard

Le transfert radicalaire de xanthates sur des triples liaisons se fait probablement difficilement car l'instabilité du xanthate vinylique formé après cyclisation *5-exo-dig* peut perturber la chaîne radicalaire. C'est pourquoi ce transfert de xanthates sur des alcynes a été peu observé.

Dans notre cas pourtant, les adduits de Ugi pourraient être synthétisés aussi facilement avec la propargylamine qu'avec l'allylamine (Schéma II.45).

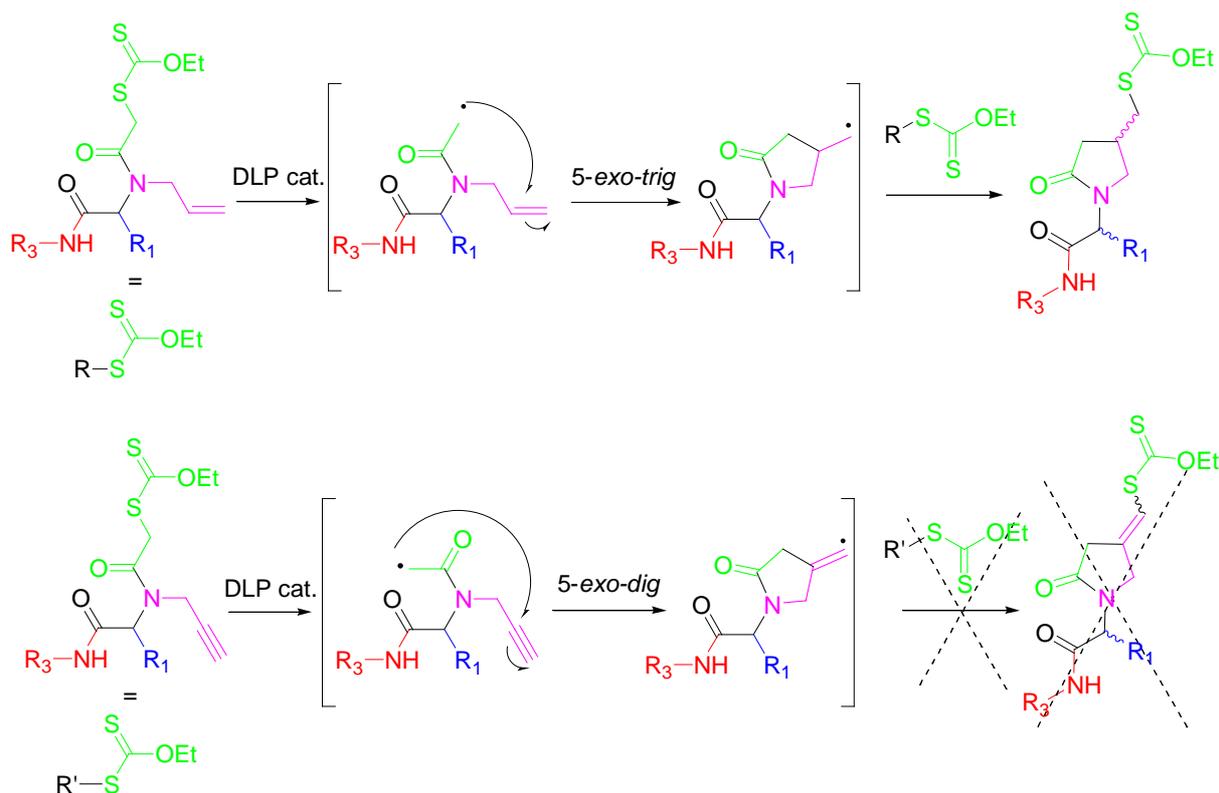


Schéma II.45. Cyclisation *5-exo-trig* et *5-exo-dig* sur des adduits de Ugi

Nous avons effectivement synthétisé un adduit-test de Ugi à partir de la propargylamine, que nous avons placé en conditions radicalaires « classiques » (DLP catalytique/1,2-dichloroéthane, reflux). Les

seuls produits isolés après purification, outre les produits de départ, furent des traces de l'adduit initial réduit (produit de départ sans fonction xanthate).

IV.2. Essais de cyclisations radicalaires

Dans l'optique de mettre au point des conditions de cyclisations radicalaires sur des triples liaisons, nous nous sommes inspirés des conditions de réduction du groupement xanthate réalisées par l'équipe de Zard (Schéma II.46), utilisant une quantité stœchiométrique de DLP dans l'isopropanol, solvant donneur d'hydrogènes (cf section A, III de ce chapitre).¹⁰²

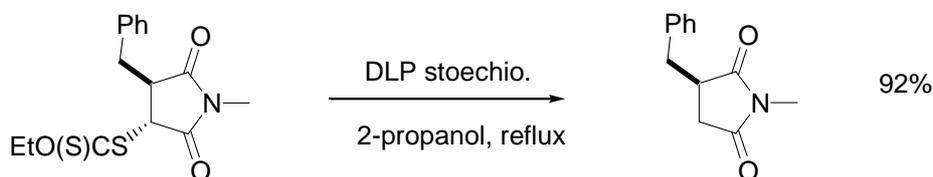


Schéma II.46. Déxanthylation réductrice (Zard *et al.*)

L'idée serait donc de réaliser la réaction de cyclisation radicalaire dans un solvant ayant des hydrogènes labiles qui pourrait réduire les radicaux formés après cyclisation. Les radicaux vinyliques formés, très réactifs, pourraient effectivement arracher facilement un hydrogène au solvant, ce qui les piégerait avant le transfert de xanthate.

Ces radicaux vinyliques ainsi piégés par un solvant donneur d'hydrogène ne permettraient pas de poursuivre la chaîne radicalaire, il faudrait alors simplement utiliser une quantité *stœchiométrique* de peroxyde de lauroyle.

IV.2.1. Cyclisations radicalaires sur des adduits de Ugi

Nous avons mis en œuvre ces conditions réactionnelles sur l'adduit **II.32** préparé par une réaction de Ugi à partir de la propargylamine, du *p*-anisaldéhyde, de l'homovératrylisonitrile, de l'acide chloroacétique et de sel de xanthogénate de potassium, avec 40% de rendement (rendement faible probablement dû à la réactivité modérée de l'isonitrile utilisé).

Cet adduit, mis en solution dans l'isopropanol (0.02 M) avec un équivalent de peroxyde de lauroyle et chauffé au reflux pendant environ 12h, a conduit comme attendu au produit **II.33**. Ce produit est issu d'une cyclisation *5-exo-dig* suivie d'une réduction par l'isopropanol formant la 4-méthylène-pyrrolidin-2-one avec 60% de rendement (Schéma II.47).

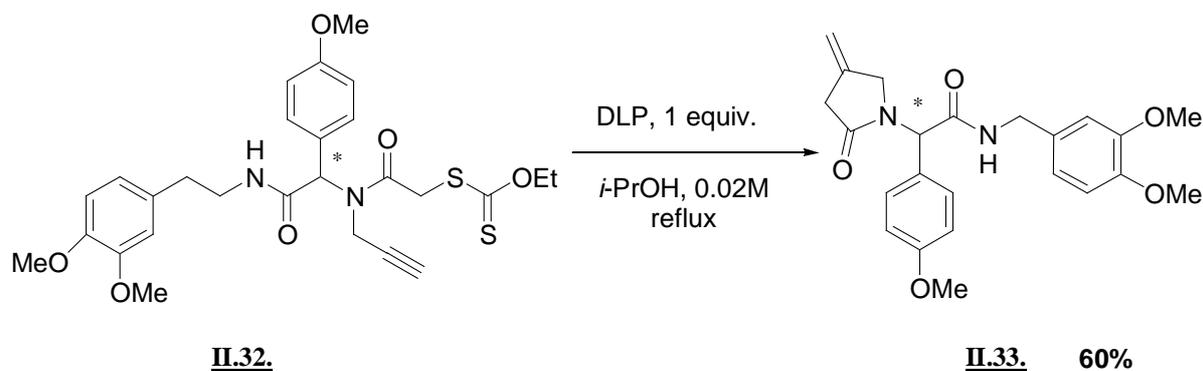
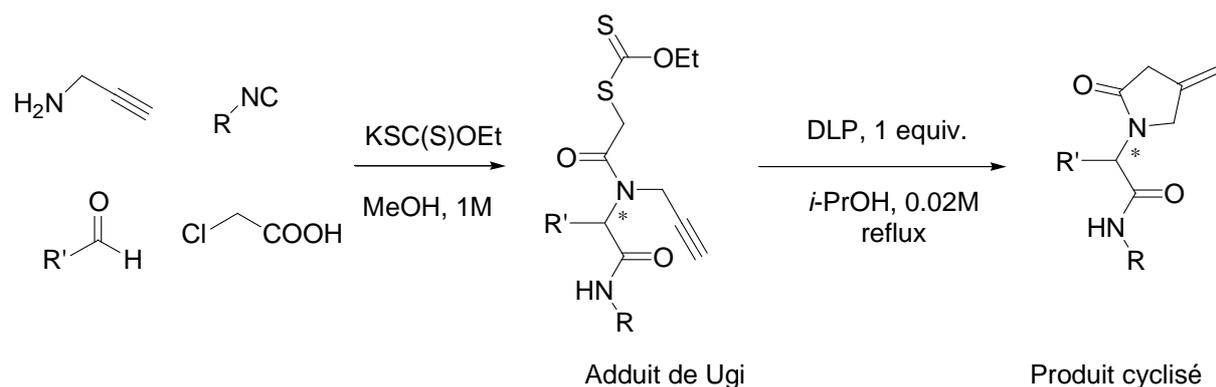


Schéma II.47. Essai de cyclisation radicalaire en conditions réductrices

L'ensemble des essais de cyclisation que nous avons réalisés sur des adduits de Ugi, que nous avons synthétisés à partir de propargylamine, d'acide chloroacétique, d'un composé carbonylé, d'une amine, et de sel de xanthogénate de potassium sont regroupés dans le tableau II.5 suivant.



R (isonitrile)	R' (carbonyle)	Rendements Adduits de Ugi	Conditions de cyclisations radicalaires	Produits cyclisés	Rendements produits cyclisés
homovératryle	p-MeOPh	II.32. 40%	<i>i</i> -PrOH, 0.02M $\Delta T=90^{\circ}\text{C}$, 12h	 II.33.	60%
<i>t</i> -Bu	éthyle	II.34. 70%	<i>i</i> -PrOH, 0.02M $\Delta T=90^{\circ}\text{C}$, 16h	 II.38.	88%
<i>t</i> -Bu	H ₂	II.35. 72%	<i>i</i> -PrOH, 0.02M $\Delta T=90^{\circ}\text{C}$, 16h	 II.39.	68%
<i>t</i> -Bu	cyclopentyle ^a	II.36. 99%	<i>i</i> -PrOH, 0.02M MW, T=90°C Pwmax=50W, 20 min	 II.40.	61%
homovératryle	cyclopentyle ^a	II.37. 50%	<i>i</i> -PrOH, 0.02M MW, T=90°C Pwmax=50W, 15 min	 II.41.	77% (62% par Δ)

Tableau II.5. Résultats réaction de Ugi avec propargylamine/cyclisations radicalaires en conditions réductrices *i*-PrOH/DLP stœchiométrique.

^(a)conditions pour la réaction de Ugi différentes de l'usuelle : réactions de Ugi réalisées au micro-ondes (MW, 60°C, P_{wmax}=50W, 5 min)

Les conditions réactionnelles de la réaction de Ugi sont celles que nous avons employées jusqu'à présent : les quatre composants comprenant un aldéhyde sont mélangés dans le méthanol (1M) à température ambiante pendant environ 16h, puis le sel de xanthogénate de potassium est ajouté ; une heure ou deux plus tard le mélange réactionnel est traité. Les rendements obtenus pour ces réactions de Ugi sont relativement élevés (autour de 70%), sauf dans le cas de l'homovératrylisonitrile, qui a tendance à être moins réactif dans ces couplages.

Notons que les adduits de Ugi **II.36** et **II.37** sont issus de la cyclopentanone : les conditions de Ugi « usuelles », que nous avons utilisées jusqu'à présent n'ayant donné que des résultats médiocres (rendements autour de 15%), nous avons réalisé la réaction de Ugi aux micro-ondes afin d'améliorer le couplage. En effet, cette méthode permet non seulement d'augmenter les rendements (rendement presque quantitatif pour **II.36**), mais aussi de diminuer considérablement les temps de réaction (5 minutes contre 16h par voie thermique « normale »).

La méthode que nous avons mise au point pour la cyclisation radicalaire en *conditions réductrices* est très facile à mettre en œuvre. Elle utilise un équivalent de peroxyde de lauroyle et se fait au reflux de l'isopropanol.

Ce procédé permet d'accéder aux pyrrolidinones **II.33** et **II.38** à **II.41** avec des rendements élevés : de 61 à 88%.

La *technique des micro-ondes* peut également fonctionner à la place de la voie thermique pour réaliser ces cyclisations radicalaires réductrices : c'est ainsi que les pyrrolidinones **II.40** et **II.41** ont été obtenues (la voie thermique donne accès à ces produits avec de plus faibles rendements : le produit **II.41** a été obtenu avec 62% de rendement par voie thermique simple). L'initiation de la réaction doit être plus efficace avec la technique des micro-ondes qui permet d'atteindre probablement des températures plus élevées.

Ces pyrrolidinones présentent un méthylène exocyclique en position 4 (Schéma II.48 pour le mécanisme réactionnel), limitant les problèmes liés aux diastéréoisomères que nous avons rencontrés lors de l'addition sur des liaisons doubles et non triples.

Ces structures ont en outre l'avantage d'être stables : même après passage sur gel de silice, la double liaison ne se déplace pas à l'intérieur du cycle.

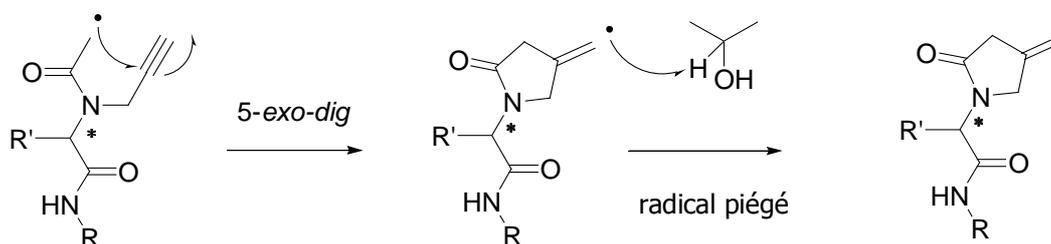


Schéma II.48. Mécanisme réactionnel de la cyclisation 5-exo-dig en conditions réductrices

IV.2.2. Cyclisations radicalaires sur des précurseurs « modèles »

Devant le succès de ces cyclisations radicalaires, nous avons voulu appliquer la méthode à d'autres types de substrats, afin de généraliser le procédé et de le tester sur de nouvelles familles de précurseurs acétyléniques.

Ainsi, nous avons synthétisé les précurseurs **II.42** à **II.45** selon une procédure classique indiquée ci-dessous (Schéma II.49).

La propargylation est réalisée tout d'abord à partir d'une amine primaire ajoutée en large excès (4 à 6 équivalents) par rapport au bromure de propargyle, dans le dichlorométhane, à température ambiante. Au brut réactionnel filtré est ensuite ajouté un équivalent de triéthylamine (ou d'éthyl-diisopropylamine) et un goutte à goutte de chlorure de chloroacétyle dans le dichlorométhane à 0°C. Après filtration, lavage avec un mélange d'éther de pétrole-éther diéthylique et évaporation, le mélange réactionnel est ensuite placé dans l'éthanol avec un équivalent de sel de xanthogénate de potassium. Le brut réactionnel est alors purifié par flash chromatographie et les rendements indiqués ci-dessous tiennent compte des trois étapes.

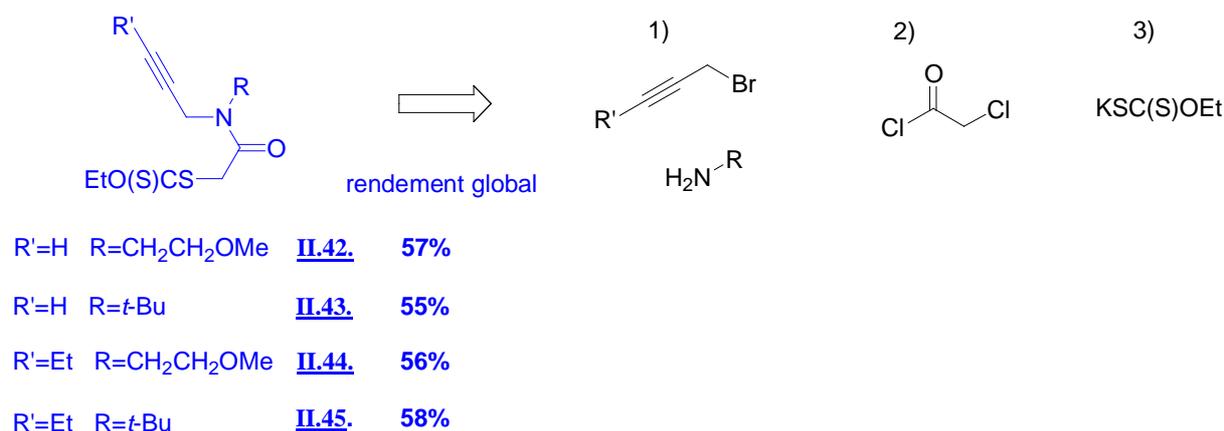


Schéma II.49. Préparation de précurseurs « modèles » contenant un alcyne et une fonction xanthate

Cette méthode nous a permis d'avoir accès efficacement aux précurseurs contenant un propargyle *substitué* ; en effet, nos diverses tentatives de substitution de l'alcyne vrai, soit sur un précurseur « modèle » soit sur un adduit de Ugi, n'ont donné aucun résultat.¹²⁸

Nous avons ainsi appliqué à ces substrats les conditions de cyclisations réductrices précédentes que nous avons mises au point.

L'ensemble des résultats est résumé dans le tableau ci-dessous :

Précurseurs	Produits obtenus	Rendements
<p>II.42.</p>	<p>II.46.</p>	44%
<p>II.43.</p>	<p>II.47.</p>	45% et 8% respectivement
<p>II.48.</p>	<p>II.48.</p>	

¹²⁸ En effet, les essais de couplage de Sonogashira (Pd(II) (2%), CuI (4%), PPh₃(4%), dans un mélange DIPA-THF) avec Ph-I ou *p*-MeO-Ph-I sur les substrats [II.35.](#), [II.42](#) ou [II.43](#) ont conduit uniquement à des échecs (produits de départ intacts).

<p style="text-align: center;">II.44.</p>	--	--
<p style="text-align: center;">II.45.</p>	--	--

Tableau II.6. Essais de cyclisations sur des alcynes vrais et substitués en conditions réductrices : un équiv. de DLP, isopropanol (0.02 M), reflux pendant 7h

La cyclisation radicalaire réductrice a lieu sur les précurseurs contenant un *alcyne vrai*, avec des rendements étonnement inférieurs (autour de 45%) par rapport à ceux issus des précurseurs de Ugi (Tableau II.5 précédent).

Les pyrrolidinones synthétisées, **II.46** et **II.47**, sont en effet des molécules de faible poids moléculaire, et sont également très peu voire non visibles à la lampe UV : les purifications par flash chromatographie sont ainsi rendues difficiles et la perte de produits pendant la purification n'est pas impossible.

Au passage, notons que nous avons isolé 8% du produit **II.48**, produit secondaire probablement issu du transfert de xanthate sur le radical vinylique, suivi de la migration rapide à l'intérieur du cycle de la double liaison (Schéma II.50).

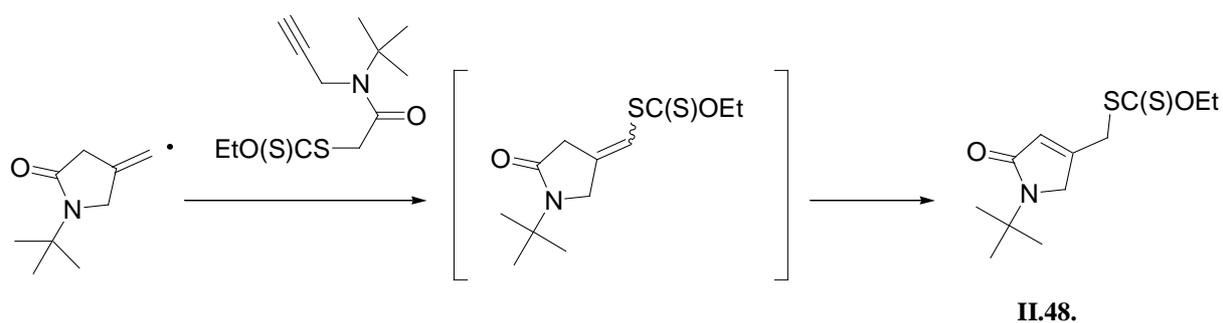


Schéma II.50. Possible mécanisme pour la formation de **II.48**

En revanche, aucune cyclisation n'est observée pour les précurseurs contenant un *alcyne substitué* : la cyclisation n'a pas lieu et les seuls produits obtenus sont les adduits initiaux ou bien des traces de produits de départ réduits.

Parallèlement à ces exemples, nous avons synthétisé l'adduit **II.49**, afin d'obtenir un précurseur différent, qui aurait conduit à un radical en position alpha d'un ester et non plus d'un amide. Cet essai aurait permis de mieux appréhender les limites de ces cyclisations radicalaires réductrices, ce type de substrat avec un ester étant connu pour mal cycliser.

Cependant les essais de cyclisation sur cet adduit comportant un alcyne substitué n'ont pas abouti, quelles que soient les conditions de cyclisation (thermique ou micro-ondes, schéma II.51) : des mélanges d'isomères, non analysables, furent obtenus.

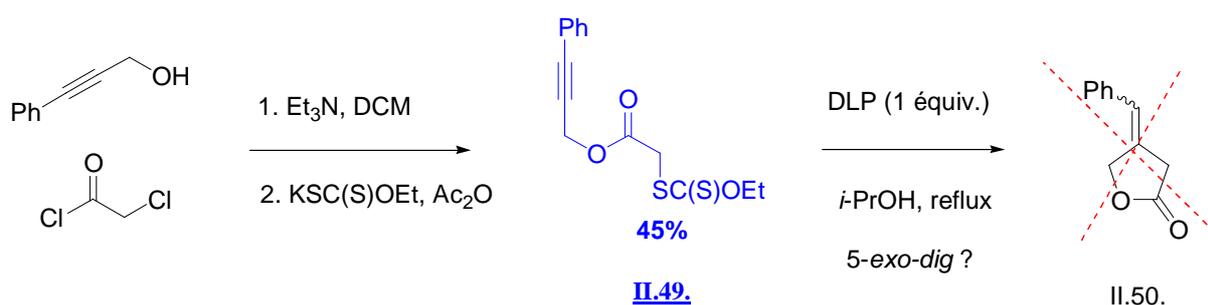


Schéma II.51. Essai de cyclisation radicalaire sur un alcyne substitué

Jusqu'à présent, les exemples de cyclisation radicalaire en conditions réductrices ont été réalisés sur des précurseurs conduisant à des pyrrolidinones, cycles à cinq chaînons.

Afin de faire varier la taille des cycles obtenus et d'étudier plus en détails le mécanisme de cette réaction de cyclisation nous avons préparé, très facilement, le précurseur **II.51** suivant à partir d'alcool homopropargylique et de chlorure de chlorophénylacétyle (Schéma II.52).

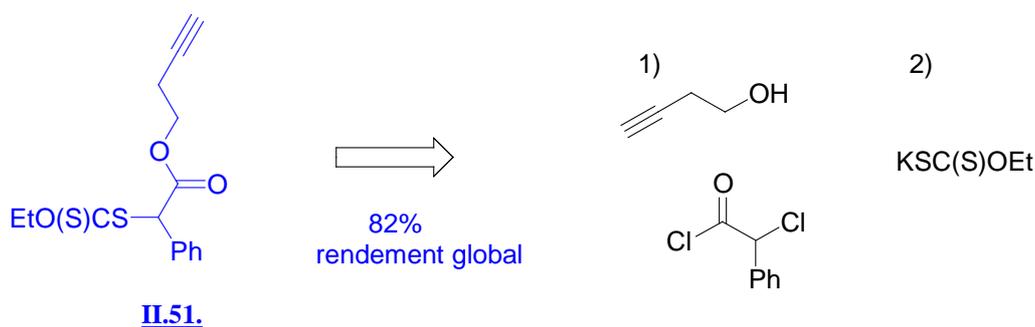


Schéma II.52. Préparation d'un précurseur homopropargylique

Ce précurseur, placé en conditions réactionnelles de cyclisation radicalaire réductrice, n'a pas donné de trace du produit attendu, avec un méthylène exocyclique (II.52) : le produit de départ a été retrouvé

intact après réaction en utilisant des conditions de cyclisation radicalaire thermiques. En employant la technique des micro-ondes, il semble se former un nouveau produit après 15 min de chauffage à 90°C (Pwmax=100W), ce produit devient majoritaire après 45 min de chauffage aux micro-ondes : il s'agit finalement du produit issu de la dimérisation du radical précurseur, le dimère **II.53** (Schéma II.53).

En effet, le radical intermédiaire à la fois benzylique et en position alpha d'un ester est probablement trop stabilisé pour pouvoir cycliser sur la triple liaison, c'est pourquoi il dimérise.

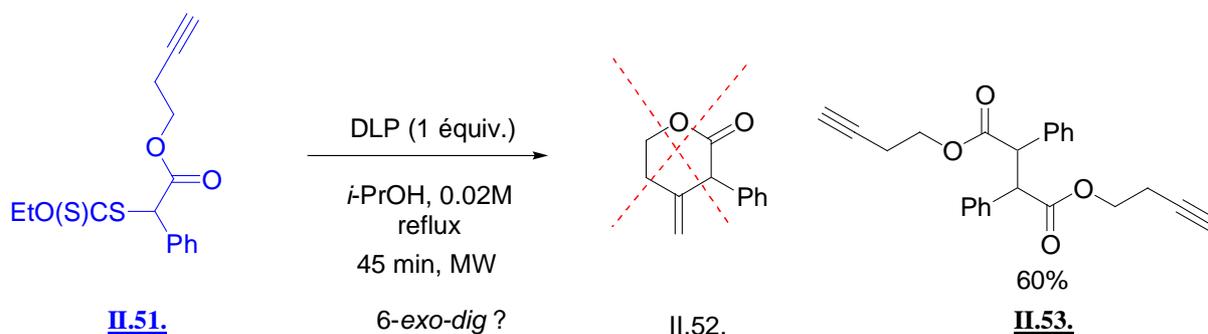


Schéma II.53. Essai de cyclisation radicalaire 6-*exo-trig*

IV.3. Essais de fonctionnalisation des 4-méthylène-pyrrolidin-2-ones

Les pyrrolidinones que nous avons synthétisées *via* la méthode précédente présentent un méthylène exocyclique ; ce sont, a priori, des produits intéressants car aisément fonctionnalisables. En effet, la double liaison exocyclique pourrait migrer à l'intérieur du cycle et être ainsi conjuguée avec la fonction carbonyle. Ainsi, de nombreuses réactions pourraient être envisagées, comme des réactions d'addition sur ce carbonyle α,β -insaturés ou bien des réactions utilisant la relative labilité des protons du cycle.

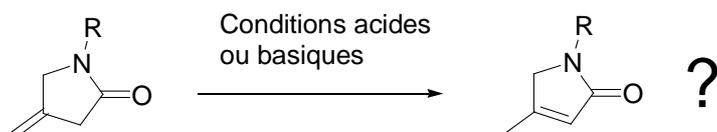


Schéma II.54. Migration possible de la double liaison

En effet, ce type de réaction a déjà été décrit dans la littérature sur des substrats analogues.¹²⁹

Cependant, les essais d'isomérisation de la double liaison en milieu basique (*t*-BuOK/*t*-BuOH) n'ont pas formé le produit souhaité, conduisant au seul produit de départ. En chauffant ou en utilisant d'autres conditions basiques (NaOH, Na...), des produits de dégradation furent obtenus.

Nous avons alors tenté de réaliser directement des condensations avec un autre réactif, comme un aldéhyde, à partir du produit contenant la double liaison exocyclique, afin de piéger en milieu basique l'intermédiaire de la pyrrolidinone avec la double liaison déplacée à l'intérieur du cycle.

Certaines références bibliographiques indiquent en effet que les condensations sur des pyrrolidinones analogues peuvent être réalisées facilement avec des aldéhydes (Schéma ci-dessous).¹³⁰

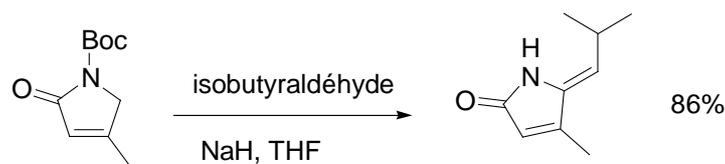


Schéma II. 55. Condensation d'une pyrrolidinone avec un aldéhyde

Les essais de « condensations de Knoevenagel » ont été réalisés avec différents aldéhydes, en présence de base (NaOH ou DBU) dans le méthanol (Schéma II.56).

¹²⁹ (a) Conditions d'isomérisation de la double liaison en α du C=O : Et₃N, EtOH, TA. Crider, A. M.; Sylvestri, S. C.; Tschappat, K. D.; Dick, R. M.; Leader, W. G. *J. Heterocycl. Chem.*, **1988**, 25, 1407. (b) Conditions d'isomérisation de la double liaison en α de l'azote de l'amide : Na, MeOH, chauffage. Falk, H.; Grubmayr, K.; Kapl, G.; Zrunek, U.; *Monatsh. Chem.*; **1982**, 113, 1329.

¹³⁰ Li, W.-R.; Lin, S. T.; Hsu, N.-M.; Chern, M.-S. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 4702.

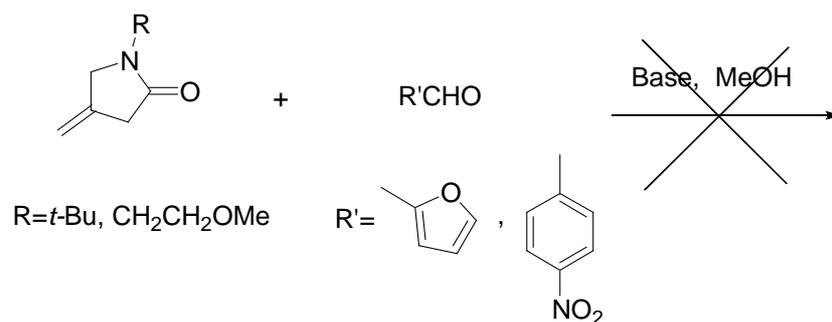


Schéma II.56. Essais de couplages avec un aldéhyde

Cependant, ces diverses tentatives n'ont pas abouti aux produits de couplage attendus, mais à des mélanges de plusieurs produits non séparables (dont les produits de départ) et non analysables.

IV.4. Essais d'additions radicalaires intermoléculaires

Les réactions de cyclisations radicalaires en conditions réductrices permettent des additions *intramoléculaires* de xanthates sur des alcynes vrais.

Qu'en est-il des réactions intermoléculaires ?

Peut-on additionner un xanthate sur un alcyne et obtenir un couplage de produit réduit ?

Nous avons testé plusieurs additions intermoléculaires sur le *N*-propargylphthalimide **II.54**, précurseur-test simple, préparé à partir de bromure de propargyle et de sel de phthalimide de potassium.

Les xanthates qui ont été testés dans ces couplages sont indiqués dans le schéma suivant.

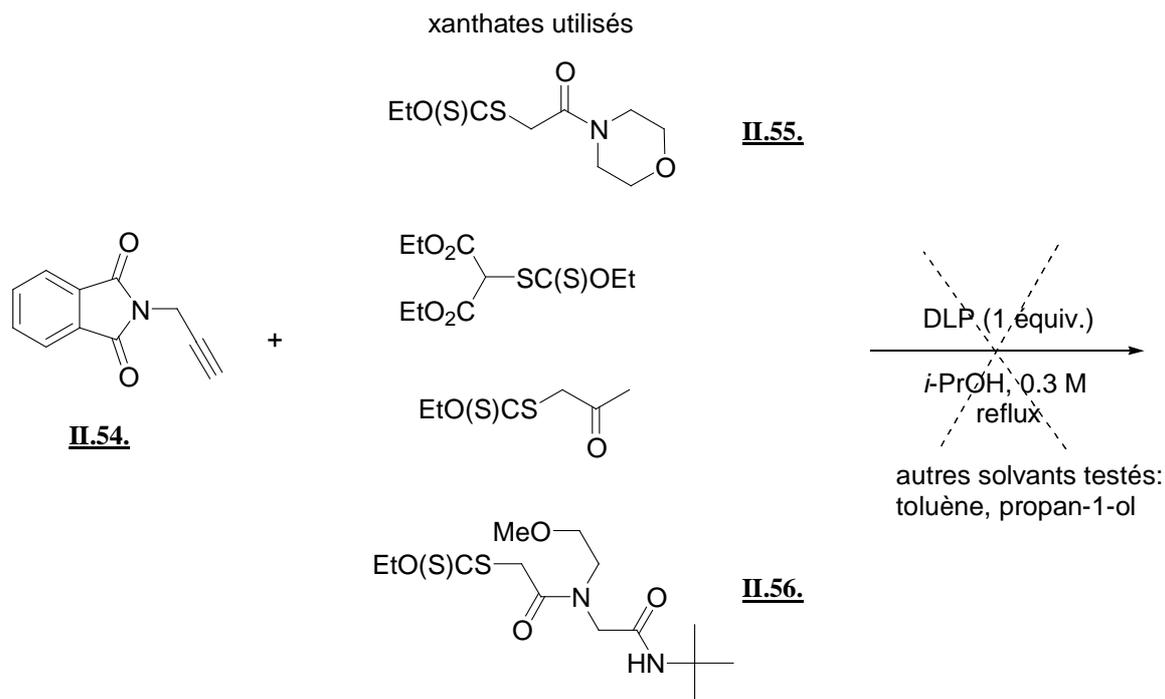


Schéma II.57. Essais d'additions intermoléculaires

Les conditions testées utilisent un excès d'alcyne (2 à 3 équivalents) additionné d'un équivalent de xanthate et de peroxyde de lauroyle, ce mélange réactionnel étant chauffé au reflux du solvant utilisé (isopropanol, toluène ou propan-1-ol), dans des conditions de concentration variant de 0.3 à 0.5M. Cependant, aucune de ces conditions réactionnelles n'a donné lieu à des réactions de couplage radicalaire du xanthate sur l'alcyne. L'alcyne restait intact après réaction et le xanthate initial était en partie réduit.

Conclusions

Les réactions de Ugi à cinq composants (avec le sel de xanthogénate de potassium) permettent de former en une seule étape un large éventail de précurseurs.

Ces adduits donnent accès à divers hétérocycles, par cyclisation radicalaire sur des oléfines à partir de peroxyde de lauroyle, ces cycles ayant des tailles variables de 5 à 8 chaînons. Les pyrrolidinones ou les pipéridinones sont accessibles ainsi très facilement, et sans utilisation de réactifs stannylés. La grande variabilité de leurs substitutions permettrait d'envisager la création de bibliothèques de produits qui pourraient être testés pour des études pharmacologiques.

La formation de cycles à 8 chaînons, un peu plus difficile, a pu tout de même être réalisée ; cette cyclisation privilégiant une conformation particulière, un seul diastéréoisomère a été obtenu.

Nous avons également mis au point une nouvelle réaction de cyclisation radicalaire en conditions réductrices sur des alcynes. Malgré la limitation aux *alcynes vrais*, ce procédé constitue la première méthode générale d'addition radicalaire de xanthates sur des triples liaisons.

CHAPITRE III

REACTION DE UGI ET POST- CONDENSATIONS RADICALAIRES SUR DES HYDRAZONES ET DES ETHERS D'OXIMES

Ce chapitre présente l'ensemble des résultats associant la réaction de Ugi à des couplages radicalaires réalisés sur des hydrazones et des éthers d'oximes.

Les travaux antérieurs réalisés au laboratoire constituent le point de départ de ce travail.

En effet, des réactions de cyclisations radicalaires sur des doubles liaisons C=N, comme les hydrazones ou les éthers d'oximes, ont déjà été réalisées au laboratoire à partir de thiophénol (Schéma III.1)¹³¹ Cette combinaison d'addition intermoléculaire d'un radical thiyle sur une oléfine suivie d'une cyclisation rapide est un processus intéressant permettant d'éviter l'utilisation de réactifs stannylés. Cette méthode a été également appréhendée par différents groupes, en particulier celui de Naito.

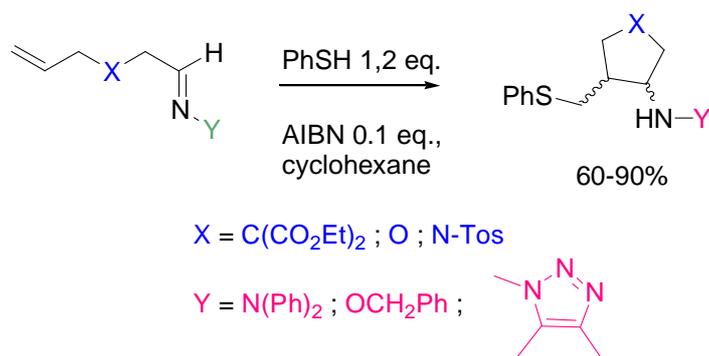


Schéma III.1. Cyclisations radicalaires sur C=N via PhSH : El Kaïm et al. (1997)

Après avoir exposé quelques propriétés sur les cyclisations radicalaires sur des doubles liaisons C=N, à travers des exemples issus de la bibliographie (Chap. III. A), nous présenterons nos résultats expérimentaux sur les essais de couplages radicalaires sur des doubles liaisons C=N présentes sur des précurseurs de type Ugi (Chap. III. B).

¹³¹ El Kaïm, L.; Gacon, A.; Perrou, A. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 371.

Réaction de Ugi et post-condensations radicalaires à partir d'hydrazones et d'éthers d'oximes

A. Thiophénol et additions radicalaires sur une double liaison C=N : bibliographie...	116
I. Additions radicalaires sur la double liaison C=N	...116
II. Chimie radicalaire utilisant le radical sulfanyle	...125
B. Réactions d'addition-cyclisation à base de thiophénol sur des adduits de Ugi contenant une double liaison C=N : résultats expérimentaux	129
II. Introduction aux cyclisations radicalaires sur des hydrazones et des éthers d'oximes	...129
II. Synthèse des précurseurs	...130
II.1. Couplage de Ugi et Ugi-Smiles	...130
II.2. Synthèse des composés « acides » de la réaction Multicomposant	...131
II.3. Synthèse des précurseurs de Ugi : résultats expérimentaux	...133
III. Réactions d'addition-cyclisation radicalaire via le thiophénol	...137
C. Autres essais radicalaires sur les adduits de Ugi contenant une hydrazone	142
I. Réactions radicalaires avec les xanthates	...142
II. Réactions radicalaires <i>via</i> le radical <i>p</i> -toluène sulfonyle	...146
III. Essais de couplages intermoléculaires avec le Mn(III)	...151
Conclusions	...154

A. Thiophénol et additions radicalaires sur une double liaison C=N : bibliographie

I. Additions radicalaires sur la double liaison C=N

Les additions *nucléophiles* sur la double liaison C=N permettent de former de nouvelles liaisons tout en conservant l'atome d'azote, ce qui présente un intérêt majeur en synthèse organique car de nombreuses molécules naturelles présentent une structure comportant un atome d'azote.

Toutefois, certaines de ces additions *nucléophiles* présentent des inconvénients : elles sont souvent restreintes à une étroite gamme de substrats ; par exemple, les alkylations (par des iodures d'alkyles par exemple) ne sont efficaces que sur des *hydrazones non énoisables*.¹³²

Par ailleurs, le fort développement de la chimie radicalaire lors de ces trente dernières années a permis une meilleure compréhension des mécanismes radicalaires. Cette « nouvelle chimie » fut appliquée de plus en plus à des réactions de cyclisations en synthèse organique.

Les cyclisations radicalaires ont en premier lieu été étudiées sur des alcènes et des alcynes puis sur des composés carbonylés, des imines ou encore sur des nitriles. Des structures carbocycliques ou hétérocycliques variées ont pu être ainsi obtenues.

La chimie des hydrazones a largement été étudiée dans notre laboratoire. Outre les attaques cationiques et anioniques sur ces systèmes, les hydrazones peuvent intervenir dans des cycloadditions ou bien subir des *additions radicalaires sur la double liaison C=N*.

Ce sont ces additions *radicalaires* sur une double liaison C=N qui concernent les travaux exposés dans ce manuscrit.

- **Cyclisation radicalaire sur la double liaison C=N**

Ce paragraphe présente les principales propriétés des cyclisations radicalaires sur la double liaison C=N. Ces additions concernent les imines, les éthers d'oximes et les hydrazones.

¹³² Enders, D.; Diez, E.; Fernandez, R.; Martin-Zamora, E.; Munoz, J. M. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 6329.

• **Imines**

Le groupe de Takano a décrit un des premiers exemples d'addition radicalaire intramoléculaire sur une imine en 1990. Cette cyclisation a été l'étape clef de la synthèse des alcaloïdes de la famille de la Cryptostyline. Le produit majoritaire obtenu à 56% de rendement, l'isoquinoline, provient d'une cyclisation 6-*endo-trig* formant un radical intermédiaire aminyle. Une autre voie (5-*exo*, attaque sur l'atome d'azote) conduit au dihydroindole, produit minoritaire formé avec 10% de rendement.¹³³

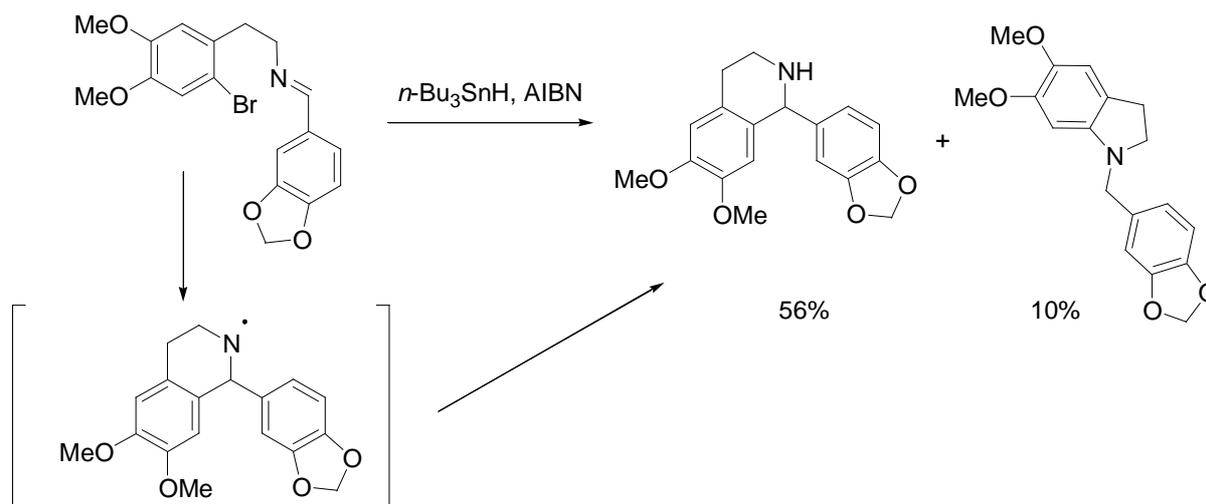


Schéma III.2. Cyclisation radicalaire sur une imine

Ce type de réactivité est assez général : la voie favorisée est souvent celle conduisant au produit issu de la cyclisation ayant lieu sur le carbone de la double liaison C=N (mode 6-*endo*), les cas d'addition radicalaire sur l'atome d'azote (5-*exo*) sont plus rares, sauf dans le cas de formations de radicaux stabilisés.

La formation d'une liaison simple C-C est en effet favorisée par rapport à celle d'une liaison C-N, par une différence d'énergie d'environ 10 kcal.mol⁻¹ et par des considérations géométriques (angle C-C=N mieux adapté à une addition de type *endo*).

Certaines conditions peuvent toutefois conduire à une addition directe sur l'atome d'azote. Takano *et al.* ont par exemple montré que l'encombrement stérique et la stabilisation du radical intermédiaire pouvaient conduire à ce type d'addition 5-*exo*. En effet, en utilisant une imine encombrée issue d'une cétone, comme l'acétophénone ou la benzophénone, l'addition radicalaire sur la liaison double C=N a

¹³³ Takano, S.; Suzuki, M.; Kijima, A.; Ogasawara, K. *Chemistry Lett.*, **1990**, 315.

lieu exclusivement sur l'atome d'azote pour former l'indoline ci-dessous (Schéma III.3) puisque le radical intermédiaire est alors fortement stabilisé (doublement benzylique).¹³⁴

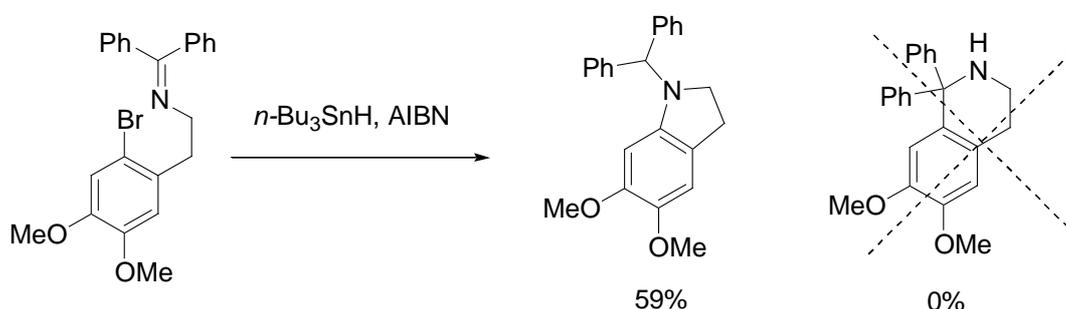


Schéma III.3. Cyclisation radicalaire 5-*exo* préférée

- Ethers d'oximes et hydrazones

Les éthers d'oximes ont été les premiers employés en synthèse dans des cyclisations sur des systèmes insaturés contenant un atome d'azote. L'étude détaillée des additions radicalaires sur les hydrazones et les imines est plus récente.¹³⁵

Les cyclisations rapides 5- et 6-*exo* sur les éthers d'oximes, décrites par Naito, ont trouvé des applications nombreuses notamment dans la chimie des sucres. Ces cyclisations sur des doubles liaisons C=N sont en général plus rapides que sur de simples alcènes.

L'un des premiers exemples de cyclisation sur un système π C=N a été reporté par Corey et Pyne en 1983. Cette étude précoce a prouvé que les éthers d'oximes sont des pièges à radicaux efficaces. En effet, le radical cétyle généré *in situ* par un système zinc/trichlorométhylsilane cyclise facilement sur l'éther d'oxime pour conduire à un seul diastéréoisomère de la diquinane avec un rendement élevé (Schéma III.4).¹³⁶

¹³⁴ Takano, S.; Suzuki, M.; Kijima, A.; Ogasawara, K. *Heterocycles*, **1994**, 37, 149.

¹³⁵ Pour une revue générale sur les cyclisations radicalaires impliquant l'azote, voir : Fallis, A. G.; Brinza, I. M. *Tetrahedron*, **1997**, 53, 17543.

¹³⁶ Corey, E. J. ; Pyne, S. G. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 2821.

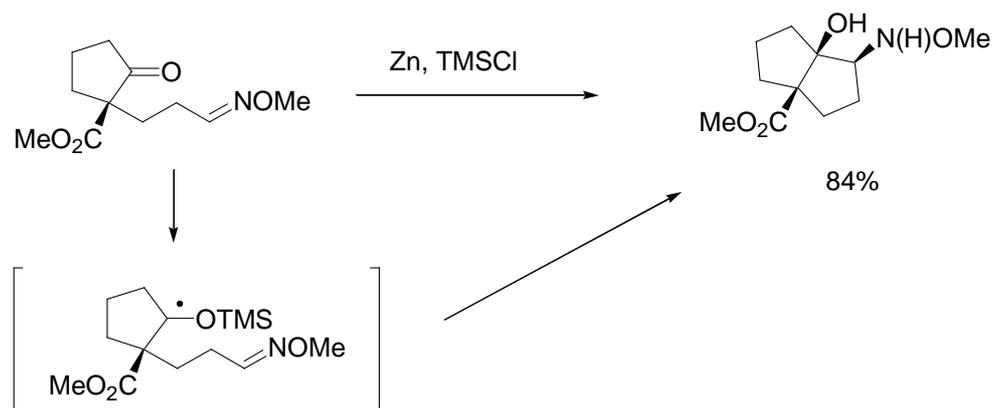


Schéma III.4. Cyclisations radicalaires sur des éthers d'oximes

Le premier exemple de cyclisation radicalaire sur une hydrazone a été publié par Kim en 1991. L'hydrazone choisie, la 2-phényl-*N*-aziridinyl imine, conduit à des réactions de fragmentation intéressantes.¹³⁷

Le mécanisme radicalaire de l'une de ces réactions est décrit ci-dessous. Le radical aminyle intermédiaire se réarrange rapidement par ouverture du cyclopropane, formant un radical benzylique qui évolue en expulsant une molécule de diazote et de styrène (Schéma III.5). L'addition observée, de type 6-*exo*, conduit au cyclohexane avec un rendement élevé (85%).

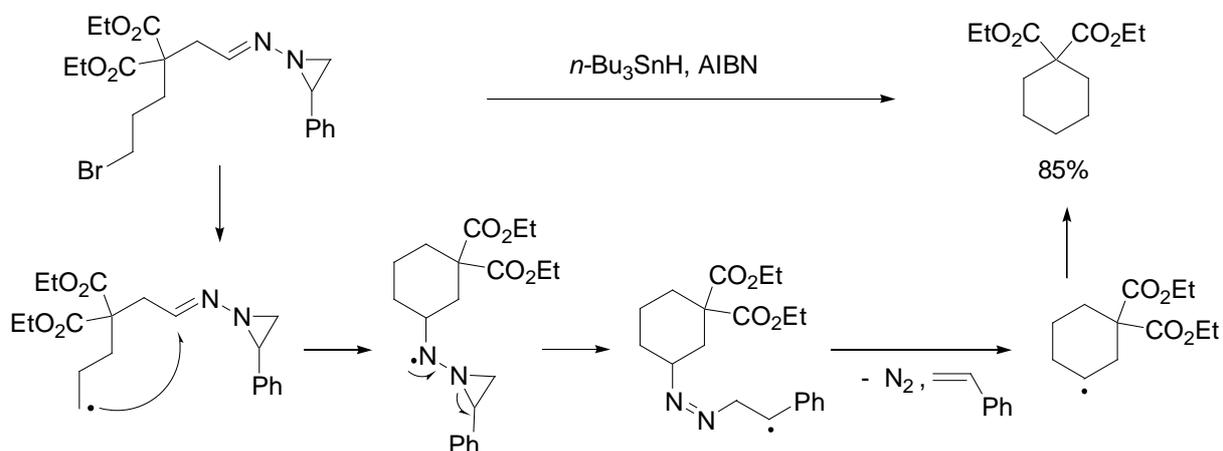


Schéma III.5. Mécanisme de la cyclisation radicalaire sur une hydrazone (Kim *et al.*)

Par extension de ses travaux, l'équipe de Kim examina l'utilisation d'arènesulfonylhydrazones comme accepteurs radicalaires. Après extrusion de diazote, le même type de carbocycles a pu être élaboré.¹³⁸

¹³⁷ Kim, S.; Kee, I. S.; Lee, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 9882.

¹³⁸ Kim, S.; Cho, J. R. *Synlett.*, **1992**, 629.

Fallis et Sturino¹³⁹, ainsi que Bowman *et al.*¹⁴⁰ ont établi que d'autres types d'hydrazones pouvaient être utilisés, sans observer nécessairement une perte de diazote.

Les *N,N*-diphénylhydrazones sont par exemple d'excellents accepteurs radicalaires, comme l'ont montré Fallis et Sturino.¹³⁹ Afin d'améliorer la sélectivité des additions radicalaires sur ces hydrazones, les conditions réactionnelles ont été adaptées en abaissant la température et en utilisant le diiodure de samarium à la place de l'hydrure de tributylétain (Schéma III.6). Les hydrazines formées sont obtenues avec des rendements élevés (88% dans le cas 5-*exo* et 63% dans le cas 6-*exo*).

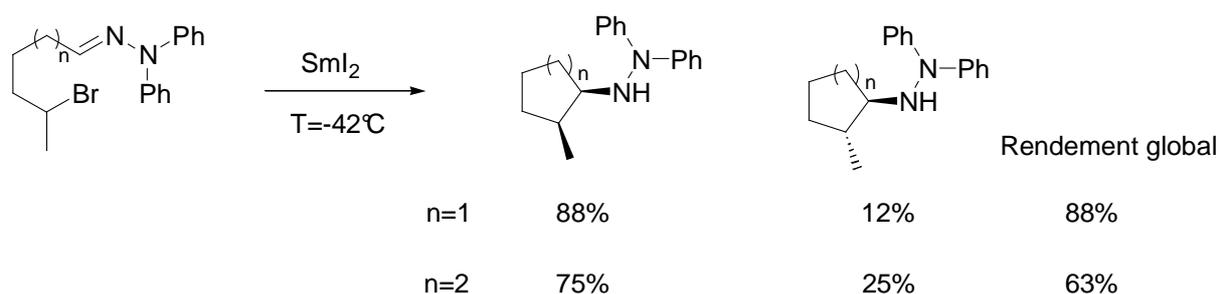


Schéma III.6. Cyclisation radicalaire sur une hydrazone avec conservation de l'atome d'azote

Des études cinétiques de cyclisation sur ces *N,N*-diphénylhydrazones ont été menées par Fallis et Sturino (Schéma III.7). La conclusion importante à retenir est que les cyclisations 5-*exo* sur ces hydrazones sont environ 200 fois plus rapides que celles sur des alcènes, tandis que les additions 6-*exo* sont 100 fois plus rapides que les additions sur les oléfines.¹⁴¹

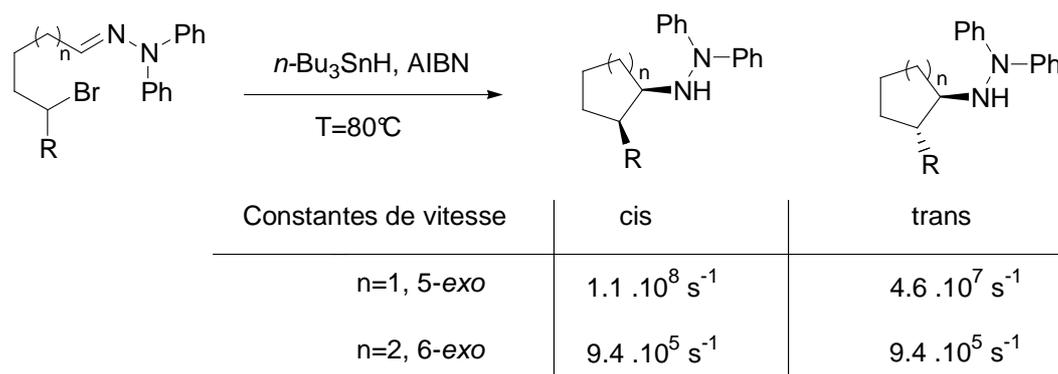


Schéma III.7. Etude des constantes de vitesse des cyclisations 5-*exo* et 6-*exo*

¹³⁹ Sturino, C. F.; Fallis, A. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 7447.

¹⁴⁰ Bowman, W. R., Stepheson, P. T.; Terett, N. K.; Young, A. R. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 6369.

¹⁴¹ Sturino, C. F.; Fallis, A. G. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 6514.

Kim *et al.* ont réalisé également des études cinétiques sur les réactions d'additions radicalaires sur la double liaison C=N de divers accepteurs radicalaires.¹⁴² Quelques résultats de cette étude sont rassemblés dans la figure ci-dessous, ils regroupent des réactions réalisées à 80°C en présence d'hydrure de tributylétain (Figure III.1). A titre indicatif, les constantes de vitesse de cyclisation donnant de simples carbocycles sont reportées dans ce tableau.

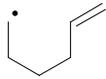
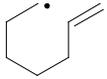
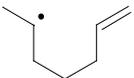
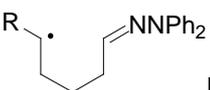
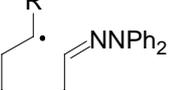
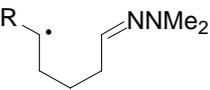
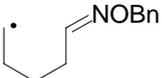
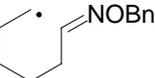
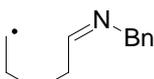
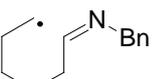
5-exo	k, constantes de vitesse	6-exo	k, constantes de vitesse
Systèmes carbocycliques			
	$2.5 \cdot 10^5 \text{ s}^{-1} *$		$4.1 \cdot 10^4 \text{ s}^{-1}$
	produit <i>cis</i> : $5.5 \cdot 10^5 \text{ s}^{-1}$ produit <i>trans</i> : $2.0 \cdot 10^5 \text{ s}^{-1}$		
Hydrazones			
	produit <i>cis</i> : $1.1 \cdot 10^8 \text{ s}^{-1}$ produit <i>trans</i> : $4.6 \cdot 10^7 \text{ s}^{-1}$		produit <i>cis</i> : $9.4 \cdot 10^5 \text{ s}^{-1}$ produit <i>trans</i> : $9.4 \cdot 10^5 \text{ s}^{-1}$
	$2.4 \cdot 10^7 \text{ s}^{-1}$		
Ethers d'oximes			
	$4.2 \cdot 10^7 \text{ s}^{-1}$		$2.4 \cdot 10^6 \text{ s}^{-1}$
Imines			
	$6 \cdot 10^6 \text{ s}^{-1}$		$6.7 \cdot 10^5 \text{ s}^{-1}$
* réalisé à T=25°C			

Figure III.1. Etude cinétique de cyclisation radicalaire sur divers types d'accepteurs (Kim *et al.*)

Les cyclisations radicalaires sur des accepteurs comme les hydrazones ou les éthers d'oximes sont ainsi les plus rapides, comparativement à celles sur les imines.

¹⁴² Kim, S.; Yoon, K.; Kim, Y. S. *Tetrahedron*, **1997**, 53, 73.

Ceci s'explique aisément par le fait que dans le cas d'un éther d'oxime ou d'une hydrazone, le radical aminyle intermédiaire (porté sur l'azote exocyclique) peut être stabilisé respectivement par un doublet non liant de l'oxygène ou de l'azote, ce qui n'est pas possible dans le cas d'une imine.

Ce radical intermédiaire formerait un système stabilisé à 3 électrons sur deux centres d'atomes, comme le montre le schéma ci-dessous.

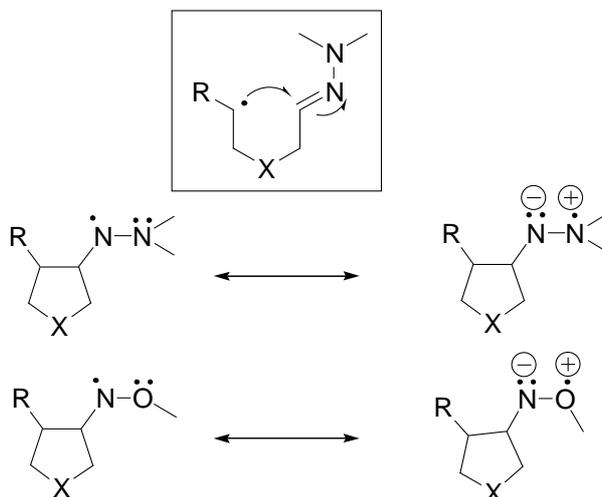


Schéma III.8. Stabilisation du radical intermédiaire

Les additions radicalaires sur des hydrazones ont également été intégrées avec succès dans des réactions de cascades radicalaires.

Ainsi, une réaction intéressante d'addition-cyclisation radicalaire a été décrite par Miyabe *et al.* à partir du triéthylborane. Ce groupe a reporté la cyclisation sur des *N,N*-diphénylhydrazones à partir de systèmes de carbonyles α,β -insaturés en présence de triéthylborane et de l'acide de Lewis $\text{Zn}(\text{OTf})_2$. Cette réaction tandem fournit l'hétérocycle suivant, de stéréochimie *trans*, uniquement (Schéma III.9).¹⁴³

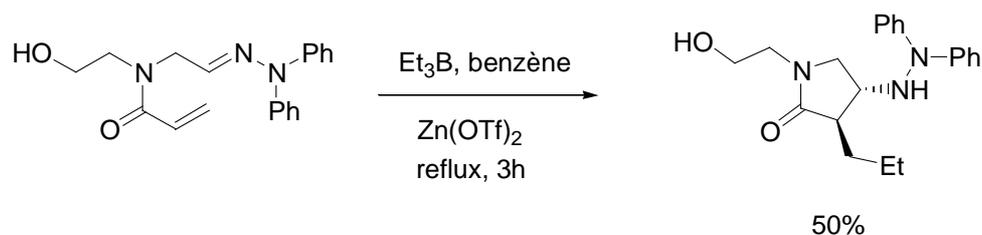


Schéma III.9. Cyclisation radicalaire sur une *N,N*-diphénylhydrazone *via* le triéthylborane

¹⁴³ Miyabe, H.; Ueda, M.; Fujii, K.; Nishimura, A.; Naito, T. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 5818;

Enholm *et al.* ont étudié les cyclisations par addition d'hydrure de tributylétain sur une triple liaison terminale. Le bicycle formé contenant le dérivé stannylé est ensuite hydrolysé par action de l'acide acétique pour fournir le système de cyclopentanes contenant un méthylène exocyclique (Schéma III.10).¹⁴⁴ Cette méthode fournit des systèmes bicycliques contenant une amine protégée avec des rendements variant entre 56 et 90%.

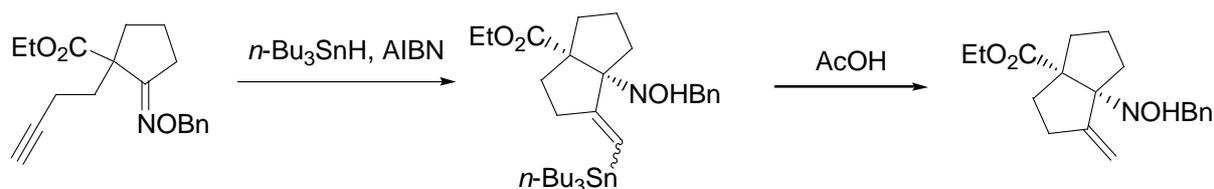


Schéma III.10. Formation de bicycles via cyclisation radicalaire

Le groupe de Naito a étudié ces réactions de cyclisations radicalaires sur des hydrazones, en parallèle des travaux réalisés par le groupe de El Kaïm (Schéma III.11). El Kaïm *et al.* ont travaillé sur des précurseurs éthyléniques (ou acétyléniques) générant facilement un radical alkyle (ou vinylique) par addition du radical phénylesulfanyle. Ce radical intermédiaire est piégé rapidement par la *N,N*-diphénylhydrazone pour former les produits cyclisés (*5-exo-trig* ou *5-exo-dig*) obtenus avec des rendements élevés.¹³¹ Ce processus présente en outre l'avantage d'éviter l'utilisation de l'étain.

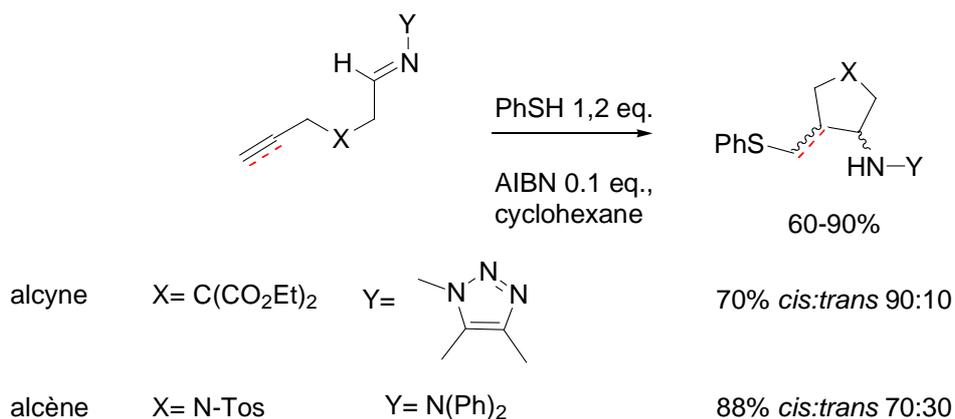


Schéma III.11. Cyclisation radicalaire via un radical phénylesulfanyle (El Kaïm *et al.*)

¹⁴⁴ Enholm, E. J. ; Burroff, J. A.; Jaramillo, L. M. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 3727.

Après les essais concluants effectués sur les éthers d'oximes, l'équipe de Naito a aussi réalisé une série de réactions d'addition du radical sulfanyle suivie de la cyclisation 5-*exo-trig* sur diverses hydrazones (Schéma III.12).¹⁴⁵

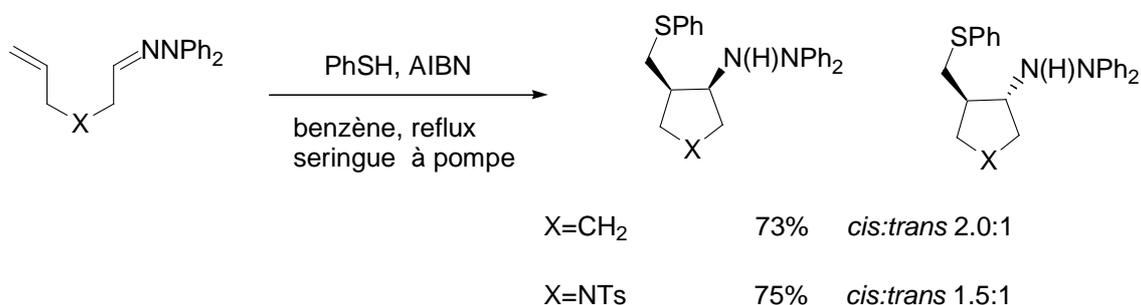


Schéma III.12. Cyclisation sur une *N,N*-diphénylhydrazone via le radical sulfanyle (Naito *et al.*)

Cette méthodologie qui combine l'addition du radical sulfanyle et la cyclisation sur une hydrazone a notamment été appliquée avec succès à la synthèse efficace de divers β -aminoacides cycliques, naturels ou non, après conversion du groupe phénylesulfanyle en acide carboxylique.

De plus, le groupement hydrazine (ou hydroxylamine) peut être encombrant pour la suite des réactions : il peut être converti en amine par exemple, après hydrogénation, afin d'obtenir un produit final avec une amine libre.¹⁶

Enfin, notons que de nombreuses méthodes diastéréosélectives ont été mises au point pour ce type d'additions radicalaires. Friestad *et al.* ont développé par exemple un processus en un seul pot d'additions diastéréosélectives sur des hydrazones chirales qui permet, après les séquences d'addition/cyclisation et de traitement par KF, d'obtenir avec des rendements élevés des hydrazinoalcools allyliques de stéréochimie *anti* (Schéma III.13).¹⁴⁶

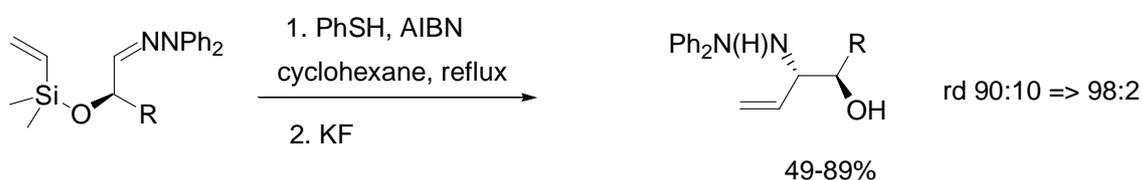


Schéma III.13. Addition vinylique diastéréosélective sur des hydrazones chirales

¹⁴⁵ Miyata, O.; Muroya, K.; Kobayashi, T.; Yamanaka, R.; Kajisa, S.; Koide, J.; Naito, T. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 4459.

¹⁴⁶ Friestad, G.; Massari, S. E. *Org. Lett.*, **2000**, 2, 4237.

Dans ce paragraphe, nous avons parlé uniquement des *cyclisations* radicalaires sur les doubles liaisons C=N. Ce sont en effet les réactions les plus étudiées qui conduisent à la synthèse d'une multitude de systèmes cycliques à cinq, six ou sept chaînons, constituant le squelette de nombreux produits naturels.

Notons néanmoins que les réactions de couplage radicalaire *intermoléculaires* ont également été décrites dans la littérature, un peu plus tardivement (dans les années 1990).

Par exemple, Miyabe *et al.* ont décrit une réaction de couplage par transfert d'iode, à partir de triéthylborane comme initiateur radicalaire.¹⁴⁷

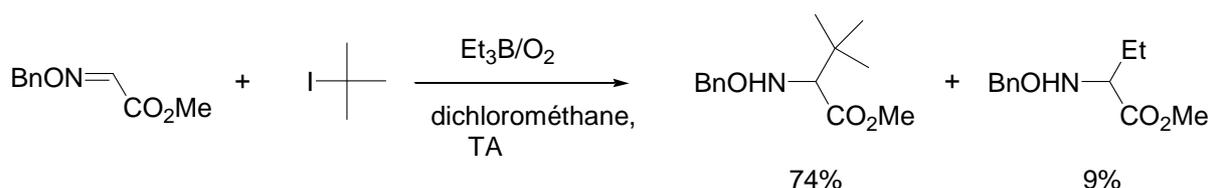


Schéma III.14. Couplage intermoléculaire sur un éther d'oxime par transfert d'iode

Nous ne détaillerons pas davantage ce type de couplage intermoléculaire qui s'éloigne de la nature des travaux que nous avons effectués.

II. Chimie radicalaire utilisant le radical sulfanyle

Les réactions radicalaires utilisant un radical formé à partir d'un thiol font partie des réactions radicalaires « par transfert d'atome » (hydrogène, cf chap I. ; I.3.).

Rappelons le mécanisme général de ces additions de type Karasch :

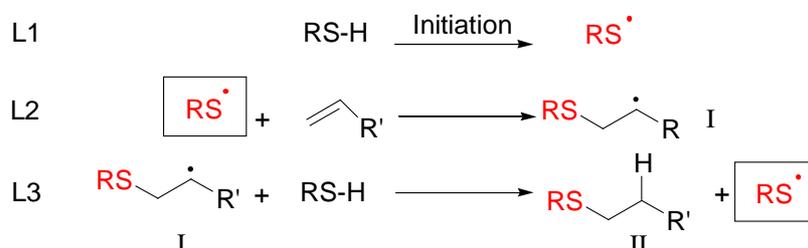


Schéma III.15. Mécanisme radicalaire de l'addition Karasch d'un thiol, RSH

¹⁴⁷ Miyabe, H.; Ueda, M.; Yoshioka, N.; Naito, T. *Synlett.*, **1999**, 465.

L'initiation radicalaire peut avoir lieu par irradiation, par oxydation avec l'oxygène ou des peroxydes ou bien en utilisant des initiateurs radicalaires chimiques comme l'AIBN.

Les thiols sont particulièrement utilisés dans ce type de réactions, puisque l'abstraction d'hydrogène d'un thiol est extrêmement rapide, de l'ordre de $10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ dans le cas du thiophénol.¹⁴⁸

Cependant la réversibilité de la première addition du radical thiyle (équation Ligne 2, β -élimination dans l'autre sens) entraîne une moindre efficacité de l'addition globale d'un thiol sur une oléfine. C'est la raison pour laquelle dans certains cas les conditions réactionnelles pourront être améliorées en abaissant la température de la réaction (afin de ralentir l'étape réversible) et en plaçant des groupes stabilisants sur l'oléfine.

Les substrats conduisant à des radicaux intermédiaires stabilisés (allyliques, benzyliques...) ont été étudiés, dès 1960, comme l'indique la réaction suivante d'addition du thiophénol sur l'indène.¹⁴⁹

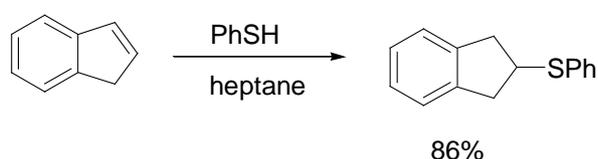


Schéma III.16. Addition du thiophénol sur l'indène

Les thiols s'additionnent aussi bien sur des liaisons doubles que sur des liaisons triples terminales. La réaction suivante implique une double addition de thiols sur la triple liaison de l'alcool propargylique.¹⁵⁰

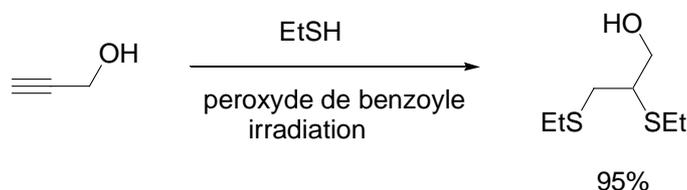


Schéma III.17. Addition de l'éthanethiol sur une triple liaison

En fait pour limiter les problèmes liés à la réversibilité de la première addition du radical sulfanyle sur le substrat, le meilleur moyen est de coupler cette réaction d'addition à une réaction rapide et irréversible, comme l'ouverture d'un petit cycle ou une réaction de cyclisation.

Ces réactions de cyclisations sont en outre largement décrites dans la littérature. Elles concernent des diènes¹⁵¹, des énynes¹⁵² ou encore des systèmes diyniques¹⁵³.

¹⁴⁸ Newcomb, M. *Tetrahedron*, **1993**, 49, 1151.

¹⁴⁹ Oswald, A. A. *J. Org. Chem.*, **1960**, 25, 467.

¹⁵⁰ Blomquist, A. T.; Wolinsky, J. *J. Org. Chem.*, **1958**, 23, 551.

¹⁵¹ (a) Kuehne, M. E.; Damon, R. E. *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 11, 1825. (b) Naito, T.; Honda, Y.; Miyala, O.; Ninomiya, I. *Heterocycles*, **1991**, 32, 2319.

¹⁵² Broka, C. A.; Reichert, D. E. C. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 1503.

¹⁵³ Kuehne, M. E.; Damon, R. E. *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 3408.

Le groupe de Naito a développé l'étude de ces cyclisations en exploitant entre autres les travaux de Bertrand *et al.*¹⁵⁴ Par exemple, la cyclisation radicalaire suivante permet de former des pyrrolidines substituées à partir de carbamates diéniques (Schéma III.18).¹⁵⁵ La première étape de cette réaction est l'addition intermoléculaire du radical phénylesulfanyl sur l'oléfine terminale. Cela conduit à un radical intermédiaire qui cyclise rapidement pour former un radical tertiaire qui β -fragmente pour former l'isopropénylpyrrolidine (rd 1:1, *trans/cis*) et un nouveau radical thiyle qui peut propager la chaîne.

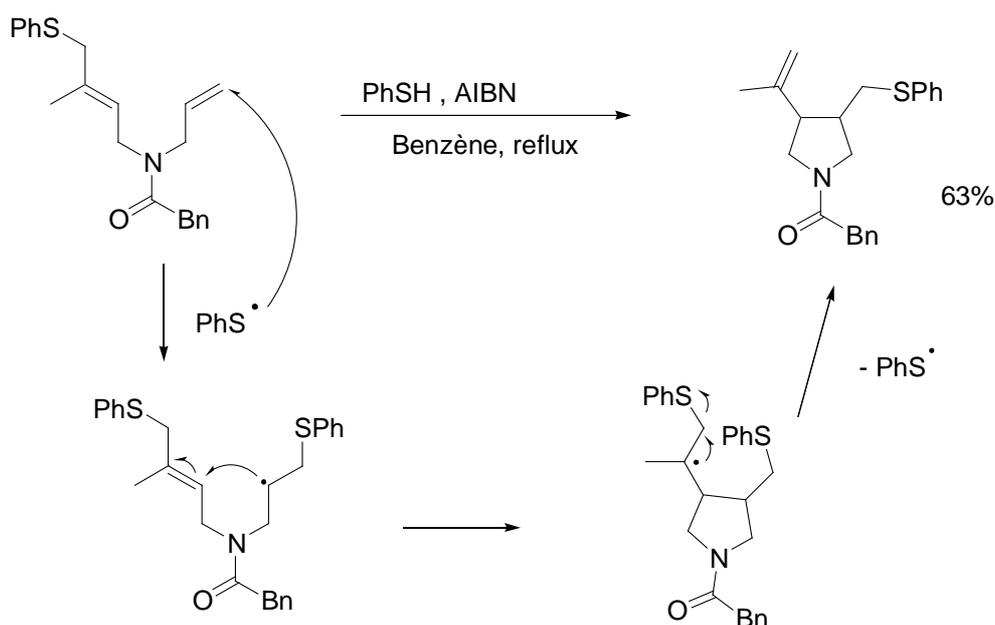


Schéma III.18. Cyclisation radicalaire à partir de thiophénol (Naito *et al.*)

L'équipe de Renaud a également exploité ces réactions. Ce groupe a entre autres décrit des réactions de cyclisations à partir d'acétylènes. Grâce à l'utilisation du thiophénol, évitant ainsi l'emploi de l'étain, des radicaux vinyliques sont obtenus facilement.

La réaction suivante implique une abstraction d'hydrogène 1,5 suivie d'une cyclisation radicalaire.¹⁵⁶

¹⁵⁴ (a) Bertrand, M. P.; Chatgililoglu, C.; Ferreri, C. dans « *The Chemistry of Sulphur Radicals* », Wiley, New York, **1999**, 311. (b) De Riggi, I.; Lesueur, C.; Surzur, J. M.; Bertrand, M. P.; Archavlis, A.; Faure, R. *Tetrahedron*, **1990**, 46, 3541.

¹⁵⁵ Miyata, O.; Ozawa, Y.; Ninomiya, I.; Naito, T. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 6199.

¹⁵⁶ Beaufils, F.; Dénès, F.; Renaud, P. *Org. Lett.*, 2004, 6, 2563. Autre exemple récent : Lachia, M.; Dénès, F.; Beaufils, F.; Renaud, P. *Org. Lett.*, **2005**, 7, 4103.

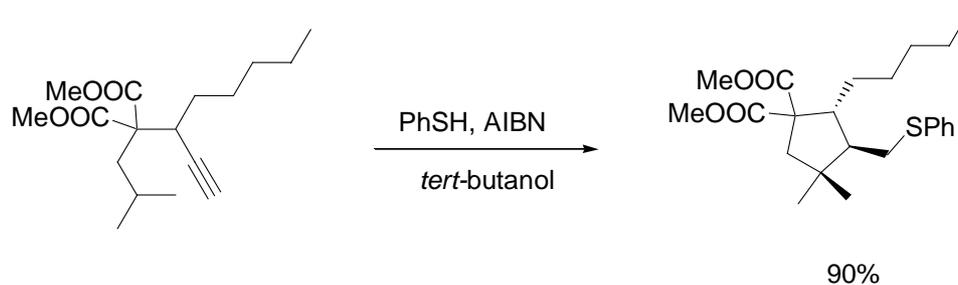


Schéma III.19. Réaction de cyclisation radicalaire par abstraction d'hydrogène (Renaud *et al.*)

L'ouverture de petits cycles permet aussi de contrôler la première étape d'addition réversible. Par exemple, le groupe de Renaud a montré que l'addition du thiophénol sur le vinylcyclopropane (Schéma) donne accès à des cyclopentènes substitués après ouverture du cyclopropane, avec une totale stéréosélectivité et de bons rendements.¹⁵⁷

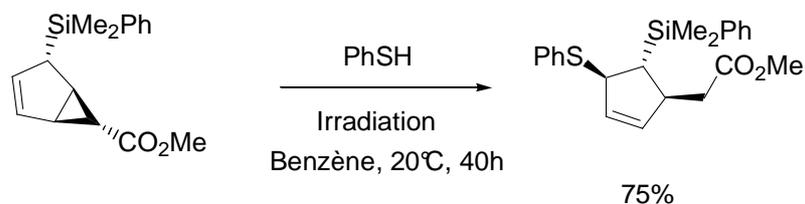


Schéma III.20. Fonctionnalisation de vinylcyclopropanes *via* ouverture radicalaire du cycle par PhSH (Renaud *et al.*)

¹⁵⁷ Andrey, O.; Camuzat-Dedenis, B.; Chabaud, L.; Julienne, K.; Landais, Y.; Parra-Rapado, L.; Renaud, P. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 8543.

B. Réactions d'addition-cyclisation à base de thiophénol sur des adduits de Ugi contenant une double liaison C=N : résultats expérimentaux

I. Introduction aux cyclisations radicalaires sur des hydrazones et des éthers d'oximes

- **Présentation générale de l'étude**

Au cours de notre étude, dans la continuité des travaux précédents effectués au laboratoire, nous avons voulu exploiter ces réactions de cyclisations radicalaires, sans utiliser d'étain, sur des précurseurs contenant une double liaison C=N.

Un moyen pratique et facile d'obtenir ces précurseurs serait de les synthétiser *via* une réaction de Ugi, qui présente l'avantage de former des adduits déjà fonctionnalisés et dont les fonctionnalités sont aisément modulables. En effet, les produits de départ pour former ces adduits de Ugi sont presque exclusivement des molécules commerciales.

Il restait cependant à vérifier qu'une fonction hydrazone pouvait être présente dans un composant de départ sans perturber la réaction de Ugi. En effet, les hydrazones sont des composés qui peuvent réagir dans une réaction de Ugi en tant qu'analogues d'imines.¹⁵⁸

Notre approche globale est présentée sur le schéma III.21 suivant. La cyclisation radicalaire a lieu à partir d'un radical sulfanyle qui s'additionne sur la double liaison terminale du substrat (III.1) afin de former l'espèce radicalaire intermédiaire (III.2). Ceci conduit à l'hydrazine (ou l'éther d'oxime) cyclique (III.4) *via* le radical III.3 issu de la cyclisation *exo-trig* de III.2.

Nous avons envisagé également de réaliser la première étape d'addition du radical sulfanyle sur une triple liaison : le mécanisme est identique, c'est un radical vinylique qui s'additionnerait sur la double liaison C=N.

¹⁵⁸ Exemple récent : Sañudo, M. ; Marcaccini, S. ; Basurto, S. ; Torroba, T. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 4578.

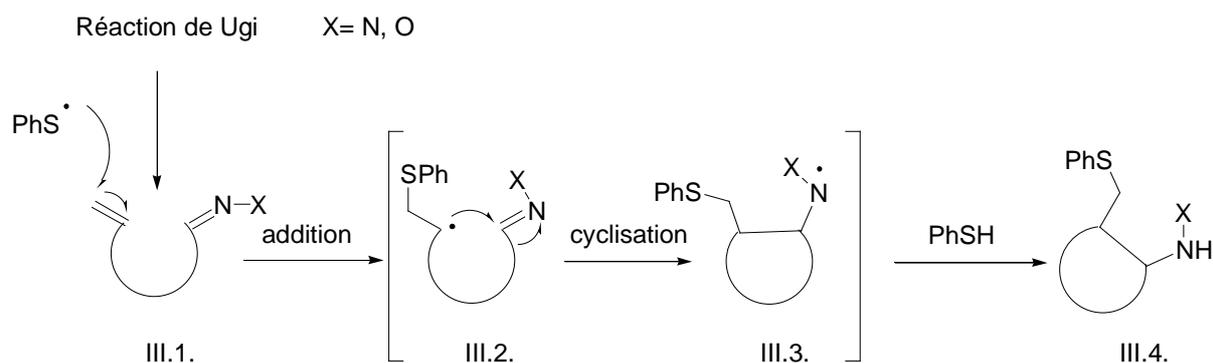


Schéma III.21. Addition-cyclisation sur une double liaison C=N

Comme nous l'avons déjà évoqué, dans le cas d'une hydrazone ou d'un éther d'oxime, la stabilité du radical intermédiaire III.3 est assurée respectivement par l'atome d'azote ou d'oxygène.

