



HAL
open science

Nouvelle préparation d'isonitriles et application aux réactions multicomposants

Aurelie Schiltz

► **To cite this version:**

Aurelie Schiltz. Nouvelle préparation d'isonitriles et application aux réactions multicomposants. Chimie organique. Ecole Polytechnique X, 2010. Français. NNT: . pastel-00558692

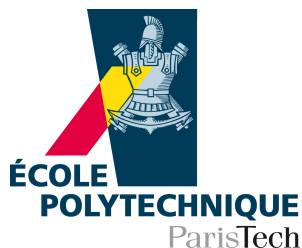
HAL Id: pastel-00558692

<https://pastel.hal.science/pastel-00558692>

Submitted on 23 Jan 2011

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

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



Thèse de doctorat

Spécialité : Chimie Organique

Présentée par AURELIE SCHILTZ

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE

NOUVELLE PREPARATION D'ISONITRILES ET APPLICATION AUX REACTIONS MULTICOMPOSANTS

Soutenue le 7 Octobre 2010, devant le jury composé de :

| | |
|---------------------|------------|
| Dr Géraldine Masson | Rapporteur |
| Dr Laurent Micouin | Rapporteur |
| Dr Laurent El Kaïm | Examineur |
| Dr Laurence Grimaud | Examineur |
| Dr Philippe Louvet | Examineur |
| Pr Samir Zard | Examineur |

J'ai effectué ma thèse au sein du laboratoire de Chimie Organique de l'Unité de Chimie et Procédés de l'Ecole Nationale Supérieure de Techniques Avancées. J'adresse tout d'abord mes plus sincères remerciements aux Docteurs Laurent El Kaïm et Laurence Grimaud, pour leur encadrement à la fois scientifique et psychologique, leur soutien sans faille dans les moments difficiles, leurs nombreuses idées de sorties et enfin leur disponibilité pour les discussions plus ou moins sérieuses, pour lesquelles j'ai eu la chance de bénéficier de leurs conseils avisés pendant ces trois années.

Je tiens également à remercier le professeur Samir Zard, qui m'a fait le plaisir de prendre part à ce jury ; le Docteur Géraldine Masson qui m'a accompagnée depuis que j'étais petite stagiaire à Gif-sur-Yvette jusqu'à aujourd'hui ; les docteurs Laurent Micouin et Philippe Louvet qui m'ont également fait l'honneur de participer à mon jury.

Je tiens à remercier tous ceux qui ont fait un plus ou moins long passage au laboratoire pendant ces trois années. Et tout particulièrement par les filles du labo : la « petite » Aurélie, pour nos longues discussions à la paillasse, et notre inoubliable expédition au ski ; Anaëlle, Marion et Caroline pour leur bonne humeur, les danses dans le labo, les sorties et cette foule de petits détails qui ont fait de ces trois années un moment agréable.

A mes deux stagiaires, Pauline et Charlotte, je leur souhaite bon courage pour la suite.

Merci à Elise pour ses qualités diplomatiques et ses bons gâteaux alsaciens.

Je tiens à remercier également tous ceux qui m'ont supporté, moi et mon caractère, pendant ces trois années de recherche : Edouard, pour son soutien moral et affectif régulier ; mes parents, pour leur coup de fil quotidien pour prendre de mes nouvelles (« alors quoi de neuf ? » « ben rien, c'est pour ça que ça s'appelle la recherche, maman »), et qui ont traqué des phôtes d'ortographe dans tout le manuscrit ; ma sœur, qui a participé également à la relecture (et qui était prête à me relire aussi la partie exp), mon frère, Aurélien et Alexandra.

Enfin, mes amis (Rebecca, Anne-Luce, Agathe, Cécilie, Sophie, Barbara, Jean-Philippe, Pierre, Michael) qui m'ont entourée, soutenue et supportée pendant ces trois années.

SOMMAIRE

| | |
|--|-----------|
| ABREVIATIONS | 1 |
| INTRODUCTION GENERALE | 3 |
| CHAPITRE 1 : ISONITRILES ET REACTIONS MULTI-COMPOSANTS | 5 |
| I. SYNTHÈSES D'ISONITRILES | 8 |
| 1. Méthode carbylamine | 8 |
| 2. Déshydratation de formamide | 9 |
| II. STRUCTURE | 11 |
| III. PROPRIÉTÉS ET RÉACTIVITÉ | 12 |
| 1. α -addition d'électrophiles et de nucléophiles | 12 |
| 2. Acidité en α | 14 |
| 3. Interaction avec radicaux | 15 |
| 4. Cycloaddition formelles | 17 |
| IV. REACTIONS MULTI-COMPOSANTS IMPLIQUANT DES ISONITRILES | 18 |
| 1. Réaction de Passerini | 19 |
| 2. Réaction de Ugi | 21 |
| 3. Variantes des réactions de Passerini et de Ugi | 23 |
| 4. Variantes de Smiles : réactions de Passerini- et Ugi-Smiles | 28 |
| 5. Post-condensations d'adduits de la réaction de Ugi-Smiles | 30 |
| CHAPITRE 2 : ETUDE D'UNE NOUVELLE SYNTHÈSE D'ISONITRILE | 37 |
| I. SYNTHÈSES D'ISONITRILES | 40 |
| 1. Réactions rédox | 40 |
| 2. Ouverture de cycle | 42 |
| 3. Réarrangement | 43 |
| 4. Thermolyse | 44 |
| 5. A partir d'isonitriles préexistants | 45 |
| II. SYNTHÈSES D'ISONITRILES A PARTIR D'IONS CYANURES | 46 |
| 1. Synthèses à partir de cyanure d'argent | 47 |
| 2. Synthèses à partir de cyanure d'origine organique | 49 |

| | |
|---|-----------|
| 3. Synthèses à partir de sels de dicyanoargentates | 51 |
| III. ETUDE DE LA SYNTHÈSE D'ISONITRILES AVEC DU CYANURE D'ARGENT | 53 |
| 1. Choix de l'agent alkylant témoin | 53 |
| 2. Choix du cyanure métallique et du solvant | 55 |
| 3. Variations | 59 |
| 4. Proposition de mécanisme | 67 |

CHAPITRE 3 : SYNTHÈSES D'ISONITRILES IN SITU ET REACTIONS MULTI-COMPOSANTS **73**

| | |
|--|-----------|
| I. VERS UNE SEQUENCE EN UN POT AVEC DES ISONITRILES <i>IN SITU</i> : LES SYNTHÈSES D'OXAZOLES | 76 |
| 1. Le cas des 2-bromoacétophénones | 76 |
| 2. La synthèse d'oxazoles à partir de chlorures d'acide | 78 |
| II. IMCR AVEC REARRANGEMENT DE SMILES | 82 |
| 1. Ugi-Smiles | 82 |
| 2. Passerini-Smiles | 87 |
| III. REACTION DE UGI | 89 |
| 1. Optimisation des conditions expérimentales | 89 |
| 2. Variations autour de la réaction de Ugi | 91 |
| IV. RÉACTION DE PASSERINI | 93 |
| V. AUTRES RÉACTIONS MULTI-COMPOSANTS | 94 |
| 1. Ugi-TMSN ₃ | 94 |
| 2. Bienaymé-Groebke-Blackburn | 95 |

CHAPITRE 4 : CYCLISATIONS AUTOUR DE LA REACTION DE UGI-SMILES **99**

| | |
|--|------------|
| I. ETUDE DES ADDUITS DE UGI-SMILES EN CONDITIONS BASIQUES | 102 |
| 1. Migration de l'amine | 102 |
| 2. Déprotonation en α de l'amide | 104 |
| II. REARRANGEMENT DE SMILES | 106 |
| 1. Mécanisme et caractéristiques | 106 |
| 2. Exemples de réarrangement de Smiles | 107 |
| 3. Réarrangements de Truce-Smiles | 112 |
| III. REARRANGEMENT DE SMILES SUR UN ADDUIT DE UGI-SMILES | 115 |

| | |
|---|-------------------|
| 1. Premiers essais avec un phénol présentant un seul groupe électroattracteur | 115 |
| 2. Avec des composés bis-activés | 115 |
| 3. Avec le salicylate de méthyle | 117 |
| 4. Avec le 4-nitrosalicylate de méthyle | 118 |
| 5. Avec des hétérocycles | 134 |
| IV. REARRANGEMENT DE SMILES AVEC D'AUTRES COMPOSES | 138 |
| 1. Avec des adduits de Passerini-Smiles | 138 |
| 2. Avec des composés cycliques | 140 |
| | |
| <u>CONCLUSION GENERALE</u> | <u>147</u> |
| | |
| <u>BIBLIOGRAPHIE</u> | <u>151</u> |
| | |
| <u>LISTE DES FIGURES</u> | <u>157</u> |
| | |
| <u>LISTE DES TABLEAUX</u> | <u>165</u> |
| | |
| <u>EXPERIMENTAL PART</u> | <u>167</u> |
| | |
| <u>GENERAL INFORMATION</u> | <u>169</u> |
| | |
| I. EXPERIMENTAL PART FOR CHAPTER 2 | 170 |
| II. EXPERIMENTAL PART FOR CHAPTER 3 | 171 |
| 1. Isocyanide – oxazole | 171 |
| 2. Isocyanide – Ugi-Smiles | 177 |
| 3. Isocyanide – Passerini-Smiles | 191 |
| 4. Isocyanide – Ugi | 193 |
| 5. Isocyanide – Passerini | 202 |
| 6. Isocyanide – Ugi-TMSN ₃ | 206 |
| 7. Isocyanide – Bienaymé-Groebke-Blackburn | 208 |
| III. EXPERIMENTAL PART FOR CHAPTER 4 | 210 |
| 1. General procedures | 210 |
| 2. Products described in this chapter | 211 |

ABREVIATIONS

Groupements fonctionnels

| | | | |
|-----|--------------------------------|-----|---|
| Ac | Acétyle | Me | Méthyle |
| All | Allyle | Mes | Mésyle (2,4,6-triméthylphényle) |
| Ar | Aryle | oct | Octyle |
| Bn | Benzyle | Ph | Phényle |
| Boc | <i>tert</i> -butyloxycarbonyle | Pr | Propyle |
| Bu | Butyle | Tf | Triflate |
| Cy | Cyclohexyle | TMS | Triméthylsilyle |
| Et | Éthyle | Ts | Tosyle (<i>para</i> -toluènesulfonyle) |

Composés chimiques

| | | | |
|-------|-------------------------------------|--------|--------------------------------------|
| AIBN | Azobis(isobutyronitrile) | TBAB | Bromure de tétrabutylammonium |
| DBU | 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ène | TBAF | Fluorure de tétrabutylammonium |
| DIPEA | Ethyl-diisopropylamine | TEA | Triéthylamine |
| DLP | Dilauroylperoxyde | TEBAC | Chlorure de triéthylbenzylammonium |
| DMBQ | 2,6-diméthylbenzoquinone | TEMPO | 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine-1-oxyl |
| IBX | Acide <i>ortho</i> -iodoxybenzoïque | TosMIC | Toluènesulfonylméthyl isonitrile |
| PEG | Polyéthylène glycol | | |