Cette stratégie de synthèse nous a permis de synthétiser divers types d'hétérocycles substitués, par addition-cyclisation à partir de précurseurs issus de la réaction de Ugi.

II. Synthèse des précurseurs

II.1. Couplage de Ugi et Ugi-Smiles

Les précurseurs contenant une double liaison C=N (de type III.1, schéma III.21) ont été issus d'une réaction de Ugi ou d'une réaction de Ugi-Smiles, ces deux réactions sont présentées dans les schémas suivants.

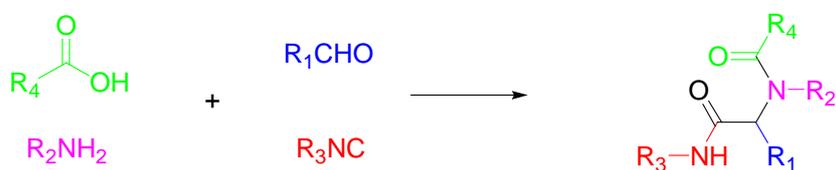


Schéma III.22. Réaction de Ugi

La réaction de Ugi-Smiles est une autre réaction multicomposant développée au sein de notre laboratoire, consistant à remplacer l'acide carboxylique par un phénol activé : la réaction a lieu selon le même mécanisme initial que celui de la réaction de Ugi, mais l'étape irréversible est cette fois un

réarrangement de Smiles, qui conduit à des dérivés de *N*-arylamides (Schéma III.23 et III.24 pour le mécanisme).¹⁵⁹

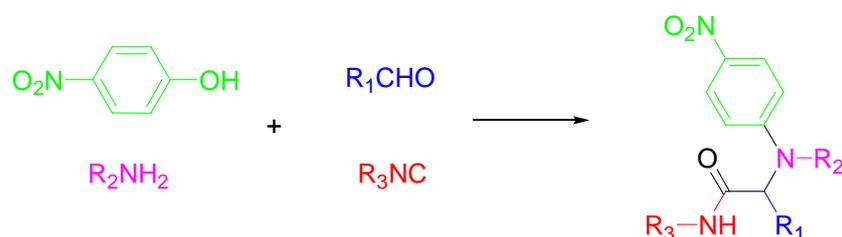


Schéma III.23. Réaction de Ugi-Smiles

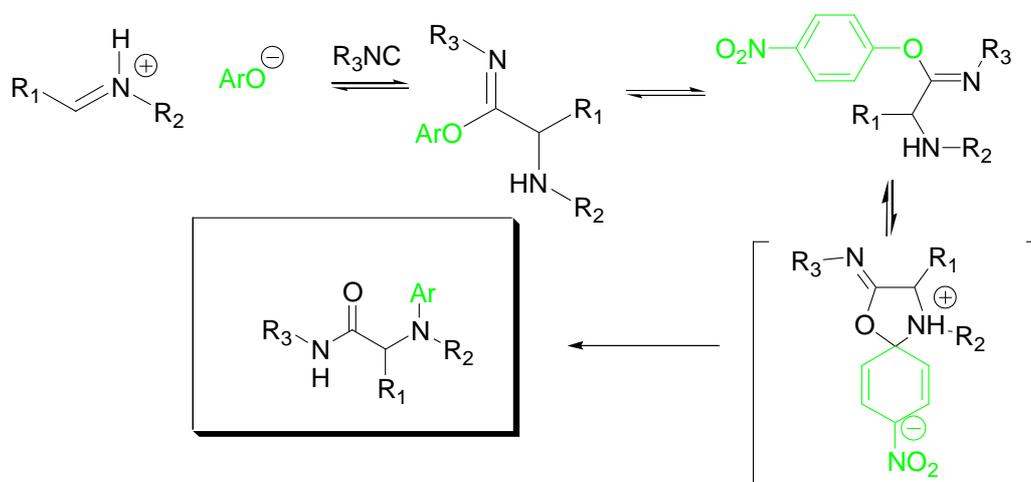


Schéma III.24. Mécanisme du couplage de Ugi-Smiles

Afin de réaliser le type de cyclisation radicalaire que nous avons évoqué dans le paragraphe précédent, il faut introduire un système insaturé (double ou triple liaison terminale) dans la molécule et une fonctionnalité de type hydrazone ou éther d'oxime. Ces deux fonctions oléfine (ou triple liaison) et hydrazone (ou éther d'oxime) étant convenablement situées l'une par rapport à l'autre afin de réaliser la réaction 5-*exo* souhaitée.

II.2. Synthèse des composés « acides » de la réaction multicomposant

Le moyen le plus simple envisagé a été de placer la fonction hydrazone ou éther d'oxime sur la partie acide carboxylique (ou phénol activé).

¹⁵⁹ (a) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7961. (b) El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J. *J. Org. Chem.*, **2007**; *72*, 4169.

Nous avons sélectionné dans un premier temps les *N,N*-diphénylhydrazones car ce sont les accepteurs radicalaires les plus efficaces parmi les hydrazones ou les éthers d'oximes.¹⁶⁰

L'addition de la *N,N*-diphénylhydrazine sur l'acide glyoxylique monohydrate commercial permet d'obtenir très facilement l'acide *N,N*-(diphénylhydrazono)acétique (**III.5**) qui précipite dans l'eau (Schéma III.25).¹⁶¹

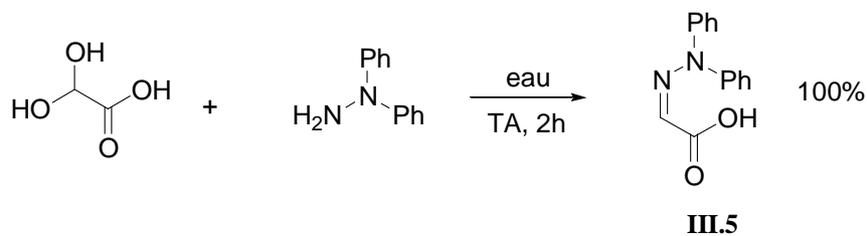


Schéma III.25. Formation de l'acide *N,N*-(diphénylhydrazono)acétique

Il en est de même pour synthétiser des phénols contenant la fonction hydrazone ou éther d'oxime : à partir du 2-hydroxy-5-nitro-benzaldéhyde, phénol commercial activé par la fonction nitro située en *para*, la fonction aldéhyde peut facilement être convertie en hydrazone ou en éther d'oxime par addition d'hydrazine ou d'hydroxylamine (Schéma III.26).

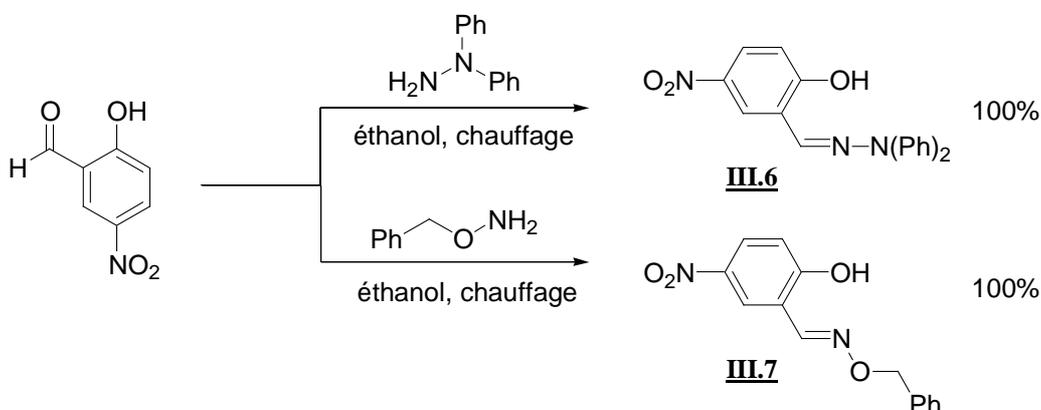


Schéma III.26. Formation de phénols contenant une fonction hydrazone ou éther d'oxime

Ces réactions très faciles à mettre en œuvre sont quantitatives et conduisent directement à l'acide ou le phénol utilisé respectivement dans la réaction de Ugi ou le couplage de Ugi-Smiles.

¹⁶⁰ Fallis, A. G.; Brinza, I. M. *Tetrahedron*, **1997**, 53, 17543.

¹⁶¹ Clive, D. L. J.; Zhang, J.; Subedi, R.; Bouétard, V.; Hiebert, S.; Ewanuk, R. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1233.

Quant au système insaturé sur lequel le radical sulfanyle peut s'additionner, il suffit d'utiliser l'allylamine, ou la propargylamine, toutes deux commerciales, dans le couplage multicomposant.

Les précurseurs, adduits de Ugi (ou Ugi-Smiles) présentent ainsi le squelette général suivant :

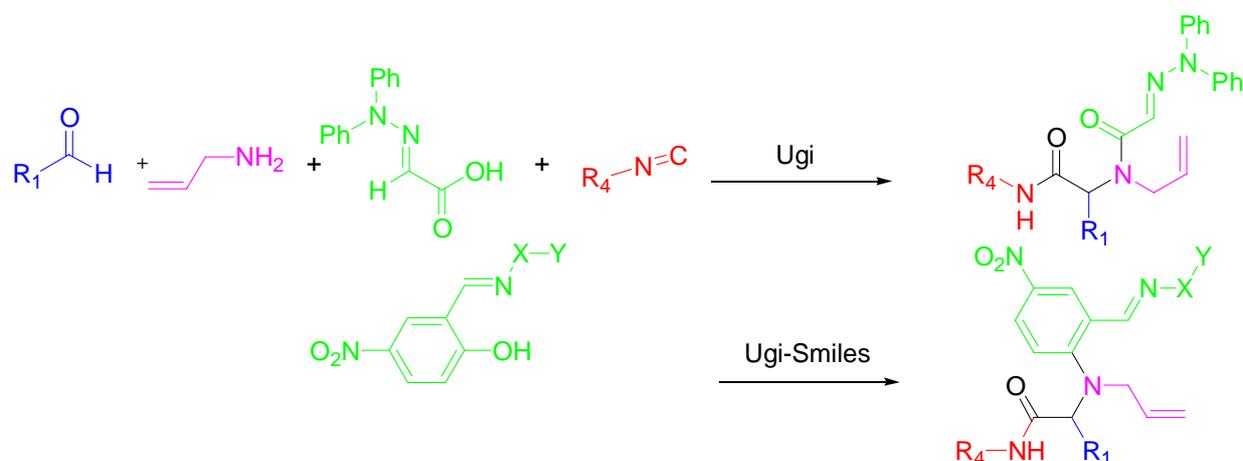


Schéma III.27. Synthèse des précurseurs de Ugi (exemple avec l'allylamine)

Notons que la formation d'hétérocycles par addition-cyclisation radicalaire sur des hydrazones ou éthers d'oximes dérivés de l'acide glyoxylique a été déjà décrite par Clive *et al.* Cependant, plusieurs étapes sont nécessaires pour former des précurseurs relativement peu fonctionnalisés, et la cyclisation radicalaire est initiée par l'hydrure de tributylétain (Schéma III.28).¹⁶¹ Ces cyclisations ont conduit à la formation de lactones.

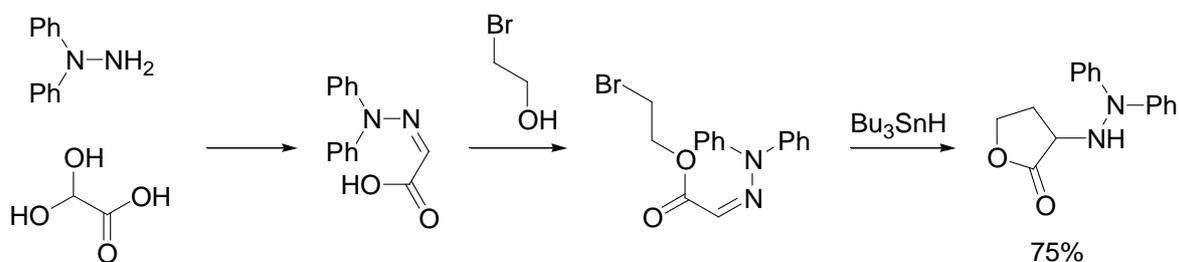


Schéma III.28. Cyclisation radicalaire sur des *N,N*-diphénylhydrazones (Clive *et al.*, 2001)

II.3. Synthèse des précurseurs de Ugi : résultats expérimentaux

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau III.1 suivant, ils concernent les substrats présentant une double liaison terminale (utilisation de l'allylamine dans les couplages multicomposant).

Les précurseurs des cyclisations radicalaires sont donc obtenus très facilement, en une étape, en mélangeant les quatre composants dans le méthanol (1M) à température ambiante pour une réaction de Ugi. Ce mode opératoire est classique. L'utilisation d'un solvant polaire protique comme le méthanol, en travaillant en milieu concentré, permet d'accéder aux adduits de Ugi avec des rendements élevés.

Entrée	Acides ou Phénols	Composés carbonylés	Isonitriles	Adduits de Ugi	Rendements
1					70%
2					70%
3					30% (3 jours) 42% (2 sem.)
4					45%
5					41%

Tableau III.1. Synthèse des précurseurs de type Ugi à partir de l'allylamine (Entrées 1, 2 : MeOH, TA, 16h ; Entrées 4, 5 : toluène, T=90°C, 16h)

Différents types d'isonitriles et d'aldéhydes peuvent être utilisés et sont compatibles avec la fonction hydrazone.

Les rendements sont assez élevés dans le cas de la réaction de Ugi (70%) : en effet, la présence de la fonction hydrazone ne semble pas perturber la réaction. Comme attendu, lorsque la réaction est réalisée avec une cétone, beaucoup moins réactive qu'un aldéhyde car moins électrophile, des temps de réaction plus longs sont nécessaires et les rendements obtenus sont moins élevés (Entrée 3 : 30% pour trois jours, 42% pour deux semaines avec la diéthylcétone).

Quant au couplage de Ugi-Smiles, l'utilisation du toluène est nécessaire afin de chauffer le milieu réactionnel (T=90°C) pour réaliser le réarrangement de Smiles et pour avoir un couplage plus efficace. Les essais que nous avons réalisés à des températures plus basses et dans un autre solvant (Méthanol, 40°C) ont conduit à des rendements plus bas (autour de 20% de rendement pour le couplage réussi). La température plus élevée semble donc améliorer le couplage et l'utilisation du toluène à chaud permet de mieux solubiliser le *p*-nitrophénol contenant la fonction hydrazone ou oxime. Cependant, le rendement inférieur à 45% de cette réaction prouve que cette fonction hydrazone ou éther d'oxime gêne probablement le couplage de Ugi-Smiles.

La synthèse de ces précurseurs de Ugi/Ugi-Smiles a ainsi dans un premier temps démontré que la fonction hydrazone libre (ou éther d'oxime) est compatible avec ce type de couplage multicomposant. En effet, la fonction hydrazone associée à l'acide carboxylique ne rentre pas en compétition avec l'imine, beaucoup plus réactive, qui se forme dans le milieu à partir du composé carbonylé et de l'amine.

Afin de réaliser des couplages radicalaires ultérieurs sur une triple liaison, la propargylamine a été également utilisée (Tableau III.2).

Entrée	Acides ou Phénols	Composés carbonylés	Isonitriles	Adduits de Ugi	Rendements
1					65%

III.13.

2		60%
III.14		
3		81%
III.15.		
4		--
5		--

Tableau III.2. Synthèse des précurseurs de type Ugi à partir de la propargylamine (Entrées 1, 2, 3 : MeOH, TA, 16h ; Entrées 4, 5 : toluène, T=90°C, 16h)

Nous constatons qu'avec la propargylamine, les couplages de Ugi ont lieu normalement, avec des rendements élevés (60-81%) ; en revanche, le couplage de Ugi-Smiles ne fonctionne pas avec la propargylamine et l'hydrazone utilisée (ou l'éther d'oxime contenu dans le phénol) (Entrées 4 et 5 du tableau III.2).

Enfin, nous avons synthétisé un autre précurseur avec une oléfine présente cette fois sur la partie carbonylée (Schéma III.29 ci-dessous) :

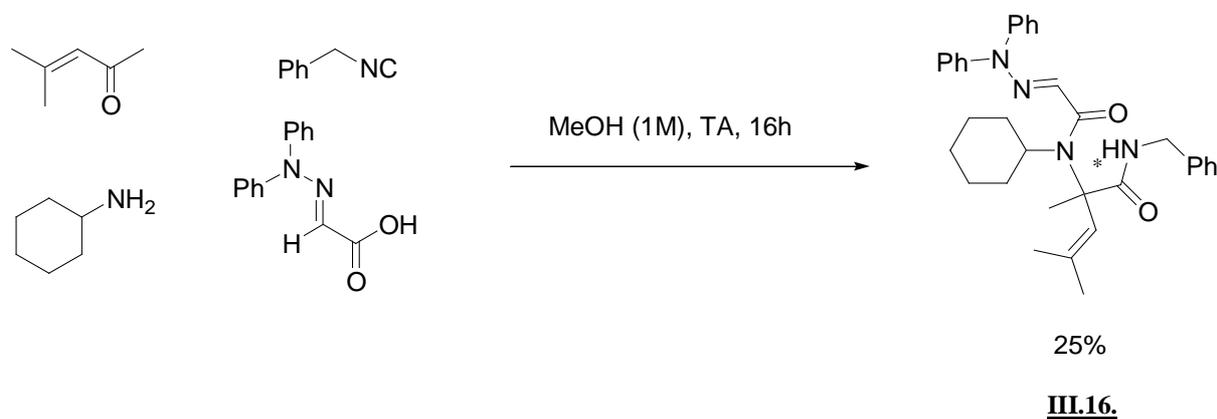


Schéma III.29. Autre type de précurseur de Ugi

Ce précurseur de Ugi (**III.16**), obtenu avec un rendement faible (25% car issu d'un couplage avec une cétone) nous permettrait d'envisager éventuellement une réaction de cyclisation radicalaire 6-*exo* sur l'hydrazone.

Nous avons également réalisé plusieurs essais de réaction de Ugi pour intégrer l'aldéhyde cinnamique ; cependant ces couplages n'ont jamais réussi. Ce type de précurseur nous aurait permis de tester des cyclisations éventuelles en mode 6-*exo-trig*.

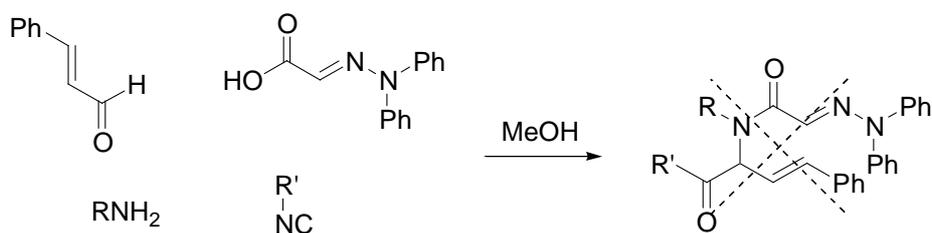


Schéma III.30. Essai de réaction de Ugi avec l'aldéhyde cinnamique

III. Réactions d'addition-cyclisation radicalaire via le thiophénol

Nous avons réalisé le premier essai en additionnant 1.2 équivalent de thiophénol à un mélange d'adduit de Ugi **III.9** chauffé dans le toluène à une température de 90°C et en présence d'une quantité catalytique de bis-azoisobutyronitrile (AIBN). La pyrrolidinone **III.17** fut ainsi obtenue au bout de 6 heures comme mélange de diastéréoisomères (1:1.1) avec un rendement de 83%.

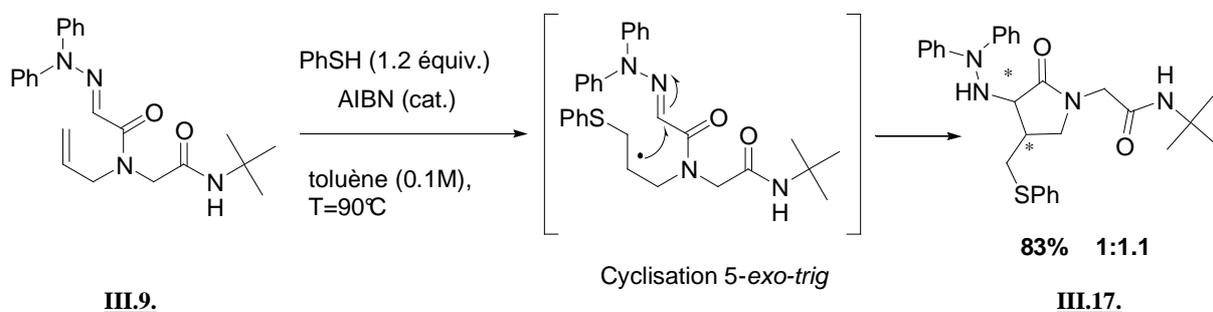
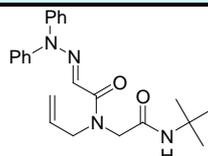
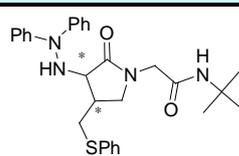
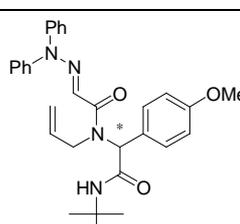
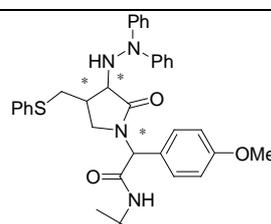
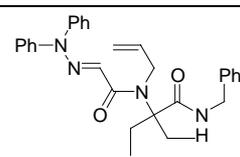
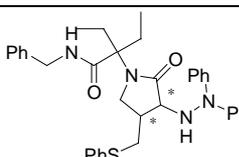
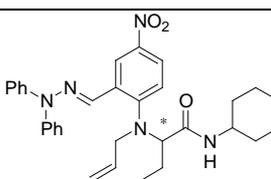
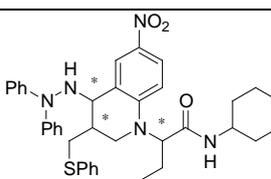


Schéma III.31. Premier essai de cyclisation radicalaire

Le précurseur de Ugi de cette réaction ne comporte pas de centre asymétrique : la cyclisation radicalaire crée deux nouveaux centres stéréogènes, ainsi dans ce cas-là un mélange de deux diastéréoisomères (**III.17**) est obtenu, dans un rapport quasi-équivalent (1:1.1).

Les résultats de ces additions-cyclisations radicalaires sont rassemblés dans le tableau III.3 ci dessous.

En utilisant un adduit possédant déjà un centre asymétrique (Entrées 2, 4 et 5 du tableau III.3), le problème des diastéréoisomères se complique puisqu'en théorie 4 diastéréoisomères sont attendus. Cependant, nous ne les avons pas tous observés, nous avons isolé après purification deux ou trois diastéréoisomères selon les cas avec un produit cyclisé contenant trois centres asymétriques (Entrées 2, 4 et 5 du tableau III.3).

Entrée	Adduits de Ugi	Produits de cyclisation radicalaire	Rendements	rd ^(a)
1	 III.9.	 III.17.	83%	1:1.1
2	 III.8.	 III.18.	59%	1:2.8
3	 III.10.	 III.19.	72%	1:1.2
4	 III.11.	 III.20.	55%	1:2.5:4.8

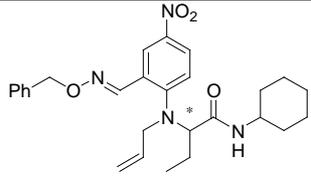
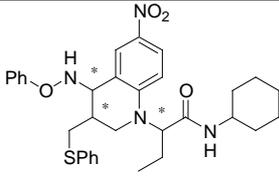
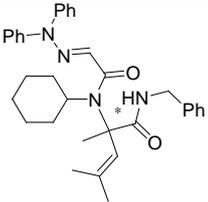
5	 <p style="text-align: center;">III.12</p>	 <p style="text-align: center;">III.21</p>	50%	1:1:1.3
6	 <p style="text-align: center;">III.16</p>	--	--	--

Tableau III.3. Addition sur une oléfine/cyclisation radicalaire sur une hydrazone *via* PhSH

((a) rapport des diastéréoisomères isolés après purification)

Les rendements de cyclisation radicalaire sont relativement élevés (59-83%) dans le cas d'un précurseur de Ugi, formant après une cyclisation *5-exo-trig* des pyrrolidinones substituées.

Quant aux précurseurs de type Ugi-Smiles (**III.11** et **III.12**), les cyclisations *6-exo-trig* (moins rapides que les *5-exo-trig*) sur une hydrazone ou un éther d'oxime conduisent à des tétrahydroquinolines, composés bicycliques substitués, avec des rendements modérés (50-55%).

Quant à l'adduit **III.16**, nous n'avons pas pu isoler un produit propre issu de la cyclisation. En effet, plusieurs réactions pouvaient entrer en compétition : si la cinétique d'addition est trop lente, certaines réactions SH₂, favorisées par la polarité du radical thiyle, sont susceptibles de se produire (hydrogène benzylique ou hydrogène N=CH présents sur l'adduit **III.16**).

Les réactions d'addition-cyclisation radicalaire peuvent également être envisagées sur des triples liaisons terminales (travaux précédents, schéma III.12)¹⁵.

Nous avons testé ces réactions sur les précurseurs de Ugi, dans le cas de cyclisation sur la *N,N*-diphénylhydrazone (les précurseurs de Ugi-Smiles avec la propargylamine n'ayant pas pu être synthétisés).

Nous avons tout d'abord envisagé la cyclisation à partir de l'adduit **III.14**, issu du couplage multicomposant avec le formaldéhyde, afin de limiter dans un premier temps les problèmes de diastéréoisomérisation.

De plus, nous avons réalisé ces essais de cyclisation radicalaire dans différents solvants (toluène et 1,2-dichloroéthane), car l'intermédiaire radicalaire vinylique formé pourrait arracher un hydrogène au solvant (cas du toluène) et être réduit de manière précoce.

Dans les deux cas de solvants utilisés, après addition d'un équivalent de thiophénol en présence d'AIBN (cat.), nous avons obtenu un mélange complexe, non séparable, de vinylthioéther attendu (**III.22**) formé avec un rendement assez faible de 30% (mélange de deux diastéréoisomères obtenus avec un ratio de 1:1.3), d'hydrazone de départ n'ayant pas réagi et du dithioéther **III.23** (31%) (Schéma III.32 ci-dessous).

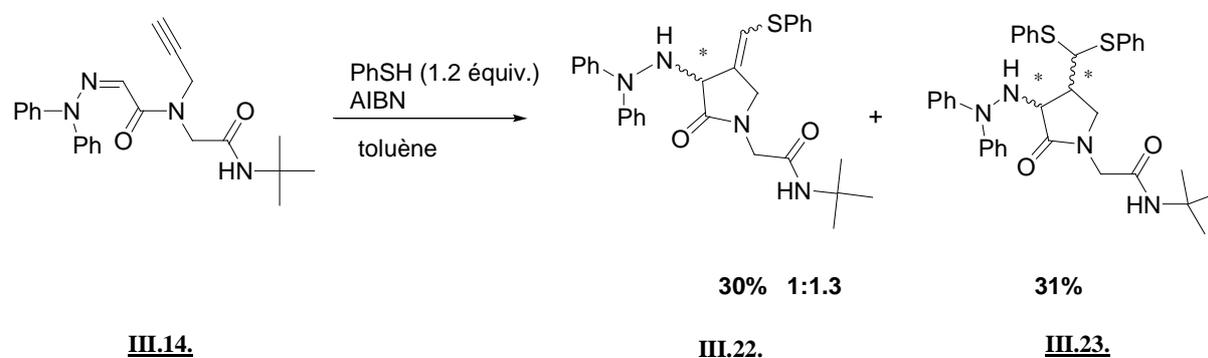


Schéma III.32. Premier essai d'addition-cyclisation sur un précurseur propargylique

Le produit cyclisé **III.22** n'a pas pu être analysé seul car nous l'avons obtenu seulement en mélanges complexes. Le rapport de diastéréoisomères indiqué (1:1.3) a pu être déterminé grâce au ratio des intégrations du proton de l'hydrazine (NNH) du vinylthioéther cyclisé.

En revanche, nous avons mis en réaction l'ensemble du mélange inséparable avec un équivalent de thiophénol (par rapport à la quantité de **III.22**) en présence d'AIBN (cat.) et nous avons obtenu à nouveau, comme attendu, le produit de double addition de thiophénol, **III.23**, avec un rendement de 56%.

Afin de réduire cette complexité liée aux mélanges obtenus et d'améliorer la diastéréosélectivité en convertissant directement le vinylthioéther en dithioéther, nous avons réalisé la réaction radicalaire avec *trois équivalents de thiophénol*, ce qui a conduit à la formation du thioacétal **III.23** avec un rendement de 64% obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère (Schéma III.33).

Les expériences RMN deux dimensions et NOE n'ont pas donné d'indication claire sur les positions relatives des deux substituants mais nous pouvons présumer qu'il s'agit du diastéréoisomère *cis* étant

donné la sélectivité *cis* observée dans les réactions de substitution homolytique bimoléculaire impliquant un radical cyclique.

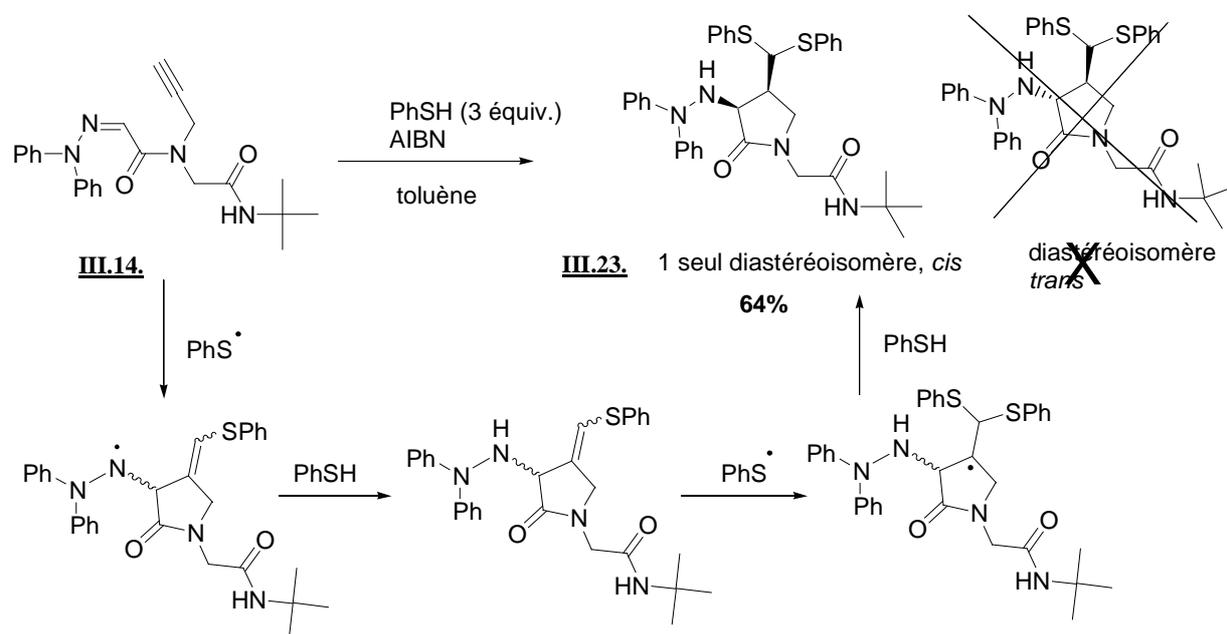


Schéma III.33. Double addition de thiophénol conduisant au dithioéther

Ensuite, nous avons tenté cette addition de thiophénol sur les autres substrats propargyliques, qui présentaient un centre asymétrique : **III.13** et **III.15**.

Cependant, les essais que nous avons réalisés n'ont pas abouti à la formation d'un seul produit : les essais de cyclisations avec un ou plus de deux équivalents de thiophénol ont conduit à des mélanges complexes de diastéréoisomères que nous n'avons pas pu isoler (Schéma III.34).

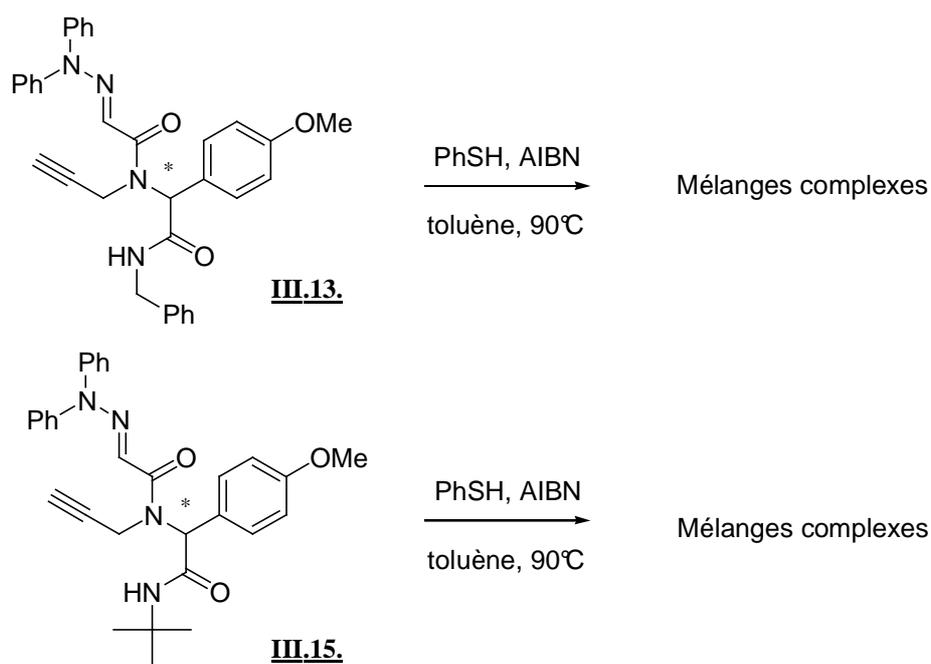


Schéma III.34. Essais d'addition sur une triple liaison suivie de cyclisation radicalaire sur une hydrazone *via* PhSH (2 équiv.)

Cette méthode d'addition-cyclisation radicalaire nous a permis de synthétiser des composés hétérocycliques fonctionnalisés en seulement deux étapes.

Ces composés comme les lactames à cinq chaînons, les pyrrolidinones, font partie d'innombrables produits naturels ou pharmaceutiques.¹⁶² Les hétérocycles contenant un atome d'azote comme les quinolines sont également d'intéressantes cibles rencontrées dans de nombreuses molécules naturelles.

C. Autres essais radicalaires sur les adduits de Ugi contenant une hydrazone

I. Réactions radicalaires avec les xanthates

¹⁶² Nicolaou, K. C.; Zhong, Y.-L.; Baran, P. S. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2000**, 39, 625.

Etant donné les résultats évoqués au cours du chapitre précédent, nous avons voulu dans un premier temps tester des réactions intermoléculaires avec un xanthate sur ces adduits de Ugi contenant une fonction hydrazone.

Le principe général de la réaction souhaitée est indiqué sur le schéma ci-dessous.

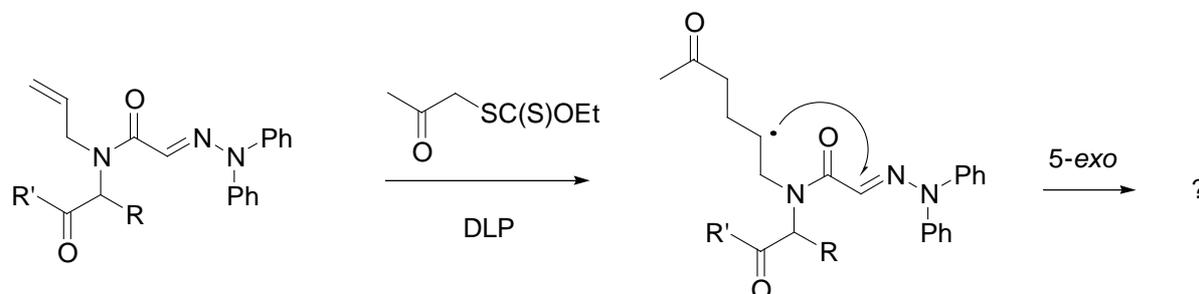


Schéma III.35. Essais d'addition-cyclisation à partir des xanthates

L'addition intermoléculaire du radical issu du xanthate initial sur l'oléfine terminale de l'adduit de Ugi n'aurait, a priori, pas posé de problème. Le radical secondaire formé pouvait alors s'additionner sur la double liaison C=N, selon une cyclisation 5-exo, conduisant à un radical aminyle (Schéma III.35). Or ce radical aminyle, relativement stabilisé, ne pourrait pas transférer la chaîne radicalaire ; il pourrait, en revanche, être oxydé par le DLP.

En effet, d'après les travaux de Zard *et al.*, nous savons que des cyclisations oxydantes peuvent être réalisées sur des aromatiques avec un équivalent de DLP, ce qui permet l'oxydation du radical cyclohexadiényle, trop stabilisé pour pouvoir transférer la chaîne radicalaire. Ce radical est ainsi facilement oxydé par le DLP en cation, par transfert monoélectronique, ce qui régénère le système aromatique après perte d'un proton (voir exemple ci-dessous).

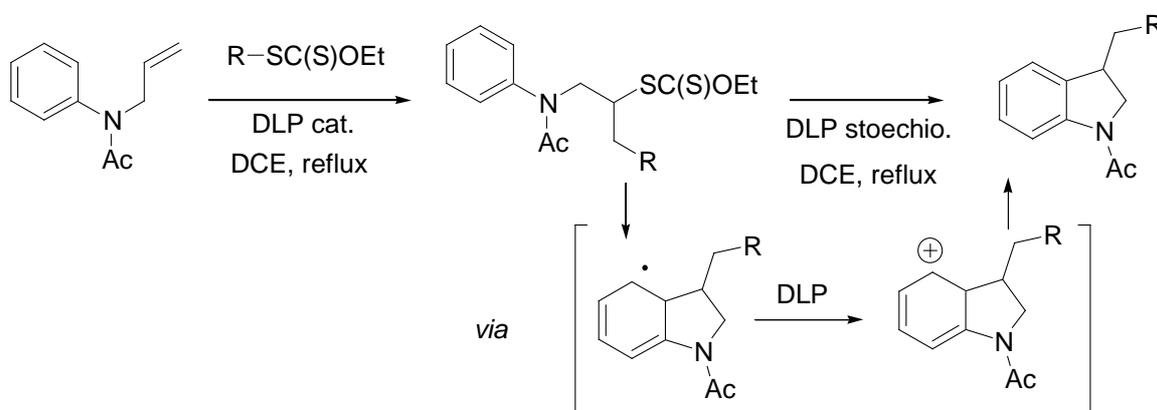


Schéma III.36. Exemple de cyclisation radicalaire oxydante (Zard *et al.*)⁹⁸

Ainsi, par analogie à ces travaux, nous avons eu l'idée d'ajouter *un équivalent de DLP* pour réaliser cette réaction radicalaire sur l'hydrazone.

Avec une quantité stœchiométrique de DLP, deux voies seraient possibles ; la plus probable serait que le DLP transfère un électron et oxyde le radical aminyle en cation (voie A). Une autre voie (voie B) pourrait impliquer un radical formé dans le milieu (issu du DLP ou du solvant avec le DLP : radical isopropyle dans le cas du solvant isopropanol) qui arracherait par dismutation un hydrogène au pied du radical aminyle (Schéma III.37).

Dans les deux cas, le produit que nous pouvions obtenir aurait été une hydrazone cyclique.

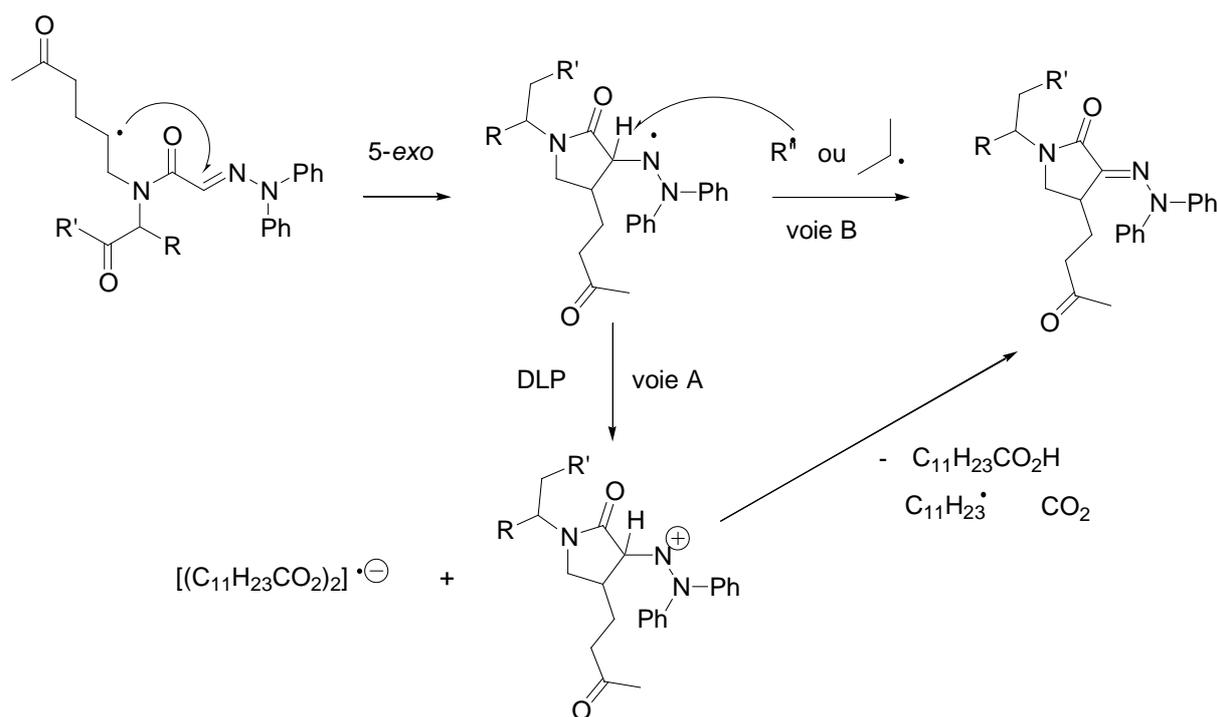


Schéma III.37. Mécanisme possible après une cyclisation 5-exo

Nous avons réalisé plusieurs essais, sur différents précurseurs de Ugi contenant une hydrazone, et avec différents types de xanthates, en utilisant une quantité *stoéchiométrique* de DLP et dans un solvant comme l'isopropanol ; cependant aucun couplage réussi n'a pu être observé. En effet, nos tentatives furent infructueuses et l'addition simple du xanthate sur l'oléfine terminale, sans la cyclisation, ne fut même pas observée.

Devant ces échecs, nous avons décidé de tester cette réaction de manière intramoléculaire.

Nous avons donc tenté cette cyclisation radicalaire en synthétisant un précurseur de Ugi contenant à la fois la fonction xanthate et hydrazone. Après plusieurs essais, nous avons optimisé la synthèse en trois étapes de ce précurseur de Ugi à partir de la 2,2-diméthoxy-éthylamine. En effet, les meilleurs rendements de l'adduit **III.24** furent obtenus en réalisant dans un premier temps la réaction de Ugi avec la 2,2-diméthoxy-éthylamine, le formaldéhyde, le *tert*-butylnitrile et l'acide chloroacétique, dans le méthanol à température ambiante (1M). Ensuite, la substitution nucléophile avec le sel de xanthogénate de potassium est réalisée dans le même pot, fournissant le xanthate intermédiaire **III.25** ; ce brut réactionnel, additionné d'eau (eau-méthanol, 2 : 1), est alors directement mis en réaction avec quelques gouttes d'acide chlorhydrique et un équivalent de *N,N*-diphénylhydrazine et ce mélange réactionnel est chauffé à 60°C. Le précurseur souhaité **III.24** est alors formé avec 52% de rendement global, sur ces trois étapes, avec une seule purification finale (Schéma suivant).

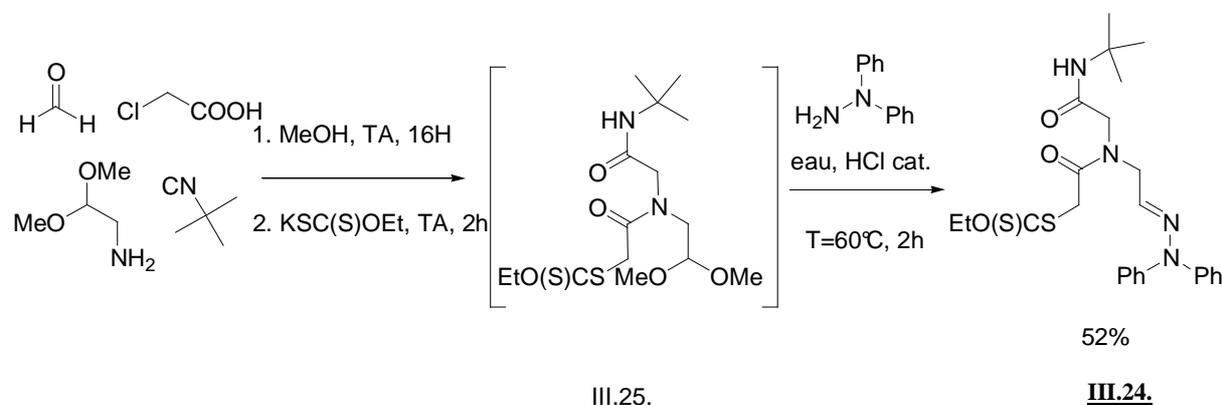


Schéma III.38. Formation du précurseur de Ugi xanthate-hydrazone

Avec ce précurseur ainsi synthétisé, nous pensions réaliser des essais de cyclisation radicalaire de type 5-*exo* sur l'hydrazone.

Diverses conditions réactionnelles ont été réalisées sur ce précurseur **III.24** et sont rassemblées dans le tableau III.4 suivant.

Initiateur radicalaire (1 à 1.5 équiv.)	Solvant	Température	Remarques	Résultats
DLP	1,2-dichloroéthane	100°C	--	Produit de départ
Peroxyde de dicumyle	Chlorobenzène	130°C	--	Dégradation thermique
DLP	Xylène	140°C	Ajout goutte à goutte de DLP	Dégradation

Triéthylborane	Dichlorométhane	TA	Réaction réalisée à l'air libre	65% produit départ Traces de produits cyclisés
Triéthylborane	Dichlorométhane-eau (2:1)	TA	Réaction réalisée à l'air libre	Non analysable
Triéthylborane	Méthanol-eau (5:1)	TA	Réaction réalisée à l'air libre	60% produit départ Traces produits cyclisés
Triéthylborane	THF	65°C	Réaction réalisée à l'air libre	Traces de produits cyclisés et réduits

Tableau III.4. Essais de cyclisations radicalaires du xanthate III.24

Aucun résultat de couplage réussi n'a pu être obtenu. En effet, avec le triéthylborane comme initiateur radicalaire, nous avons obtenu seulement des traces de produits cyclisés, mais les spectres n'ont pas été exploitables. De plus, le produit de départ a rarement été consommé, et après réaction, plus de 50% de précurseur initial était souvent isolé après purification. Ce résultat est surprenant puisque même si la réaction de cyclisation ne fonctionnait pas, on pouvait s'attendre à réduire la fonction xanthate.

Après ces divers essais infructueux de couplages radicalaires de xanthates avec les hydrazones, nous avons tenté d'autres types de réactions radicalaires.

II. Réactions radicalaires *via* le radical *p*-toluène sulfonyle

Nous avons voulu réaliser des réactions radicalaires sur les substrats de Ugi contenant une fonction hydrazone, sans utiliser la méthode d'addition-cyclisation par le *thiophénol*.

Afin d'utiliser à la fois la partie hydrazone pour propager la chaîne radicalaire et permettre la cyclisation sur la double liaison C=N, nous avons envisagé une réaction initiée à partir du radical tosyle en présence d'acétate de cuivre (II) et d'acide acétique.

Ce processus radicalaire permettrait en effet d'éviter l'utilisation du thiophénol.

La génération du radical *p*-toluène sulfonyle a été décrite et étudiée par plusieurs groupes, dont celui de Chuang¹⁶³, et peut se réaliser de la manière suivante :

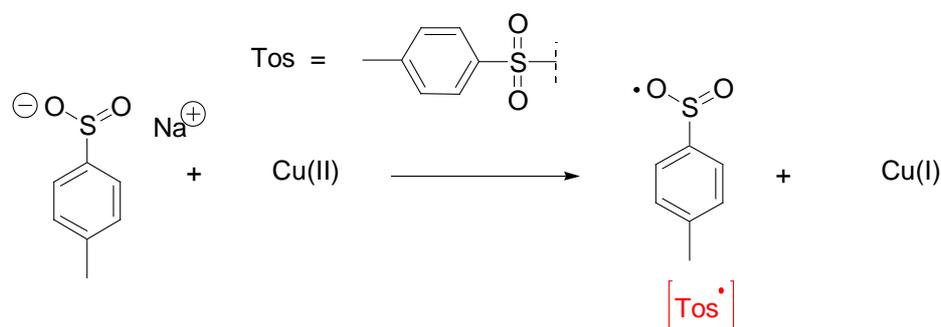


Schéma III.39. Génération du radical tosyle

Le précurseur que nous avons synthétisé est le suivant (**III.26**) :

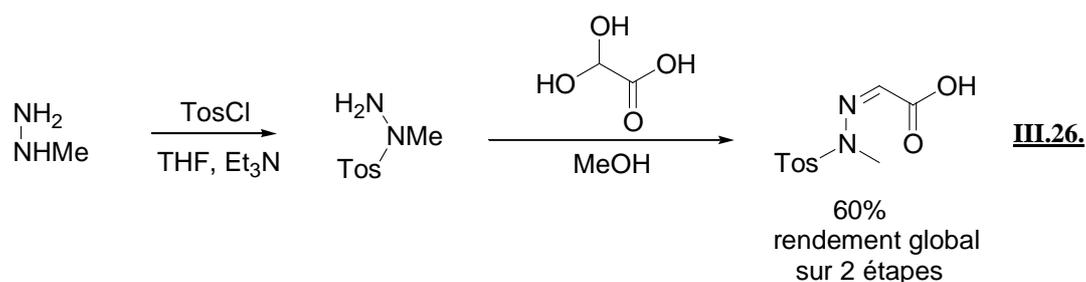


Schéma III.40. Formation de l'acide (*N*-Méthyl-*N*-tosyl-hydrazo)-acétique

Après couplage multicomposant avec l'allylamine, un isonitrile, un composé carbonylé et cet acide hydrazono-acétique, la réaction de Ugi conduit au précurseur **III.27** avec 80% de rendement. Ce précurseur, en présence d'acétate de Cu(II) et de *p*-toluènesulfinate de sodium (TosNa) dans l'acide acétique, pourrait subir une séquence d'addition du radical *p*-toluène sulfonyle suivie d'une cyclisation sur l'hydrazone. Le radical aminyle intermédiaire pourrait ensuite suivre deux voies différentes (Schéma III.41). La voie A conduirait au composé azo en expulsant le radical tosyle, propageant ainsi la chaîne radicalaire, ce composé azo formerait après réarrangement une hydrazone (III.28). La voie B impliquerait une oxydation du radical aminyle par le Cu(II) et conduirait à l'hydrazone (III.29), cette voie nécessiterait en outre une quantité stoechiométrique de *p*-toluènesulfinate de sodium.

¹⁶³ Wang, S. -F.; Chuang, C. -P.; Lee, J. -H.; Liu, S. -T. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 2273.

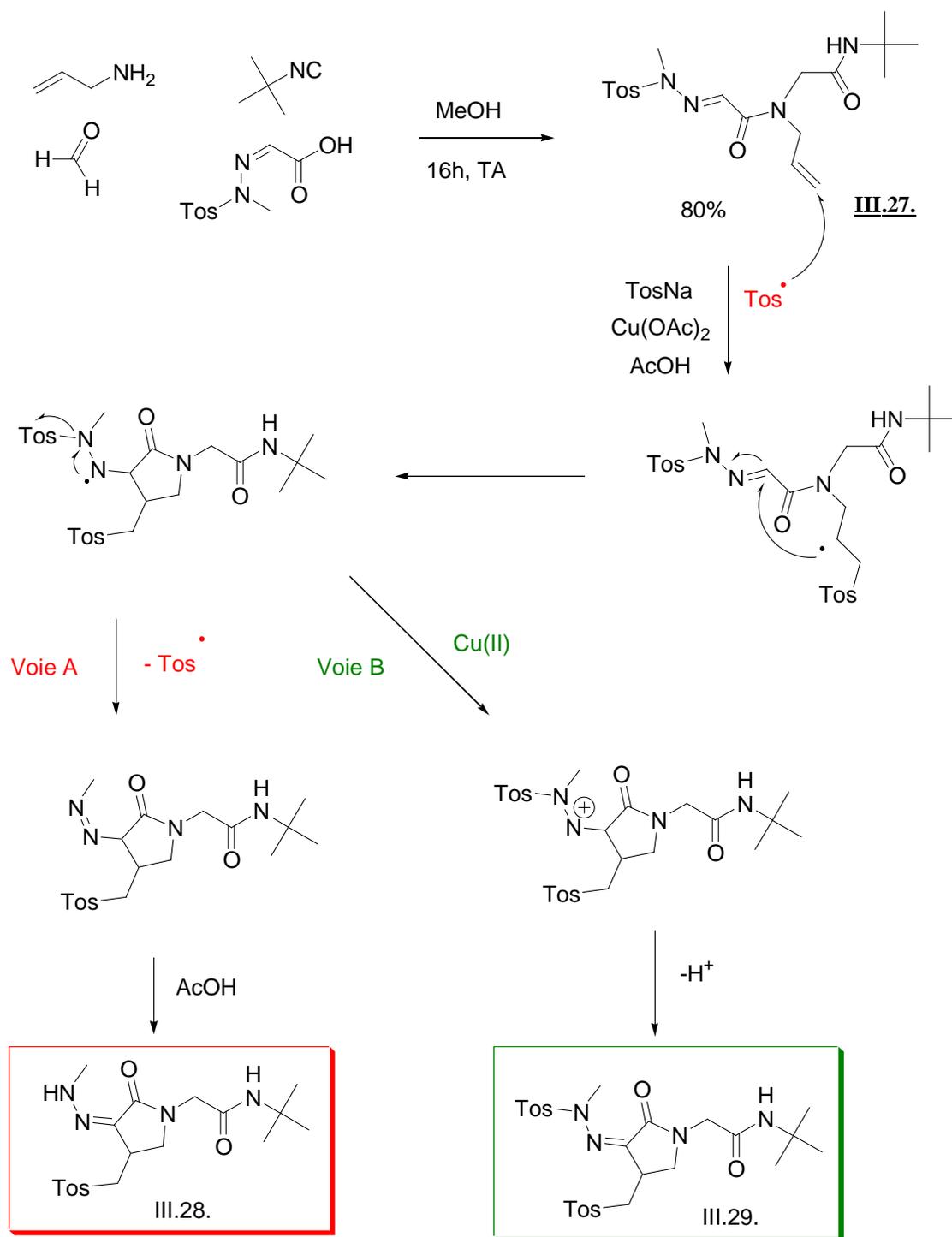


Schéma III.41. Voies possibles d'addition-cyclisation du radical tosyle-mécanismes envisageables

- Résultats expérimentaux

Le précurseur **III.27** contenant la fonction *N*-tosyl-méthylhydrazone a été mis en solution dans l'acide acétique (aqueux) avec un large excès de *p*-toluènesulfinate de sodium (10 équiv.) et deux équivalents d'acétate de cuivre (II) ; ce mélange réactionnel a été chauffé ensuite à une température de 90°C.

Au bout de 5 heures, ce premier essai a conduit au produit **III.30** avec 61% de rendement dans les conditions décrites ci-dessous (Schéma III.42).

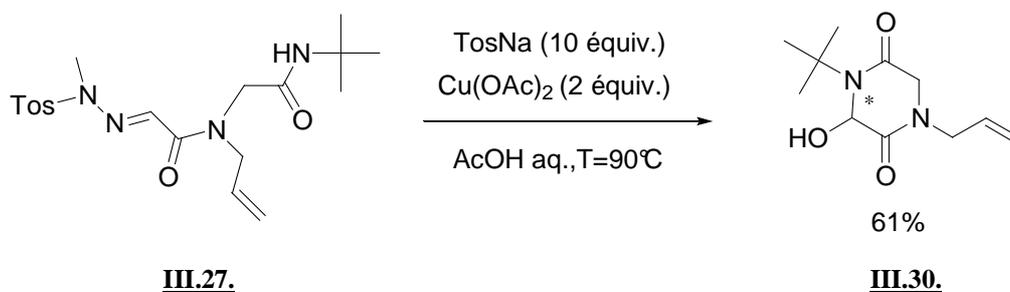


Schéma III.42. Premier essai de cyclisation radicalaire *via* TosNa/Cu(OAc)₂/AcOH

Il s'agit d'une réaction de déprotection de l'hydrazone suivie d'une cyclisation (Schéma III.42).

Afin de confirmer la nature ionique de cette réaction, nous avons réalisé les essais suivants.

Nous avons effectué tout d'abord un essai sans *p*-toluènesulfinate de sodium, avec du Cu(OAc)₂ dans l'acide acétique : le produit **III.30** a été obtenu avec 82% de rendement. Si le précurseur **III.27** est mis en solution dans de l'acide acétique en chauffant, sans Cu(II), le produit **III.30** est également obtenu, mais avec seulement 42% de rendement.

De nombreux groupes ont utilisé le Cu(II) pour hydrolyser dans des conditions relativement douces les hydrazones (Corey *et al.* par exemple)¹⁶⁴. L'acétate de Cu(II) se complexe probablement autour de la fonction hydrazone et facilite ainsi son hydrolyse en milieu acide.

¹⁶⁴ Utilisation de Cu(OAc)₂ : (a) Corey, E. J. ; Knapp, S. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 17, 3667. (b) Meyers, A. I.; Jagdmann, G. E., Jr. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 877. (c) Utilisation de Cu(Cl)₂ Mino, T.; Fukui, S.; Yamashita, M. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 734.

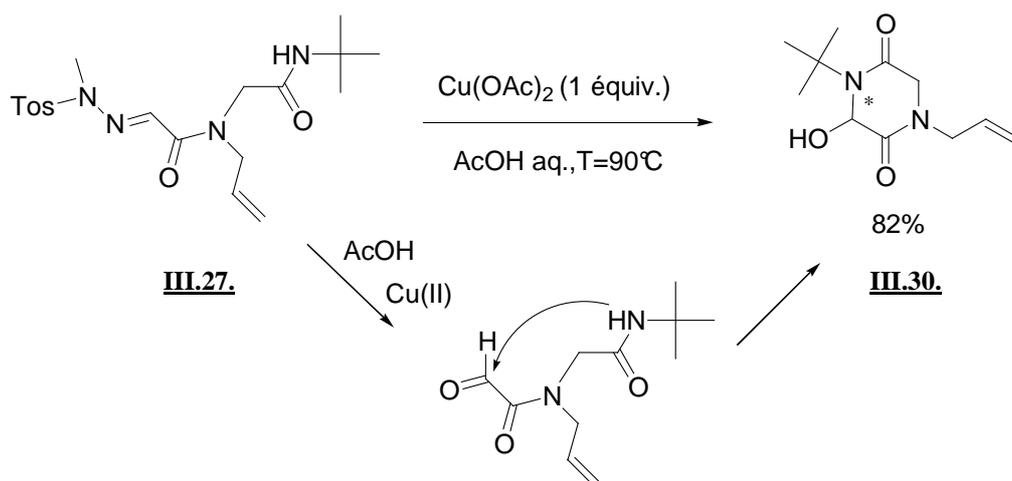


Schéma III.43. Réaction de cyclisation ionique

Afin de démontrer l'intérêt de ce type de groupement protecteur dans les adduits de Ugi, nous avons souhaité associer cette réaction de déprotection à une réaction de couplage ultérieur, comme une réaction de Pictet-Splenger.

En effet, cette méthode de déprotection nécessite des conditions acides à chaud, nous pourrions l'associer à une réaction de Pictet-Splenger et réaliser ainsi en un seul pot le couplage de ces deux cyclisations. Cette dernière réaction a par ailleurs été étudiée au laboratoire dans le cadre d'un couplage avec une réaction de Ugi afin de former des dicétopipérazines.¹⁶⁵

La réaction de Pictet-Splenger permet de synthétiser des tétrahydroisoquinolines¹⁶⁶ (Schéma III.44).

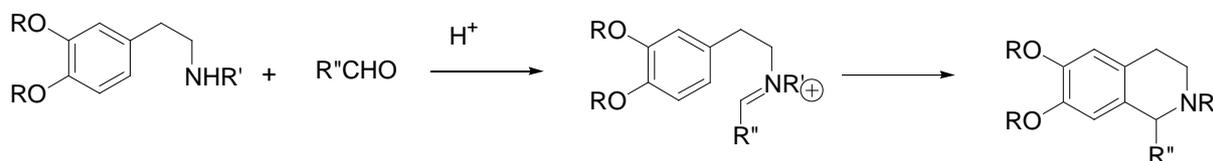


Schéma III.44. Réaction de Pictet-Splenger

Le précurseur **III.31** que nous avons synthétisé par une réaction de Ugi à partir de l'acide hydrazono acétique, de l'allylamine, du formaldéhyde et de l'homovératrylisonitrile a été mis en solution dans l'acide acétique avec un équivalent d'acétate de Cu(II), en chauffant à T=90°C. Après disparition du produit de départ, nous avons ajouté une quantité catalytique d'acide trifluoroacétique.

Cette réaction a conduit à la formation d'un système tricyclique contenant une dicétopipérazine (**III.32**) avec 53% de rendement (Schéma III.45).

¹⁶⁵ El Kaïm, L.; Gageat, M.; Gaultier, L.; Grimaud, L. *Synlett.*, **2007**, 3, 500.

¹⁶⁶ Pictet, A.; Spengler, T. *Chem. Ber.*, **1911**, 44, 2030.

En effet, la réaction de Pictet-Splenger peut se réaliser grâce à la présence du *N*-acyliminium (III.33),¹⁶⁷ et du groupement aromatique enrichi en électrons (deux groupements méthoxy, donateurs). En effet, le *N*-acyliminium (III.33) est formé *in situ* à partir du précurseur de type Ugi en milieu acide acétique, c'est un intermédiaire formé par la première cyclisation de l'amide sur l'hydrazone, qui représente ainsi un électrophile activé.

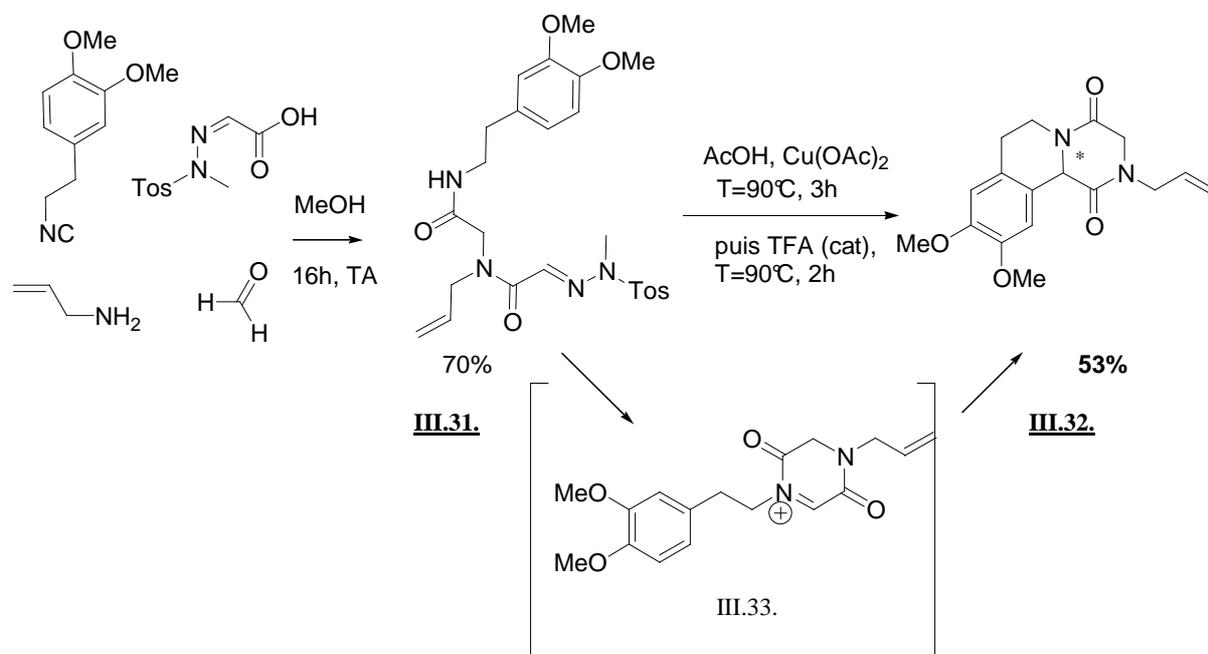


Schéma III.45. Séquence cyclisation/Pictet-Splenger en un seul pot

La dicétopipérazine **III.32** a été obtenue en une étape, en un seul pot, à partir du précurseur de Ugi **III.31** synthétisé facilement en une seule réaction multicomposant.

La fonction *N*-tosyl-méthylhydrazone peut donc jouer le rôle de « groupement protecteur » d'une fonction aldéhyde lors d'un couplage de type Ugi. C'est un résultat intéressant dans le cadre du développement des post-condensations autour de la réaction de Ugi.

III. Essais de couplages intermoléculaires avec le Mn(III)

¹⁶⁷ Okano, T.; Sakaida, T.; Eguchi, S. *Heterocycles*, **1997**, *44*, 227. Pour une revue : Speckamp, W. N.; Moolenaar, M. J. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 3817.

Les systèmes radicalaires utilisant du manganèse (III) sont particulièrement adaptés à la réalisation d'additions intermoléculaires de radicaux issus de malonates ou de β -céto esters.

Nous avons essayé de réaliser ainsi des réactions d'additions intermoléculaires à partir d'acétate de manganèse (III) sur des substrats de Ugi contenant une fonction hydrazone.

Un des mécanismes envisageables de ce couplage pourrait être le suivant :

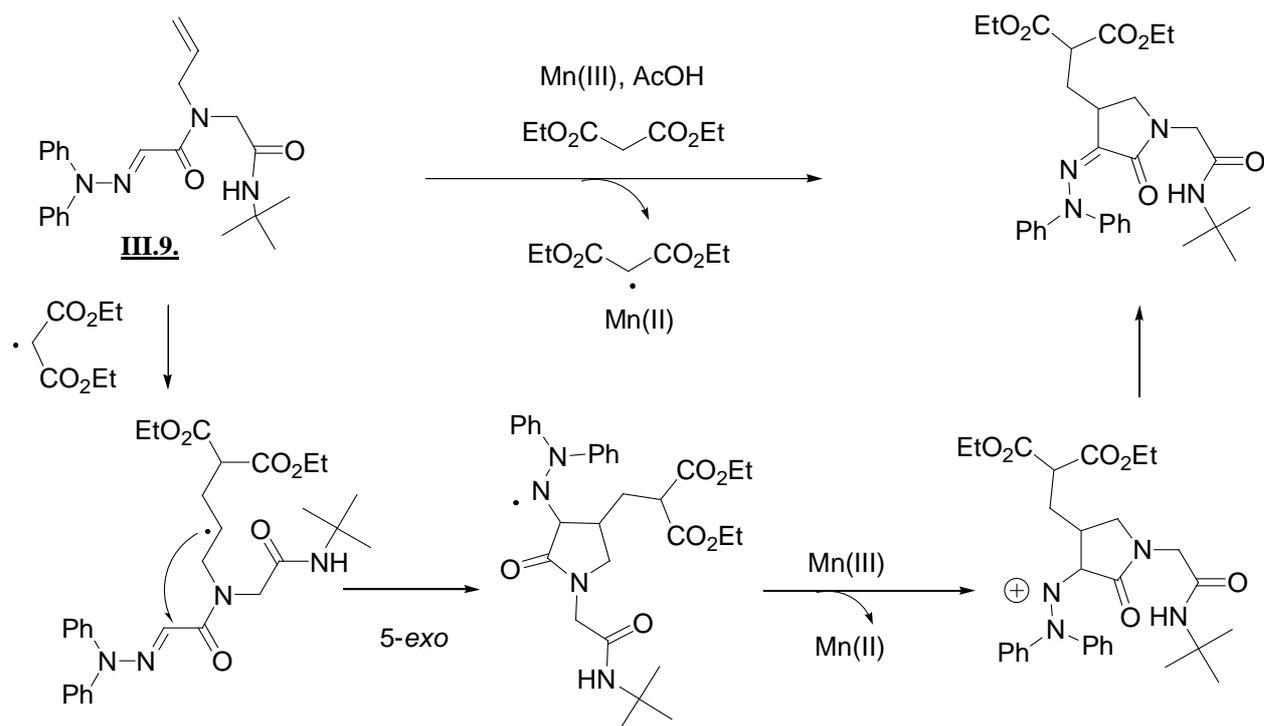


Schéma III.46. Mécanisme possible d'une addition radicalaire de malonate en présence de Mn(III)

La génération du radical au pied du malonate se fait en général facilement à chaud dans l'acide acétique.¹⁶⁸

Cependant, nous avons essayé plusieurs conditions réactionnelles et nous ne sommes pas parvenus à isoler un produit issu du couplage d'un malonate sur l'oléfine terminale. L'ensemble des essais expérimentaux est rassemblé dans le tableau III.5 suivant :

¹⁶⁸ Revue générale sur les cyclisations radicalaires avec du Mn(III) : Snider, B. *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 339.

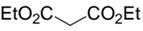
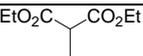
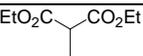
Malonate utilisé (4 équiv.)	Solvant	Quantité de Mn(III)	Température	Temps de réaction	Résultats
	AcOH	4 équiv.	90°C	10h	--
	CH ₃ CN	4 équiv.	90°C	8h	--
	AcOH	4 équiv.	90°C	6h	--
	AcOH	8 équiv.	90°C	12h	--

Tableau III.5. Essais de couplages intermoléculaires *via* Mn(III)

Nous avons fait varier le type de malonate générant le radical initial, en utilisant le 2-méthylmalonate, qui évite les problèmes liés à une deuxième oxydation éventuelle au pied du malonate. Cependant, aucun produit d'addition de malonate sur la double liaison terminale n'a été isolé.

La fonction hydrazone aurait pu probablement être hydrolysée dans ces conditions acides à chaud. Pourtant, nous avons récupéré dans la plupart des cas le produit de départ, intact.

Ce couplage radicalaire d'addition-cyclisation ne fonctionne pas avec le système malonate/Mn(III) sur ce type de précurseur de Ugi contenant une fonction hydrazone. Nous étudierons plus loin une réaction basée sur ces transferts monoélectroniques utilisant l'acétate de manganèse (III) sur un autre type de précurseur de Ugi (Cf. Chap. IV).

Conclusions

Les réactions de cyclisations radicalaires sur des doubles liaisons C=N permettent de former de nombreux hétérocycles, à partir d'hydrazones ou d'éthers d'oximes ; les hydrures d'étain ont été largement utilisés pour ce type de réaction.

La méthode que nous avons exploitée d'addition-cyclisation radicalaire par le thiophénol a permis de synthétiser des pyrrolidinones substituées ou bien des tétrahydroquinolines, sans utiliser de réactifs stannylés, toxiques et impossibles à mettre en oeuvre dans le cadre de la synthèse de produits pharmaceutiques.

La synthèse que nous avons mise au point présente l'avantage d'être convergente et efficace : en seulement deux étapes, une réaction de Ugi, couplant quatre réactifs simples et commerciaux pour la plupart, et une étape d'addition-cyclisation radicalaire, des hétérocycles hautement fonctionnalisés ont été synthétisés avec des rendements élevés.

Cette méthode nous a également permis de constater la compatibilité de la fonction hydrazone avec le couplage multicomposant de Ugi ou Ugi-Smiles.

Nous avons utilisé un outil de protection de la fonction aldéhyde *via* la *N*-tosyl-méthylhydrazone : en conditions acide acétique/acétate de Cu(II), la fonction hydrazone est hydrolysée et des couplages ultérieurs peuvent alors être envisagés. Ainsi, une réaction de Pictet-Splenger a permis la synthèse de dicétopipérazines, dipeptides cycliques présents dans de nombreux produits naturels.

CHAPITRE IV

REACTION DE UGI ET OXYDATIONS RADICALAIRES AVEC DU MN(III)

Ce chapitre présente l'ensemble de nos travaux réalisés sur les réactions de Ugi suivies de post-condensations radicalaires utilisant du manganèse (III).

Nous présenterons tout d'abord une partie bibliographique consacrée aux réactions radicalaires réalisées par le manganèse (III) (Chap. IV. A).

Ensuite, nous aborderons l'ensemble de nos résultats en présentant les essais de réactions intramoléculaires et intermoléculaires radicalaires avec du manganèse (III) sur des adduits de Ugi (Chap. IV. B).

Une partie de ce chapitre a fait l'objet d'une publication : El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Vieu, E. *Organic Letters*, « **From simple Ugi adducts to indanes and δ -amidomalonates: new manganese (III) induced radical cascades** », 2007, *press*.

Réaction de Ugi et oxydations radicalaires avec du Mn(III)

A. Chimie radicalaire par oxydo-réduction par le Manganèse (III) : Bibliographie ...	159
I. Oxydation radicalaire par le manganèse (III) : Présentation et Réactivité	...159
II. Introduction du cuivre (II) dans les oxydations radicalaires par le manganèse (III)	...166
III. Exemples synthétiques	...168
III.1. Cyclisations radicalaires oxydantes induites par du manganèse (III)	...168
III.2. Réactions radicalaires intermoléculaires induites par du manganèse (III)	...174
Conclusion	...179
B. Chimie radicalaire par oxydo-réduction par le Manganèse (III) : Résultats expérimentaux	180
I. Réactions radicalaires intramoléculaires induites par du Mn(III) sur des substrats de Ugi	...181
I.1. Essais de cyclisation radicalaire à partir de l'aldéhyde malonique comme composé de départ de la réaction de Ugi	...181
I.2. Essais de cyclisation radicalaire à partir d'acides maloniques comme composés de départ de la réaction de Ugi	...184
Conclusion	...203
II. Réactions radicalaires intermoléculaires induites par du Mn(III) sur des substrats de Ugi	...204
II.1. Premier essai d'addition radicalaire intermoléculaire induite par le manganèse (III) sur des substrats de Ugi	...204
II.2. Considérations mécanistiques	...205
II.3. Résultats expérimentaux	...212
II.4. Synthèse d'indanes et de systèmes analogues par voie radicalaire (littérature)	...222
Conclusions et perspectives	...226

A. Chimie radicalaire par oxydo-réduction par le Manganèse (III) : Bibliographie

I. Oxydation radicalaire par le manganèse (III) : Présentation et Réactivité

- Généralités

Le manganèse (III) appartient à la famille des oxydants monoélectroniques, le potentiel d'oxydo-réduction du couple Mn(III)/Mn(II) est de 1.51 V, que l'on peut comparer avec le potentiel rédox d'autres oxydants à un électron (Schéma IV.1) :

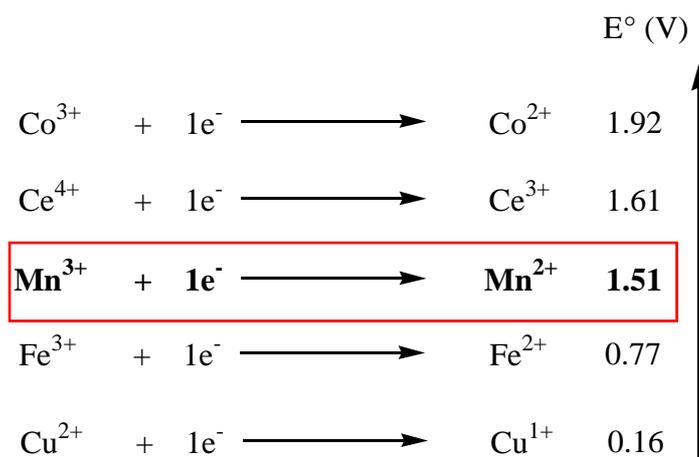


Schéma IV.1. Potentiels d'oxydoréductions de quelques oxydants monoélectroniques

Certains métaux de transition et métaux du groupe 12, comme le manganèse (III), sont capables d'arracher un électron à une substance « riche en électrons », comme les cétones, les esters, les acides, ou encore les nitriles pouvant former des structures de type énols, énoles ou énamines. L'oxydation de ces composés peut conduire alors à la formation de radicaux libres *électrophiles*.

Les processus d'oxydation permettant de générer un radical impliquent la perte formelle d'un atome d'hydrogène, soit par transfert monoélectronique, soit par substitution (Schéma IV.2).

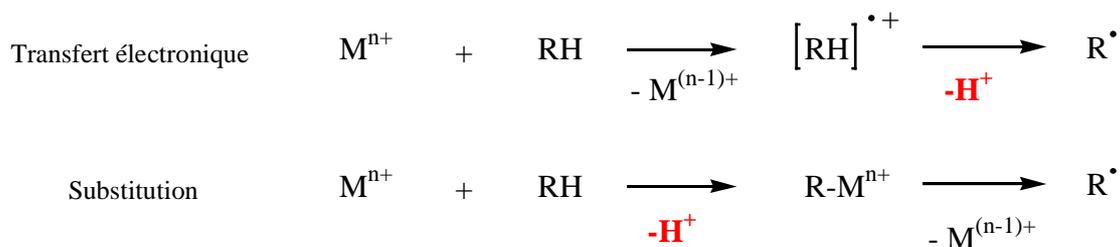


Schéma IV.2. Génération de radicaux par oxydation *via* un métal M

- **Considérations mécanistiques**

L'acétate de manganèse (III) possède des propriétés particulières. Le manganèse (III), contrairement à d'autres métaux comme le cuivre (II) ou le titane (IV), est capable d'oxyder des acides libres, *sans dimérisation du radical obtenu*.

En outre, la décarboxylation n'est pas la voie prédominante, alors que c'est le cas en employant des métaux comme l'argent (II), le plomb (IV) ou le cérium (IV).

L'acétate de manganèse (III) existe sous forme de trimère, avec un oxygène central lié à trois ions manganèse, pontés par des unités acétate :

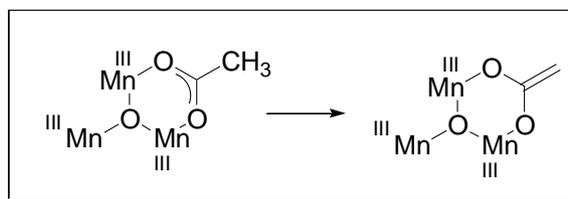


Schéma IV.3. Structure trimérique de l'acétate de manganèse

Dans le cas de l'oxydation de l'acide acétique, l'étape cinétiquement déterminante est la formation de l'énolate de manganèse, qui induit ensuite par transfert monoélectronique la formation du radical carboxyméthyle :

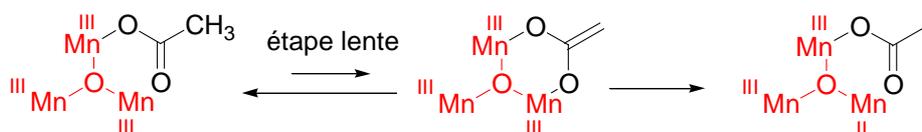


Schéma IV.4. Oxydation de l'acide acétique par le Mn(III)

Quant à l'oxydation par le manganèse (III) d'autres substrats énoles possédant plus d'un groupement électroattracteur, l'énolesation sera facilitée, mais l'étape lente dépend fortement des substituants de l'énoles. En effet, Snider *et al.* ont montré que dans le cas où R=Me, l'étape déterminante est la formation du complexe A avec le manganèse (Schéma IV.5) ; tandis que si R=H, le transfert monoélectronique est l'étape la plus lente.¹⁶⁸

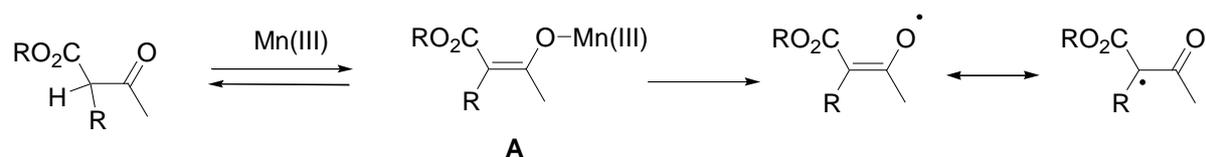


Schéma IV.5 Oxydation d'un composé énolesable par le Mn(III)

- Premiers exemples, Historique du Mn(III)

La première addition oxydante d'acide acétique sur des alcènes par le manganèse (III) a été décrite par Heiba et Dessau en 1968¹⁶⁹ (Schéma IV.6), parallèlement aux travaux de Bush et Finkbeiner¹⁷⁰. Le manganèse (III) utilisé est généralement l'acétate de manganèse (III).

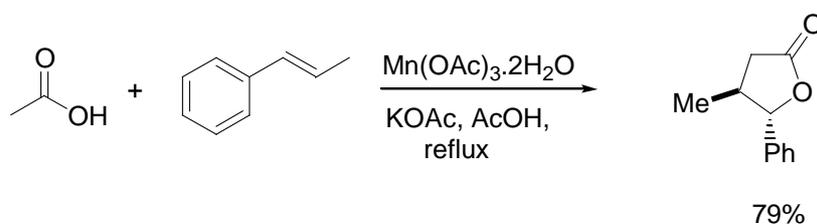


Schéma IV.6. Addition oxydante de l'acide acétique sur une oléfine, via Mn(III) (Heiba *et al.*, 1968)

Le mécanisme réactionnel que l'on peut écrire est indiqué ci-dessous : le chauffage au reflux de l'acétate de manganèse dans l'acide acétique entraîne la perte d'un électron de celui-ci, générant le radical carboxyméthyle qui s'additionne sur la double liaison terminale, créant un radical secondaire intermédiaire. Ce dernier peut être oxydé par un deuxième équivalent d'acétate de manganèse, permettant alors la formation de la γ -lactone finale.

¹⁶⁹ (a) Heiba, E. I.; Dessau, R. M.; Koehl, W. J., Jr *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 1837. (b) Heiba, E. I., Dessau, R. M.; Koehl, W. J., Jr *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 5905.

¹⁷⁰ Bush, J. B. Jr; Finkbeiner, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 5903.

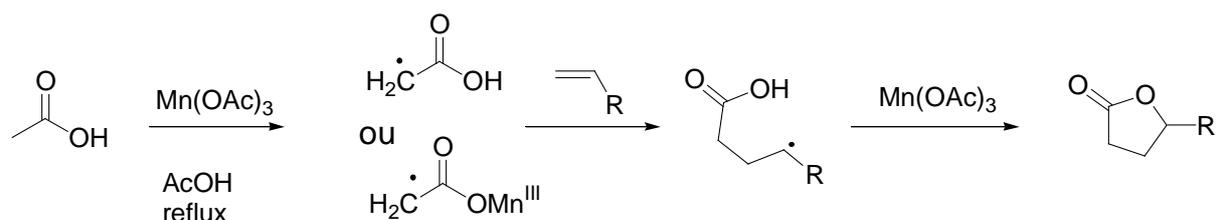


Schéma IV.7. Mécanisme réactionnel de l'addition oxydante via Mn(III)

Heiba et Dessau ont reporté ensuite en 1974 que les β -céto-esters ainsi que les composés dicarboxylés analogues pouvaient être oxydés en radicaux dans l'acide acétique à des températures plus basses (25-70°C).