Solvants

| | | | |
|------|--------------------------------|-------|-----------------------------|
| DCE | 1,2-dichloroéthane | EP/PE | Ether de pétrole |
| DME | Ethylène glycol diméthyl éther | HFIP | Hexafluoroisopropanol |
| DMF | Diméthylformamide | NMP | <i>N</i> -méthylpyrrolidone |
| DMSO | Diméthylsulfoxyde | THF | Tétrahydrofurane |

Autres

| | | | |
|----------|-----------------------------------|---------|--------------------------------|
| B.V. | Orbitale la plus basse vacante | H.O. | Orbitale la plus haute occupée |
| CAM | Molybdate de cérium et d'ammonium | Nu | Nucléophile |
| δ | Déplacement chimique | RCM | Ring-Closing Metathesis |
| cat. | Catalyseur | T.A. | Température ambiante |
| ee | Excès énantiomérique | μ W | Micro-ondes |
| équiv. | Equivalent | | |

Mesures

| | | | |
|--------------|---------------|-----|---------------------|
| $^{\circ}$ C | degré Celsius | L | litre |
| g | gramme | M | mol.L ⁻¹ |
| h | heure | min | minute |
| Hz | hertz | mol | mole |
| j | jour | W | watt |

INTRODUCTION GENERALE

Les connaissances en synthèse organique ont énormément progressé au cours du siècle dernier, les réactions évoluant continuellement pour permettre des voies de synthèses efficaces et sélectives (chimio-, régio-, énantio-, diastéréo-). À ceci s'ajoute une préoccupation assez récente des chimistes, visant à mettre au point des réactions de plus en plus respectueuses vis-à-vis de l'environnement. Ainsi, l'utilisation de sources d'énergies plus économes sur une courte durée, la production moindre de déchets et de sous-produits, l'utilisation de composés non toxiques et de faibles quantités de solvants, tous ces objectifs visent à définir des synthèses idéales obéissant aux concepts de chimie « verte » et de développement durable.

Les réactions multi-composants occupent une place de choix dans cette réflexion, car elles permettent en une étape de former avec de bons rendements des composés polyfonctionnalisés à partir de trois réactifs ou plus, en incorporant la majeure partie des squelettes carbonés des molécules mises en présence. Des structures hétérocycliques complexes sont alors rapidement accessibles. Les isonitriles sont des composés utilisés de manière récurrente dans ces réactions, du fait de leur réactivité particulière.

Les travaux menés au cours de cette thèse s'articulent autour de trois axes majeurs : les isonitriles, le réarrangement de Smiles et la réaction de Ugi-Smiles.

Après une présentation générale des isonitriles et des réactions multi-composants associées, nous nous pencherons sur le développement d'une synthèse efficace d'isonitriles, qui sera par la suite appliquée à des processus one-pot de synthèses multi-composants, dont entre autres les réactions de Ugi-Smiles et Ugi.

Ensuite, nous étudierons la formation de composés polycycliques de type isoquinoline et isoindoline à partir d'adduits de Ugi-Smiles *via* un réarrangement de Truce-Smiles en milieu fortement basique.

CHAPITRE 1 : ISONITRILES ET REACTIONS MULTI- COMPOSANTS

INTRODUCTION

Les premiers isonitriles ont été formés par Lieke en 1859¹ : en alkylant le cyanure d'argent avec des dérivés halogénés et notamment l'iodure d'allyle, il souhaitait obtenir le nitrile correspondant. Or, lors de l'hydrolyse de ce composé, il a obtenu le *N*-allylformamide et non l'acide carboxylique attendu. Il a donc été le premier à synthétiser, certes de manière fortuite, les 'isonitriles', classés parmi les isomères des nitriles.² Mais assez rapidement, il a été contraint d'abandonner ses recherches à cause de leur odeur fort désagréable.³

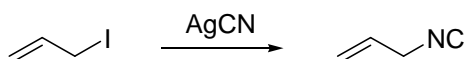


Figure 1 : Première synthèse d'isonitrile par Lieke

Les travaux sur les isonitriles n'ont été repris que dans les années 1880-90, par Gautier et Hoffmann, souvent considérés comme les vrais pionniers en matière de recherche sur les isonitriles. En particulier, Gautier⁴ s'est longuement intéressé à la structure et la toxicité de tels composés. Hoffmann, de son côté, a développé une synthèse d'isonitrile encore largement utilisée aujourd'hui, que nous exposerons ultérieurement. Leur odeur caractéristique, désagréable et persistante, et la difficulté de les synthétiser avec un rendement et une pureté satisfaisants, ont particulièrement ralenti leur étude. Longtemps vus comme des curiosités de laboratoire sans utilisation pratique bien définie⁵, ce n'est qu'au début des années 1960 qu'ils font l'objet d'études approfondies, notamment en raison de la découverte de la réaction de Ugi en 1959.

¹ Lieke W. *Annal. der Chem. und Pharm.* **1859**, 3, 316-321.

² 'Es besitzt einen penetranten, höchst unangenehmen Geruch ; das Öffnen eines Gefäßes mit Cyanallyl reicht hin, die Luft eines Zimmers mehrere Tage lang zu verpesten, weshalb alle Arbeiten mit demselben im Freien vorgenommen werden müssen.' [*ce composé*] possède une odeur pénétrante, hautement désagréable. L'ouverture d'un flacon contenant de l'isonitrile allylique suffit pour empester l'air dans la pièce pendant plusieurs jours, c'est pourquoi tous les manipulateurs doivent travailler à l'air libre.

³ 'Zu weiteren Versuchen hatte ich kein Material mehr, und es war mir nicht möglich, neue Mengen Cyanallyl darzustellen, weil von allen Seiten aus der Nachbarschaft des Laboratoriums Klagen über Gestank einliefen.' *Je n'avais plus de produit pour réaliser des analyses complémentaires, et je ne pouvais pas synthétiser à nouveau de l'isonitrile allylique, car tous les voisins du laboratoire se plaignaient de l'odeur.*

⁴ Gautier A. *Liebigs Ann. Chem.*, **1867**, 142, 289-294. Gautier A. *Liebigs Ann. Chem.*, **1868**, 146, 119-124. Gautier A. *Liebigs Ann. Chem.*, **1869**, 149, 29-35 et 155-161. Gautier A. *Liebigs Ann. Chem.*, **1869**, 151, 239-244. Gautier A. *Ann. Chimie (4)*, **1869**, 17, 103 et 203.

⁵ A l'exception de la réaction de Passerini publiée en 1921.

I. SYNTHÈSES D'ISONITRILES

Il existe de nombreuses méthodes pour synthétiser les isonitriles ;⁶ les deux méthodes les plus générales sont la synthèse par déshydratation de formamide et la voie carbylamine.

1. Méthode carbylamine

Parallèlement aux travaux de Gautier sur la structure et la toxicité des isonitriles, Hoffman a développé une nouvelle approche de synthèse, dite réaction carbylamine, qui fait intervenir une amine primaire réagissant sur le chloroforme en présence d'une base comme l'hydroxyde de potassium en solution éthanolique.⁷ Cette technique était notamment utile pour l'identification de composés : l'odeur de l'isonitrile, même en infime proportion, permettait de prouver la présence d'une amine primaire.

Cette voie de synthèse, bien qu'assez ancienne, ne s'est réellement développée qu'avec les travaux importants de Weber, Ugi et Gokel et l'apparition de la catalyse de transfert de phase,⁸ qui permet de générer de manière simple et propre un dichlorocarbène. Elle est en effet basée sur la réaction entre une amine primaire et un dichlorocarbène, généré à partir du chloroforme, en présence d'une base forte (potasse, soude ou *tert*-butanolate de potassium).^{9,10} L'adduit subit ensuite une β -élimination d'une molécule d'acide chlorhydrique, puis l' α -élimination d'une autre molécule d'HCl conduit à l'isonitrile.

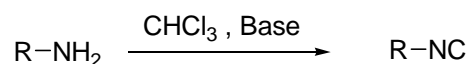


Figure 2 : Synthèse d'isonitrile par la voie carbylamine

Cette méthode est utilisée pour synthétiser des isonitriles à 'grande' échelle (de l'ordre de la cinquantaine de grammes) à partir d'amines commerciales peu onéreuses ; elle est d'un rendement modéré (rarement supérieur à 50-60 %), et il est indispensable de purifier le produit par flash

⁶ Periasamy M.P., Walborski H.M. *Organic Prep. and Proc. Int.* **1979**, *11*, 293-311. Ugi I., Fetzer U., Eholzer U., Knupfer H., Offerman K., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 472-484. Ugi I. *Isonitrile Chemistry* Academic Press, New York, 1971.

⁷ Hofmann A.W. *C.R. hebdomadaire des Séances Acad. Sci.* **1867**, *65*, 484. Hofmann A.W. *Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *144*, 114-120. Hofmann A.W. *Liebigs Ann. Chem.* **1868**, *146*, 107-119.

⁸ Makosza M., Wawrzyniewicz M. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4659-4662. Starks C.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 195-199. Weber W. P., Gokel, G. W. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 1637-1640. Weber W. P., Gokel G. W., Ugi I. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1972**, *11*, 530-531.

⁹ Shingaki, T. Takebayashi, M. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1963**, *36*, 617-617.

¹⁰ Hofmann A.W. *C.R. Acad. Sci.* **1867**, *65*, 484. *Organic Syntheses*, **1988**, *Coll. Vol. 6*, 232, **1976**, *55*, 96.

chromatographie ou distillation, car de nombreux sous-produits sont présents, ainsi que l'amine utilisée en excès.

Il est également possible de former des isonitriles par décomposition thermique du trichloroacétate de sodium en présence d'arylamines, selon un mécanisme similaire.¹¹



Figure 3 : Préparation d'isonitrile *via* décomposition du trichloroacétate de sodium

2. Déshydratation de formamide

Inverse de l'hydrolyse d'un isonitrile, la réaction de déshydratation d'un formamide fournit l'isonitrile correspondant.¹² Cette voie de synthèse est très répandue car elle est compatible avec un assez grand nombre de fonctionnalisations et donc de substrats.

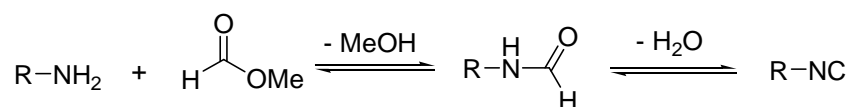


Figure 4 : Synthèse d'isonitrile par déshydratation de formamide

Le formamide *N*-monosubstitué est facilement accessible à partir de l'amine primaire et de formiate de méthyle. Un agent déshydratant est nécessaire à la réaction, et une large gamme de réactifs peut être utilisée : phosgène,¹³ oxychlorure de phosphore, chlorure de thionyle en association avec le DMF, tribromure de phosphore ou pentoxyde de phosphore,¹⁴ toujours en combinaison avec une base (trialkylamine, pyridine, hydroxyde de sodium, carbonate de potassium ou *tert*-butoxylate de potassium). Les associations phosgène/triéthylamine, ou oxychlorure de phosphore/pyridine sont des combinaisons particulièrement efficaces.