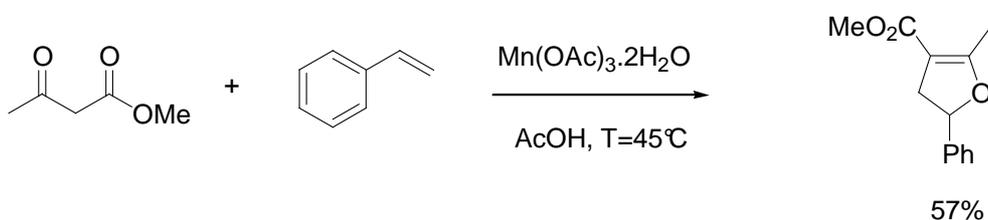


Schéma IV.8. Génération d'un radical à partir d'un β -céto-ester (Heiba *et al.*, 1974)

Les cyclisations oxydantes à base de radicaux libres ont été étudiées par la suite dans les années quatre-vingt par Corey, Fristad et Snider. En 1984, Corey et Kang ont reporté la cyclisation oxydante de β -céto-acides insaturés¹⁷¹ ; Snider *et al.* l'ont observée sur des β -céto-esters insaturés en 1985¹⁷² tandis que Fristad *et al.* ont étudié ces cyclisations sur des acides maloniques ou cyanoacétiques insaturés¹⁷³. La différence d'acidité du proton énolisable entre l'acide acétique et l'acide cyanoacétique est telle que les conditions de cyclisation sont vraiment différentes : il suffit de réaliser la réaction à température ambiante dans l'acide acétique avec le dérivé cyano, plus facilement énolisable, tandis que le chauffage à 130°C est nécessaire avec l'acide acétique comme réactif (Schéma IV.9).

¹⁷¹ Corey, E. J.; Kang, M. -C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 5384.

¹⁷² Snider, B. B.; Mohan, R. M.; Kates, S. A. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 3659.

¹⁷³ Ernst, A. B.; Fristad, W. E. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 3761.

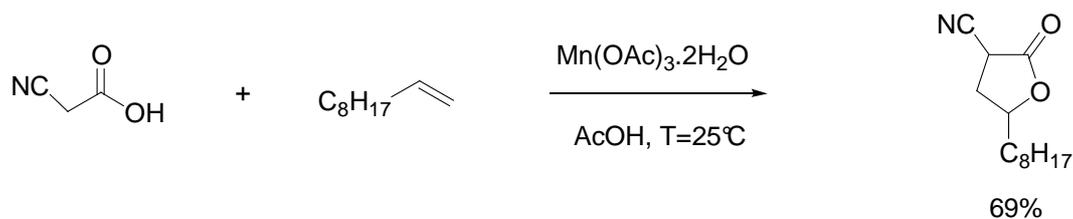


Schéma IV.9. Synthèse de lactone à partir d'acide cyanoacétique par oxydation par le Mn(III)

- Réactivité du manganèse (III)

L'acétate de manganèse (III) joue le rôle d'un oxydant monoélectronique d'autant plus efficace que les substrats utilisés sont des composés carbonylés facilement énolisables. L'acide acétique est donc finalement un substrat peu adapté, nécessitant des températures de réactions élevées. Les composés facilement énolisables, possédant des groupements électroattracteurs, sont oxydés par le manganèse (III) à des températures plus basses ; dans ces conditions, le solvant utilisé généralement est l'acide acétique, qui n'est alors pas oxydé.

Les radicaux formés à partir de ces composés carbonylés sont très électrophiles, et donc difficilement ou lentement oxydables ; c'est pourquoi cette méthode est particulièrement adaptée à l'addition de ces radicaux sur des doubles liaisons *riches en électrons*. En effet, les radicaux formés alors seront plus facilement oxydables que les radicaux initiaux.

Cette méthode est également bien adaptée aux additions radicalaires *intermoléculaires* (étant donné la durée de vie « longue » du radical initial), généralement plus difficiles à réaliser que les cyclisations avec les systèmes radicalaires « classiques » utilisant des dérivés stannylés.

Un schéma général de l'oxydation de composés énolisables en présence d'une oléfine est indiqué ci-dessous (par souci de clarté, nous avons représenté l'oléfine dans le cadre d'une addition *intermoléculaire* mais un cas de *cyclisation* serait équivalent) :

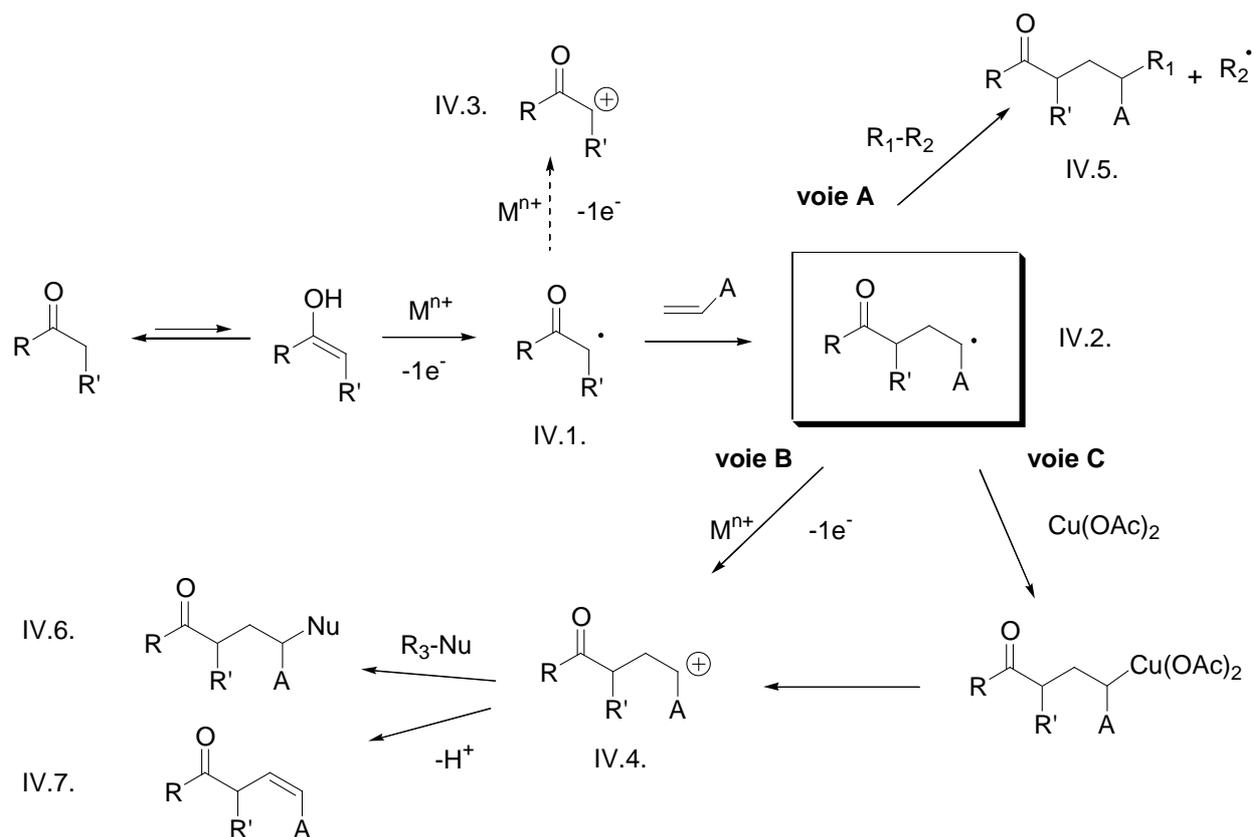


Schéma IV.10. Schéma général simplifié de l'oxydation radicalaire d'un composé énolesable

L'oxydation par le métal du composé énolesable génère le radical IV.1, qui peut alors suivre plusieurs voies différentes.

L'une d'entre elles, moins probable car le radical IV.1 est lentement oxydable (en α d'un groupement électro-attracteur), serait la réoxydation de ce radical en cation IV.3.

La voie la plus probable est l'addition du radical IV.1 sur l'oléfine placée dans le milieu réactionnel, conduisant au radical IV.2. En général, comme énoncé précédemment, l'oléfine porte un *substituant donneur* (A), afin de privilégier cette voie (oxydation en IV.4 facilitée par rapport à celle donnant IV.3).

Ce radical IV.2 peut alors évoluer différemment selon les cas :

- Il peut réagir avec un piège à radicaux R_1-R_2 présent dans le milieu pour donner le produit IV.5, par transfert de groupes d'atomes (voie A) : abstraction d'hydrogène du solvant (voir schéma suivant) ou substitution homolytique (sur un composé disulfure, par exemple).

Le manganèse (III) permet notamment des séquences de fragmentation-cyclisation transformant des systèmes cycliques, ici, le radical vinylique final très réactif arrache un hydrogène au solvant pour former le méthylène exocyclique (Schéma IV.11).¹⁷⁴

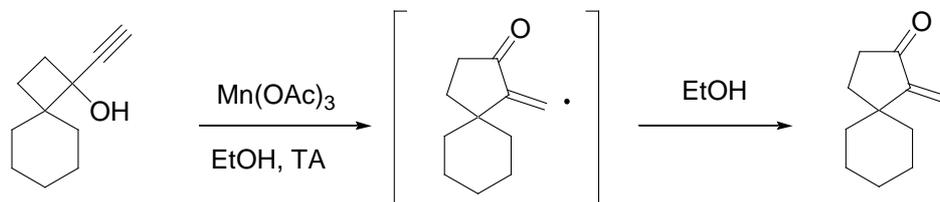


Schéma IV.11. Expansion oxydante de cycles

- Le radical IV.2 peut être réoxydé par le manganèse en cation (IV.4), cette réaction sera facilitée ou non selon la nature du radical IV.2 (voie B). Les espèces susceptibles d'être oxydées facilement sont par exemple : les radicaux tertiaires, benzyliques, allyliques (en particulier les radicaux cyclohexadiényles issus de l'addition radicalaire sur un système aromatique), ou encore les radicaux en α d'un groupement donneur (éther, alcool, amine...). En revanche, les radicaux secondaires alkyles simples sont oxydés difficilement par le manganèse (III), les principales méthodes d'oxydation de ces radicaux utilisent du cuivre (II). Le cuivre (II) peut être utilisé en effet comme co-oxydant (voie C) en formant un complexe cuivrique avec des radicaux alkyles primaires ou secondaires afin de générer des cations, nous étudierons ce point plus en détails dans le paragraphe suivant.

Le carbocation IV.4 peut ensuite être attaqué par un nucléophile (réaction intramoléculaire ou réaction avec le solvant conduisant à IV.6), ou bien perdre un proton et donner une oléfine IV.7 (cas le plus classique s'il y a régénération d'un système aromatique). Ce cation peut éventuellement subir des réarrangements de Wagner-Meerwein.

Ce schéma général de l'oxydation radicalaire induite par le manganèse (III) se complexifie lorsque les produits de la réaction possèdent eux-mêmes des hydrogènes énoles, ce qui est le cas lorsque le radical initial issu du composé carbonyle possède *deux* hydrogènes énoles.

Plusieurs stratégies sont alors possibles afin d'éviter des réactions secondaires liées à cette suroxydation.

¹⁷⁴ Snider, B. B. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 5419.

Par exemple, selon la température de la réaction, l'acétate de manganèse peut distinguer nettement les différents hydrogènes énolisables en fonction de leur aptitude à être oxydés (Schéma ci-dessous)¹⁷⁵.

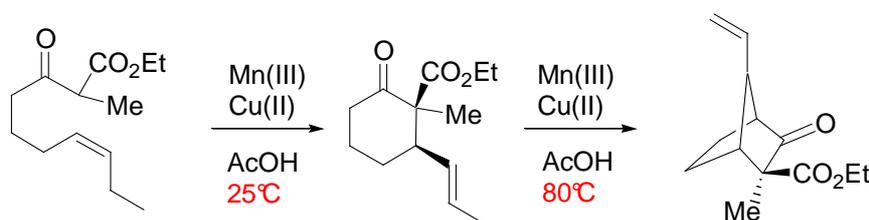


Schéma IV.12. Effet de la température sur la réactivité de l'acétate de manganèse (III)

L'utilisation d'un composé β-dicarbonylé *substitué* (par exemple avec un chlore) permet aussi d'éviter l'oxydation du produit formé (Schéma IV.13).¹⁷⁶ Ce chlore peut par la suite être très facilement enlevé par réduction avec du zinc dans l'acide acétique.

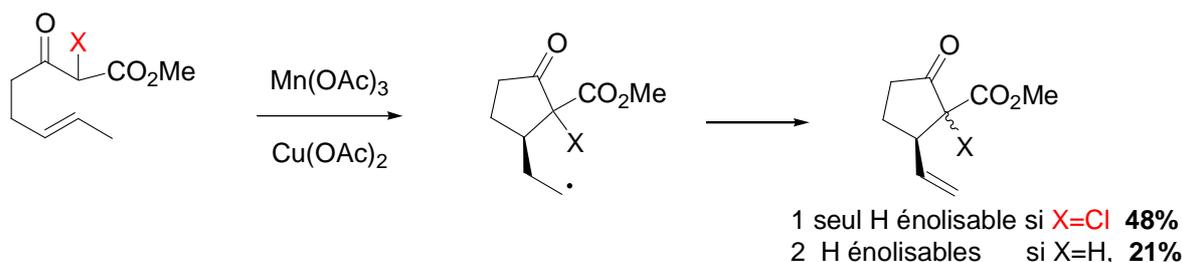


Schéma IV.13. Cyclisation radicalaire d'un composé carbonylé substitué ou non

En outre, le substrat de départ pourra être choisi de façon à piéger le cation final issu de la dernière oxydation possible (attaque nucléophile intramoléculaire, ou élimination de proton favorisée par la formation d'un système conjugué, par exemple).

II. Introduction du cuivre (II) dans les oxydations radicalaires par le manganèse (III)

¹⁷⁵ (a) Dombroski, M. A.; Kates, S. A.; Snider, B. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 2759. (b) Kates, S. A.; Dombroski, M. A.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 2427.

¹⁷⁶ (a) Snider, B. B.; Patricia, J. J.; Kates, S. A. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2137. (b) Snider, B. B.; Patricia, J. J. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 38.

Dans les années soixante, Kochi *et al.* ont utilisé l'acétate de cuivre (II) comme oxydant radicalaire et ont montré que le cuivre (II) réagissait très rapidement avec les radicaux (environ $10^6 \text{ s}^{-1}\text{M}^{-1}$) pour conduire à des intermédiaires alkyles cuivriques (III).¹⁷⁷

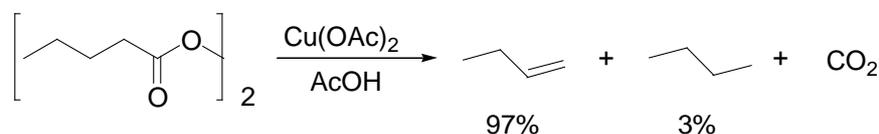


Schéma IV.14. Utilisation de l'acétate de cuivre (II) comme oxydant radicalaire

Heiba et Dessau ont découvert au début des années soixante-dix que les radicaux primaires et secondaires (comme IV.8, schéma IV.15) ne sont pas oxydés facilement par l'acétate de manganèse (réaction très lente). En effet, dans les premiers exemples historiques reportés, le dernier radical de la séquence oxydante était souvent benzylique ou tertiaire, donc facilement oxydable.

Heiba et Dessau¹⁷⁸ ont montré que l'acétate de cuivre (II) oxydait les radicaux secondaires environ 350 fois plus vite que l'acétate de manganèse (III). Le cuivre (II) est donc un oxydant moins puissant que le manganèse (III) (cf. Schéma IV.1), mais il agit très rapidement avec les radicaux.¹⁷⁹

Ces deux réactifs ont l'avantage de pouvoir être utilisés ensemble. Ce processus mixte permet la capture rapide du radical final oxydé par le cuivre (II), ce qui assure un contrôle cinétique sur l'ensemble du système et donne des réactions « plus propres » avec moins de sous-produits.

Un exemple de ce type d'oxydation est montré sur le schéma suivant. Deux équivalents d'acétate de manganèse sont utilisés avec 0.1-1 équivalent d'acétate de cuivre, ce qui permet d'obtenir la cyclohexanone IV.9 avec 56% de rendement. L'acétate de cuivre (II) oxyde le radical IV.8 en donnant un intermédiaire cuivrique (III), générant ensuite le produit cyclisé avec une double liaison et l'acétate cuivreux réduit (Cu(I)).⁸ Le cuivre (I) formé peut alors être réoxydé en cuivre (II) par l'acétate de manganèse (III), c'est pourquoi il peut a priori être utilisé en quantité catalytique.¹⁸⁰

¹⁷⁷ Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 4855.

¹⁷⁸ (a) Heiba, E. I., Dessau, R. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 524. (b) Heiba, E. I., Dessau, R. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 2888.

¹⁷⁹ Kochi, J. K. "Oxidation and Reduction reactions of free radicals and metal complexes" in *Free Radicals*, **1973**, vol.1, Wiley interscience, New York, pp. 591-683.

¹⁸⁰ En pratique cependant, l'acétate de cuivre (II) n'est pas utilisé en quantité catalytique afin que sa concentration dans le milieu ne soit pas trop faible pour entrer en compétition avec une abstraction d'hydrogène du solvant.

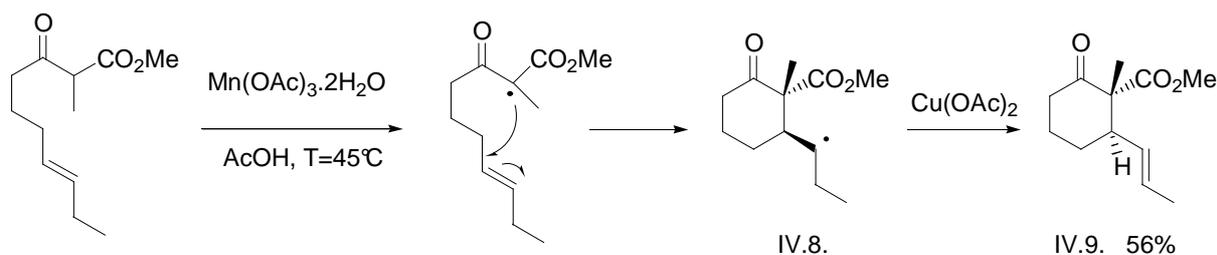


Schéma IV.15. Cyclisation oxydante à base du système Mn(OAc)₃/Cu(OAc)₂

L'exemple présenté ci-dessous montre que l'acétate de manganèse (III) conduit avec l'acétate de cuivre (II) à 86% de composé IV.12, où la double liaison exocyclique provient de l'oxydation du radical terminal (IV.11) par le cuivre (II).¹⁸¹ Sans cuivre (II) dans le milieu, la réaction aurait probablement conduit à des mélanges de produit réduit (avec méthyle exocyclique), oxydé ou à d'autres produits secondaires.

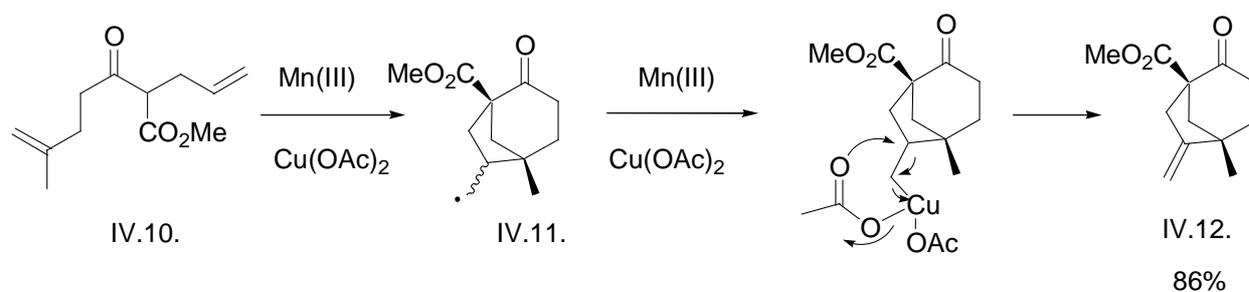


Schéma IV.16. Cyclisation oxydante tandem Mn(III)/Cu(II)

L'acétate de cuivre (II), co-oxydant « catalytique » du manganèse (III) permet donc de piéger plus rapidement les radicaux primaires et secondaires, ce qui évite les réactions secondaires et augmente la sélectivité des réactions.

III. Exemples synthétiques¹⁸²

III.1. Cyclisations radicalaires oxydantes induites par du manganèse (III)

¹⁸¹ Snider, B. B.; McCarthy, B. A. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 6217.

¹⁸² Revues générales sur les réactions induites par le Mn(III) : (a) Melikyan, G. G. *Organic Reactions*; Paquette, L. A. Ed.; John Wiley: New York, NY, **1997**, Vol. 49, 427. (b) Snider, B. B. *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 339. (c) Iqbal, J.; Bathia, B.; Nayyar, N. K. *Chem. Rev.*, **1994**, 94, 519. (d) Melikyan, G. G. *Synthesis*, **1993**, 833.

Les oxydations radicalaires par le manganèse (III) permettent de réaliser facilement des réactions intramoléculaires, dans lesquelles le radical cyclique final est oxydé, ce qui présente un intérêt synthétique majeur puisque des produits fonctionnalisés peuvent ainsi être préparés à partir de précurseurs très simples.

Comme nous l'avons vu précédemment, le devenir du dernier radical de la séquence oxydante est primordial, l'obtention d'un radical cyclohexadiényle est classique puisque son oxydation en cation est très facile et permet de régénérer le système aromatique après perte d'un proton. De nombreux exemples de cyclisations sur des systèmes aromatiques sont donc présents dans la littérature.

Citterio *et al.* ont largement étudié ces cyclisations oxydantes sur des aromatiques. Par exemple, la cyclisation d'esters arylalkylmalonates conduit avec des rendements élevés aux tétrahydronaphtalènes correspondants (Schéma IV.17), de nombreux substituants différents (électrodonneurs ou électroattracteurs) sur l'aromatique peuvent être employés.¹⁸³

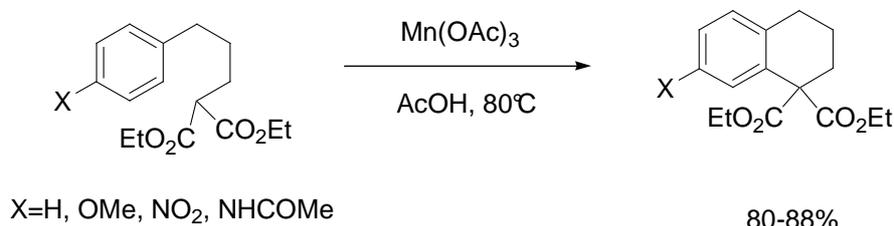


Schéma IV.17. Cyclisation radicalaire oxydante sur des aromatiques

Ces cyclisations radicalaires oxydantes ont notamment été utilisées dans de nombreuses synthèses totales de molécules naturelles, comme celle de la tronocarpine, un alcaloïde synthétisé par le groupe de Kerr en 2006.¹⁸⁴

¹⁸³ Citterio, A.; Fancelli, D.; Finzi, C.; Pesce, L.; Santi, R. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2713.

¹⁸⁴ Magolan, J.; Kerr, M. A. *Organic Lett.*, **2006**, *8*, 4561.

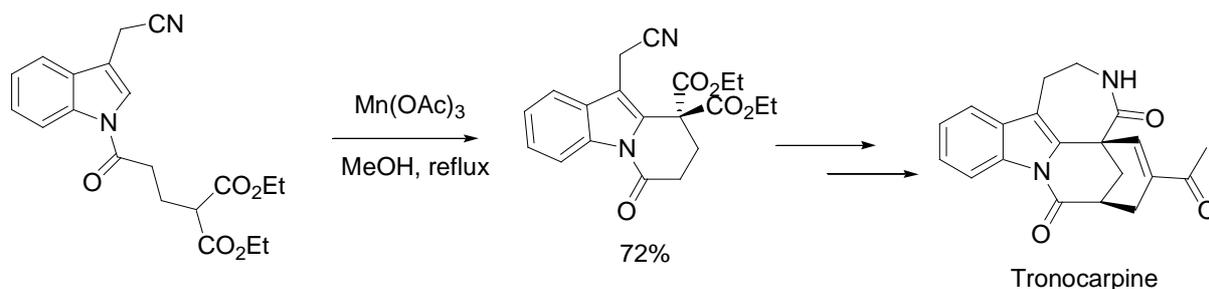


Schéma IV.18. Synthèse de la tronocarpine via une cyclisation radicalaire oxydante par Mn(III)

L'étape clef de la synthèse est une cyclisation radicalaire oxydante en position 2 sur le noyau indole, créant un radical stabilisé par résonance, qui peut subir une deuxième oxydation et former un carbocation qui se réarrange par perte d'un proton, ce qui régénère le système aromatique.

En 1985, le groupe de Snider a décrit une très élégante synthèse de l'acide podocarpique (Schéma IV.19), impliquant une *cascade radicalaire* formant deux nouveaux cycles.¹⁷² Sur le schéma ci-dessous, le mécanisme indiqué propose une cyclisation *radicalaire* formant un radical tricyclique qui peut s'oxyder à nouveau par un autre équivalent de manganèse (III) pour former le cation IV.14. Une autre voie mécanistique générant le même système tricyclique a été proposée par les auteurs : cette voie passerait par l'oxydation du radical tertiaire (IV.13) en cation avant la cyclisation qui serait alors une *réaction de type Friedel-Crafts*.

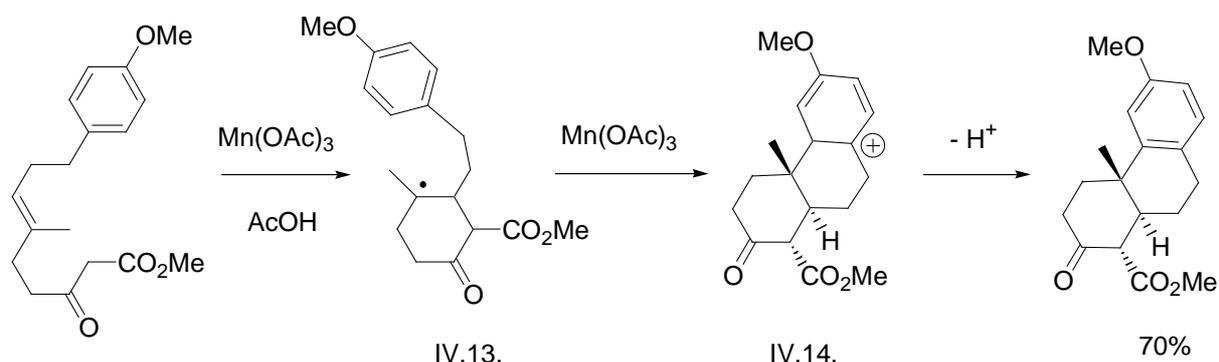


Schéma IV.19. Synthèse de l'acide podocarpique par cascade radicalaire utilisant le manganèse (III) (Snider et al.)

Ces cascades radicalaires, réalisées essentiellement par Snider *et al.*, démontrent l'efficacité de ces cyclisations radicalaires oxydantes induites par le manganèse (III) : en effet, en une étape seulement,

des structures complexes, souvent polycycliques sont obtenues grâce à la création successive de plusieurs liaisons carbone-carbone.¹⁸⁵

Snider a considérablement développé les réactions de cyclisations et annulations oxydantes induites par le manganèse (III).

Il a notamment montré que les cyclohexénone¹⁸⁶ convenablement substituées pouvaient former des systèmes pontés de manière relativement efficace, dans des conditions oxydantes Mn(OAc)₃/Cu(OAc)₂ (Schéma IV.20).¹⁸⁷

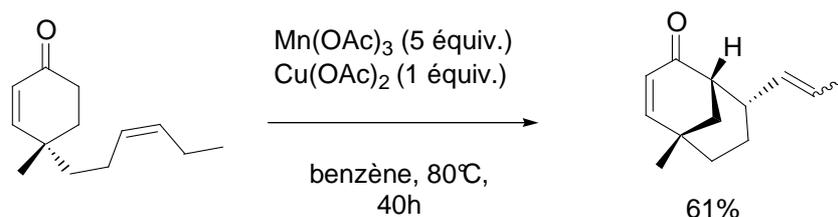


Schéma IV.20. Cyclisation oxydante à partir de 2-cyclohexénone induite par le système Mn(III)/Cu(II)

Les deux exemples qui suivent sont intéressants car ils illustrent un problème que nous avons évoqué précédemment : après cyclisation radicalaire oxydante, le produit cyclisé peut lui aussi être oxydé par le manganèse, ce qui conduit généralement à des systèmes cycliques stabilisés par conjugaison après plusieurs oxydations.

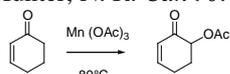
Le groupe de Parsons a par exemple montré que l'acétate de manganèse (III) permettait de réaliser des cyclisations plus rares que sont les cyclisations 5-endo-trig généralement défavorisées, permettant la synthèse de pyrrolidinones substituées.¹⁸⁸ Le mécanisme réactionnel indiqué sur le schéma ci-dessous montre que quatre équivalents de manganèse (III) sont nécessaires pour réaliser cette cyclisation oxydante.

¹⁸⁵ (a) Snider, B. B.; Kiselgof, J. Y.; Foxman, B. M. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 7945. (b) Snider, B. B.; Dombroski, M. A. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 5487.

¹⁸⁶ Snider, B. B.; Han, L.; Xie, C. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 6978.

¹⁸⁷ Ce résultat est à rapprocher avec les travaux antérieurs réalisés sur ces 2-cyclohexénone montrant qu'en présence d'acétate de manganèse (III), ces cétones étaient oxydées à chaud dans le benzène en donnant des α' -acétoxy-énone. Le travail de Snider montre ainsi que le piégeage intramoléculaire de ces α' -céto-radicaux est beaucoup plus rapide que l'acétoxylation de ces composés.

Williams, G. J.; Hunter, N. R. *Can. J. Chem.*, **1976**, 54, 3830.



¹⁸⁸ Davies, D.; Kapur, N.; Parsons, A. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 4397

Le produit cyclisé est en effet oxydé à trois reprises par l'acétate de manganèse (III), ce qui conduit finalement au système conjugué.

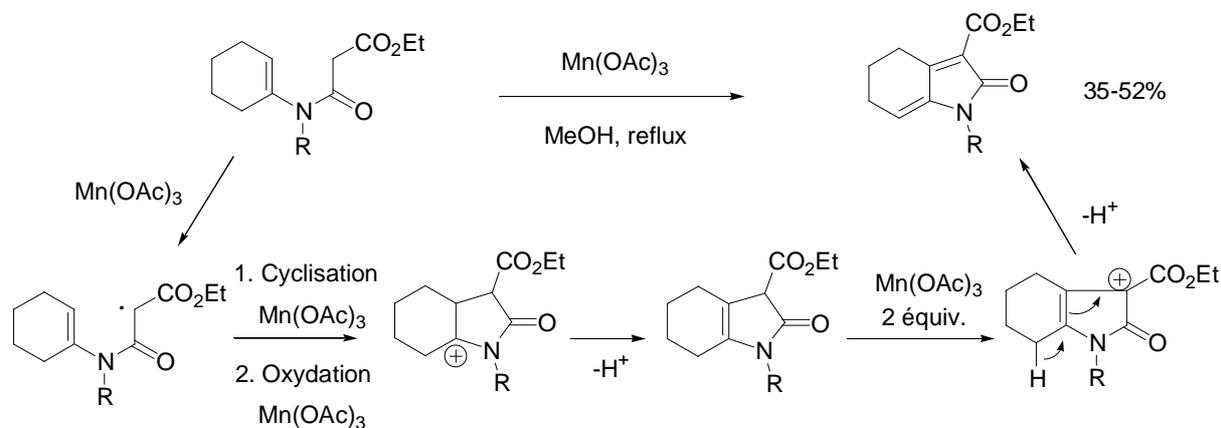


Schéma IV.21. Cyclisation 5-endo-trig induite par le Mn(III) formant des N-hétérocycles

Les oxydations radicalaires des α -alkylthioacétamides sont également possibles.¹⁸⁹ Chuang *et al.* ont reporté ainsi une réaction de cyclisation radicalaire sur un aromatique substitué en présence de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ et de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (Schéma IV.22). L'oxydation de l'alkylthioamide peut conduire au radical IV.16, qui cyclise en IV.17 (voie A). Cependant, une autre voie conduisant au γ -lactame IV.18 n'est pas à exclure : il s'agirait d'une substitution électrophile aromatique *via* le sulfénium IV.15 (voie B).

Le γ -lactame IV.18 peut être oxydé à son tour par le manganèse (III), donnant le lactame IV.19 dont l'hydrolyse conduit à l'indolinedione IV.20 avec 89% de rendement. Ce rendement a été optimisé en réalisant la réaction oxydante dans l'acide formique.

¹⁸⁹ Ishibashi, H.; Toyao, A.; Takeda, Y. *Synlett*, **1999**, 1468.

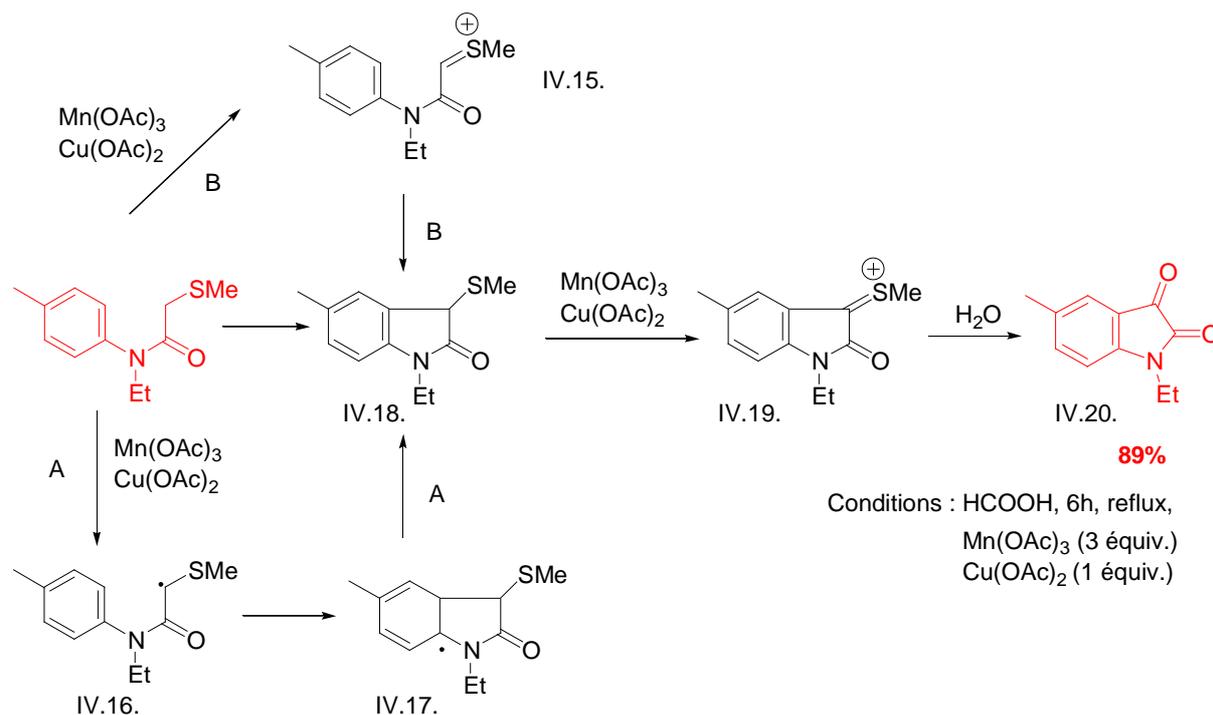


Schéma IV.22. Cyclisation oxydante de l'α-alkylthioacétamide induite par le système Mn(III)/Cu(II)

Enfin, notons que des méthodes de cyclisations radicalaires *diastérosélectives* peuvent être mises en œuvre en utilisant des acides de Lewis conjointement à l'acétate de manganèse (III). En effet, le groupe de Yang, exploitant les travaux de Snider, a mis au point des conditions radicalaires stéréosélectives employant un équivalent de *O*-triflate d'ytterbium avec de l'acétate de manganèse (III) (2.2 équiv.).¹⁹⁰

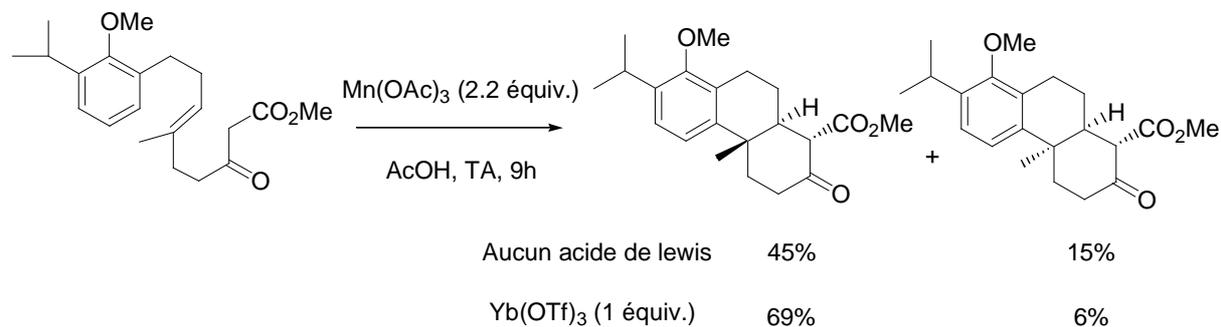


Schéma IV.23. Cyclisation oxydante stéréosélective

¹⁹⁰ (a) Yang, D.; Ye, X.-Y.; Gu, S.; Xu, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 5579. (b) Yang, D.; Ye, X.-Y.; Xu, M.; Pang, K.-W.; Cheung, K.-K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 1658.

L'équipe de Yang suggère que le *O*-triflate d'ytterbium, acide de Lewis plus fort que l'acétate de manganèse (III), chélate davantage le substrat et favorise alors la forme énol, ce qui rend le radical obtenu plus électrophile et donc augmente à la fois le rendement et la stéréosélectivité de ces réactions.

Ce processus a été utilisé pour synthétiser efficacement le (-)-triptolide, agent antitumoral potentiel, ayant une structure polycyclique.

III.2. Réactions radicalaires intermoléculaires induites par du manganèse (III)

Les radicaux formés par le manganèse (III) sont issus de composés énoles, ils sont lentement oxydables car ils sont pauvres en électrons. Les additions intermoléculaires pourront donc avoir lieu efficacement, sans les contraintes rencontrées en utilisant d'autres méthodes radicalaires comme celles employant l'étain (forte dilution nécessaire).

De plus, le radical formé après couplage intermoléculaire pourra même participer à des réactions de cyclisation avant d'être oxydé, ce qui présente de nombreux avantages synthétiques.

Chuang a largement développé ces réactions radicalaires intermoléculaires. Par exemple, il a utilisé l'éthyl nitroacétate pour générer un radical en présence de manganèse (III) qui s'additionne sur des 1,4-naphtoquinones pour conduire à des naphtoisoxazoles avec des rendements allant de 55 à 68%.¹⁹¹ L'éthyl nitroacétate possède deux hydrogènes énoles ; le produit issu du couplage peut être oxydé plusieurs fois, la présence du groupement nitro permet ici de réaliser une cyclisation sur la quinone, ce qui évite les problèmes liés à la suroxydation.

¹⁹¹ Chuang, C. -P.; Wu, Y. -L.; Jiang, M. -C. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 11229.

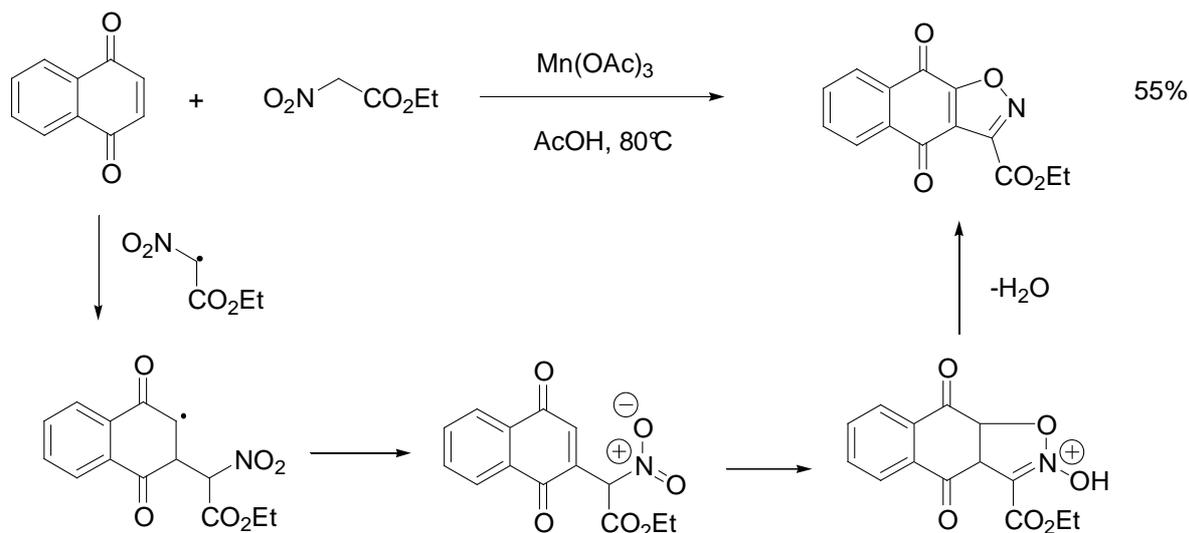


Schéma IV.24. Addition radicalaire oxydante de nitroacétate induite par du Mn(III)

Une cascade radicalaire intéressante de ce type est présentée dans l'exemple suivant, à partir de radicaux générés par du manganèse (III) sur des énamines (IV.21).¹⁹² La réaction ci-dessous indique qu'une fois le radical IV.22 formé, deux voies sont possibles : l'une d'elles, moins favorisée, conduit au produit IV.26 (5%, voie A). L'autre voie (voie B) implique une migration 1,2 du groupe benzoyle, suivie d'une oxydation et d'une addition intramoléculaire nucléophile conduisant au spiro lactame IV.27 avec des rendements autour de 50% (Schéma IV.25).

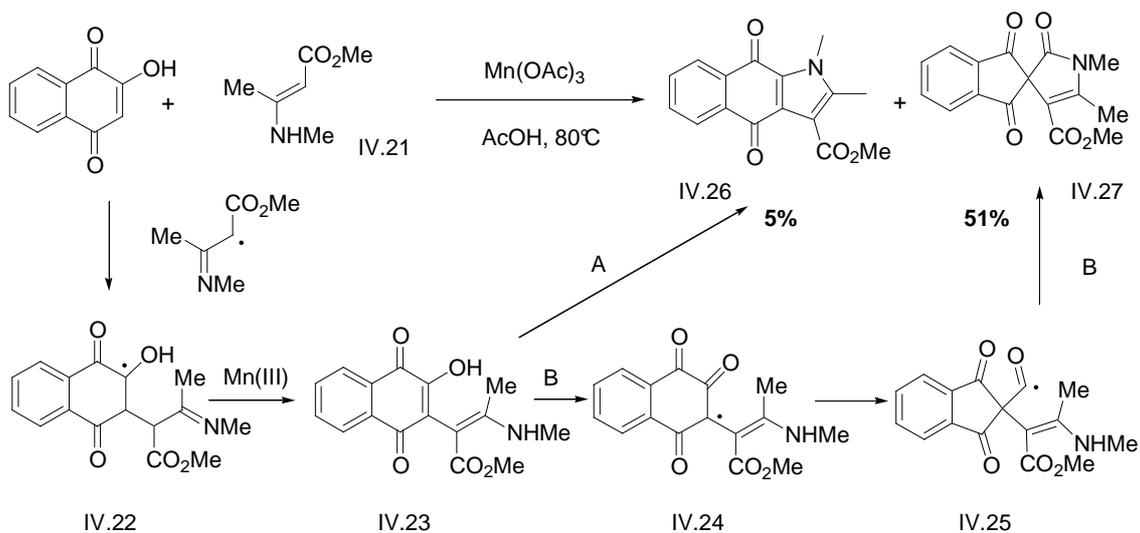


Schéma IV.25. Oxydation radicalaire à partir d'un composé β-énamino carbonyle

¹⁹² Chuang, C. -P.; Wu, Y. -L. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 1717.

Le groupe de Chuang a également réalisé des additions intermoléculaires à partir de composés carbonylés très simples comme des aldéhydes ou des cétones sans substituant supplémentaire favorisant la forme énol ; des additions de radicaux formés à partir d'acétals dialkylés ont même été effectuées avec succès.¹⁹³

En 2004, Huang *et al.* ont reporté une élégante réaction tandem d'addition-cyclisation radicalaire à partir de malonate sur des alkylidènescyclopropanes.

Cette réaction radicalaire, induite par l'acétate de manganèse (III), permet l'addition du radical issu du malonate sur la double liaison C=C du méthylènescyclopropane, ce qui provoque l'ouverture du cyclopropane formant un radical primaire qui s'additionne alors sur l'aromatique (Schéma IV.26).

Cette enchaînement s'appuie sur le piégeage du radical intermédiaire par le groupement aromatique car le radical cyclohexadiényle formé s'oxyde facilement.

Cette réaction conduit à la formation de dihydronaphtalènes avec des rendements allant de 60 à 72%, le cycle aromatique peut contenir des substituants à effet mésomère donneur, mais la réaction ne fonctionne pas avec un groupement nitro.

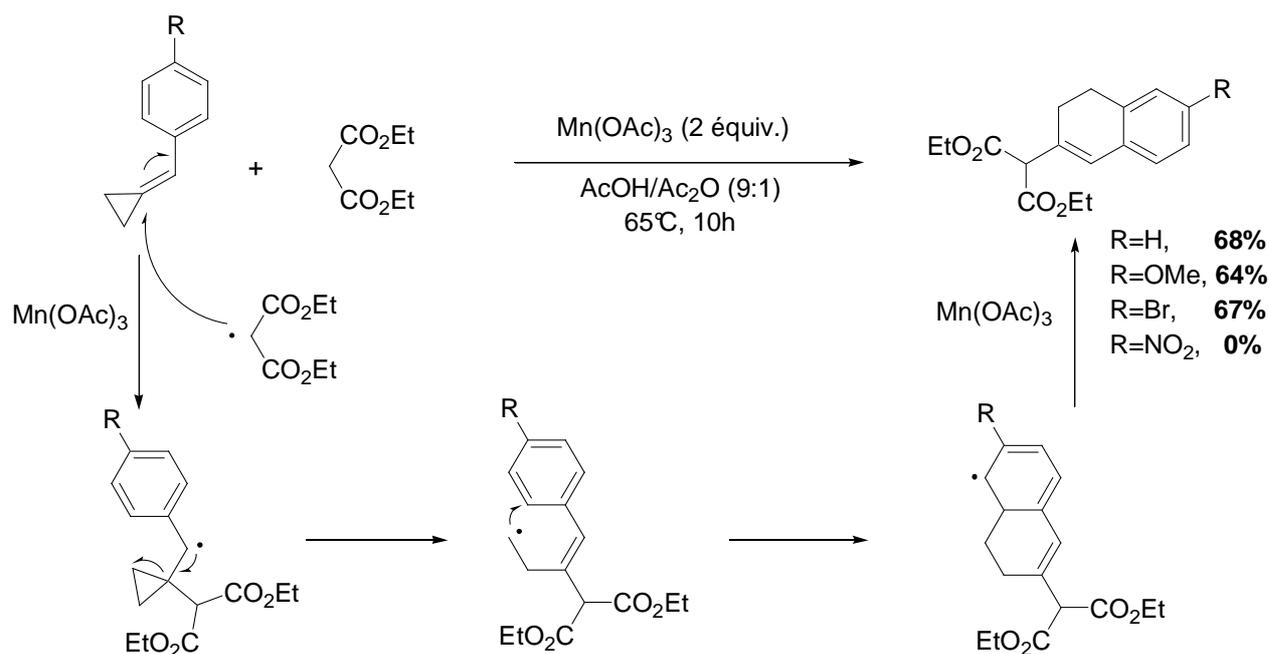


Schéma IV.26. Réaction d'addition-cyclisation sur des méthylènescyclopropanes

Le succès des essais de cyclisations oxydantes à partir de α' -céto-radicaux a conduit Snider à réaliser des additions intermoléculaires sur des alcènes.

¹⁹³ Wu, Y.-L.; Chuang, C.-P.; Lin, P.-Y. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 5543.

Ces réactions radicalaires oxydantes permettent la formation de 2,3-dihydrobenzofuranes après plusieurs oxydations qui reforment le système aromatique (Schéma IV.27).¹⁸⁶

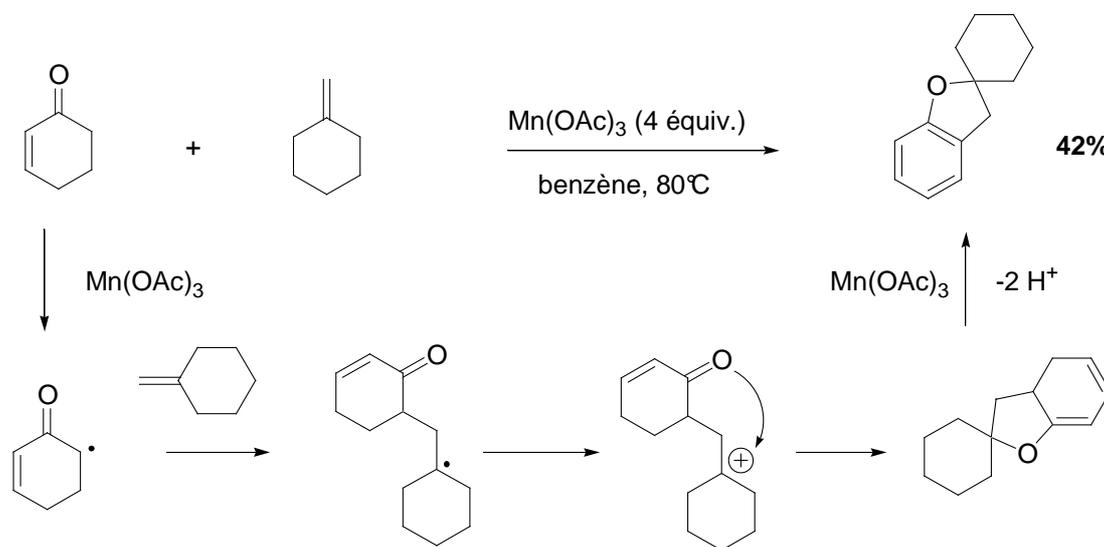


Schéma IV.27. Synthèse de 2,3-dihydrobenzofuranes

Santi *et al.* ont développé des réactions d'additions intermoléculaires de radicaux issus de malonates sur des alcynes, formant un radical vinylique piégé là encore par le groupement aromatique du benzylmalonate :¹⁹⁴

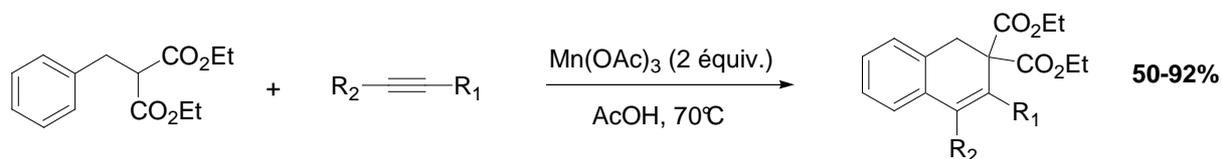


Schéma IV.28. Formation de dihydronaphtalènes

L'oxydation de 2,4-pipéridinediones en présence d'alcènes et d'air conduit à la formation de systèmes bicycliques contenant un dioxane [1,2] (Nishino *et al.*). Cette oxydation radicalaire en présence de dioxygène nécessite une quantité *catalytique* de manganèse (III) puisque celui-ci est régénéré (Mn (II) réoxydé en Mn(III)) par le radical peroxyde formé dans le milieu réactionnel (Schéma IV.29).¹⁹⁵

¹⁹⁴ Santi, R.; Bergamini, F. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 4250.

¹⁹⁵ Asahi, K.; Nishino, H. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 11107.

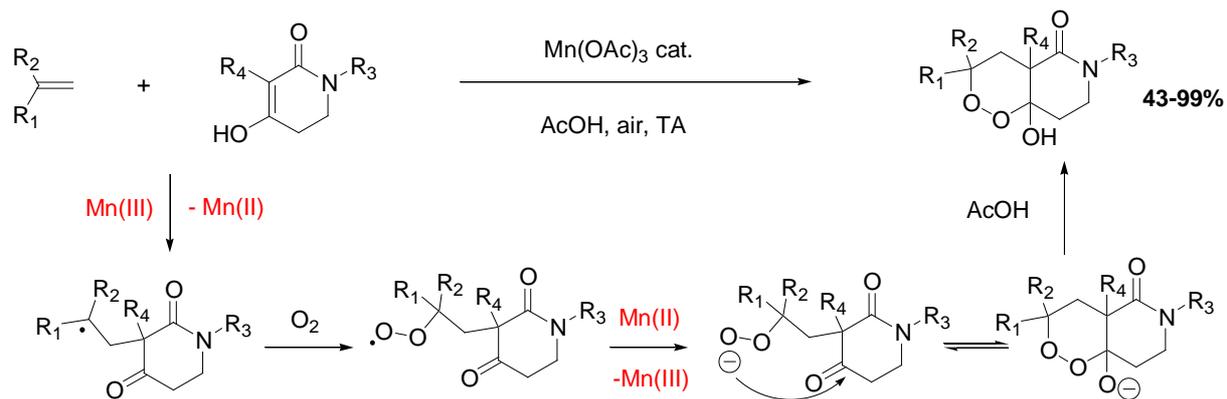


Schéma IV.29. Oxydation de 2,4-pipéridinediones en présence d'alcènes, d' O_2 et de Mn(III) cat.

Conclusion

L'acétate de manganèse (III) est un oxydant monoélectronique puissant qui permet de réaliser des réactions radicalaires à la fois intramoléculaires et intermoléculaires, oxydant de nombreux composés énolisables.

Comme nous l'avons vu précédemment, les applications synthétiques sont extrêmement variées, nous n'avons pas été exhaustifs dans les exemples cités de la littérature.

Cette chimie très riche présente de nombreux avantages : l'acétate de manganèse (III) est un réactif peu coûteux et très peu toxique contrairement aux dérivés stannylés ; de plus, les produits secondaires sont en général très facilement séparables. Enfin, à la différence des dérivés de l'étain, le processus oxydatif final introduit un groupement fonctionnel supplémentaire (ester, oléfine, etc.).

B. Chimie radicalaire par oxydo-réduction par le Manganèse (III) : Résultats expérimentaux

Présentation générale

Etant donné les travaux que nous avons effectués sur les couplages de *réactions radicalaires* avec la réaction de Ugi (cf. chapitres II et III), nous avons voulu appliquer cette chimie radicalaire oxydante à base d'acétate de manganèse (III) aux précurseurs synthétisés par une réaction de Ugi. En effet, le couplage de ces deux types de réactions n'a pas de précédent dans la littérature, à notre connaissance.

Les adduits de Ugi hautement fonctionnalisés étant très faciles à préparer, nous avons souhaité tester des réactions radicalaires à la fois intramoléculaires et intermoléculaires, comme indiqué dans le schéma général suivant.

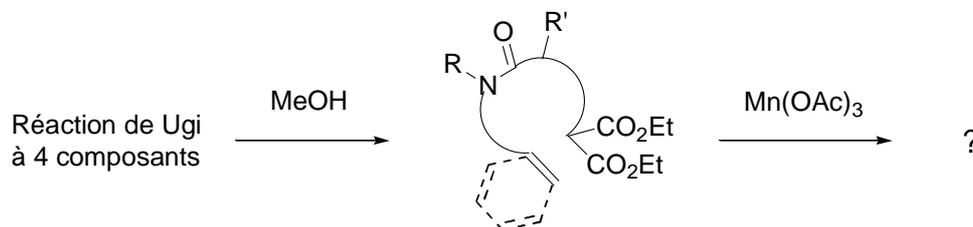


Schéma IV.30. Essais intramoléculaires: schéma général

L'association de réactions radicalaires telles que des cascades radicalaires ou des processus domino aux réactions de Ugi pourrait accroître le potentiel de cette réaction à quatre composants en formant des molécules encore plus complexes.

I. Réactions radicalaires intramoléculaires induites par du Mn(III) sur des substrats de Ugi

Les substrats de Ugi s'obtiennent très facilement, par mélange des quatre composants amine, composé carbonylé, acide carboxylique, et isonitrile.

Afin de réaliser une réaction radicalaire intramoléculaire, le composé énolisable formant le radical initial par action de l'acétate de manganèse doit être présent dans l'un des partenaires de la réaction de Ugi.

Pour cela, nous avons essentiellement utilisé deux positions pour le composé β -dicarboxylé de l'adduit de Ugi : nous l'avons intégré soit avec la partie aldéhyde, soit avec la partie acide.

Ces composés β -dicarboxylés seront ensuite mis en réaction avec des réactifs adaptés contenant des aromatiques ou des oléfines formant des adduits de Ugi prêts pour des essais de cyclisation radicalaire oxydante à partir d'acétate de manganèse (III).

I.1. Essais de cyclisation radicalaire à partir de l'aldéhyde malonique comme composé de départ de la réaction de Ugi

Dans un premier temps, nous avons synthétisé l'aldéhyde suivant, possédant un groupement malonate (**IV.28**) en position β , à partir de l'acétal correspondant transformé en aldéhyde par chauffage et catalyse acide. Cet acétal a par ailleurs été obtenu au laboratoire par alkylation du diéthylmalonate par le 2-bromo-1,1-diéthoxy-éthane.

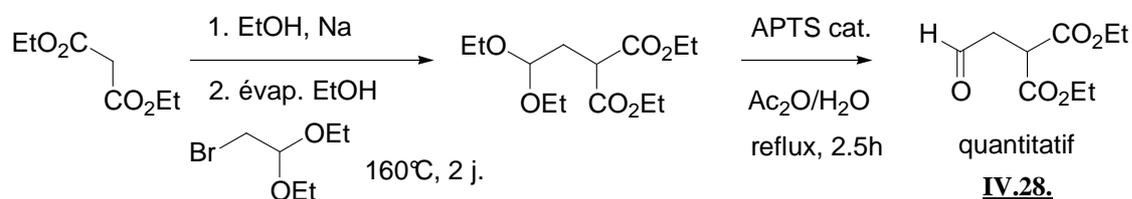


Schéma IV.31. Synthèse de l'aldéhyde avec un groupement malonate en β

La synthèse des adduits **IV.29** et **IV.30** a été réalisée par réaction de Ugi en mélangeant un équivalent d'aldéhyde malonique, d'allylamine ou de 2,5-diméthoxyaniline, d'acide acétique et de *t*-butylisonitrile dans du méthanol à température ambiante.

Les rendements obtenus (61 et 60%, respectivement) modérés pour une réaction de Ugi sont dus probablement à la présence du groupement malonate qui peut induire des réactions secondaires (piégeage du nitrilium intermédiaire...).

Nous avons réalisé tout d'abord la réaction de cyclisation sur l'adduit issu de l'allylamine. L'oxydation peu efficace des radicaux alkyles (primaires ou secondaires) par le manganèse (III) nous a conduit à choisir le système mixte oxydant : acétate de manganèse (III) / acétate de cuivre (II).

Le substrat **II.29** a donc été additionné de deux équivalents d'acétate de manganèse (III) avec un équivalent d'acétate de cuivre (II) et a été chauffé dans l'acide acétique.

Nous avons ainsi isolé l'azépine **IV.31** avec 40% de rendement. La formation de l'azépine peut s'expliquer par une réaction de cyclisation 7-endo du radical issu du malonate avec le manganèse (III) sur la double liaison, suivie de l'oxydation du radical secondaire formé par le cuivre (II) en cation donnant l'azépine finale (Schéma ci-dessous).

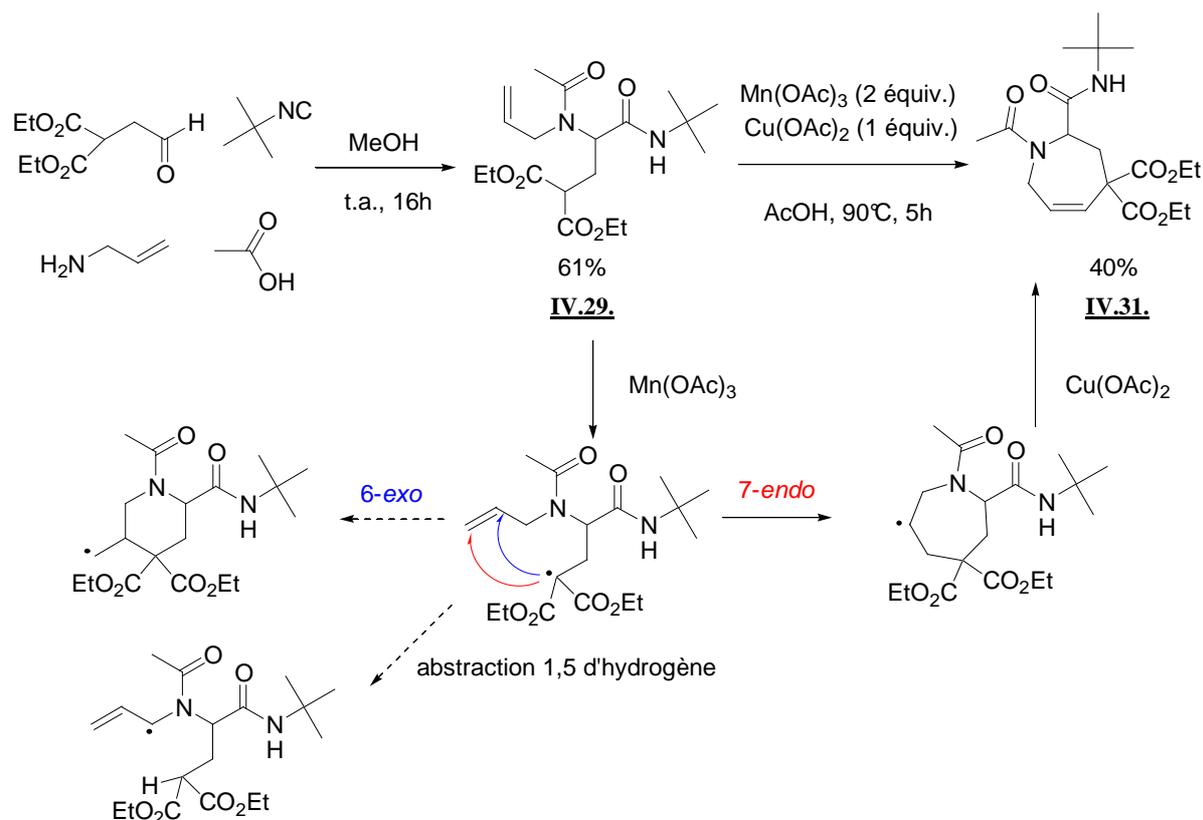


Schéma IV.32. Formation de l'azépine à partir d'un adduit de Ugi

Avec l'adduit **IV.30**, nous avons réalisé une réaction de cyclisation radicalaire aromatique oxydante avec quatre équivalents d'acétate de manganèse (III) : la cyclisation 6-*endo* s'effectue très efficacement sur ce cycle aromatique enrichi en électrons par deux groupements donneurs : la quinoline **IV.32** est ainsi obtenue avec 80% de rendement (schéma ci-dessous).

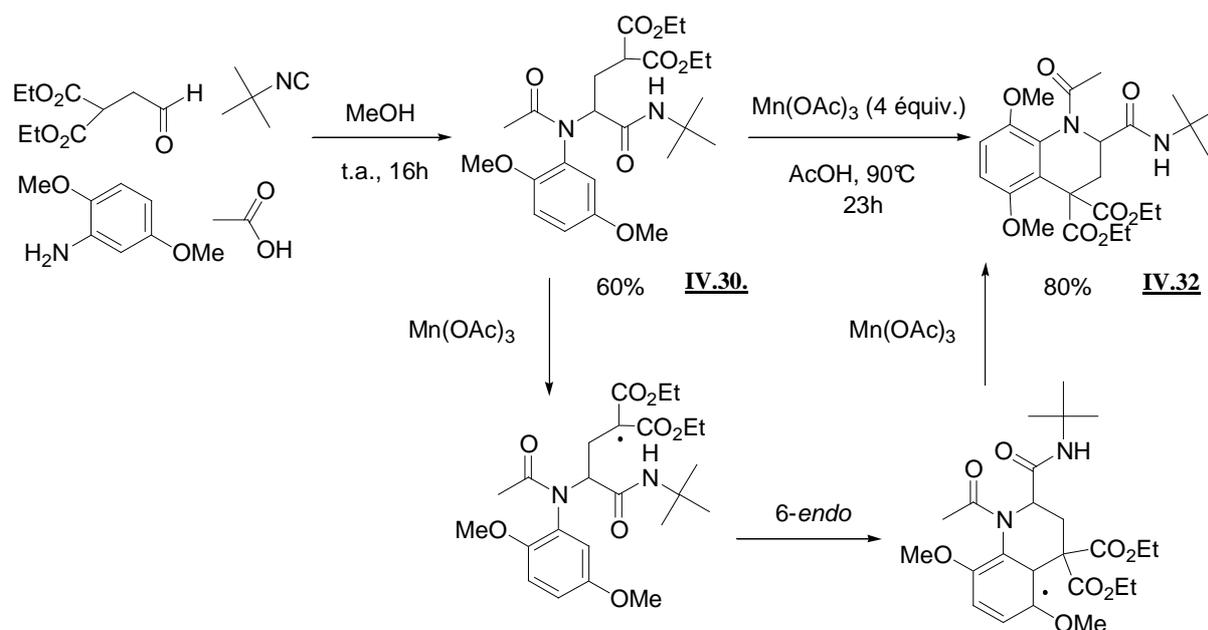


Schéma IV.33. Formation de quinoline par cyclisation radicalaire oxydante aromatique

Ces deux derniers exemples permettent donc la formation de systèmes hétérocycliques relativement complexes en deux étapes.

Nous avons par ailleurs utilisé le couplage de Ugi-Smiles⁷⁰ pour préparer l'arylaminoamide **IV.33** suivant, formé à partir d'un mélange équimolaire d'aldéhyde portant le groupement malonate, de 2-méthoxyéthylamine, d'*o*-nitrophénol, et de cyclohexyisonitrile chauffé à 80°C dans du toluène. L'adduit isolé, formé avec 45% de rendement, a ensuite été placé en conditions oxydantes : acétate de manganèse (III), chauffage dans l'acide acétique.

Cependant, même après plusieurs heures (voire plusieurs jours) de chauffage dans l'acide acétique et/ou de rajout d'acétate de manganèse, le produit de départ n'a pas été consommé. En effet, aucune trace de l'éventuel produit IV.34 issu d'une cyclisation 6-*endo* n'a été isolée (Schéma ci-dessous).

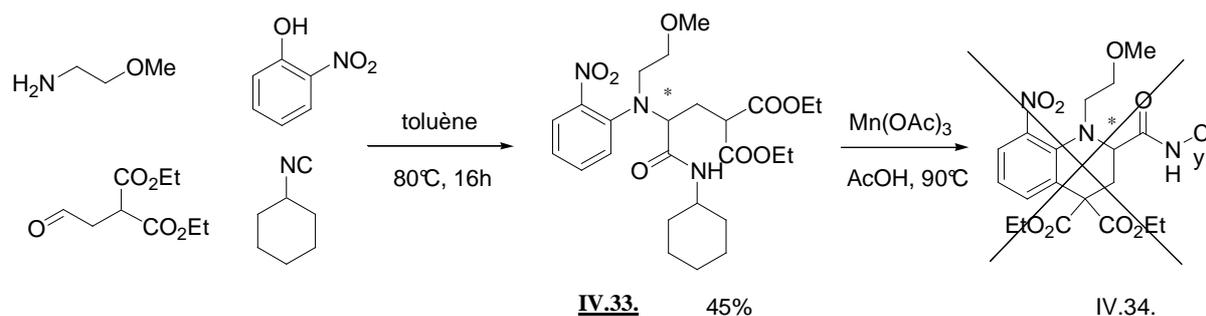


Schéma IV.34. Préparation d'un précurseur de Ugi-Smiles et essais de cyclisation oxydante

Le substituant nitro peut gêner la réaction radicalaire à deux titres :

- l'appauvrissement électronique du cycle aromatique diminue la cinétique de cyclisation du radical malonyle très électrophile ;
- d'autre part, le radical cyclohexadiényle final, très stabilisé, se réoxyde probablement plus difficilement.

Nous avons ensuite réalisé des essais à partir de précurseurs formés par couplage de Ugi à partir d'acides maloniques.

I.2. Essais de cyclisation radicalaire à partir d'acides maloniques comme composés de départ de la réaction de Ugi

Nous allons désormais étudier plus particulièrement les cyclisations radicalaires sur des systèmes aromatiques.

Ces cyclisations sur des cycles aromatiques sont très intéressantes sur le plan mécanistique puisqu'elles sont susceptibles de conduire à différents modes de cyclisations (cyclisations 5-*exo* en *ipso* ou 6-*endo*), elles peuvent en outre conduire à des systèmes hétérocycliques variés.

Pour cela, nous avons synthétisé des précurseurs de Ugi formés à partir des acides carboxyliques dérivés de malonate.

Nous avons utilisé l'acide monoéthylester malonique, composé commercial, et nous avons préparé l'acide 2-méthyl-monoéthylester malonique, ci-dessous, par saponification du malonate correspondant.

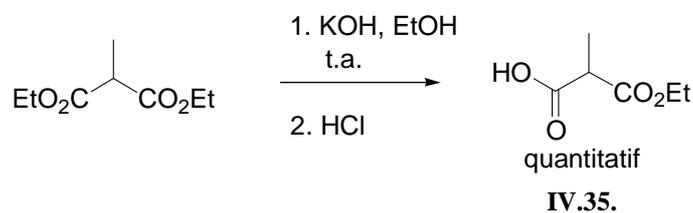


Schéma IV.35. Synthèse de l'acide 2-méthyl-monoéthylester malonique



Schéma IV.36. Acides carboxyliques utilisés dans les réactions de Ugi

Ces molécules constituent les composés énolisables qui pourront former les radicaux à partir d'acétate de manganèse (III).

- **Utilisation de l'acide 2-méthyl-monoéthylester malonique dans les adduits de Ugi**

Dans un premier temps, nous avons utilisé l'acide 2-méthyl-monoéthylester malonique, qui permet de mieux contrôler la réaction de cyclisation radicalaire oxydante puisqu'une fois le radical formé en α de l'éthylester et l'addition sur un système aromatique réalisée, il n'y a plus de proton énolisable, ce qui évite une suroxydation du système.

Nous avons synthétisé différents substrats par réaction de Ugi, en mélangeant un aldéhyde, une amine, l'acide 2-méthyl-monoéthylester malonique et un isonitrile à température ambiante dans le méthanol (1M). L'ensemble des résultats est rassemblé dans le tableau ci-dessous.

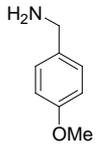
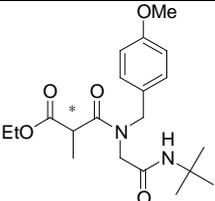
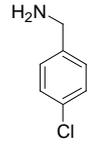
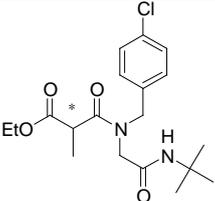
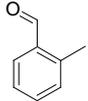
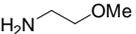
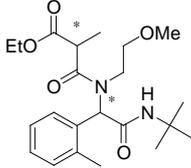
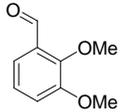
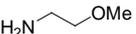
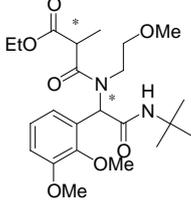
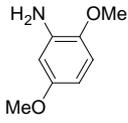
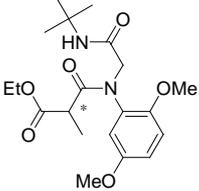
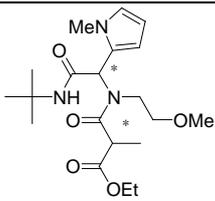
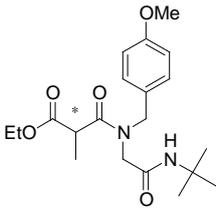
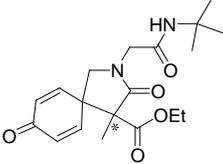
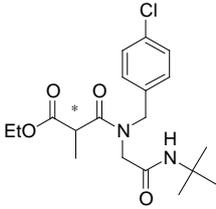
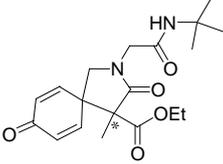
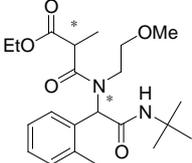
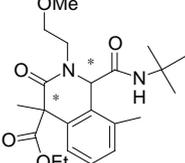
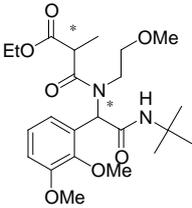
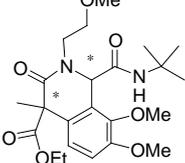
Aldéhydes	Amines	Adduits de Ugi synthétisés	Rendements rr ^a dr
			68% rr 1:2
IV.36.			
			66% rr 1:2
IV.37.			
			63%
IV.38.			
			65%
IV.39.			
			52%
IV.40.			
			46% dr 1:1.1
IV.41.			

Tableau IV.1. Préparation des adduits de Ugi à partir de l'acide 2-méthyl-monoéthylester malonique a. rr : ratios de rotamères

Ces adduits de Ugi sont obtenus avec des rendements allant de 46 à 68%. Notons que les spectres RMN de ces adduits sont dans quelques cas un peu complexes car ces substrats sont quelquefois obtenus sous forme de rotamères, selon la conformation autour de l'amide.

Ces adduits ont ensuite été mis en solution dans l'acide acétique, en milieu relativement dilué (0.03M), et additionnés de quatre équivalents d'acétate de manganèse, en chauffant le milieu à 110°C (une nuit en général).

Voici les produits que nous avons isolés après purification :

Adduits de Ugi	Produits de cyclisation	Durée (nb équiv Mn(III))	Rendements
 <p>IV.36.</p>	 <p>IV.42.</p>	16h (4 équiv.)	56%
 <p>IV.37.</p>	 <p>IV.42.</p>	16h (4 équiv.)	45%
 <p>IV.38.</p>	 <p>IV.43.</p>	24h (4+4 équiv.)	64% Un seul dia
 <p>IV.44.</p>	 <p>IV.44.</p>	15h (4 équiv.)	48% Un seul dia

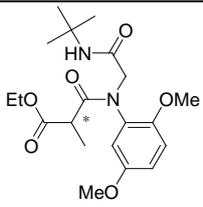
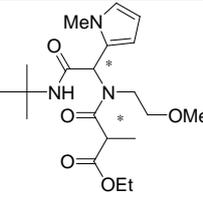
<u>IV.39.</u>			
	Produit de départ majoritaire	24h (4+4 équiv.)	--
<u>IV.40.</u>			
	Produit de départ + Produit oxydé	24h (4+4 équiv.)	--
<u>IV.41.</u>			

Tableau IV.2. Résultats des cyclisations radicalaires oxydantes

Ce tableau montre que des différences structurales faibles conduisent à des sélectivités très différentes, liées aux deux modes de cyclisations possibles : 5-*exo* en position *ipso* ou bien 6-*endo*.

Les deux premiers exemples, réalisés à partir de benzylamines, conduisent tous deux au même produit, issu d'une cyclisation 5-*exo*. Le mécanisme réactionnel que l'on peut écrire est le suivant :

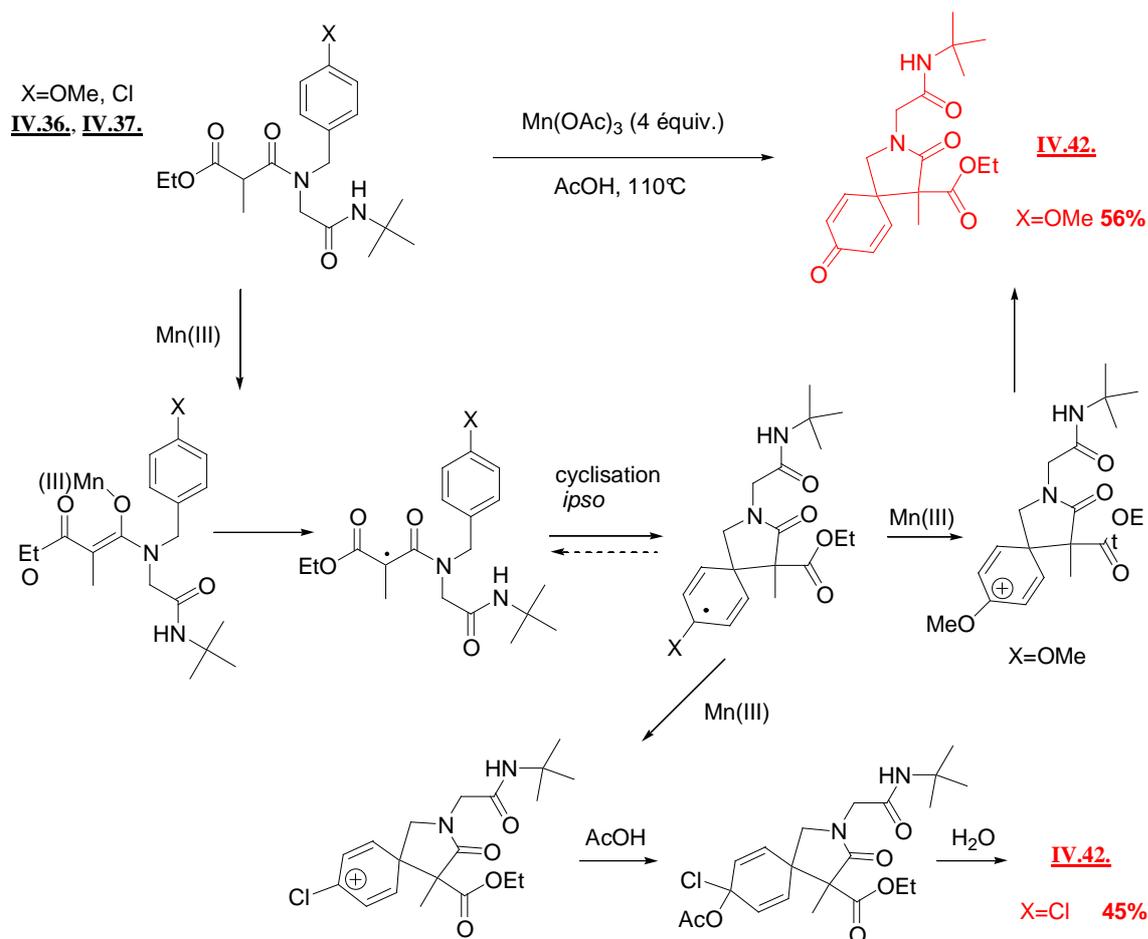


Schéma IV.37. Mécanisme envisageable pour la formation de la spirocyclohexadiénone

La réaction de cyclisation radicalaire oxydante conduit uniquement à la spirocyclohexadiénone¹⁹⁶
IV.42.

Le mécanisme de formation d'une spirocyclohexadiénone implique la perte d'aromaticité du système. L'adduit **IV.36** porteur d'un substituant méthoxy en *para* forme un radical spirocyclohexadiényle qui peut s'oxyder facilement en cation avec une deuxième molécule d'acétate de manganèse pour conduire à **IV.42** avec 56 % de rendement.

En revanche, la deuxième oxydation en cation cyclohexadiényle est moins efficace à partir de l'adduit **IV.37**, porteur d'un substituant chlore en *para* ; il subit probablement une addition d'acétate formant la spirocyclohexadiénone après hydrolyse avec un rendement inférieur (45%).

Les premières spirocyclohexadiénones isolées après cyclisations radicalaires furent décrites à la fin des années soixante, par le groupe de Hey.¹⁹⁷

¹⁹⁶ Pour des exemples récents de formation de spirocyclohexadiénones par voie radicalaire, voir : Ibarra-Rivera, T. R.; Gámez-Montaño, R.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.*, **2007**, 3485.

Parmi les exemples plus récents décrivant des spirocyclisations radicalaires, nous pouvons citer les travaux de Zard *et al.*¹⁹⁸ ou encore les applications en synthèse de Pattenden *et al.*¹⁹⁹

L'exemple ci-dessous décrit la formation de spirolactames par cyclisation radicalaire *ipso*, induite par un système réducteur nickel/acide acétique (Zard *et al.*, 1997).

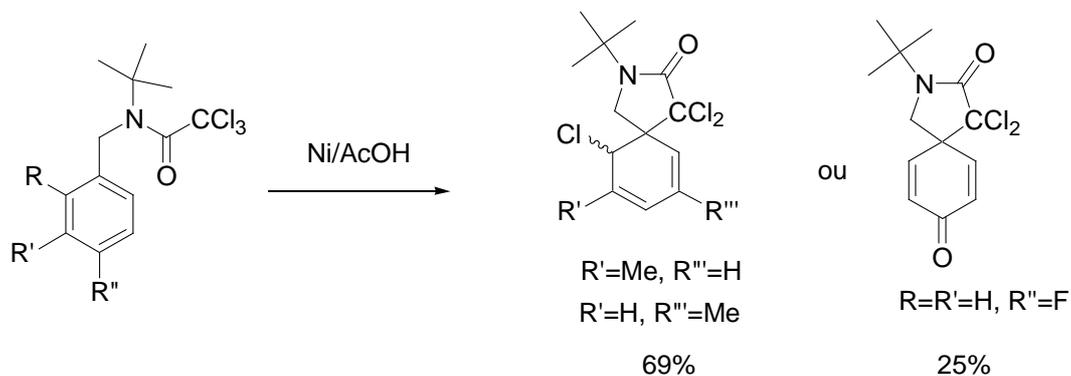


Schéma IV.38. Formation de spirolactames par cyclisation radicalaire Ni/AcOH

Curran *et al.* ont décrit récemment une synthèse de spirocyclohexadiénone à partir d'acétamides *p*-O-aryl-substitués, initiée par du triéthylborane et du $(TMS)_3SiH$.²⁰⁰

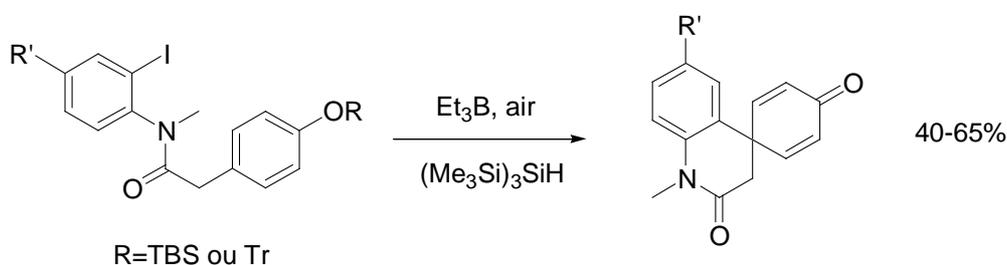


Schéma IV.39. Cyclisation radicalaire formant des spirocyclohexadiénones

Un élégant mécanisme impliquant une cyclisation *ipso* formant un lactame à quatre chaînons accolé à une spirodiénone a été reporté par Zard *et al.* à partir de la *N*-(α -xanthyl)acétanilide (Schéma ci-dessous).²⁰¹

¹⁹⁷ Hey, D. H.; Jones, G. H.; Perkins, M. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 1375.

¹⁹⁸ Boivin, J.; Yousfi, M.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 5985.

¹⁹⁹ Jones, P.; Li, W.-S.; Pattenden, G.; Thomson, N. M. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 9069.

²⁰⁰ Gonzalez-Lopez de Turiso, F.; Curran, D. P. *Organic Lett.*, **2005**, 7, 151.

²⁰¹ Bacque, E.; El Qacemi, M.; Zard, S. Z. *Organic Lett.*, **2005**, 7, 3817.

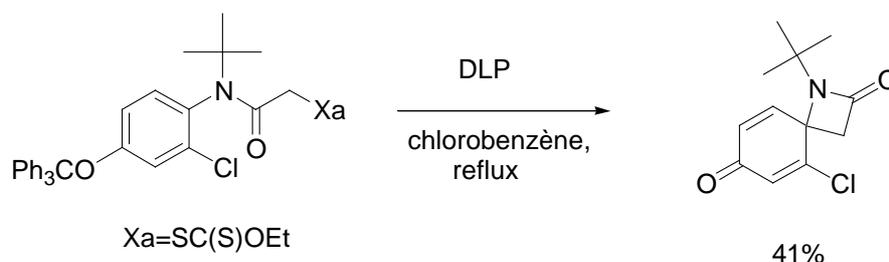


Schéma IV.40. Formation de spirocyclohexadiénone à partir de xanthate

Enfin, Pettus *et al.* ont reporté récemment la formation de spironitrates, formés par cyclisation oxydante de la fonction nitro sur la position *ipso* d'*ortho* et *para*-phénols, par action du bis(trifluoroacétyoxy)iodobenzène (PIFA).²⁰²

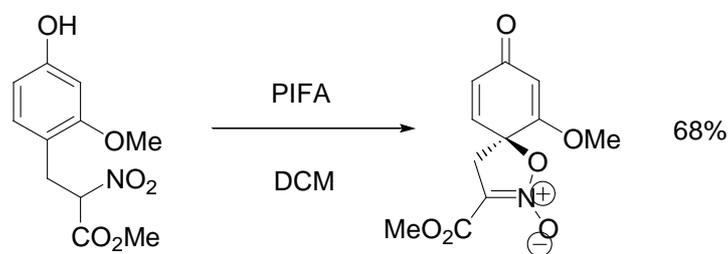


Schéma IV.41. Formation de spironitrates

Nous avons ensuite synthétisé les adduits de Ugi **IV.38** et **IV.39**, porteurs de substituants donneurs sur le cycle aromatique (Me en *ortho* et OMe en *ortho* et *méta*, respectivement), ces aromatiques proviennent cette fois de la partie aldéhyde.

Dans ces cas, la cyclisation 5-*exo* en position *ipso* n'a pas lieu : nous n'avons isolé que des produits de cyclisation 6-*endo*. La cyclisation 6-*endo* permet ainsi de générer le radical cyclohexadiényle, qui après une nouvelle oxydation par l'acétate de manganèse et perte d'un proton conduit au système bicyclique réaromatisé (Schéma suivant).

Une explication pourrait être que le groupement *tert*-butylamide, encombrant, gêne cette fois l'approche du radical issu du composé β -dicarboxylé de la position *ipso* du cycle aromatique.

²⁰² Marsini, M. A.; Huang, Y.; Van De Water, R. W.; Pettus, T. R. R. *Organic Lett.*, **2007**; ASAP Article.

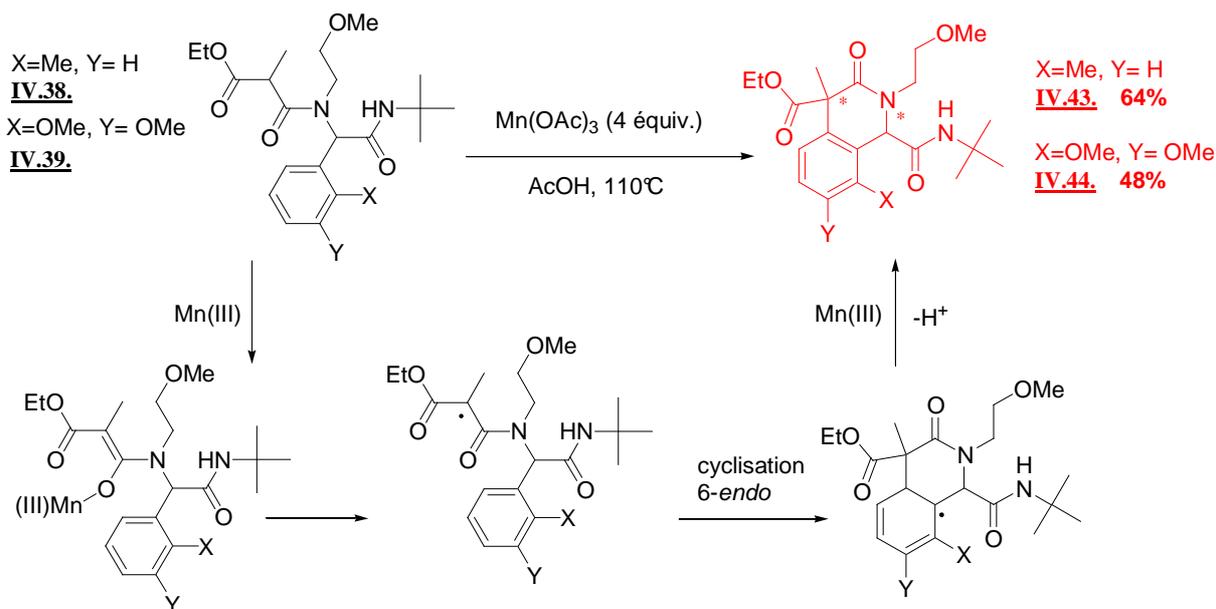


Schéma IV.42. Mécanisme envisageable des réactions radicalaires formant des cycles à 6 chaînons

Dans les deux cas de cyclisation, un seul diastéréoisomère est obtenu ; de nombreux facteurs peuvent intervenir pour expliquer qu'une conformation est privilégiée (chélation avec le manganèse, effets stériques des groupements ester et amide, etc.). Les états de transition possibles vont probablement exister sous des conformations de type chaise, l'orientation axiale et équatoriale des groupes amide et ester étant associée à la stéréosélectivité finale. Le schéma ci-dessous représente l'état de transition le plus favorable de ces différentes formes. Il permet simplement d'illustrer les effets stériques, sachant qu'une complexation du β -céto-ester avec le manganèse devrait être prise en compte, ce schéma pourrait être modifié.

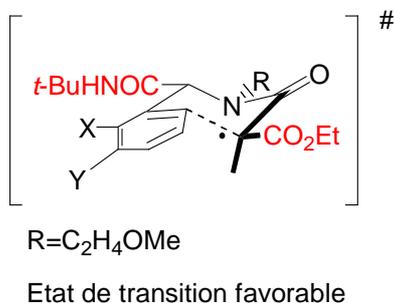


Schéma IV.43. Etat de transition possible lors de la formation de IV.43 et IV.44

L'adduit de Ugi préparé à partir de la 2,5-diméthoxyaniline (**IV.40**) ne nous a pas permis d'isoler un produit de cyclisation radicalaire : le produit de départ n'est pas consommé au cours de la réaction. Une explication éventuelle pourrait être liée à une conformation *s-trans* du système, défavorable à la cyclisation radicalaire (Schéma ci-dessous).²⁰³ La conjugaison plus ou moins forte du radical avec le noyau aromatique peut probablement aussi perturber cette cyclisation.

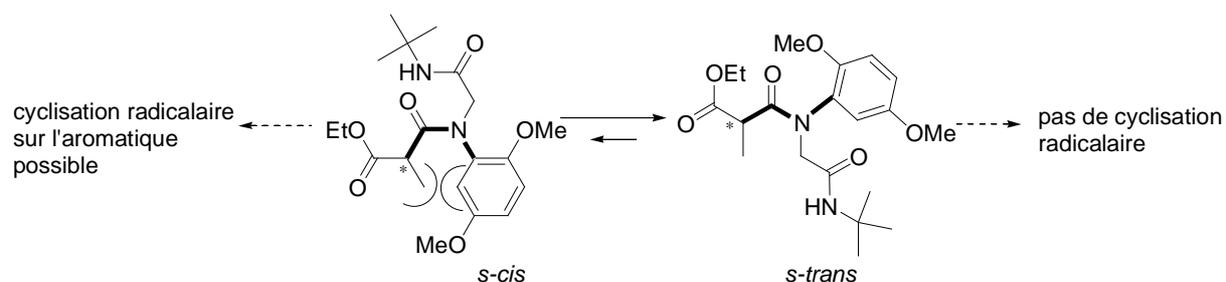


Schéma IV.44. Deux formes de rotamères possibles par rotation autour de l'amide

Enfin, l'adduit de Ugi **IV.41** formé à partir d'un aldéhyde portant un pyrrole n'a pas donné de produit de cyclisation (ni la cyclisation 5-*exo* en *ipso* ni la 6-*endo* n'a été observée) après réaction radicalaire oxydante. Nous avons isolé le substrat de départ et un produit probablement issu de l'oxydation directe de l'hétérocycle mais pas de produit cyclisé à partir du radical issu du composé β -dicarbonylé.

²⁰³ Voir exemples bibliographiques, schémas IV.61 & IV.62.

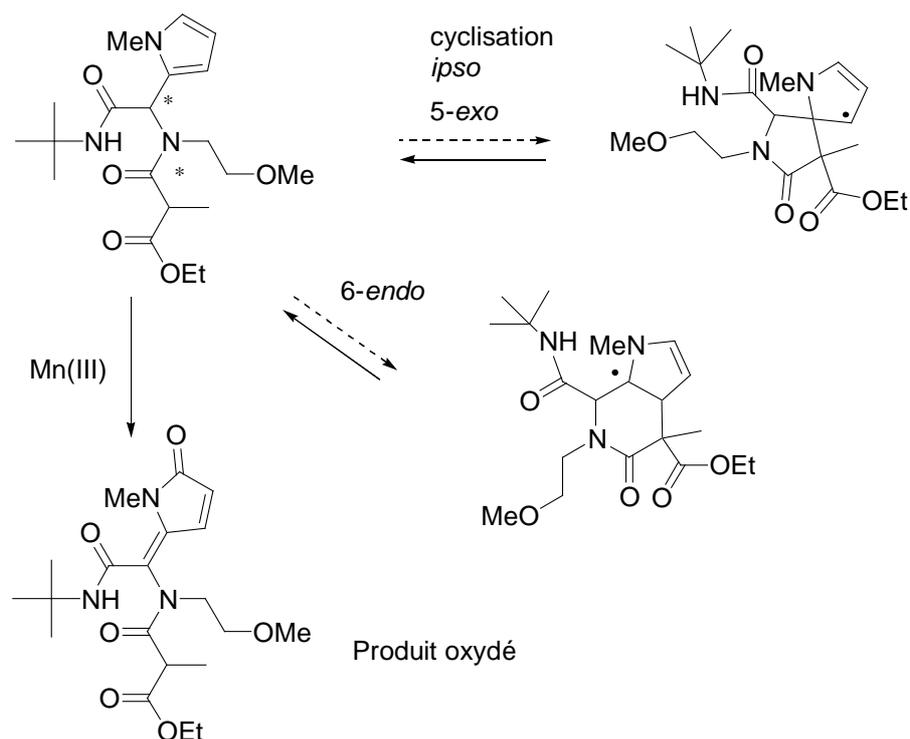


Schéma IV.45. Essai de cyclisation radicalaire oxydante avec un pyrrole

Pourtant, des spirocyclisations radicalaires ont été décrites avec succès dans la littérature sur des noyaux hétérocycliques,²⁰⁴ de même que des cyclisations radicalaires sur des noyaux pyrroles.²⁰⁵

- **Utilisation de l'acide monoéthylester malonique dans les adduits de Ugi**

Nous avons ensuite réalisé des essais à partir d'adduits de Ugi formés avec l'acide monoéthylester malonique, des résultats inattendus lors d'essais de cyclisation radicalaire ont été observés alors.

L'acide monoéthylester malonique permet de former des adduits de Ugi possédant *deux* hydrogènes énolisables, nous nous attendions ainsi à obtenir des substrats plus complexes et nous craignons des réactions secondaires dues à une deuxième oxydation possible du β -cétoester.

²⁰⁴ Kyei, A. S.; Tchabanenko, K.; Baldwin, J. E.; Adlington, R. M. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 8931.

²⁰⁵ Jones, K.; Ho, T. C. T.; Wilkinson, J. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 6743.

Le premier substrat **IV.45** que nous avons synthétisé en réalisant un mélange équimolaire de 2-méthoxyéthylamine, de 2,3-diméthoxybenzaldéhyde, de *t*-butylisocyanure et d'acide monoéthylester malonique à température ambiante dans le méthanol fut obtenu facilement avec 74% de rendement.

Cet adduit, mis en réaction avec quatre équivalents d'acétate de manganèse et chauffé dans l'acide acétique (90°C), conduisit au produit **IV.46** suivant avec 46% de rendement.

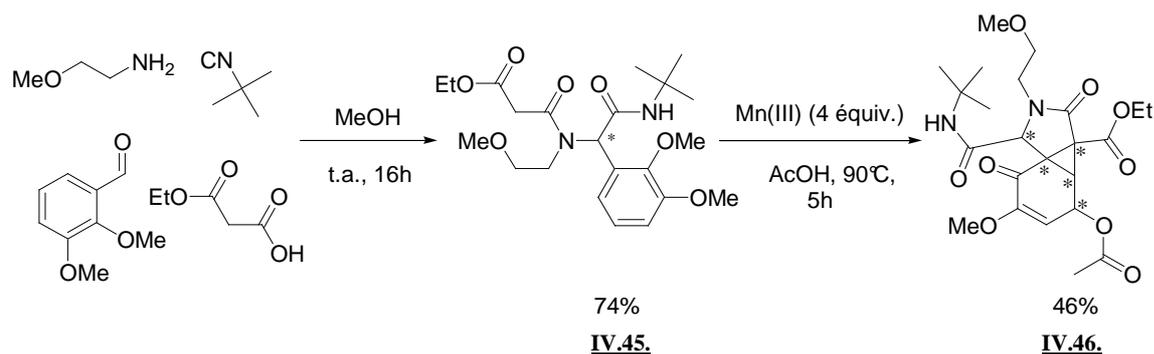


Schéma IV.46. Réaction de Ugi suivie de cyclisation radicalaire oxydante

Nous avons ainsi obtenu ce produit cyclisé inattendu, issu d'un processus domino impliquant une spirocyclisation suivie de la formation d'un cyclopropane. Le mécanisme que nous proposons est indiqué sur le schéma ci-dessous.

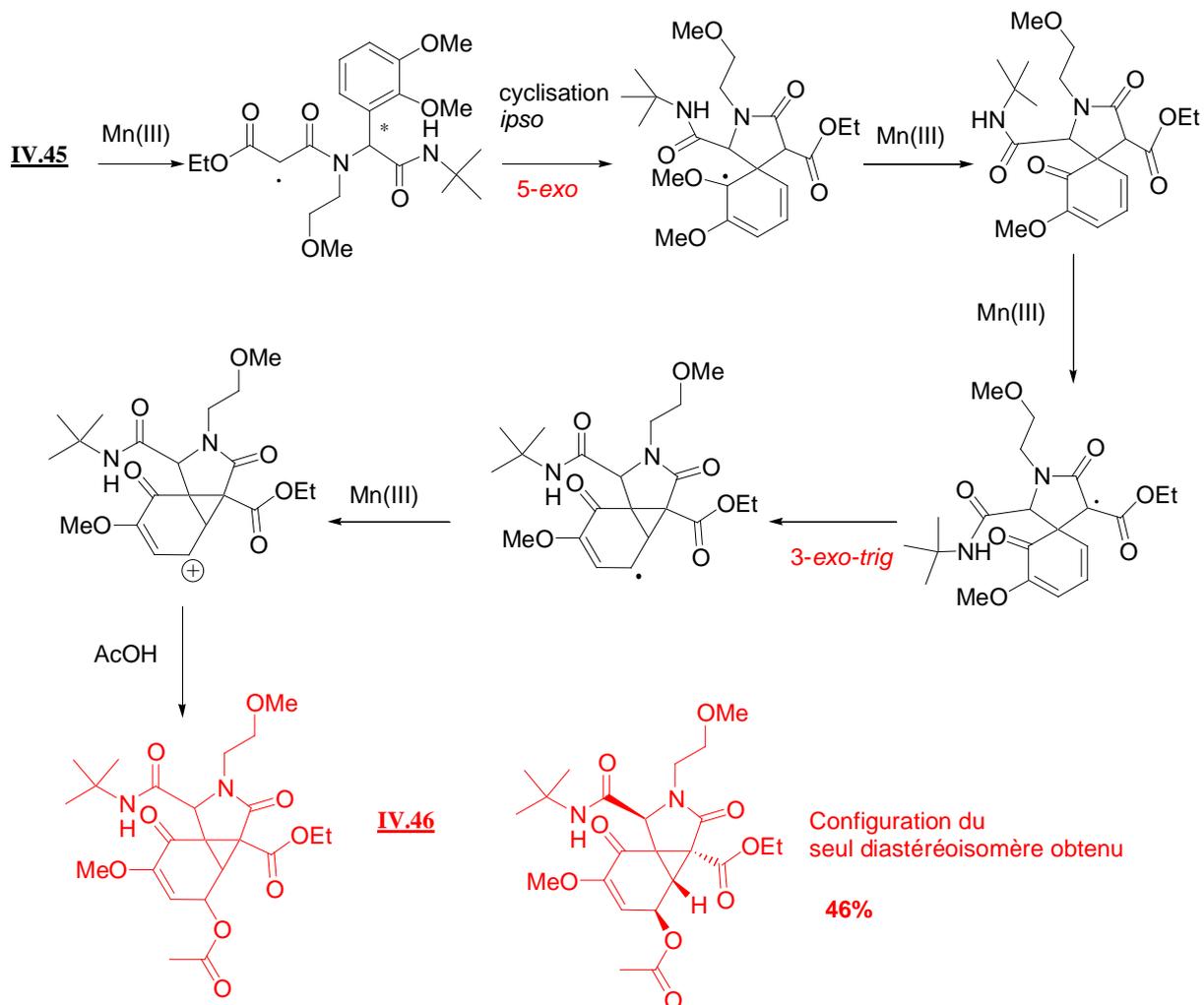


Schéma IV.47. Mécanisme envisageable pour la formation du composé spiro-tricyclique

Le radical β-dicarbonylé formé s'additionne en position *ipso* sur le cycle aromatique formant un radical spirocyclohexadiényle oxydé en cétone.

Le composé β-dicarbonylé est à nouveau oxydé : le radical généré peut s'additionner selon le mode 3-*exo-trig* et former un cyclopropane.

Le radical secondaire formé peut à son tour être oxydé facilement par le manganèse (III) en cation (radical enrichi par le groupement donneur, OMe). Cette dernière oxydation déplace l'équilibre vers le cyclopropane. Enfin, ce cation peut être piégé par l'acide acétique présent dans le milieu.

Ce processus domino permet d'obtenir cette molécule de structure très originale, composée de trois cycles dont un cyclopropane et un spirocycle.

En outre, ce composé qui possède cinq centres asymétriques est obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère. La formation d'un système final très compact associée à un mécanisme impliquant des sels métalliques est probablement responsable de cette sélectivité.

Nous avons par ailleurs confirmé la structure de cette molécule après recristallisation, par analyse par diffraction de rayons X, ce qui nous a également permis d'obtenir la stéréochimie relative du seul diastéréoisomère obtenu :

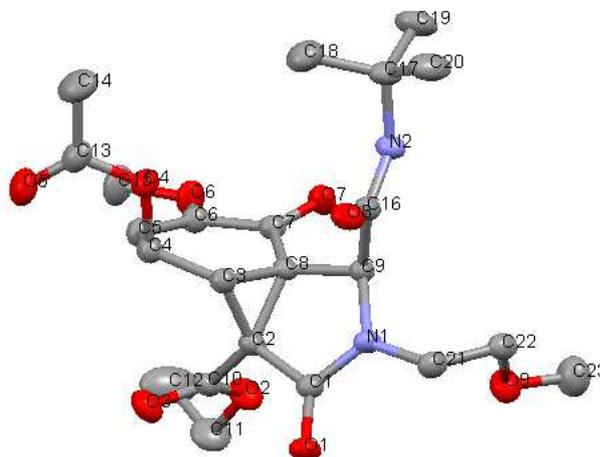


Schéma IV.48. Structure de IV.46 après analyse par diffraction de rayons X

La formation de cyclopropanes par un processus radicalaire est très difficile ; en effet, le cycle formé étant tendu, la cyclisation devient réversible et l'ouverture du radical cyclopropylcarbinyle est une réaction radicalaire extrêmement rapide (environ 10^8 s^{-1}) par rapport à la cyclisation 3-*exo* (environ 10^4 s^{-1}).²⁰⁶ Cette cyclisation peut néanmoins être fortement accélérée par effet Thorpe-Ingold.²⁰⁷

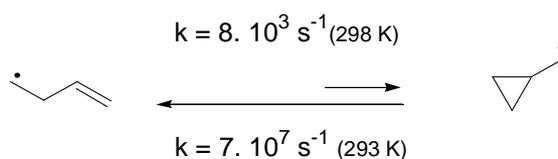


Schéma IV.49. Cinétiques typiques des cyclisations 3-*exo*

La réalisation d'une cyclisation 3-*exo* n'est possible que si la réaction inverse est retardée ou bien si le radical cyclopropylcarbinyle est piégé sélectivement.

²⁰⁶ Cinétiques de cyclisation, voir entre autres : (a) Halgren, T. A.; Roberts, J. D.; Horner, J. H.; Martinez, F. N.; Tronche, C.; Newcomb, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 2988. (b) Effio, A.; Griller, D.; Ingold, K. U.; Beckwith, A. L. J.; Serelis, A. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 1734. (c) Newcomb, M.; Choi, S. Y.; Horner, J. H. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 1225.

²⁰⁷ Le radical 2,2-diméthyl-3-butényle cyclise en mode 3-*exo* environ 1000 fois plus vite que le simple radical butényle.

Dans la littérature, peu de réactions radicalaires induisant des cyclisations 3-*exo* ont été décrites dans le domaine de la chimie radicalaire utilisant des métaux.²⁰⁸

La réaction que nous avons mise au point permet la formation du cyclopropane car dans ce cas l'équilibre est déplacé par oxydation du radical cyclopropylcarbinyle, le radical β-dicarbonylé ne pouvant pas s'oxyder (appauvri en électrons).

La formation de cyclopropanes a par la suite été confirmée en réalisant cette cyclisation radicalaire oxydante sur un autre substrat de Ugi (**IV.47**), ayant aussi deux groupements méthoxy sur le cycle aromatique.

En effet, l'adduit de Ugi formé à partir du 2,5-diméthoxybenzaldéhyde avec 72% de rendement a été mis en solution à chaud dans l'acide acétique avec quatre équivalents d'acétate de manganèse (III) et a conduit au dérivé dicétone tricyclique **IV.48** suivant avec 53% de rendement en seulement 2h de réaction.

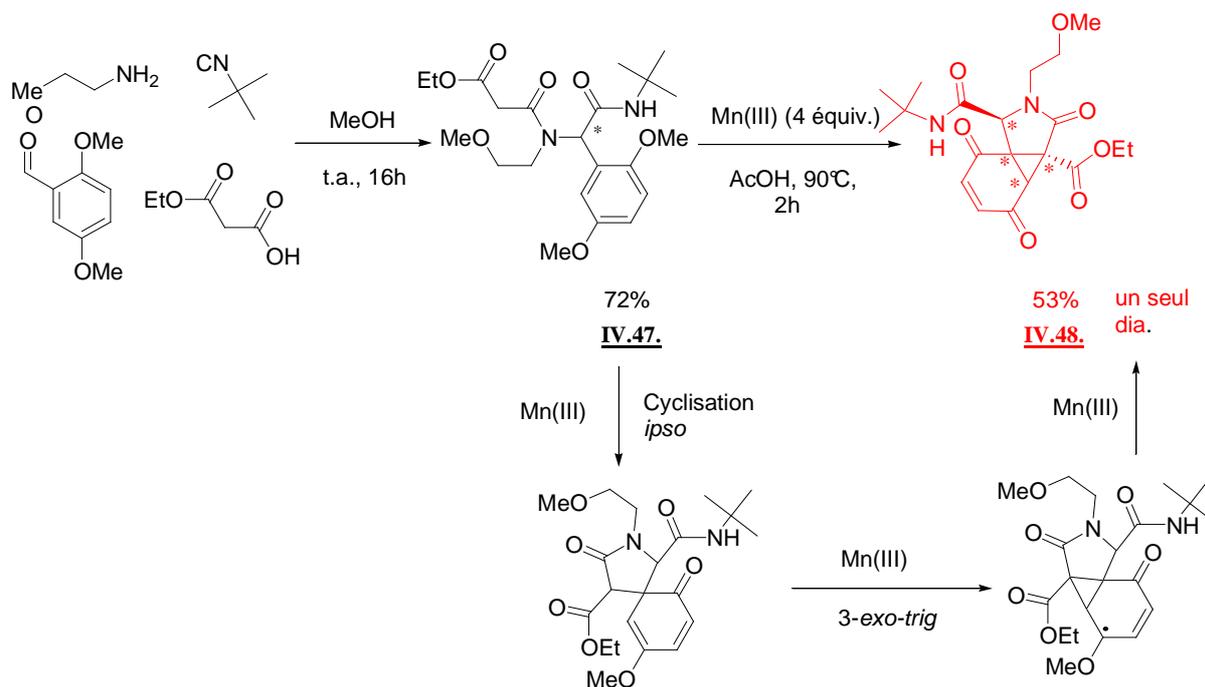


Schéma IV.50. Réaction de cyclisation radicalaire oxydante formant un système tricyclique

²⁰⁸ Barton a décrit la première réaction de cyclisation 3-*exo* à partir de Cr(II) : (a) Barton, D. H. R.; Basu, N. K.; Hesse, R. H.; Morehouse, F. H.; Pechet, M. J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, 61, 8547. Exemples plus récents : (b) David, H.; Afonso, C.; Bonin, M.; Doisneau, G.; Guillerez, M. G.; Guibé, F. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 8557. (c) Sakuma, D.; Togo, H. *Synlett*, **2004**, 2501. (d) Friedrich, J.; Dolg, M.; Gansauer, A.; Geich-Gimbel, D.; Lauterbach, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 7071.

Le mécanisme réactionnel est le même que précédemment. Le radical issu du composé β -dicarboxylé cyclise en position *ipso* selon un mode 5-*exo* pour former la cyclohexadiénone. Ensuite, un nouveau radical issu du composé β -dicarboxylé peut se former et cycliser en mode 3-*exo*, ce qui génère un radical dont l'oxydation rapide conduit finalement à ce système tricyclique.

Cette molécule **IV.48** serait par ailleurs un intéressant partenaire potentiel²⁰⁹ pour des réactions ultérieures de cycloadditions.

Cette réaction de cyclisation radicalaire oxydante est à la fois efficace et originale car elle permet, en seulement deux étapes, la formation de composés de structures très complexes.

En effet, la structure tricyclique, obtenue là encore sous la forme d'un seul diastéréoisomère, comporte à la fois un système spirocyclique et un cyclopropane imbriqué entre un cycle à 5 et à 6 chaînons.

Ce type de réaction formant des molécules d'une telle structure grâce à un processus radicalaire domino n'a pas, à notre connaissance, de précédent dans la littérature.

En utilisant l'hydrure de tributylétain, la formation de cyclopropanes par voie radicalaire a été décrite par le groupe de Malacria, ce qui permet la formation de bicycliques originaux.²¹⁰

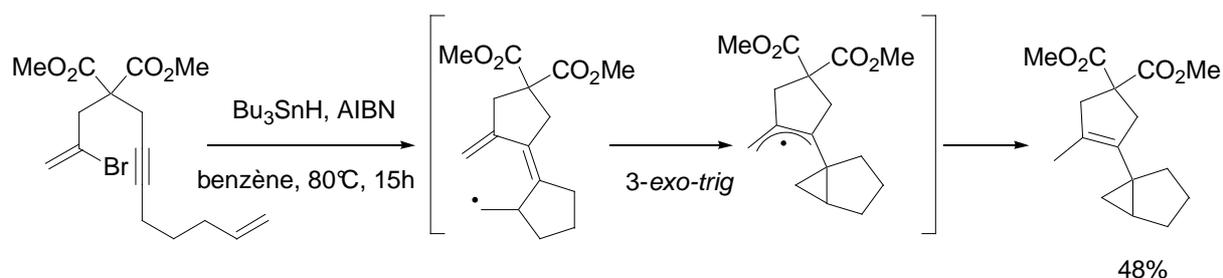


Schéma IV.51. Formation de cyclopropanes par voie radicalaire *via* Bu₃SnH (Malacria *et al.*)

Une formation de cyclopropanes exploitant un système Mn(III) / Cu(II) a été reportée récemment dans la littérature (Schéma IV.52, Balci *et al.*, 2007).²¹¹ Toutefois, le cyclopropane obtenu avec un rendement modéré (35%) à partir d'un alcène oxabicyclique et de la dimédone est issu d'une cyclisation *ionique*.

²⁰⁹ Utilisation en diénophile original.

²¹⁰ Journet, M.; Malacria, M. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 718.

²¹¹ Caliskan, R.; Ali, M. F.; Sahin, E.; Watson, W. H.; Balci, M. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 3353.

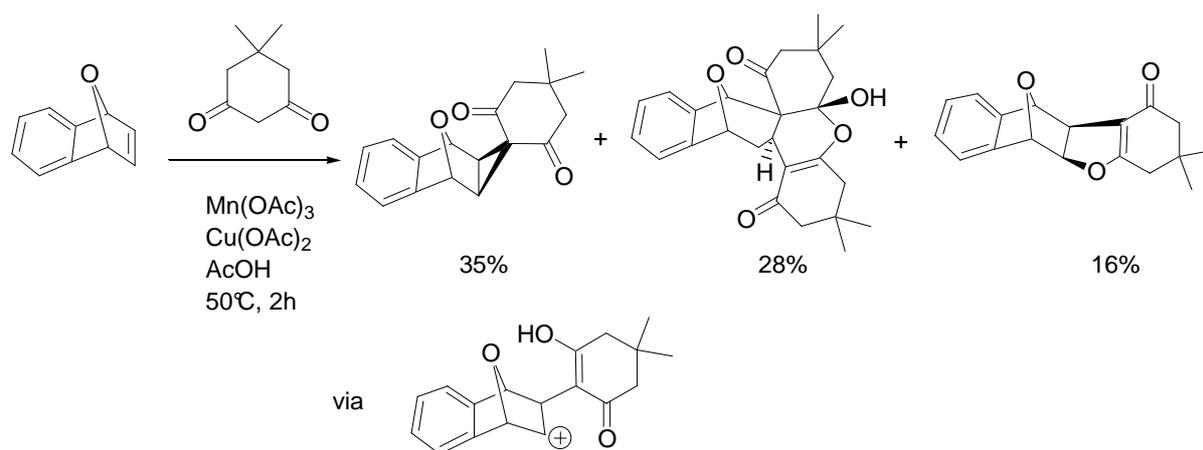


Schéma IV.52. Formation de structures complexes par oxydations radicalaires par le système Mn(III)/Cu(II) (Balci *et al.*, 2007)

Cet exemple pourrait nous inciter à proposer un autre mécanisme pour la formation des cyclopropanes **IV.46** et **IV.48**, impliquant un mécanisme *ionique*. Le schéma ci-dessous indique cette éventualité, sur l'exemple de l'adduit **IV.47**, l'oxydation du système aromatique conduirait au radical cyclohexènedione, dont l'oxydation en cation est peu probable : ce mécanisme est donc à écarter.

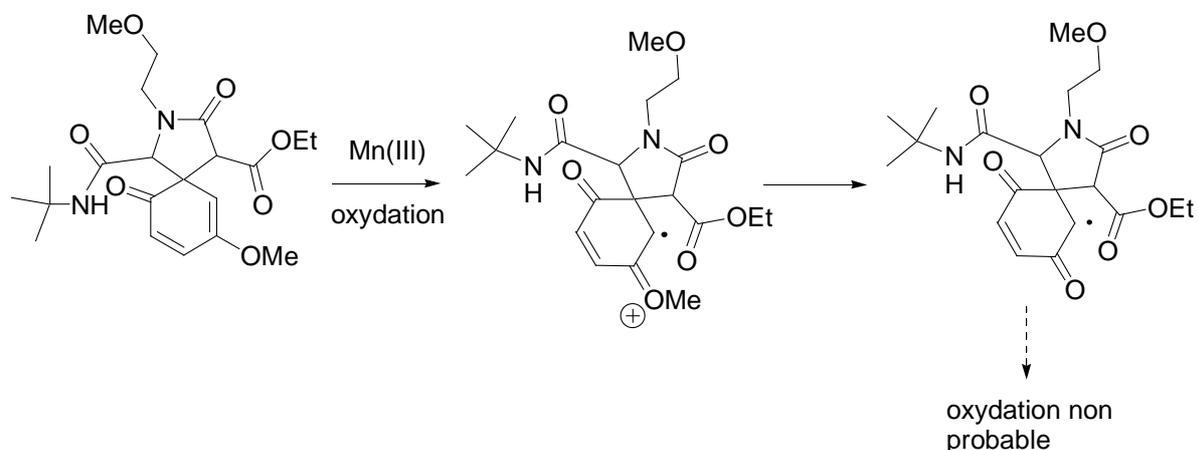


Schéma IV.53. Autre mécanisme expliquant la formation des cyclopropanes **IV.46 et **IV.48****

L'ensemble des adduits de Ugi que nous avons synthétisé est rassemblé dans le tableau ci-dessous, ainsi que les essais de cyclisation radicalaire oxydante.

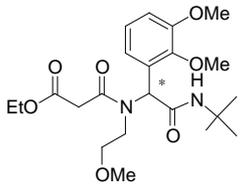
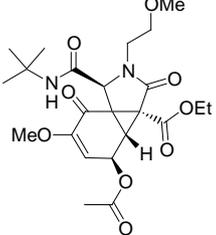
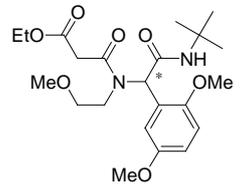
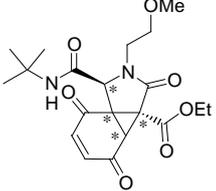
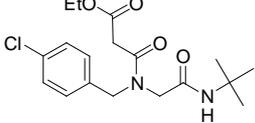
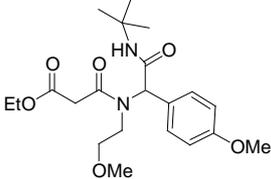
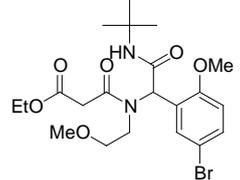
Adduits de Ugi	Rendements de la réaction de Ugi (rr) ^a	Essais de cyclisation radicalaire oxydante Mn(III), AcOH, Δ
 <p>IV.45.</p>	74%	 <p>46% IV.46.</p>
 <p>IV.47.</p>	72%	 <p>53% IV.48.</p>
 <p>IV.49.</p>	70% (2:1)	Mélanges complexes
 <p>IV.50.</p>	68%	Mélanges complexes
 <p>IV.51.</p>	71%	Mélanges complexes

Tableau IV.3. Essais de cyclisation radicalaire oxydante sur d'autres adduits de Ugi

(a) ratio de rotamères, le cas échéant

Les adduits de Ugi **IV.49** à **IV.51** ont ensuite été placés dans des conditions réactionnelles de cyclisation radicalaire semblables aux précédentes (AcOH, 90°C, Mn(OAc)₃, 4 équiv.).

Les adduits de Ugi **IV.49**, **IV.50** et **IV.51**, bien que consommés au cours de la réaction, n'ont donné que des mélanges complexes et non analysables, après purification de la réaction radicalaire oxydante. Cette observation n'est pas surprenante car contrairement aux deux adduits précédents, si une première cyclisation peut avoir lieu (5-*exo* en *ipso* par exemple), la deuxième oxydation du composé β -dicarbonylé entraînant une éventuelle cyclisation 3-*exo* conduirait à un radical beaucoup plus difficilement oxydable.

Le schéma ci-dessous indique effectivement la possibilité de cyclisation 5-*exo* suivie d'une cyclisation 3-*exo*, réversible (exemple sur l'adduit **IV.51**). Or cette fois-ci, le radical éventuellement formé **A** est très difficilement oxydable par le manganèse (III), puisqu'il est substitué par un atome de brome, groupement électroattracteur (dans les autres cas pour les adduits **IV.49** et **IV.50**, ce radical serait placé en α d'un groupement carbonyle, appauvrissant en électrons le système).

Ainsi, les cyclopropanes peuvent se réouvrir et conduire à des réactions de dimérisation par exemple ou bien ces radicaux s'oxydant très lentement conduisent eux-mêmes à des réactions de dismutation ou de dimérisation, réactions parasites non contrôlées expliquant les mélanges complexes que nous avons observés (Schéma ci-dessous).

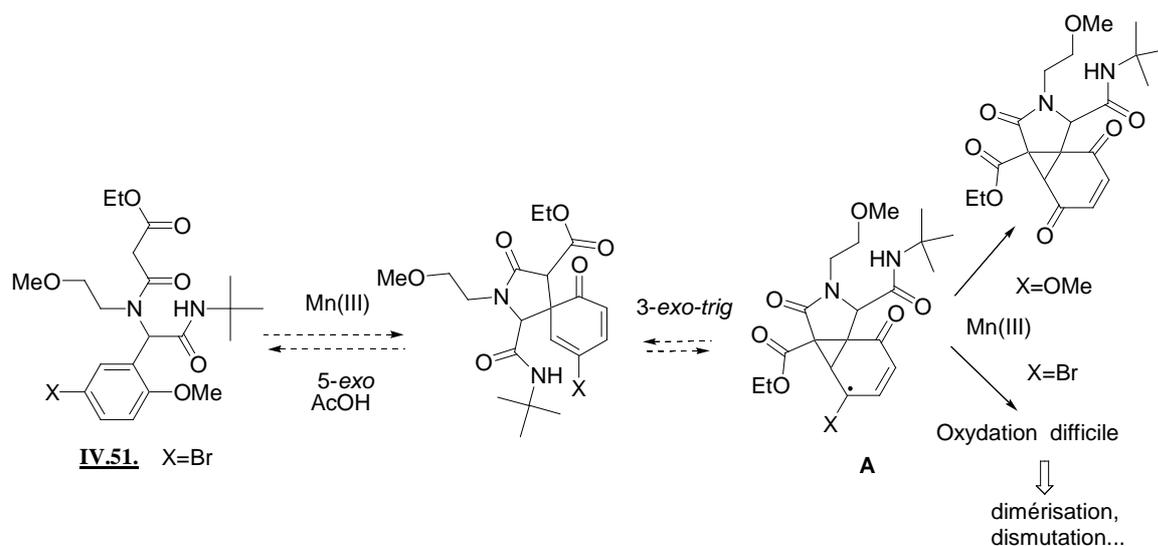


Schéma IV.54. Essais de cyclisations radicalaires oxydantes sur d'autres substrats de Ugi

Le mécanisme proposé ci-dessus suggère qu'il faudrait éventuellement tester un autre système oxydant, utilisant du cuivre (II) avec le manganèse (III) par exemple, afin d'oxyder plus rapidement les radicaux intermédiaires obtenus.

Conclusion

Les cyclisations radicalaires oxydantes à base de manganèse (III) sur les adduits de Ugi ont donné un aperçu de la richesse et de la complexité de ces réactions.

Des variations structurales sur les adduits de départ induisent de très fortes différences de sélectivité favorisant des cyclisations de type 5-*exo* ou 6-*endo*.

En utilisant un benzaldéhyde substitué par deux groupements méthoxy, nous avons ainsi pu synthétiser des molécules de structure très complexe, contenant un squelette 5-3-6 tricyclique, après seulement deux étapes : une réaction de Ugi et une réaction de cyclisation oxydante par de l'acétate de manganèse (III).

Ces réactions complexes nécessiteraient de nombreux essais supplémentaires afin de mieux appréhender la réactivité de ces systèmes β -amidoesters, nous avons vu en effet quelques limites de ces cascades radicalaires essentiellement dues à la nature des substrats.

Parrallèlement à cette étude, nous nous intéressés aux réactions radicalaires *intermoléculaires* induites par l'acétate de manganèse (III), ce que nous allons présenter dans le paragraphe suivant.

II. Réactions radicalaires intermoléculaires induites par du Mn(III) sur des substrats de Ugi

II.1. Premier essai d'addition radicalaire intermoléculaire induite par le manganèse (III) sur des substrats de Ugi

Contrairement à l'étain, le manganèse permet de réaliser très facilement des additions radicalaires intermoléculaires.

A partir d'un simple précurseur de Ugi possédant par exemple une double liaison et un aromatique convenablement situés, l'addition d'un radical issu d'un malonate pourrait être envisagée comme le début d'une cascade radicalaire.

C'est pourquoi nous avons synthétisé le précurseur **IV.52.** à partir de quantités équimolaires d'allylamine, de 2,3-diméthoxybenzaldéhyde, d'acide acétique et de *t*-butylisonitrile en solution dans le méthanol : l'adduit de Ugi a été isolé *quantitativement* par simple évaporation du solvant résiduel. Nous avons placé ensuite ce substrat de Ugi dans l'acide acétique (0.3 M) avec quatre équivalents de diéthylmalonate en présence de quatre équivalents d'acétate de manganèse (III), ce mélange réactionnel étant chauffé à 90°C.

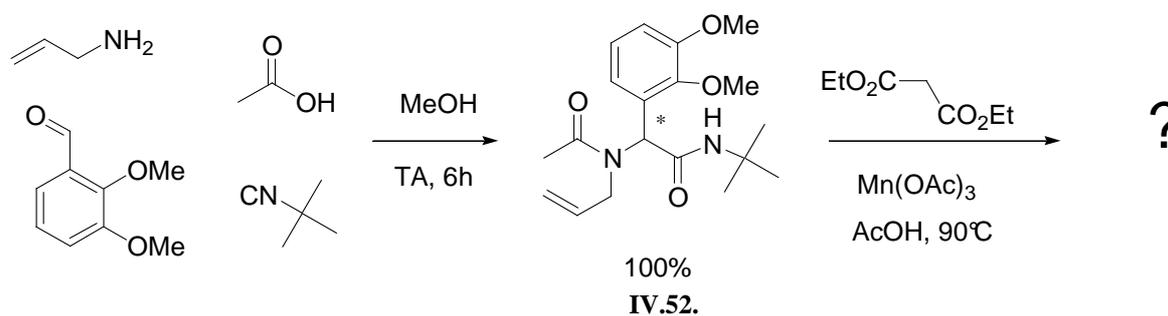


Schéma IV.55. Synthèse d'un précurseur de Ugi

Le radical formé par l'acétate de manganèse (III) à partir du diéthylmalonate peut s'ajouter sur la double liaison terminale du substrat, formant un radical secondaire (Schéma IV.56).

Comme l'indique le schéma IV.56, le radical secondaire pourrait cycliser sur l'aromatique selon le mode 6-endo-trig, conduisant après réoxydation à la tétraisoquinoline IV.53.

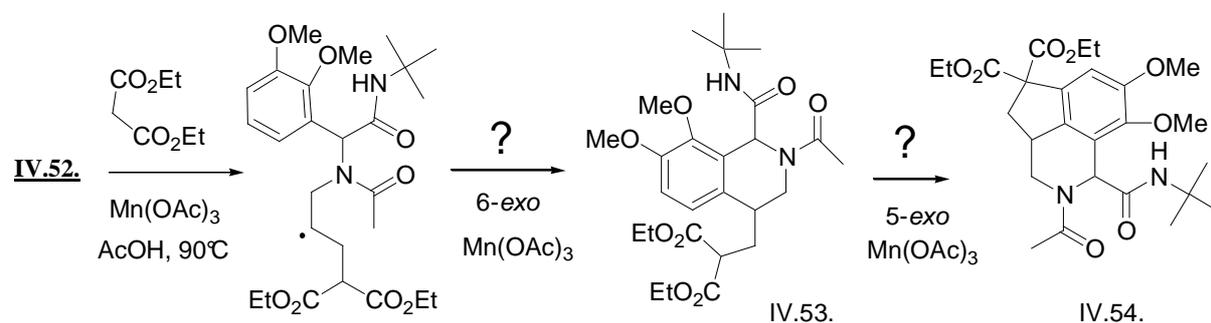


Schéma IV.56. Voie possible d'addition-cyclisation radicalaire oxydante du substrat IV.30 ?

Cependant, la première étape décrite précédemment n'est pas la seule envisageable, une cyclisation 5-*exo* pourrait également avoir lieu en position *ipso* du cycle aromatique.

Finalement, après 6h de chauffage à 90°C dans l'acide acétique, nous avons purifié le mélange réactionnel et isolé l'amidoindane **IV.55** suivant avec 59% de rendement (Schéma ci-dessous).

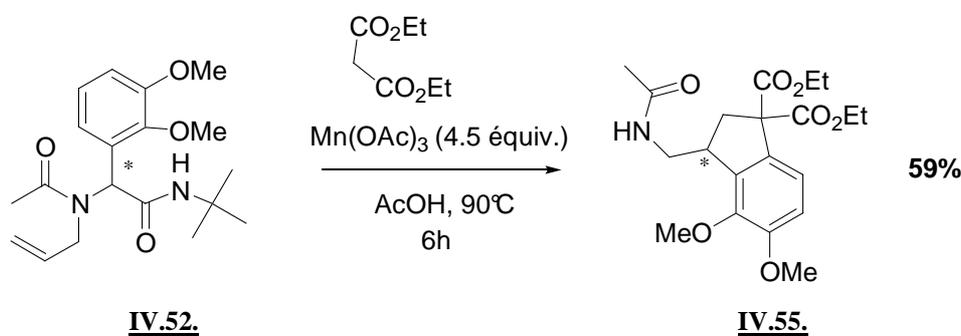


Schéma IV.57. Addition radicalaire oxydante de malonate sur le substrat de Ugi avec du Mn(III)

II.2. Considérations mécanistiques

Afin de mieux comprendre le mécanisme de la réaction radicalaire précédente, nous l'avons réalisée avec une quantité plus faible d'acétate de manganèse (4 équiv.) et nous avons arrêté la réaction au bout

de 4h de chauffage à 90°C (Schéma IV.58). Après purification du brut réactionnel par flash chromatographie, nous avons pu isoler deux produits distincts : **IV.55** et **IV.56**.

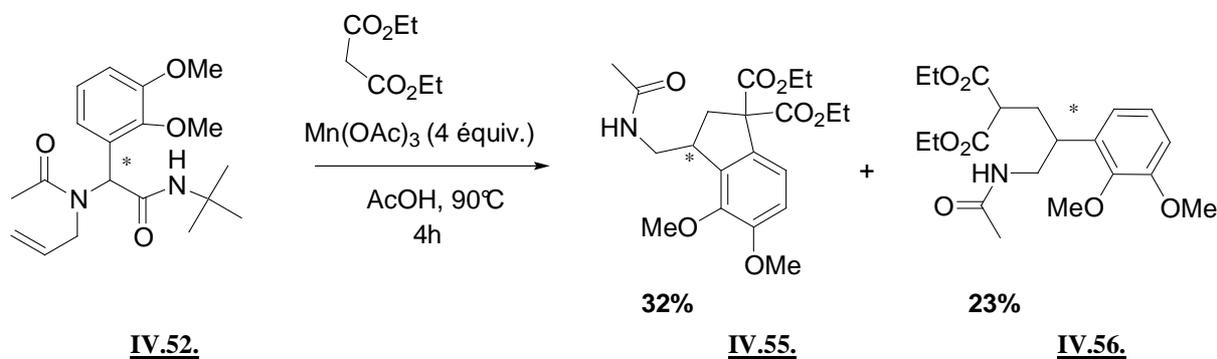


Schéma IV.58. Oxydation radicalaire du substrat de Ugi par addition de malonate avec du Mn(III)

Le produit isolé **IV.56** est probablement un intermédiaire réactionnel lors de la formation de **IV.55** puisque **IV.56** mis en solution à chaud dans l'acide acétique avec deux équivalents d'acétate de manganèse (III) conduit à l'indane **IV.55** avec 80% de rendement.

Ainsi, nous pouvons proposer le mécanisme réactionnel suivant pour la formation de l'indane (Schéma IV.59) :

Une fois le radical **IV.57** formé après addition du radical issu du diéthylmalonate sur l'oléfine terminale, un transfert d'aryle 1,4 peut avoir lieu après une cyclisation 5-*exo* en position *ipso* du cycle aromatique, formant un radical spirocyclohexadiényle. Cette substitution *ipso* semble être la plus rapide dans le milieu ; la régénération du cycle aromatique conduit ensuite à la formation d'un radical peptidyle secondaire.

La force motrice de ce transfert d'aryle 1,4 semble être la formation d'un radical peptidyle (en α de deux groupements amides) bien plus stable que le radical secondaire alkyle initial.

Ce radical peptidyle bien stabilisé peut être oxydé par une autre molécule d'acétate de manganèse (III), formant un cation qui après addition d'acide acétique et hydrolyse entraîne un clivage générant l'amidomalonate (**IV.56**), intermédiaire isolé de la réaction.

L'amidomalonate peut à son tour être oxydé par de l'acétate de manganèse (III), formant un radical électrophile qui conduit à la formation de l'indane **IV.55** après une cyclisation 5-*exo*.

Ce mécanisme réactionnel nécessite ainsi au total quatre équivalents d'acétate de manganèse (III).

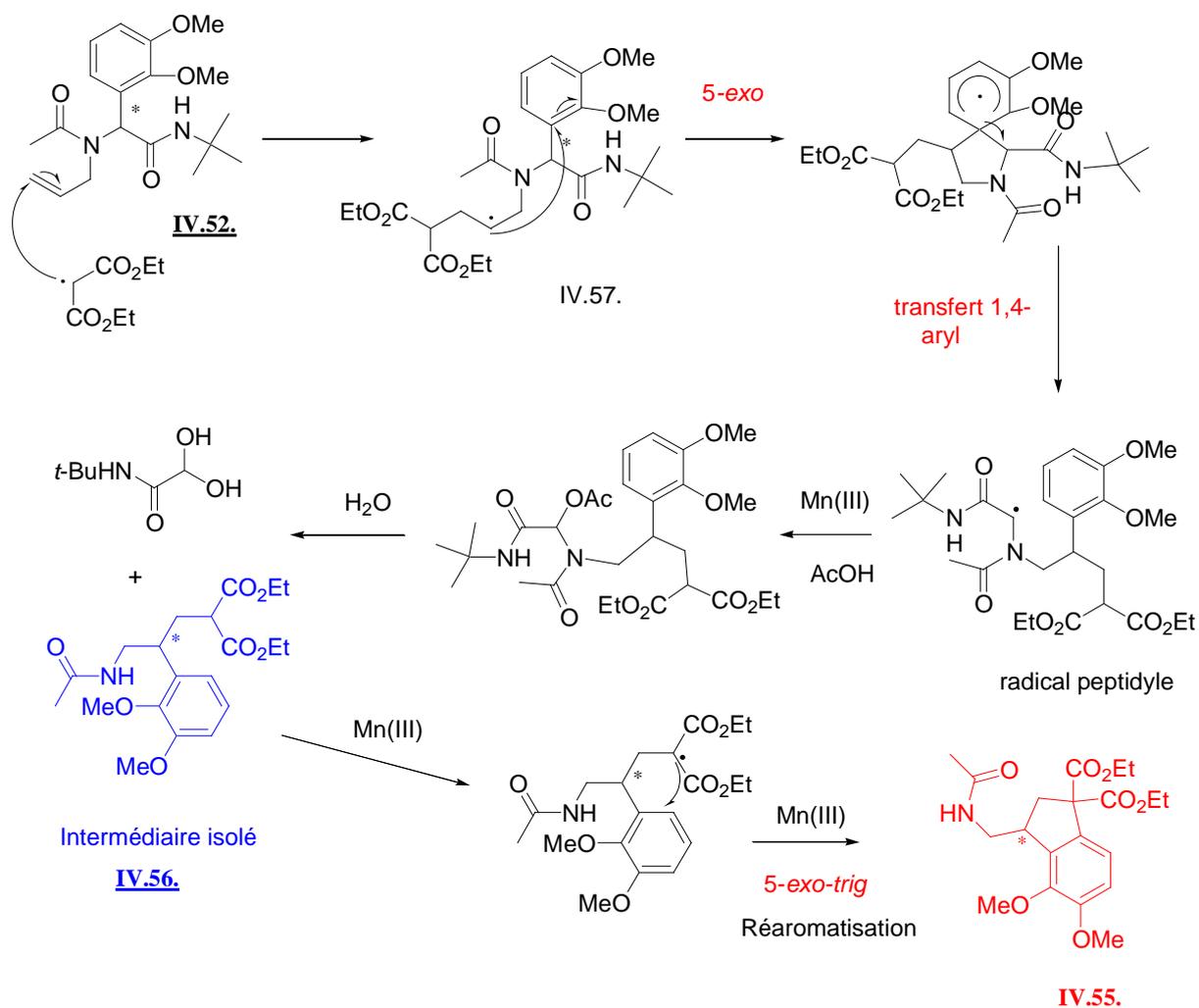


Schéma IV.59. Mécanisme envisageable pour la formation de l'indane

Ce mécanisme suscite quelques discussions et remarques.

Notons tout d'abord que le radical peptidyle²¹² intermédiaire n'est pas piégé par addition sur le cycle aromatique. En effet, ce radical peptidyle secondaire est fortement stabilisé (en α d'un azote et en α' d'un groupement C=O, effet captodatif), une cyclisation éventuelle sur le cycle aromatique ne serait donc pas facilitée, d'autant plus sur un noyau enrichi en électrons (cas présent : deux méthoxy). Ce radical est donc oxydé rapidement en cation par l'acétate de manganèse présent dans le milieu.

²¹² Radicaux peptidyles et applications : Andrukiewicz, R.; Loska, R.; Prisyahnyuk, V.; Stalinski, K. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 1552.

- **Transfert d'aryle 1,4 : discussions sur nos résultats expérimentaux**

Dans le paragraphe précédent traitant des réactions de cyclisations radicalaires sur les adduits de Ugi (Chap.IV. B. I.), nous n'avons jamais observé de transfert d'aryle. Plusieurs explications à cette différence de réactivité peuvent entrer en jeu.

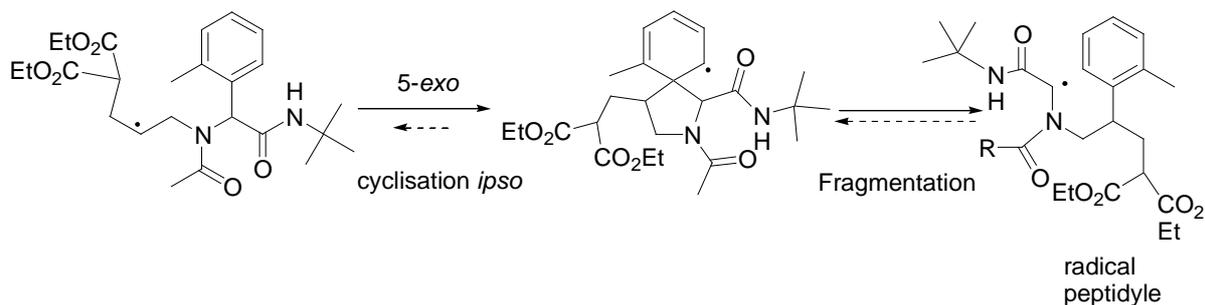
- Dans le cas des réactions intermoléculaires, l'addition du radical secondaire non stabilisé sur l'aromatique (cyclisation *5-exo* en *ipso*) n'est probablement pas réversible. Le radical spirocyclohexadiényle peut soit s'oxyder soit donner la fragmentation vers le radical peptidyle (cf schéma IV.60).
- Quant aux réactions *intramoléculaires*, la cyclisation *ipso* du radical stabilisé par deux groupements carbonyles est probablement réversible. Après formation du radical spirocyclohexadiényle, le système doit fragmenter vers le radical initial et non pas le radical peptidyle. Cette préférence pourrait s'expliquer par une stabilité accrue du radical malonyle par rapport au radical peptidyle ou plus probablement par des facteurs stéréoélectroniques. La géométrie du radical spirocyclohexadiényle doit en effet être déterminante pour identifier la liaison la plus fragile.²¹³ A stabilité proche, le radical qui se formera correspondra à la fragmentation de la liaison la plus parallèle au système π .

Nous avons effectué une modélisation MM2 du système qui montre que les angles $\hat{\alpha}_1$, $\hat{\alpha}_2$ sont très différents (disymétrie du cyclopentane par rapport au plan formé par le radical cyclohexadiényle). Cette modélisation très approximative nécessiterait une confirmation par un calcul DFT plus poussé (cf schéma IV.60).

Enfin, notons que la complexation du β -céto-ester par le manganèse joue probablement un rôle déterminant dans l'ouverture du radical spirocyclohexadiényle puisque le manganèse placé entre les deux carbonyles du radical initial peut largement stabiliser celui-ci par rapport au complexe Mn/radical peptidyle.

²¹³ Dans le radical spirocyclohexadiényle l'orbitale contenant l'électron célibataire ne peut en effet avoir un recouvrement efficace qu'avec une seule des deux liaisons du cyclopentane, celle-là même qui se rompra le plus rapidement.

Cas d'addition intermoléculaire : transfert d'aryle 1,4



Cas intramoléculaire : pas de transfert d'aryle 1,4

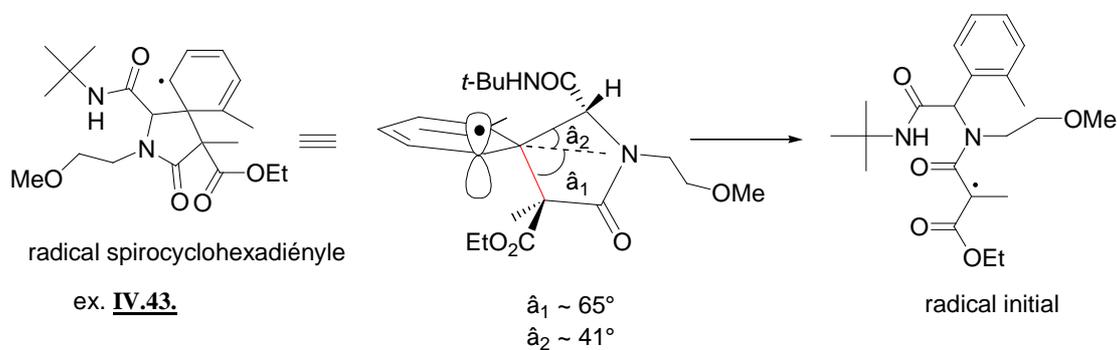
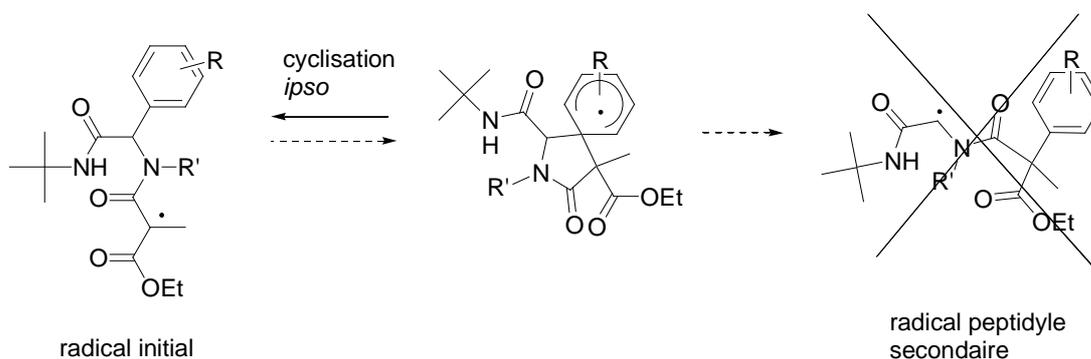


Schéma IV.60. Fragmentation du radical spirocyclohexadiényle vers le radical peptidyle secondaire ou le radical initial

Les exemples de migrations d'aryle 1,4 ou 1,5 sont nombreux dans la littérature.²¹⁴ Citons-en quelques-uns avant de présenter l'ensemble de nos résultats expérimentaux dans le prochain paragraphe (B.II.3).

²¹⁴ Pour une revue générale sur les migrations d'aryle : Studer, A.; Bossart, M. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9649.

Les premières migrations d'aryles ont été observées au début du XX^{ème} siècle. Les migrations d'aryles 1,2 ont été en premier lieu largement étudiées au cours des années quarante (réarrangement néophyle)²¹⁵, les migrations de type 1,4 ou 1,5 furent ensuite exploitées.

Ces migrations d'aryles peuvent avoir lieu entre deux atomes de carbone, comme dans le cas présenté ici, ou bien entre un hétéroatome et un atome de carbone,²¹⁶ voire entre deux hétéroatomes.

Par exemple, Ishibashi *et al.* ont décrit la déhalogénéation radicalaire de l' α -chloroamide ci-dessous avec de l'hydruure de tributylétain. Or, outre le produit réduit attendu (40%), ils ont également obtenu l'amide réarrangé suivant (31%). Celui-ci est issu d'une attaque *ipso* sur le cycle aromatique, formant un radical α -aminométhyle (après réaromatization du cycle aromatique) qui est finalement réduit par l'hydruure de tributylétain (Schéma IV.61).²¹⁷

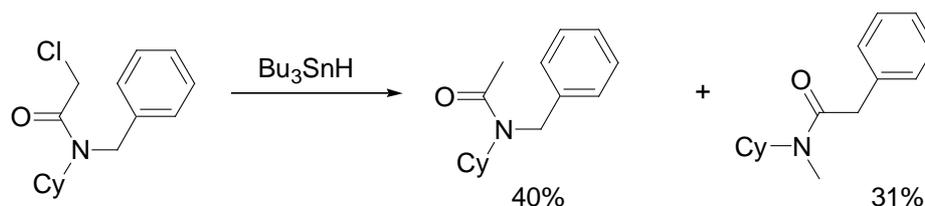


Schéma IV.61. Exemple de migration 1,4 d'aryle (Ishibashi *et al.*)

Chuang *et al.* ont également obtenu ce type de réarrangement à partir de différents benzamides par essais de cyclisations radicalaires avec du *p*-toluènesulfinate de sodium dans l'acide formique avec de l'acétate de cuivre (II) (Schéma IV.62).²¹⁸ Dans le cas présenté ci-dessous, le produit issu de la migration d'aryle 1,4 a été obtenu avec 58% de rendement.

²¹⁵ Urry, W.H.; Kharasch, M.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1438.

²¹⁶ Quelques exemples récents : (a) Wakabayashi, K.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 1899. (b) Georghe, A.; Quiclet-Sire, B.; Vila, X.; Zard, S. Z. *Tetrahedron*, **2007**, *30*, 7187.

²¹⁷ Ishibashi, H.; Nakamura, N.; Ito, K.; Kitayama, S.; Ikeda, M. *Heterocycles*, **1990**, *31*, 1781.

²¹⁸ Wang, S.-F.; Chuang, C.-P.; Lee, J.-H.; Liu, S.-T. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 2273.

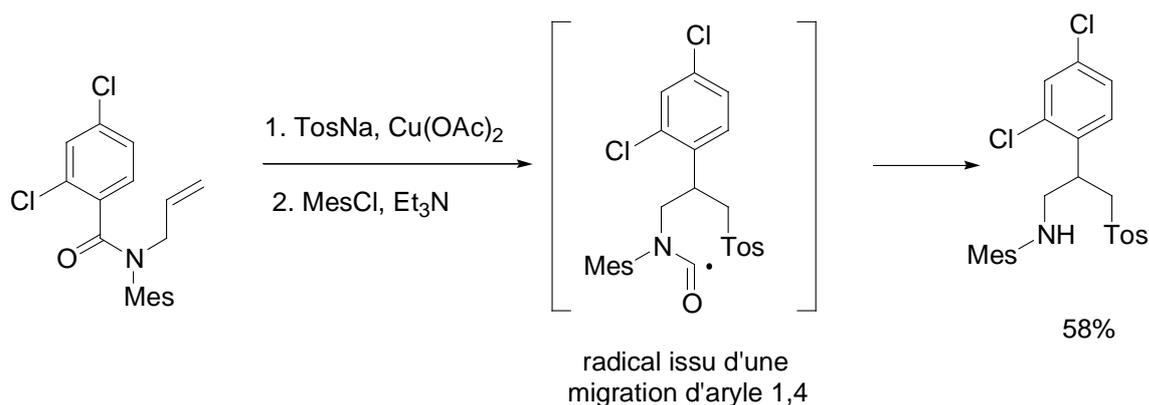


Schéma IV.62. Exemple de migration 1,4 d'aryle (Chuang *et al.*)

Enfin, des exemples récents de migrations d'aryle ont été reportés sur des réactions radicalaires impliquant des radicaux en position α d'un amide ; des résultats différents ont été obtenus selon la conformation du rotamère²¹⁹ autour de l'amide.²²⁰

L'exemple ci-dessous illustre aussi ces propos (Schéma IV.63) : l'amide bromé peut conduire à deux produits distincts, une pyrrolidinone formée après cyclisation 5-*exo* en *ipso* suivie d'un réarrangement et d'une cyclisation 5-*endo* ; l'autre produit est simplement le produit de départ réduit, l'explication la plus probable serait la relative lente conversion entre le rotamère *s-cis* et *s-trans* de l'amide radical.²²¹

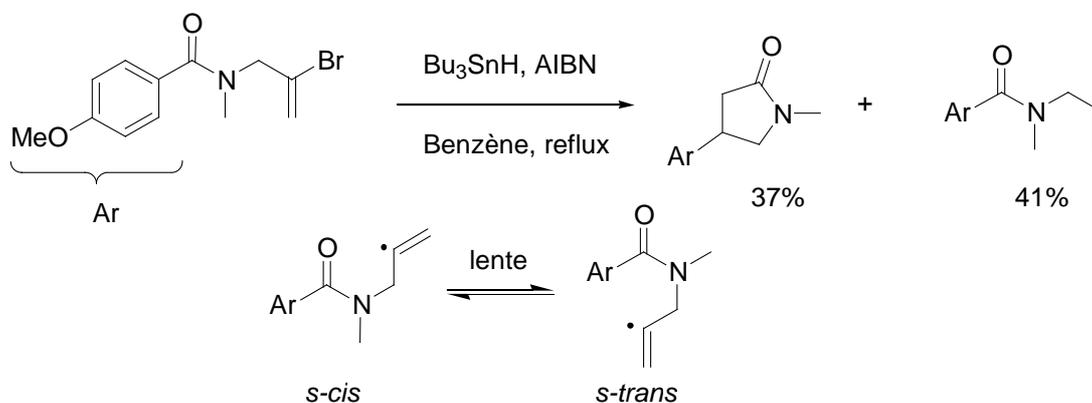


Schéma IV.63. Formation de pyrrolidinones par migration d'aryle 1,4 (Tchabanenko *et al.*)

²¹⁹ (a) Curran, D. P.; Tamine, J. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 2746. (b) Curran, D. P.; Liu, W.; Chen, C. H.-T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 11012. (c) Musa, M. O.; Horner, J. H.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 1022. (d) Burgess, V. A.; Easton, C. J.; Hay, M. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 1047.

²²⁰ Rodriguez, V.; Sanchez, M.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 10809.

²²¹ Palframan, M. J.; Tchabanenko, K.; Robertson, J. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 8423.

II.3. Résultats expérimentaux

Nous avons réalisé plusieurs essais sur différents adduits de Ugi, l'ensemble des résultats est présenté dans le tableau suivant.

Les substrats de Ugi ont été préparés à partir d'allylamine, d'un aldéhyde aromatique, d'un acide carboxylique (acide acétique ou acide phénylacétique) et d'un isonitrile (*t*-butylisonitrile ou cyclohexylisonitrile) mélangés à température ambiante dans le méthanol (1M) (Schéma général ci-dessous).

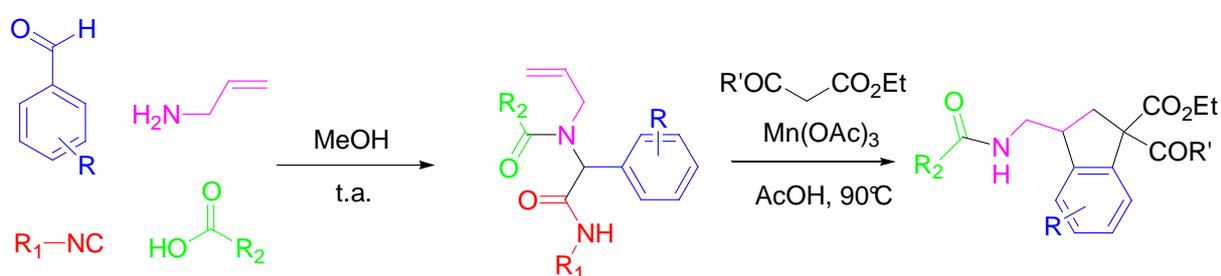
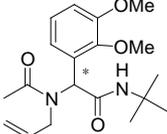
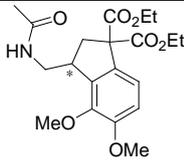
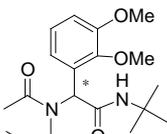
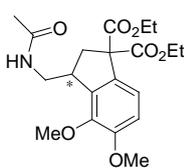
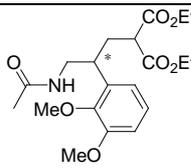
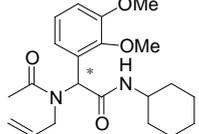
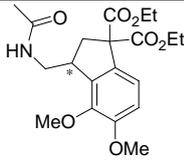
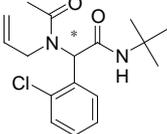
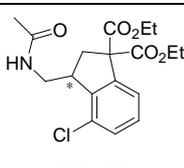
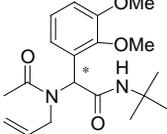
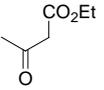
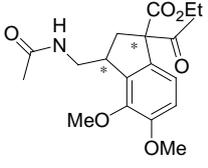
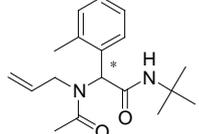
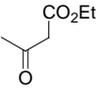
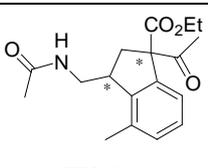
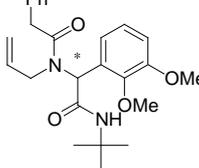
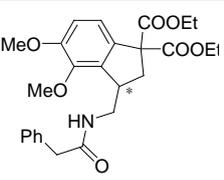


Schéma IV.64. Schéma général réaction de Ugi-addition/cyclisation radicalaire oxydante

Les réactions d'additions-cyclisations radicalaires suivantes sont réalisées en additionnant quatre équivalents de malonate (ou de β -cétoester), quatre à six équivalents d'acétate de manganèse (III) au substrat de Ugi en solution dans l'acide acétique (0.3M).

Ce mélange réactionnel est chauffé dans l'acide acétique à 90°C jusqu'à décoloration du mélange réactionnel (le manganèse (III) est de couleur brunâtre et lorsqu'il est réduit en manganèse (II) sa couleur est jaune clair) et disparition des produits de départ (suivi par CCM).

Entrée	Adduits de Ugi	Rendement	Composés β -dicarbonylés (Nb équiv. Mn(III))	Produits issus de l'addition-cyclisation radicalaire oxydante (chauffage à 90°C dans AcOH)		Rendements Réaction radicalaire (durée)
		Réaction de Ugi (durée)		A	B	
1		Quant. (6h)	EtO ₂ C-CH ₂ -CO ₂ Et (4.5 équ. Mn)		--	59% (6h)
	IV.52.			IV.55.		
2		Quant. (6h)	EtO ₂ C-CH ₂ -CO ₂ Et (4 équiv. Mn)			32%-23% respectiv. (4h)
	IV.52.			IV.55.	IV.56.	
3		Quant. (12h)	EtO ₂ C-CH ₂ -CO ₂ Et (4.5 équ. Mn)		--	52% (6h)
	IV.58.			IV.55.		
4		Quant. (16h)	EtO ₂ C-CH ₂ -CO ₂ Et (4.5 équ. Mn)		--	42% (5h)
	IV.59.			IV.67.		
5		Quant. (6h)	 (4.5 équ. Mn)		--	60% (3h) rd : 1:1.2
	IV.52.			IV.68.		
6		Quant. (16h)	 (4.5 équ. Mn)		--	63% (4h) rd : 1:1.5
	IV.60.			IV.69.		
7		61% (24h)	EtO ₂ C-CH ₂ -CO ₂ Et (6.5 équ. Mn)		--	69% (5h)

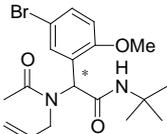
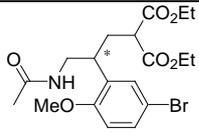
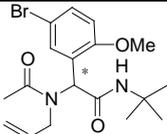
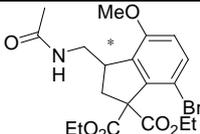
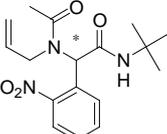
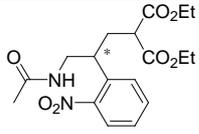
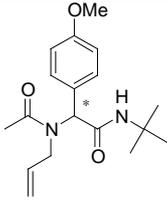
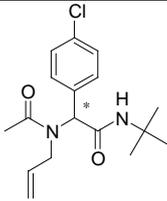
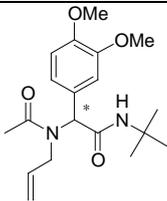
IV.61.		IV.70.				
8		Quant. (16h)	EtO ₂ C-CH ₂ -CO ₂ Et (4.5 équ. Mn)	--		83% (4h)
IV.62.		IV.71.				
9		Quant. (16h)	EtO ₂ C-CH ₂ -CO ₂ Et (6 équ. Mn)	--		63% (6h)
IV.62.		IV.72.				
10		Quant. (16h)	EtO ₂ C-CH ₂ -CO ₂ Et (4.5 équ. Mn)	--		44% (5h)
IV.63.		IV.73.				
11		Quant. (6h)	EtO ₂ C-CH ₂ -CO ₂ Et (4.5 équ. Mn)	Produit de départ consommé Mélanges de produits non identifiés, difficilement séparables- Produit oxydé en quinone ?		
IV.64.		IV.73.				
12		Quant. (6h)	EtO ₂ C-CH ₂ -CO ₂ Et (4.5 équ. Mn)	Idem		
IV.65.		IV.73.				
13		Quant. (6h)	EtO ₂ C-CH ₂ -CO ₂ Et (4.5 équ. Mn)	Produit de départ consommé Mélange de produits complexe		
IV.66.		IV.73.				

Tableau IV.4. Résultats d'addition-cyclisation radicalaire oxydante sur des adduits de Ugi

N.B. Les réactions indiquées dans ce tableau ont été réalisées en une seule étape, les temps et quantités utilisées correspondants sont inscrits dans le tableau pour chacune des réactions.

Ce tableau suscite quelques commentaires et remarques générales.

Notons tout d'abord que les substrats de Ugi sont obtenus extrêmement facilement, en mélangeant les quatre composants à température ambiante : le substrat de Ugi précipite dans le milieu et est obtenu *quantitativement*, sans purification ultérieure (à une exception près : entrée 7).

Il suffit alors d'évaporer le méthanol résiduel et de placer directement ce brut réactionnel, l'adduit de Ugi dans l'acide acétique avec le composé β -dicarboxylé afin de réaliser la réaction de cyclisation oxydante avec du manganèse (III).

Ce processus est donc très pratique à mettre en œuvre car il permet de réaliser les deux étapes du procédé -réaction de Ugi suivie de l'oxydation- en un seul pot.

Les amidoindanes (tableau IV.4, colonne A) sont obtenus avec des rendements allant de 42 à 69%, ils sont issus, comme nous l'avons suggéré précédemment, d'une cascade radicalaire impliquant l'élimination de la partie isonitrile, ayant lieu après le transfert d'aryle 1,4 (Schéma IV.63 pour le mécanisme proposé).

Un autre type de produit peut être formé : les amidomalonates (colonne B, tableau IV.1).

Nous avons vu que le composé **IV.56** (tableau IV.1, colonne B) est un intermédiaire de la réaction, issu du transfert d'aryle 1,4 et de l'élimination de l'isonitrile 2,2-dihydroxyacétamide.

Ce produit non cyclisé est obtenu lorsque la réaction d'oxydation n'est pas complètement terminée (entrée 2 ou 8) : cet intermédiaire peut s'oxyder par la suite et cycliser pour former l'indane si l'on ajoute à chaud dans l'acide acétique de l'acétate de manganèse (III) supplémentaire.

Dans certains cas, il est donc nécessaire d'utiliser jusqu'à 6 équivalents d'acétate de manganèse (III) et d'allonger les temps de la réaction (environ 6h de temps réactionnel) pour obtenir l'indane en une seule étape (entrée 9).²²²

Avec l'adduit de Ugi issu de l'*o*-nitrobenzaldéhyde (entrée 10, **IV.63**), nous n'avons pas pu obtenir l'amidoindane correspondant, mais seulement l'amidomalonate, et ce même en plaçant ce dernier avec de l'acétate de manganèse supplémentaire et en chauffant plus longtemps le mélange réactionnel.²²³ Le transfert d'aryle peut en effet avoir lieu sur ce substrat (addition d'un radical secondaire riche sur un cycle aromatique appauvri en électrons) mais la deuxième cyclisation radicalaire est rendue plus

²²² En pratique, il a été difficile de suivre ces réactions car les amidoindanes (colonne A) et les intermédiaires amidomalonates (colonne B) ont des rapports frontaux identiques par chromatographie sur couche mince.

²²³ En ajoutant dès le départ à l'adduit de Ugi **IV.63** six équivalents d'acétate de manganèse et en prolongeant le chauffage dans l'acide acétique, la cyclisation *5-exo* échoua également, donnant même l'amidomalonate **IV.73** avec des rendements inférieurs (environ 35%).

difficile par l'attaque d'un radical *électrophile* sur ce système aromatique appauvri par le groupement nitro.

Le transfert d'aryle 1,4 est donc observé sur plusieurs substrats formés à partir de benzaldéhydes ayant au moins un substituant en position *ortho*.

Cette réaction de cyclisation radicalaire n'est pas limitée aux seuls aryles substitués par des groupements méthoxy, comme le premier exemple observé.

Il est vrai que les substituants donneurs (entrée 6, *o*-tolylaldéhyde) favorisent la cyclisation sur le groupement aromatique (dernière cyclisation 5-*exo* après transfert d'aryle), en enrichissant en électrons le cycle aromatique sur lequel le radical *électrophile*, situé en position α d'au moins un groupement ester, vient cycliser en mode 5-*exo*. Cependant, cette réaction de cyclisation radicalaire qui suit la migration d'aryle peut toutefois avoir lieu si le cycle aromatique est appauvri en électrons : c'est le cas de l'entrée 4 du tableau IV.4 où l'amidoindane est obtenu après cyclisation sur un *o*-chlorobenzène.

Le transfert d'aryle 1,4 peut donc avoir lieu sur des systèmes aromatiques ayant des substituants électroattracteurs, mais les rendements obtenus sont alors plus bas (42% pour l'amidoindane chloré et 44% pour le nitro-amidomalonate).

La partie isonitrile est éliminée au cours de la cascade radicalaire, nous avons vérifié que différents types d'isonitriles pouvaient être utilisés, comme le *t*-butylisonitrile ou bien le cyclohexylisonitrile, conduisant au même résultat, avec un rendement légèrement supérieur (de 7%) pour la formation de l'indane en faveur de l'adduit issu du *t*-butylisonitrile (cf entrées 1 et 3 du tableau IV.4).

De même, nous avons essentiellement utilisé l'acide acétique comme composé acide formant le substrat initial, mais d'autres acides comme l'acide phénylacétique (entrée 7 du tableau IV.4) peuvent être utilisés. Au passage, nous avons confirmé que le radical peptidyle intermédiaire ne pouvait pas s'additionner facilement sur un aromatique (possibilité d'attaque 5-*exo* et 6-*endo* sur le groupement phényle) puisque le même type d'amidoindane (**IV.70**) est formé avec 69% de rendement à partir de l'adduit **IV.61**.

Nous pouvons conclure de ces essais que les groupements portés sur les parties isonitrile et acide carboxylique ont peu d'influence sur la séquence de réactions radicalaires oxydantes réalisées.

Outre les diéthylmalonates, les additions radicalaires de β -cétoester (éthylacétoacétate) sont également possibles, et donnent des résultats similaires (entrées 5 et 6, tableau IV.1), en formant les amidoindanes **IV.68** (60%) et **IV.69** (63%), obtenus en mélange de deux diastéréoisomères avec peu de diastéréosélectivité (rd 1:1.2 et 1:1.5 respectivement). Notons par ailleurs que la réaction radicalaire globale est plus rapide (3 ou 4h), étant donné l'énolisation facilitée de l'éthylacétoacétate.

Les entrées 11 à 13 résument les essais réalisés avec des substrats de Ugi formés à partir de benzaldéhydes ayant des substituants en position *para* et/ou *mé*ta.

Etonnamment, nous n'avons pas pu isoler de produit propre après les essais de cyclisation radicalaire oxydante sur ces substrats. En effet, à chaud dans l'acide acétique avec plusieurs équivalents d'acétate de manganèse (4 à 6 équiv.) et quatre équivalents de diéthylmalonate, ces substrats donnent des mélanges de plusieurs produits difficilement analysables car non séparables, même après plusieurs purifications. Il semblerait que certains produits de dégradation soient issus de l'oxydation de système spirocyclique (en quinone par exemple) car dans les spectres de ces produits isolés en mélange, les hydrogènes aromatiques ne sont plus présents (cas pour les substrats entrées 11 à 13 du tableau IV.4).

Ces essais indiqueraient donc que les réactions de migrations d'aryle 1,4 sur ce type de substrat seraient limitées aux adduits ayant un substituant en *ortho* sur le cycle aromatique. Ceci est surprenant car les exemples de la littérature n'indiquent pas souvent une influence directe de la position des substituants du cycle aromatique sur le succès de la migration d'aryle.²²⁴

Nous n'avons pas d'explications précises sur la nécessité de la présence d'un substituant en *ortho* pour réaliser ce transfert d'aryle 1,4.

Des indanes substitués sont obtenus ainsi très facilement, en une seule étape radicalaire après la formation du substrat, issu d'une réaction à quatre composants. Bien que le clivage de la partie isonitrile au cours de la cascade radicalaire limite la diversité globale de ce procédé en deux étapes, l'intérêt principal de la réaction réside en la totale reconstruction de l'adduit de Ugi.

²²⁴ Studer, A.; Bossart, M. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9649

Nous avons ensuite testé ces conditions d'additions radicalaires sur des adduits de Ugi hétérocycliques (voir tableau suivant), en greffant par exemple un groupement isoquinoline (**IV.74**), une pyridine (**IV.75**), un indole *N*-substitué (**IV.76**), ou encore un thiophène (**IV.77**).

Ces adduits de Ugi ont été obtenus facilement (rendements quantitatifs ou élevés), exception faite pour la réaction avec le thiophèncarboxaldéhyde (entrée 4, tableau IV.5), où le rendement n'excède pas 18% pour le simple couplage de Ugi, sans explication apparente.

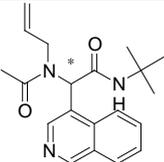
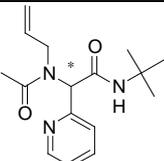
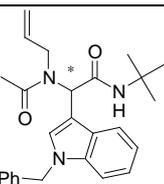
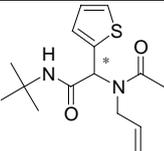
Entrée	Adduits de Ugi	Rendements Réaction de Ugi (temps)	Composés β -dicarboxylés (Nb équiv. Mn(III))	Résultats issus de l'addition-cyclisation radicalaire oxydante (chauffage à 90°C dans AcOH)
1	 IV.74.	Quant. (6h)	EtO ₂ C-CH ₂ -CO ₂ Et (4.5+2 équ. Mn)	Produit de départ non consommé
2	 IV.75.	Quant. (6h)	EtO ₂ C-CH ₂ -CO ₂ Et (4.5+2 équ. Mn)	Produit de départ consommé Mélange de produits complexe Produits de dégradation
3	 IV.76.	71% (15h)	EtO ₂ C-CH ₂ -CO ₂ Et (4.5+2 équ. Mn)	Produit de départ consommé Mélange de plusieurs produits Produits de dégradation
4	 IV.77.	18% (17h)	EtO ₂ C-CH ₂ -CO ₂ Et (4.5 équ. Mn)	Produit de départ consommé Mélange de plusieurs produits

Tableau IV.5. Essais radicalaires sur des substrats de Ugi hétéroaromatiques

L'utilisation d'hétérocycles dans les adduits de Ugi a complété l'éventail des substrats utilisés.