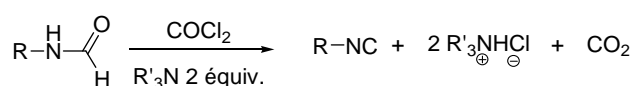


Figure 5 : Déshydratation du formamide par action du phosgène

¹¹ Krapcho, A.P. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1089-1090.

¹² Niznik G.E., Morrison W.H., Walborsky H.M. *Org. Syn.*, **1971**, *51*, 31-39.

¹³ Ugi, I. Betz, W. Fetzer, U. Offermann, K. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2814-2816.

¹⁴ Ugi, I. Meyr, R. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 239-248.

Le système chlorure de tosyl / pyridine est également assez répandu, notamment pour la synthèse du méthyle isonitrile.¹⁵

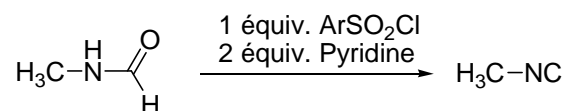


Figure 6 : Action du chlorure de tosyl associé à la pyridine

A partir du formamide, d'autres systèmes ont récemment été développés afin d'obtenir l'isonitrile dans des conditions douces. Ainsi, grâce à l'utilisation des micro-ondes, la trichlorotriazine (TCT) permet d'obtenir des isonitriles variés avec de bons rendements.¹⁶

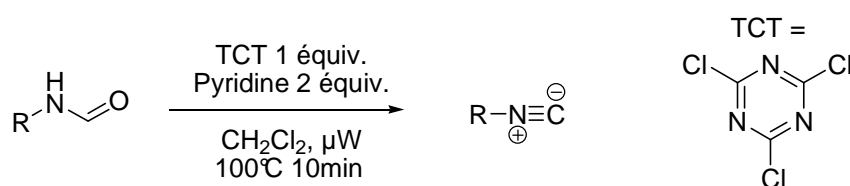


Figure 7 : Synthèse d'isonitrile par action de micro-ondes

Le réactif de Burgess, un agent déshydratant assez doux, peut également être utilisé en solution dans le dichlorométhane ou l'acétone, et permet notamment de former des isonitriles fonctionnalisés dont les groupements hydroxy sont protégés sous forme d'éthers silylés, sensibles aux dérivés halogénés.¹⁷

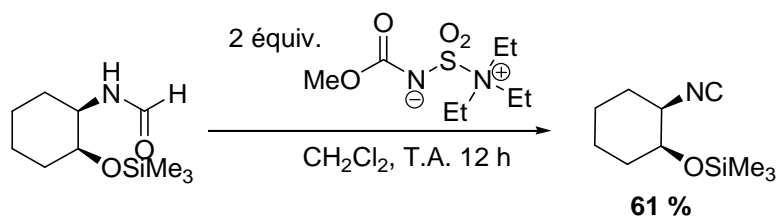


Figure 8 : Le réactif de Burgess et son utilisation

Une variante respectant l'énantiosélectivité des substrats a été récemment étudiée : avec des conditions assez douces (triphosgène, *N*-méthylmorpholine à basse température), un formamide

¹⁵ Ingold C.K. *J. Chem. Soc.* **1924**, 125, 87-102. Hertler W., Corey E. *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 1221-1222.

¹⁶ Porcheddu A., Giacomelli G., Salaris M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2361-2363.

¹⁷ Atkins G.M., Burgess E.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4744-4745. Creedon S.M., Crowley H.K., Mc Carthy D.G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1015-1017. Khapli S., Dey S., Mal D. *J. Ind. Inst. Sci.* **2001**, 81, 461-476.

issu d'un acide aminé énantio pur ne subit pas de racémisation et donne lieu à la formation d'un isonitrile avec un bon excès énantiomérique.¹⁸

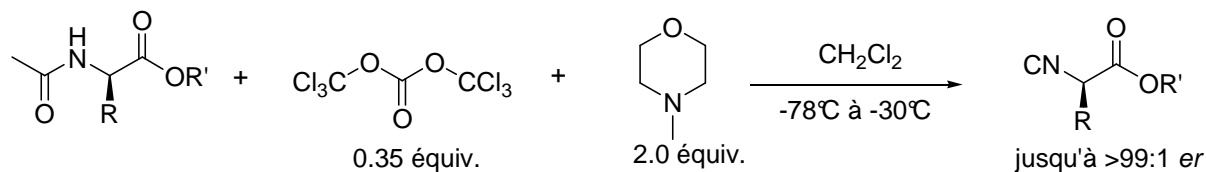


Figure 9 : Synthèse douce d'isonitrile avec de bons *ee*

D'autres synthèses d'isonitriles, moins générales, seront développées au chapitre 2.

II. STRUCTURE

La structure des isonitriles est un sujet longuement débattu : ils font partie de la famille des composés organiques stables possédant un atome de carbone formellement divalent (isolobale au monoxyde de carbone pour les composés inorganiques).

Alors qu'ils étaient initialement représentés avec un carbone uniquement divalent, les travaux de Lindemann et Wiegreb en 1930¹⁹ ont conduit à l'élaboration d'une écriture semi-polaire, rassemblant deux formes mésomères : une structure carbénique et une forme zwitterionique.

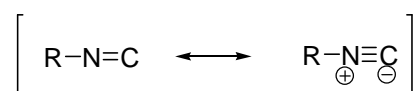


Figure 10 : Formes mésomères d'un isonitrile

Des études de spectroscopie Raman indiquent la présence d'une bande entre 1960 et 2400 cm^{-1} , ce qui confirme la présence d'une liaison triple. Mais la représentation divalente du carbone n'est pas non plus absurde, car elle modélise la faculté des isonitriles de subir à la fois des réactions d'addition d'électrophiles et de nucléophiles.

¹⁸ Zhu J., Wu X., Danishefsky S.J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 577-579.

¹⁹ Lindemann H., Wiegreb L., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1930**, 63, 1650-1657.

III. PROPRIÉTÉS ET RÉACTIVITÉ

Les isonitriles sont des composés à la réactivité unique et ambiguë. Ce sont des composés organiques stables qui portent un atome de carbone divalent. Sensibles aux acides comme nous le verrons par la suite, mais stables en milieu basique, la plupart des isonitriles peuvent être conservés plusieurs jours à 5°C sans se dégrader.

1. α -addition d'électrophiles et de nucléophiles

Les propriétés intéressantes des isonitriles peuvent s'expliquer au niveau de leur diagramme orbitalaire. Ainsi, pour un isonitrile, au niveau de son orbitale la plus basse vacante (π^*), le coefficient orbitalaire le plus important est situé sur l'atome de carbone. L'attaque d'un nucléophile sous contrôle orbitalaire se fera donc préférentiellement sur l'atome de carbone.

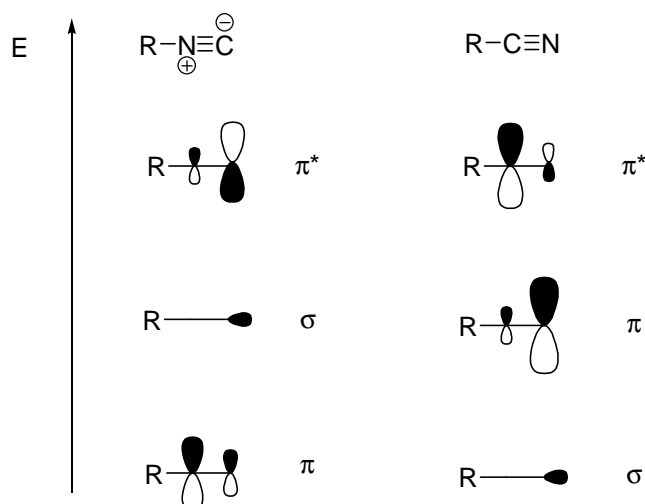


Figure 11 : Comparaison des orbitales frontières d'un isonitrile et d'un nitrile

L'orbitale la plus haute occupée de l'isonitrile (σ) est développée uniquement sur le carbone. Encore une fois, sous contrôle orbitalaire, un électrophile réagira donc avec l'atome de carbone. Cet atome de carbone possède donc la remarquable propriété de pouvoir se lier à la fois à un électrophile et à un nucléophile. D'autres groupements fonctionnels peuvent réagir à la fois avec un nucléophile et un électrophile, mais cela a alors lieu sur deux centres distincts. Ainsi, les nitriles peuvent subir une addition nucléophile sur l'atome de carbone, et réagir avec un électrophile par l'atome d'azote (coefficient le plus élevé dans l'orbitale π , l'orbitale la plus haute occupée). Mais les

isonitriles concentrent ces propriétés sur un même atome, grâce à la nature carbénique de cet atome.²⁰

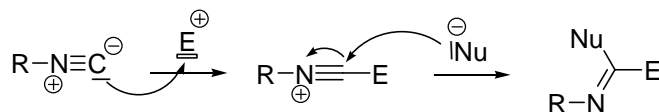


Figure 12 : Réactivité des isonitriles

Ainsi, dans un premier temps on observera souvent une attaque du carbone de l'isonitrile sur un électrophile (l'isonitrile a un caractère nucléophile plus marqué), ce qui génère un intermédiaire nitrilium, qui sera plus électrophile et va donc réagir avec un nucléophile pour donner un carbone trivalent, qui peut ensuite subir d'autres réarrangements.²¹

Par exemple, l'addition d'un chlorure d'acide sur un isonitrile, décrite par Nef dès 1894, conduit à la formation d'un chlorure d'imidoyle, qui après hydrolyse donne un α -cétoamide.²²

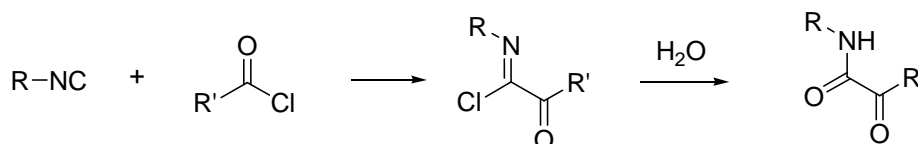


Figure 13 : Addition d'un chlorure d'acide sur un isonitrile

Cette réaction a été largement exploitée au laboratoire pour la synthèse hétérocyclique, notamment pour la formation de triazoles *via* une séquence addition de chlorure d'acide / réaction de Huisgen.²³

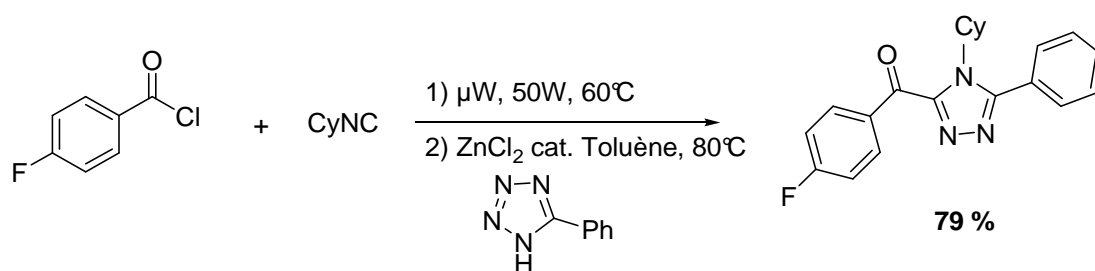


Figure 14 : Formation de triazoles *via* l'addition d'un chlorure d'acide sur un isonitrile

²⁰ Tumanov V.V., Tishkov A.A., Mayr H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 3563-3566.

²¹ Dömling A., Ugi I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39* (18), 3168-3210. El Kaim L., Grimaud L. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *65*, 2153-2171.

²² Nef J.U., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *280*, 291-342.

²³ El Kaim L., Grimaud L., Wagschal S. *Synlett*, **2009**, 1315-1318.

Une des additions de nucléophile sur un isonitrile parmi les plus simples est la réaction entre un organolithien et un isonitrile pour conduire à un dérivé de type imidoylé. Celui-ci peut ensuite réagir avec un électrophile, puis donner un composé carbonylé après hydrolyse.²⁴

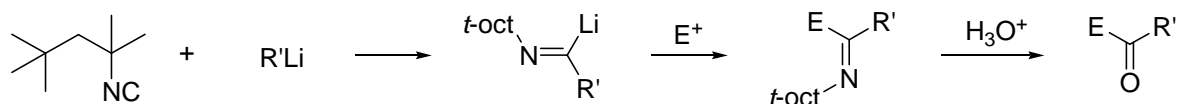


Figure 15 : Addition d'un organolithien sur un isonitrile

2. Acidité en α

La présence du groupement isonitrile permet une déprotonation en α assez facile. Schöllkopf²⁵ a utilisé cette propriété pour développer une voie de synthèse d'oxazoles, en ayant recours à une base forte pour déprotoner l'isonitrile en présence d'un chlorure d'acide.

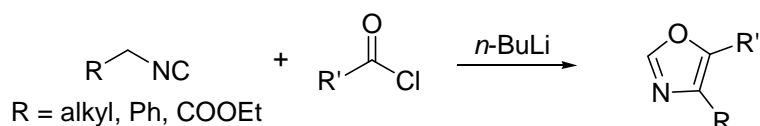


Figure 16 : Synthèse d'oxazoles développée par Schöllkopf

La présence d'autres groupements électroattracteurs exacerbe cette acidité. Ainsi, le TosMIC (*para*-toluènesulfonylméthyl isonitrile) peut subir une déprotonation à l'aide de bases faibles telles que le carbonate de potassium. Van Leusen a largement exploité cet isonitrile inodore, cristallin et stable pour une synthèse d'oxazoles à partir d'aldéhydes.²⁶

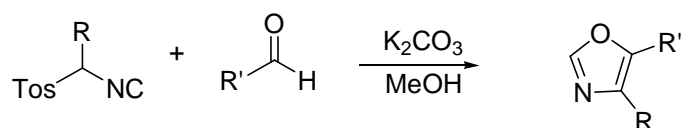


Figure 17 : Synthèse d'oxazoles développée par Van Leusen

Des α -isocynoesters ou α -isocynoamides sont également facilement déprotonables : cette propriété a été largement utilisée pour la synthèse d'hétérocycles, notamment par Orru *et al.* pour la

²⁴ Periasamy M.P., Walborsky H.M. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 611-618.

²⁵ Schröder R., Schöllkopf U., Blume E., Hoppe I. *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, *3*, 533-546.

²⁶ Van Leusen A.M., Hogenboom B.E., Siderius H. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *23*, 2369-2372.

synthèse d'imidazolines.²⁷ En effet, il se forme intermédiairement un adduit de Mannich entre l'isonitrile déprotoné et l'imine résultant de la condensation de l'amine sur l'aldéhyde.

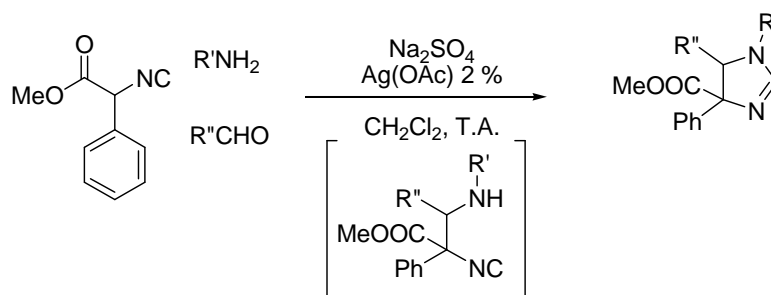


Figure 18 : Synthèse d'imidazolines

3. Interaction avec radicaux

Depuis les travaux de Shaw²⁸ et Saegusa,²⁹ peu d'études concernant des réactions radicalaires d'isonitriles existent. Il est bien connu que les radicaux s'additionnent facilement sur les isonitriles pour donner un radical imidoyle, pouvant évoluer de différentes manières.

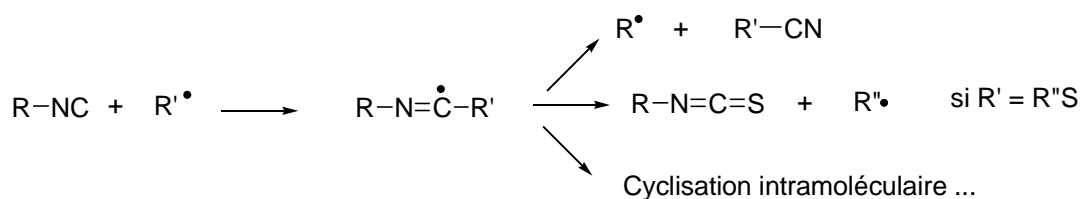


Figure 19 : Addition de radicaux sur un isonitrile

Si le radical provient d'un thiol, on peut observer la formation d'un isothiocyanate. Le radical imidoyle peut également s'additionner sur une liaison multiple de la molécule, permettant ainsi une cyclisation intramoléculaire radicalaire, ce qui a été exploité avec succès par Bachi et Curran.³⁰

²⁷ Elders N., Schmitz R.F., de Kanter F.J.J., Ruitjer E., Groen M.B., Orru R.V.A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6135-6142. Elders N., Ruitjer E., de Kanter F.J.J., Groen M.B., Orru R.V.A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4961-4973.

²⁸ Shaw D. H., Pritchard H. *Can. J. Chem.* **1967**, *45*, 2749-2754.

²⁹ Saegusa T., Kobayashi S., Yoshihiko I., Yasuda N. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4182-4182. Saegusa T., Ito Y., Yasuda N., Hotaka T. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 4238-4240.

³⁰ Bachi M.D., Balanov A., Bar-Ner N., *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7752-7758. Curran D.P., Liu H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2127-2132. Curran D.P., Liu H., Josien H., Ko S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11385-11404. Benati L., Leardini R., Minozzi M., Nanni D., Scialpi R., Spagnolo P., Strazzari S., Zanardi G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3598-3601.

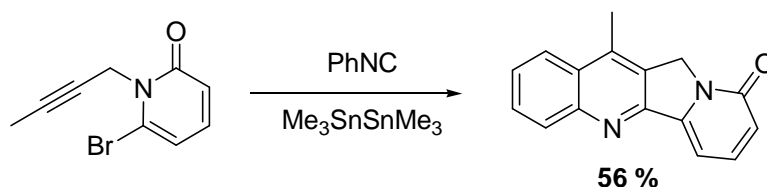


Figure 20 : Addition d'un radical sur un isonitrile puis cyclisation intramoléculaire

Une réaction radicalaire à trois composants développée par Nanni utilise l'addition d'un radical vinylique sur un isonitrile pour la formation de dérivé de quinoxaline.³¹ Ce radical provient de l'addition de l' α -cyanoradical issu de l'AIBN sur un alcyne.

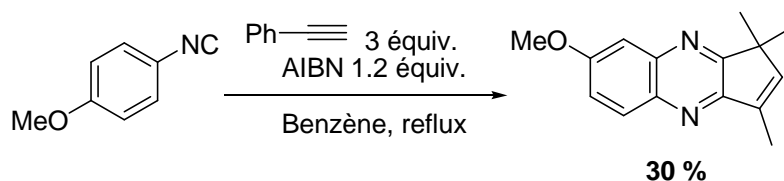


Figure 21 : Synthèse de dérivé de quinoxaline par action d'un radical vinylique sur un isonitrile aromatique

Finalement, l'intermédiaire radical imidoyle peut subir une fragmentation en un nitrile et un radical alkyle qui permet de propager la réaction. Cela permet ainsi de réaliser de manière rapide des déaminations : l'amine est tout d'abord transformée en isonitrile, puis par action de tributylétain, en alcane.

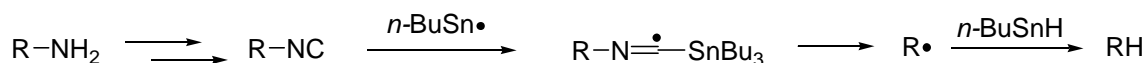


Figure 22 : Déamination *via* un isonitrile

Cette réaction, découverte par Saegusa,²⁹ a ensuite trouvé son utilité dans la synthèse totale grâce à Barton³² et Stork.³³ Ce dernier a en effet fait appel à cette réactivité des isonitriles pour introduire de manière très originale un groupement nitrile dans la synthèse de la (+)-prostaglandine $\text{F}_{2\alpha}$.

³¹ Nanni D., Pareschi P., Rizzoli C., Sgarabotto P., Tundo A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9045-9062. Leardini R., Nanni D., Zanardi G. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2763-2772.

³² Barton D.H.R., Bringmann G., Lamotte G., Hay-Motherwell R.S., Motherwell W.B. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *24*, 2291. Barton D.H.R., Bringmann G., Lamotte G., Motherwell W.B., Hay-Motherwell R.S., Porter A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 2657-2664. Barton D.H.R., Zard S.Z. *Pure & Appl. Chem.*, **1986**, *58* (5), 675-684.

³³ Stork G., Sher P.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6765-6766. Stork G., Sher P.M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 303-304.