Aucune oxydation ne semble se produire avec l'adduit **IV.74**, puisque ce substrat (entrée 1, noyau quinoline, tableau IV.5) n'est pas consommé au cours de la réaction.

Avec le noyau pyridine ou thiophène (entrée 2 et 4, resp.), plusieurs produits sont obtenus, mais les mélanges sont trop complexes pour être identifiés. Des réactions d'additions intermoléculaires du radical issu du malonate sur le noyau hétéroaromatique pourraient éventuellement avoir lieu (vitesse d'addition plus rapide que sur des noyaux aromatiques).

Quant au noyau indole (entrée 3, tableau IV.5), un mélange de produits a aussi été isolé, mais ces produits ont toujours la fonction allyle (d'après les spectres RMN des produits isolés), indiquant probablement que le noyau indole a pu subir des additions directes du radical issu du malonate.

Ces transferts d'aryles n'ont donc visiblement pas lieu sur des systèmes hétérocycliques : des réactions radicalaires oxydantes parasites sont probablement responsables de ces limitations aux systèmes aromatiques simples.

- **Additions radicalaires à partir du diéthylméthylmalonate**

Afin de confirmer nos hypothèses sur le mécanisme de la réaction radicalaire conduisant aux indanes, nous avons additionné le diéthylméthylmalonate à quelques substrats de Ugi, et comme attendu, nous avons obtenu les produits issus du transfert d'aryle 1,4, les δ -amidomalonates **IV.78** à **IV.80** (cf tableau IV.6).

En effet, avec ce type de malonate substitué, l'avant-dernière oxydation ne peut avoir lieu puisque qu'il n'y a plus d'hydrogène énolisable, une fois le transfert d'aryle 1,4 réalisé.

Ces résultats sont bien en accord avec le mécanisme proposé précédemment (Schéma IV.63), les δ -amidomalonates substitués sont obtenus avec des rendements allant de 66 à 71% après addition de diéthylméthylmalonate (3 équiv.), d'acétate de manganèse (III) (4.5 à 6 équiv.) et chauffage dans l'acide acétique (90°C, 4-8h).

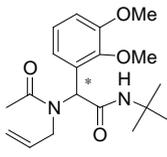
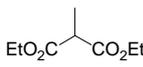
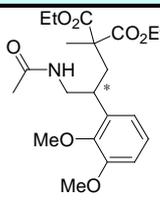
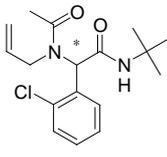
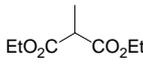
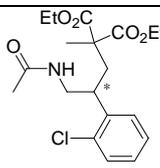
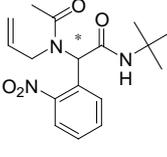
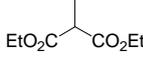
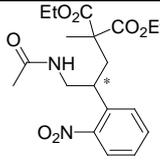
Entrée	Adduits de Ugi	Rendements Réaction de Ugi (temps)	Composés β -dicarbonylés (Nb équiv. Mn(III))	Produits issus de l'addition-cyclisation radicalaire oxydante (chauffage à 90°C dans AcOH)	Rendements Réaction radicalaire (temps)
1	 IV.52.	Quant. (6h)	 (4.5 équiv. Mn)	 IV.78.	71% (4h)
2	 IV.59.	Quant. (16h)	 (4.5 équiv. Mn)	 IV.79.	70% (6h)
3	 IV.63.	Quant. (16h)	 (6 équiv. Mn)	 IV.80.	66% (8h)

Tableau IV.6. Résultats d'addition-cyclisation radicalaire oxydante sur des substrats de Ugi avec le diéthylméthylmalonate (3 équiv. additionnés)

Ces derniers exemples sont intéressants sur le plan synthétique : les alkylations de malonates ou de β -céto-esters sont très faciles et permettraient d'augmenter fortement la diversité structurale des δ -amidomalonates formés. Ces derniers sont susceptibles de conduire à de nouvelles cyclisations par un choix judicieux du substrat porté par le malonate.

Dans un dernier temps, nous avons tenté d'étendre ces additions intermoléculaires suivies de cyclisations sur un aromatique *via* deux approches différentes :

- Cyclisation sur un aromatique placé dans la partie acide carboxylique de l'adduit de Ugi,
- Addition sur des triples liaisons.

L'utilisation de l'acide 2, 3, 4-triméthoxybenzoïque (Schéma ci-dessous) nous a permis de diversifier la structure de l'adduit de Ugi utilisé et d'envisager une cyclisation radicalaire différente, éventuellement sans transfert d'aryle. Cependant, aucun produit n'a pu être isolé proprement et seul un mélange complexe de produits a été obtenu.

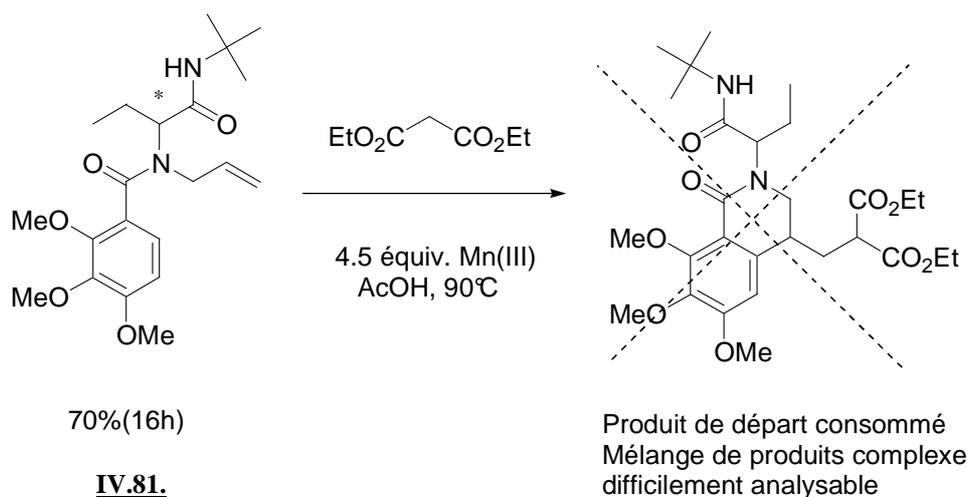


Schéma IV.65. Essai d'addition radicalaires sur un substrat de Ugi différent

Enfin, nous avons travaillé sur la propargylamine, la bibliographie indique en effet des réactions possibles de couplages intermoléculaires de radicaux issus de malonates sur des alcynes suivis de piégeage du radical vinylique formé (Santi *et al.* par exemple, cf chapitre IV, partie A).

Or après plusieurs tentatives d'oxydation radicalaire, l'adduit de départ est consommé lentement avec formation de mélanges complexes de produits ; l'addition du radical issu du diéthylmalonate est peut-être moins efficace sur la triple liaison, conduisant à des radicaux vinyliques trop réactifs et donc à des réactions moins sélectives.

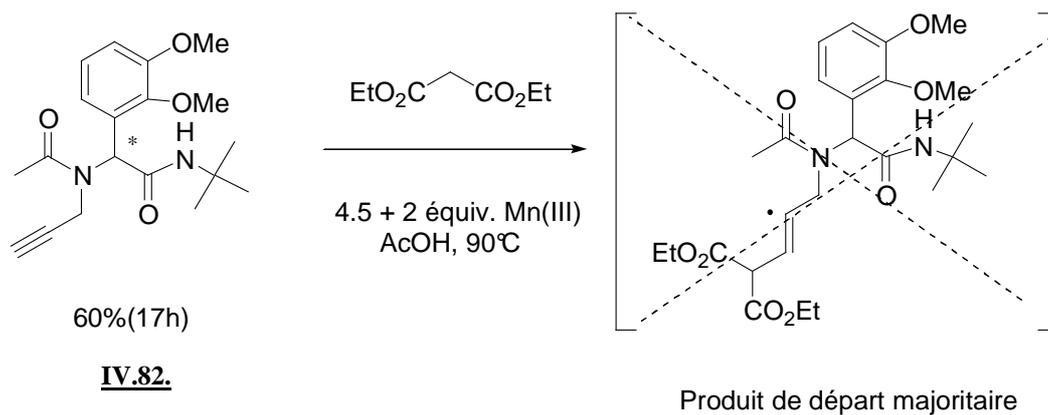


Schéma IV.66. Essai de réactions d'addition radicalaire sur une triple liaison

II.4. Synthèse d'indanes et de systèmes analogues par voie radicalaire (littérature)

- Intérêt synthétiques des indanes

Les indanes constituent une classe de composés possédant des propriétés pharmacologiques intéressantes : par exemple, le composé ci-dessous est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle.²²⁵

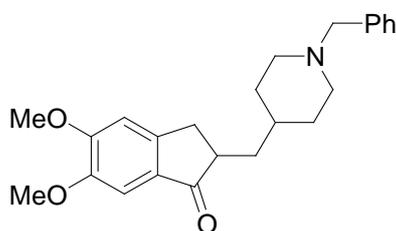


Figure IV.1. Donepezil.HCl (antihypertenseur)

D'autre part, certaines molécules comme des spiro-bis-indanes (Schéma IV.67) ont été testées récemment avec succès dans le traitement contre le virus HIV. Ces bis-indanes constitueraient ainsi

²²⁵ Galatsis, P. *Ann. Rep. Med. Chem.*, **1998**, 33, 327.

une nouvelle classe d'inhibiteurs moins toxiques et plus efficaces d'une enzyme essentielle à la réplication du virus HIV.²²⁶

Certains indanes comme les arylsulfonamido indanes sont également utilisés dans le traitement contre les fibrillations cardiaques (Schéma IV.67).²²⁷

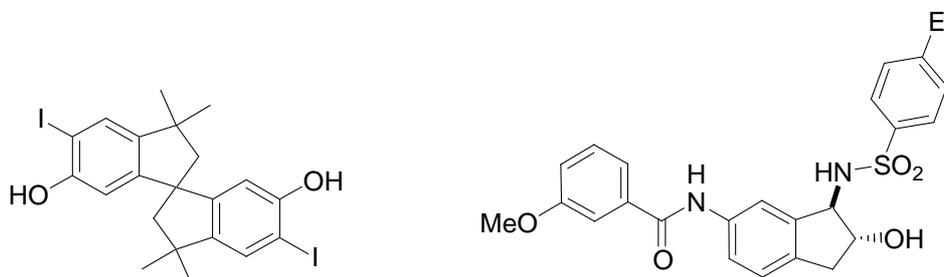


Schéma IV.67. Spiro-bis-indane utilisé comme inhibiteur de la HIV-1 intégrase (à gauche) et arylsulfonamido indane inhibiteur de la Kv 1.5 (à droite)

- **Autres synthèses d'indanes par voie radicalaire**

Afin de mieux évaluer la méthode précédente permettant une synthèse originale d'indanes, nous indiquons ici quelques exemples de réactions radicalaires formant des indanes.²²⁸

Des exemples de réaction d'oxydo-réduction ont été décrites par Citterio *et al.*, utilisant l'acétate de manganèse (III).²²⁹

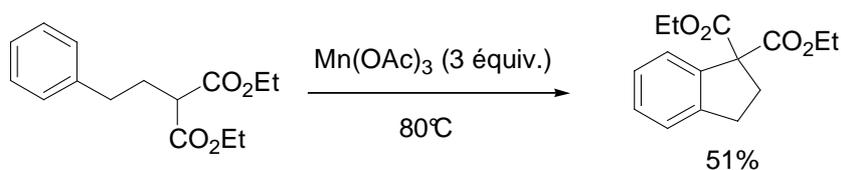


Schéma IV. 68. Formation d'indanes par cyclisation radicalaire oxydante avec du Mn(III)

²²⁶ Molteni, V.; Rhodes, D.; Rubins, K.; Hansen, M.; Bushman, F. D.; Siegel, J. S. *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 2031.

²²⁷ Gross, M. F.; Beaudoin, S.; McNaughton-Smith, G.; Amato, G. S.; Castle, N. A.; Huang, C.; Zou, A.; Yu, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 2849.

²²⁸ Autres exemples récents de formation d'indanes par voie radicalaire : (a) Bailey, W. F.; Mealy, M. J.; Wiberg, K. B. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 791. (b) Kunding, E. P.; Ratni, H.; Crousse, B.; Bernardinelli, G. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 1852.

²²⁹ Citterio, A.; Fancelli, D.; Finzi, C.; Pesce, L.; Santi, R. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2713.

Le nitrate d'ammonium cérique peut également être utilisé en tant qu'oxydant monoélectronique, la réaction ci-dessous montre en effet la formation d'un indane à partir du CAN et d'un dérivé de malonate.²³⁰

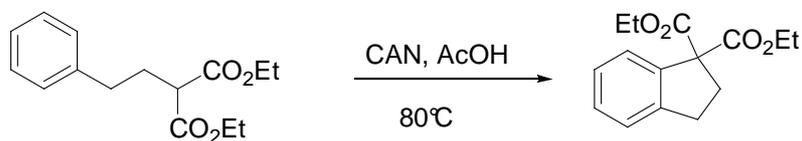


Schéma IV.69. Formation d'indanes par cyclisation radicalaire oxydante de dérivés de malonates avec du CAN

L'iodure de samarium (II) a notamment été employé dans une cyclisation radicalaire formant des hydrindanones, ce qui a permis la synthèse totale de l'acide coronofacique (Tori *et al.*).²³¹

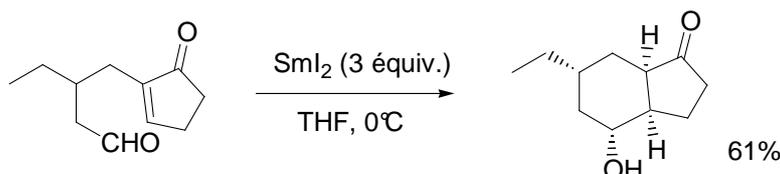


Schéma IV.70. Synthèse d'hydrindanones par cyclisation radicalaire avec du SmI₂

L'utilisation de xanthates permet aussi de synthétiser des cyclopentanes substitués en deux étapes seulement : une étape d'addition radicalaire suivie d'une étape de cyclisation radicalaire (Zard *et al.*).⁹⁸

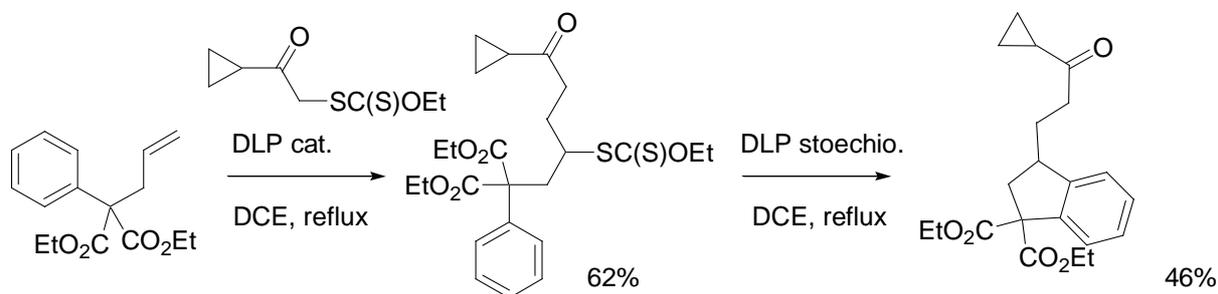


Schéma IV.71. Formation d'indanes par voie radicalaire *via* xanthates (Zard *et al.*)

²³⁰ Holzgrabe, U.; Reinhardt, J.; Zlotos, G. *Arch.Pharm.(Weinheim Ger.)*, **1994**, 327, 515.

²³¹ Sono, M.; Hashimoto, A.; Nakashima, K.; Tori, M. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 5115.

Des conditions radicalaires électrochimiques ont également été mises en œuvre notamment par le groupe de Kurono afin de former des indanols grâce au phénantrène utilisé comme médiateur électrochimique de cyclisation radicalaire : le radical aryle formé cyclise selon le mode 5-*exo*.²³²

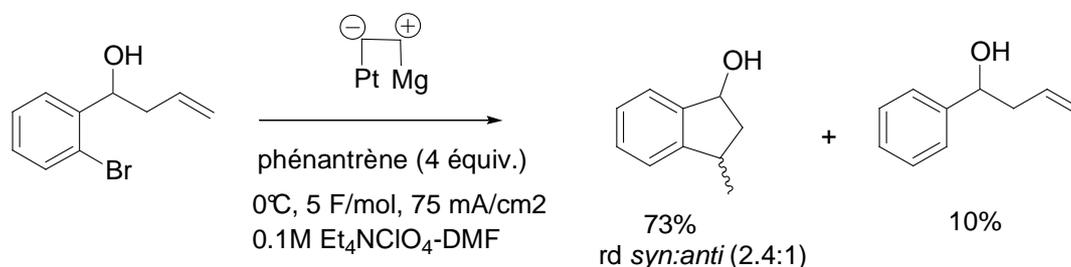


Schéma IV.72. Formation d'indanol par voie radicalaire électrochimique

Récemment, Luzzio *et al.* ont développé une réaction de cyclisation radicalaire formant des cyclopentanes, à partir de dérivés nitro (nitroaldol, réaction de Henry) en présence d'hydrure de tributylétain et d'AIBN ; les précurseurs sont tout de même obtenus après plusieurs étapes.²³³

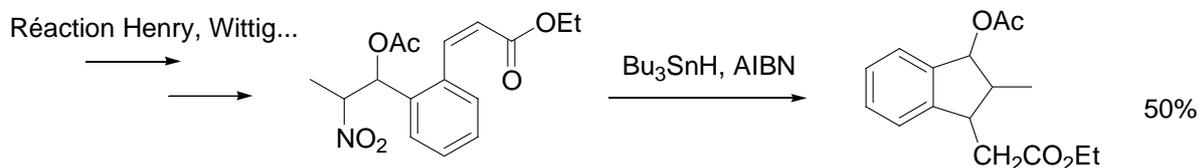


Schéma IV.73. Formation d'indanes via Bu₃SnH sur des dérivés nitro

Les méthodes radicalaires présentées ci-dessus nécessitent généralement la préparation d'un précurseur adapté, ce qui peut dans certains cas demander plusieurs étapes de synthèse.

La séquence que nous avons développée en associant une réaction multicomposant à une cascade radicalaire constitue ainsi l'une des synthèses *les plus convergentes et originales d'indanes substitués*.

²³² Kurono, N.; Honda, E.; Komatsu, F.; Orito, K.; Tokuda, M. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 1791.

²³³ Luzzio, F. A.; Ott, J. P.; Dubeau, D. Y. *J. Org. Chem.*, **2006**; 71, 5027.

Conclusions et perspectives

L'ensemble des résultats présenté dans ce chapitre illustre la richesse et la complexité de la chimie du manganèse.

Nous avons décrit une nouvelle séquence réaction de Ugi/oxydation radicalaire avec du manganèse (III) permettant la synthèse efficace de cyclopentanes substitués à partir de dérivés d'aldéhydes commerciaux. Cette réaction, limitée toutefois jusqu'à présent à des aldéhydes aromatiques possédant un substituant en position *ortho*, est d'autant plus efficace que les adduits de Ugi sont obtenus quantitativement (en utilisant l'acide acétique).

Cette nouvelle réaction à quatre composants réalisable en *un seul pot*, permet de former efficacement des δ -amidomalonates fonctionnalisés, précurseurs utiles en synthèse organique ou des indanes avec des rendements modérés à élevés :

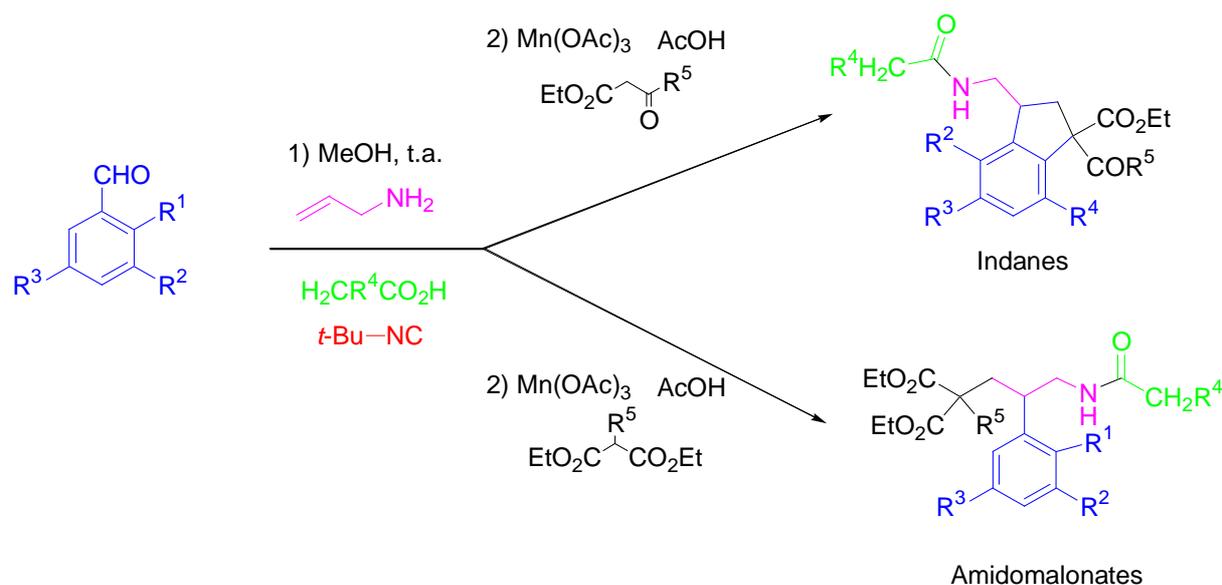


Schéma IV.74. Formation d'indanes ou d'amidomalonates par couplages radicalaires

Nous avons également étudié des réactions *intramoléculaires* sur des adduits de Ugi, ces cyclisations radicalaires sur des aromatiques ont permis d'accéder à des structures très originales, comme des spirocyclohexadiénones, ou encore des systèmes tricycliques contenant des spirocyclopropanes.

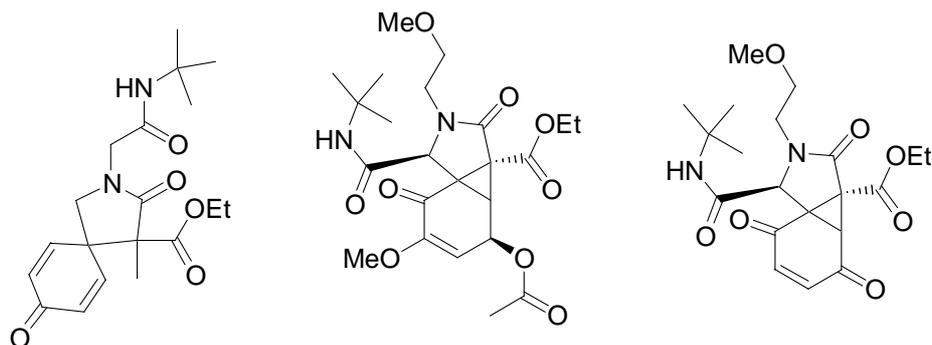


Schéma IV.75. Quelques structures obtenues par cyclisation radicalaire oxydante sur des adduits de Ugi

La réaction de Ugi permet l'accès en une seule étape à des molécules de structures proches mais présentant des réactivités très différentes vis à vis du manganèse (III).

La mise en évidence de cyclisations radicalaires de type 3-*exo*, 5-*exo* en position *ipso*, 6-*endo*, ainsi que des transferts d'aryles a montré la difficulté d'anticiper les différentes sélectivités observées. Des outils de modélisation et d'optimisation structurale plus précis seraient nécessaires afin de prévoir le rôle joué par les facteurs stéréoélectroniques.

- **Perspectives**

Nous pourrions imaginer de nombreuses réactions radicalaires en cascades qui pourraient former des systèmes polycycliques complexes.

Par exemple, en préparant au préalable l'acide carboxylique IV.83 par simple alkylation, l'adduit de Ugi IV.84 pourrait être synthétisé. Ensuite, une réaction de cascade radicalaire pourrait avoir lieu aisément à partir de cet adduit de Ugi additionné d'acétate de manganèse (III) : une cyclisation 5-*exo*, suivie d'une cyclisation 6-*endo* (ou 5-*exo* en *ipso* avec un groupement méthoxy en *para* de l'aromatique par exemple) pourrait conduire au composé tricyclique IV.85 (ou à un système tricyclique avec une spirocyclohexadiénone).

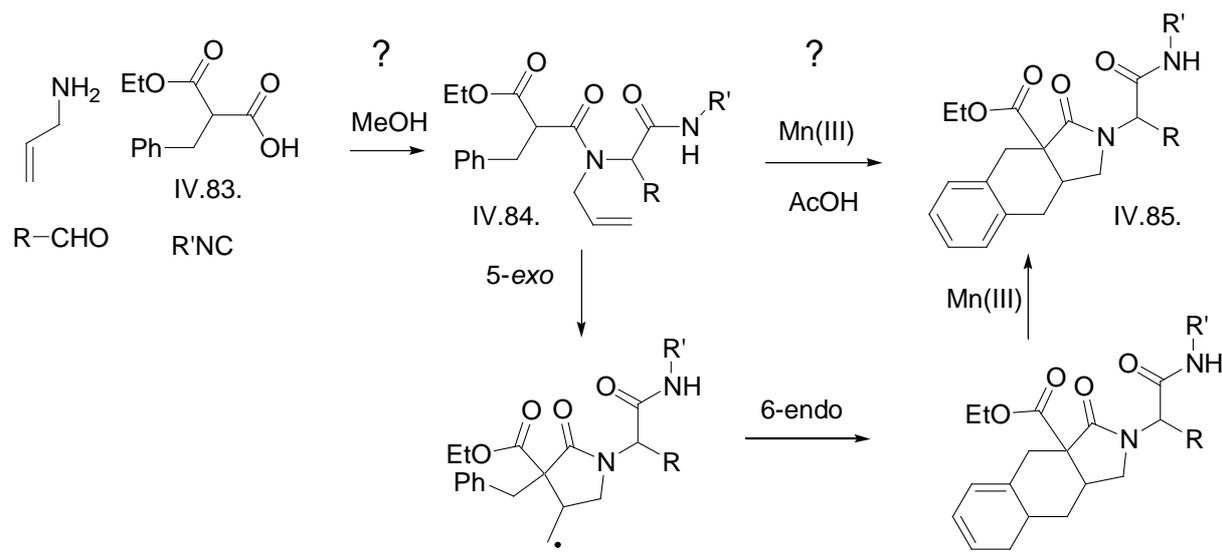


Schéma IV.76. Eventuelles cyclisations radicalaires oxydantes

La formation de tels dérivés peptidiques polycycliques en deux étapes semble très attrayante. Des transformations proches pourraient être envisagées en substituant le résidu benzylique par un système éthylénique.

Les perspectives de ces travaux sont ainsi très nombreuses, ces réactions de post-condensations radicalaires enrichissent considérablement la réaction de Ugi, en transformant en une étape le motif peptidique classique en des systèmes polycycliques souvent complexes.

Enfin, l'acétate de manganèse (III) n'est pas toxique, contrairement aux dérivés de l'étain ; c'est de plus un réactif peu coûteux à l'échelle d'un laboratoire.

Cependant, son utilisation pourrait devenir problématique à l'échelle industrielle. Une solution ingénieuse à ce problème consiste à utiliser des quantités catalytiques de manganèse (III) qui sont régénérées *in situ* par électrochimie, cette technique est déjà étudiée par différents groupes.²³⁴

²³⁴ Coleman, J. P.; Hallcher, R. C.; McMackins, D. E.; Rogers, T. E.; Wagenknecht, J. H., *Tetrahedron*, **1991**, 47, 809.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale

Depuis quelques années, le groupe de recherche du laboratoire travaille sur la mise au point de nouvelles réactions multicomposant à partir d'isonitriles. La synthèse efficace de molécules hautement fonctionnalisées en une étape est souvent associée à des post-condensations qui permettent l'élaboration rapide et facile de molécules encore plus complexes et diverses.

Les travaux présentés dans ce manuscrit ont permis de développer de nouvelles réactions de post-condensations associées à la réaction de Ugi dans le domaine de la chimie *radicalaire*.

Dans la littérature, ces post-condensations concernent essentiellement la chimie ionique ou organométallique.

Nous avons employé diverses techniques en chimie radicalaire sans utiliser de métaux lourds toxiques tels que les dérivés stannylés.

- *Xanthates*

Dans un premier temps, nous avons montré que les réactions de Ugi permettaient de former très facilement des précurseurs contenant une fonction xanthate, par addition d'un cinquième réactif, le sel de xanthogénate de potassium, aux molécules initiales : amine, composé carbonylé, acide carboxylique et isonitrile. Ensuite, nous avons appliqué avec succès des réactions de transfert de xanthate sur ces précurseurs de Ugi, ce qui nous a permis de construire diverses structures hétérocycliques comme des pyrrolidinones, des pipéridones, ou même des lactames à 8 chaînons (Schéma 1).

Nous avons ensuite mis au point une nouvelle réaction de cyclisation radicalaire en conditions réductrices permettant l'addition de xanthate sur des triples liaisons. Ce processus est limité toutefois à la cyclisation sur des alcynes vrais mais il constitue la première méthode générale d'addition radicalaire de xanthates sur des triples liaisons (Schéma 1).

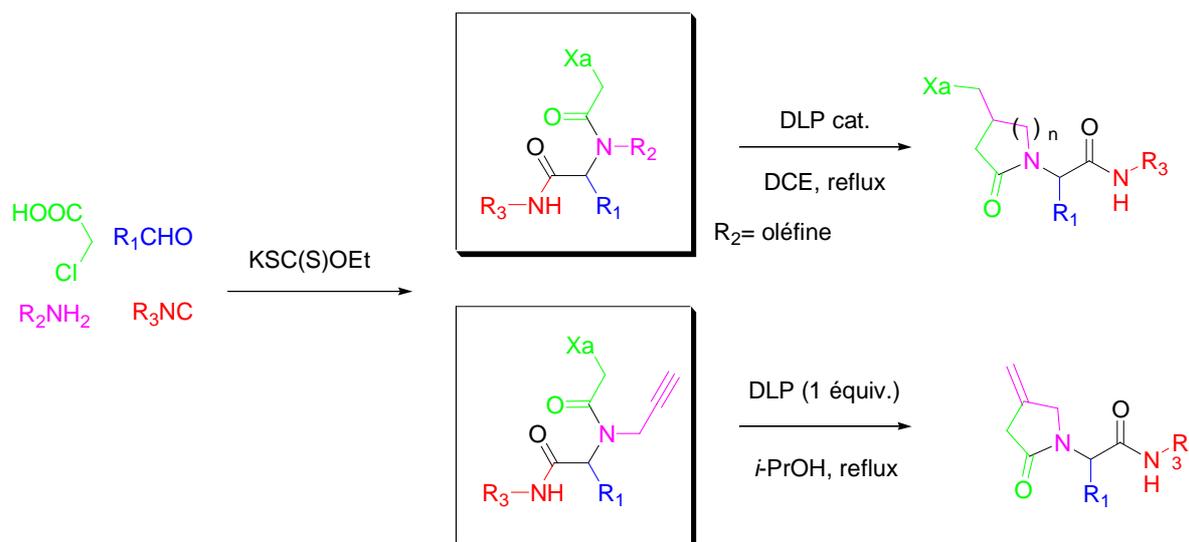


Schéma 1. Accès à des lactames fonctionnalisés en deux étapes et cyclisations sur des alcynes en conditions réductrices

- *Addition/Cyclisation radicalaire à partir de thiophénol sur la liaison C=N*

Par la suite, nous avons utilisé la réaction de Ugi pour préparer des précurseurs contenant une fonction hydrazone ou éther d'oxime, ce qui nous a permis d'élaborer une réaction tandem d'addition/cyclisation à partir de thiophénol. L'addition radicalaire de thiophénol peut avoir lieu sur une oléfine ou une triple liaison, suivie de la cyclisation sur la liaison C=N (Schéma 2).

Les pyrrolidinones sont obtenues avec des rendements élevés mais leur analyse est souvent complexe à cause de la multiplicité des centres asymétriques formés lors de la réaction.

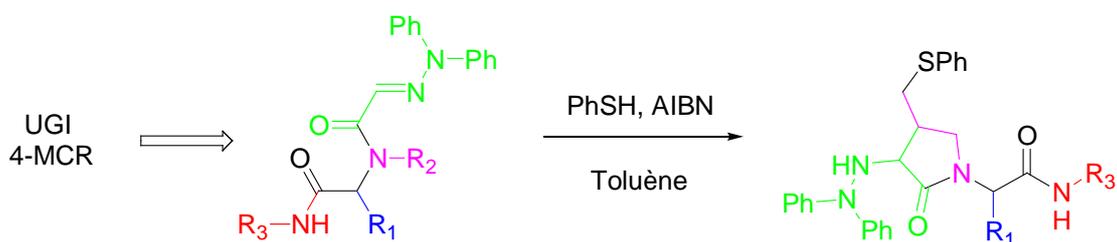


Schéma 2. Réaction tandem addition/cyclisation radicalaire à partir du thiophénol

- *Oxydation radicalaire à partir de manganèse (III)*

Enfin, nous avons appliqué avec succès la chimie radicalaire du manganèse (III) à des adduits issus de la réaction de Ugi.

Le système oxydant basé sur l'acétate de manganèse (III) présente de multiples avantages, associés principalement à la durée de vie relativement longue des radicaux formés issus de composés β -dicarbonylés. Ainsi, de nombreuses réactions sont facilitées comme les additions intermoléculaires, les additions sur des oléfines ou sur des systèmes aromatiques non nécessairement activés. En outre, cette méthode est peu coûteuse et ne nécessite pas de précautions particulières, comme une addition lente ou une dilution élevée (cas avec l'hydruure de tributylétain), elle est de plus compatible avec de nombreuses fonctionnalités.

En employant ce procédé sur des précurseurs de Ugi très simples, nous avons pu étudier des cyclisations de type 3-*exo*, 5-*exo* en position *ipso*, 6-*endo*, ainsi que des transferts d'aryles, ce qui a mis en exergue la difficulté d'anticiper les différentes sélectivités observées.

Cette méthode, appliquée en mode intramoléculaire, a permis la synthèse de structures polycycliques très originales, incluant notamment des cyclopropanes et des spirocycles.

Enfin, ce processus nous a fait découvrir une nouvelle séquence d'addition radicalaire suivie de transfert d'aryle puis de cyclisation, le cas échéant (Schéma 3). L'ensemble constitue une préparation élégante de dérivés d'indanes obtenus en un seul pot ou permet la formation d'amidomalonates :

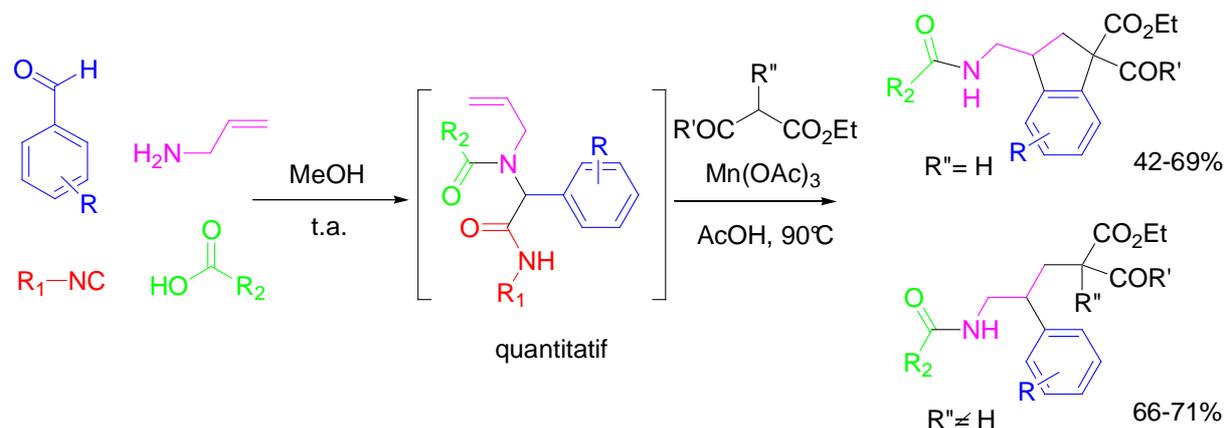


Schéma 3. Formation d'indanes ou d'amidomalonates par couplages radicalaires

Cette étude préliminaire très prometteuse permet d'envisager de nouvelles perspectives faisant l'objet de travaux actuellement en cours au laboratoire.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Synthèse idéale d'après Wender *et al.* : Wender, P. A.; Handy, S. T.; Wright, D. L. *Chem. Ind.*, **1997**, 765.
2. (a) Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1900**, 22, 757. (b) McBride, J. M. *Tetrahedron* , **1974**, 30, 2009.
3. (a) Kharasch, M. S.; Margolis, E. T.; Mayo, F. R. *J. Org. Chem.* **1937**, 2, 393. (b) Mayo, F. R. *J. Chem. Ed.*, **1986**, 63, 97.
4. (a) Giese, B. *Radicals in Organic Synthesis : Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Pergamon Press: Oxford, 1986. (b) Curran, D. P. in *Comprehensive Organic Synthesis*, (Trost B. M., Fleming, I. Eds.), Pergamon Press, Oxford, **1991**, Vol. 4, 715. (c) Motherwell, W. B.; Crich, D. *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Academic Press, London, **1991**. (d) Zard, S. Z. *Radicals Reactions in Organic Synthesis*, Oxford University Press, **2003**.
5. Quelques exemples récents d'étapes clés radicalaires en synthèse totale : (a) Patro, B.; Murphy, J. A. *Org. Lett.*, **2000**, 2, 3599. (b) Fishlock, D.; Williams, R. M. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 3299. (c) Bennasar, M.-L.; Roca, T.; Ferrando, F. *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 1746.
6. Viehe, H. G. ; Janousek, Z.; Lerényi, R. Captodative substituent effect in synthesis . In *Free radicals in synthesis and biology*, **1989**, Vol.260, p.1-26, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht.
7. Giese, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1983**, 22, 753.
8. Un couplage *sélectif* entre deux *radicaux distincts* est en effet très difficile à contrôler, étant donné la concurrence avec le processus de dimérisation.
9. Beckwith, A. L. J.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron*, **1985**, 41, 3925.
10. Curran, D. P.; Chang, C. T. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 3140.
11. Aimetti, J. A.; Hamanaka, E. S.; Johnson, D. A.; Kellogg, M. S. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 20, 4631.
12. Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc. Perk. Trans.*, **1975**, 1, 1574.
13. Barton, D. H. R.; Crich, D.; Lobberding, A.; Zard, S. Z. *Tetrahedron*, **1986**, 42, 2329.
14. "The preparation of olefins by the pyrolysis of xanthates – The Chugaev reaction" Nace, H. in *Org. React.*, **1962**, 12, 57.
15. (a) Review of Tin Hydride Substitutes in Reductive Radical Chain Reactions- Studder, A.; Amrein, S. *Synthesis*, **2002**, 7. (b) Flight from the Tyranny of Tin: The Quest for Practical Radical Sources Free from Metal Encumbrances- Baguley, P.A.; Walton, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37,3072. (c) Jasperse, C. P.; Curran, D. P.; Fevig, T. L. *Chem. Rev.*, **1991**, 91, 1237.
16. Hydrobromation radicalaire des alcènes, Kharasch, M. S.; Skell, M. P.; Fischer, P. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 1055.
17. (a) Curran, D. P. *Synthesis*, 1988, 489. (b) Schiesser, C. H.; Wild, L. M. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 670.
18. Barton, D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron*, **1985**, 41, 3901.

19. Barton, D. H. R.; Bridon, D.; Fernandez-Picot, I.; Zard, S. Z. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 2733.
20. Méthode appliquée aux esters de Barton, addition sur le nitroéthylène : Barton, D. H. R.; Togo, H.; Zard, S. Z. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 5507.
21. Davies, A. G.; Roberts, B. P. *Acc. Chem. Res.*, **1972**, *5*, 387.
22. (a) Ikeda, M.; Teranishi, H.; Iwamura, N.; Ishibashi, H. *Heterocycles*, **1997**, *45*, 863. (b) Ikeda, M.; Teranishi, H.; Nozaki, K.; Ishibashi, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1691.
23. Ollivier, C.; Renaud, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2000**, *39*, 925.
24. Kumli, E.; Montermini, F.; Renaud, P. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 5861.
25. Iqbal, J.; Bhatia, B.; Nayyar, N. K. *Chem. Rev.*, **1994**, *94*, 519.
26. Pour une revue générale sur le CAN et ses applications, voir : Nair, V.; Deepthi, A. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 1862.
27. D'Annibale, A.; Pesce, A.; Resta, S.; Trogolo, C. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 1829.
28. Girard, P.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 2693.
29. Sasaki, M.; Collin, J.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *47*, 6105.
30. Molander, G. A.; Kenny, C. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1439.
31. Lieke, W. *Justus Ann. Chem.*, **1859**, *112*, 316.
32. Selon A. Gautier : "Es besitzt einen penetranten, höchst unangenehmen Geruch; das Oeffnen eines Gefässes mit Cyanallyl reicht hin, die Luft eines Zimmers mehrere Tage lang zu verpesten, ..." (It has a penetrating, extremely unpleasant odour; the opening of a flask of allyl [iso]cyanide is enough to foul up the air in a room for several days).
33. Gautier, A., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1868**, 146, 124.
34. Hofmann, A. W., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1868**, 146, 107.
35. Hofmann, A. W. *Chem. Ber.* **1870**, *3*, 767. Webster's Revised Unabridged Dictionary: "carbamines are liquids, usually colorless, and of unendurable odor"; Dorland's Medical Dictionary: "characterized by a disagreeable odor".
36. Nef., I. U. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1897**, 298, 202.
37. Voir par exemple : Passerini, M., *Gazz. Chim. Ital.*, **1920**, *50*, 11, 340. Passerini, M.; Banti, G., *Gazz. Chim. Ital.*, **1928**, *58*, 636.
38. Weber, W. P.; Gokel, G. W.; Ugi, I. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1972**, *11*, 530.
39. Dehmlow, E. V.; Dehmlow, S. S., *Phase Transfer Catalysis*, Weinheim, **1993**, 3^{ème} édition, VCH
40. Gautier, A. *Ann. Chim.*, **1869**, *17*, 193 & 203.
41. Hagedorn, I. *et al. Chem. Ber.*, **1960**, *5*, 190.
42. (a) Ugi, I. K.; Fetzer, U. ; Eholzer, U. ; Knupfer, H. ; Offermann, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1965**, *4*, 472. (b) Lautenschläger, F. ; Wright, G. F. *Can. J. Chem.*, **1963**, *41*, 863.
43. Porcheddu, A.; Giacomelli, G.; Salaris, M. *J. Org. Chem.*, **2005**; *70*; 2361.
44. Pirrung, M. C.; Ghorai, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*; 11772.
45. Lindemann, H.; Wiegrebe, L. *Chem. Ber.*, **1930**, *63*, 1650.

46. Dömling, A.; Ugi, I. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2000**, *39*, 3168.
47. (a) Saegusa, T.; Kobayashi, S.; Ito, Y.; Yasuda, N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 4182. (b) Barton, D. H. R.; Bringmann, G.; Lamotte, G.; Motherwell, W. B.; Hay-Motherwell, R. S.; Porter A. E. A. *J. Chem. Soc. Perk. Trans.*, **1980**, *1*, 2657.
48. Stork, G.; Sher, P. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 303.
49. (a) Corey, E. J.; Suggs, J. W. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 2554. (b) Giese, B.; Gonzalez-Gomez, J. A.; Witzel, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, *23*, 69.
50. Curran, D. P.; Ko, S. B.; Josien, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 2683.
51. Dixon, S.; Whitby R. J. in *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis*; Marek, I., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2003**; p 86-109.
52. Lippart S. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *116*, 4166.
53. Tamao, K.; Kobayashi, K.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1286.
54. Grossmann, R. B.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5803.
55. Van Leusen, A. M.; Wildeman, J.; Oldenzel, O. H. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 1153.
56. Smith, N. D.; Huang, D.; Cosford, N. D. P. *Org. Lett.*, **2002**; *4*, 3537.
57. Airaksinen, A. J.; Ahlgren, M.; Vepsalainen, J. *J. Org. Chem.*; **2002**; *67*, 5019.
58. Sisko, J.; Kassick, A. J.; Mellinger, M.; Filan, J. J.; Allen, A.; Olsen, M. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1516.
59. (a) Baeza, A.; Mendiola, J.; Burgos, C.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4879. (b) Mendolia, J.; Minguez, J. M; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.*. **2000**, *21*, 3253.
60. Nef, J. U., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1894**, 280, 291.
61. Colin, T.; El Kaïm, L.; Gaultier, L.; Grimaud, L.; Gatay, L.; Michaut, V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5611.
62. El Kaïm, L.; Gaultier, L.; Grimaud, L.; Vieu, E. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 8047-8048 .
63. (a) Oshita, M.; Yamashita, K.; Tobisu, M.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 761. (b) Chatani, N.; Oshita, M.; Tobisu, M.; Ishii, Y.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 7812.
64. Atlan, V.; El Kaïm, L.; Buron, C. *Synlett*, **2000**, 489.
65. Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17.
66. (a) Passerini, M., *Gazz. Chim. Ital.*, 1921, *51*, 126. (b) Passerini, M., *Gazz. Chim. Ital.*, **1931**, *61*, 964.
67. (a) Ugi, I; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.*, **1959**, *71*: 386. (b) Ugi, I; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.*, **1960**, *72*, 267. (c) Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1962**, *8*, 21.
68. (a) Ugi, I. K.; Rosendahl, F. K.; Bodesheim, F. *Liebigs Ann. Chem.*, **1963**, *666*, 54. (b) Dömling, A.; Ugi, I. K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 3186.
69. Ugi, I. K.; Bodesheim, F. *Chem. Ber.*, **1961**, *94*, 2797.
70. El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Angew. Chem.*, **2005**, *117*, 8175.

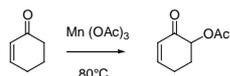
71. (a) Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1962**, *1*, 8. (b) Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1982**, *21*, 810. (c) Dömling, A.; Starnecker, M.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, *34*, 2238.
72. Nair, V.; Rajesh, C.; Vinod, A. U.; Bindu, S.; Sreekanth, A. R.; Mathen, J. S.; Balagopal, L. *Acc. Chem. Res.*, **2003**, *36*, 899.
73. Nair, V.; Menon, R. S.; Beneesh, P. B.; Sreekumar, V.; Bindu, S. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 767.
74. Teimouri, M. B.; Bazhrang, R.; Eslamimanesh, V.; Nouri, A. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 3016.
75. Alizadeh, A.; Rostamnia, S.; Zhu, L., -G. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 5641.
76. Larionov, O. V.; de Meijere, A. *Angew. Chem.*, **2005**, *44*, 5664.
77. Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R.; Torroba, T. *Heterocycles*, **1999**, *50*, 463.
78. Zhang, C.; Moran, E. J.; Woiwode, T. F.; Short, K. M.; Mjalli, A. M. M. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 751.
79. Tempest, P.; Ma, V.; Kelly, M. G. Jones, W.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 4963.
- Pour d'autres références Ugi-cycloadditions, voir : (a) Lu, K.; Luo, T.; Xiang, Z.; You, Z.; Fathi, R.; Chen, J.; Yang, Z. *J. Comb. Chem.*, **2005**, *7*, 958. (b) Paulvannan, K. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 1207. (c) Zhang, J.; Jacobson, A.; Rusche, J. R.; Herlihy, W. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 1074. (d) Akritopoulou-Zanze, I.; Djuric, S.W. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 3421. (e) Janvier, P.; Bienaymé, H.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 4291.
80. Paulvannan, K. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 1207.
81. Kolb, J.; Beck, B.; Dömling, A. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 6897.
82. (a) Bughin, C.; Masson, G.; Zhu, J. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 1826. (b) Cristau, P.; Vors, J.-P.; Zhu, J. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 4079. (c) Cristau, P.; Vors, J.-P.; Zhu, J. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 7859.
83. (a) Gracias, V.; Moore, J.D.; Djuric, S.W. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 417. (b) Xiang, Z.; Luo, T.; Lu, K.; Cui, J.; Shi, X.; Fathi, R.; Chen, J.; Yang, Z. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3155.
84. (a) Krelaus, R.; Westermamann, B. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 5987. (b) Kazmaeir, U.; Hebach, C.; Watzke, A.; Maeir, S.; Mues, H.; Huch, V. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 136.
85. Lee, D.; Sello, J. K.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 709.
86. Tsuchii, K.; Doi, M.; Hirao, T.; Ogawa, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 3490.
87. (a) Ollivier, C.; Renaud, P. *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 3415. (b) Nozaki, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, *109*, 2547.
88. Zard, S. Z., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 672.
89. La synthèse de xanthate *tertiaire* est en effet très difficile à réaliser par substitution nucléophile.
90. Boivin, J.; Pothier, J.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 3701.
91. Maslak, V.; Cekovic, Z.; Saicic, R.N. *Synlett*, **1998**, 1435.
92. Binot, G.; Quiclet-Sire, B.; Saleh, T.; Zard, S. Z. *Synlett*, **2003**, 382.
93. (a) Binot, G.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Letters*, **2003**, *44*, 7703. (b) Cholleton, N.; Gillaizeau-Gauthier, I.; Six, Y.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.*, **2000**, 535.

94. Denieul, M. P.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 5495;
95. Bacqué, E.; Pautrat, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.*, **2002**, 4, 325.
96. Forbes, J. E.; Saicic, R. N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 3791.
97. Charrier, N.; Gravestock, D.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2006**, 45, 6520.
98. Ly, T. M.; Quiclet-Sire, B.; Sortais, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Letters*, **1999**, 40, 2533.
99. Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Saicic, R. N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 1759.
100. Kaoudi, T.; Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2000**, 39, 731.
101. Barton, D. H. R.; Crich, D.; Löbberding, A.; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1985**, 646.
102. Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 5877.
103. Spiegel, D. A.; Wiberg, K. B.; Schacherer, L. N.; Medeiros, M. R.; Wood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 36, 12513.
104. Kornblum a utilisé l'acide hypophosphoreux pour réduire des radicaux aryles, Kornblum, N. *Organic Syntheses*; Wiley: New York, **1955**, Collec. Vol. 3, p. 295.
105. Barton, D. H. R.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. Cs. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 5709.
106. Boivin, J.; Jrad, R.; Juge, S.; Nguyen, V. T. *Org. Lett.*, **2003**, 10, 1645.
107. Ollivier, C.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 6496.
108. Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 1073.
109. Barbier, F.; Pautrat, F.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Synlett*, **2002**, 5, 811.
110. Ces travaux ont été effectués en collaboration avec l'équipe du docteur Luis Demetrio Miranda, professeur à la UNAM (Instituto de Quimica, Universidad Nacional Autonoma de Mexico), à Mexico city.
111. El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Miranda, L. D.; Vieu, E. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 8259.
112. Kreutzkamp, N.; Peschel, H. *Pharmazie*, **1970**, 25, 322.
113. Des essais effectués dans l'acide trifluoroacétique (10 équiv.) n'ont donné aucun résultat.
114. Revue sur les iminophosphoranes : Molina, P.; Vilaplana, M. J. *Synthesis*, **1994**, 1197.
115. Timmer, M. S. M.; Risseeuw, M. D. P.; Verdoes, M.; Filipov, D. V.; Plaisier, J. R.; van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S.; van Boom, J. H. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 177.
116. (a) Enholm, E. J.; Cottone, J. S. *Organic Lett.*, **2001**, 3, 3959. (b) Enholm, E. J.; Cottone, J. S.; Allais, F. *Organic Lett.*, **2001**, 3, 145. (c) Kim, K.; Okamoto, S.; Sato, F. *Organic Lett.*, **2001**, 3, 67.
117. Yang, D.; Gao, Q.; Lee, O. -Y. *Organic Lett.*, **2002**, 4, 1239.
118. Bacqué, E.; El Qacemi, M.; Zard, S. Z. *Organic Lett.*, **2004**, 6, 3671.
119. Si la cyclisation a en effet eu lieu, certains protons caractéristiques des cycles à 8 ou 9 chaînons se trouvent « noyés » par la « vague de DLP résiduelle » dans la gamme de 0-3 ppm en RMN 1H.
120. Zard *et al.* ont décrit des cyclisations radicalaires formant des tétralones à partir de ce type de radicaux : Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Organic Lett.*, **2002**, 4, 4345.

- 121.** (a) Beckwith, A. L. J.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3925. (b) Lee, E.; Yoon, C. H.; Lee, T. H.; Kim, S. Y.; Ha, T. J.; Sung, Y.-s.; Park, S.-H.; Lee, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7469. (c) Liu, L.; Chen, Q.; Wu, Y.-D.; Li, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *7*, 1539
- 122.** Udding, J. H.; Giesselink, J. P. M.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1994**, *5*, 6671.
- 123.** Certains médicaments comme le Keppra® ou le Nootropil® sont des pyrrolidinones substituées. (a) Isoherranen, N.; Spiegelstein, O.; Bialer, M.; Zhang, J.; Merriweather, M.; Yagen, B. Roeder, M.; Triplett, A.A.; Schurig, V.; Finell, R.H. *Epilepsia* **2003**, *44*, 1280. (b) Kenda, B. M.; Matagne, A. C.; Talaga, P. E.; Pasau, P. M.; Differding, E.; Lallemand, B. I.; Frycia, A. M.; Moureau, F. G.; Klitgaard, H. V.; Gillard, M. R.; Fuks, B.; Michel, P. *J. Med. Chem.* **2004**; *47*; 530-549.
- 124.** Kidwai, M.; Sapra, P.; Bushan, K. R. *Curr. Med. Chem.*, **1999**, *6*, 195.
- 125.** Ito, O.; Omori, R.; Matsuda, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 3934.
- 126.** (a) Alabugin, I. V.; Manoharan, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 12583. (b) Exemple récent de 5-*exo-dig* : Ranu, B. C.; Mandal, T. *Tetrahedron. Lett.*, **2006**, *47*, 2859.
- 127.** Thèse de Nicolas Legrand. Résultats non publiés, communication privée : Legrand, N.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z.
- 128.** En effet, les essais de couplage de Sonogashira (Pd(II) (2%), CuI (4%), PPh₃(4%), dans un mélange DIPA-THF) avec Ph-I ou *p*-MeO-Ph-I sur les substrats II.35, II.42 ou II.43 ont conduit uniquement à des échecs (produits de départ intacts).
- 129.** (a) Conditions d'isomérisation de la double liaison en α du C=O : Et₃N, EtOH, TA. Crider, A. M.; Sylvestri, S. C.; Tschappat, K. D.; Dick, R. M.; Leader, W. G. *J. Heterocycl. Chem.*, **1988**, *25*, 1407. (b) Conditions d'isomérisation de la double liaison en α de l'azote de l'amide : Na, MeOH, chauffage. Falk, H.; Grubmayr, K.; Kapl, G.; Zrunek, U.; *Monatsh. Chem.*; **1982**, *113*, 1329.
- 130.** Li, W.-R.; Lin, S. T.; Hsu, N.-M.; Chern, M.-S. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 4702.
- 131.** El Kaïm, L.; Gacon, A.; Perrou, A. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 371.
- 132.** Enders, D.; Diez, E.; Fernandez, R.; Martin-Zamora, E.; Munoz, J. M. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 6329.
- 133.** Takano, S.; Suzuki, M.; Kijima, A.; Ogasawara, K. *Chemistry Lett.*, **1990**, 315.
- 134.** Takano, S.; Suzuki, M.; Kijima, A.; Ogasawara, K. *Heterocycles*, **1994**, *37*, 149.
- 135.** Pour une revue générale sur les cyclisations radicalaires impliquant l'azote, voir : Fallis, A. G.; Brinza, I. M. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 17543.
- 136.** Corey, E. J.; Pyne, S. G. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 2821.
- 137.** Kim, S.; Kee, I. S.; Lee, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 9882.
- 138.** Kim, S.; Cho, J. R. *Synlett.*, **1992**, 629.
- 139.** Sturino, C. F.; Fallis, A. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 7447.
- 140.** Bowman, W. R., Stepheson, P. T.; Terett, N. K.; Young, A. R. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 6369.
- 141.** Sturino, C. F.; Fallis, A. G. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 6514.
- 142.** Kim, S.; Yoon, K.; Kim, Y. S. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 73.

143. Miyabe, H.; Ueda, M.; Fujii, K.; Nishimura, A.; Naito, T. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 5818;
144. Enholm, E. J. ; Burroff, J. A.; Jaramillo, L. M. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 3727.
145. Miyata, O.; Muroya, K.; Kobayashi, T.; Yamanaka, R.; Kajisa, S.; Koide, J.; Naito, T. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 4459.
146. Friestad, G.; Massari, S. E. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 4237.
147. Miyabe, H.; Ueda, M.; Yoshioka, N.; Naito, T. *Synlett.*, **1999**, 465.
148. Newcomb, M. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 1151.
149. Oswald, A. A. *J. Org. Chem.*, **1960**, *25*, 467.
150. Blomquist, A. T., Wolinsky, J. *J. Org. Chem.*, **1958**, *23*, 551.
151. (a) Kuehne, M. E.; Damon, R. E. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 11, 1825. (b) Naito, T.; Honda, Y.; Miyata, O.; Ninomiya, I. *Heterocycles*, **1991**, *32*, 2319.
152. Broka, C. A.; Reichert, D. E. C. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 1503.
153. Kuehne, M. E.; Damon, R. E. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 3408.
154. (a) Bertrand, M. P. Chatgililoglu, C.; Ferreri, C. dans « *The Chemistry of Sulphur Radicals* », Wiley, New York, **1999**, 311. (b) De Riggi, I.; Lesueur, C.; Surzur, J. M.; Bertrand, M. P.; Archavlis, A.; Faure, R. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 3541.
155. Miyata, O.; Ozawa, Y.; Ninomiya, I.; Naito, T. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 6199.
156. Beaufils, F.; Dénès, F.; Renaud, P. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2563. Autre exemple récent : Lachia, M.; Dénès, F.; Beaufils, F.; Renaud, P. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4103.
157. Andrey, O.; Camuzat-Dedenis, B.; Chabaud, L.; Julienne, K.; Landais, Y.; Parra-Rapado, L. ; Renaud, P. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 8543.
158. Exemple récent : Sañudo, M.; Marcaccini, S.; Basurto, S.; Torroba, T. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 4578.
159. (a) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7961. (b) El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J. *J. Org. Chem.*, **2007**; *72*, 4169.
160. Fallis, A. G.; Brinza, I. M. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 17543.
161. Clive, D. L. J.; Zhang, J.; Subedi, R.; Bouétard, V.; Hiebert, S.; Ewanuk, R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1233.
162. Nicolaou, K. C.; Zhong, Y.-L.; Baran, P. S. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2000**, *39*, 625.
163. Wang, S. -F.; Chuang, C. -P.; Lee, J. -H.; Liu, S. -T. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 2273.
164. Utilisation de Cu(OAc₂) : (a) Corey, E. J. ; Knapp, S. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, *17*, 3667. (b) Meyers, A. I.; Jagdmann, G. E., Jr. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 877. (c) Utilisation de Cu(Cl)₂ Mino, T.; Fukui, S.; Yamashita, M. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 734.
165. El Kaïm, L.; Gageat, M.; Gaultier, L.; Grimaud, L. *Synlett.*, **2007**, *3*, 500.
166. Pictet, A.; Spengler, T. *Chem. Ber.*, **1911**, *44*, 2030.
167. Okano, T.; Sakaida, T.; Eguchi, S. *Heterocycles*, **1997**, *44*, 227. Pour une revue : Speckamp, W. N.; Moolenaar, M. J. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 3817.

- 168.** Revue générale sur les cyclisations radicalaires avec du Mn(III) : Snider, B. B. *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 339.
- 169.** (a) Heiba, E. I.; Dessau, R. M.; Koehl, W. J., Jr *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 1837. (b) Heiba, E. I., Dessau, R. M.; Koehl, W. J., Jr *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5905.
- 170.** Bush, J. B. Jr; Finkbeiner, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5903.
- 171.** Corey, E. J.; Kang, M. –C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 5384.
- 172.** Snider, B. B.; Mohan, R. M.; Kates, S. A. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 3659.
- 173.** Ernst, A. B.; Fristad, W. E. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 3761.
- 174.** Snider, B. B. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 5419.
- 175.** (a) Dombroski, M. A.; Kates, S. A.; Snider, B. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 2759. (b) Kates, S. A.; Dombroski, M. A.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 2427.
- 176.** (a) Snider, B. B.; Patricia, J. J.; Kates, S. A. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2137. (b) Snider, B. B.; Patricia, J. J. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 38.
- 177.** Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 4855.
- 178.** (a) Heiba, E. I., Dessau, R. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 524. (b) Heiba, E. I., Dessau, R. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 2888.
- 179.** Kochi, J. K. “Oxidation and Reduction reactions of free radicals and metal complexes” in *Free Radicals*, **1973**, vol.1, Wiley interscience, New York, pp. 591-683.
- 180.** En pratique cependant, l’acétate de cuivre (II) n’est pas utilisé en quantité catalytique afin que sa concentration dans le milieu ne soit pas trop faible pour entrer en compétition avec une abstraction d’hydrogène du solvant.
- 181.** Snider, B. B.; McCarthy, B. A. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 6217.
- 182.** Revues générales sur les réactions induites par le Mn(III) : (a) Melikyan, G. G. *Organic Reactions*; Paquette, L. A. Ed.; John Wiley: New York, NY, **1997**, Vol. *49*, 427. (b) Snider, B. B. *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 339. (c) Iqbal, J.; Bathia, B.; Nayyar, N. K. *Chem. Rev.*, **1994**, *94*, 519. (d) Melikyan, G. G. *Synthesis*, **1993**, 833.
- 183.** Citterio, A.; Fancelli, D.; Finzi, C.; Pesce, L.; Santi, R. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2713.
- 184.** Magolan, J.; Kerr, M. A. *Organic Lett.*, **2006**, *8*, 4561.
- 185.** (a) Snider, B. B.; Kiselgof, J. Y.; Foxman, B. M. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 7945. (b) Snider, B. B.; Dombroski, M. A. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 5487.
- 186.** Snider, B. B.; Han, L.; Xie, C. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 6978.
- 187.** Ce résultat est à rapprocher avec les travaux antérieurs réalisés sur ces 2-cyclohexénones montrant qu’en présence d’acétate de manganèse (III), ces cétones étaient oxydées à chaud dans le benzène en donnant des α' -acétoxy-énones. Le travail de Snider montre ainsi que le piégeage intramoléculaire de ces α' -céto-radicaux est beaucoup plus rapide que l’acétoxylation de ces composés.
- Williams, G. J.; Hunter, N. R. *Can. J. Chem.*, **1976**, *54*, 3830.



- 188.** Davies, D.; Kapur, N.; Parsons, A. *Tetrahedron Lett.*; **1998**, *39*, 4397
- 189.** Ishibashi, H.; Toyao, A.; Takeda, Y. *Synlett*, **1999**, 1468.
- 190.** (a) Yang, D.; Ye, X.-Y.; Gu, S.; Xu, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 5579. (b) Yang, D.; Ye, X.-Y.; Xu, M.; Pang, K.-W.; Cheung, K.-K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 1658.
- 191.** Chuang, C. -P.; Wu, Y. -L.; Jiang, M. -C. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 11229.
- 192.** Chuang, C. -P.; Wu, Y. -L. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 1717.
- 193.** Wu, Y.-L.; Chuang, C.-P.; Lin, P.-Y. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 5543.
- 194.** Santi, R.; Bergamini, F. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 4250.
- 195.** Asahi, K.; Nishino, H. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 11107.
- 196.** Pour des exemples récents de formation de spirocyclohexadiénones par voie radicalaire, voir : Ibarra-Rivera, T. R.; Gámez-Montaño, R.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.*, **2007**, 3485.
- 197.** Hey, D. H.; Jones, G. H.; Perkins, M. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 1375.
- 198.** Boivin, J.; Yousfi, M.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 5985.
- 199.** Jones, P.; Li, W.-S.; Pattenden, G.; Thomson, N. M. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 9069.
- 200.** Gonzalez-Lopez de Turiso, F.; Curran, D. P. *Organic Lett.*, **2005**, *7*, 151.
- 201.** Bacque, E.; El Qacemi, M.; Zard, S. Z. *Organic Lett.*, **2005**, *7*, 3817.
- 202.** Marsini, M. A.; Huang, Y.; Van De Water, R. W.; Pettus, T. R. R. *Organic Lett.*, **2007**; ASAP Article.
- 203.** Voir exemples bibliographiques, schémas IV.61 & IV.62.
- 204.** Kyei, A. S.; Tchabanenko, K.; Baldwin, J. E.; Adlington, R. M. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 8931.
- 205.** Jones, K.; Ho, T. C. T.; Wilkinson, J. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 6743.
- 206.** Cinétiques de cyclisation, voir entre autres : (a) Halgren, T. A.; Roberts, J. D.; Horner, J. H.; Martinez, F. N.; Tronche, C.; Newcomb, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 2988. (b) Effio, A.; Griller, D.; Ingold, K. U.; Beckwith, A. L. J.; Serelis, A. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 1734. (c) Newcomb, M.; Choi, S. Y.; Horner, J. H. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 1225.
- 207.** Le radical 2,2-diméthyl-3-butényle cyclise en mode 3-*exo* environ 1000 fois plus vite que le simple radical butényle.
- 208.** Barton a décrit la première réaction de cyclisation 3-*exo* à partir de Cr(II) : (a) Barton, D. H. R.; Basu, N. K.; Hesse, R. H.; Morehouse, F. H.; Pechet, M. J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, *61*, 8547. Exemples plus récents : (b) David, H.; Afonso, C.; Bonin, M.; Doisneau, G.; Guillerez, M. G.; Guibé, F. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 8557. (c) Sakuma, D.; Togo, H. *Synlett*, **2004**, 2501. (d) Friedrich, J.; Dolg, M.; Gansauer, A.; Geich-Gimbel, D.; Lauterbach, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 7071.
- 209.** Utilisation en diénophile original.
- 210.** Journet, M.; Malacria, M. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 718.

- 211.** Caliskan, R.; Ali, M. F.; Sahin, E.; Watson, W. H.; Balci, M. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 3353.
- 212.** Radicaux peptidyles et applications : Andrukiewicz, R.; Loska, R.; Prisyahnyuk, V.; Stalinski, K. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 1552.
- 213.** Dans le radical spirocyclohexadiényle l'orbitale contenant l'électron célibataire ne peut en effet avoir un recouvrement efficace qu'avec une seule des deux liaisons du cyclopentane, celle-là même qui se rompra le plus rapidement.
- 214.** Pour une revue générale sur les migrations d'aryle : Studer, A.; Bossart, M. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9649.
- 215.** Urry, W.H.; Kharasch, M.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1438.
- 216.** Quelques exemples récents : (a) Wakabayashi, K.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 1899. (b) Georghe, A.; Quiclet-Sire, B.; Vila, X.; Zard, S. Z. *Tetrahedron*, **2007**, *30*, 7187.
- 217.** Ishibashi, H.; Nakamura, N.; Ito, K.; Kitayama, S.; Ikeda, M. *Heterocycles*, **1990**, *31*, 1781.
- 218.** Wang, S.-F.; Chuang, C.-P.; Lee, J.-H.; Liu, S.-T. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 2273.
- 219.** (a) Curran, D. P.; Tamine, J. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 2746. (b) Curran, D. P.; Liu, W.; Chen, C. H.-T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 11012. (c) Musa, M. O.; Horner, J. H.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 1022. (d) Burgess, V. A.; Easton, C. J.; Hay, M. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 1047.
- 220.** Rodriguez, V.; Sanchez, M.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 10809.
- 221.** Palframan, M. J.; Tchabanenko, K.; Robertson, J. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 8423.
- 222.** En pratique, il a été difficile de suivre ces réactions car les amidoindanes (colonne A) et les intermédiaires amidomalonates (colonne B) ont des rapports frontaux identiques par chromatographie sur couche mince.
- 223.** En ajoutant dès le départ à l'adduit de Ugi **IV.63** six équivalents d'acétate de manganèse et en prolongeant le chauffage dans l'acide acétique, la cyclisation 5-*exo* échoua également, donnant même l'amidomalonate **IV.73** avec des rendements inférieurs (environ 35%).
- 224.** Studer, A.; Bossart, M. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9649
- 225.** Galatsis, P. *Ann. Rep. Med. Chem.*, **1998**, *33*, 327.
- 226.** Molteni, V.; Rhodes, D.; Rubins, K.; Hansen, M.; Bushman, F. D.; Siegel, J. S. *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 2031.
- 227.** Gross, M. F.; Beaudoin, S.; McNaughton-Smith, G.; Amato, G. S.; Castle, N. A.; Huang, C.; Zou, A.; Yu, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 2849.
- 228.** Autres exemples récents de formation d'indanes par voie radicalaire : (a) Bailey, W. F.; Mealy, M. J.; Wiberg, K. B. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 791. (b) Kunding, E. P.; Ratni, H.; Crousse, B.; Bernardinelli, G. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 1852.
- 229.** Citterio, A.; Fancelli, D.; Finzi, C.; Pesce, L.; Santi, R. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2713.
- 230.** Holzgrabe, U.; Reinhardt, J.; Zlotos, G. *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)*, **1994**, *327*, 515.

- 231.** Sono, M.; Hashimoto, A.; Nakashima, K.; Tori, M. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 5115.
- 232.** Kurono, N.; Honda, E.; Komatsu, F.; Orito, K.; Tokuda, M. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 1791.
- 233.** Luzzio, F. A.; Ott, J. P.; Duveau, D. Y. *J. Org. Chem.*, **2006**; *71*, 5027.
- 234.** Coleman, J. P.; Hallcher, R. C.; McMackins, D. E.; Rogers, T. E.; Wagenknecht, J. H., *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 809.

**PARTIE EXPERIMENTALE /
EXPERIMENTAL PART**

ABBREVIATIONS

Units

°C	degree Celsius
g	gram
h	hour
l	litre
min	minute
mol	mole

Chemical groups and molecules

Ac	acetyl
AIBN	2,2'-azo-bis-isobutyronitrile
Ar	aromatic
Bn	benzyl
Bu	butyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCM	dichloromethane
DLP	dilauroyl peroxide
DMF	dimethylformamide
Et	ethyl
Me	methyl
Ph	phenyl
Pr	propyl
PTSA	<i>p</i> -toluenesulphonic acid
TEBA	triethylbenzylammonium chloride
THF	tetrahydrofuran
TFA	trifluoroacetic acid
TMS	trimethylsilyl
Tos	tosyl

Others:

Partie expérimentale

aq.	aqueous
<i>J</i>	coupling constant
M	exact mass
MP	melting point
rt	room temperature
sat.	saturated
TLC	thin layer chromatography

PURIFICATION OF SOLVENTS AND REAGENTS:

Solvents:

Acetone	used as such (SDS)
Acetonitrile	distilled over calcium hydride
Chlorobenzene	used as such (SDS)
Cyclohexane	used as such (SDS)
1,2-dichloroethane	used as such (SDS)
Dichloromethane	distilled over calcium hydride
Diethyl ether	distilled from sodium/benzophenone
Dimethylformamide	distilled over calcium hydride
Tetrahydrofuran	distilled from sodium/benzophenone

Reagents:

Pyridine	distilled over potassium hydroxyde
Triethylamine	distilled over calcium hydride

GENERAL EXPERIMENTAL :

^1H NMR spectra were recorded on a Brücker Avance 400 spectrometer, using CDCl_3 solvent as reference and/or internal deuterium lock. ^{13}C NMR spectra were recorded on a Brücker Avance 400 (100.6 MHz) spectrometer. Two-dimensional NMR spectroscopy [^1H - ^1H COSY spectra, ^1H - ^{13}C COSY spectra (HSQC) and long-range ^1H - ^{13}C COSY spectra (HMBC)] were carried out to determine the correlation between ^1H and ^{13}C . The chemical shifts for all NMR spectra are expressed in parts per million to high frequency of TMS reference.

Coupling constants (J) are quoted in Hz and are recorded to the nearest 0.1 Hz. Multiplicity is described and noted as : s for singlet, d for doublet, t for triplet, q for quartet, pent for pentet, sex for sextet, sept for septet and m for multiplet (br : broad).

The IR spectra were obtained on a Brücker IFS 66 or a Perkin-Elmer FT 1600 spectrometer. Low resolution mass spectral analysis (EI and CI) were recorded using a Hewlett-Packard HP5989 mass spectrometer via either direct injection or GC/MS coupling with a Hewlett-Packard HP5890 chromatograph.

High-resolution (HR) mass spectra were performed on a JEOL JMS-Gcmate II, GC/MS system spectrometer.

Flash chromatographies were performed on silica gel Matrex (35-70 μm) and TLC was carried out using precoated plates of silica gel 60F254.

Melting points were recorded using Stuart SMP3 melting point apparatus.

All the isocyanides used in this experimental part were prepared from the corresponding amines according to the *carbylamine* procedure.²³⁵

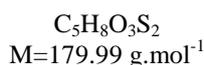
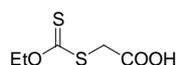
²³⁵ Ugi, I.; Meyr, R. in *Organic Syntheses* ; Baumgarten, H. E.; Ed.; John Wiley & Sons, **1988**, Collect. Vol. V, 1060-1063.

Experimental section

Chapter II

Chapter II

II.1. Ethoxythiocarbonylsulfanyl-acetic acid²³⁶



Chloroacetic acid (5.67 g, 0.06 mol) was added to a solution of sodium hydroxide (2.40 g, 0.06 mol) in water (30 mL), at T=0°C. Then potassium *O*-ethylxanthogenate (0.06 mol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. A solution of concentrated sulfuric acid (1.5 mL) was then added and the dense phase was extracted and recrystallised from petroleum ether to afford **II.1** (10 g, 93%) as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.21 (br s, 1H, C(O)OH), 4.66 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂), 3.96 (s, 2H, CH₂), 1.44 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 213.41 (SC(S)OEt), 171.40 (COOH), 71.18 (OCH₂), 39.30 (CH₂), 14.17 (OCH₂CH₃).

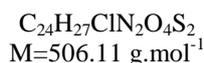
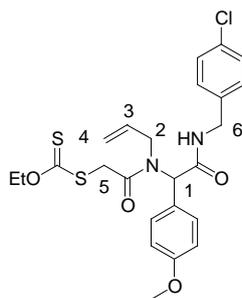
MS (DI, CI NH₃) *m/z* 181 (M+H⁺), 198 (M+NH₄⁺).

General procedure for the synthesis of Ugi adducts:

To a 1 M solution of aldehyde (1 mmol) in methanol were added successively 1 equiv. of amine, 1 equiv. of chloroacetic acid and 1 equiv. of isocyanide. The resulting mixture was stirred at room temperature until completion of starting materials (TLC). Then, potassium *O*-ethylxanthogenate was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2-3 h. After extraction, the solvent was removed under reduced pressure and the crude reaction mixture was purified by flash column chromatography on silica gel.

II.2. Dithiocarbonic acid *S*-({allyl-[(4-chloro-benzylcarbamoyl)-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-carbamoyl}-methyl) ester *O*-ethyl ester

²³⁶ Barany, G.; Fulpius, B. W.; King, T. P. *J.Org. Chem.*, **1978**, 43, 2930.



General procedure for this Ugi adduct. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 20:80) gave **II.2** as a yellow oil.

Yield 70% (rt, 16h).

R_f 0.3 (80:20 diethyl ether / petroleum ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.33-7.29 (m, 4H, Har), 7.19 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, Har), 6.89 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, Har), 6.37 (br t, 1H, *J* = 5.7 Hz, NH), 6.04 (s, 1H, H-1), 5.52 (tdd, 1H, *J* = 5.2, 10.6, 16.2 Hz, H-3), 5.12 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, H4-trans), 5.08 (d, 1H, *J* = 10.6 Hz, H4-cis), 4.63 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 4.43 (d, 2H, *J* = 5.7 Hz, H-6), 4.12 (d, 1H, *J* = 14.6 Hz, H-5), 4.07 (d, 1H, *J* = 14.6 Hz, H-5), 4.06-4.02 (m, 2H, H-2), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 1.40 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃).

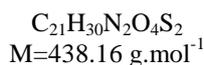
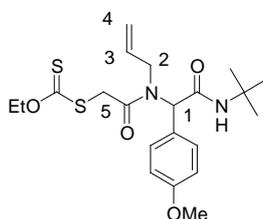
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 213.75 (C=S), 169.42 (C=O), 169.04 (C=O), 159.66 (Cqar), 141.35 (Cqar), 133.80 (C-3), 131.64 (Cqar), 131.52 (CHar), 129.46 (CHar), 129.34 (Cqar), 129.15 (CHar), 118.80 (C-4), 114.64 (CHar), 70.80 (OCH₂CH₃), 61.80 (C-1), 55.72 (OCH₃), 48.86 (C-2), 43.04 (C-6), 39.64 (C-5), 13.10 (OCH₂CH₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 507 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3242, 1692, 1645, 1360, 1175 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 506.1101, Found 506.1105.

II.3. Dithiocarbonic acid *S*-({allyl-[*tert*-butylcarbamoyl-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-carbamoyl)-methyl) ester *O*-ethyl ester



General procedure for this Ugi adduct. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 30:70) gave **II.3** as a yellow oil.

Yield 72% (rt, 16h).

R_f 0.3 (70:30 diethyl ether / petroleum ether).

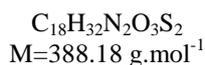
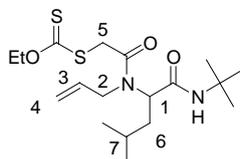
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.32 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, Har), 6.90 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, Har), 5.99 (s, 1H, H-1), 5.59 (br s, 1H, NH), 5.55 (tdd, 1H, *J* = 5.4, 11.1, 17.7 Hz, H-3), 5.10 (d, 1H, *J* = 17.7 Hz, H4-trans), 5.06 (d, 1H, *J* = 11.1 Hz, H4-cis), 4.66 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 4.16-4.09 (m, 4H, H-2 & H-5), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.33 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 214.43 (C=S), 168.82 (C=O), 168.49 (C=O), 159.70 (Cqar), 134.45 (C-3), 131.40 (CHar), 127.36 (Cqar), 117.63 (C-4), 114.58 (CHar), 70.88 (OCH₂CH₃), 62.03 (C-1), 55.71 (OCH₃), 52.02 (C(CH₃)₃), 50.32 (C-2), 40.37 (C-5), 29.05 (C(CH₃)₃), 14.21 (OCH₂CH₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 439 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3310, 2985, 1664, 1640, 1512, 1175 cm⁻¹.

II.4. Dithiocarbonic acid S-[[allyl-(1-tert-butylcarbamoyl-3-methyl-butyl)-carbamoyl]-methyl] ester O-ethyl ester



General procedure for this Ugi adduct. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 30:70) gave **II.4** as a yellow oil.

Yield 63% (rt, 16h).

R_f 0.4 (70:30 diethyl ether / petroleum ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.05 (br s, 1H, NH), 5.88 (tdd, 1H, *J* = 5.6, 11.3, 15.7 Hz, H-3), 5.30 (d, 1H, *J* = 15.7 Hz, H4-trans), 5.27 (d, 1H, *J* = 11.3 Hz, H4-cis), 5.01 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, H-1), 4.66 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 4.18 (dd, 1H, *J* = 5.6, 17.7 Hz, H-2), 4.16 (d, 1H, *J* = 15.8 Hz, H-5), 4.09 (dd, 1H, *J* = 5.6, 17.7 Hz, H-2), 3.98 (d, 1H, *J* = 15.8 Hz, H-5), 1.83-1.75 (m, 1H, H-6), 1.50-1.44 (m, 2H, H-6 & H-7), 1.44 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.35 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.97-0.88 (m, 6H, CH(CH₃)₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 214.45 (C=S), 169.90 (C=O), 168.96 (C=O), 134.32 (C-3), 118.19 (C-4), 71.16 (OCH₂CH₃), 56.91 (C-1), 51.65 (C(CH₃)₃), 47.65 (C-2), 39.96 (C-5), 37.16 (C-6), 29.04 (C(CH₃)₃), 25.27 (C-7), 23.21 (CHCH₃), 22.84 (CHCH₃), 14.21 (OCH₂CH₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 389 (M+H⁺).

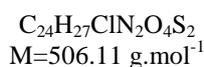
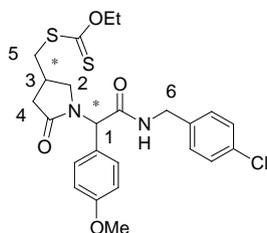
I.R. (thin film)) 3305, 2864, 1668, 1655, 1512, 1340, 1124 cm⁻¹.

General procedure for the radical cyclizations:

To a degassed solution of Ugi-xanthate adduct (generally 0.3-0.5 mmol) in 1,2-dichloroethane (0.2 M) heated at reflux under argon was added lauroyl peroxide (5% mol.) portion-wise (5% mol. every hours). When starting material was totally consumed, the reaction mixture was cooled to room

temperature and the solvent was removed under reduced pressure. This crude reaction mixture was purified by flash column chromatography on silica gel, using diethyl ether or ethyl acetate/petroleum ether.

II.5. Dithiocarbonic acid *S*-{1-[(4-chloro-benzylcarbamoyl)-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-5-oxo-pyrrolidin-3-ylmethyl} ester *O*-ethyl ester



General procedure for this xanthate-cyclization. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 10:90) gave **II.5** as a yellow oil as a 1:1 mixture of two unseparable diastereomers.

Yield 60% (3h).

R_f 0.2 (90:10 diethyl ether / petroleum ether).

Mixture of diastereomers A and B :

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.24-7.20 (m, 8H, Har), 7.21 (d, 4H, *J* = 8.4 Hz, Har), 6.91 (d, 4H, *J* = 8.4 Hz, Har), 6.31 (br t, 1H, *J* = 5.6 Hz, NH_A), 6.29 (br t, 1H, *J* = 5.6 Hz, NH_B), 5.82 (s, 1H, H-1_A), 5.79 (s, 1H, H-1_B), 4.63 (q, 4H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 4.43 (d, 4H, *J* = 5.6 Hz, H-6), 3.93-3.90 (m, 1H, H-2_A), 3.82 (s, 6H, OCH₃), 3.50-3.46 (m, 1H, H-2_B), 3.32-3.04 (m, 4H, H-5), 3.22-3.14 (m, 1H, H-2_B), 2.81-2.73 (m, 1H, H-2_A), 2.77-2.65 (m, 2H, H-3), 2.66-2.57 (m, 2H, H-4_A), 2.31-2.13 (m, 2H, H-4_B), 1.42 (t, 6H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃).

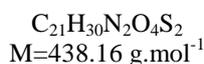
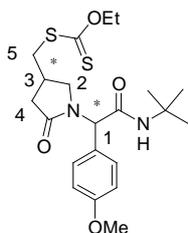
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ [213.75, 213.70 (C=S)], [174.13, 174, 10 (C=O)], [169.73, 169.70 (C=O)], 160.29 (C_{qar}), 136.73 (CH_{ar}), 133.74 (C_{qar}), [130.88, 130.85 (C_{qar})], [130.21, 129.46 (C_{qar})], [129.46, 129.23 (CH_{ar})], [126.35, 126.12 (CH_{ar})], [114.82, 114.67 (CH_{ar})], [70.74, 70.69 (OCH₂CH₃)], 58.50 (C-1), [55.75, 55.65 (OCH₃)], [50.12, 49.99 (C-2)], [43.37, 43.32 (C-6)], 39.93 (C-5), 37.31 (C-4), [32.31, 29.97 (C-3)], 14.17 (OCH₂CH₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 507 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3310, 2945, 1761, 1624, 1472, 1175 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 506.1101, Found 506.1095.