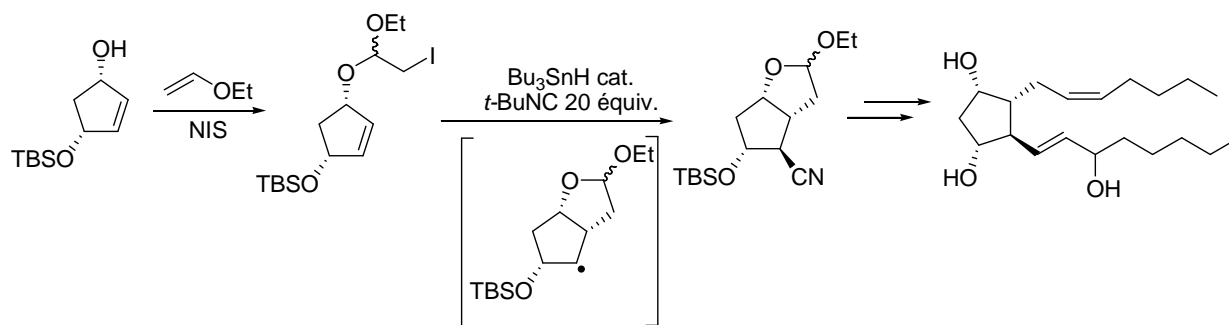


Figure 23 : Synthèse de (+) prostaglandine F2 α

4. Cycloaddition formelles

Les isonitriles sont particulièrement réactifs dans des réactions de cycloadditions, le carbone ambident de l'isonitrile permettant des cycloadditions de type [4+1], ce qui contribue ainsi largement à la synthèse d'hétérocycles. Ainsi, en 1982, Saegusa présente une synthèse d'iminolactones insaturées à partir d'un aldéhyde α,β -insaturé et d'un isonitrile en présence de chlorure de diéthyl aluminium.³⁴

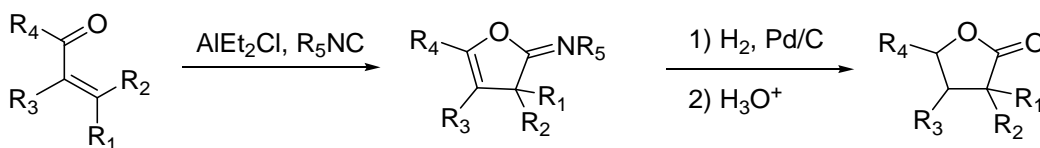


Figure 24 : Cycloaddition entre un aldéhyde insaturé et un isonitrile

Une telle cycloaddition est également possible avec un azadiène en lieu et place de l'aldéhyde insaturé. Ainsi, un 2-cyano-1-azadiène, préparé à partir d'un aldéhyde α,β -insaturé, d'une amine et de cyanure de triméthylsilyle selon une réaction oxidative de Strecker, réagit avec un isonitrile par une cycloaddition catalysée par le trichlorure d'aluminium afin de former des 2-amino-5-cyanopyrroles.³⁵

³⁴ Ito Y., Kato H., Saegusa T. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 743-745. Oshita M., Yamashita K., Tobisu M., Chatani N. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 761-766. Chatani N., Oshita M., Tobisu M., Ishii Y., Murai S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 7812-7813.

³⁵ Fontaine P., Masson G., Zhu J. *Org. Lett.*, **2009**, *11* (7), 1555-1558. Premier exemple de cycloaddition avec un azadiène : Marchand E., Morel G., Sinbadhit S. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *7*, 1729-1738.

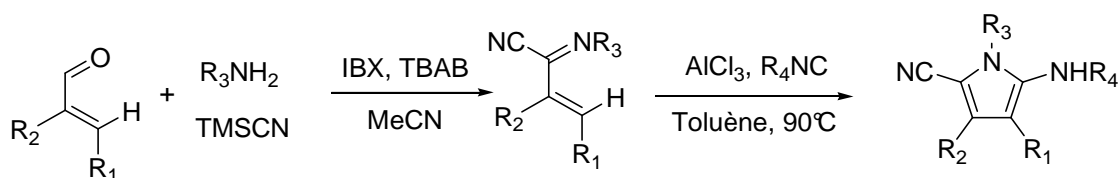


Figure 25 : Synthèse de 2-amino-5-cyanopyrroles par cycloaddition entre un azadiène et un isonitrile

Des pyrroles et des furanes, similaires à ceux obtenus par cycloaddition [4+1] peuvent également être synthétisés par interaction entre des isonitriles, des alcynes et un électrophile (imine ou aldéhyde).³⁶ L'isonitrile forme une espèce zwitterionique avec l'alcyne, qui peut ensuite être piégée par un électrophile.

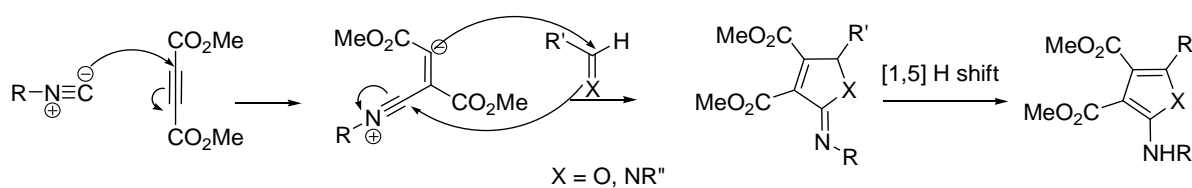


Figure 26 : Synthèse de pyrroles et de furanes

Les isonitriles ont donc une réactivité très originale, grâce à la divalence de cet atome de carbone. Peu exploités jusque dans les années 1960, c'est grâce aux réactions multi-composants qu'ils ont pu donner toute la mesure de leur réactivité.

IV. REACTIONS MULTI-COMPOSANTS IMPLIQUANT DES ISONITRILES

Les réactions multi-composants résultent en un assemblage efficace de trois réactifs ou plus afin d'obtenir un produit complexe, poly-fonctionnalisé, et où la majorité des atomes de départ se retrouvent.³⁷ Elles se répartissent en 3 catégories selon la nature des sous-réactions qui la composent :

- de type 1, une suite d'équilibres permet d'obtenir le produit final, (réactions de Strecker ou de Mannich) ;
- de type 2 : toutes les sous-réactions sont renversables, sauf la dernière étape qui est irréversible, (réactions de Biginelli ou de Ugi) ;

³⁶ Nair V., Rajesh C., Vinod A.U., Bindu S., Sreekanth A.R., Mathen J.S., Balagopal L. *Acc. Chem. Res.*, **2003**, *36* (12), 899-907.

³⁷ Ugi I., Werner B., Dömling A. *Molecules*, **2003**, *8*, 53-66.

- de type 3 : toutes les étapes sont irréversibles, (la plupart des mécanismes biologiques).

Ces vingt dernières années ont vu un nombre important de publications portant sur les réactions multi-composants, certaines allant jusqu'à mettre en présence 7 à 8 réactifs, en jouant sur les réactivités relatives des différents composants.³⁸

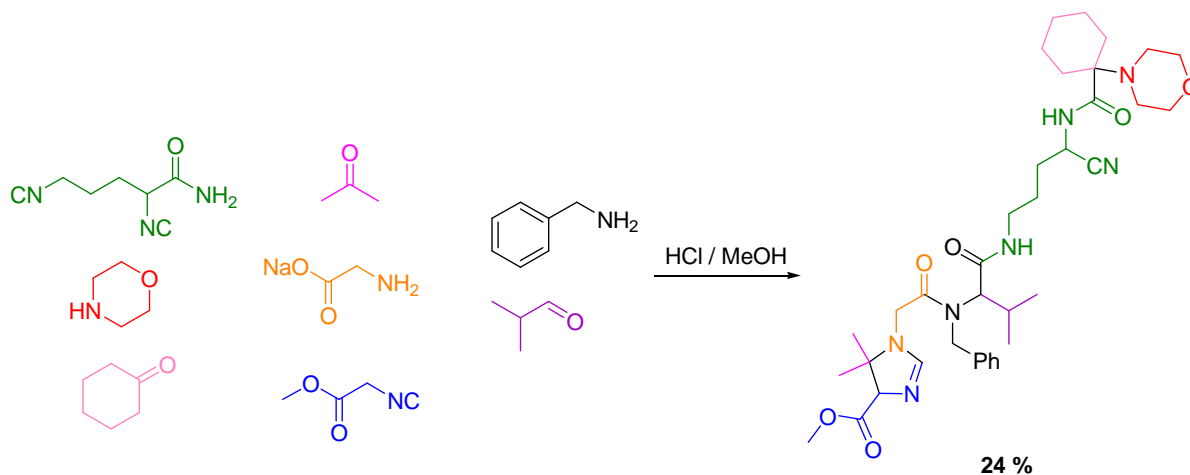


Figure 27 : Réaction à 8 composants

Les isonitriles sont des composés de choix pour les réactions multi-composants du fait de leur double réactivité au niveau de l'atome de carbone.

1. Réaction de Passerini

Passerini a le premier su exploiter l'importance synthétique de ces composés en développant une voie d'accès rapide aux α -acyloxy-carboxamides.³⁹

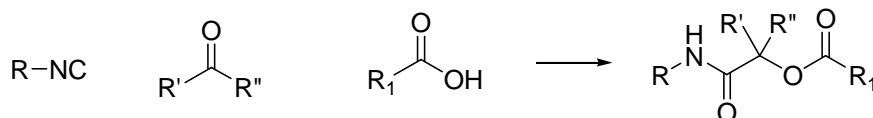


Figure 28 : Réaction de Passerini

Par manque de méthodes efficaces et générales de synthèse d'isonitrile, cette réaction fut peu exploitée avant la deuxième moitié du XXème siècle, bien qu'on retrouve fréquemment ce motif dans des composés naturels, comme les depsipeptides, aux propriétés anti-tumorales.⁴⁰

³⁸ Ugi I., Dömling A., Hörl W., *Endeavour*, **1994**, *18*, 115-122. Dömling A., Ugi I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 563-564. Elders N., van der Born D., Hendrickx L., Timmer B., Krause A., Janssen E., de Kanter F., Ruijter E., Orru R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (32), 5856-5859.

³⁹ Passerini M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126-129. Revue récente : Banfi L. *Org. React.* **2005**, *65*, 1-140.

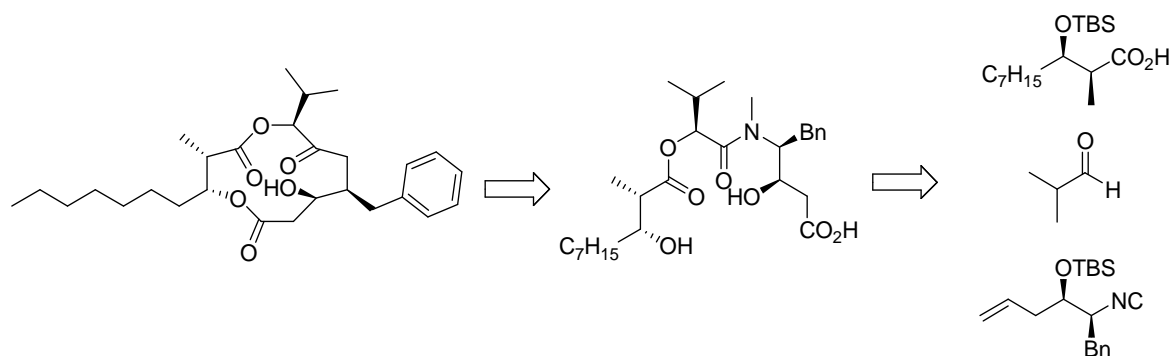


Figure 29 : Schéma rétrosynthétique de l'hapalosine *via* une réaction de Passerini

La réaction de Passerini est basée sur l'addition d'un isonitrile sur un dérivé carbonylé activé par un acide carboxylique. Elle a lieu dans des solvants non polaires, à température ambiante, et, comme la plupart des réactions multi-composants, à concentration élevée. Son mécanisme est encore sujet à controverse, quoique Ugi ait proposé une hypothèse généralement admise aujourd'hui : cette réaction étant favorisée par des solvants non polaires, un mécanisme non ionique est envisageable.⁴¹

Un premier intermédiaire est formé grâce aux liaisons hydrogène formées entre l'acide carboxylique et le dérivé carbonylé. Ensuite, l'isonitrile entre en jeu, par des α -additions sur le carbone divalent de l'isonitrile : électrophile d'une part avec le carbone du composé carbonylé et nucléophile d'autre part avec l'oxygène de l'acide carboxylique. Le produit final est alors obtenu par réarrangement de Mumm du dérivé imidoyle.⁴² Ce réarrangement est un transfert intramoléculaire d'acyle : cette dernière étape irréversible conduit à la formation d'une double liaison C=O, force motrice de la réaction.