II.6. Dithiocarbonic acid *S*-{1-[*tert*-butylcarbamoyl-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-5-oxo-pyrrolidin-3-ylmethyl} ester *O*-ethyl ester



General procedure for this xanthate-cyclization. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 10:90) gave **II.6** as a yellow oil as a 1:1 mixture of two unseparable diastereomers.

Yield 63% (2h).

R_f 0.3 (90:10 diethyl ether / petroleum ether).

Mixture of diastereomers A and B :

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.26 (d, 4H, *J* = 8.4 Hz, Har), 6.91 (d, 4H, *J* = 8.4 Hz, Har), 5.69 (s, 1H, H-1_A), 5.66 (s, 1H, H-1_B), 5.48 (br s, 1H, NH_A), 5.46 (br s, 1H, NH_B), 4.63 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 4.61 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 3.96 (dd, 1H, *J* = 7.7, 9.9 Hz, H-2_A), 3.84 (s, 6H, OCH₃), 3.56 (dd, 1H, *J* = 3.8, 9.9 Hz, H-2_B), 3.32-3.28 (m, 2H, H-5_B), 3.16-3.12 (m, 2H, H-5_A), 3.05-3.01 (m, 1H, H-2_B), 2.85-2.79 (m, 1H, H-2_A), 2.67-2.58 (m, 4H, H-4), 2.34 (m, 1H, H-3_B), 2.25-2.21 (m, 1H, H-3_A), 1.44 (t, 6H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.40 (s, 18H, C(CH₃)₃).

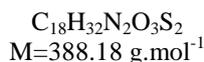
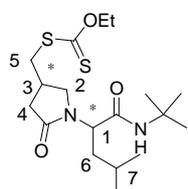
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ [214.47, 214.18 (C=S)], [174.03, 173.99 (C=O)], [168.97, 168.94 (C=O)], 160.12 (C_{qar}), [130.77, 130.66 (CH_{ar})], 127.10 (C_{qar}), [114.79, 114.76 (CH_{ar})], [70.68, 70.64 (OCH₂CH₃)], 58.56 (C-1), 55.73 (OCH₃), 52.21 (C(CH₃)₃), 50.01 (C-2), [39.95, 39.90 (C-5)], [37.53, 37.44 (C-4)], [31.59, 31.38 (C-3)], 29.06 (C(CH₃)₃), 14.17 (OCH₂CH₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 439 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3315, 2924, 1690, 1536, 1324, 1210 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 438.1647, Found 438.1643.

II.7. Dithiocarbonic acid S-[1-(1-*tert*-butylcarbamoyl-3-methyl-butyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-ylmethyl] ester *O*-ethyl ester



General procedure for this xanthate-cyclization. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 10:90) gave **II.7** as a yellow oil as a 1:1 mixture of two separable diastereomers.

Yield 70% (3h).

R_f 0.3 (90:10 diethyl ether / petroleum ether).

Diastereomer A :

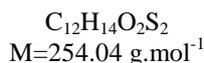
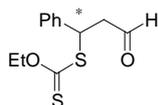
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.89 (br s, 1H, NH), 4.67 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 4.49 (dd, 1H, *J* = 6.6, 9.1 Hz, H-1), 3.57 (dd, 1H, *J* = 7.5, 10.3 Hz, H-2), 3.30-3.27 (m, 3H, H-2 & H-5), 2.77-2.75 (m, 1H, H-3), 2.68-2.66 (m, 1H, H-4), 2.26 (dd, 1H, *J* = 6.1, 16.8 Hz, H-4), 1.68-1.66 (m, 1H, H-6), 1.62-1.60 (m, 1H, H-6), 1.48 (t, 1H, *J* = 7.1 Hz, H-7), 1.44 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.33 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.94 (d, 3H, *J* = 7.4 Hz, CHCH₃), 0.92 (d, 3H, *J* = 7.4 Hz, CHCH₃)

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 214.30 (C=S), 174.35 (C=O), 169.42 (C=O), 70.86 (OCH₂CH₃), 54.05 (C-1), 51.81 (C(CH₃)₃), 49.08 (C-2), 40.09 (C-5), 37.45 (C-4), 36.85 (C-6), 31.45 (C-3), 29.14 (C(CH₃)₃), 25.22 (C-7), 23.38 (CHCH₃), 22.45 (CHCH₃), 14.17 (OCH₂CH₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 389 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3316, 1649, 1578, 1472, 1360, 1189 cm⁻¹.

II.8. Dithiocarbonic acid *O*-ethyl ester *S*-(3-oxo-1-phenyl-propyl) ester

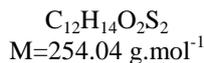
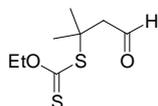


To a stirred solution of *O*-ethylxanthogenate potassium salt (2 equiv.) in a 2:1 mixture of dichloromethane / acetic acid was added dropwise cinnamaldehyde (1 equiv.) under argon at 0°C. After 2h, water and dichloromethane were added. The organic layer was extracted, dried over sodium sulphate and concentrated in vacuo. The crude oil was used without further purification.

Yield : quantitative.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.72 (t, 1H, *J* = 1.5 Hz, CHO), 7.40-7.30 (m, 5H, Har), 5.33 (dd, 1H, *J* = 6.1, 8.6 Hz, CH), 4.65 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂), 3.28 (ddd, 1H, *J* = 1.5, 6.1, 17.4 Hz, CH₂), 3.20 (ddd, 1H, *J* = 1.5, 8.6, 17.4 Hz, CH₂), 1.42 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃).

II.9. Dithiocarbonic acid *S*-(1,1-dimethyl-3-oxo-propyl) ester *O*-ethyl ester

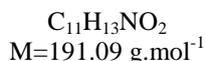
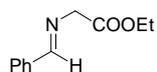


Procedure : see how to obtain product **II.8**, same procedure using 3-methyl-but-2-enal.

Yield : quantitative.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.82 (t, 1H, *J* = 2.5 Hz, CHO), 4.70 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂), 2.99 (d, 2H, *J* = 2.5 Hz, CH₂), 1.60 (s, 6H, CH₃), 1.48 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃).

II.11. (Benzylidene-amino)-acetic acid ethyl ester

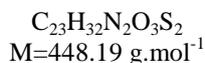
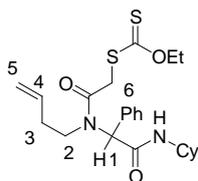


To the chlorhydrate amino-acetic acid ethyl ester (1 equiv.) in dichloromethane (0.3 M) was added benzaldehyde (1 equiv.) and magnesium sulfate, the reaction mixture was stirred at room temperature for 3h. After filtration, imine **II.11** was obtained as a yellow oil (85 %).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.72 (s, 1H, NCH), 7.80-7.76 (m, 2H, Har), 7.45-7.36 (m, 3H, Har), 4.48 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2), 3.85 (s, 2H, CH_2), 1.30 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3).

MS (DI, CI NH_3) m/z 192 ($\text{M}+\text{H}^+$).

II.13. Dithiocarbonic acid *S*-{[but-3-enyl-(cyclohexylcarbamoyl-phenyl-methyl)-carbamoyl]-methyl} ester *O*-ethyl ester



To a solution of homoallyl bromide (1 equiv.) in DMSO (0.5 M) was added one equivalent of sodium azide, this reaction mixture was heated at 60°C for one day. Then, methanol was added (in order to form a 1:1 solution of MeOH/DMSO), with triphenylphosphine and benzaldehyde (1 equiv.), this mixture was heated at 60°C for one night. Then, cyclohexylisocyanide (1 equiv.) and ethoxythiocarbonylsulfanyl-acetic acid (1 equiv) were added and this mixture was heated (60°C) for another one day. This crude mixture was then concentrated under vacuum and purified by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 40:60) to afford **II.13** as a colorless solid.

Yield 64%.

R_f 0.3 (60:40 diethyl ether / petroleum ether).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.39-7.30 (m, 5H, Har), 5.92 (s, 1H, H-1), 5.88 (br d, 1H, $J = 7.7$ Hz, NH), 5.56 (tdd, 1H, $J = 5.6, 11.3, 15.7$ Hz, H-4), 4.96 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H5-trans), 4.90 (d, 1H, $J = 11.3$ Hz, H5-cis), 4.64 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 4.25-4.22 (m, 2H, H-6), 3.86-3.84 (m, 1H, CH_{cy}), 3.49-3.46 (m, 2H, H-2), 2.28-2.25 (m, 1H, H-3), 1.84-1.82 (m, 1H, H-3), 1.82-1.68 (m, 4H, $\text{CH}_{2\text{cy}}$), 1.43 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 1.42-1.12 (m, 6H, $\text{CH}_{2\text{cy}}$).

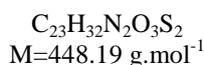
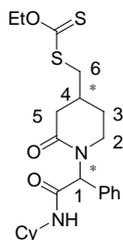
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 214.53 (C=S), 168.58 (C=O), 168.05 (C=O), 135.42 (C_{qar}), 134.43 (C-4), 129.98 (CH_{ar}), 129.26 (CH_{ar}), 129.05 (CH_{ar}), 117.82 (C-5), 71.09 (OCH_2CH_3), 63.40 (C-1), 49.04 (CH_{cy}), 47.10 (C-2), 39.99 (C-6), 34.46 ($\text{CH}_{2\text{cy}}$), 33.22 ($\text{CH}_{2\text{cy}}$), 25.87 ($\text{CH}_{2\text{cy}}$), 25.23 ($\text{CH}_{2\text{cy}}$), 25.17 (C-3), 14.20 (OCH_2CH_3).

MS (DI, CI NH_3) m/z 449 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I.R. (thin film) 3016, 1639, 1589, 1150 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 448.1854, Found 448.1850.

II.14. Dithiocarbonic acid S-[1-(cyclohexylcarbamoyl-phenyl-methyl)-2-oxo-piperidin-4-ylmethyl] ester O-ethyl ester



General procedure for this xanthate-cyclization. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 10:90) gave **II.14** as a yellow oil as a 1:1 mixture of two unseparable diastereomers.

Yield 64% (3h).

R_f 0.3 (90:10 diethyl ether / petroleum ether).

Mixture of diastereomers A and B :

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.40-7.26 (m, 10H, Har), 6.29 (s, 1H, H-1_A), 6.25 (s, 1H, H-1_B), 5.66 (br d, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$, NH_A), 5.59 (br d, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$, NH_B), 4.65-4.62 (m, 4H, OCH₂CH₃), 3.80-3.78 (m, 2H, CH_{cy}), 3.63-3.57 (m, 1H, H-2_A), 3.56-3.51 (m, 1H, H-2_B), 3.26-3.08 (m, 4H, H-5), 3.02-2.98 (m, 1H, H-2_B), 2.80-2.73 (m, 1H, H-2_A), 2.75-2.68 (m, 2H, H-6_A), 2.30-2.22 (m, 2H, H-6_B), 1.98-1.85 (m, 8H, CH_{2cy}), 1.75-1.60 (m, 8H, CH_{2cy}), 1.44 (t, 6H, $J = 7.1 \text{ Hz}$, OCH₂CH₃), 1.41-1.12 (m, 10H, CH_{2cy} & H-3 & H-4).

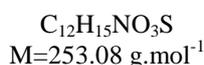
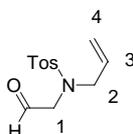
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ [214.89, 214.63 (C=S)], [169.98, 169.71 (C=O)], [168.72, 168.62 (C=O)], [135.30, 135.13 (C_{qar})], [130.04, 129.68 (CH_{ar})], [129.27, 129.24 (CH_{ar})], [129.16, 129.12 (CH_{ar})], [70.70, 70.64 (OCH₂CH₃)], [60.73, 60.23 (C-1)], 49.04 (CH_{cy}), [44.39, 43.80 (C-2)], [41.14, 40.98 (C-5)], [38.44, 38.36 (C-6)], [33.30, 33.25 (CH_{2cy})], [32.86, 32.72 (CH_{2cy})], [30.72, 30.12 (C-4)], [28.82, 28.60 (CH_{2cy})], 25.86 (CH_{2cy}), [25.22, 25.17 (C-3)], 14.17 (OCH₂CH₃).

MS (DI, CI NH₃) m/z 449 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 2932, 1685, 1582, 1176 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 448.1854, Found 448.1860.

II.15. N-Allyl-4-methyl-N-(2-oxo-ethyl)-benzenesulfonamide



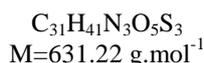
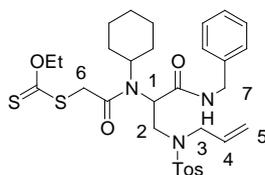
First, allylamine (150 μ L, 2 mmol, 1 equiv.) was added to 2-bromo-1,1-diethoxy-ethane (392 mg, 2 mmol, 1 equiv.) in a hermetically-sealed container, and this mixture was heated at 110°C for two days. Then, to this reaction mixture, affording allyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-amine, was added a solution of tosyl chloride (2 mmol, 1 equiv.) in water-ethanol (1:1, 0.5-0.5 mL) with triethylamine (4 mmol., 2 equiv). This reaction mixture was stirred at 0°C for 2h. After total consumption of the starting material (TLC analysis), the resultant mixture was put in a solution of water-acetone (2:1, 8-4 mL) with a catalytic amount of concentrated HCl. This mixture was heated at 80°C for 2h, then extracted with dichloromethane-water. The solvent was removed under reduced pressure and the crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 20:80) to afford **II.15**, as a yellow oil (129 mg, 51% of overall yield, over the 3 steps).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.60 (s, 1H, Hald), 7.71 (d, 2H, J = 8.1 Hz, Har), 7.35 (d, 2H, J = 8.1 Hz, Har), 5.69 (tdd, 1H, J = 6.5, 10.1, 16.7 Hz, H-3), 5.22 (d, 1H, J = 10.1 Hz, H-4cis), 5.18 (d, 1H, J = 16.7 Hz, H-4trans), 3.82 (d, 2H, J = 6.5 Hz, H-2), 3.80 (s, 2H, H-1), 2.45 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 198.62 (CHO), 144.47 (Cqar), 135.86 (Cqar), 132.33 (C-3), 130.33 (CHar), 127.79 (CHar), 121.21 (C-4), 56.34 (C-1), 52.67 (C-2), 21.96 (CH₃).

MS (DI, CI NH₃) m/z 254 (M+H⁺).

II.16. Dithiocarbonic acid S-[(2-[allyl-(toluene-4-sulfonyl)-amino]-1-benzylcarbamoyl-ethyl)-cyclohexyl-carbamoyl-methyl] ester O-ethyl ester



General procedure for this Ugi adduct, using aldehyde **II.15**. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 20:80) gave **II.16** as a yellow oil.

Yield 51% (rt, 16h).

R_f 0.2 (80:20 diethyl ether / petroleum ether).

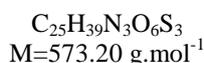
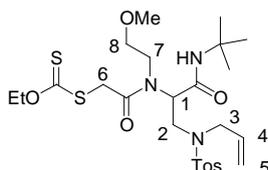
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.85-7.70 (m, 2H, Har), 7.41-7.12 (m, 7H, Har), 6.90 (br t, 1H, J = 5.8 Hz, NH), 5.55 (tdd, 1H, J = 5.3, 10.4, 16.6 Hz, H-4), 5.18 (d, 1H, J = 16.6 Hz, H5-trans), 5.11 (d, 1H, J = 10.4 Hz, H5-cis), 4.55 (q, 2H, J = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 4.41 (dd, 1H, J = 5.8, 14.3 Hz, H-7), 4.40 (dd, 1H, J = 5.8, 14.3 Hz, H-7), 4.32-4.28 (m, 1H, H-6), 4.20-4.16 (m, 1H, H-1), 4.07-4.00 (m, 2H, H-2 & H-6), 3.90-3.84 (m, 3H, H-3 & CH_{cy}), 3.69 (dd, 1H, J = 2.5, 15.1 Hz, H-2), 2.42 (s, 3H, SO₂-Ph-CH₃), 2.12-1.85 (m, 4 H, CH_{2cy}), 1.82-1.30 (m, 6 H, CH_{2cy}), 1.38 (t, 3H, J = 7.1 Hz, OCH₂CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 215.38 (C=S), 170.08 (C=O), 168.43 (C=O), 143.96 (Cqar), 138.52 (Cqar), 136.32 (Cqar), 132.36 (C-4), 130.18 (CHar), 128.90 (CHar), 128.20 (CHar), 127.92 (CHar), 127.52 (CHar), 120.79 (C-5), 71.32 (OCH₂CH₃), 60.83 (C-1), 59.88 (CH_{cy}), 53.18 (C-3), 46.97 (C-2),

43.94 (C-7), 40.49 (C-6), 32.17 (CH_{2cy}), 26.43 (CH_{2cy}), 26.31 (CH_{2cy}), 21.94 (SO₂-Ph-CH₃), 14.17 (OCH₂CH₃).

I.R. (thin film) 2955, 1654, 1545, 1205 cm⁻¹.

II.17. Dithiocarbonic acid S-[[{2-[allyl-(toluene-4-sulfonyl)-amino]-1-*tert*-butylcarbamoyl-ethyl]- (2-methoxy-ethyl)-carbamoyl]-methyl] ester O-ethyl ester



General procedure for this Ugi adduct, using aldehyde **II.15**. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 20:80) gave **II.17** as a yellow oil.

Yield 70% (rt, 16h).

R_f 0.3 (80:20 diethyl ether / petroleum ether).

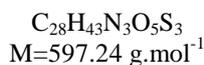
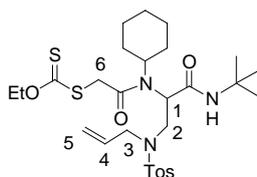
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.67 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, Har), 7.29 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, Har), 6.51 (br s, 1H, NH), 5.54 (tdd, 1H, *J* = 5.6, 10.4, 16.6 Hz, H-4), 5.14 (d, 1H, *J* = 16.6 Hz, H5-trans), 5.10 (d, 1H, *J* = 10.4 Hz, H5-cis), 4.64 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 4.29 (d, 1H, *J* = 15.7 Hz, H-6), 4.19 (d, 1H, *J* = 15.7 Hz, H-6), 4.18-4.16 (m, 1H, H-1), 4.05 (td, 1H, *J* = 7.1, 13.5 Hz, H-7), 3.85-3.82 (m, 1H, H-2), 3.74 (d, 2H, *J* = 5.6 Hz, H-3), 3.72-3.65 (m, 3H, H-7 & H-8), 3.57 (dd, 1H, *J* = 3.9, 15.3 Hz, H-2), 3.44 (s, 3H, OCH₃), 2.42 (s, 3H, SO₂-Ph-CH₃), 1.38 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.34 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 214.82 (C=S), 168.46 (C=O), 167.67 (C=O), 144.06 (C_{qar}), 135.65 (C_{qar}), 132.47 (C-4), 130.20 (CH_{ar}), 127.88 (CH_{ar}), 120.60 (C-5), 70.94 (OCH₂CH₃), 70.06 (C-8), 62.21 (C-1), 59.48 (OCH₃), 53.61 (C-3), 51.34 (C(CH₃)₃), 50.33 (C-7), 46.66 (C-2), 40.60 (C-6), 28.97 (C(CH₃)₃), 21.91 (SO₂-Ph-CH₃), 14.20 (OCH₂CH₃)

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 574 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3310, 1659, 1595, 1205, 1095 cm⁻¹.

II.18. Dithiocarbonic acid S-[(2-[allyl-(toluene-4-sulfonyl)-amino]-1-*tert*-butylcarbamoyl-ethyl)-cyclohexyl-carbamoyl]-methyl] ester O-ethyl ester



General procedure for this Ugi adduct, using aldehyde **II.15**. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 20:80) gave **II.18** as a yellow oil.

Yield 55% (rt, 16h).

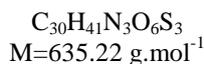
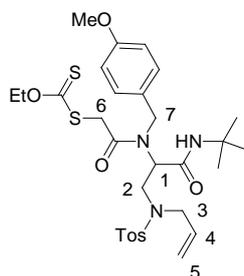
R_f 0.3 (80:20 diethyl ether / petroleum ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.68 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, Har), 7.29 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, Har), 6.85 (br s, 1H, NH), 5.57 (tdd, 1H, *J* = 5.3, 10.4, 16.7 Hz, H-4), 5.19 (d, 1H, *J* = 16.7 Hz, H5-trans), 5.15 (d, 1H, *J* = 10.4 Hz, H5-cis), 4.58 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 4.35-4.30 (m, 1H, H-6), 4.20-4.18 (m, 1H, H-1), 4.10-4.00 (m, 2H, H-2 & H-6), 3.92-3.84 (m, 3H, H-3 & CH_{cy}), 3.67 (dd, 1H, *J* = 2.5, 15.3 Hz, H-2), 2.43 (s, 3H, SO₂-Ph-CH₃), 2.15-1.85 (m, 4 H, CH_{2cy}), 1.84-1.31 (m, 6 H, CH_{2cy}), 1.38 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.34 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 215.25 (C=S), 170.05 (C=O), 168.56 (C=O), 144.01 (C_{qar}), 135.60 (C_{qar}), 132.42 (C-4), 130.25 (CH_{ar}), 127.88 (CH_{ar}), 120.64 (C-5), 71.28 (OCH₂CH₃), 60.80 (C-1), 59.80 (CH_{cy}), 53.15 (C-3), 51.64 (C(CH₃)₃), 46.90 (C-2), 40.45 (C-6), 32.19 (CH_{2cy}), 29.02 (C(CH₃)₃), 26.45 (CH_{2cy}), 26.31 (CH_{2cy}), 21.91 (SO₂-Ph-CH₃), 14.17 (OCH₂CH₃).

I.R. (thin film) 3011, 2956, 1685, 1587, 1175 cm⁻¹.

**II.19. Dithiocarbonic acid *S*-{[2-[allyl-(toluene-4-sulfonyl)-amino]-1-*tert*-butylcarbamoyl-ethyl]-
(4-methoxy-benzyl)-carbamoyl]-methyl} ester *O*-ethyl ester**



General procedure for this Ugi adduct, using aldehyde **II.15**. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 20:80) gave **II.19** as a yellow oil.

Yield 40% (rt, 16h).

R_f 0.3 (80:20 diethyl ether / petroleum ether).

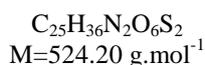
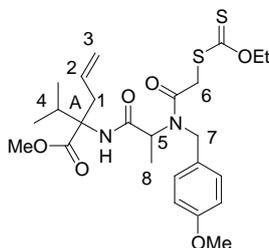
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.70 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, Har), 7.43 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, Har), 7.40 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, Har), 6.96 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, Har), 5.79 (br s, 1H, NH), 5.52 (tdd, 1H, *J* = 5.6, 10.4, 16.9 Hz, H-4), 5.20 (d, 1H, *J* = 16.9 Hz, H5-trans), 5.16 (d, 1H, *J* = 10.4 Hz, H5-cis), 4.97 (d, 1H, *J* = 16.1 Hz, H-7), 4.64 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 4.62 (d, 1H, *J* = 16.1 Hz, H-7), 4.45 (dd, 1H, *J* = 4.9, 8.7 Hz, H-1), 4.39 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz, H-6), 4.14 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz, H-6), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.82-3.80 (m, 2H, H-3), 3.79-3.75 (m, 1H, H-2), 3.47-3.45 (m, 1H, H-2), 2.44 (s, 3H, SO₂-Ph-CH₃), 1.42 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.29 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 214.84 (C=S), 167.82 (C=O), 167.74 (C=O), 160.00 (C_{qar}), 144.09 (C_{qar}), 135.93 (C_{qar}), 132.59 (C-4), 130.24 (CH_{ar}), 129.84 (CH_{ar}), 128.54 (C_{qar}), 127.89 (CH_{ar}), 120.52 (C-5), 115.02 (CH_{ar}), 71.21 (OCH₂CH₃), 60.27 (C-1), 55.80 (OCH₃), 53.08 (C-3), 52.54 (C(CH₃)₃), 51.68 (C-7), 46.66 (C-2), 40.71 (C-6), 28.85 (C(CH₃)₃), 21.95 (SO₂-Ph-CH₃), 14.21 (OCH₂CH₃)

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 636 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3054, 2976, 1676, 1160, 1045 cm⁻¹.

II.21, 2-{2-[(2-Ethoxythiocarbonylsulfanyl-acetyl)-(4-methoxy-benzyl)-amino]-propionylamino}-2-isopropyl-pent-4-enoic acid methyl ester



General procedure for this Ugi adduct, using isocyanide II.20. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 20:80) gave **II.21** as a yellow oil as a 1:3 mixture of two separable diastereomers.

Yield 45% (rt, 16h).

R_f 0.3 (80:20 diethyl ether / petroleum ether).

Major Diastereomer:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.20 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, Har), 6.91 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, Har), 6.55 (br s, 1H, NH), 5.61 (tdd, 1H, *J* = 5.3, 10.4, 16.2 Hz, H-2), 5.09 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, H3-trans), 5.08 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz, H-5), 5.05 (d, 1H, *J* = 10.4 Hz, H3-cis), 4.74 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, H-7), 4.72-4.70 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4.57 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, H-7), 4.12 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz, H-6), 3.91 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz, H-6), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.16 (dd, 1H, *J* = 5.3, 9.8 Hz, H-1), 2.80 (dd, 1H, *J* = 5.3,

9.8 Hz, H-1), 2.37 (sept, 1H, $J = 7.1$ Hz, H-4), 1.39 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 1.31 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-8), 0.96 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, CHCH_3), 0.90 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, CHCH_3).

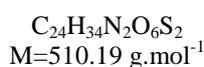
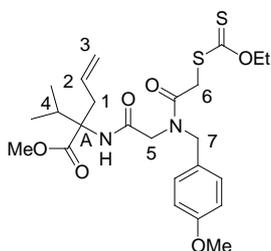
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 213.95 (C=S), 172.84 (COOMe), 170.19 (C=O), 169.28 (C=O), 159.42 (C_{qar}), 133.79 (C-2), 129.32 (C_{qar}), 127.65 (CH_{ar}), 118.80 (C-3), 114.77 (CH_{ar}), 70.99 (OCH_2CH_3), 67.58 (C-A), 55.72 (OCH_3), 54.77 (C-5), 52.69 (C(O) OCH_3), 48.91 (C-7), 40.17 (C-6), 36.62 (C-1), 33.64 (C-4), 18.24 (CHCH_3), 17.95 (CHCH_3), 14.63 (C-8), 14.16 (OCH_2CH_3).

MS (DI, CI NH_3) m/z 525 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I.R. (thin film) 2946, 2864, 1674, 1586, 1175 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 524.2015, Found 524.2021.

II.22. 2-{2-[(2-Ethoxythiocarbonylsulfanyl-acetyl)-(4-methoxy-benzyl)-amino]-acetylamino}-2-isopropyl-pent-4-enoic acid methyl ester



General procedure for this Ugi adduct, using isocyanide II.20. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 20:80) gave **II.22** as a yellow oil as a 1:2 mixture of two rotamers.

Yield 55% (rt, 16h).

R_f 0.3 (80:20 diethyl ether / petroleum ether).

Major Rotamer:

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.19 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, Har), 6.90 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.55 (br s, 1H, NH), 5.58-5.53 (m, 1H, H-2), 5.10-5.03 (m, 2H, H-3), 4.68-4.62 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.63 (br s, 1H, H-5), 4.18-4.04 (m, 2H, H-6), 3.94-3.91 (m, 2H, H-7), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.75-3.70 (m, 1H, H-5), 3.25-3.22 (m, 1H, H-1), 2.75-2.70 (m, 1H, H-1), 2.45-2.43 (m, 1H, H-4), 1.39 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 0.91 (d, 3H, $J = 8.9$ Hz, CHCH_3), 0.85 (d, 3H, $J = 8.9$ Hz, CHCH_3).

Mixture of rotamers:

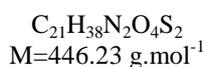
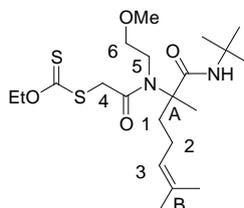
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ [214.23, 213.88 (C=S)], [173.06, 173.01 (COOMe)], [168.07, 167.38 (C=O)], 166.62 (C=O), [159.85, 159.72 (C_{qar})], [133.62, 133.39 (C-2)], [130.40, 128.84 (CH_{ar})], [128.57, 127.48 (C_{qar})], [119.42, 118.91 (C-3)], [114.86, 114.59 (CH_{ar})], 71.06 (OCH_2CH_3), [68.44, 68.08 (C-A)], 55.71 (OCH_3), 53.05 (C(O) OCH_3), [52.77, 52.60 (C-5)], [50.74, 50.44 (C-7)], 39.56 (C-6), 36.56 (C-1), 33.84 (C-4), 18.30 (CHCH_3), 18.01 (CHCH_3), 14.17 (OCH_2CH_3).

MS (DI, CI NH_3) m/z 511 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I.R. (thin film) 2962, 1695, 1589, 1185 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 510.1858, Found 510.1866.

II.23. Dithiocarbonic acid *S*-{[(1-*tert*-butylcarbamoyl-1,5-dimethyl-hex-4-enyl)-(2-methoxy-ethyl)-carbamoyl]-methyl} ester *O*-ethyl ester



General procedure for this Ugi adduct. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-ethyl acetate, 20:80) gave **II.23** as a yellow oil.

Yield 50% (rt, 16h).

R_f 0.3 (80:20 ethyl acetate / petroleum ether).

¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.09 (br s, 1H, NH), 5.08-5.06 (m, 1H, H-3), 4.66 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 4.20-4.14 (m, 2H, H-4), 3.86-3.77 (m, 1H, H-5), 3.73-3.62 (m, 2H, H-6), 3.63-3.62 (m, 1H, H-5), 3.41 (s, 3H, OCH_3), 2.14-1.79 (m, 2H, H-2), 1.69 (s, 3H, C_BCH_3), 1.69 (s, 3H, C_BCH_3), 1.58 (s, 3H, C_ACH_3), 1.51-1.45 (m, 2H, H-1), 1.43 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 1.31 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

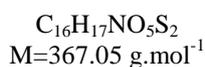
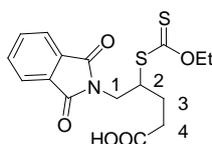
¹³C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 212.82 (C=S), 174.05 (C=O), 168.01 (C=O), 132.60 (C-B), 123.89 (C-3), 70.90 (OCH_2CH_3), 70.84 (C-6), 66.70 (C-A), 59.54 (OCH_3), 51.07 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 44.70 (C-5), 41.16 (C-4), 28.97 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.09 (C_BCH_3), 23.05 (C-2), 22.65 (C-1), 18.09 (C_ACH_3), 14.20 (OCH_2CH_3).

MS (DI, CI NH_3) m/z 447 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I.R. (thin film) 2916, 1675, 1595, 1472, 1154 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 446.2273, Found 446.2269.

II.24. 5-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-4-ethoxythiocarbonylsulfanyl-pentanoic acid



To a solution of *N*-allylphtalimide (1 equiv.) in 1,2-dichloroethane heated to reflux were added **II.1.** : ethoxythiocarbonylsulfanyl-acetic acid (1.1 equiv) and lauroyl peroxide (5% mol). When starting material was totally consumed (after 2h and a 10% mol total addition of DLP), the reacting mixture was cooled to room temperature and concentrated under vacuum. Then, the resulting mixture was purified by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 50:50) to afford **II.24** as a colorless solid.

Yield 75% (3h).

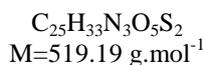
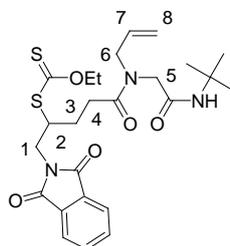
R_f 0.3 (50:50 diethyl ether / petroleum ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.82 (br s, 1H, COOH), 7.87-7.85 (m, 2H, Har), 7.76-7.74 (m, 2H, Har), 4.61 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 4.19-4.17 (m, 1H, H-2), 4.01-3.95 (m, 2H, H-1), 2.66-2.56 (m, 2H, H-4), 2.12-2.08 (m, 1H, H-3), 1.96-1.92 (m, 1H, H-3), 1.44 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 212.46 (C=S), 178.77 (C=OOH), 168.55 (C=O), 134.62 (CHar), 132.18 (Cqar), 123.93 (CHar), 70.81 (OCH₂CH₃), 49.09 (C-2), 41.32 (C-1) 31.49 (C-4), 26.85 (C-3), 14.07 (OCH₂CH₃)

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 368 (M+H⁺).

II.25. Dithiocarbonic acid *S*-[3-[allyl-(*tert*-butylcarbamoyl-methyl)-carbamoyl]-1-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-propyl] ester *O*-ethyl ester



General procedure for this Ugi adduct, using carboxylic acid **II.24**. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-ethyl acetate, 20:80) gave **II.25** as a yellow oil.

Yield 56% (rt, 16h).

R_f 0.2 (80:20 ethyl acetate / petroleum ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.88-7.85 (m, 2H, Har), 7.76-7.74 (m, 2H, Har), 6.12 (br s, 1H, NH), 4.62 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 5.54-5.52 (tdd, 1H, *J* = 5.3, 10.5, 15.9 Hz, H-7), 5.12-5.08 (m, 2H, H-8), 4.42-4.37 (m, 1H, H-2), 4.12-4.08 (m, 4H, H-5 & H-6), 4.05-3.98 (m, 2H, H-1), 2.47-2.40 (m, 2H, H-4), 2.22-2.18 (m, 1H, H-3), 2.04-1.99 (m, 1H, H-3), 1.44 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.31 (s, 9H, C(CH₃)₃).

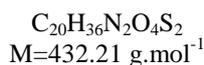
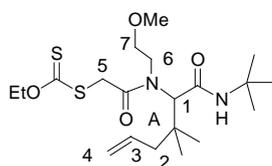
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 214.18 (C=S), 170.05 (C=O), 168.86 (C=O), 168.14 (C=O), 134.56 (C-7), 132.27 (CHar), 131.25 (Cqar), 123.88 (CHar), 117.94 (C-8), 70.78 (OCH_2CH_3), 52.35 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 52.07 (C-5), 51.98 (C-6), 49.57 (C-2), 41.44 (C-1), 30.21 (C-4), 29.22 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.21 (C-3), 14.09 (OCH_2CH_3)

MS (DI, CI NH_3) m/z 520 ($\text{M}+\text{H}^+$), 538 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

I.R. (thin film) 3055, 2956, 1689, 1658, 1472, 1167 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 519.1862, Found 519.1857.

II.26. Dithiocarbonic acid *S*-{[(1-*tert*-butylcarbamoyl-2,2-dimethyl-pent-4-enyl)-(2-methoxyethyl)-carbamoyl]-methyl} ester *O*-ethyl ester



General procedure for this Ugi adduct. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 20:80) gave **II.26** as a white solid.

Yield 72% (rt, 16h).

R_f 0.3 (80:20 diethyl ether / petroleum ether).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.83 (br s, 1H, NH), 5.81 (tdd, 1H, $J = 5.6, 10.4, 16.9$ Hz, H-3), 5.07 (d, 1H, $J = 16.9$ Hz, H4-trans), 5.01 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz, H4-cis), 4.82 (s, 1H, H-1), 4.64 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 4.40 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz, H-5), 4.29 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz, H-5), 4.13-4.11 (m, 1H, H-6), 3.95-3.91 (m, 1H, H-6), 3.53-3.50 (m, 2H, H-7), 3.32 (s, 3H, OCH_3), 2.18-2.16 (m, 1H, H-2), 2.03-2.00 (m, 1H, H-2), 1.43 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 1.34 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.08 (s, 3H, C_ACH_3), 1.01 (s, 3H, C_ACH_3).

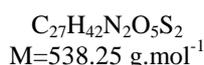
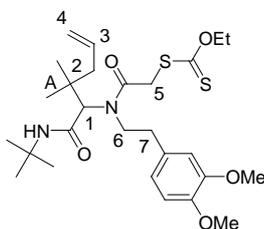
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 214.51 (C=S), 170.02 (C=O), 169.07 (C=O), 135.02 (C-3), 118.40 (C-4), 78.10 (C-1), 72.67 (C-7), 70.87 (OCH_2CH_3), 59.38 (OCH_3), 51.85 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 46.15 (C-6), 44.91 (C-2), 40.19 (C-5), 39.88 (C-A), 28.86 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 24.62 (C_ACH_3), 14.19 (OCH_2CH_3)

MS (DI, CI NH_3) m/z 433 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I.R. (thin film) 2945, 1675, 1597, 1390, 1168 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 432.2116, Found 432.2120.

II.27. Dithiocarbonic acid S-((1-tert-butylcarbamoyl-2,2-dimethyl-pent-4-enyl)-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-carbamoyl)-methyl) ester O-ethyl ester



General procedure for this Ugi adduct. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-ethyl acetate, 20:80) gave **II.27** as a white solid.

Yield 90% (rt, 16h).

R_f 0.3 (80:20 ethyl acetate / petroleum ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.92-6.87 (m, 3H, Har), 5.88 (br s, 1H, NH), 5.84 (tdd, 1H, *J* = 5.6, 10.4, 16.9 Hz, H-3), 5.10 (d, 1H, *J* = 16.9 Hz, H4-trans), 5.06 (d, 1H, *J* = 10.4 Hz, H4-cis), 4.80 (s, 1H, H-1), 4.70 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 4.47-4.43 (m, 2H, H-5), 4.28-4.25 (m, 1H, H-6), 4.18-4.15 (m, 1H, H-6), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 2.93-2.91 (m, 1H, H-7), 2.83-2.80 (m, 1H, H-7), 2.30-2.28 (m, 1H, H-2), 2.03-2.00 (m, 1H, H-2), 1.43 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.36 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.13 (s, 3H, C_ACH₃), 1.05 (s, 3H, C_ACH₃).

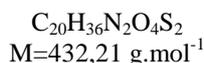
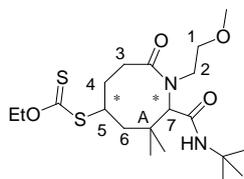
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 214.25 (C=S), 170.01 (C=O), 168.71 (C=O), 149.19 (C_{qar}), 147.91 (C_{qar}), 134.55 (C-3), 130.81 (C_{qar}), 120.87 (CH_{ar}), 118.05 (C-4), 112.17 (CH_{ar}), 111.49 (CH_{ar}), 75.10 (C-1), 70.78 (OCH₂CH₃), 56.00 (OCH₃), 55.98 (OCH₃), 51.85 (C(CH₃)₃), 44.33 (C-2), 40.94 (C-5), 40.12 (C-6), 36.73 (C-7), 38.43 (C-A), 28.57 (C(CH₃)₃), 24.17 (C_ACH₃), 13.84 (OCH₂CH₃)

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 539 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 2934, 1671, 1612, 1168, 1076 cm⁻¹

HRMS Calcd. 538.2535, Found 538.2530.

II.28. Dithiocarbonic acid S-[8-tert-butylcarbamoyl-1-(2-methoxy-ethyl)-7,7-dimethyl-2-oxoazocan-4-yl] ester O-ethyl ester



General procedure for this xanthate-cyclization. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-ethyl acetate, 60:40) gave **II.28** as a yellow oil as only one diastereomer.

Yield 40% (5h).

R_f 0.3 (40:60 ethyl acetate / petroleum ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.45 (br s, 1H, NH), 4.68 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 4.42 (dt, 1H, *J* = 2.2, 14.3 Hz, H-2), 4.06 (dt, 1H, *J* = 2.2, 10.6 Hz, H-1), 3.80-3.73 (m, 1H, H-5), 3.48 (s, 1H, H-7), 3.40 (s, 3H, OCH₃), 3.41-3.39 (m, 1H, H-1), 3.01-2.98 (m, 1H, H-3), 2.98-2.96 (m, 1H, H-6), 2.97-2.93 (m, 1H, H-2), 2.45-2.42 (m, 1H, H-4), 2.20 (ddd, 1H, *J* = 2.6, 5.4, 12.9 Hz, H-3), 1.78-1.75 (m, 1H, H-4), 1.56 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz, H-6), 1.44 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.31 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.25 (s, 3H, C_ACH₃), 1.14 (s, 3H, C_ACH₃).

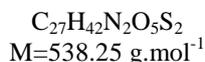
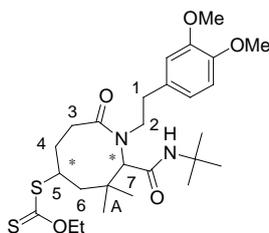
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 213.61 (C=S), 174.92 (C=O), 170.22 (C=O), 72.55 (C-7), 71.92 (C-1), 70.13 (OCH₂CH₃), 59.34 (OCH₃), 54.42 (C-2), 51.24 (C(CH₃)₃), 43.64 (C-5), 42.36 (C-6), 41.24 (C-A), 34.41 (C-4), 32.01 (C-3), 31.02 (C_ACH₃), 28.94 (C(CH₃)₃), 28.35 (C_ACH₃), 14.26 (OCH₂CH₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 433 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 2969, 1695, 1596, 1154 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 432.2116, Found 432.2123.

II.29. Dithiocarbonic acid *S*-{8-*tert*-butylcarbonyl-1-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-7,7-dimethyl-2-oxo-azocan-4-yl} ester *O*-ethyl ester



General procedure for this xanthate-cyclization. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-ethyl acetate, 50:50) gave **II.29** as a yellow oil as only one diastereomer.

Yield 38% (5h).

R_f 0.2 (40:60 ethyl acetate / petroleum ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.87-6.79 (m, 3H, Har), 5.69 (br s, 1H, NH), 4.69 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 3.93 (s, 1H, H-7), 3.92-3.90 (m, 1H, H-2), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.73-3.67 (m, 2H, H-2 & H-5), 3.05 (dt, 1H, *J* = 4.9, 12.1 Hz, H-3), 2.78 (dt, 1H, *J* = 2.6, 13.2 Hz, H-1), 2.69 (ddd, 1H, *J* = 2.6, 5.9, 13.2 Hz, H-1), 2.50-2.45 (m, 2H, H-3 & H-4), 1.96-1.87 (m, 1H, H-4),

1.70 (dd, 1H, $J = 7.1, 15.4$ Hz, H-6), 1.60 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz, H-6) 1.44 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 1.32 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.25 (s, 3H, C_ACH_3), 1.14 (s, 3H, C_ACH_3).

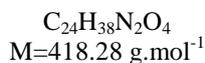
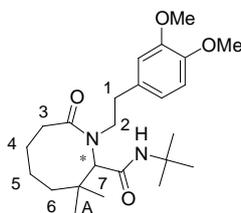
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 214.55 (C=S), 173.68 (C=O), 166.95 (C=O), 148.89 (Cqar), 147.46 (Cqar), 132.02 (Cqar), 120.84 (CHar), 112.24 (CHar), 111.28 (CHar), 70.07 (OCH_2CH_3), 64.65 (C-7), 55.92 (OCH_3), 55.82 (OCH_3), 52.18 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 47.61 (C-2), 46.32 (C-6), 45.79 (C-5), 40.91 (C-A), 36.04 (C-1), 35.54 (C-4), 34.46 (C-3), 28.66 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 24.29 (C_ACH_3), 23.77 (C_ACH_3), 14.23 (OCH_2CH_3).

MS (DI, CI NH_3) m/z 539 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I.R. (thin film) 3056, 2978, 1692, 1586, 1167 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 538.2535, Found 432.2545.

II.30. 1-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3,3-dimethyl-8-oxo-azocane-2-carboxylic acid tert-butylamide



A solution of xanthate **II.29** in 1,2-dichloroethane (0.3M) was heated to reflux with Bu_3SnH (1.1 equiv.) and 5% mol. of AIBN. After 2h of heating, the reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated under vacuum. Then, the crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-ethyl acetate, 40:60) to afford **II.30** as a white solid.

Yield 75% (2h).

R_f 0.3 (60:40 ethyl acetate / petroleum ether).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.92-6.80 (m, 3H, Har), 5.42 (br s, 1H, NH), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.82-3.80 (m, 2H, H-2 & H-7), 3.69 (dt, 1H, $J = 3.7, 11.9$ Hz, H-2), 3.08-3.02 (m, 1H, H-3), 2.60-2.50 (m, 2H, H-1), 2.46-2.40 (m, 1H, H-3), 2.01-1.95 (m, 1H, H-5), 1.80-1.74 (m, 1H, H-4), 1.74-1.68 (m, 1H, H-5), 1.47-1.42 (m, 1H, H-6), 1.41-1.33 (m, 1H, H-4), 1.23-1.20 (m, 1H, H-6), 1.32 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.21 (s, 3H, C_ACH_3), 1.00 (s, 3H, C_ACH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 175.02 (C=O), 168.08 (C=O), 149.17 (Cqar), 147.70 (Cqar), 132.66 (Cqar), 121.22 (CHar), 112.59 (CHar), 111.53 (CHar), 65.50 (C-7), 56.28 (OCH_3), 56.18 (OCH_3), 52.37 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 47.84 (C-2), 41.73 (C-6), 40.97 (C-A), 36.62 (C-1), 34.79 (C-3), 29.14 (C-5), 22.91 (C-4), 29.02 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.04 (C_ACH_3), 24.71 (C_ACH_3).

MS (DI, CI NH_3) m/z 419 ($\text{M}+\text{H}^+$).

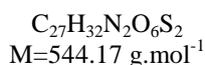
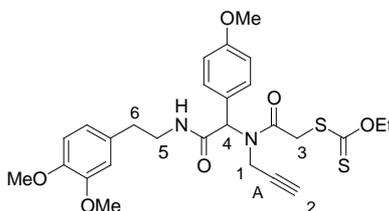
I.R. (thin film) 3045, 2975, 2956, 1690, 1176, 1165 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 418.2832, Found 418.2840.

Typical procedure for the alkyne-xanthates cyclizations under reductive conditions:

To a degassed solution of the appropriate alkyne-xanthate adduct (generally 0.3-0.5 mmol) in isopropanol (0.02 M) heated at reflux under argon was added lauroyl peroxide (1 equiv.). When starting material was totally consumed, the reaction mixture was cooled to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. This crude reaction mixture was purified by flash column chromatography on silica gel, using diethyl ether or ethyl acetate/petroleum ether.

II.32. Dithiocarbonic acid *S*-([[[2-(2,3-dimethoxy-phenyl)-ethylcarbamoyl]- (4-methoxy-phenyl)-methyl]-prop-2-ynyl-carbamoyl]-methyl) ester *O*-ethyl ester



General procedure for this Ugi adduct. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 10:90) gave **II.32** as a yellow oil.

Yield 40% (rt, 16h).

R_f 0.3 (90:10 diethyl ether / petroleum ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.24 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, Har), 6.87 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 6.79-6.70 (m 3H, Har), 6.36 (br t, 1H, *J* = 5.1 Hz, NH), 6.16 (s, 1H, H-4), 4.64 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 4.26-4.12 (m, 4H, H-1 & H-3), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.60-3.56 (m, 1H, H-5), 3.49-3.46 (m, 1H, H-5), 2.77 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, H-6), 2.14 (t, 1H, *J* = 2.2 Hz, H-2), 1.38 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃).

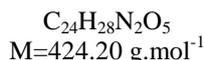
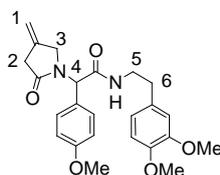
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 214.03 (C=S), 169.54 (C=O), 168.36 (C=O), 160.17 (Cqar), 149.30 (Cqar), 147.98 (Cqar), 131.66 (Cqar), 131.16 (CHar), 126.43 (Cqar), 121.15 (CHar), 114.56 (CHar), 112.35 (CHar), 111.63 (CHar), 79.32 (C-2), 73.04 (C-A), 71.05 (OCH₂CH₃), 61.31 (C-4), 56.29 (OCH₃), 56.22 (OCH₃), 55.71 (OCH₃), 41.32 (C-5), 39.93 (C-3), 35.81 (C-1), 35.68 (C-6), 14.18 (OCH₂CH₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 545 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3289, 2956, 1656, 1634, 1390, 1275, 1054 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 544.1702, Found 544.1707.

II.33. N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-2-(4-methylene-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-acetamide



General procedure for this alkyne-xanthate cyclization under reductive conditions, using adduct **II.32**. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 10:90) gave **II.33** as a yellow oil.

Yield 60% (Δ , 16h).

R_f 0.3 (90:10 diethyl ether / petroleum ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.22 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, Har), 6.88 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, Har), 6.78 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, Har), 6.70-6.68 (m, 2H, Har), 5.82 (br t, 1H, $J = 6.3$ Hz, NH), 5.79 (s, 1H, H-4), 5.06 (pent., 1H, $J = 2.2$ Hz, H-1), 4.99 (pent., 1H, $J = 2.3$ Hz, H-1), 4.32 (br d, 1H, $J = 13.9$ Hz, H-3), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 6H, OCH₃), 3.65-3.56 (m, 2H, H-3 & H-5), 3.49 (dt, 1H, $J = 6.3, 12.9$ Hz, H-5), 3.22 (ddd, 1H, $J = 2.2, 2.3, 14.3$ Hz, H-2), 3.13 (ddd, 1H, $J = 2.2, 2.3, 21.3$ Hz, H-2), 2.76 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-6).

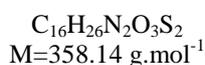
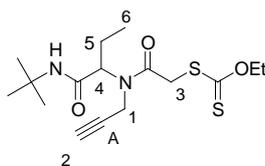
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.51 (C=O), 169.44 (C=O), 160.18 (C_{qar}), 149.38 (C_{qar}), 148.06 (C_{qar}), 137.08 (C_q), 131.39 (C_{qar}), 130.86 (C-1), 126.36 (C_{qar}), 121.03 (CH_{ar}), 114.68 (CH_{ar}), 112.19 (CH_{ar}), 111.65 (CH_{ar}), 109.66 (CH_{ar}), 58.41 (C-4), 56.29 (OCH₃), 56.20 (OCH₃), 55.73 (OCH₃), 50.96 (C-3), 41.22 (C-5), 37.92 (C-2), 35.57 (C-6).

MS (DI, CI NH₃) m/z 425 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 2865, 1663, 1578, 1125, 1026 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 424.1998, Found 424.2003.

II.34. Dithiocarbonic acid S-[(1-tert-butylcarbamoyl-propyl)-prop-2-ynyl-carbamoyl]-methyl ester O-ethyl ester



General procedure for this Ugi adduct. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 30:70) gave **II.34** as a yellow oil.

Yield 70% (rt, 16h).

R_f 0.3 (70:30 diethyl ether / petroleum ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.98 (br s, 1H, NH), 4.82 (t, 1H, *J* = 8.1 Hz, H-4), 4.65 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 4.31 (d, 1H, *J* = 16.1 Hz, H-3), 4.30 (dd, 2H, *J* = 2.4, 9.0 Hz, H-1), 4.11 (d, 1H, *J* = 16.1 Hz, H-3), 2.38 (t, 1H, *J* = 2.4 Hz, H-2), 1.98-1.95 (m, 1H, H-5), 1.76-1.74 (m, 1H, H-5), 1.38 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.32 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.91 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, H-6).

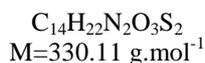
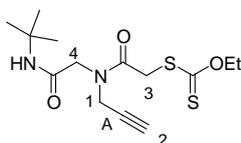
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 214.58 (C=S), 169.43 (C=O), 168.70 (C=O), 79.37 (C-2), 73.74 (C-A), 70.83 (OCH₂CH₃), 59.98 (C-4), 52.01 (C(CH₃)₃), 39.54 (C-3), 35.05 (C-1), 29.02 (C(CH₃)₃), 21.90 (C-5), 14.18 (OCH₂CH₃), 11.07 (C-6).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 359 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3267, 2964, 1645, 1382, 1187, 1086 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 358.1385, Found 358.1380.

II.35. Dithiocarbonic acid S-[[(*tert*-butylcarbamoyl-methyl)-prop-2-ynyl-carbamoyl]-methyl] ester *O*-ethyl ester



General procedure for this Ugi adduct, using formaldehyde (a 40% aqu. solution). Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 20:80) gave **II.35** as a 1:1.5 mixture of two rotamers as a yellow oil.

Yield 72% (rt, 16h).

R_f 0.3 (80:20 diethyl ether / petroleum ether).

Major rotamer :

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.95 (br s, 1H, NH), 4.68 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 4.36 (d, 2H, *J* = 2.2 Hz, H-1), 4.19 (s, 2H, H-3), 4.06 (s, 2H, H-4), 2.43 (t, 1H, *J* = 2.2 Hz, H-2), 1.44 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.29 (s, 9H, C(CH₃)₃).

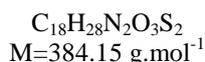
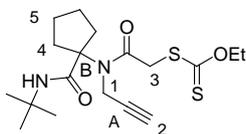
Mixture of rotamers :

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 214.46 (C=S), [167.92, 167.88 (C=O)], 168.60 (C=O), 74.47 (C-2), 73.92 (C-A), 71.41 (OCH₂CH₃), 52.54 (C-1), 52.33 (C-4), 51.91 (C(CH₃)₃), [39.42, 39.02 (C-3)], 29.09 (C(CH₃)₃), 14.21 (OCH₂CH₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 331 (M+H⁺).

HRMS Calcd. 330.1072, Found 330.1080.

II.36. Dithiocarbonic acid *S*-{[(1-*tert*-butylcarbamoyl-cyclopentyl)-prop-2-ynyl-carbamoyl]-methyl} ester *O*-ethyl ester



Ugi reaction under microwaves :

Propargylamine (1 mmol), cyclopentanone (1 equiv.), chloroacetic acid (1 equiv.), *tert*-butylisocyanide (1 equiv.) and methanol (1 mL) were introduced together in the reactor of the microwave apparatus. The reaction mixture, mechanically stirred, was irradiated under an incident power of 50W for 5 min, with a maximum temperature controlled to 50°C. The reaction mixture was then cooled, potassium *O*-ethylxanthogenate (1 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. After extraction, the solvent was removed under reduced pressure and the crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (silica gel ; petroleum ether-diethyl ether, 50:50) to afford **II.36** as a white solid.

Yield 99%

R_f 0.3 (50:50 diethyl ether / petroleum ether).

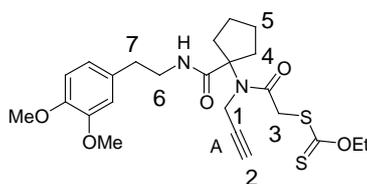
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.38 (br s, 1H, NH), 4.68 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 4.30 (br s, 2H, H-1), 4.18 (br s, 2H, H-3), 2.56-2.54 (m, 2H, H-4), 2.47 (br s, 1H, H-2), 2.02-2.00 (m, 2H, H-4), 1.75-1.70 (m, 4H, H-5), 1.43 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.30 (s, 9H, C(CH₃)₃).

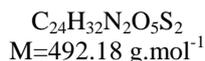
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 213.84 (C=S), 168.90 (C=O), 168.80 (C=O), 73.77 (C-2), 71.20 (OCH₂CH₃), 70.59 (C-A), 57.56 (C-B), 51.52 (C(CH₃)₃), 40.74 (C-3), 36.32 (C-1), 36.18 (C-4), 28.91 (C(CH₃)₃), 24.06 (C-5), 14.22 (OCH₂CH₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 385 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3310, 2885, 1658, 1193 cm⁻¹.

II.37. Dithiocarbonic acid *S*-[({1-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethylcarbamoyl]-cyclopentyl}-prop-2-ynyl-carbamoyl)-methyl] ester *O*-ethyl ester





Ugi reaction under microwaves : Same procedure as **II.36**.

Purification by flash column chromatography (silica gel ; petroleum ether-diethyl ether, 20:80) gave **II.37** as a yellow oil.

Yield 50%

R_f 0.3 (80:20 diethyl ether / petroleum ether).

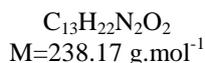
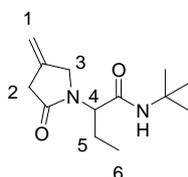
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.79 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, Har), 6.73-6.71 (m, 2H, Har), 6.49 (br t, 1H, *J* = 5.4 Hz, NH), 4.63 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 4.21 (br s, 2H, H-1), 4.10 (br s, 2H, H-3), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.49-3.44 (m, 2H, H-6), 2.72 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, H-7), 2.54-2.51 (m, 2H, H-4), 2.32 (br s, 1H, H-2), 2.00 (br s, 2H, H-4), 1.44 (br s, 4H, H-5), 1.40 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 214.42 (C=S), 173.37 (C=O), 168.43 (C=O), 149.27 (C_{qar}), 147.91 (C_{qar}), 132.00 (C_{qar}), 121.15 (CH_{ar}), 112.32 (CH_{ar}), 111.56 (CH_{ar}), 79.70 (C-A), 74.27 (C-2), 71.10 (OCH₂CH₃), 64.59 (C_q), 56.34 (OCH₃), 56.30 (OCH₃), 41.23 (C-6), 40.85 (C-3), 36.42 (C-1), 36.39 (C-4), 35.53 (C-7), 24.02 (C-5), 14.21 (OCH₂CH₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 493 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3295, 2898, 1675, 1187, 1063 cm⁻¹.

II.38. N-tert-Butyl-2-(4-methylene-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-butyramide



General procedure for this alkyne-xanthate cyclization under reductive conditions, using adduct **II.34**. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 30:70) gave **II.38** as a yellow oil.

Yield 88% (Δ, 16h).

R_f 0.3 (80:20 diethyl ether / petroleum ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.88 (br s, 1H, NH), 5.13 (pent., 2H, *J* = 2.4 Hz, H-1), 4.39 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H-4), 4.14 (dd, 1H, *J* = 2.4, 14.2 Hz, H-3), 4.02 (dd, 1H, *J* = 2.4, 14.2 Hz, H-3), 3.20-3.18 (m, 2H, H-2), 1.96-1.93 (m, 1H, H-5), 1.70-1.68 (m, 1H, H-5), 1.29 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.92 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, H-6).

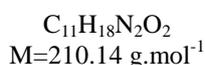
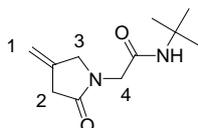
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 173.95 (C=O), 169.26 (C=O), 136.92 (Cq), 110.05 (C-1), 57.44 (C-4), 51.81 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 49.92 (C-3), 37.97 (C-2), 29.10 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.54 (C-5), 11.89 (C-6).

MS (DI, CI NH_3) m/z 239 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I.R. (thin film) 2945, 1678, 1543, 1456, 1230, 1012 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 238.1681, Found 238.1678.

II.39. *N*-tert-Butyl-2-(4-methylene-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-acetamide



General procedure for this alkyne-xanthate cyclization under reductive conditions, using adduct **II.35**. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 30:70) gave **II.39** as a yellow oil.

Yield 68% (Δ , 16h).

R_f 0.2 (70:30 diethyl ether / petroleum ether).

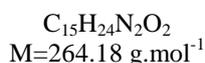
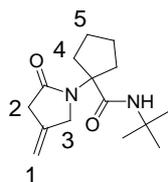
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.86 (br s, 1H, NH), 5.15 (pent., 2H, $J = 2.5$ Hz, H-1), 4.16-4.14 (m, 2H, H-3), 3.85 (s, 2H, H-4), 3.19-3.18 (m, 2H, H-2), 1.38 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 174.04 (C=O), 167.32 (C=O), 136.60 (Cq), 110.26 (C-1), 54.36 (C-3), 51.93 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 48.00 (C-4), 37.34 (C-2), 29.10 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

MS (DI, CI NH_3) m/z 211 ($\text{M}+\text{H}^+$).

HRMS Calcd. 210.1368, Found 210.1362.

II.40. 1-(4-Methylene-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-cyclopentanecarboxylic acid tert-butylamide



Alkyne-xanthate cyclization under microwaves :

A solution of the appropriate alkyne-xanthate adduct in isopropanol (0.02M) was introduced with lauroyl peroxide (1 equiv.) in the reactor of the microwave apparatus. The reaction mixture, mechanically stirred, was irradiated under an incident power of 50W for 20 min, with a maximum temperature controlled to 90°C. The reaction mixture was then cooled, concentrated and purified by flash column chromatography (silica gel ; petroleum ether-diethyl ether, 20:80) to afford **II.40** as a yellow oil.

Yield 61% (MW, 20 min).

R_f 0.2 (80:20 diethyl ether / petroleum ether).

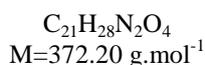
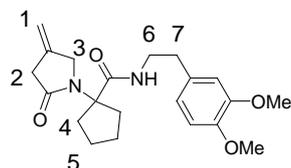
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.86 (br s, 1H, NH), 5.09 (pent., 2H, *J* = 2.4 Hz, H-1), 4.13 (t, 2H, *J* = 2.4 Hz, H-3), 3.18 (t, 2H, *J* = 2.4 Hz, H-2), 2.50-2.43 (m, 2H, H-4), 2.10-2.03 (m, 2H, H-4), 1.72-1.69 (m, 4H, H-5), 1.33 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.45 (C=O), 168.32 (C=O), 136.89 (Cq), 109.75 (C-1), 57.46 (Cq), 53.19 (C-3), 51.37 (C(CH₃)₃), 39.13 (C-2), 35.21 (C-4), 29.07 (C(CH₃)₃), 23.00 (C-5).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 265 (M+H⁺).

HRMS Calcd. 264.1838, Found 264.1843.

II.41. 1-(4-Methylene-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-cyclopentanecarboxylic acid [2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-amide



Alkyne-xanthate cyclization under microwaves : Same procedure as **II.40**.

Purification by flash column chromatography (silica gel ; petroleum ether-diethyl ether, 10:90) gave **II.41** as a yellow oil.

Yield 77% (MW, 15 min).

R_f 0.2 (90:10 diethyl ether / petroleum ether).

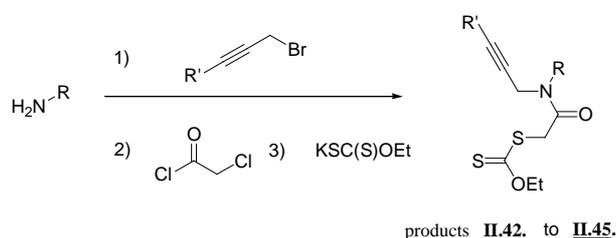
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.97 (br t, 1H, *J* = 5.1 Hz, NH), 6.80-6.75 (m, 3H, Har), 5.05 (pent., 2H, *J* = 2.5 Hz, H-1), 4.02 (br s, 2H, H-3), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.51 (ddd, 2H, *J* = 5.1, 7.1, 12.9 Hz, H-6), 3.06 (br s, 2H, H-2), 2.77 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz, H-7), 2.45-2.43 (m, 2H, H-4), 2.06-2.03 (m, 2H, H-4), 1.69-1.65 (m, 4H, H-5).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 174.85 (C=O), 173.14 (C=O), 149.23 (C_{qar}), 147.87 (C_{qar}), 136.76 (C_q), 131.79 (C_{qar}), 120.93 (CH_{ar}), 112.18 (CH_{ar}), 111.48 (CH_{ar}), 109.72 (C-1), 70.57 (C_q), 56.26 (OCH₃), 56.24 (OCH₃), 53.09 (C-3), 40.95 (C-6), 38.92 (C-2), 35.52 (C-7), 35.35 (C-4), 23.11 (C-5).

MS (DI, CI NH_3) m/z 373 ($\text{M}+\text{H}^+$).

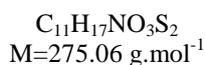
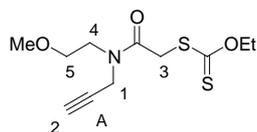
HRMS Calcd. 372.2049, Found 372.2055.

General procedure for the synthesis of alkyne-xanthate adducts (**II.42**, **II.43**, **II.44**, **II.45**):



To a solution of amine (5 equiv.) in dichloromethane (0.5 M) was added bromide (1 equiv.) dropwise with stirring at room temperature for 3h. To the crude reaction mixture obtained after filtration and evaporation of the residual amine and solvent, were added dichloromethane (0.5 M) and ethyl-diisopropyl-amine (1 equiv.). To this solution was then added dropwise chloroacetyl chloride (1 equiv) at 0°C for 2h. To the crude reaction mixture extracted ($\text{H}_2\text{O}/\text{dichloromethane}$) and concentrated were added ethanol (1 M) and potassium *O*-ethylxanthogenate (1 equiv.), this reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. After extraction, the solvent was removed under reduced pressure and the crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (silica gel ; petroleum ether-diethyl ether) to afford **II.42** - **II.45** substrates.

II.42. Dithiocarbonic acid *O*-ethyl ester *S*-{[(2-methoxy-ethyl)-prop-2-ynyl-carbamoyl]-methyl} ester



General procedure for the formation of this alkyne-xanthate adduct, obtained as a yellow oil, as a 1:1.6 mixture of two rotamers.

Yield 57% (over the 3 steps)

R_f 0.3 (70:30 diethyl ether / petroleum ether).

Major rotamer :

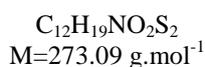
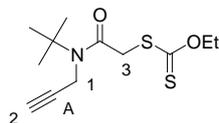
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.66 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 4.33 (d, 2H, *J* = 2.4 Hz, H-1), 4.24 (s, 2H, H-3), 3.77 (t, 2H, *J* = 5.4 Hz, H-4), 3.63 (t, 2H, *J* = 5.4 Hz, H-5), 3.38 (s, 3H, OCH₃), 2.25 (t, 1H, *J* = 2.4 Hz, H-2), 1.44 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃).

Mixture of rotamers :

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 214.38 (C=S), 167.43 (C=O), 82.93 (C-A), 72.82 (C-2), 71.58 (C-5), 70.82 (OCH₂CH₃), [59.50, 58.85 (OCH₃)], [47.56, 47.12 (C-4)], [39.79, 39.72 (C-3)], 35.66 (C-1), 14.12 (OCH₂CH₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 276 (M+H⁺).

II.43. Dithiocarbonic acid *S*-[(*tert*-butyl-prop-2-ynyl-carbamoyl)-methyl] ester *O*-ethyl ester



General procedure for the formation of this alkyne-xanthate adduct, obtained as a yellow solid.

Yield 55% (over the 3 steps)

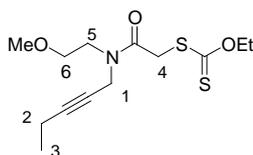
R_f 0.3 (80:20 diethyl ether / petroleum ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.66 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 4.25 (s, 2H, H-3), 4.19 (d, 2H, *J* = 2.4 Hz, H-1), 2.37 (t, 1H, *J* = 2.4 Hz, H-2), 1.52 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.44 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 214.40 (C=S), 167.32 (C=O), 80.43 (C-A), 73.22 (C-2), 70.78 (OCH₂CH₃), 59.28 (C(CH₃)₃), 42.89 (C-3), 35.46 (C-1), 28.98 (C(CH₃)₃), 14.22 (OCH₂CH₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 274 (M+H⁺).

II.44. Dithiocarbonic acid *O*-ethyl ester *S*-{[(2-methoxy-ethyl)-pent-2-ynyl-carbamoyl]-methyl} ester



$$M=303.10 \text{ g.mol}^{-1}$$

General procedure for the formation of this alkyne-xanthate adduct, obtained as a yellow oil, as a 1:1.5 mixture of two rotamers.

Yield 56% (over the 3 steps)

R_f 0.4 (60:40 diethyl ether / petroleum ether).

Major rotamer :

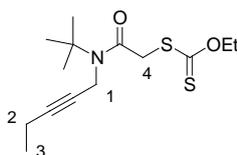
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.68 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 4.29 (s, 2H, H-4), 4.25 (t, 2H, *J* = 2.3 Hz, H-1), 3.66 (t, 2H, *J* = 5.4 Hz, H-5), 3.62 (t, 2H, *J* = 5.4 Hz, H-6), 3.38 (s, 3H, OCH₃), 2.26-2.23 (m, 2H, H-2), 1.44 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.16 (t, 3H, *J* = 6.3 Hz, H-3).

Mixture of rotamers :

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 214.40 (C=S), 166.57 (C=O), 85.58 (C_q), 74.30 (C_q), [71.52, 70.87 (C-6)], [70.79, 70.61 (OCH₂CH₃)], [59.59, 59.31 (OCH₃)], [47.05, 47.00 (C-5)], [40.20, 40.09 (C-4)], 35.90 (C-1), 14.20 (OCH₂CH₃), 14.15 (C-3), 12.81 (C-2).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 304 (M+H⁺).

II.45. Dithiocarbonic acid *S*-[(*tert*-butyl-pent-2-ynyl-carbamoyl)-methyl] ester *O*-ethyl ester



$$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}_2$$
$$M=301.12 \text{ g.mol}^{-1}$$

General procedure for the formation of this alkyne-xanthate adduct, obtained as a yellow solid.

Yield 58% (over the 3 steps)

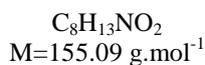
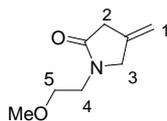
R_f 0.2 (80:20 diethyl ether / petroleum ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.66 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 4.27 (s, 2H, H-4), 4.13 (t, 2H, *J* = 2.1 Hz, H-1), 2.22 (tq, 2H, *J* = 2.1, 7.5 Hz, H-2), 1.50 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.44 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.15 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz, H-3).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 214.59 (C=S), 167.34 (C=O), 76.79 (C_q), 75.68 (C_q), 70.67 (OCH₂CH₃), 59.00 (C(CH₃)₃), 43.10 (C-4), 35.90 (C-1), 29.00 (C(CH₃)₃), 14.22 (OCH₂CH₃), 14.17 (C-3), 12.78 (C-2).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 302 (M+H⁺).

II.46. 1-(2-Methoxy-ethyl)-4-methylene-pyrrolidin-2-one



General procedure for this alkyne-xanthate cyclization under reductive conditions, using adduct **II.42**. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 60:40) gave **II.46** as a yellow oil.

Yield 45% (4h).

R_f 0.3 (60:40 diethyl ether / petroleum ether).

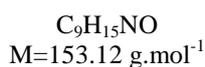
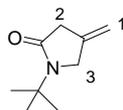
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.15 (pent., 2H, *J* = 2.3 Hz, H-1), 4.16-4.12 (m, 2H, H-3), 3.57-3.53 (m, 4H, H-4 & H-5), 3.37 (s, 3H, OCH₃), 3.16-3.12 (m, 2H, H-2).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.32 (C=O), 137.71 (C_q), 109.39 (C-1), 71.29 (C-5), 59.15 (OCH₃), 54.60 (C-3), 42.63 (C-4), 37.77 (C-2).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 156 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 2935, 1586, 1176, 1043 cm⁻¹.

II.47. 1-tert-Butyl-4-methylene-pyrrolidin-2-one



General procedure for this alkyne-xanthate cyclization under reductive conditions, using adduct **II.43**. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 50:50) gave **II.47** as a yellow oil.

Yield 45% (4h).

R_f 0.4 (60:40 diethyl ether / petroleum ether).

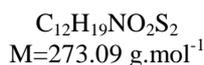
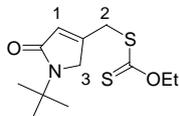
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.03 (pent., 2H, *J* = 2.5 Hz, H-1), 4.12-4.10 (m, 2H, H-3), 3.13-3.11 (m, 2H, H-2), 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.40 (C=O), 137.87 (C_q), 108.83 (C-1), 54.51 (C(CH₃)₃), 52.04 (C-3), 39.79 (C-2), 28.08 (C(CH₃)₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 154 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 2942, 1654, 1234, 1056 cm⁻¹.

II.48. Dithiocarbonic acid *S*-(1-*tert*-butyl-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-3-ylmethyl) ester *O*-ethyl ester



General procedure for this alkyne-xanthate cyclization under reductive conditions, using adduct **II.43**. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 5:95) gave **II.48**, a side product obtained with **II.47** as a yellow oil.

Yield 8% (4h).

R_f 0.2 (90:10 diethyl ether / petroleum ether).

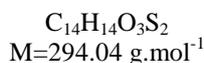
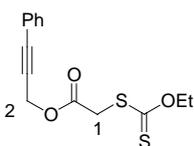
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.02 (s, 1H, H-1), 4.68 (q, 2H, $J = 7.1 \text{ Hz}$, OCH₂CH₃), 4.10 (s, 2H, H-2), 4.02 (s, 2H, H-3), 1.43 (t, 3H, $J = 7.1 \text{ Hz}$, OCH₂CH₃), 1.30 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 213.18 (C=S), 171.59 (C=O), 151.83 (Cq), 127.52 (C-1), 71.19 (OCH₂CH₃), 54.42 (C(CH₃)₃), 52.72 (C-3), 34.74 (C-2), 28.81 (C(CH₃)₃), 14.21 (OCH₂CH₃).

MS (DI, CI NH₃) m/z 274 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3034, 2935, 1664, 1175, 1049 cm⁻¹.

II.49. Ethoxythiocarbonylsulfanyl-acetic acid 3-phenyl-prop-2-ynyl ester



To a solution of 3-phenyl-prop-2-yn-1-ol and triethylamine (1 equiv.) in dichloromethane (0.3 M) was added dropwise chloroacetyl chloride at room temperature for 2h. After filtration and evaporation of the solvent, the crude reaction mixture was dissolved in acetone (1 M), followed by addition of potassium *O*-ethylxanthogenate (1 equiv.). This reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. After extraction, the solvent was removed under reduced pressure and the crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (silica gel ; petroleum ether-ethyl acetate) to afford **II.49** as a yellowish oil.

Yield 45% (overall yield).

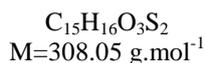
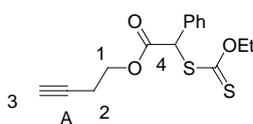
R_f 0.3 (50:50 petroleum ether / ethyl acetate).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.49-7.47 (m, 2H, Har), 7.38-7.33 (m, 3H, Har), 5.02 (s, 2H, H-2), 4.67 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 4.01 (s, 2H, H-1), 1.45 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 214.20 (C=S), 167.84 (C=O), 133.32 (C_{qar}), 132.33 (CH_{ar}), 129.32 (CH_{ar}), 128.75 (CH_{ar}), 87.46 (C_q), 82.66 (C_q), 71.20 (OCH₂CH₃), 54.54 (C-2), 38.07 (C-1), 14.11 (OCH₂CH₃)

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 295 (M+H⁺).

II.51. Ethoxythiocarbonylsulfanyl-phenyl-acetic acid but-3-ynyl ester



To a solution of but-3-yn-1-ol and triethylamine (1 equiv.) in dichloromethane (0.3 M) was added dropwise chloro-phenyl-acetyl chloride at room temperature for 2h. After filtration and evaporation of the solvent, the crude reaction mixture was dissolved in acetone (1 M), followed by addition of potassium *O*-ethylxanthogenate (1 equiv.). This reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. After extraction, the solvent was removed under reduced pressure and the crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (silica gel ; petroleum ether-ethyl acetate) to afford **II.51** as a yellow oil.

Yield 82% (overall yield).

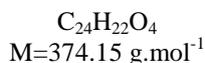
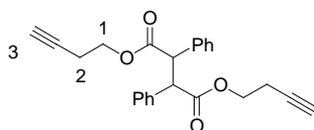
R_f 0.3 (40:60 petroleum ether / ethyl acetate).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.44-7.36 (m, 5H, Har), 5.48 (s, 1H, H-4), 4.66 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 4.33-4.25 (m, 2H, H-1), 2.53 (dt, 2H, *J* = 2.6, 6.9 Hz, H-2), 1.97 (t, 1H, *J* = 2.6 Hz, H-3), 1.43 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 212.09 (C=S), 169.56 (C=O), 133.32 (C_{qar}), 129.45 (CH_{ar}), 129.29 (CH_{ar}), 129.09 (CH_{ar}), 79.90 (C-A), 70.78 (OCH₂CH₃), 70.57 (C-3), 64.02 (C-1), 57.32 (C-4), 19.23 (C-2), 14.11 (OCH₂CH₃)

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 310 (M+H⁺).

II.53. 2,3-Diphenyl-succinic acid dibut-3-ynyl ester



General procedure for this alkyne-xanthate cyclization under reductive conditions, using adduct **II.51**. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 60:40) gave **II.53** as a yellow oil.

Yield 60% (6h Δ or 15 min under microwaves : same results).

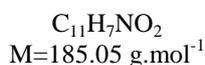
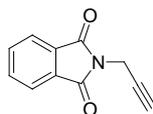
R_f 0.3 (40:60 diethyl ether / petroleum ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.35-7.33 (m, 2H, Har), 7.30-7.27 (m, 3H, Har), 7.19-7.14 (m, 3H, Har), 7.06-7.03 (m, 2H, Har), 4.44 (s, 1H, PhCH), 4.29 (s, 1H, PhCH), 4.28-4.26 (m, 1H, H-1), 4.22-4.18 (m, 1H, H-1), 4.03-3.99 (m, 1H, H-1), 3.89-3.86 (m, 1H, H-1), 2.52 (dt, 2H, $J = 2.7, 7.1$ Hz, H-2), 2.39 (dt, 2H, $J = 2.7, 7.1$ Hz, H-2), 1.93 (t, 1H, $J = 2.7$ Hz, H-3), 1.86 (t, 1H, $J = 2.7$ Hz, H-3).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.19 (C=O), 171.44 (C=O), 136.36 (C_{qar}), 135.75 (C_{qar}), 129.16 (CH_{ar}), 128.94 (CH_{ar}), 128.89 (CH_{ar}), 128.78 (CH_{ar}), 128.49 (CH_{ar}), 127.92 (CH_{ar}), 80.02 (C_q), 79.99 (C_q), 70.39 (C-3), 70.28 (C-3), 63.16 (C-1), 62.76 (C-1), 55.35 (PhCH), 55.07 (PhCH), 25.74 (C-2), 25.10 (C-2).

MS (DI, CI NH₃) m/z 375 (M+H⁺).

II.54. 2-Prop-2-ynyl-isoindole-1,3-dione



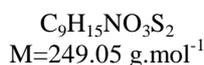
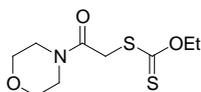
To a solution of potassium phthalimide (1 equiv.) in toluene (0.3 M) were added 3-bromo-propyne (1 equiv.) and TEBA (5% mol.). This reaction mixture was heated at 80°C for 3h. After extraction and concentration **II.54** was obtained as a white solid.

Yield 85%.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.90 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, Har), 7.85 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, Har), 4.48 (d, 2H, $J = 2.5$ Hz, CH₂), 2.25 (t, 1H, $J = 2.5$ Hz, CH).

MS (DI, CI NH₃) m/z 186 (M+H⁺).

II.55. Dithiocarbonic acid *O*-ethyl ester *S*-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl) ester



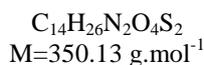
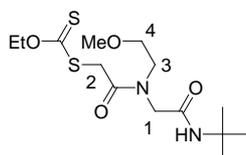
To a solution of morpholine (1 equiv.) in dichloromethane (0.3 M) were added triethylamine (1 equiv.) and chloroacetyl chloride (1 equiv) at 0°C for 2h. To the crude reaction mixture extracted and concentrated were added methanol (1 M) and potassium *O*-ethylxanthogenate (1 equiv.), this reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. After extraction, the solvent was removed under reduced pressure to afford **II.55** as a yellow oil.

Yield 85%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.68 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 4.12 (s, 2H, CH_2), 3.75-3.50 (m, 8H, H_{morpho}), 1.45 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3).

MS (DI, CI NH_3) m/z 250 ($\text{M}+\text{H}^+$).

II.56. Dithiocarbonic acid *S*-{[(*tert*-butylcarbamoyl-methyl)-(2-methoxy-ethyl)-carbamoyl]-methyl} ester *O*-ethyl ester



General procedure for this Ugi adduct. Purification by flash column chromatography (silica gel; dichloromethane-ethyl acetate, 50:50) gave **II.56** as a 1:3 mixture of two rotamers as a yellow oil.

Yield 80% (rt, 16h).

R_f 0.3 (50:50 dichloromethane / ethyl acetate).

Major rotamer :

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.24 (br s, 1H, NH), 4.67 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 4.25 (s, 2H, H-2), 3.97 (s, 2H, H-1), 3.75 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz, H-3), 3.59 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz, H-4), 3.36 (s, 3H, OCH_3), 1.44 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 1.34 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

Experimental section : chapter II

^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 214.50 (C=S), 170.02 (C=O), 168.72 (C=O), 71.14 (C-4), 70.18 (OCH₂CH₃), 59.55 (OCH₃), 51.85 (C(CH₃)₃), 53.15 (C-1), 50.32 (C-3), 39.44 (C-2), 29.06 (C(CH₃)₃), 14.20 (OCH₂CH₃)

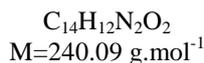
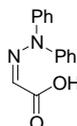
MS (DI, CI NH₃) m/z 352 (M+H⁺).

Experimental section

Chapter III

Chapter III

III.5. (Diphenylhydrazono)acetic Acid²³⁷



Glyoxilic acid monohydrate (1.84 g, 20 mmol) was added to a stirred solution of commercial diphenylhydrazine chlorhydrate (4.4 g, 20 mmol) in water (240 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h ; then, the precipitate was filtered off, washed with water and dried under oil-pump vacuum to afford (diphenylhydrazono)acetic acid (4.8 g, quantitative yield) as a grey powder.

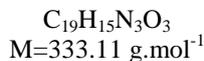
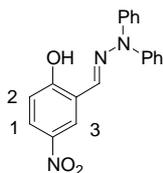
R_f 0.6 (70:30 diethyl ether / petroleum ether).

MP 201-203 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.65 (br s, 1H, OH), 7.55-7.44 (m, 4H, Har), 7.38-7.30 (m, 2H, Har), 7.21-7.18 (m, 4H, Har), 6.51 (s, 1H, N=CH).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 241 (M+H⁺), 258 (M+NH₄⁺).

III.6. 2-(Diphenyl-hydrazonomethyl)-4-nitro-phenol



To a solution of 2-hydroxy-5-nitro-benzaldehyde (835 mg, 5 mmol) in ethanol (5 mL) was added diphenylhydrazine chlorhydrate (1.1 g, 5 mmol) ; the reaction mixture was heated to 120 °C for 4 h, then the precipitate was filtered off, washed and dried under oil-pump vacuum to afford 1.7 g of a yellow solid **III.6** (quantitative yield).

R_f 0.5 (50:50 diethyl ether / petroleum ether).

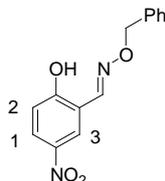
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 12.30 (br s, 1H, OH), 8.11 (dd, 1H, *J* = 2.7, 9.0 Hz, H-1), 7.94 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz, H-3), 7.51 (t, 4H, *J* = 7.9 Hz, Har), 7.36-7.30 (m, 3H, Har & N=CH), 7.16 (d, 4H, *J* = 7.9 Hz, Har), 7.08 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H-2).

²³⁷ Clive, D. L. J.; Zhang, J.; Subedi, R.; Bouétard, V.; Hiebert, S.; Ewanuk, R. *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 1233

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 162.65 (C(OH)), 150.94 (N=CH), 142.34 (Cqar), 137.50 (Cqar), 130.73 (CHar), 126.30 (CHar), 125.83 (CHar), 125.83 (CHar), 125.50 (CHar), 122.92 (CHar), 117.53 (CHar).

MS (DI, CI NH_3) m/z 334 ($\text{M}+\text{H}^+$).

III.7. 2-Hydroxy-5-nitro-benzaldehyde *O*-benzyl-oxime



$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$
 $M=272.08 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

To a solution of 2-hydroxy-5-nitro-benzaldehyde (835 mg, 5 mmol) in ethanol (5 mL) was added benzylhydroxylamine (798 mg, 5 mmol); the reaction mixture was heated to 60 °C for 15 h, then the precipitate was filtered off, washed and dried under oil-pump vacuum to afford 1.4 g of a yellow-brown solid **III.7** (quantitative yield).