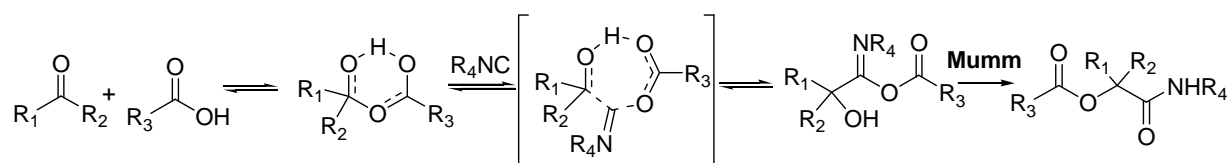
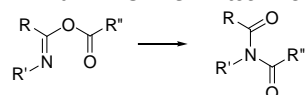


Figure 30 : Mécanisme de la réaction de Passerini

⁴⁰ Dinh T.Q., Armstrong R.W. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8118-8119.

⁴¹ Ugi I., Meyr R. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2229-2233.

⁴² Mumm O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 886-893. Le réarrangement initial de Mumm est le suivant :



Des composés bifonctionnels permettent la synthèse rapide de composés cycliques. Ainsi, l'acide 2-acétylbenzoïque bifonctionnalisé permet de former des γ -lactones.⁴³

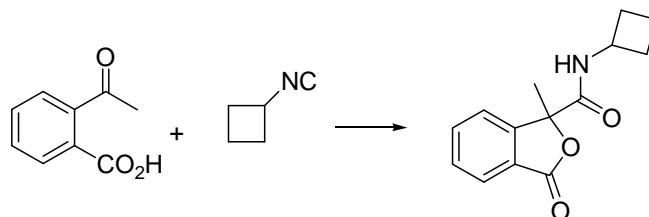


Figure 31 : Utilisation de cétoacides pour la synthèse de γ -lactones par réaction de Passerini

Par ailleurs, il est possible de remplacer l'aldéhyde par un alcool primaire, qui est alors oxydé *in situ* par un processus catalytique.⁴⁴

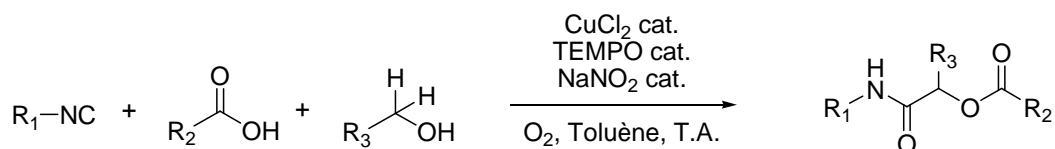


Figure 32 : Réaction de Passerini avec oxydation *in situ* d'un alcool en aldéhyde

2. Réaction de Ugi

Après Passerini qui a ouvert la voie aux réactions multi-composants impliquant des isonitriles, Ugi s'est engouffré dans cette brèche avec une synthèse de composés peptidomimétiques, en utilisant une imine au lieu du dérivé carbonylé de la réaction de Passerini.⁴⁵

La réaction de Ugi met donc en jeu quatre composants : un isonitrile, un acide carboxylique, un dérivé carbonylé et une amine, pour former des α -amidocarboxamides en une étape. Ce composé polyfonctionnalis  possède cinq points de diversité, ce qui a fait de la réaction de Ugi une réaction de choix pour la chimie combinatoire.

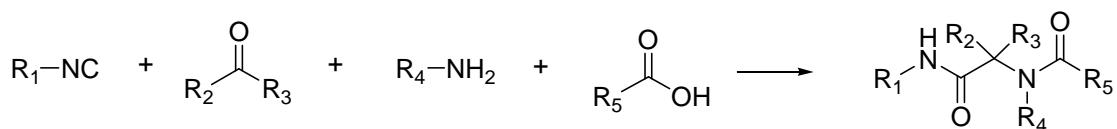


Figure 33 : La réaction de Ugi

⁴³ Passerini M. *Gazz. Chim. Ital.* **1923**, *53*, 331.

⁴⁴ Brioché J., Masson G., Zhu J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1432-1435.

⁴⁵ Revue récente : D mpling A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17-89.

La réaction de Ugi a lieu à température ambiante, dans des solvants polaires (protiques type méthanol ou aprotique type DMF), à concentration élevée (1 M). Le mécanisme, encore une fois généralement admis, est le suivant : tout d'abord, l'amine et l'aldéhyde se condensent pour former une imine.⁴⁶ Celle-ci est activée par la déprotonation de l'acide carboxylique pour former un ion iminium. Cet ion va alors subir l'attaque nucléophile du carbone de l'isonitrile, aboutissant alors à un dérivé nitrilium qui sera être piégé par l'acide carboxylique. Puis un réarrangement irréversible de Mumm permet d'aboutir au produit final.

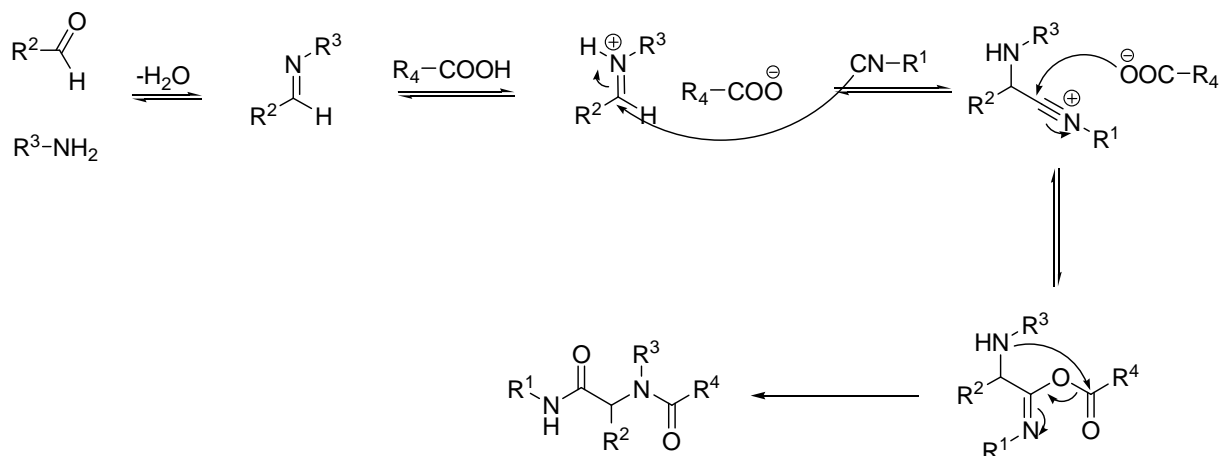


Figure 34 : Mécanisme de la réaction de Ugi avec réarrangement final de Mumm

La réaction de Ugi permet donc d'obtenir des composés peptidomimétiques, en une étape, avec la seule perte d'une molécule d'eau : efficace, avec de très bons rendements, c'est une réaction de choix, d'autant plus que de nombreuses variantes existent, élargissant encore plus le champ d'application de ce couplage.

Des composés bifonctionnels permettent un accès rapide à des structures hétérocycliques : oxo-acides,⁴⁷ aminoacides⁴⁸ ou aminoaldéhydes.⁴⁹ Ainsi, les β -amino acides permettent de préparer des β -lactames.⁵⁰

⁴⁶ L'imine est plus électrophile que le composé carbonyle seul ; on observe donc rarement la présence de sous-produit de la réaction de Passerini mélangé au produit de Ugi.

⁴⁷ Hanusch-Compa C., Ugi I. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2725-2728. Short K.M., Mjalli A.M.M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 359-362.

⁴⁸ Dömling A., Starnecker M., Ugi I., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2238-2239.

⁴⁹ Maison W., Lützen A., Kosten M., Schlemminger I., Wetserhoff O., Saak W., Martens J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1867-1873.

⁵⁰ Gedy S., Van der Eycken J., Fülöp F., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1967-1969.

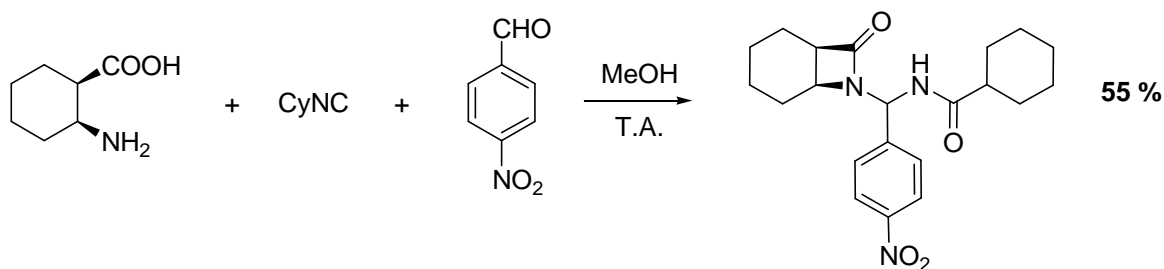


Figure 35 : Formation de β -lactames avec des β -amino acides par réaction de Ugi

3. Variantes des réactions de Passerini et de Ugi

La plupart des variantes des réactions de Ugi et de Passerini visent à remplacer un composé par un autre, en modifiant le mécanisme du réarrangement final, et en s'éloignant de plus en plus des motifs structuraux peptidiques initiaux. Ces réactions restent néanmoins basées sur le même principe mécanistique : on observe tout d'abord une attaque nucléophile de l'isonitrile sur l'ion iminium (ou le carbonyle), puis l'attaque d'un nucléophile présent dans le milieu (ou le contre-ion de l'électrophile) afin de piéger l'intermédiaire nitrilium. Enfin, un réarrangement, une électrocyclisation ou une cycloaddition permet d'obtenir le produit final. C'est essentiellement la nature du composé acide qui va moduler les résultats en jouant sur le réarrangement final de la réaction.