R_f 0.4 (50:50 diethyl ether / petroleum ether).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10.67 (br s, 1H, OH), 8.29 (s, 1H, N=CH), 8.20-8.13 (m, 2H, H-1 & H-3), 7.45-7.41 (m, 5H, Har), 7.06 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, H-2), 5.23 (s, 2H, CH_2).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 163.05 (C(OH)), 150.59 (N=CH), 141.02 (Cqar), 136.25 (Cqar), 129.20 (CHar), 129.16 (CHar), 129.14 (CHar), 127.13 (CHar), 117.99 (CHar), 116.74 (CHar), 76.50 (CH_2).

MS (DI, CI NH_3) m/z 273 ($\text{M}+\text{H}^+$), 290 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

UGI & UGI-SMILES SUBSTRATES:

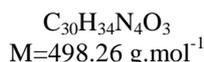
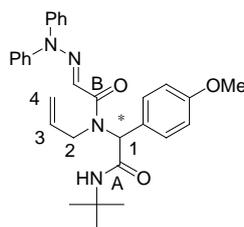
General procedure for the synthesis of Ugi adducts:

To a 1 M solution of aldehyde (1 mmol) in methanol were added successively 1 equiv. of amine, 1 equiv. of (diphenylhydrazono)acetic acid and 1 equiv. of isocyanide. The resulting mixture was stirred at room temperature until completion of starting materials (TLC). The solvent was removed under reduced pressure and the crude reaction mixture was purified by flash column chromatography on silica gel.

General procedure for the synthesis of Ugi-Smiles adducts:

To a 1 M solution of aldehyde (1 mmol) in toluene were added successively 1 equiv. of amine, 1 equiv. of 2-(Diphenyl-hydrazonomethyl)-4-nitro-phenol (or 2-Hydroxy-5-nitro-benzaldehyde *O*-benzyl-oxime) and 1 equiv. of isocyanide. The resulting mixture was stirred at 90°C until completion of starting materials (TLC). The solvent was removed under reduced pressure and the crude reaction mixture was purified by flash column chromatography on silica gel.

III.8. 2-{Allyl-[2-(diphenyl-hydrazono)-acetyl]-amino}-N-tert-butyl-2-(4-methoxy-phenyl)-acetamide



General procedure : To a solution of allylamine (75 μL , 1 mmol, 1 equiv.) in methanol (1mL) were added p-anisaldehyde (122 μL , 1 mmol, 1 equiv.), (diphenylhydrazono)acetic acid (240 mg, 1 mmol, 1 equiv.) and tert-butylisocyanide (113 μL , 1 mmol, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 16h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and purified by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 30:70) to afford **III.8** as a yellow solid (349 mg, 70% yield).

Yield 70% (rt, 16h).

R_f 0.3 (80:20 diethyl ether / petroleum ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.43-7.28 (m, 10H, Har), 7.24 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, Har), 6.87 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, Har), 6.84 (br s, 1H, N=CH), 6.12 (br s, 1H, NH), 5.78 (br s, 1H, H-1), 5.26-5.24 (m, 1H, H-3), 4.72 (br d, 1H, $J = 10.6$ Hz, H-4cis), 4.45 (br d, 1H, $J = 15.9$ Hz, H-4trans), 3.98 (br d, 2H, $J = 5.3$ Hz, H-2), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 1.32 (s, 9H, C(CH₃)₃).

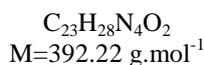
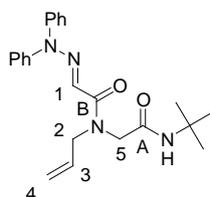
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 169.50 (C=O-A), 165.70 (C=O-B), 159.93 (Cqar), 142.86 (Cqar), 135.53 (CHar), 131.27 (C-3), 130.28 (CHar), 127.98 (Cqar), 127.44 (CHar), 126.06 (CHar), 124.44 (N=CH), 122.96 (CHar), 116.74 (C-4), 61.32 (C-1), 55.67 (OCH₃), 52.02 (C(CH₃)₃), 48.92 (C-2), 29.05 (C(CH₃)₃).

MS (DI, CI NH₃) m/z 499 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3120, 2946, 1685, 1352 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 498.2631, Found 498.2625.

III.9. N-Allyl-N-(tert-butylcarbamoyl-methyl)-2-(diphenyl-hydrazono)-acetamide



General procedure for this Ugi adduct. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 20:80) gave **III.9** as a yellow oil as a 1:2 mixture of two rotamers.

Yield 70% (rt, 16h).

R_f 0.3 (80:20 diethyl ether / petroleum ether).

Major rotamer:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.41 (t, 4H, *J* = 7.7 Hz, Har), 7.23 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, Har), 7.13-7.11 (m, 4H, Har), 6.69 (br s, 1H, H-1), 5.83-5.80 (m, 1H, H-3), 5.20 (br d, 1H, *J* = 9.6 Hz, H-4cis), 5.11 (br d, 1H, *J* = 15.9 Hz, H-4trans), 4.28 (br s, 2H, H-5), 4.05 (br d, 2H, *J* = 5.2 Hz, H-2), 1.32 (s, 9H, C(CH₃)₃).

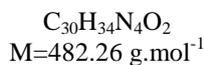
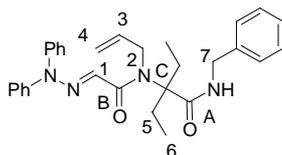
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 171.56 (C=O-A), 168.70 (C=O-B), 142.52 (Cqar), 135.67 (C-3), 130.44 (CHar), 127.48 (N=CH), 126.27 (CHar), 122.94 (CHar), 118.00 (C-4), 52.70 (C-2), 51.59 (C(CH₃)₃), 51.15 (C-5), 29.10 (C(CH₃)₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 393 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 2995, 1656, 1233 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 392.2212, Found 392.2205.

III.10. 2-{Allyl-[2-(diphenyl-hydrazono)-acetyl]-amino}-*N*-benzyl-2-ethyl-butamide



General procedure for this Ugi adduct. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 20:80) gave **III.10** as a yellow oil.

Yield 30% (rt, 3d).

R_f 0.2 (70:30 diethyl ether / petroleum ether).

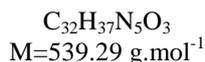
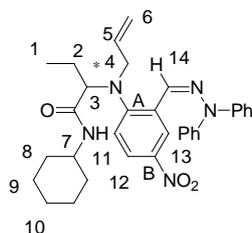
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.42 (t, 4H, *J* = 7.5 Hz, Har), 7.37-7.31 (m, 4H, Har), 7.28-7.22 (m, 3H, Har), 7.16 (d, 4H, *J* = 8.5 Hz, Har), 6.79 (s, 1H, H-1), 6.07 (t, 1H, *J* = 5.3 Hz, NH), 5.85 (tdd, 1H, *J* = 5.1, 10.4, 17.3 Hz, H-3), 5.19 (d, 1H, *J* = 17.3 Hz, H-4trans), 5.05 (d, 1H, *J* = 10.4 Hz, H-4cis), 4.48 (d, 2H, *J* = 5.3 Hz, H-7), 4.10 (d, 2H, *J* = 5.1 Hz, H-2), 2.22 (qd, 2H, *J* = 7.4, 14.7 Hz, H-5), 1.86 (qd, 2H, *J* = 7.4, 14.7 Hz, H-5), 0.87 (t, 6H, *J* = 7.4 Hz, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 174.05 (C=O-A), 166.01 (C=O-B), 142.88 (Cqar), 138.92 (Cqar), 136.42 (C-3), 136.06 (Cqar), 130.28 (CHar), 129.94 (C-1), 129.02 (CHar), 128.61 (CHar), 128.49 (CHar), 127.70 (CHar), 126.46 (CHar), 125.97 (CHar), 122.94 (CHar), 117.46 (C-4), 69.52 (Cq-C), 47.95 (C-2), 44.41 (C-7), 24.26 (C-5), 9.86 (C-6).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 483 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3210, 3032, 1675, 1250 cm⁻¹.

**III.11. 2-{Allyl-[2-(diphenyl-hydrazonomethyl)-4-nitro-phenyl]-amino}-N-cyclohexyl-butyr-
amide**



General procedure for this Ugi-smiles adduct. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-dichloromethane, 40:60) gave **III.11** as a yellow oil.

Yield 45% (90°C, 16h).

R_f 0.2 (60:40 dichloromethane / petroleum ether).

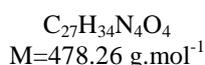
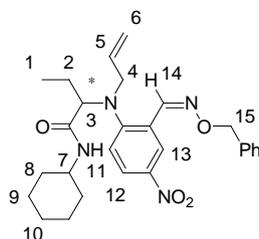
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.96 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz, H-13), 8.02 (dd, 1H, *J* = 2.8, 8.9 Hz, H-12), 7.49 (t, 4H, *J* = 7.9 Hz, Har), 7.42 (s, 1H, H-14), 7.28-7.24 (m, 6H, Har), 7.14 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, H-11), 5.48 (tdd, 1H, *J* = 5.1, 10.8, 16.7 Hz, H-5), 5.26 (br d, 1H, *J* = 8.3 Hz, NH), 5.02 (dd, 1H, *J* = 1.5, 10.8 Hz, H-6cis), 5.01 (dd, 1H, *J* = 1.5, 16.7 Hz, H-6trans), 3.76 (dd, 1H, *J* = 5.1, 15.3 Hz, H-4), 3.60-3.59 (m, 2H, H-4 & H-7), 3.40 (dd, 1H, *J* = 5.3, 8.3 Hz, H-3), 1.88-1.84 (m, 1H, H-2), 1.75-1.72 (m, 3H, H-8 & H-10), 1.59-1.56 (m, 1H, H-9), 1.55-1.52 (m, 1H, H-8), 1.44-1.39 (m, 1H, H-2), 1.32-1.27 (m, 2H, H-9), 1.10-1.08 (m, 1H, H-9), 0.88-0.85 (m, 1H, H-8), 0.82 (m, 1H, H-8), 0.70 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, H-1).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 169.32 (C=O), 153.31 (C_{qar}-A), 144.22 (C_{qar}), 143.61 (C_{qar}), 133.80 (C-5), 132.13 (C_{qar}), 132.11 (C_{qar}), 130.61 (CH_{ar}), 130.54 (C-14), 125.63 (CH_{ar}), 123.82 (CH_{ar}), 123.00 (C-11), 122.81 (C-12), 122.71 (C-13), 118.70 (C-6), 68.92 (C-3), 51.50 (C-4), 48.33 (C-7), 33.71 (C-8), 33.10 (C-8), 25.72 (C-9), 25.11 (C-9 & C-10), 23.63 (C-2), 10.92 (C-1).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 540 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3304, 2875, 1570 cm⁻¹.

**III.12. 2-{Allyl-[2-(benzyloxyimino-methyl)-4-nitro-phenyl]-amino}-N-cyclohexyl-butyr-
amide**



General procedure for this Ugi-smiles adduct. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-dichloromethane, 20:80) gave **III.12** as a yellow oil.

Yield 41% (90°C, 16h).

R_f 0.3 (dichloromethane).

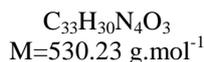
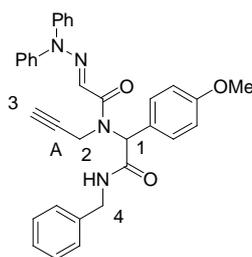
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.59 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz, H-13), 8.38 (s, 1H, H-14), 8.13 (dd, 1H, *J* = 2.8, 8.9 Hz, H-12), 7.50-7.20 (m, 5H, Har), 7.21 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, H-11), 5.74 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, NH), 5.65 (tdd, 1H, *J* = 5.9, 11.1, 16.8 Hz, H-5), 5.27 (s, 2H, H-15), 5.15 (dd, 1H, *J* = 0.9, 16.8 Hz, H-6trans), 5.12 (dd, 1H, *J* = 0.9, 11.1 Hz, H-6cis), 3.92 (dd, 1H, *J* = 5.9, 16.3 Hz, H-4), 3.90 (dd, 1H, *J* = 5.9, 16.3 Hz, H-4), 3.72-3.70 (m, 1H, H-7), 3.56 (t, 1H, *J* = 7.1 Hz, H-3), 2.02-1.93 (m, 1H, H-2), 1.85-1.72 (m, 3H, H-2 & H-8), 1.65-1.56 (m, 4H, H-9 & H-10), 1.32-1.24 (m, 2H, H-9), 0.99-0.94 (m, 2H, H-8), 0.87 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H-1).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 171.64 (C=O), 154.67 (C_{qar}), 146.12 (C-14), 143.30 (C_{qar}), 137.38 (CHar), 133.99 (C_{qar}), 133.59 (C-5), 129.08 (CHar), 128.90 (CHar), 125.08 (CHar), 124.89 (CHar), 123.01 (CHar), 121.53 (C_{qar}), 118.98 (C-6), 77.19 (C-15), 70.51 (C-3), 50.79 (C-4), 49.72 (C-7), 33.98 (C-8), 33.53 (C-8), 25.71 (C-9), 25.53 (C-9), 25.11 (C-10), 23.72 (C-2), 11.54 (C-1).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 479 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3310, 1582, 1516 cm⁻¹.

III.13. N-Benzyl-2-{[2-(diphenyl-hydrazono)-acetyl]-prop-2-ynyl-amino}-2-(4-methoxy-phenyl)-acetamide



General procedure for this Ugi adduct. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 40:60) gave **III.13** as a yellow oil.

Yield 65% (rt, 16h).

R_f 0.6 (diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.45-7.36 (m, 5H, Har), 7.30-7.25 (m, 8H, Har), 7.18-7.16 (m, 4H, Har), 6.87-6.83 (m, 3H, Har & N=CH), 6.74 (s, 1H, H-1), 6.28 (br s, 1H, NH), 4.51 (d, 2H, *J* = 5.2 Hz, H-4), 4.30 (br s, 2H, H-2), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 1.65 (br s, 1H, H-3).

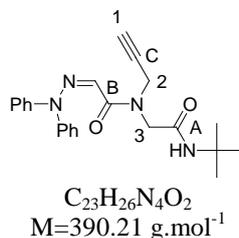
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 170.02 (C=O), 165.88 (C=O), 160.13 (C_{qar}), 142.63 (C_{qar}), 138.33 (C_{qar}), 131.37 (C_{qar}), 130.35 (CHar), 129.02 (CHar), 128.23 (CHar), 127.80 (CHar), 126.84 (N=CH), 126.27 (CHar), 125.97 (CHar), 123.00 (CHar), 114.56 (CHar), 80.44 (C_{q-A}), 72.19 (C-3), 55.70 (OCH₃), 60.81 (C-1), 44.09 (C-4), 38.31 (C-2).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 531 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3315, 2871, 1625, 1230 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 530.2318, Found 530.2322.

III.14. *N*-(*tert*-Butylcarbamoyl-methyl)-2-(diphenyl-hydrazono)-*N*-prop-2-ynyl-acetamide



General procedure for this Ugi adduct. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 40:60) gave **III.14** as a yellow oil as a 1:1 mixture of two rotamers.

Yield 60% (rt, 16h).

R_f 0.5 (diethyl ether).

Rotamer 1:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.44-7.40 (m, 4H, Har), 7.26-7.23 (m, 6H, Har), 6.66 (br s, 1H, N=CH), 6.15 (br s, 1H, NH), 4.66 (br s, 1H, H-2), 4.42 (br s, 1H, H-3), 4.28 (br s, 1H, H-2), 4.07 (br s, 1H, H-3), 2.33 (br s, 1H, H-1), 1.33 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 171.58 (C=O-A), 168.04 (C=O-B), 142.34 (C_qar), 130.75 (CHar), 130.48 (CHar), 128.32 (CHar), 127.82 (N=CH), 126.41 (CHar), 125.93 (CHar), 122.93 (CHar), 79.55 (C_q-C), 73.45 (C-1), 53.64 (C-3), 52.07 (C(CH₃)₃), 40.34 (C-2), 29.11 (C(CH₃)₃).

Rotamer 2:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.44-7.40 (m, 4H, Har), 7.26-7.23 (m, 6H, Har), 6.66 (br s, 1H, N=CH), 6.11 (br s, 1H, NH), 4.66 (br s, 1H, H-2), 4.42 (br s, 1H, H-3), 4.28 (br s, 1H, H-2), 4.07 (br s, 1H, H-3), 2.31 (br s, 1H, H-1), 1.33 (s, 9H, C(CH₃)₃).

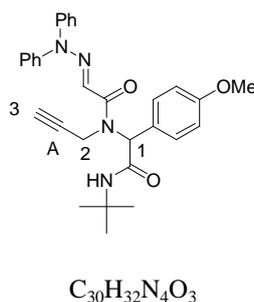
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 171.58 (C=O-A), 165.86 (C=O-B), 142.34 (C_qar), 130.75 (CHar), 130.48 (CHar), 128.32 (CHar), 127.82 (N=CH), 126.41 (CHar), 125.93 (CHar), 122.93 (CHar), 79.55 (C_q-C), 73.45 (C-1), 52.07 (C(CH₃)₃), 52.01 (C-3), 38.00 (C-2), 29.11 (C(CH₃)₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 391 (M+H⁺), 404 (M+NH₄⁺).

I.R. (thin film) 3308, 2910, 1669, 1580 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 390.2056, Found 390.2050.

III.15. *N*-*tert*-Butyl-2-{[2-(diphenyl-hydrazono)-acetyl]-prop-2-ynyl-amino}-2-(4-methoxy-phenyl)-acetamide



$$M=496.25 \text{ g.mol}^{-1}$$

General procedure for this Ugi adduct. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 40:60) gave **III.15** as a white solid.

Yield 81% (rt, 16h).

R_f 0.6 (diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.44 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, Har), 7.34-7.21 (m, 11H, Har & N=CH), 6.90 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, Har), 6.12 (s, 1H, H-1), 5.87 (br s, 1H, NH), 4.27 (br s, 2H, H-2), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 1.60 (br s, 1H, H-3), 1.33 (s, 9H, C(CH₃)₃).

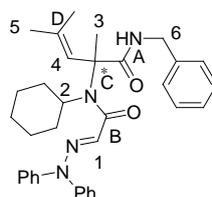
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 169.25 (C=O), 165.25 (C=O), 160.05 (Cqar), 142.65 (Cqar), 131.31 (Cqar), 130.34 (CHar), 127.25 ((N=CH), 126.22 (CHar), 123.06 (CHar), 123.02 (CHar), 114.54 (CHar), 80.69 (Cq-A), 71.96 (C-3), 55.71 (OCH₃), 53.86 (C-1), 52.24 (C(CH₃)₃), 40.32 (C-2), 29.07 (C(CH₃)₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 497 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3312, 1670, 1525, 1235 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 496.2474, Found 496.2482.

III.16. 2-{Cyclohexyl-[2-(diphenyl-hydrazono)-acetyl]-amino}-2,4-dimethyl-pent-3-enoic acid benzylamide



$$\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2$$
$$M=536.31 \text{ g.mol}^{-1}$$

General procedure for this Ugi adduct. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 20:80) gave **III.16** as a yellow oil.

Yield 25% (rt, 3d).

R_f 0.3 (70:30 diethyl ether / petroleum ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.53-7.42 (m, 4H, Har), 7.35-7.19 (m, 12H, Har & H-4), 6.84 (s, 1H, H-1), 6.34 (t, 1H, *J* = 5.6 Hz, NH), 4.45 (d, 2H, *J* = 5.6 Hz, H-6), 3.27 (tt, 1H, *J* = 3.2, 12.3 Hz, H-2), 1.76-1.69 (m, 4H, CH_{2Cy}), 1.56 (s, 6H, H-5), 1.45 (s, 3H, H-3), 1.31-1.23 (m, 6H, CH_{2Cy}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 175.28(C=O-A), 167.31 (C=O-B), 142.94 (Cqar), 139.23 (Cqar), 136.02 (Cq-D), 130.33 (CHar), 129.86 (CHar), 129.58 (C-1), 128.98 (CHar), 128.26 (CHar), 127.62 (CHar), 126.05 (CHar), 122.97 (CHar), 64.55 (Cq-C), 57.05 (C-2), 44.23 (C-6), 34.31 (CH_{2Cy}), 30.12 (C-3), 27.36 (CH_{2Cy}), 25.72 (C-5), 25.66 (CH_{2Cy}).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 537 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3289, 1676, 1588, 1235, 1143 cm⁻¹.

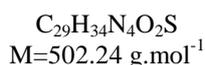
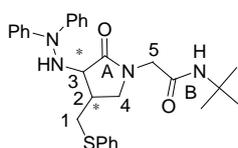
RADICAL CYCLIZATION REACTIONS :

General procedure for the PhSH radical cyclization:

To a degassed solution of the Ugi adduct (usually 0.100 mmol) in toluene (1 mL) were added thiophenol (10 μ L, 1 equiv.) and AIBN (2 mg, 10% mol) under argon, the reaction mixture was heated at 90°C.

Additional portions of 5 % of AIBN were added every 90 min until starting material was totally consumed (after heating for 5-9h). Then, the crude reaction mixture was cooled to room temperature, concentrated under reduced pressure and purified by flash column chromatography on silica gel.

III.17. *N-tert-Butyl-2-[3-(*N,N'*-diphenyl-hydrazino)-2-oxo-4-phenylsulfanylmethyl-pyrrolidin-1-yl]-acetamide*



General procedure for the PhSH radical cyclization. Purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-ethyl acetate, 30:70) gave **III.17** as a yellow oil as a 1:2.8 mixture of two diastereomers.

Yield 83% (90°C, 6h).

R_f 0.7 (70:30 ethyl acetate / petroleum ether).

Diastereomer 1:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.35-7.30 (m, 4H, Har), 7.28-7.12 (m, 8H, Har), 7.10-7.04 (m, 3H, Har), 5.74 (br s, 1H, NH amide), 4.80 (br s, 1H, NH hydrazine), 3.95-3.90 (m, 2H, H-4), 3.91-3.90 (m, 1H, H-3), 3.62-3.60 (m, 2H, H-5), 3.48-3.47 (m, 1H, H-1), 2.71-2.70 (m, 1H, H-2), 2.68-2.67 (m, 1H, H-1), 1.30 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.70 (C=O-A), 166.79 (C=O-B), 147.63 (Cqar), 135.06 (Cqar), 129.85 (CHar), 129.49 (CHar), 129.17 (CHar), 126.30 (CHar), 123.29 (CHar), 120.79 (CHar), 60.85 (C-3), 52.05 (C(CH₃)₃), 49.84 (C-5), 47.78 (C-4), 36.92 (C-2), 32.36 (C-1), 29.15 (C(CH₃)₃).

Diastereomer 2:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.35-7.30 (m, 4H, Har), 7.28-7.12 (m, 8H, Har), 7.10-7.04 (m, 3H, Har), 5.73 (br s, 1H, NH amide), 4.60 (br s, 1H, NH hydrazine), 3.95-3.90 (m, 2H, H-4), 3.70-3.69 (m, 1H, H-3), 3.68-3.67 (m, 1H, H-5), 3.61-3.60 (m, 1H, H-1), 3.32-3.31 (m, 1H, H-5), 2.72-2.71 (m, 1H, H-2), 2.74-2.73 (m, 1H, H-1), 1.30 (s, 9H, C(CH₃)₃).

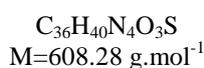
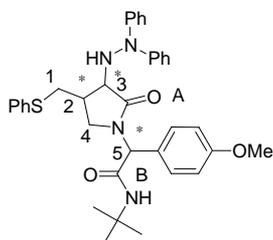
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.87 (C=O-A), 166.79 (C=O-B), 147.97 (Cqar), 135.78 (Cqar), 129.97 (CHar), 129.74 (CHar), 129.36 (CHar), 126.81 (CHar), 123.80 (CHar), 121.34 (CHar), 62.79 (C-3), 52.08 (C(CH₃)₃), 51.21 (C-5), 47.83 (C-4), 40.79 (C-2), 36.71 (C-1), 29.15 (C(CH₃)₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 503 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3315, 1686, 1350 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 502.2402, Found 502.2397.

III.18. *N-tert-Butyl-2-[3-(*N,N'*-diphenyl-hydrazino)-2-oxo-4-phenylsulfanylmethyl-pyrrolidin-1-yl]-2-(4-methoxy-phenyl)-acetamide*



Purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether, 30:70) gave **III.18** as a yellow oil (26 mg, 59% yield), as a 1:2.8 mixture of two diastereomers.

Yield 59% (90°C, 8h).

Major diastereomer:

R_f 0.3 (70:30 diethyl ether / petroleum ether).

¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.33-7.25 (m, 6H, Har), 7.14-7.04 (m, 9H, Har), 6.95-6.90 (m, 4H, Har), 5.69 (s, 1H, H-5), 5.40 (br s, 1H, NH amide), 4.49 (br s, 1H, NH hydrazine), 3.96 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz, H-3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.68 (dd, 1H, $J = 5.8, 11.4$ Hz, H-4), 3.27-3.24 (m, 1H, H-1), 3.17 (br d, 1H, $J = 11.4$ Hz, H-4), 2.54-2.51 (m, 1H, H-2), 2.15-2.12 (m, 1H, H-1), 1.31 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

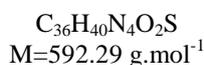
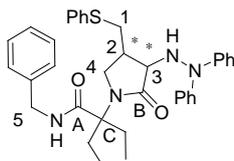
¹³C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 172.03 (C=O-A), 168.61 (C=O-B), 160.27 (Cqar), 148.03 (Cqar), 135.98 (Cqar), 130.63 (CHar), 129.77 (CHar), 129.18 (CHar), 129.04 (CHar), 126.70 (Cqar), 126.02 (CHar), 123.66 (CHar), 121.35 (CHar), 114.92 (CHar), 61.30 (C-3), 58.95 (C-5), 55.74 (OCH_3), 52.30 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 46.17 (C-4), 37.31 (C-2), 31.77 (C-1), 29.06 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

MS (DI, CI NH_3) m/z 609 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I.R. (thin film) 3308, 2940, 1662, 1267 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 608.2821, Found 608.2830.

III.19. *N-Benzyl-2-[3-(*N,N'*-diphenyl-hydrazino)-2-oxo-4-phenylsulfanylmethyl-pyrrolidin-1-yl]-2-ethyl-butamide*



General procedure for the PhSH radical cyclization. Purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether, 30:70) gave **III.19** as a yellow oil as a 1:1.2 mixture of two diastereomers.

Yield 72% (90°C, 8h).

R_f 0.4 (70:30 diethyl ether / petroleum ether).

Diastereomer 1:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.36-7.28 (m, 10H, Har), 7.18-7.15 (m, 8H, Har), 7.10-7.03 (m, 2H, Har), 6.30 (t, 1H, *J* = 5.4 Hz, NH amide), 4.77 (br s, 1H, NH hydrazine), 4.48 (dd, 2H, *J* = 5.4, 8.1 Hz, H-5), 3.78 (dd, 1H, *J* = 7.4, 10.1 Hz, H-4), 3.66 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, H-3), 3.52 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, H-1), 3.21 (dd, 1H, *J* = 7.4, 10.1 Hz, H-4), 2.72-2.70 (m, 2H, H-1 & H-2), 2.22-2.18 (m, 2H, CH₂CH₃), 2.02-1.95 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.93-1.83 (m, 1H, CH₂CH₃), 0.89 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, CH₂CH₃), 0.84 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, CH₂CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.87 (C=O-A), 172.61 (C=O-B), 148.03 (Cqar), 138.64 (Cqar), 135.86 (Cqar), 129.82 (CHar), 129.49 (CHar), 129.11 (CHar), 128.32 (CHar), 127.86 (CHar), 126.73 (CHar), 126.28 (CHar), 123.72 (CHar), 123.24 (CHar), 67.18 (Cq-C), 63.26 (C-3), 49.50 (C-4), 44.32 (C-5), 40.87 (C-2), 36.67 (C-1), 24.96 (CH₂CH₃), 24.70 (CH₂CH₃), 8.55 (CH₂CH₃), 8.47 (CH₂CH₃).

Diastereomer 2:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.36-7.28 (m, 10H, Har), 7.18-7.15 (m, 8H, Har), 7.10-7.03 (m, 2H, Har), 6.25 (t, 1H, *J* = 5.4 Hz, NH amide), 4.75 (br s, 1H, NH hydrazine), 4.48 (dd, 2H, *J* = 5.4, 8.1 Hz, H-5), 3.84 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz, H-3), 3.75 (br d, 1H, *J* = 10.1 Hz, H-4), 3.47 (dd, 1H, *J* = 5.3, 10.1 Hz, H-4), 3.40 (br d, 1H, *J* = 11.2 Hz, H-1), 2.70-2.67 (m, 2H, H-1 & H-2), 2.22-2.18 (m, 2H, CH₂CH₃), 2.02-1.95 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.93-1.83 (m, 1H, CH₂CH₃), 0.89 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, CH₂CH₃), 0.84 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, CH₂CH₃).

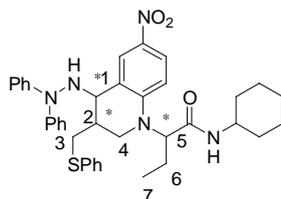
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.70 (C=O-A), 172.61 (C=O-B), 148.03 (Cqar), 138.60 (Cqar), 135.22 (Cqar), 129.72 (CHar), 129.35 (CHar), 129.11 (CHar), 128.39 (CHar), 127.86 (CHar), 126.73 (CHar), 126.28 (CHar), 123.72 (CHar), 123.24 (CHar), 66.82 (Cq-C), 61.15 (C-3), 47.95 (C-4), 44.32 (C-5), 40.87 (C-2), 32.50 (C-1), 24.96 (CH₂CH₃), 24.70 (CH₂CH₃), 8.55 (CH₂CH₃), 8.47 (CH₂CH₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 593 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3306, 2872, 1585, 1271 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 592.2872, Found 592.2880.

III.20. N-Cyclohexyl-2-[4-(*N,N'*-diphenyl-hydrazino)-6-nitro-3-phenylsulfanylmethyl-3,4-dihydro-2*H*-quinolin-1-yl]-butyramide



C₃₈H₄₃N₅O₃S
M=649.31 g.mol⁻¹

General procedure for the PhSH radical cyclization. Purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether, 30:70) gave **III.20** as a yellow oil as a 1:2.5:4.8 mixture of

three diastereomers (over the 4 possible). This ratio, referring to diastereomeric products, is determined from ^1H NMR integration of C(O)NH protons in the inseparable mixture of diastereomers.

Yield 55% (90°C, 5h).

R_f 0.4 (70:30 diethyl ether / petroleum ether).

Major diastereomer:

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.03-7.98 (m, 2H, Har), 7.73 (dd, 1H, $J = 2.6, 10.9$ Hz, Har), 7.39-6.65 (m, 16H, Har & NH hydrazine), 5.80 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, NH amide), 4.36-4.32 (m, 1H, H-1), 3.85-3.72 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.51-3.32 (m, 2H, H-4), 3.06-2.99 (m, 2H, H-3), 2.85-2.71 (m, 1H, H-5), 2.22-2.12 (m, 3H, H-6 & H-2), 1.88-1.55 (m, 6H, CH_2_{Cy}), 1.23-0.92 (m, 7H, H-7 & CH_2_{Cy}).

Mixture of diastereomers:

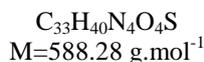
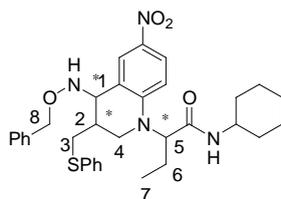
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ [169.55, 169.21, 168.92 (C=O)], [148.51, 148.48, 148.39 (Cqar)], [137.65, 137.54 (Cqar)], [135.84, 135.64, 135.53 (Cqar)], [130.08, 130.04, 130.01 (CHar)], [129.91, 129.87, 129.73, 129.68, 129.57, 129.53, 129.47 (CHar)], 128.12 (CHar), 127.61 (Cqar), [127.19, 127.05, 126.96, 126.78, 126.52, 126.18 (CHar)], [124.15, 123.91, 122.12, 121.78 (CHar)], 118.48 (Cqar), [57.29, 57.25, 57.23 (C-5)], [55.99, 55.69 (C-1)], [48.99, 48.76, 48.90 (CH_{Cy} , C-4)], [37.50, 37.35 (C-2)], [34.75, 34.03 (C-3)], [33.80, 33.51, 33.42, 33.33, 33.27, 33.23 (CH_2_{Cy})], [32.24, 32.16, 32.14 (C-6)], [25.69, 25.61, 25.18 (CH_2_{Cy})], [11.84, 11.73, 11.71 (C-7)].

MS (DI, CI NH_3) m/z 650 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I.R. (thin film) 3305, 1586, 1475 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 649.3087, Found 649.3082.

III.21. 2-(4-Benzyloxyamino-6-nitro-3-phenylsulfanylmethyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-N-cyclohexyl-butamide



General procedure for the PhSH radical cyclization. Purification by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether, 30:70) gave **III.21** as a yellow oil as a 1:1:1.3 mixture of three diastereomers (over the 4 possible). This ratio, referring to diastereomeric products, is determined from ^1H NMR integration of C(O)NH protons in the inseparable mixture of diastereomers.

Yield 50% (90°C, 8h).

R_f 0.3 (60:40 diethyl ether / petroleum ether).

Major diastereomer:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.15-7.96 (m, 2H, Har), 7.42-7.15 (m, 10H, Har), 6.65-6.56 (m, 1H, Har), 5.91 (br s, 1H, Bn(O)NH), 5.80 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, NH amide), 4.74-4.59 (m, 2H, H-8), 4.28-4.14 (m, 1H, H-1), 3.79-3.72 (m, 1H, CH_{Cy}), 3.40-3.29 (m, 2H, H-4), 2.99-2.85 (m, 2H, H-3), 2.65-2.57 (m, 1H, H-5), 2.29-2.15 (m, 3H, H-6 & H-2), 1.95-1.12 (m, 4H, CH_{2Cy}), 0.97-0.82 (m, 9H, H-7 & CH_{2Cy}).

Mixture of diastereomers:

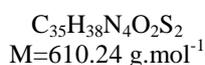
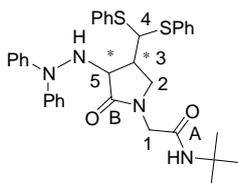
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ [169.21, 169.00 (C=O)], [137.25, 137.19, 137.18 (C_{qar})], [130.12, 129.60, 129.58, 129.44, 129.34, 129.19, 129.03, 128.99, 128.94, 128.87, 128.80, 128.65, 128.60, 127.28, 127.05 (CH_{ar})], [117.76, 117.72 (C_{qar})], [76.73, 76.72 (C-8)], [61.05, 61.01, 59.99 (C-5)], [59.32, 59.28 (C-1)], [48.87, 48.76 (CH_{Cy}, C-4)], [39.49, 39.42 (C-2)], [36.35, 36.32, 36.29 (C-3)], [33.49, 33.33, 33.24, 33.23 (CH_{2Cy})], [32.20, 32.15, 32.13 (C-6)], [25.75, 25.62, 25.17 (CH_{2Cy})], [11.93, 11.72, 11.69 (C-7)].

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 589 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3310, 1660, 1360 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 588.2770, Found 588.2765.

III.23. 2-[4-(Bis-phenylsulfanyl-methyl)-3-(*N',N'*-diphenyl-hydrazino)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-*N*-*tert*-butyl-acetamide



To the Ugi adduct **III.14** (124 mg, 0.318 mmol) in toluene (3 mL) was added thiophenol (90 μL, **3 equiv.**) and AIBN (5 mg, 10% mol), the mixture was heated at T=90°C.

When starting material was totally consumed (after total addition of 20 % of AIBN and heating for 5h), the crude mixture was cooled to room temperature, concentrated under reduced pressure and purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether-diethyl ether, 50:50) to afford **III.23** as a yellow oil (125 mg, 64% yield) as only one diastereomer.

Yield 64% (90°C, 5h).

R_f 0.4 (60:40 petroleum ether / diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.42-7.05 (m, 20H, Har), 6.34 (br s, 1H, NH amide), 5.25 (br s, 1H, NH hydrazine), 4.28 (dd, 1H, *J* = 3.8, 14.3 Hz, H-2), 4.13 (d, 1H, *J* = 15.5 Hz, H-1), 4.03 (br s, 1H, H-3), 3.71 (d, 1H, *J* = 15.5 Hz, H-1), 3.61 (br s, 1H, H-5), 3.43 (br s, 1H, H-4), 3.43-3.42 (m, 1H, H-2), 1.33 (s, 9H, C(CH₃)₃).

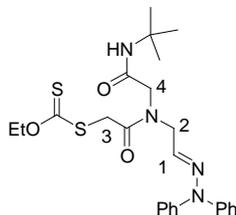
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 169.13 (C=O-B), 167.21 (C=O-A), 147.88 (C_{qar}), 133.16 (C_{qar}), 133.05 (CH_{ar}), 132.96 (CH_{ar}), 130.96 (CH_{ar}), 130.43 (CH_{ar}), 129.76 (CH_{ar}), 128.66 (CH_{ar}), 125.96 (CH_{ar}), 123.31 (CH_{ar}), 121.40 (CH_{ar}), 59.88 (C-5), 53.58 (C-1), 52.07 (C(CH₃)₃), 50.08 (C-3), 49.33 (C-2), 46.51 (C-4), 29.25 (C(CH₃)₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 501 (M-SPh⁺), 611 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3295, 2941, 1671, 1572 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 610.2436, Found 610.2432.

III.24. Dithiocarbonic acid *S*-((*tert*-butylcarbamoyl-methyl)-[2-(diphenyl-hydrazono)-ethyl]-carbamoyl)-methyl) ester *O*-ethyl ester



$C_{25}H_{32}N_4O_3S_2$
 $M=500.19 \text{ g.mol}^{-1}$

General procedure for the Ugi adduct using 2,2-dimethoxy-ethylamine, formaldehyde (a 40% aqu. solution), chloroacetic acid and *tert*-butylisocyanide in methanol. To this crude reaction was then added potassium *O*-ethylxanthogenate and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2h. To this resulting mixture were added water (water-methanol, 2:1), a catalytic quantity of HCl, and 1 equiv. of *N,N*-diphenylhydrazine. This reaction mixture was stirred at 60°C for 2h. Then the reaction mixture was extracted with AcOEt/NaHCO₃, and the solvent was removed under reduced pressure. The resulting crude reaction mixture was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether-ethyl acetate, 40:60) to afford **III.24** as a brown solid (52% overall yield).

Yield 52%

R_f 0.3 (60:40 petroleum ether / ethyl acetate).

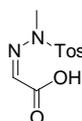
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.43-7.39 (m, 4H, Har), 7.21-7.15 (m, 2H, Har), 7.12-7.08 (m, 4H, Har), 6.46 (t, 1H, *J* = 4.5 Hz, H-1), 6.06 (br s, 1H, NH), 4.65 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, OCH₂), 4.38 (d, 2H, *J* = 4.5 Hz, H-2), 4.23 (s, 2H, H-3), 4.12 (s, 2H, H-4), 1.43 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, OCH₂CH₃), 1.28 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 214.71 (SC(S)OEt), 168.68 (C=O), 168.09 (C=O), 143.86 (Cqar), 143.55 (Cqar), 130.42 (C-1), 130.36 (CHar), 130.22 (CHar), 125.22 (CHar), 124.99 (CHar), 122.77 (CHar), 122.59 (CHar), 71.25 (OCH₂), 53.45 (C-3), 51.98 (C(CH₃)₃), 51.70 (C-2), 39.24 (C-4), 29.12 (C(CH₃)₃), 14.61 (OCH₂CH₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 501 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3271, 1670, 1235, 1150 cm⁻¹.

III.26. (*N*-Methyl-*N*-tosyl-hydrazono)-acetic acid



$C_{10}H_{12}N_2O_4S$
 $M=256.05 \text{ g.mol}^{-1}$

To a stirred solution of *N*-methyl-*N*-tosyl-hydrazine (4.0 g, 20 mmol, prepared from methyl-hydrazine and tosyl chloride in THF with 1 equiv of Et₃N) in methanol (200 mL) was added glyoxylic acid

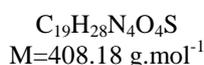
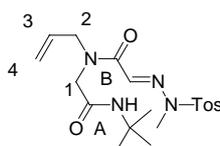
monohydrate (1.84 g, 20 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h ; then, the precipitate was filtered off to afford (*N*-Methyl-*N*-tosyl-hydrazono)-acetic acid (4.1 g, 80% yield) as a white powder.

R_f 0.7 (70:30 diethyl ether / petroleum ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10.31 (br s, 1H, OH), 7.72-7.69 (m, 2H, Har), 7.45-7.40 (m, 2H, Har), 6.42 (s, 1H, N=CH), 3.38 (s, 3H, NCH₃), 2.44 (s, 3H, Ph-CH₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 257 (M+H⁺).

III.27. *N*-Allyl-*N*-(*tert*-butylcarbamoyl-methyl)-2-[methyl-(4-tosyl)-hydrazono]-acetamide



General procedure for this Ugi adduct. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 20:80) gave **III.27** as a yellow oil as a 1:1 mixture of two rotamers.

Yield 80% (rt, 16h).

R_f 0.3 (diethyl ether).

Rotamer 1:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.66 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz, Har_αSO₂), 7.28 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz, Har_αCH₃), 6.92 (s, 1H, NCH), 6.11 (br s, 1H, NH), 5.82 (tdd, 1H, *J* = 5.2, 10.5, 15.9 Hz, H-3), 5.26 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz, H-4cis), 5.24 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz, H-4trans), 4.17-4.11 (m, 2H, H-2), 4.12 (s, 2H, H-1), 3.44 (s, 3H, NCH₃), 2.39 (s, 3H, tol-CH₃), 1.34 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 169.70 (C=O-A), 167.86 (C=O-B), 145.40 (Cqar), 135.87 (C-3), 131.44 (Cqar), 130.25 (N=CH), 129.32 (CHar), 127.93 (CHar), 118.92 (C-4), 53.07 (C-2), 51.98 (C(CH₃)₃), 51.31 (C-1), 32.67 (NCH₃), 29.14 (C(CH₃)₃), 21.99 (tol-CH₃).

Rotamer 2:

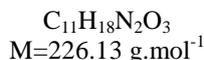
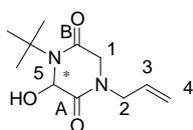
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.65 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz, Har_αSO₂), 7.25 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz, Har_αCH₃), 6.88 (s, 1H, NCH), 6.11 (br s, 1H, NH), 5.72 (tdd, 1H, *J* = 5.1, 10.3, 15.9 Hz, H-3), 5.18 (d, 1H, *J* = 10.3 Hz, H-4cis), 5.16 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz, H-4trans), 4.16-4.10 (m, 2H, H-2), 3.84 (s, 2H, H-1), 3.42 (s, 3H, NCH₃), 2.37 (s, 3H, tol-CH₃), 1.28 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 168.14 (C=O-A), 167.36 (C=O-B), 145.24 (Cqar), 134.46 (C-3), 132.47 (Cqar), 130.12 (N=CH), 128.18 (CHar), 125.88 (CHar), 118.66 (C-4), 52.74 (C-2), 51.68 (C(CH₃)₃), 51.12 (C-1), 32.59 (NCH₃), 29.02 (C(CH₃)₃), 21.99 (tol-CH₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 409 (M+H⁺), 426 (M+NH₄⁺).

I.R. (thin film) 3285, 2865, 1674, 1275 cm⁻¹.

III.30. 1-Allyl-4-*tert*-butyl-3-hydroxy-piperazine-2,5-dione



To a solution of **III.27** (100 mg, 0.24 mmol) in acetic acid (4 mL, 80% aqueous) was added 1 equiv. of $\text{Cu}(\text{OAc})_2$. The resulting reaction mixture was stirred at $T=90^\circ\text{C}$ until completion of starting materials (2 h). The reaction mixture was then extracted with $\text{AcOEt}/\text{NaHCO}_3$, and the solvent was removed under reduced pressure. The resulting crude reaction mixture was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether-diethyl ether, 40:60) to afford **III.30** as a yellow oil (185 mg, 82%).

Yield 82% (90°C , 2h).

R_f 0.4 (diethyl ether).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.74 (tdd, 1H, $J = 5.1, 10.4, 17.2$ Hz, H-3), 5.46 (d, 1H, $J = 4.3$ Hz, H-5), 5.42 (br d, 1H, $J = 4.3$ Hz, OH), 5.29 (d, 1H, $J = 17.2$ Hz, H-4trans), 5.25 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz, H-4cis), 4.18 (d, 1H, $J = 17.3$ Hz, H-1), 4.00 (d, 2H, $J = 5.1$ Hz, H-2), 3.75 (d, 1H, $J = 17.3$ Hz, H-1), 1.53 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

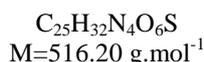
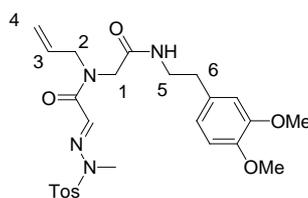
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 167.02 (C=O-A), 166.46 (C=O-B), 130.87 (C-3), 119.71 (C-4), 77.98 (C-5), 58.60 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 50.60 (C-1), 48.32 (C-2), 28.82 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

MS (DI, CI NH_3) m/z 227 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I.R. (thin film) 3360, 3290, 2945, 1675 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 226.1317, Found 226.1312.

III.31. *N*-Allyl-*N*-{[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethylcarbamoyl]-methyl}-2-[methyl-(4-tosyl)-hydrazono]-acetamide



General procedure for this Ugi adduct. Purification by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-ethyl acetate, 20:80) gave **III.31** as a yellow oil as a 1:1.9 mixture of two rotamers.

Yield 62% (rt, 16h).

R_f 0.4 (ethyl acetate).

Major Rotamer :

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.64 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz, Har_αSO₂), 7.32-7.29 (m, 2H, Har), 6.88-6.85 (m, 1H, Har), 6.78 (s, 1H, NCH), 6.75-6.71 (m, 2H, Har), 6.34 (br s, 1H, NH), 5.73 (tdd, 1H, *J* = 5.2, 10.3, 15.9 Hz, H-3), 5.24 (d, 1H, *J* = 10.3 Hz, H-4cis), 5.20 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz, H-4trans), 4.13 (d, 2H, *J* = 5.2 Hz, H-2), 4.10 (s, 2H, H-1), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.60-3.54 (m, 2H, H-5), 3.15 (s, 3H, NCH₃), 2.87-2.83 (m, 2H, H-6), 2.41 (s, 3H, tol-CH₃).

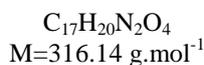
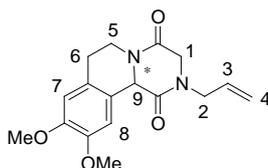
Mixture of Rotamers :

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ [168.69, 168.67 (C=O)], [164.67, 163.78 (C=O)], [161.16, 161.14 (Cqar)], [149.43, 149.26 (Cqar)], [147.96, 147.88 (Cqar)], [145.59, 145.29 (Cqar)], [135.80, 134.10 (C-3)], [133.62, 133.42 (Cqar)], [131.81, 131.74 (CHar)], [130.58, 130.29 (CHar)], [128.22, 127.84 (N=CH)], [121.09, 121.05 (CHar)], [119.15, 119.08 (C-4)], [112.35, 112.22 (CHar)], [111.68, 111.61 (CHar)], [56.31, 56.29 (OCH₃)], [56.25, 56.24 (OCH₃)], [53.90, 52.94 (C-2)], [51.77, 50.76 (C-1)], [41.28, 41.04 (C-5)], [35.51, 35.42 (C-6)], [32.62, 32.58 (NCH₃)], [22.03, 22.01 (tol-CH₃)].

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 517 (M+H⁺), 534 (M+NH₄⁺).

I.R. (thin film) 3311, 2935, 1595 cm⁻¹.

III.32. 2-Allyl-9,10-dimethoxy-2,3,7,11b-tetrahydro-6H-pyrazino[2,1-a]isoquinoline-1,4-dione



To a solution of **III.31** (100 mg, 0.19 mmol) in acetic acid 80% aqu. (3 mL) was added 1 equiv. of Cu(OAc)₂. The resulting reaction mixture was stirred at T=90°C until completion of starting materials (3 h). Then a catalytic quantity of TFA was added and the resulting mixture was stirred at T=90°C for 2h. The reaction mixture was then extracted with AcOEt/NaHCO₃, and the solvent was removed under reduced pressure. The resulting crude reaction mixture was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether-ethyl acetate, 40:60) to afford **III.32** as a yellow oil (32 mg, 53%).

Yield 53% (90°C, 5h).

R_f 0.4 (ethyl acetate).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.27 (s, 1H, H-8), 6.64 (s, 1H, H-7), 5.77 (tdd, 1H, *J* = 6.1, 10.2, 16.3 Hz, H-3), 5.24 (d, 1H, *J* = 16.3 Hz, H-4trans), 5.22 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz, H-4cis), 5.21 (s, 1H, H-9), 4.72-4.69 (m, 1H, H-5), 4.08 (d, 2H, *J* = 6.1 Hz, H-2), 4.01 (d, 1H, *J* = 16.5 Hz, H-1), 3.91 (d, 1H, *J* = 16.5 Hz, H-1), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.12-3.10 (m, 1H, H-6), 3.07 (ddd, 1H, *J* = 5.4, 12.1, 16.9 Hz, H-5), 2.70 (br d, 1H, *J* = 16.9 Hz, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 164.60 (C=O), 164.29 (C=O), 149.06 (Cqar), 147.78 (Cqar), 131.24 (C-3), 127.10 (Cqar), 123.09 (Cqar), 119.66 (C-4), 112.02 (C-7), 109.60 (C-8), 59.40 (C-9), 56.39 (OCH₃), 56.31 (OCH₃), 49.59 (C-2), 49.05 (C-1), 41.37 (C-5), 27.52 (C-6).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 317 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3366, 3285, 1689 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 316.1423, Found 316.1430.

Experimental section

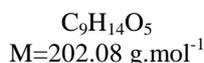
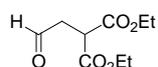
Chapter IV

Chapter IV

General comments:

In this part, most of the *Ugi substrates* exist as two rotamers ; we described NMR data for only one of the two forms if only one peak in the NMR spectra was divided into two (for example the peak of *tert*-Bu). Otherwise, the two rotameric forms are described and indicated separately for the ^1H NMR.

IV.28 2-(2-Oxo-ethyl)-malonic acid diethyl ester²³⁸

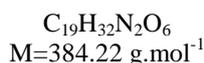
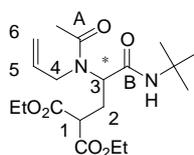


Tosic acid (63 mg, 0.36 mmol) was added to a solution of 2-(2,2-diethoxy-ethyl)-malonic acid diethyl ester (1 g, 3.63 mmol) in acetone/water (10 mL, 1:1). The reaction mixture was refluxed for 2.5 h, then allowed to cool at room temperature. The acetone was removed under vacuum and the residue was poured into diethyl ether, neutralized with NaHCO_3 (saturated solution), extracted, dried and concentrated. This crude residue, a colorless oil, obtained in a quantitative yield (733 mg) was used without further purification.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.80 (s, 1H, C(O)H), 4.28-4.23 (m, 4H, OCH_2), 3.91 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz, CH), 3.12 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, CH_2), 1.33-1.27 (m, 6H, OCH_2CH_3).

MS (DI, CI NH_3) m/z 203 ($\text{M}+\text{H}^+$).

IV.29 2-[2-(Acetyl-allyl-amino)-2-*tert*-butylcarbamoyl-ethyl]-malonic acid diethyl ester



To a solution of allylamine (96 μL , 1.29 mmol, 1 equiv.) in methanol (1.2 mL) were added 2-(2-oxoethyl)-malonic acid diethyl ester (1.29 mmol, 1 equiv.), acetic acid (74 μL , 1 equiv.) and *tert*-butylisocyanide (146 μL , 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 16h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the crude reaction mixture was purified by flash

²³⁸ (a) Rahman, A.; Beisler, J.A.; Harley-Masson, J. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 1063. (b) Lopez, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *Org. Lett.*, **2002**, *21*, 3683.

column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 20:80) to afford **IV.29** as a yellow solid (234 mg, 61 % yield).

R_f 0.6 (diethyl ether).

MP 96-97 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.13 (br s, 1H, NH), 5.81 (tdd, 1H, *J* = 5.3, 10.6, 17.2 Hz, H-5), 5.23 (d, 1H, *J* = 10.6 Hz, H-6cis), 5.20 (d, 1H, *J* = 17.2 Hz, H-6trans), 4.96 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H-3), 4.30-4.20 (m, 4H, OCH₂), 3.98 (d, 2H, *J* = 5.3 Hz, H-4), 3.33 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H-1), 2.48 (td, 1H, *J* = 7.5, 14.4 Hz, H-2), 2.23 (td, 1H, *J* = 7.5, 14.4 Hz, H-2), 2.15 (s, 3H, C(O)CH₃), 1.33 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.29 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.28 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃).

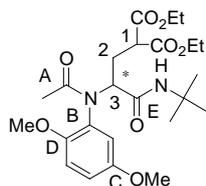
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.06 (C=O-A), 169.44 (C=O-B), 169.34 (C=O-ester), 169.13 (C=O-ester), 134.08 (C-5), 117.88 (C-6), 62.14 (OCH₂), 62.10 (OCH₂), 55.30 (C-3), 49.25 (C-1), 51.70 (C(CH₃)₃), 48.04 (C-4), 29.01 (C(CH₃)₃), 27.87 (C-2), 22.46 (C(O)CH₃), 14.49 (OCH₂CH₃), 14.44 (OCH₂CH₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 312, 385 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3260, 2976, 1733, 1619, 1470, 1246, 1206 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 384.2260, Found 384.2280.

IV.30 2-[2-[Acetyl-(2,5-dimethoxy-phenyl)-amino]-2-*tert*-butylcarbamoyl-ethyl]-malonic acid diethyl ester



To a solution of 2,5-dimethoxy-aniline (260 mg, 1.7 mmol, 1 equiv.) in methanol (1.5 mL) were added 2-(2-oxo-ethyl)-malonic acid diethyl ester (343 mg, 1 equiv.), acetic acid (97 μL, 1 equiv.) and *tert*-butylisocyanide (170 μL, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 16h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 20:80) to afford **IV.30** as a white solid (490 mg, 60 % yield).

R_f 0.3 (80:20 diethyl ether / petroleum ether).

MP 120-121 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.91 (br s, 1H, Har), 6.89-6.87 (m, 1H, Har), 6.89 (br s, 1H, Har), 6.74 (br s, 1H, NH), 4.77 (t, 1H, *J* = 7.1 Hz, H-3), 4.23-4.15 (m, 4H, OCH₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (t, 1H, *J* = 7.1 Hz, H-1), 2.40 (td, 1H, *J* = 7.1, 14.5 Hz, H-2), 1.92 (td, 1H, *J* = 7.1, 14.5 Hz, H-2), 1.86 (s, 3H, C(O)CH₃), 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.24 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.22 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.60 (C=O-A), 170.01 (C=O-E), 169.83 (C=O-ester), 169.61 (C=O-ester), 154.18 (C_q-C), 149.70 (C_q-D), 129.15 (C_q-B), 115.73 (CH_{ar}), 115.60 (CH_{ar}),

112.58 (CHar), 61.88 (OCH₂), 61.76 (OCH₂), 58.23 (C-3), 56.18 (OCH₃), 55.99 (OCH₃), 51.39 (C(CH₃)₃), 49.27 (C-1), 29.09 (C(CH₃)₃), 27.82 (C-2), 22.66 (C(O)CH₃), 14.45 (OCH₂CH₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 481 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3379, 2976, 1733, 1693, 1514, 1281, 1231, 1042 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 480.2472, Found 480.2470.

MANGANESE (III) ACETATE PROMOTED REACTIONS:

A-General procedure for Mn(OAc)₃ promoted cyclizations:

The Ugi substrate was dissolved in AcOH (0.03 M). Mn(OAc)₃.2H₂O (4 equiv.) was then added under argon atmosphere and the dark brown reaction mixture was stirred at 90°C (or 110°C, if precised) for several hours (2-24 hours) until the dark brown color of manganese (III) acetate had disappeared and at which point TLC analysis showed complete consumption of starting material (if not, another 4 equiv. of manganese (III) acetate were added).

The solvent was then removed *in vacuo* and the crude reaction mixture was directly purified by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether or ethyl acetate) to yield compounds which are characterized below.

B-General procedure for Mn(OAc)₃ / Cu(OAc)₂ promoted cyclizations:

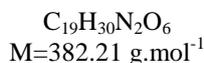
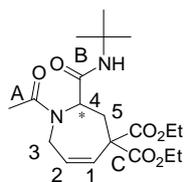
The Ugi substrate was dissolved in AcOH (0.1 M). Mn(OAc)₃.2H₂O (2 equiv.) and Cu(OAc)₂ (1 equiv.) were then added under argon atmosphere and the reddish brown reaction mixture was stirred at 90°C at which point TLC analysis showed complete consumption of starting material (4-10 hours).

The solvent was then removed *in vacuo* and the crude reaction mixture was extracted with dichloromethane and a solution of NH₄Cl sat. The combined organic extracts were dried (MgSO₄) and the solvent was evaporated. The crude product was purified by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether) to give compound **IV.31** characterized below.

C-General Procedure for Manganese(III) acetate / Diethyl Malonate additions-Mediated Reactions.

A solution of Ugi substrate (X mmol, 1 equiv.), diethyl malonate (4 equiv.) (or 3-oxo-butyric acid ethyl ester, 4 equiv.) and Mn(OAc)₃.2H₂O (4.5 or 6 equiv.) in acetic acid (0.3 M) was heated at 90 °C under argon atmosphere. The stirring of the reaction mixture was continued until the dark brown color of manganese (III) acetate disappeared and TLC analysis showed complete conversion of the starting material. The solvent was then removed *in vacuo* and the crude reaction mixture was extracted with dichloromethane and a saturated aqueous solution of NH₄Cl. The combined organic extracts were dried (MgSO₄) and the solvent was evaporated. The crude product was purified by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-ethyl acetate) to give compounds which are characterized below.

IV.31 1-Acetyl-2-*tert*-butylcarbamoyl-1,2,3,7-tetrahydro-azepine-4,4-dicarboxylic acid diethyl ester



The procedure B was followed using Ugi substrate **IV.29** (120 mg, 0.312 mmol), $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (166 mg, 2 equiv.), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (62 mg, 1 equiv.) and AcOH (3 mL). Stirring was continued for 5 h. Purification of the crude bluish reaction mixture by flash column chromatography yielded 48 mg (40 %) of compound **IV.31** as a slightly yellow oil.

R_f 0.3 (diethyl ether).

¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.21 (br s, 1H, NH), 6.01 (ddd, 1H, $J = 2.6, 6.7, 10.6$ Hz, H-2), 5.92 (ddd, 1H, $J = 1.1, 2.6, 10.6$ Hz, H-1), 4.96 (dd, 1H, $J = 5.3, 12.8$ Hz, H-4), 4.23 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2), 4.20 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2), 4.13 (td, 1H, $J = 2.6, 18.3$ Hz, H-3), 3.91 (dd, 1H, $J = 6.7, 18.3$ Hz, H-3), 2.84 (dd, 1H, $J = 12.8, 15.3$ Hz, H-5), 2.62 (ddd, 1H, $J = 1.1, 5.3, 15.3$ Hz, H-5), 2.08 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 1.35 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.27 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 1.23 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3).

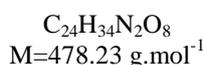
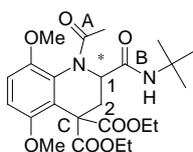
¹³C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 171.60 (C=O-A), 170.97 (C=O-B), 169.80 (C=O-ester), 169.45 (C=O-ester), 131.06 (C-1), 129.64 (C-2), 62.59 (OCH_2), 62.33 (OCH_2), 59.52 (Cq-C), 53.74 (C-4), 51.55 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 43.01 (C-3), 32.64 (C-5), 30.39 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 22.17 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 14.42 (OCH_2CH_3), 14.38 (OCH_2CH_3).

MS (DI, CI NH_3) m/z 310, 383 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I.R. (thin film) 3314, 2971, 1733, 1644, 1266 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 382.2104, Found 382.2110.

IV.32 1-Acetyl-2-*tert*-butylcarbamoyl-5,8-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-quinoline-4,4-dicarboxylic acid diethyl ester



The typical procedure A was followed using Ugi substrate **IV.30** (90 mg, 0.187 mmol), $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (200 mg, 4 equiv.), and AcOH (6 mL). Stirring was continued for 23 h. Purification of the crude reaction mixture by flash column chromatography yielded 72 mg (80 %) of compound **IV.32** as an orange solid.

R_f 0.5 (diethyl ether).

MP 136-137 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.93 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz, Har), 6.89 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz, Har), 6.80 (br s, 1H, NH), 5.11 (t, 1H, *J* = 9.6 Hz, H-1), 4.26 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂), 4.22 (qd, 1H, *J* = 7.1, 10.8 Hz, OCH₂), 4.12 (qd, 1H, *J* = 7.1, 10.8 Hz, OCH₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.12 (dd, 1H, *J* = 9.6, 13.9 Hz, H-2), 2.47 (dd, 1H, *J* = 9.6, 13.9 Hz, H-2), 1.87 (s, 3H, C(O)CH₃), 1.29 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.30 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.25 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃).

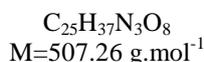
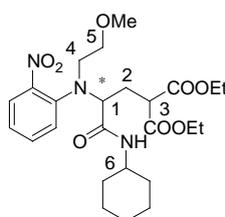
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.59 (C=O-A), 170.22 (C=O-B), 170.14 (C=O-ester), 169.38 (C=O-ester), 150.49 (Cqar), 148.17 (Cqar), 126.49 (Cqar), 126.44 (Cqar), 112.74 (CHar), 111.59 (CHar), 62.66 (OCH₂), 62.42 (OCH₂), 57.99 (OCH₃), 56.06 (OCH₃), 55.93 (Cq-C), 53.18 (C-1), 51.30 (C(CH₃)₃), 36.95 (C-2), 28.93 (C(CH₃)₃), 21.22 (C(O)CH₃), 14.45 (OCH₂CH₃), 14.38 (OCH₂CH₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 480 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 2971, 1738, 1679, 1500, 1261, 1037 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 478.2315, Found 478, 2304.

IV.33 2-{2-Cyclohexylcarbamoyl-2-[(2-methoxy-ethyl)-(2-nitro-phenyl)-amino]-ethyl}-malonic acid diethyl ester²³⁹



To a solution of 2-methoxy-ethylamine (77 μL, 0.88 mmol, 1 equiv.) in toluene (0.9 mL) were added 2-(2-oxo-ethyl)-malonic acid diethyl ester (178 mg, 1 equiv.), 2-nitrophenol (122 mg, 1 equiv.) and cyclohexylisocyanide (109 μL, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 16h at 80°C. The solvent was removed under reduced pressure and the crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 30:70) to afford **IV.33** as a yellow oil (203 mg, 45 % yield).

R_f 0.3 (80:20 diethyl ether / petroleum ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.71 (dd, 1H, *J* = 1.5, 8.1 Hz, Har), 7.58-7.52 (m, 2H, Har & NH), 7.45 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, Har), 7.22 (t, 1H, *J* = 8.1 Hz, Har), 4.16-4.06 (m, 4H, OCH₂), 3.98 (dd, 1H, *J* = 5.2, 9.5 Hz, H-3), 3.81 (dd, 1H, *J* = 5.2, 9.5 Hz, H-1), 3.78-3.73 (m, 1H, H-6), 3.36-3.33 (m, 1H, H-4), 3.32-3.21 (m, 2H, H-5), 3.20 (s, 3H, OCH₃), 3.19-3.14 (m, 1H, H-4), 2.43 (ddd, 1H, *J* = 5.2, 9.5, 14.4 Hz, H-2), 2.24 (ddd, 1H, *J* = 5.2, 9.5, 14.4 Hz, H-2), 1.95-1.87 (m, 2H, CH₂cy), 1.76-1.71 (m, 2H, CH₂cy), 1.46-1.26 (m, 6H, CH₂cy), 1.21 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.17 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 170.60 (C=O), 169.82 (C=O-ester), 169.79 (C=O-ester), 147.33 (Cqar), 141.94 (Cqar), 133.44 (CHar), 126.25 (CHar), 125.47 (CHar), 124.81 (CHar), 69.53 (C-5),

²³⁹ El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Angew. Chem.*, **2005**, *117*, 8175..

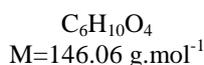
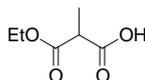
65.55 (C-1), 61.86 (OCH₂), 61.83 (OCH₂), 59.08 (OCH₃), 49.78 (C-3), 49.56 (C-4), 48.60 (C-6), 33.18 (CH₂ C_γ), 33.08 (CH₂ C_γ), 28.95 (C-2), 26.03 (CH₂ C_γ), 25.25 (CH₂ C_γ), 14.40 (OCH₂CH₃), 14.36 (OCH₂CH₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 508 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3366, 2931, 2850, 1529, 1452, 1128 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 507.2581, Found 507.2586.

IV.35 2-Methyl-malonic acid monoethyl ester²⁴⁰



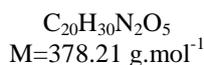
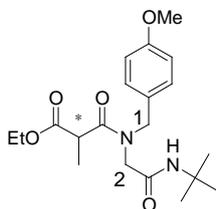
A solution of diethyl 2-methylmalonate (3 mL, 17 mmol) in ethanol (17 mL) containing KOH (1.13 g, 17 mmol) was stirred at room temperature for 24h. Ethanol was evaporated *in vacuo*, then the residue was diluted with water and extracted with dichloromethane. The aqueous layer was acidified to pH~2 (with a concentrated solution of HCl) and extracted with dichloromethane. The extracts were combined, dried over MgSO₄, and evaporated *in vacuo* to give **IV.35** as a colorless oil (2.48 g, quantitative yield).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,00 (br s, 1H, OH), 4.25 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂), 3.50 (q, 1H, *J* = 7.3 Hz, CH), 1.50 (d, 3H, *J* = 7.3 Hz, CHCH₃), 1.32 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 176.09 (C(O)OH), 170.39 (C(O)OEt), 62.23 (OCH₂), 46.30 (CH), 14.44 (OCH₂CH₃), 14.04 (CHCH₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 147 (M+H⁺).

IV.36 N-(tert-Butylcarbamoyl-methyl)-N-(4-methoxy-benzyl)-2-methyl-malonamic acid ethyl ester



²⁴⁰ Hosokawa, T.; Yamanaka, T.; Itotani, M.; Murahashi, S.I. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6159-6167.

To a solution of 4-methoxy-benzylamine (206 mg, 1.5 mmol, 1 equiv.) in methanol (1.5 mL) were added formaldehyde (105 μ L of a 40% aqu. solution, 1 equiv.), 2-methyl-malonic acid monoethyl ester (220 mg, 1 equiv.) and tert-butylisocyanide (170 μ L, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 40:60) to afford **IV.36** as a yellow oil (374 mg, 66% yield), as a 1:2 mixture of two rotamers. This ratio, referring to rotameric products, is determined from ^1H NMR integration of NH protons in the inseparable mixture of rotamers.

R_f 0.4 (diethyl ether).

Major rotamer:

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.08 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, Har), 6.87 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, Har), 6.49 (br s, 1H, NH), 4.65 (d, 1H, $J = 17.0$ Hz, H-1), 4.38 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.35 (d, 1H, $J = 17.0$ Hz, H-1), 4.21-4.17 (m, 2H, OCH_2), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.73-3.70 (m, 1H, CH), 3.50 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 1.42 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, CHCH_3), 1.32 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.27 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3).

Minor rotamer:

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.23 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, Har), 6.84 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, Har), 5.67 (br s, 1H, NH), 4.64 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, H-1), 4.49 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, H-1), 4.21-4.17 (m, 2H, OCH_2), 3.99 (d, 1H, $J = 17.9$ Hz, H-2), 3.79 (d, 1H, $J = 17.9$ Hz, H-2), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.56-3.53 (m, 1H, CH), 1.42 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, CHCH_3), 1.20 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.27 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3).

Mixture of rotamers:

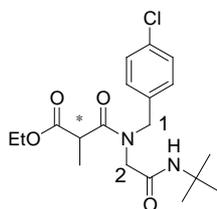
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ [172.97, 171.36 (C=O-ester)], [171.03, 170.74 (C=O)], [167.92, 167.25 (C=O)], [159.79, 159.34 (C_{qar})], [130.41, 129.40 (CH_{ar})], [127.61, 127.55 (C_{qar})], [114.81, 114.69 (CH_{ar})], [62.18, 61.98 (OCH_2)], 55.72 (OCH_3), [52.72, 52.08 (C-1)], [51.88, 51.65 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$)], [51.22, 50.74 (C-2)], [43.62, 43.35 (CH)], [29.04, 28.76 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$)], 14.52 (CHCH_3), 14.18 (OCH_2CH_3).

MS (DI, CI NH_3) m/z 379 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I.R. (thin film) 3334, 2971, 1743, 1649, 1201, 1122 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 378.2155, Found 378.2135.

IV.37 *N*-(*tert*-Butylcarbamoyl-methyl)-*N*-(4-chloro-benzyl)-2-methyl-malonamic acid ethyl ester



$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_4$
 $M=382.16 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

To a solution of 4-chloro-benzylamine (183 μ L, 1.5 mmol, 1 equiv.) in methanol (1.5 mL) were added formaldehyde (105 μ L of a 40% aqu. solution, 1 equiv.), 2-methyl-malonic acid monoethyl ester (220 mg, 1 equiv.) and tert-butylisocyanide (170 μ L, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 16h at

room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 40:60) to afford **IV.37** as a yellow oil (389 mg, 66 % yield), as a 1:2 mixture of two rotamers. This ratio, referring to rotameric products, is determined from ¹H NMR integration of NH protons in the inseparable mixture of rotamers.

R_f 0.3 (diethyl ether).

Major rotamer:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.37 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz, Har), 7.14 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz, Har), 6.44 (br s, 1H, NH), 4.72 (d, 1H, *J* = 17.2 Hz, H-1), 4.48 (d, 1H, *J* = 17.2 Hz, H-1), 4.36 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz, H-2), 4.25-4.17 (m, 2H, OCH₂), 3.69-3.67 (m, 1H, CHCH₃), 3.54 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz, H-2), 1.45 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, CHCH₃), 1.38 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.29 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃).

Minor rotamer:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.33-7.26 (m, 4H, Har), 5.66 (br s, 1H, NH), 4.74 (d, 1H, *J* = 15.1 Hz, H-1), 4.52 (d, 1H, *J* = 15.1 Hz, H-1), 4.25-4.17 (m, 2H, OCH₂), 3.98 (d, 1H, *J* = 17.9 Hz, H-2), 3.81 (d, 1H, *J* = 17.9 Hz, H-2), 3.59-3.55 (m, 1H, CHCH₃), 1.43 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, CHCH₃), 1.29 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.27 (s, 9H, C(CH₃)₃).

Mixture of rotamers:

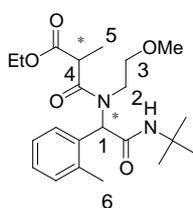
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 171.39 (C=O-ester), 167.73 (C=O), 166.87 (C=O), 134.38 (C_{qar}), [130.35, 129.69 (CH_{ar})], [129.47, 129.24 (CH_{ar})], 128.25 (C_{qar}), 62.30 (OCH₂), 52.02 (C-1), 51.78 (C(CH₃)₃), 51.52 (C-2), 43.40 (CH), [29.06, 28.86 (C(CH₃)₃)], 14.53 (CHCH₃), 14.22 (OCH₂CH₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 383 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3329, 2976, 1743, 1654, 1455, 1226, 1092 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 382.1659, Found 382.1670.

IV.38 *N*-(*tert*-Butylcarbamoyl-*o*-tolyl-methyl)-*N*-(2-methoxy-ethyl)-2-methyl-malonamic acid ethyl ester



C₂₂H₃₄N₂O₅
M=406.25 g.mol⁻¹

To a solution of 2-methyl-benzaldehyde (174 μL, 1.5 mmol, 1 equiv.) in methanol (1.5 mL) were added 2-methoxyethylamine (130 μL, 1 equiv.), 2-methyl-malonic acid monoethyl ester (220 mg, 1 equiv.) and *tert*-butylisocyanide (170 μL, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 40:60) to afford **IV.38** as a yellow oil (383 mg, 63% yield), as a 1:1.2 mixture of two diastereomers. This ratio,

referring to diastereomeric products, is determined from ^1H NMR integration of NH protons in the inseparable mixture of diastereomers.

R_f 0.4 (diethyl ether).

Diastereomer 1:

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.41 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, Har), 7.30-7.21 (m, 3H, Har), 6.38 (br s, 1H, NH), 6.12 (s, 1H, H-1), 4.24-4.15 (m, 2H, OCH_2), 4.01 (q, 1H, $J = 7.1$ Hz, H-4), 3.74-3.64 (m, 1H, H-2), 3.43 (td, 1H, $J = 4.8, 16.1$ Hz, H-2), 3.17 (s, 3H, OCH_3), 2.87 (ddd, 1H, $J = 4.8, 8.6, 14.0$ Hz, H-3), 2.35-2.32 (m, 1H, H-3), 2.29 (s, 3H, H-6), 1.48 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-5), 1.40 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.30 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3).

Diastereomer 2:

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.41 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, Har), 7.30-7.21 (m, 3H, Har), 6.29 (s, 1H, H-1), 5.77 (br s, 1H, NH), 4.24-4.15 (m, 3H, OCH_2 & H-4), 3.74-3.64 (m, 1H, H-2), 3.19-3.17 (m, 1H, H-2), 3.08 (s, 3H, OCH_3), 3.02 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz, H-3), 2.26 (s, 3H, H-6), 1.43 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-5), 1.38 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.25 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3).

Mixture of diastereomers:

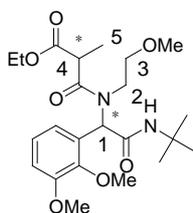
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ [172.23, 172.02 (C=O-ester)], [171.28, 170.89 (C=O)], [169.70, 169.23 (C=O)], [139.43, 139.35 (C_{qar})], [134.55, 134.00 (C_{qar})], [131.13, 130.85 (CH_{ar})], [130.09, 129.69 (CH_{ar})], [129.25, 128.55 (CH_{ar})], [126.82, 126.70 (CH_{ar})], [71.10, 71.05 (C-3)], [61.96, 61.91 (OCH_2)], [61.60, 59.62 (C-1)], [59.33, 59.28 (OCH_3)], [52.05, 52.01 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$)], [45.64, 45.14 (C-2)], [43.68, 43.44 (C-4)], [29.05, 28.87 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$)], [19.56, 19.34 (C-6)], 15.71 (C-5), [14.53, 14.08 (OCH_2CH_3)].

MS (DI, CI NH_3) m/z 407 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I.R. (thin film) 2966, 1748, 1644, 1196, 1122 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 406.2468, Found 406.2472.

IV.39 *N*-[*tert*-Butylcarbamoyl-(2,3-dimethoxy-phenyl)-methyl]-*N*-(2-methoxy-ethyl)-2-methyl-malonamic acid ethyl ester



To a solution of 2,3-dimethoxy-benzaldehyde (249 mg, 1.5 mmol, 1 equiv.) in methanol (1.5 mL) were added 2-methoxyethylamine (130 μL , 1 equiv.), 2-methyl-malonic acid monoethyl ester (220 mg, 1 equiv.) and *tert*-butylisocyanide (170 μL , 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the crude reaction mixture

was purified by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 40:60) to afford **IV.39** as a yellow oil (440 mg, 65% yield), as a 1:1.5 mixture of two diastereomers. This ratio, referring to diastereomeric products, is determined from ^1H NMR integration of NH protons in the inseparable mixture of diastereomers.

R_f 0.5 (diethyl ether).

Major diastereomer:

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.06-7.01 (m, 2H, Har), 6.95-6.90 (m, 1H, Har), 6.41 (br s, 1H, NH), 6.17 (s, 1H, H-1), 4.24-4.11 (m, 2H, OCH_2), 4.09 (q, 1H, $J = 7.0$ Hz, H-4), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.66-3.59 (m, 1H, H-2), 3.54-3.49 (m, 1H, H-2), 3.14 (s, 3H, OCH_3), 3.08-3.03 (m, 1H, H-3), 2.83-2.77 (m, 1H, H-3), 1.41 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, H-5), 1.36 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.28 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3).

Minor diastereomer:

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.06-7.01 (m, 2H, Har), 6.95-6.90 (m, 1H, Har), 6.11 (s, 1H, H-1), 5.91 (br s, 1H, NH), 4.24-4.11 (m, 2H, OCH_2), 4.09 (q, 1H, $J = 7.0$ Hz, H-4), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.78-3.72 (m, 1H, H-2), 3.38-3.33 (m, 1H, H-2), 3.29 (s, 3H, OCH_3), 3.23-3.17 (m, 2H, H-3), 1.50 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, H-5), 1.43 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.26 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3).

Mixture of diastereomers:

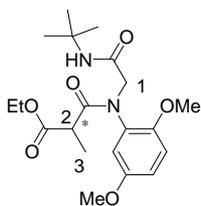
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ [171.99, 171.88 (C=O-ester)], [171.58, 171.11 (C=O)], [169.46, 169.08 (C=O)], [153.01, 152.77 (Cqar)], [148.51, 148.38 (Cqar)], [130.14, 129.81 (Cqar)], [124.48, 124.41 (CHar)], [123.12, 122.27 (CHar)], [113.62, 113.09 (CHar)], [71.21, 71.18 (C-3)], [61.79, 61.74 (OCH_2)], [59.36, 59.33 (OCH_3)], [58.82, 58.77 (C-1)], [58.61, 58.48 (OCH_3)], [56.19, 56.16 (OCH_3)], [52.07, 51.75 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$)], [46.30, 46.26 (C-2)], [43.76, 43.45 (C-4)], [29.06, 28.95 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$)], [14.56, 14.48 (C-5)], [13.99, 13.93 (OCH_2CH_3)].

MS (DI, CI NH_3) m/z 375, 453 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I.R. (thin film) 3737, 2927, 1659, 1480, 1281 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 452.2523, Found 452.2528.

IV.40 *N*-(*tert*-Butylcarbamoyl-methyl)-*N*-(2,5-dimethoxy-phenyl)-2-methyl-malonamic acid ethyl ester



$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$
 $M=394.23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

To a solution of 2, 5-dimethoxy-aniline (229 mg, 1.5 mmol, 1 equiv.) in methanol (1.5 mL) were added formaldehyde (105 μ L of a 40% aqu. solution, 1 equiv.), 2-methyl-malonic acid monoethyl ester (220 mg, 1 equiv.) and *tert*-butylisocyanide (170 μ L, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 40:60) to afford **IV.40** as a yellow oil (307 mg, 52% yield).

R_f 0.4 (diethyl ether).

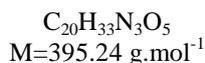
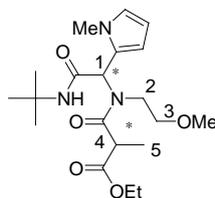
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.94-6.86 (m, 1H, Har), 6.83-6.78 (m, 1H, Har), 6.77-6.68 (m, 1H, Har), 6.52 (br s, 1H, NH), 4.68-4.65 (m, 2H, H-1), 4.24-4.20 (m, 2H, OCH₂), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.42-3.37 (m, 1H, H-2), 1.40 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, CHCH₃), 1.30 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.28 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 171.32 (C=O), 171.13 (C=O), 168.92 (C=O), 156.78 (C_{qar}), 144.23 (C_{qar}), 134.13 (C_{qar}), 111.40 (CH_{ar}), 109.55 (CH_{ar}), 107.81 (CH_{ar}), 62.41 (OCH₂), 56.82 (OCH₃), 55.72 (OCH₃), 52.06 (C-1), 51.89 (C(CH₃)₃), 43.60 (C-2), 29.05 (C(CH₃)₃), 14.52 (C-3), 14.19 (OCH₂CH₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 395 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3330, 2975, 1746, 1654, 1201, 1120 cm⁻¹.

IV.41 *N*-[*tert*-Butylcarbamoyl-(1-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-methyl]-*N*-(2-methoxy-ethyl)-2-methyl-malonamic acid ethyl ester



To a solution of 1-methyl-1*H*-pyrrole-2-carbaldehyde (163 mg, 1.5 mmol, 1 equiv.) in methanol (1.5 mL) were added 2-methoxyethylamine (130 μ L, 1 equiv.), 2-methyl-malonic acid monoethyl ester (220 mg, 1 equiv.) and *tert*-butylisocyanide (170 μ L, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 40:60) to afford **IV.41** as a yellow oil (273 mg, 46% yield), as a 1:1.1 mixture of two diastereomers. This ratio, referring to diastereomeric products, is determined from ¹H NMR integration of NH protons in the inseparable mixture of diastereomers.

R_f 0.5 (diethyl ether).

Major diastereomer:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.69-6.64 (m, 1H, H_{pyr}), 6.36-6.34 (m, 1H, H_{pyr}), 6.24 (s, 1H, H-1), 6.10-6.04 (m, 1H, H_{pyr}), 5.88 (br s, 1H, NH), 4.20-4.15 (m, 2H, OCH₂), 4.03 (q, 1H, *J* = 7.0 Hz, H-4), 3.66-3.60 (m, 1H, H-2), 3.51 (s, 3H, NCH₃), 3.50-3.46 (m, 1H, H-2), 3.18 (s, 3H, OCH₃), 2.99-2.93 (m, 1H, H-3), 2.80-2.75 (m, 1H, H-3), 1.42 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, H-5), 1.35 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.28 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃).

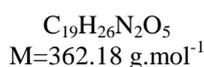
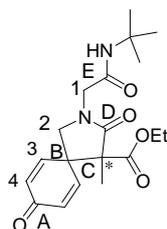
Mixture of diastereomers:

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ [172.80, 172.51 (C=O-ester)], [172.25, 171.77 (C=O)], [167.77, 167.59 (C=O)], [126.44, 126.11 (C_{qar})], [123.90, 123.23 (CH_{pyr})], [111.85, 111.44 (CH_{pyr})], [108.16, 108.05 (CH_{pyr})], [70.78, 70.18 (C-3)], [62.00, 61.84 (OCH₂)], [59.28, 59.19 (OCH₃)], [53.99, 53.65 (C-1)], [52.02, 51.97 (C(CH₃)₃)], [45.25, 45.22 (C-2)], [43.72, 43.47 (C-4)], [33.95, 33.91 (NCH₃)], [29.06, 28.97 (C(CH₃)₃)], [14.81, 14.53 (C-5)], [14.45, 14.16 (OCH₂CH₃)].

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 397 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3737, 2927, 1659, 1480, 1281 cm⁻¹.

IV.42 2-(*tert*-Butylcarbamoyl-methyl)-4-methyl-3,8-dioxo-2-aza-spiro[4.5]deca-6,9-diene-4-carboxylic acid ethyl ester



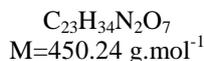
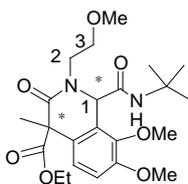
The typical procedure A (heating at 110 °C) was followed using Ugi substrate **IV.36** (100 mg, 0.26 mmol), Mn(OAc)₃·2H₂O (284 mg, 4 equiv.), and AcOH (8 mL). Stirring was continued for 16 h. Purification of the crude reaction mixture by flash column chromatography yielded 54 mg (56 %) of compound **IV.42** as a yellow oil.

This product was also obtained from Ugi substrate **IV.37**, yield : 45 %.