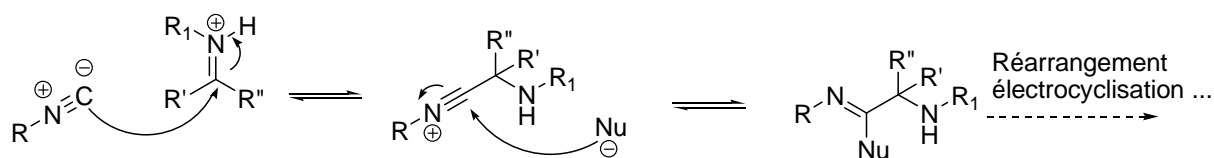


Figure 36 : Mécanisme des variantes des réactions de Ugi et Passerini

Des acides minéraux en solution dans l'eau ou des acides de Lewis (en quantités stœchiométriques ou catalytiques) catalysent les couplages de Ugi et de Passerini, pour donner des α -aminocarboxamides⁵¹ et des α -hydroxycarboxamides respectivement.⁵² Les molécules d'eau jouent alors le rôle de nucléophile qui permet l'évolution du mécanisme vers le produit final par tautomérie.

⁵¹ McFarland J.W. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2179-2181. Kreutzkamp N., Lämmerhirt K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 372-373.

⁵² Hagedorn I., Eholzer U. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 936-940. Carofoglio T., Floriani C., Chiesi-Villa A., Guastini C. *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 4417-4419.

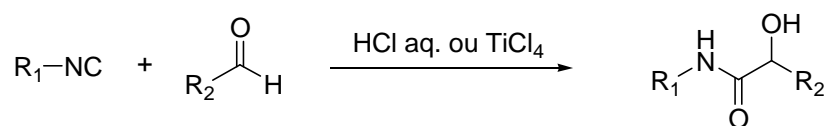


Figure 37 : Réaction de Passerini avec un acide minéral

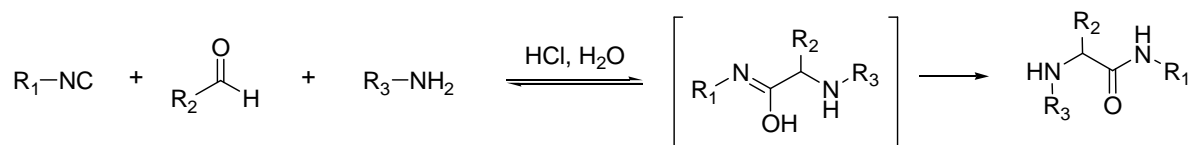


Figure 38 : Synthèse d'α-aminoamide par réaction de Ugi avec un acide minéral

De la même manière, le sélénure d'hydrogène et l'acide thiosulfurique (H₂S₂O₃), permettent de synthétiser des α-aminosélenocarboxamides et α-aminothiocarboxamides respectivement.

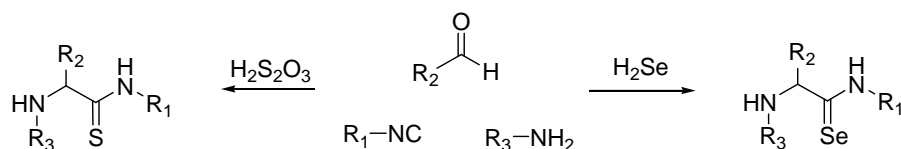


Figure 39 : Synthèse d'α-aminothio- et α-aminosélenoamides

Comme la plupart des alternatives à l'acide carboxylique, l'utilisation d'acides carboniques a été étudiée par Ugi dès 1961.⁵³ En 1968 a été mise en évidence une variante de la réaction Ugi à cinq composants mettant en jeu du dioxyde de carbone dans une solution méthanolique, une amine, un isonitrile et un aldéhyde, qui permet la formation de carbamates par la formation *in situ* du monoester de l'acide carbonique associé au méthanol. Cette méthode est applicable essentiellement aux alcools à faible poids moléculaire.

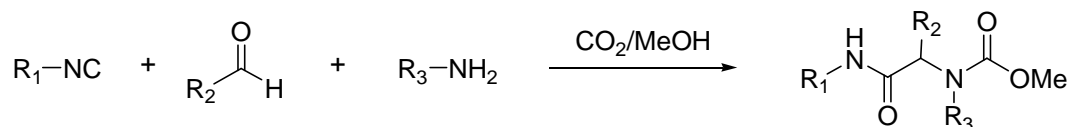


Figure 40 : Utilisation du dioxyde de carbone en tant que composé acide

Des acides thiocarboxyliques permettent la formation simultanée d'une liaison amide et d'une liaison thioamide, dont les riches propriétés réactionnelles peuvent être ensuite exploitées

⁵³ Ugi I., Steinbrückner C. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2802-2814.

dans différentes cascades.⁵⁴ Ainsi, il est possible de former des benzothiazoles en deux étapes, par une réaction de Ugi suivie d'une cyclisation du thioamide sur le groupement aryle de l'isonitrile.⁵⁵

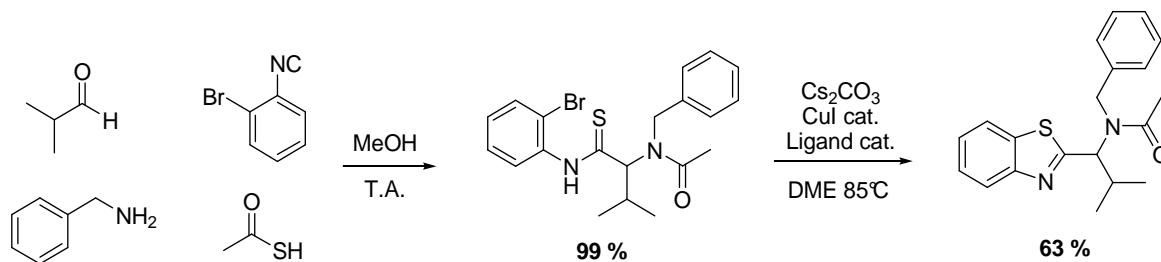


Figure 41 : Synthèse de benzothiazoles

L'acide carboxylique qui est utilisé dans les réactions de Ugi et de Passerini peut également être remplacé par un groupement azide, sous l'une des formes suivantes : HN_3 (acide hydrazoïque),⁵⁶ $\text{Al}(\text{N}_3)_3$ ⁵⁷ (aluminium triazide) ou un système triméthylsilyl azide – méthanol permettant la génération *in situ* de l'azide.⁵⁸ Cela permet alors la formation d' α -hydroxy ou α -amino tétrazoles par une électrocyclisation finale.

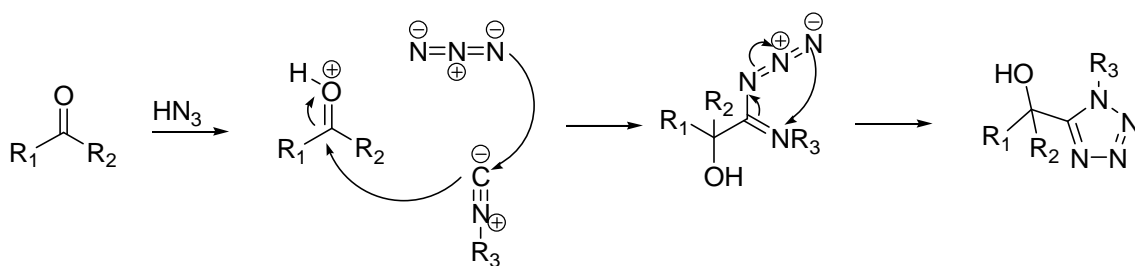


Figure 42 : Mécanisme de la synthèse de tétrazoles avec l'acide hydrazoïque

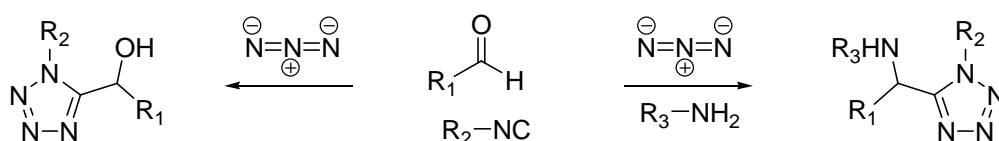


Figure 43 : Synthèse d'amino et d'hydroxytétrazoles par les réactions de Ugi et Passerini

⁵⁴ Heck S., Dömling A. *Synlett* **2000**, 424-426. Jagodziński T.S. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 197–228.

⁵⁵ Spatz J.H., Bach T., Umkehrer M., Bardin J., Ross G., Burdack C., Kolb J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 9030-9034.

⁵⁶ Passerini M. *Gazz. Chim. Ital.* **1924**, *54*, 529-540.

⁵⁷ Ugi I., Meyr R. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2229-2233.

⁵⁸ Nixey T., Hulme C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6833-6835.

Les acides cyaniques et thiocyaniques permettent la synthèse de composés à fort potentiel synthétique, les hydantoïnes et thiohydantoïnes. Ces réactifs étant instables, ils sont la plupart du temps formés *in situ* par la réaction entre leurs sels de potassium et le chlorhydrate de l'amine entrant en jeu dans le couplage. Dans ce cas-là, c'est une hétérocyclisation qui permet la formation du composé final.⁵⁹

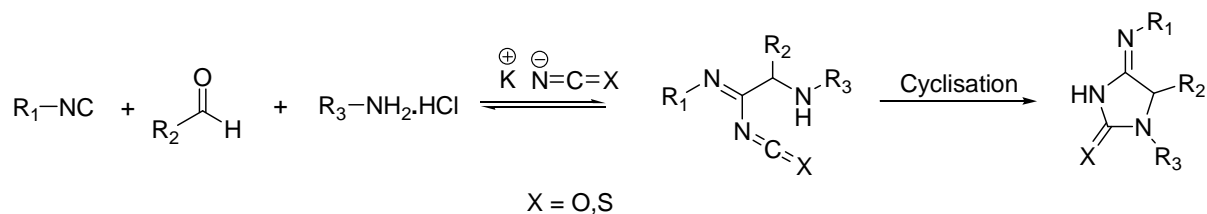


Figure 44 : Formation d'hydantoïnes et de thiohydantoïnes

Une réaction intramoléculaire peut également permettre de piéger l'intermédiaire nitrilium. Ainsi, en 1998, une synthèse d'aminoimidazoles a été décrite simultanément par Bienaymé et Bouzid,⁶⁰ Groebke⁶¹ et Blackburn.⁶² Elle met en jeu un aldéhyde, un isonitrile et une 2-aminoazine, en présence d'un acide de Brønsted (acide acétique,⁶¹ acide perchlorique⁶⁰) ou de Lewis (triflate de scandium^{62, 63}), dans un solvant polaire (méthanol).