R_f 0.1 (diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.87 (dd, 1H, *J* = 3.0, 9.9 Hz, H-3), 6.63 (dd, 1H, *J* = 3.0, 10.6 Hz, H-3), 6.57 (br s, 1H, NH), 6.43 (dd, 1H, *J* = 1.7, 10.6 Hz, H-4), 6.40 (dd, 1H, *J* = 1.7, 9.9 Hz, H-4), 4.33 (d, 1H, *J* = 16.4 Hz, H-1), 4.25 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂), 3.89 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz, H-2), 3.70 (d, 1H, *J* = 16.4 Hz, H-1), 3.25 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz, H-2), 1.36 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.30 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.21 (s, 3H, C(OOEt)CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 184.87 (C=O-A), 171.98 (C=O-D), 170.88 ((C=O)OEt), 166.16 (C=O-E), 147.48 (CH), 145.35 (CH), 133.32 (CH), 130.77 (CH), 63.40 (OCH₂), 59.45 (C_q-B), 53.64 (C-2), 52.17 (C(CH₃)₃), 48.69 (C_q-C), 47.93 (C-1), 30.09 (C(CH₃)₃), 15.69 (C(OOEt)CH₃), 14.39 (OCH₂CH₃).



The typical procedure A (heating at 110 °C) was followed using Ugi substrate **IV.39** (100 mg, 0.22 mmol), $\text{Mn}(\text{OAc})_3\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (240 mg, 4 equiv.), and AcOH (7 mL). Stirring was continued for 15 h. Purification of the crude reaction mixture by flash column chromatography yielded 48 mg (48 %) of compound **IV.44**, as one diastereomer, as a yellow oil.

R_f 0.3 (diethyl ether).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.91 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, Har), 6.76 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, Har), 6.75 (br s, 1H, NH), 5.47 (s, 1H, H-1), 4.29-4.25 (m, 2H, H-2 & OCH_2), 4.15-4.12 (m, 1H, OCH_2), 4.02 (s, 3H, OCH_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.62-3.57 (m, 2H, H-3), 3.33 (s, 3H, OCH_3), 3.18-3.13 (m, 1H, H-2), 1.75 (s, 3H, $\text{C}(\text{OOEt})\text{CH}_3$), 1.27 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.20 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3).

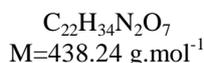
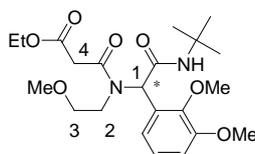
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 172.67 (C=O-ester), 171.09 (C=O), 168.17 (C=O), 151.34 (Cqar), 143.60 (Cqar), 131.22 (Cqar), 124.42 (Cqar), 122.32 (CHar), 113.33 (CHar), 72.59 (C-3), 61.87 (OCH_2), 61.24 (C-1), 61.12 (OCH_3), 59.48 (OCH_3), 56.30 (OCH_3), 54.97 (Cq), 51.75 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 47.52 (C-2), 29.02 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.12 ($\text{C}(\text{OOEt})\text{CH}_3$), 14.34 (OCH_2CH_3).

MS (DI, CI NH_3) m/z 451 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I.R. (thin film) 3369, 2976, 1684, 1659, 1510, 1455, 1296, 1216, 1117 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 450.2366, Found 450.2373.

IV.45 *N*-[*tert*-Butylcarbamoyl-(2,3-dimethoxy-phenyl)-methyl]-*N*-(2-methoxy-ethyl)-malonamic acid ethyl ester



To a solution of 2,3-dimethoxy-benzaldehyde (249 mg, 1.5 mmol, 1 equiv.) in methanol (1.5 mL) were added 2-methoxyethylamine (130 μL , 1 equiv.), malonic acid monoethyl ester (177 μL , 1 equiv.) and *tert*-butylisocyanide (170 μL , 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 25:75) to afford **IV.45** as a colorless solid (486 mg, 74% yield).

R_f 0.5 (diethyl ether).

MP 118-119 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.04-7.01 (m, 2H, Har), 6.93-6.91 (m, 1H, Har), 6.32 (br s, 1H, NH), 6.17 (s, 1H, H-1), 4.22-4.16 (m, 2H, OCH₂), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.58-3.50 (m, 3H, H-2 & H-4), 3.47-3.44 (m, 1H, H-2), 3.15 (s, 3H, OCH₃), 3.14-3.09 (m, 1H, H-3), 2.86-2.84 (m, 1H, H-3), 1.36 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.27 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃).

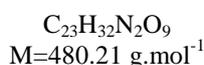
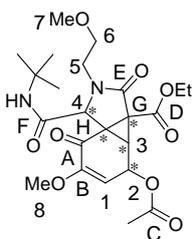
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 169.14 (C=O-ester), 169.08 (C=O), 168.05 (C=O), 153.08 (Cqar), 148.51 (Cqar), 129.87 (Cqar), 124.46 (CHar), 122.97 (CHar), 113.56 (CHar), 71.28 (C-3), 61.84 (OCH₂), 60.96 (OCH₃), 59.31 (OCH₃), 58.55 (C-1), 56.19 (OCH₃), 51.84 (C(CH₃)₃), 46.78 (C-2), 41.87 (C-4), 29.07 (C(CH₃)₃), 14.51 (OCH₂CH₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 439 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 2986, 1748, 1659, 1485, 1281 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 438.2366, Found 438.2370.

IV.46 4-Acetoxy-1-*tert*-butylcarbamoyl-6-methoxy-2-(2-methoxy-ethyl)-3,7-dioxo-2,3,4,7-tetrahydro-1*H*,3*b* *H*-2-aza-cyclopenta[1,3]cyclopropa[1,2]benzene-3*a*-carboxylic acid ethyl ester



The typical procedure A was followed using Ugi substrate **IV.45** (110 mg, 0.25 mmol), Mn(OAc)₃·2H₂O (269 mg, 4 equiv.), and AcOH (8 mL). Stirring was continued for 5 h. Purification of the crude reaction mixture by flash column chromatography yielded 55 mg (46 %) of compound **IV.46** as a yellow solid, which was recrystallised from dichloromethane/petroleum ether (1:1).

R_f 0.2 (diethyl ether).

MP 139-140 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.97 (d, 1H, *J* = 6.1 Hz, H-2), 5.90 (br s, 1H, NH), 5.57 (d, 1H, *J* = 6.1 Hz, H-1), 5.09 (s, 1H, H-4), 4.20-4.10 (m, 2H, OCH₂), 3.79 (ddd, 1H, *J* = 3.4, 4.4, 14.7 Hz, H-5), 3.61 (s, 3H, H-8), 3.60-3.57 (m, 1H, H-6), 3.55-3.50 (m, 1H, H-6), 3.34 (s, 3H, H-7), 3.23 (ddd, 1H, *J* = 3.4, 8.8, 14.7 Hz, H-5), 2.70-2.68 (m, 1H, H-3), 2.00 (s, 3H, C(O)CH₃), 1.33 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.24 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃).

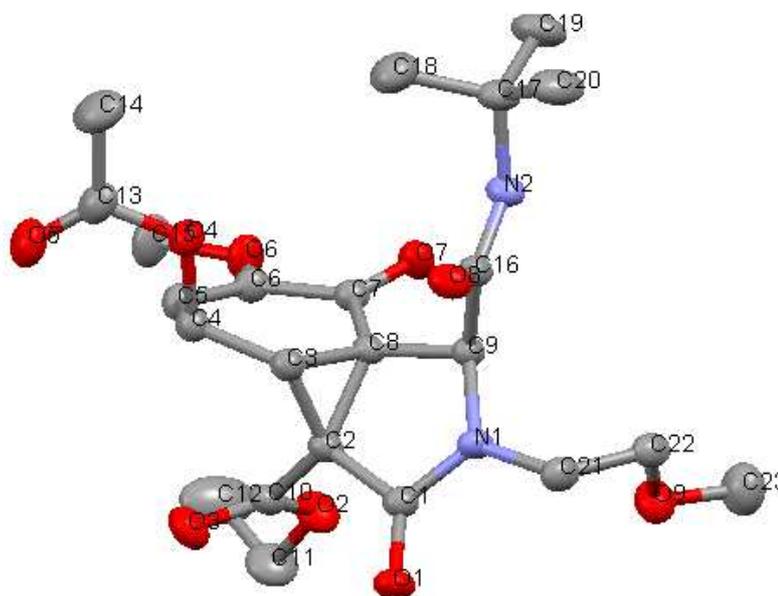
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 185.98 (C=O-A), 170.18 (C=O-C), 167.05 (C=O-F), 166.25 (C=O-E), 162.67 (C=O-D), 153.61 (Cq-B), 107.09 (C-1), 71.02 (C-6), 63.67 (C-2), 63.04 (OCH₂), 59.13 (C-7), 58.75 (C-4), 55.99 (C-8), 52.11 (C(CH₃)₃), 47.45 (Cq-G), 42.16 (C-5), 41.24 (Cq-H), 30.88 (C-3), 29.00 (C(CH₃)₃), 21.21 (C(O)CH₃), 14.30 (OCH₂CH₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 481 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3349, 2971, 1738, 1693, 1221, 1092 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 480.2108, Found 480.2099.

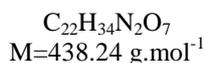
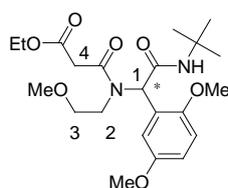
X-ray Structure of IV.46:



Nber	Label	Charge	SybType	Xfrac	Yfrac	Zfrac	Symm. op.
1	O1	0	O.2	0.2594	0.1706	0.8532	x,y,z
2	O2	0	O.3	0.6147	0.1435	0.8803	x,y,z
3	O3	0	O.2	0.6113	0.1673	0.7161	x,y,z
4	O4	0	O.3	0.5815	0.6057	0.5689	x,y,z
5	O5	0	O.2	0.7349	0.5848	0.4321	x,y,z
6	O6	0	O.3	0.8731	0.4253	0.7881	x,y,z
7	O7	0	O.2	0.6354	0.4679	0.9082	x,y,z
8	O8	0	O.2	0.2235	0.6105	0.7745	x,y,z
9	O9	0	O.3	0.1747	0.2382	1.1224	x,y,z
10	N1	0	N	0.2577	0.3479	0.8969	x,y,z
11	N2	0	N	0.3548	0.6635	0.8672	x,y,z
12	H2	0	H	0.3936	0.6294	0.9223	x,y,z
13	C1	0	C.2	0.3153	0.2633	0.8506	x,y,z
14	C2	0	C.3	0.4644	0.3036	0.7939	x,y,z
15	C3	0	C.3	0.4721	0.4334	0.7102	x,y,z
16	H3	0	H	0.3802	0.4724	0.6900	x,y,z
17	C4	0	C.3	0.6009	0.4677	0.6249	x,y,z
18	H4	0	H	0.6014	0.4209	0.5776	x,y,z
19	C5	0	C.2	0.7400	0.4430	0.6598	x,y,z
20	H5	0	H	0.8231	0.4316	0.6135	x,y,z
21	C6	0	C.2	0.7516	0.4365	0.7539	x,y,z
22	C7	0	C.2	0.6259	0.4433	0.8338	x,y,z
23	C8	0	C.3	0.4872	0.4199	0.8178	x,y,z
24	C9	0	C.3	0.3527	0.4425	0.8895	x,y,z
25	H9	0	H	0.3723	0.4278	0.9592	x,y,z
26	C10	0	C.2	0.5730	0.1983	0.7901	x,y,z
27	C11	0	C.3	0.7182	0.0360	0.8906	x,y,z
28	H11A	0	H	0.7042	-0.0112	0.8474	x,y,z

29	H11B	0	H	0.7037	-0.0241	0.9637	x,y,z
30	C12	0	C.3	0.8641	0.0833	0.8575	x,y,z
31	H12A	0	H	0.8775	0.1442	0.7857	x,y,z
32	H12B	0	H	0.9321	0.0108	0.8624	x,y,z
33	H12C	0	H	0.8792	0.1261	0.9026	x,y,z
34	C13	0	C.2	0.6599	0.6521	0.4721	x,y,z
35	C14	0	C.3	0.6410	0.7939	0.4241	x,y,z
36	H14A	0	H	0.6662	0.8340	0.4679	x,y,z
37	H14B	0	H	0.5420	0.8162	0.4175	x,y,z
38	H14C	0	H	0.7024	0.8251	0.3553	x,y,z
39	C15	0	C.3	1.0020	0.4244	0.7150	x,y,z
40	H15A	0	H	1.0102	0.3452	0.7006	x,y,z
41	H15B	0	H	1.0830	0.4288	0.7440	x,y,z
42	H15C	0	H	1.0007	0.4985	0.6505	x,y,z
43	C16	0	C.2	0.2997	0.5820	0.8383	x,y,z
44	C17	0	C.3	0.3569	0.8050	0.8161	x,y,z
45	C18	0	C.3	0.4368	0.8386	0.7043	x,y,z
46	H18A	0	H	0.5312	0.7968	0.7036	x,y,z
47	H18B	0	H	0.4459	0.9318	0.6711	x,y,z
48	H18C	0	H	0.3846	0.8089	0.6663	x,y,z
49	C19	0	C.3	0.4369	0.8496	0.8765	x,y,z
50	H19A	0	H	0.4417	0.9433	0.8465	x,y,z
51	H19B	0	H	0.5330	0.8113	0.8729	x,y,z
52	H19C	0	H	0.3875	0.8230	0.9490	x,y,z
53	C20	0	C.3	0.2078	0.8642	0.8207	x,y,z
54	H20A	0	H	0.1566	0.8341	0.7824	x,y,z
55	H20B	0	H	0.2124	0.9579	0.7897	x,y,z
56	H20C	0	H	0.1581	0.8388	0.8932	x,y,z
57	C21	0	C.3	0.1133	0.3396	0.9568	x,y,z
58	H21A	0	H	0.0740	0.2579	0.9659	x,y,z
59	H21B	0	H	0.0544	0.4106	0.9171	x,y,z
60	C22	0	C.3	0.1030	0.3464	1.0618	x,y,z
61	H22A	0	H	0.1460	0.4258	1.0542	x,y,z
62	H22B	0	H	0.0023	0.3481	1.0961	x,y,z
63	C23	0	C.3	0.1571	0.2326	1.2260	x,y,z
64	H23A	0	H	0.1991	0.3077	1.2259	x,y,z
65	H23B	0	H	0.2042	0.1543	1.2667	x,y,z
66	H23C	0	H	0.0560	0.2321	1.2568	x,y,z

IV.47 *N*-[*tert*-Butylcarbamoyl-(2,5-dimethoxy-phenyl)-methyl]-*N*-(2-methoxy-ethyl)-malonamic acid ethyl ester



To a solution of 2,5-dimethoxy-benzaldehyde (249 mg, 1.5 mmol, 1 equiv.) in methanol (1.5 mL) were added 2-methoxyethylamine (130 μ L, 1 equiv.), malonic acid monoethyl ester (177 μ L, 1 equiv.) and *tert*-butylisocyanide (170 μ L, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 25:75) to afford **IV.47** as a yellow oil (473 mg, 72 % yield).

R_f 0.3 (diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.03 (s, 1H, Har), 6.87-6.82 (m, 2H, Har), 6.21 (br s, 1H, NH), 6.02 (s, 1H, H-1), 4.26-4.19 (m, 2H, OCH₂), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.62-3.58 (m, 2H, H-4), 3.53-3.45 (m, 2H, H-2), 3.20 (s, 3H, OCH₃), 3.15-3.12 (m, 1H, H-3), 3.01-2.95 (m, 1H, H-3), 1.38 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.30 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃).

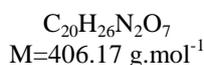
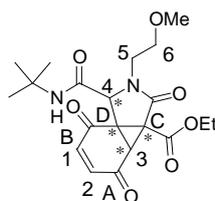
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 169.08 (C=O-ester), 168.98 (C=O), 168.07 (C=O), 153.99 (C_{qar}), 152.65 (C_{qar}), 125.03 (C_{qar}), 116.95 (CH_{ar}), 115.20 (CH_{ar}), 112.20 (CH_{ar}), 71.45 (C-3), 61.82 (OCH₂), 59.37 (C-1), 58.86 (OCH₃), 56.38 (OCH₃), 56.16 (OCH₃), 51.80 (C(CH₃)₃), 46.91 (C-2), 41.91 (C-4), 29.02 (C(CH₃)₃), 14.53 (OCH₂CH₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 361, 439 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3339, 2987, 2355, 1748, 1649, 1505, 1231, 1052 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 438.2366, Found 438.2372.

IV.48 1-*tert*-Butylcarbamoyl-2-(2-methoxy-ethyl)-3,4,7-trioxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H,3b H-2-azacyclopenta[1,3]cyclopropa[1,2]benzene-3a-carboxylic acid ethyl ester



The typical procedure A was followed using Ugi substrate **IV.47** (120 mg, 0.274 mmol), Mn(OAc)₃·2H₂O (294 mg, 4 equiv.), and AcOH (7 mL). Stirring was continued for 2 h. Purification of the crude reaction mixture by flash column chromatography yielded 60 mg (53 %) of compound **IV.48** as a yellow oil, as only one diastereomer.

R_f 0.3 (diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.65 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz, H-1), 6.62 (dd, 1H, *J* = 1.3, 10.5 Hz, H-2), 6.04 (br s, 1H, NH), 5.10 (s, 1H, H-4), 4.22 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂), 3.81-3.78 (m, 1H, H-5), 3.60-3.56 (m, 2H, H-6), 3.37 (s, 3H, OCH₃), 3.26 (d, 1H, *J* = 1.3 Hz, H-3), 3.15 (ddd, 1H, *J* = 3.5, 8.7, 14.9 Hz, H-5), 1.30 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.24 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃).

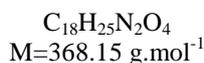
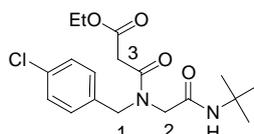
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 189.02 (C=O-A), 187.63 (C=O-B), 166.09 (C=O), 165.41 (C=O), 162.59 (C=O-ester), 140.14 (C-2), 137.15 (C-1), 71.44 (C-6), 63.72 (OCH_2), 59.24 (OCH_3), 59.12 (C-4), 52.40 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 49.92 (Cq-C), 43.27 (Cq-D), 42.17 (C-5), 35.58 (C-3), 29.01 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 14.41 (OCH_2CH_3).

MS (DI, CI NH_3) m/z 407 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I.R. (thin film) 3737, 2981, 1281, 1261 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 406.1740, Found 406.1745.

IV.49 *N*-(*tert*-Butylcarbamoyl-methyl)-*N*-(4-chloro-benzyl)-malonamic acid ethyl ester



To a solution of 4-chloro-benzylamine (183 μL , 1.5 mmol, 1 equiv.) in methanol (1.5 mL) were added formaldehyde (105 μL of a 40% aqu. solution, 1 equiv.), malonic acid monoethyl ester (177 μL , 1 equiv.) and *tert*-butylisocyanide (170 μL , 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (silica gel; diethyl ether) to afford **IV.49** as a white solid (386 mg, 70 % yield), as a 1:2 mixture of two rotamers. This ratio, referring to rotameric products, is determined from ^1H NMR integration of NH protons in the inseparable mixture of rotamers.

R_f 0.1 (diethyl ether).

MP 109-110 $^\circ\text{C}$.

Major rotamer:

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.32 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, Har), 7.11 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, Har), 6.49 (br s, 1H, NH), 4.52 (s, 2H, H-1), 4.19 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2), 3.90 (s, 2H, H-2), 3.51 (s, 2H, H-3), 1.33 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.27 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3).

Minor rotamer:

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.27 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, Har), 7.23 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, Har), 5.97 (br s, 1H, NH), 4.57 (s, 2H, H-1), 4.19 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2), 3.80 (s, 2H, H-2), 3.49 (s, 2H, H-3), 1.27 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 1.24 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

Mixture of rotamers:

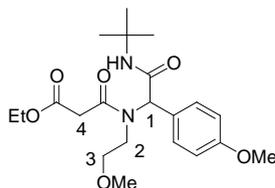
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ [168.57, 168.26 (C=O)], [167.43, 167.38 (C=O)], 166.77 (C=O), [135.40, 134.42 (Cqar)], [134.14, 134.06 (Cqar)], [130.30, 129.67 (CHar)], [129.31, 128.44 (CHar)], [62.41, 62.18 (OCH_2)], [52.70, 50.79 (C-1)], 52.05 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), [51.82, 49.99 (C-2)], [41.30, 41.12 (C-3)], [29.02, 28.84 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$)], 14.49 (OCH_2CH_3).

MS (DI, CI NH_3) m/z 369 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I.R. (thin film) 3325, 2976, 1743, 1684, 1235 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 368.1503, Found 368.1507.

IV.50 *N*-[*tert*-Butylcarbamoyl-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-*N*-(2-methoxy-ethyl)-malonamic acid ethyl ester



C₂₁H₃₂N₂O₆
M=408.23 g.mol⁻¹

To a solution of p-anisaldehyde (169 μ L, 1.5 mmol, 1 equiv.) in methanol (1.5 mL) were added 2-methoxyethylamine (130 μ L, 1 equiv.), malonic acid monoethyl ester (177 μ L, 1 equiv.) and *tert*-butylisocyanide (170 μ L, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 20:80) to afford **IV.50** as a yellow oil (416 mg, 68 % yield).

R_f 0.2 (diethyl ether).

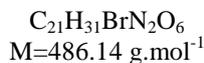
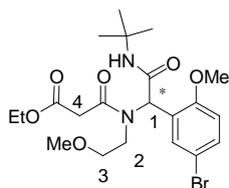
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.33 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, Har), 6.87 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, Har), 6.25 (br s, 1H, NH), 5.93 (s, 1H, H-1), 4.24-4.20 (m, 2H, OCH₂), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.66-3.64 (m, 2H, H-2), 3.48-3.43 (m, 2H, H-4), 3.16 (s, 3H, OCH₃), 3.13-3.09 (m, 1H, H-3), 2.85-2.82 (m, 1H, H-3), 1.37 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.29 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 168.90 (C=O), 168.45 (C=O), 168.15 (C=O), 159.98 (C_{qar}), 131.42 (CH_{ar}), 127.78 (C_{qar}), 114.66 (CH_{ar}), 71.39 (C-3), 62.36 (OCH₂), 61.87 (C-1), 59.33 (OCH₃), 55.71 (OCH₃), 51.94 (C(CH₃)₃), 46.68 (C-2), 41.87 (C-4), 29.01 (C(CH₃)₃), 14.53 (OCH₂CH₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 409 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3290, 2975, 1753, 1530, 1228, 1053 cm⁻¹.

IV.51 *N*-[(5-Bromo-2-methoxy-phenyl)-*tert*-butylcarbamoyl-methyl]-*N*-(2-methoxy-ethyl)-malonamic acid ethyl ester



To a solution of 5-bromo-2-methoxy-benzaldehyde (320 mg, 1.5 mmol, 1 equiv.) in methanol (1.5 mL) were added 2-methoxyethylamine (130 μL , 1 equiv.), malonic acid monoethyl ester (177 μL , 1 equiv.) and *tert*-butylisocyanide (170 μL , 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 20:80) to afford **IV.51** as a yellow oil (517 mg, 71 % yield), as a 1:1.6 mixture of two rotamers.

R_f 0.3 (diethyl ether).

Major rotamer:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.53 (s, 1H, Har), 7.41 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, Har), 6.77 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, Har), 6.34 (br s, 1H, NH), 5.98 (s, 1H, H-1), 4.23-4.20 (m, 2H, OCH_2), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.60-3.56 (m, 2H, H-4), 3.50-3.48 (m, 2H, H-2), 3.22-3.18 (m, 1H, H-3), 3.21 (s, 3H, OCH_3), 3.05-2.99 (m, 1H, H-3), 1.39 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.32 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3).

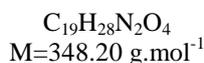
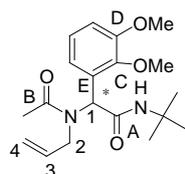
Mixture of rotamers:

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ [169.30, 169.20 ($\text{C}=\text{O}$)], [168.84, 168.47 ($\text{C}=\text{O}$)], [168.10, 168.05 ($\text{C}=\text{O}$)], [157.47, 157.16 (Cqar)], [133.87, 133.82 (Cqar)], [132.88, 132.57 (CHar)], [126.55, 126.15 (Cqar)], [113.39, 113.37 (CHar)], [112.78, 112.73 (CHar)], [71.24, 71.10 (C-3)], [62.06, 61.92 (OCH_2)], [59.41, 58.92 (C-1)], [58.92, 58.76 (OCH_3)], [56.23, 56.16 (OCH_3)], [52.14, 51.92 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$)], [47.18, 46.95 (C-2)], [42.40, 41.90 (C-4)], [29.02, 28.99 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$)], [14.56, 14.53 (OCH_2CH_3)].

MS (DI, CI NH_3) m/z 487 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I.R. (thin film) 3300, 2980, 1755, 1654, 1502, 1230, 1052 cm^{-1} .

IV.52 2-(Acetyl-allyl-amino)-*N*-*tert*-butyl-2-(2,3-dimethoxy-phenyl)-acetamide



To a solution of allylamine (150 μL , 2 mmol, 1 equiv.) in methanol (2 mL) were added 2,3-dimethoxy-benzaldehyde (332 mg, 1 equiv.), acetic acid (114 μL , 1 equiv.) and tert-butylisocyanide (226 μL , 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 6 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure to afford **IV.52** as a white solid (696 mg, quantitative yield).

R_f 0.3 (diethyl ether).

MP 160-161 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.04-7.02 (m, 2H, Har), 6.93-6.90 (m, 1H, Har), 6.21 (s, 1H, H-1), 5.55 (br s, 1H, NH), 5.44 (tdd, 1H, $J = 5.5, 10.7, 17.1$ Hz, H-3), 4.96 (dd, 1H, $J = 1.3, 17.1$ Hz, H-4trans), 4.93 (dd, 1H, $J = 1.3, 10.7$ Hz, H-4cis), 3.95 (d, 2H, $J = 5.5$ Hz, H-2), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 2.13 (s, 3H, C(O)CH₃), 1.31 (s, 9H, C(CH₃)₃).

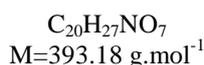
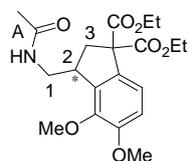
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 171.98 (C=O-A), 169.80 (C=O-B), 152.99 (Cqar-C), 148.46 (Cqar-D), 134.63 (C-3), 130.03 (Cqar-E), 124.39 (CHar), 122.04 (CHar), 116.83 (C-4), 113.26 (CHar), 61.14 (OCH₃), 56.95 (C-1), 56.18 (OCH₃), 51.90 (C(CH₃)₃), 49.99 (C-2), 29.09 (C(CH₃)₃), 22.58 (C(O)CH₃).

MS (DI, CI NH₃) m/z 276, 349 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3300, 2966, 1684, 1624, 1554, 1430, 1271, 1226, 1077 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 348.2049, Found 348.2046.

IV.55 3-(Acetylamino-methyl)-4,5-dimethoxy-indan-1,1-dicarboxylic acid diethyl ester



The typical procedure C was followed using Ugi substrate **IV.52** (180 mg, 0.52 mmol), Mn(OAc)₃·2H₂O (630 mg, 4.5 equiv.), diethyl malonate (328 μL , 4 equiv.) and AcOH (2 mL). Stirring was continued for 6 h. Purification of the crude reaction mixture by flash column chromatography yielded 120 mg (59 %) of compound **IV.55** as a yellow oil.

This product was also obtained from Ugi substrate **IV.58** (with CyNC), yield : 52 %.

R_f 0.45 (ethyl acetate).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.28 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, Har), 6.92 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, Har), 6.33 (br s, 1H, NH), 4.22 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂), 4.21 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.70-3.63 (m, 2H, H-1 & H-2), 3.50-3.48 (m, 1H, H-1), 2.99 (dd, 1H, $J = 8.6, 14.2$ Hz, H-3), 2.48 (dd, 1H, $J = 4.0, 14.2$ Hz, H-3), 1.94 (s, 3H, C(O)CH₃), 1.28 (t, 6H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂CH₃).

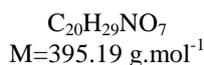
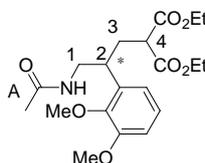
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 171.67 (C=O-ester), 170.96 (C=O-A), 153.36 (Cqar), 145.16 (Cqar), 138.34 (Cqar), 133.21 (Cqar), 123.09 (CHar), 112.85 (CHar), 64.56 (Cq), 62.35 (OCH₂), 62.30 (OCH₂), 61.07 (OCH₃), 56.42 (OCH₃), 43.59 (C-1), 42.01 (C-2), 38.53 (C-3), 23.82 (C(O)CH₃), 14.48 (OCH₂CH₃), 14.44 (OCH₂CH₃).

MS (DI, CI NH₃) m/z 394 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3727, 1718, 1524, 1271, 1102, 1027 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 393.1788, Found 393.1784.

IV.56 Isolated intermediate product : 2-[3-Acetylamino-2-(2,3-dimethoxy-phenyl)-propyl]-malonic acid diethyl ester



The typical procedure C was followed using Ugi substrate **IV.52** (188 mg, 0.54 mmol), $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (579 mg, 4 equiv.), diethyl malonate (328 μL , 4 equiv.) and AcOH (2 mL). Stirring was continued for 4 h. Purification of the crude reaction mixture by flash column chromatography yielded 50 mg (23 %) of compound **IV.55** and 68 mg (32%) of compound **IV.56** as yellow oils.

R_f 0.45 (ethyl acetate).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.07 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz, Har), 6.84 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, Har), 6.75 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, Har), 5.75 (br s, 1H, NH), 4.19 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2), 4.09 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2), 3.87 (s, 6H, OCH_3), 3.61-3.59 (m, 1H, H-1), 3.31-3.29 (m, 2H, H-1 & H-2), 3.26-3.24 (m, 1H, H-4), 2.34-2.32 (m, 1H, H-3), 2.19-2.18 (m, 1H, H-3), 1.89 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 1.23 (t, 6H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3).

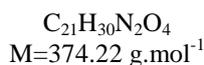
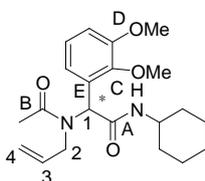
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 170.61 ($\text{C}=\text{O}-\text{A}$), 169.80 ($\text{C}=\text{O}-\text{ester}$), 169.62 ($\text{C}=\text{O}-\text{ester}$), 153.21 (Cqar), 147.83 (Cqar), 134.60 (Cqar), 125.05 (CHar), 119.56 (CHar), 111.40 (CHar), 62.33 (OCH_2), 62.28 (OCH_2), 61.07 (OCH_3), 56.42 (OCH_3), 50.30 (C-4), 45.44 (C-1), 36.47 (C-2), 31.83 (C-3), 23.67 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 14.55 (OCH_2CH_3), 14.46 (OCH_2CH_3).

MS (DI, CI NH_3) m/z 396 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I.R. (thin film) 1743, 1652, 1274, 1012 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 395.1944, Found 395.1954.

IV.58 2-(Acetyl-allyl-amino)-N-cyclohexyl-2-(2,3-dimethoxy-phenyl)-acetamide



To a solution of allylamine (112 μL , 1.5 mmol, 1 equiv.) in methanol (1.5 mL) were added 2,3-dimethoxy-benzaldehyde (249 mg, 1 equiv.), acetic acid (86 μL , 1 equiv.) and cyclohexylisocyanide (187 μL , 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 12 h at room temperature. The solvent was

removed under reduced pressure to afford **IV.58** as a slightly yellow solid (561 mg, quantitative yield), as a 1:3 mixture of two rotamers.

R_f 0.3 (diethyl ether).

MP 139-140 °C.

Major rotamer:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.07-7.05 (m, 2H, Har), 6.97-6.93 (m, 1H, Har), 6.23 (s, 1H, H-1), 5.57 (br s, 1H, NH), 5.51 (tdd, 1H, *J* = 5.5, 10.7, 17.1 Hz, H-3), 5.06 (d, 1H, *J* = 17.1 Hz, H-4trans), 5.01 (d, 1H, *J* = 10.7 Hz, H-4cis), 3.99 (d, 2H, *J* = 5.5 Hz, H-2), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.81-3.78 (m, 1H, CH₂Cy), 2.12 (s, 3H, C(O)CH₃), 1.89-1.86 (m, 2H, CH₂Cy), 1.63-1.54 (m, 2H, CH₂Cy), 1.35-1.24 (m, 2H, CH₂Cy), 1.24-1.03 (m, 4H, CH₂Cy).

Mixture of rotamers:

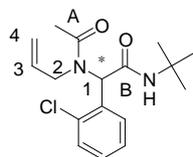
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.04 (C=O-A), [169.49, 168.82 (C=O-B)], [152.99, 152.85 (Cq-C)], 148.41 (Cq-D), [134.54, 134.28 (C-3)], [129.94, 129.39 (Cq-E)], 124.38 (CHar), [122.09, 121.72 (CHar)], [117.59, 116.83 (C-4)], [113.64, 113.25 (CHar)], [61.44, 61.09 (OCH₃)], 56.94 (C-1), 56.17 (OCH₃), 50.09 (C-2), 47.09 (CH₂Cy), [33.44, 33.36, 33.17 (CH₂Cy)], [25.89, 25.78 (CH₂Cy)], [25.25, 25.17 (CH₂Cy)], [22.59, 22.53 (C(O)CH₃)].

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 375 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3299, 2936, 1684, 1619, 1554, 1420, 1206 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 374.2206, Found 374.2202.

IV.59 2-(Acetyl-allyl-amino)-*N*-tert-butyl-2-(2-chloro-phenyl)-acetamide



C₁₇H₂₃ClN₂O₂
M=322.14 g.mol⁻¹

To a solution of allylamine (112 μL, 1.5 mmol, 1 equiv.) in methanol (1.5 mL) were added 2-chlorobenzaldehyde (210 mg, 1 equiv.), acetic acid (86 μL, 1 equiv.) and tert-butylisocyanide (170 μL, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure to afford **IV.59** as a white solid (483 mg, quantitative yield).

R_f 0.4 (diethyl ether).

MP 124-125 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.58 (dd, 1H, *J* = 2.3, 7.1 Hz, Har), 7.41 (dd, 1H, *J* = 2.3, 7.1 Hz, Har), 7.34-7.30 (m, 2H, Har), 6.25 (s, 1H, H-1), 5.59 (br s, 1H, NH), 5.41 (tdd, 1H, *J* = 5.6, 10.6, 15.9 Hz, H-3), 4.89 (dd, 1H, *J* = 1.3, 15.9 Hz, H-4trans), 4.88 (dd, 1H, *J* = 1.3, 10.1 Hz, H-4cis), 3.98 (d, 2H, *J* = 5.6 Hz, H-2), 2.19 (s, 3H, C(O)CH₃), 1.37 (s, 9H, C(CH₃)₃).

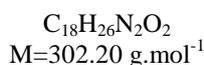
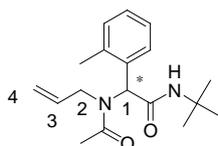
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 172.25 (C=O-A), 169.21 (C=O-B), 136.34 (C_{qar}), 134.17 (C-3), 133.81 (C_{qar}), 131.24 (CH_{ar}), 130.39 (CH_{ar}), 130.34 (CH_{ar}), 127.48 (CH_{ar}), 116.69 (C-4), 59.33 (C-1), 52.20 (C(CH₃)₃), 49.65 (C-2), 28.99 (C(CH₃)₃), 22.44 (C(O)CH₃).

MS (DI, CI NH₃) m/z 250, 323 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 2971, 1639, 1559, 1370, 1226 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 322.1448, Found 322.1454.

IV.60 2-(Acetyl-allyl-amino)-*N*-*tert*-butyl-2-*o*-tolyl-acetamide



To a solution of allylamine (112 μL , 1.5 mmol, 1 equiv.) in methanol (1.5 mL) were added 2-methylbenzaldehyde (174 μL , 1 equiv.), acetic acid (86 μL , 1 equiv.) and *tert*-butylisocyanide (170 μL , 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure to afford **IV.60** as a slightly yellow solid (453 mg, quantitative yield).

R_f 0.5 (diethyl ether).

MP 147-148 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.41-7.39 (m, 2H, Har), 7.27-7.21 (m, 2H, Har), 6.21 (s, 1H, H-1), 5.44 (br s, 1H, NH), 5.19 (tdd, 1H, J = 5.8, 10.4, 16.4 Hz, H-3), 4.84 (d, 1H, J = 10.4 Hz, H-4_{cis}), 4.81 (d, 1H, J = 16.4 Hz, H-4_{trans}), 3.95 (d, 2H, J = 5.8 Hz, H-2), 2.29 (s, 3H, CH₃), 2.19 (s, 3H, C(O)CH₃), 1.37 (s, 9H, C(CH₃)₃).

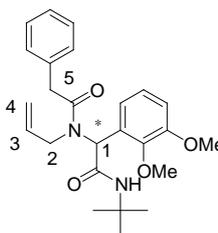
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 172.09 (C=O), 170.09 (C=O), 139.15 (C_{qar}), 134.47 (C-3), 134.25 (C_{qar}), 131.12 (CH_{ar}), 129.71 (CH_{ar}), 129.14 (CH_{ar}), 126.74 (CH_{ar}), 116.96 (C-4), 58.86 (C-1), 52.15 (C(CH₃)₃), 49.59 (C-2), 29.04 (C(CH₃)₃), 22.49 (C(O)CH₃), 19.70 (CH₃).

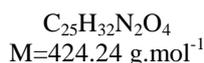
MS (DI, CI NH₃) m/z 230, 303 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3319, 2971, 1624, 1549, 1420, 1240 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 302.1994, Found 302.1990.

IV.61 2-(Allyl-phenylacetyl-amino)-*N*-*tert*-butyl-2-(2,3-dimethoxy-phenyl)-acetamide





To a solution of allylamine (150 μL , 2 mmol, 1 equiv.) in methanol (2 mL) were added 2,3-dimethoxy-benzaldehyde (332 mg, 1 equiv.), phenylacetic acid (272 mg, 1 equiv.) and tert-butylisocyanide (226 μL , 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 24 h at room temperature. The solvent was then removed under reduced pressure and purified by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 70:30) to afford **IV.61** as a white solid (520 mg, 61 % yield).

R_f 0.7 (diethyl ether).

MP 125-126 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.37-7.30 (m, 5H, Har), 7.06-7.04 (m, 2H, Har), 6.95-6.92 (m, 1H, Har), 6.19 (s, 1H, H-1), 5.54 (br s, 1H, NH), 5.49 (tdd, 1H, $J = 5.5, 10.7, 17.1$ Hz, H-3), 5.05 (dd, 1H, $J = 1.3, 17.1$ Hz, H-4trans), 5.00 (dd, 1H, $J = 1.3, 10.7$ Hz, H-4cis), 3.98 (d, 2H, $J = 5.5$ Hz, H-2), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (s, 2H, H-5), 1.33 (s, 9H, C(CH₃)₃).

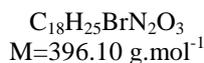
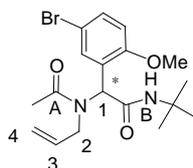
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.42 (C=O), 169.80 (C=O), 153.13 (Cqar), 147.72 (Cqar), 135.37 (Cqar), 134.78 (C-3), 129.35 (CHar), 129.04 (CHar), 126.67 (CHar), 129.95 (Cqar), 124.39 (CHar), 122.14 (CHar), 116.96 (C-4), 113.23 (CHar), 60.56 (OCH₃), 57.27 (C-1), 55.85 (OCH₃), 52.06 (C(CH₃)₃), 49.18 (C-2), 41.09 (C-5), 29.03 (C(CH₃)₃).

MS (DI, CI NH₃) m/z 425 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3310, 2986, 1689, 1559, 1281, 1229, 1070 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 424.2362, Found. 424.2367.

IV.62 2-(Acetyl-allyl-amino)-2-(5-bromo-2-methoxy-phenyl)-N-tert-butyl-acetamide



To a solution of allylamine (112 μL , 1.5 mmol, 1 equiv.) in methanol (1.5 mL) were added 5-bromo-2-methoxy-benzaldehyde (320 mg, 1 equiv.), acetic acid (86 μL , 1 equiv.) and tert-butylisocyanide (170 μL , 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure to afford **IV.62** as a white solid (594 mg, quantitative yield).

R_f 0.4 (diethyl ether).

MP 157-158 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.53 (s, 1H, Har), 7.43 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, Har), 6.74 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, Har), 6.18 (s, 1H, H-1), 5.52 (br s, 1H, NH), 5.45 (tdd, 1H, $J = 4.8, 10.1, 16.7$ Hz, H-3), 4.95 (d, 1H, $J = 16.7$ Hz, H-4trans), 4.91 (d, 1H, $J = 10.1$ Hz, H-4cis), 4.01 (br d, 2H, $J = 4.8$ Hz, H-2), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 2.17 (s, 3H, C(O)CH₃), 1.35 (s, 9H, C(CH₃)₃).

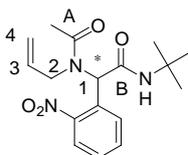
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 172.29 (C=O-A), 169.40 (C=O-B), 157.51 (Cqar), 134.40 (C-3), 133.38 (CHar), 132.97 (CHar), 126.43 (Cqar), 116.23 (C-4), 113.15 (Cqar), 112.47 (CHar), 56.46 (C-1), 55.97 (OCH_3), 52.05 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 49.56 (C-2), 29.02 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 22.50 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$).

MS (DI, CI NH_3) m/z 397 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I.R. (thin film) 3299, 2966, 1629, 1564, 1500, 1420, 1256, 1130, 1022 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 396.1049, Found 396.1038.

IV.63 2-(Acetyl-allyl-amino)-*N*-tert-butyl-2-(2-nitro-phenyl)-acetamide



$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$
 $M=333.17 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

To a solution of allylamine (112 μL , 1.5 mmol, 1 equiv.) in methanol (1.5 mL) were added 2-nitrobenzaldehyde (226 mg, 1 equiv.), acetic acid (86 μL , 1 equiv.) and tert-butylisocyanide (170 μL , 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure to afford **IV.63** as a white solid (483 mg, quantitative yield).

R_f 0.5 (diethyl ether).

MP 149-150 $^\circ\text{C}$.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.97 (dd, 1H, $J = 1.1, 7.6$ Hz, Har), 7.62 (dt, 1H, $J = 1.1, 7.6$ Hz, Har), 7.49 (dd, 1H, $J = 1.1, 7.6$ Hz, Har), 7.48 (dt, 1H, $J = 1.1, 7.6$ Hz, Har), 6.53 (s, 1H, H-1), 5.91 (br s, 1H, NH), 5.69 (tdd, 1H, $J = 5.5, 10.7, 16.5$ Hz, H-3), 5.10 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz, H-4trans), 5.07 (d, 1H, $J = 10.7$ Hz, H-4cis), 4.04 (d, 2H, $J = 5.5$ Hz, H-2), 2.24 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 1.36 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

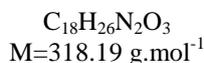
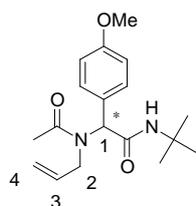
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 172.71 (C=O-A), 167.87 (C=O-B), 149.10 (Cqar), 133.80 (C-3), 133.36 (CHar), 131.81 (Cqar), 129.95 (CHar), 129.43 (CHar), 125.55 (CHar), 117.88 (C-4), 59.73 (C-1), 52.51 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 50.46 (C-2), 28.92 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 22.44 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$).

MS (DI, CI NH_3) m/z 261, 334 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I.R. (thin film) 3289, 1689, 1614, 1519, 1345, 1231 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 333.1689, Found 333.1692.

IV.64 2-(Acetyl-allyl-amino)-*N*-tert-butyl-2-(4-methoxy-phenyl)-acetamide



To a solution of allylamine (150 μL , 2 mmol, 1 equiv.) in methanol (2 mL) were added p-anisaldehyde (225 μL , 1 equiv.), acetic acid (114 μL , 1 equiv.) and tert-butylisocyanide (226 μL , 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 6 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure to afford **IV.64** as a yellow solid (636 mg, quantitative yield).

R_f 0.5 (diethyl ether).

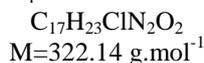
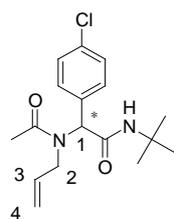
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.32 (d, 2H, $J = 8.6 \text{ Hz}$, Har), 6.89 (d, 2H, $J = 8.6 \text{ Hz}$, Har), 5.99 (s, 1H, H-1), 5.56 (br s, 1H, NH), 5.34 (tdd, 1H, $J = 5.3, 10.4, 16.9 \text{ Hz}$, H-3), 4.95 (d, 1H, $J = 16.9 \text{ Hz}$, H-4trans), 4.94 (d, 1H, $J = 10.4 \text{ Hz}$, H-4cis), 3.98 (d, 2H, $J = 5.3 \text{ Hz}$, H-2), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 2.17 (s, 3H, C(O)CH_3), 1.36 (s, 9H, $\text{C(CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 169.72 (C=O), 166.70 (C=O), 160.00 (Cqar), 134.74 (C-3), 131.42 (CHar), 127.92 (Cqar), 116.67 (C-4), 114.48 (CHar), 61.24 (C-1), 55.70 (OCH_3), 52.02 ($\text{C(CH}_3)_3$), 49.49 (C-2), 29.05 ($\text{C(CH}_3)_3$), 22.62 (C(O)CH_3).

MS (DI, CI NH_3) m/z 319 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I.R. (thin film) 3300, 2962, 1685, 1643, 1425, 1075 cm^{-1} .

IV.65 2-(Acetyl-allyl-amino)-N-tert-butyl-2-(4-chloro-phenyl)-acetamide



To a solution of allylamine (150 μL , 2 mmol, 1 equiv.) in methanol (2 mL) were added p-chlorobenzaldehyde (280 mg, 1 equiv.), acetic acid (114 μL , 1 equiv.) and tert-butylisocyanide (226 μL , 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 5 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure to afford **IV.65** as a yellow solid (644 mg, quantitative yield).

R_f 0.4 (diethyl ether).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.35 (d, 2H, $J = 8.4 \text{ Hz}$, Har), 7.29 (d, 2H, $J = 8.4 \text{ Hz}$, Har), 6.00 (s, 1H, H-1), 5.66 (br s, 1H, NH), 5.43 (tdd, 1H, $J = 5.2, 10.3, 16.9 \text{ Hz}$, H-3), 4.97 (d, 1H, $J = 16.9 \text{ Hz}$, H-

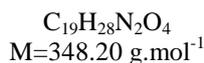
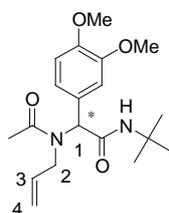
4trans), 4.95 (d, 1H, $J = 10.3$ Hz, H-4cis), 3.99 (d, 2H, $J = 5.2$ Hz, H-2), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 2.18 (s, 3H, C(O)CH_3), 1.36 (s, 9H, $\text{C(CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 169.02 (C=O), 166.61 (C=O), 158.90 (Cqar), 134.54 (Cqar), 134.34 (C-3), 131.31 (CHar), 129.34 (CHar), 117.05 (C-4), 61.02 (C-1), 52.17 ($\text{C(CH}_3)_3$), 49.64 (C-2), 29.02 ($\text{C(CH}_3)_3$), 22.57 (C(O)CH_3).

MS (DI, CI NH_3) m/z 323 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I.R. (thin film) 2970, 1640, 1558, 1425, 1225 cm^{-1} .

IV.66 2-(Acetyl-allyl-amino)-*N*-tert-butyl-2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-acetamide



To a solution of allylamine (150 μL , 2 mmol, 1 equiv.) in methanol (2 mL) were added 3,4-dimethoxy-benzaldehyde (332 mg, 1 equiv.), acetic acid (114 μL , 1 equiv.) and tert-butylisocyanide (226 μL , 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 6 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure to afford **IV.66** as a white solid (696 mg, quantitative yield).

R_f 0.4 (diethyl ether).

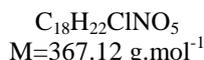
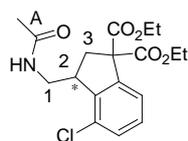
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.80-6.76 (m, 2H, Har), 6.70-6.68 (m, 1H, Har), 6.01 (br s, 1H, NH), 5.95 (s, 1H, H-1), 5.17 (tdd, 1H, $J = 5.5, 10.7, 17.1$ Hz, H-3), 4.82 (dd, 1H, $J = 1.2, 17.1$ Hz, H-4trans), 4.78 (dd, 1H, $J = 1.2, 10.7$ Hz, H-4cis), 3.86 (d, 2H, $J = 5.5$ Hz, H-2), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 1.98 (s, 3H, C(O)CH_3), 1.23 (s, 9H, $\text{C(CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 172.32 (C=O), 169.73 (C=O), 149.22 (Cqar), 149.11 (Cqar), 134.93 (C-3), 128.48 (Cqar), 122.50 (CHar), 117.17 (C-4), 113.26 (CHar), 111.17 (CHar), 61.06 (C-1), 56.09 (OCH_3), 56.04 (OCH_3), 51.88 ($\text{C(CH}_3)_3$), 49.31 (C-2), 29.14 ($\text{C(CH}_3)_3$), 22.49 (C(O)CH_3).

MS (DI, CI NH_3) m/z 349 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I.R. (thin film) 2968, 1684, 1552, 1428, 1270, 1223, 1074 cm^{-1} .

IV.67 3-(Acetylamino-methyl)-4-chloro-indan-1,1-dicarboxylic acid diethyl ester



The typical procedure C was followed using Ugi substrate **IV.59** (100 mg, 0.31 mmol), $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (374 mg, 4.5 equiv.), diethyl malonate (186 μL , 4 equiv.) and AcOH (1 mL). Stirring was continued for 5 h. Purification of the crude reaction mixture by flash column chromatography yielded 48 mg (42 %) of compound **IV.67** as a yellow oil.

R_f 0.3 (diethyl ether).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.47 (dd, 1H, $J = 1.1, 7.5$ Hz, Har), 7.31 (dd, 1H, $J = 1.1, 7.5$ Hz, Har), 7.27 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, Har), 5.79 (br t, 1H, $J = 6.6$ Hz, NH), 4.24 (q, 4H, $J = 7.5$ Hz, OCH_2), 3.83 (ddd, 1H, $J = 4.4, 6.6, 13.6$ Hz, H-1), 3.77-3.70 (m, 1H, H-2), 3.49 (ddd, 1H, $J = 5.7, 6.6, 13.6$ Hz, H-1), 2.95 (dd, 1H, $J = 9.2, 14.4$ Hz, H-3), 2.65 (dd, 1H, $J = 2.8, 14.4$ Hz, H-3), 1.93 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 1.29 (t, 6H, $J = 7.5$ Hz, OCH_2CH_3).

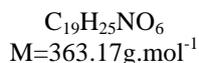
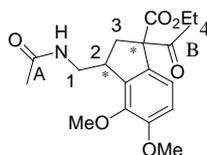
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 171.52 ($\text{C}=\text{O}-\text{A}$), 170.90 ($\text{C}=\text{O}-\text{ester}$), 170.48 ($\text{C}=\text{O}-\text{ester}$), 142.44 (Cqar), 141.97 (Cqar), 131.29 (Cqar), 130.29 (CHar), 129.67 (CHar), 125.95 (CHar), 65.82 (Cq), 62.66 (OCH_2), 62.56 (OCH_2), 43.68 (C-2), 41.81 (C-1), 36.67 (C-3), 23.73 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 14.46 (OCH_2CH_3), 14.39 (OCH_2CH_3).

MS (DI, CI NH_3) m/z 368 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I.R. (thin film) 3299, 2981, 2932, 1733, 1654, 1455, 1246, 1092 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 367.1187, Found 367.1182.

IV.68 1-Acetyl-3-(acetylamino-methyl)-4,5-dimethoxy-indan-1-carboxylic acid ethyl ester



The typical procedure C was followed using Ugi substrate **IV.52** (138 mg, 0.39 mmol), $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (470 mg, 4.5 equiv.), 3-oxo-butyric acid ethyl ester (224 μL , 4 equiv.) and AcOH (1.3 mL). Stirring was continued for 3 h. Purification of the crude reaction mixture by flash column chromatography yielded 84 mg (60 %) of compound **IV.68** as a yellow oil, a 1:1.2 mixture of two diastereomers.

R_f 0.15 (ethyl acetate).

Major diastereomer:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.18 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, Har), 6.90 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, Har), 6.13 (br t, 1H, $J = 5.3$ Hz, NH), 4.22 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.68-3.56 (m, 2H, H-1 & H-2), 3.52 (dd, 1H, $J = 5.3, 11.2$ Hz, H-1), 3.06 (dd, 1H, $J = 8.9, 13.9$ Hz, H-3),

2.31 (dd, 1H, $J = 4.3, 13.9$ Hz, H-3), 2.23 (s, 3H, H-4), 1.90 (s, 3H, C(O)CH₃), 1.22 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂CH₃).

Minor diastereomer:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.17 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, Har), 6.90 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, Har), 6.35 (br t, 1H, $J = 5.3$ Hz, NH), 4.22 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.68-3.56 (m, 2H, H-1 & H-2), 3.52 (dd, 1H, $J = 5.3, 11.2$ Hz, H-1), 2.70 (dd, 1H, $J = 7.9, 13.7$ Hz, H-3), 2.56 (dd, 1H, $J = 4.5, 13.7$ Hz, H-3), 2.17 (s, 3H, H-4), 1.92 (s, 3H, C(O)CH₃), 1.22 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂CH₃).

Mixture of two diastereomers:

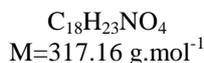
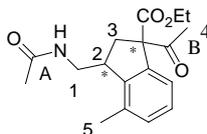
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ [204.05, 203.25 (C=O-B)], [171.86, 171.27 (C=O-ester)], [170.94, 170.80 (C=O-A)], [153.36, 153.29 (Cqar)], [145.47, 145.36 (Cqar)], [138.43, 138.27 (Cqar)], [133.19, 133.07 (Cqar)], [123.01, 122.89 (CHar)], [112.82, 112.75 (CHar)], [71.39, 71.19 (Cq)], 62.44 (OCH₂), [61.10, 61.02 (OCH₃)], 56.41 (OCH₃), [43.42, 43.09 (C-1)], 42.19 (C-2), [37.58, 37.28 (C-3)], [27.03, 26.63 (C-4)], [23.83, 23.68 (C(O)CH₃)], [14.47, 14.44 (OCH₂CH₃)].

MS (DI, CI NH₃) m/z 364 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3289, 2941, 1713, 1649, 1495, 1266, 1216, 1082, 1027 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 363.1682, Found 363.1686.

IV.69 1-Acetyl-3-(acetylamino-methyl)-4-methyl-indan-1-carboxylic acid ethyl ester



The typical procedure C was followed using Ugi substrate **IV.60** (80 mg, 0.26 mmol), Mn(OAc)₃·2H₂O (314 mg, 4.5 equiv.), 3-oxo-butyric acid ethyl ester (150 μ L, 4 equiv.) and AcOH (1 mL). Stirring was continued for 4 h. Purification of the crude reaction mixture by flash column chromatography yielded 52 mg (63 %) of compound **IV.69** as a yellow oil, a 1:1.5 mixture of two diastereomers.

R_f 0.2 (ethyl acetate).

Major diastereomer:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.36 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, Har), 7.24 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, Har), 7.14 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, Har), 5.81 (br s, 1H, NH), 4.26 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂), 3.86-3.65 (m, 2H, H-1 & H-2), 2.93-2.89 (m, 1H, H-1), 2.86 (dd, 1H, $J = 8.9, 14.2$ Hz, H-3), 2.60 (d, 1H, $J = 14.2$ Hz, H-3), 2.40 (s, 3H, H-5), 2.32 (s, 3H, H-4), 1.96 (s, 3H, C(O)CH₃), 1.26 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂CH₃).

Minor diastereomer:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.36 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, Har), 7.22 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, Har), 7.14 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, Har), 6.14 (br s, 1H, NH), 4.26 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂), 3.76-3.65 (m, 2H, H-1 & H-2), 3.10 (ddd, 1H, $J = 6.3, 7.6, 13.8$ Hz, H-1), 2.78 (dd, 1H, $J = 1.8, 13.9$ Hz, H-3), 2.48 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, H-3), 2.43 (s, 3H, H-5), 2.15 (s, 3H, H-4), 1.94 (s, 3H, C(O)CH₃), 1.26 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂CH₃).

Mixture of two diastereomers:

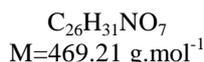
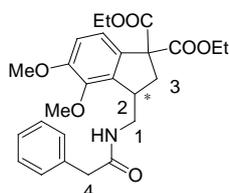
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ [204.73, 204.40 (C=O-B)], 172.57 (C=O-A), [171.65, 171.61 (C=O-ester)], [143.69, 143.48 (Cqar)], [139.58, 139.51 (Cqar)], [135.44, 135.35 (Cqar)], [131.01, 130.96 (CHar)], [128.31, 128.28 (CHar)], [124.87, 124.41 (CHar)], 72.33 (Cq), [62.56, 62.49 (OCH_2)], [42.95, 42.21 (C-1)], 42.77 (C-2), [35.88, 35.63 (C-3)], [27.19, 26.67 (C-4)], [23.73, 23.63 (C(O)CH_3)], [19.38, 19.34 (C-5)], [14.49, 14.37 (OCH_2CH_3)].

MS (DI, CI NH_3) m/z 318 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I.R. (thin film) 3747, 2936, 1723, 1659, 1276 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 317.1627, Found 317.1623.

IV.70 4,5-Dimethoxy-3-(phenylacetyl-amino-methyl)-indan-1,1-dicarboxylic acid diethyl ester



The typical procedure C was followed using Ugi substrate **IV.61** (120 mg, 0.28 mmol), $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (338 mg, 4.5 equiv. first, then 150 mg, 2 equiv. after 3 h of stirring), diethyl malonate (170 μL , 4 equiv.) and AcOH (1 mL). Stirring was continued for 5 h. Purification of the crude reaction mixture by flash column chromatography yielded 91 mg (69 %) of compound **IV.70** as a yellow oil.

R_f 0.5 (diethyl ether).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.34-7.29 (m, 4H, Har), 7.24-7.13 (m, 2H, Har), 6.89 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, Har), 6.25 (br s, 1H, NH), 4.25-4.19 (m, 4H, OCH_2), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.63-3.58 (m, 2H, H-1 & H-2), 3.52 (s, 2H, H-4), 3.49-3.48 (m, 1H, H-1), 2.93 (dd, 1H, $J = 8.4, 13.9$ Hz, H-3), 2.43 (dd, 1H, $J = 4.1, 13.9$ Hz, H-3), 1.28 (t, 6H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3).

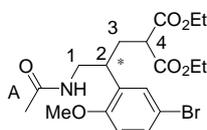
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 171.60 (C=O-ester), 171.52 (C=O-ester), 171.00 (C=O), 153.23 (Cqar), 145.20 (Cqar), 138.03 (Cqar), 135.50 (Cqar), 133.13 (Cqar), 129.70 (CHar), 129.16 (CHar), 127.35 (CHar), 122.91 (CHar), 112.94 (CHar), 64.48 (Cq), 62.32 (OCH_2), 62.24 (OCH_2), 60.94 (OCH_3), 56.43 (OCH_3), 44.29 (C-4), 43.40 (C-1), 42.08 (C-2), 38.69 (C-3), 14.47 (OCH_2CH_3), 14.46 (OCH_2CH_3).

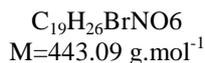
MS (DI, CI NH_3) m/z 470 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I.R. (thin film) 3305, 1712, 1557, 1106, 1032 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 469.2101, Found 469.2105.

IV.71 2-[3-Acetyl-amino-2-(5-bromo-2-methoxy-phenyl)-propyl]-malonic acid diethyl ester





The typical procedure C was followed using Ugi substrate **IV.62** (150 mg, 0.38 mmol), $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (458 mg, 4.5 equiv.), diethyl malonate (230 μL , 4 equiv.) and AcOH (1.1 mL). Stirring was continued for 4 h. Purification of the crude reaction mixture by flash column chromatography yielded 140 mg (83 %) of compound **IV.71** as a yellow oil.

R_f 0.45 (ethyl acetate).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.33 (dd, 1H, $J = 2.4, 8.8$ Hz, Har), 7.21 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, Har), 6.75 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, Har), 5.60 (br s, 1H, NH), 4.08 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2), 4.09 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.64-3.57 (m, 1H, H-1), 3.39-3.32 (m, 1H, H-1), 3.24-3.18 (m, 1H, H-2), 3.18 (dd, 1H, $J = 5.5, 9.4$ Hz, H-4), 2.32 (ddd, 1H, $J = 5.5, 9.4, 13.9$ Hz, H-3), 2.16 (ddd, 1H, $J = 4.5, 9.4, 13.9$ Hz, H-3), 1.92 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 1.26 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 1.22 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3).

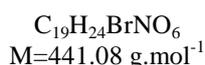
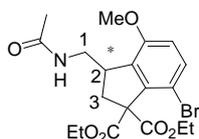
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 169.72 (C=O-A), 169.58 (C=O-ester), 157.19 (Cqar), 131.71 (CHar), 131.51 (Cqar), 131.35 (CHar), 113.64 (Cqar), 112.96 (CHar), 61.96 (OCH_2), 61.89 (OCH_2), 56.00 (OCH_3), 50.32 (C-4), 43.89 (C-1), 37.63 (C-2), 31.43 (C-3), 23.71 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 14.48 (OCH_2CH_3), 14.39 (OCH_2CH_3).

MS (DI, CI NH_3) m/z 444 ($\text{M}+\text{H}^+$).

I.R. (thin film) 3722, 2976, 1728, 1495, 1246, 1027 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 443.0944, Found 443.0940.

IV.72 3-(Acetylamino-methyl)-7-bromo-4-methoxy-indan-1,1-dicarboxylic acid diethyl ester



The typical procedure C was followed using Ugi substrate **IV.62** (100 mg, 0.25 mmol), $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (406 mg, 6 equiv.), diethyl malonate (151 μL , 4 equiv.) and AcOH (1 mL). Stirring was continued for 6 h. Purification of the crude reaction mixture by flash column chromatography yielded 49 mg (63 %) of compound **IV.72** as a yellow oil.

R_f 0.4 (ethyl acetate).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.26-7.23 (m, 1H, Har), 6.74 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, Har), 5.64 (br s, 1H, NH), 4.25 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2), 3.99 (qd, 1H, $J = 7.1, 10.5$ Hz, OCH_2), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.72 (qd, 1H, $J = 7.1, 10.5$ Hz, OCH_2), 3.60-3.58 (m, 1H, H-1), 3.40-3.32 (m, 2H, H-1 & H-2), 2.58 (dd, 1H, $J = 7.5, 14.8$ Hz, H-3), 2.38 (dd, 1H, $J = 1.4, 14.8$ Hz, H-3), 1.93 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 1.23 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 1.13 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3).

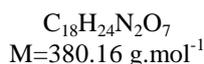
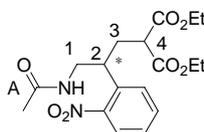
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 170.89 (C=O), 170.61 (C=O), 170.18 (C=O), 157.10 (Cqar), 132.62 (Cqar), 132.21 (Cqar), 131.11 (CHar), 113.25 (Cqar), 112.91 (CHar), 78.34 (Cq), 62.05 (OCH_2), 62.90 (OCH_2), 56.13 (OCH_3), 44.77 (C-1), 36.98 (C-3), 34.58 (C-2), 23.72 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 14.38 (OCH_2CH_3), 14.15 (OCH_2CH_3).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 442 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3299, 3270, 1743, 1644, 1495, 1281 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 441.0787, Found 441.0783.

IV.73 2-[3-Acetylamino-2-(2-nitro-phenyl)-propyl]-malonic acid diethyl ester



The typical procedure C was followed using Ugi substrate **IV.63** (100 mg, 0.30 mmol), Mn(OAc)₃.2H₂O (362 mg, 4.5 equiv.), diethyl malonate (182 μL, 4 equiv.) and AcOH (1 mL). Stirring was continued for 5 h. Purification of the crude reaction mixture by flash column chromatography yielded 50 mg (44 %) of compound **IV.73** as a yellow oil.

R_f 0.1 (diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.75 (dd, 1H, *J* = 1.1, 8.1 Hz, Har), 7.64 (dt, 1H, *J* = 1.1, 8.1 Hz, Har), 7.52 (dd, 1H, *J* = 1.1, 8.1 Hz, Har), 7.43 (dt, 1H, *J* = 1.1, 8.1 Hz, Har), 5.87 (br t, 1H, *J* = 5.3 Hz, NH), 4.26-4.05 (m, 4H, OCH₂), 3.58-3.56 (m, 2H, H-1 & H-2), 3.44-3.43 (m, 1H, H-1), 3.09 (dd, 1H, *J* = 5.3, 10.1 Hz, H-4), 2.43 (ddd, 1H, *J* = 5.3, 10.0, 14.4 Hz, H-3), 2.20 (ddd, 1H, *J* = 4.4, 10.1, 14.4 Hz, H-3), 1.87 (s, 3H, C(O)CH₃), 1.26 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.21 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃).

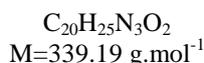
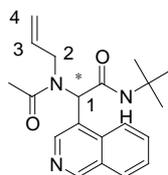
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 171.62 (C=O-A), 169.26 (C=O-ester), 169.20 (C=O-ester), 151.73 (C_{qar}), 135.49 (C_{qar}), 133.58 (CH_{ar}), 128.77 (CH_{ar}), 128.12 (CH_{ar}), 124.54 (CH_{ar}), 63.12 (OCH₂), 60.83 (OCH₂), 49.93 (C-4), 45.44 (C-1), 37.48 (C-2), 32.57 (C-3), 23.55 (C(O)CH₃), 14.37 (OCH₂CH₃), 14.34 (OCH₂CH₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 381 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3742, 1728, 1654, 1529, 1370, 1276, 1231, 1027 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 380.1584, Found 380.1590.

IV.74 2-(Acetyl-allyl-amino)-*N*-tert-butyl-2-isoquinolin-4-yl-acetamide



To a solution of allylamine (150 μL, 2 mmol, 1 equiv.) in methanol (2 mL) were added 3-quinolinecarboxaldehydenzaldehyde (314 mg, 1 equiv.), acetic acid (114 μL, 1 equiv.) and tert-butylisocyanide (226 μL, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 6 h at room temperature. The

solvent was removed under reduced pressure and the crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 20:80) to afford **IV.74** as a yellow oil (676 mg, quantitative yield).

R_f 0.5 (diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.74 (s, 1H, Har), 8.27 (s, 1H, Har), 8.05 (d, 1H, J = 8.4 Hz, Har), 7.80 (d, 1H, J = 8.4 Hz, Har), 7.73 (ddd, 1H, J = 1.4, 7.0, 8.4 Hz, Har), 7.55 (ddd, 1H, J = 1.4, 7.0, 8.4 Hz, Har), 6.47 (br s, 1H, NH), 6.36 (s, 1H, H-1), 5.38 (tdd, 1H, J = 5.1, 10.2, 17.3 Hz, H-3), 4.87 (d, 1H, J = 17.3 Hz, H-4trans), 4.85 (d, 1H, J = 10.2 Hz, H-4cis), 4.05 (d, 2H, J = 5.1 Hz, H-2), 2.02 (s, 3H, C(O)CH₃), 1.36 (s, 9H, C(CH₃)₃).

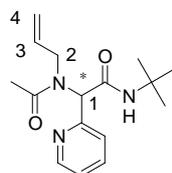
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.77 (C=O), 168.82 (C=O), 152.06 (CHar), 147.86 (Cqar), 136.88 (CHar), 134.22 (C-3), 130.47 (CHar), 129.48 (CHar), 129.31 (Cqar), 128.48 (CHar), 127.86 (Cqar), 127.55 (CHar), 117.08 (C-4), 58.95 (C-1), 51.99 (C(CH₃)₃), 49.34 (C-2), 30.09 (C(CH₃)₃), 22.52 (C(O)CH₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 340 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3300, 2966, 1725, 1271, 1232, 1077 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 339.1947, Found 339.1952.

IV.75 2-(Acetyl-allyl-amino)-*N*-tert-butyl-2-pyridin-2-yl-acetamide



C₁₆H₂₃N₃O₂
M=289.18 g.mol⁻¹

To a solution of allylamine (75 μL, 1 mmol, 1 equiv.) in methanol (1 mL) were added 2-pyridinecarboxaldehyde (107 mg, 1 equiv.), acetic acid (57 μL, 1 equiv.) and tert-butylisocyanide (113 μL, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 6 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure to afford **IV.75** as a yellow solid (289 mg, quantitative yield).

R_f 0.4 (diethyl ether).

MP 88-89 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.52-8.48 (m, 1H, Har), 7.63 (dt, 1H, J = 1.8, 7.8 Hz, Har), 7.37 (d, 1H, J = 7.8 Hz, Har), 7.21-7.15 (m, 1H, Har), 7.10 (br s, 1H, NH), 6.02 (s, 1H, H-1), 5.50 (tdd, 1H, J = 5.4, 10.5, 15.8 Hz, H-3), 4.93 (d, 1H, J = 15.8 Hz, H-4trans), 4.91 (d, 1H, J = 10.5 Hz, H-4cis), 4.07 (d, 2H, J = 5.4 Hz, H-2), 2.11 (s, 3H, C(O)CH₃), 1.34 (s, 9H, C(CH₃)₃).

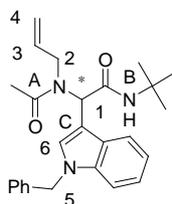
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.46 (C=O), 168.03 (C=O), 156.63 (Cqar), 149.21 (CHar), 137.88 (CHar), 134.42 (C-3), 124.61 (CHar), 123.42 (CHar), 116.89 (C-4), 63.27 (C-1), 51.95 (C(CH₃)₃), 50.69 (C-2), 29.00 (C(CH₃)₃), 22.38 (C(O)CH₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 290 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3280, 2950, 1742, 1226 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 289.1790, Found 289.1796.

IV.76 2-(Acetyl-allyl-amino)-2-(1-benzyl-1H-indol-3-yl)-N-tert-butyl-acetamide



$C_{26}H_{31}N_3O_2$
M=417.24 g.mol⁻¹

To a solution of allylamine (112 μ L, 1.5 mmol, 1 equiv.) in methanol (1.5 mL) were added 1-benzyl indole-3-carboxaldehyde (353 mg, 1 equiv.), acetic acid (86 μ L, 1 equiv.) and tert-butylisocyanide (170 μ L, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 15 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-dichloromethane/diethyl ether, 20:40/40) to afford **IV.76** as an orange oil (442 mg, 71% yield).

R_f 0.6 (diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.58 (s, 1H, H-6), 7.55 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, Har), 7.30-7.27 (m, 4H, Har), 7.22 (t, 1H, $J = 7.1$ Hz, Har), 7.16-7.10 (m, 3H, Har), 6.49 (s, 1H, H-1), 6.01 (br s, 1H, NH), 5.40-5.29 (m, 3H, H-3 & H-5), 4.89 (dd, 1H, $J = 1.1, 18.6$ Hz, H-4trans), 4.85 (dd, 1H, $J = 1.1, 11.6$ Hz, H-4cis), 4.00 (d, 2H, $J = 5.3$ Hz, H-2), 2.18 (s, 3H, C(O)CH₃), 1.28 (s, 9H, C(CH₃)₃).

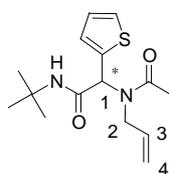
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.44 (C=O-A), 169.91 (C=O-B), 137.61 (Cqar), 136.61 (Cqar), 134.99 (C-3), 130.23 (CHar), 129.18 (CHar), 128.27 (Cqar), 128.14 (CHar), 127.13 (CHar), 122.84 (CHar), 120.47 (CHar), 119.43 (CHar), 116.41 (C-4), 110.40 (C-6), 109.45 (Cq-C), 53.83 (C-1), 51.77 (C(CH₃)₃), 50.64 (C-5), 48.84 (C-2), 29.04 (C(CH₃)₃), 22.70 (C(O)CH₃).

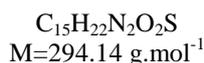
MS (DI, CI NH₃) m/z 418 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3290, 2944, 1785, 1232 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 417.2426, Found 417.2420.

IV.77 2-(Acetyl-allyl-amino)-N-tert-butyl-2-thiophen-2-yl-acetamide





To a solution of allylamine (75 μL , 1 mmol, 1 equiv.) in methanol (1 mL) were added thiophene-2-carbaldehyde (94 μL , 1 equiv.), acetic acid (57 μL , 1 equiv.) and tert-butyliocyanide (113 μL , 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 17 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 20:80) to afford **IV.77** as a yellow oil (53 mg, 18 % yield).

R_f 0.3 (diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.33 (dd, 1H, $J = 1.0, 5.1$ Hz, Har), 7.16 (br d, 1H, $J = 3.6$ Hz, Har), 6.99 (dd, 1H, $J = 3.6, 5.1$ Hz, Har), 6.22 (s, 1H, H-1), 6.01 (br s, 1H, NH), 5.48 (tdd, 1H, $J = 5.4, 10.6, 15.8$ Hz, H-3), 5.02 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz, H-4trans), 5.01 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz, H-4cis), 4.02 (d, 2H, $J = 5.4$ Hz, H-2), 2.15 (s, 3H, C(O)CH₃), 1.34 (s, 9H, C(CH₃)₃).

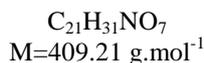
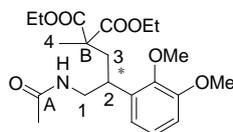
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.38 (C=O), 168.48 (C=O), 137.46 (Cqar), 134.22 (C-3), 129.44 (CHar), 127.69 (CHar), 126.99 (CHar), 116.97 (C-4), 57.03 (C-1), 52.03 (C(CH₃)₃), 49.53 (C-2), 28.95 (C(CH₃)₃), 22.49 (C(O)CH₃).

MS (DI, CI NH₃) m/z 295 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3295, 2950, 1736, 1236 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 294.1402, Found 294.1407.

IV.78 2-[3-Acetylamino-2-(2,3-dimethoxy-phenyl)-propyl]-2-methyl-malonic acid diethyl ester



The typical procedure C was followed using Ugi substrate **IV.52** (160 mg, 0.46 mmol), Mn(OAc)₃·2H₂O (555 mg, 4.5 equiv.), diethyl methyl malonate (237 μL , 3 equiv.) and AcOH (1.5 mL). Stirring was continued for 4 h. Purification of the crude reaction mixture by flash column chromatography yielded 132 mg (71 %) of compound **IV.78** as a colorless oil.

R_f 0.2 (diethyl ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.00 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, Har), 6.78 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, Har), 6.76 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, Har), 5.88 (br s, 1H, NH), 4.10-4.08 (m, 2H, OCH₂), 3.93 (qd, 1H, $J = 7.1, 10.6$ Hz, OCH₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (qd, 1H, $J = 7.1, 10.6$ Hz, OCH₂), 3.46 (ddd, 1H, $J = 6.2, 9.5, 12.5$ Hz, H-1), 3.34-3.32 (m, 1H, H-2), 3.18 (ddd, 1H, $J = 4.7, 8.0, 12.5$ Hz, H-1), 2.35 (dd, 1H, $J = 8.7, 14.5$ Hz, H-3), 2.27 (dd, 1H, $J = 3.4, 14.5$ Hz, H-3), 1.88 (s, 3H, C(O)CH₃), 1.34 (s, 3H, H-4), 1.21 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂CH₃), 1.12 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂CH₃).

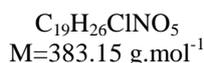
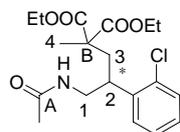
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.56 (C=O-ester), 172.31 (C=O-ester), 170.56 (C=O-A), 153.02 (Cqar), 147.35 (Cqar), 136.12 (Cqar), 124.39 (CHar), 120.17 (CHar), 111.10 (CHar), 61.74 (OCH₂), 61.60 (OCH₂), 61.07 (OCH₃), 56.04 (OCH₃), 53.73 (C-B), 46.85 (C-1), 38.12 (C-3), 34.39 (C-2), 23.65 (C(O)CH₃), 20.56 (C-4), 14.36 (OCH₂CH₃), 14.20 (OCH₂CH₃).

MS (DI, CI NH₃) m/z 410 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3299, 2976, 1728, 1659, 1485, 1276, 1092, 1007 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 409.2101, Found 409.2099.

IV.79 2-[3-Acetylamino-2-(2-chloro-phenyl)-propyl]-2-methyl-malonic acid diethyl ester



The typical procedure C was followed using Ugi substrate **IV.59** (159 mg, 0.49 mmol), $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ (591 mg, 4.5 equiv.), diethyl methyl malonate (250 μL , 3 equiv.) and AcOH (1.6 mL). Stirring was continued for 6 h. Purification of the crude reaction mixture by flash column chromatography yielded 132 mg (70 %) of compound **IV.79** as a yellow oil.

R_f 0.3 (diethyl ether).

$^1\text{H NMR}$ ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.34 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, Har), 7.29-7.21 (m, 2H, Har), 7.15 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, Har), 5.81 (br s, 1H, NH), 4.08-3.95 (m, 2H, OCH_2), 3.91 (qd, 1H, $J = 7.1, 10.9$ Hz, OCH_2), 3.80 (qd, 1H, $J = 7.1, 10.9$ Hz, OCH_2), 3.55 (br s, 2H, H-1 & H-2), 3.19 (br s, 1H, H-1), 2.35-2.32 (m, 2H, H-3), 1.90 (s, 3H, $C(O)CH_3$), 1.35 (s, 3H, H-4), 1.20 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 1.13 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3).

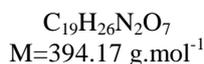
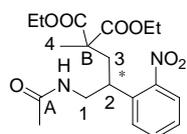
$^{13}\text{C NMR}$ ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 172.58 (C=O-ester), 172.20 (C=O-ester), 170.70 (C=O-A), 140.00 (Cqar), 136.16 (Cqar), 130.07 (CHar), 128.43 (CHar), 127.50 (CHar), 125.92 (CHar), 61.85 (OCH_2), 61.64 (OCH_2), 53.59 (C-B), 46.35 (C-1), 38.15 (C-3), 37.19 (C-2), 23.56 ($C(O)CH_3$), 20.66 (C-4), 14.32 (OCH_2CH_3), 14.19 (OCH_2CH_3).

MS (DI, CI NH_3) m/z 384 ($M+H^+$).

I.R. (thin film) 3294, 2932, 1738, 1654, 1276, 1037 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 383.1500, Found 383.1503.

IV.80 2-[3-Acetylamino-2-(2-nitro-phenyl)-propyl]-2-methyl-malonic acid diethyl ester



The typical procedure C was followed using Ugi substrate **IV.63** (110 mg, 0.33 mmol), $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ (530 mg, 6 equiv.), diethyl methyl malonate (170 μL , 3 equiv.) and AcOH (1.1 mL). Stirring was continued for 8 h. Purification of the crude reaction mixture by flash column chromatography yielded 85 mg (66 %) of compound **IV.80** as a yellow oil.

R_f 0.1 (diethyl ether).

$^1\text{H NMR}$ ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.73 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, Har), 7.59 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, Har), 7.52 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, Har), 7.38 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, Har), 6.07 (br s, 1H, NH), 4.03 (qd, 2H, $J = 7.1, 10.8$ Hz,

OCH₂), 3.97 (qd, 1H, *J* = 7.1, 10.8 Hz, OCH₂), 3.86 (qd, 1H, *J* = 7.1, 10.8 Hz, OCH₂), 3.56-3.50 (m, 3H, H-1 & H-2), 2.37-2.32 (m, 2H, H-3), 1.88 (s, 3H, C(O)CH₃), 1.33 (s, 3H, H-4), 1.18 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.15 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃).

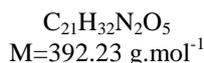
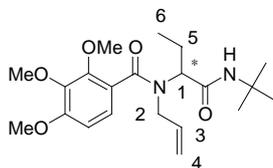
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.15 (C=O-ester), 172.04 (C=O-ester), 170.90 (C=O-A), 151.24 (C_{qar}), 137.18 (C_{qar}), 133.14 (CH_{ar}), 129.53 (CH_{ar}), 128.14 (CH_{ar}), 124.39 (CH_{ar}), 61.95 (OCH₂), 61.83 (OCH₂), 53.51 (C-B), 46.67 (C-1), 39.13 (C-3), 35.64 (C-2), 23.52 (C(O)CH₃), 20.97 (C-4), 14.28 (OCH₂CH₃), 14.21 (OCH₂CH₃).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 395 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3300, 2986, 1733, 1654, 1529, 1271, 1107 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 394.1740, Found 394.1742.

IV.81 *N*-Allyl-*N*-(1-*tert*-butylcarbamoyl-propyl)-2,3,4-trimethoxy-benzamide



To a solution of allylamine (150 μL, 2 mmol, 1 equiv.) in methanol (2 mL) were added propionaldehyde (116 mg, 1 equiv.), 2, 3, 4-trimethoxybenzoic acid (424 mg, 1 equiv.) and *tert*-butylisocyanide (226 μL, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure to afford **IV.81** as a yellow oil (549 mg, 70% yield), as a 1:3 mixture of two rotamers.

R_f 0.2 (diethyl ether).

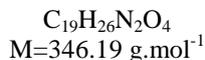
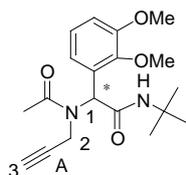
Major rotamer:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.90-6.72 (m, 2H, H_{ar}), 6.58 (br s, 1H, NH), 5.59 (tdd, 1H, *J* = 5.5, 10.7, 17.1 Hz, H-3), 5.27 (dd, 1H, *J* = 1.2, 17.1 Hz, H-4_{trans}), 5.12 (dd, 1H, *J* = 1.2, 10.7 Hz, H-4_{cis}), 4.83-4.72 (m, 1H, H-1), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (d, 2H, *J* = 5.5 Hz, H-2), 1.89-1.81 (m, 1H, H-5), 1.68-1.58 (m, 1H, H-5), 1.31 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.75 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 169.75 (C=O), 169.05 (C=O), 154.83 (C_{qar}), 149.14 (C_{qar}), 142.57 (C_{qar}), 133.82 (C-3), 124.48 (C_{qar}), 122.92 (CH_{ar}), 118.13 (C-4), 108.94 (CH_{ar}), 64.42 (OCH₃), 62.57 (OCH₃), 61.40 (C-1), 56.51 (OCH₃), 51.88 (C(CH₃)₃), 45.94 (C-2), 28.91 (C(CH₃)₃), 22.11 (C-5), 10.99 (C-6).

MS (DI, CI NH₃) *m/z* 393 (M+H⁺).

IV.82 2-(Acetyl-prop-2-ynyl-amino)-*N*-*tert*-butyl-2-(2,3-dimethoxy-phenyl)-acetamide



To a solution of propargylamine (70 μL , 1 mmol, 1 equiv.) in methanol (1 mL) were added 2,3-dimethoxy-benzaldehyde (166 mg, 1 equiv.), acetic acid (57 μL , 1 equiv.) and tert-butylisocyanide (113 μL , 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 17 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (silica gel; petroleum ether-diethyl ether, 20:80) to afford **IV.82** as a white solid (208 mg, 60 % yield).

R_f 0.3 (diethyl ether).

MP 150-151 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.86-6.74 (m, 3H, Har), 6.04 (s, 1H, H-1), 5.98 (br s, 1H, NH), 4.02 (br s, 2H, H-2), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 2.21 (s, 3H, C(O)CH₃), 1.96 (s, 1H, H-3), 1.34 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.12 (C=O), 169.57 (C=O), 149.41 (Cqar), 149.26 (Cqar), 127.74 (Cqar), 122.18 (CHar), 112.99 (CHar), 111.26 (CHar), 80.19 (C-3), 72.07 (Cq-A), 60.58 (C-1), 56.18 (OCH₃), 56.16 (OCH₃), 51.81 (C(CH₃)₃), 36.08 (C-2), 28.96 (C(CH₃)₃), 22.59 (C(O)CH₃).

MS (DI, CI NH₃) m/z 347 (M+H⁺).

I.R. (thin film) 3299, 2986, 17545, 1235 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 346.1893, Found 346.1896.