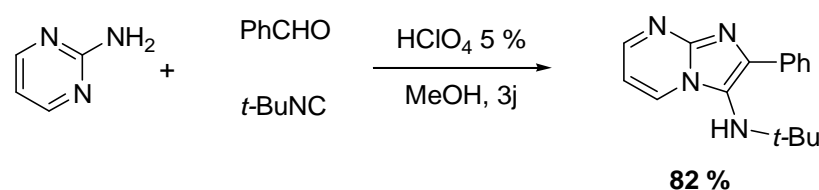


Figure 45 : Synthèse d'aminoimidazoles

Une large gamme de 2-aminoazines est utilisable dans ce couplage : 2-aminopyridines, 2-aminotriazoles, 2-aminothiazoles, 2-aminooxazoles ...^{84,64} Cette méthode constitue une voie d'accès efficace à de nombreux motifs structuraux auxquels fait appel la chimie pharmaceutique. Ici, c'est l'azote du cycle aromatique qui va jouer le rôle de nucléophile en s'additionnant sur le nitrilium.

⁵⁹ Ugi I. *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 9-22. Ugi I., Rosendahl F.K., Bodesheim F. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 666, 54-61. Ugi I., Offerman K. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 2276-2281.

⁶⁰ Bienaymé H., Bouzid K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2234.-2237

⁶¹ Groebke K., Weber L., Mehlin F. *Synlett* **1998**, 661-663.

⁶² Blackburn C., Guan B., Fleming P., Shiosaki K., Tsai S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3635-3638.

⁶³ Ireland S.M., Tye H., Whittaker M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4369-4371.

⁶⁴ Parchinsky V.Z., Koleda V.V. Schuvalova O., Kravchenko D.V., Krasavin M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6891-6894. Huang Y., Hu X., Shen D., Chen Y. *Mol. Divers.* **2007**, *11*, 73-80.

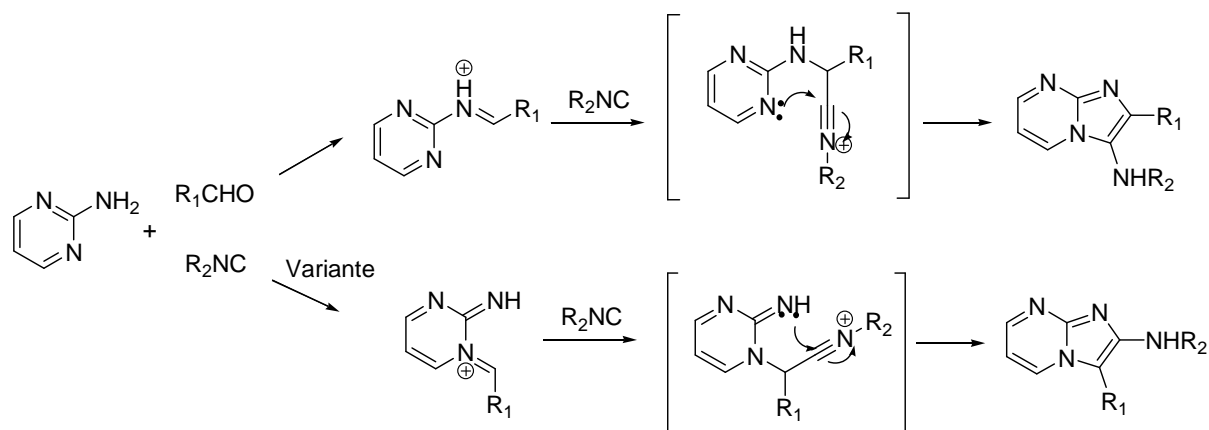


Figure 46 : Mécanisme de la réaction de Bienaymé-Groebke-Blackburn

Par contre, avec une 2-aminopyrimidine, on peut observer la formation concomitante quoique minoritaire d'un régioisomère.⁶⁵ Ce dernier provient de la condensation entre un azote du cycle aromatique avec l'aldéhyde, ce qui donne une autre imine susceptible de réagir également avec l'isonitrile. Il est possible d'éviter la formation de ce produit en ayant recours à un solvant apolaire (toluène) en association avec du chlorure d'ammonium en tant que catalyseur acide.⁶⁶ Par ailleurs, il est également envisageable de favoriser la formation de ce produit minoritaire en réalisant un réarrangement de Dimroth du système sur le mélange final non purifié.⁶⁷

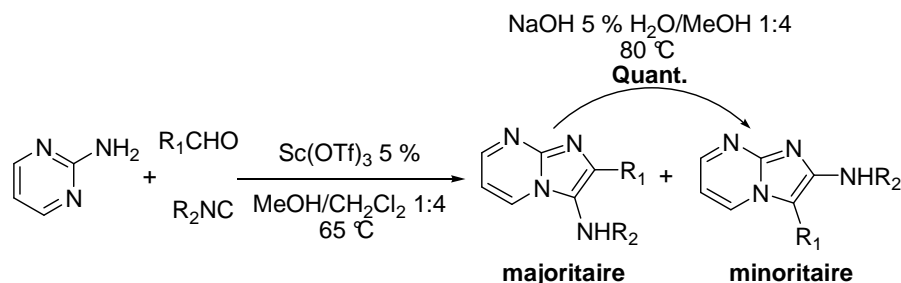


Figure 47 : Formation de deux régioisomères

Cette synthèse peut également avoir lieu dans un solvant apolaire,⁶⁸ dans l'eau⁶⁹ ou dans un liquide ionique.⁷⁰ Elle est accélérée sous irradiation par des micro-ondes.⁶³ Parmi les catalyseurs

⁶⁵ Mandair G., Light M., Russell A., Hursthouse M., Bradley M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4267-4269.

⁶⁶ Parchinsky V.Z., Schuvalova O., Ushakova O., Kravchenko D.V., Krasavin M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 947-951.

⁶⁷ Carballares S., Cifuentes M.M., Stephenson G.A. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 2041-2045.

⁶⁸ Parchinsky V.Z., Koleda V.V. Schuvalova O., Kravchenko D.V., Krasavin M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6891-6894.

⁶⁹ Adib M., Mahdavi M., Noghani M.A., Mirzaei P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7263-7265.

⁷⁰ Shaabani A., Soleimani E., Maleki A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3031-3034.

acides, on compte l'argile (montmorillonite K10)⁷¹ et des acides comme l'acide *para*-toluènesulfonique⁷² ou le chlorure d'ammonium.⁷³

Une synthèse d'oxazoles développée par Zhu *et al.* fait également appel à une cyclisation intramoléculaire au niveau de l'intermédiaire nitrilium.⁷⁴

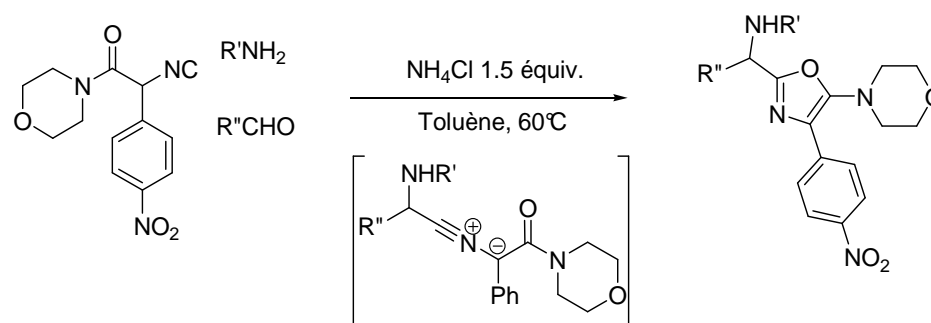


Figure 48 : Synthèse d'oxazole *via* cyclisation intramoléculaire

4. Variantes de Smiles : réactions de Passerini- et Ugi-Smiles

Des variantes de la réaction de Ugi et de Passerini, développées dans le laboratoire de L'ENSTA, consistent à remplacer l'acide carboxylique par un phénol déficient en électrons, ce qui fait intervenir le réarrangement de Smiles au lieu du réarrangement final de Mumm.⁷⁵ Elles permettent d'obtenir des *N*-arylcarboxamides et α -aryloxy-carboxamides respectivement avec de bons rendements.

La réaction de Ugi-Smiles est compatible avec les solvants polaires protiques comme le méthanol et apolaires comme le toluène, et est activée par irradiation de micro-ondes ou par voie thermique. Une large gamme d'aldéhydes, amines et isonitriles peut être utilisés pour ce couplage.

⁷¹ Varma R.S., Kumar D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7665-7669.

⁷² Chen J.J., Golebiowski A. McClenaghan J., Klopfenstein S.R., West L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2269-2271.

⁷³ Shaabani A., Rezazadeh F., Soleimani E. *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 931-933.

⁷⁴ Bonne D., Dekhane M., Zhu J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 2485-2488. Janvier P., Sun X., Bienaymé H., Zhu J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2560-2567.

⁷⁵ El Kaïm L., Grimaud L., Oble J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 7165-7169. El Kaïm L., Gizolme M., Grimaud L., Oble J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4169-4180.

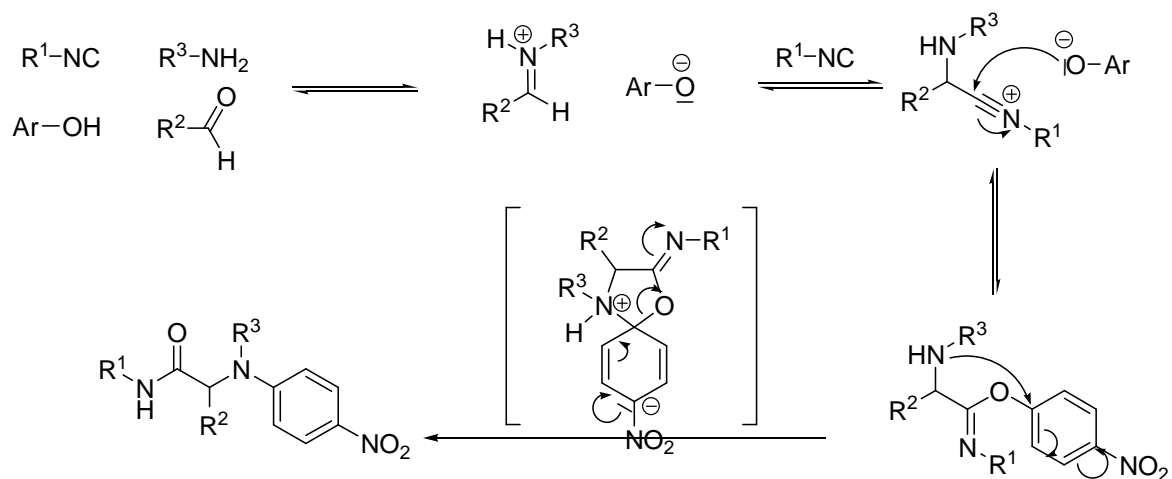


Figure 49 : Mécanisme de la réaction de Ugi-Smiles

La réaction de Ugi-Smiles fonctionne avec des phénols appauvris en électrons, tels que *para*- et *ortho*-nitrophénol, ou salicylate de méthyle. Divers composés hétérocycliques peuvent également participer à ce couplage : c'est le cas des hydroxypyridines, portant des substituants électroattracteurs comme des groupements nitro ou trifluorométhyl, des hydroxypyrimidines, qui n'ont pas besoin d'être activées par des substituants électroattracteurs. Par contre, il n'a pas été possible de réaliser le couplage de Ugi-Smiles avec des hydroxy hétérocycles à 5 chaînons.

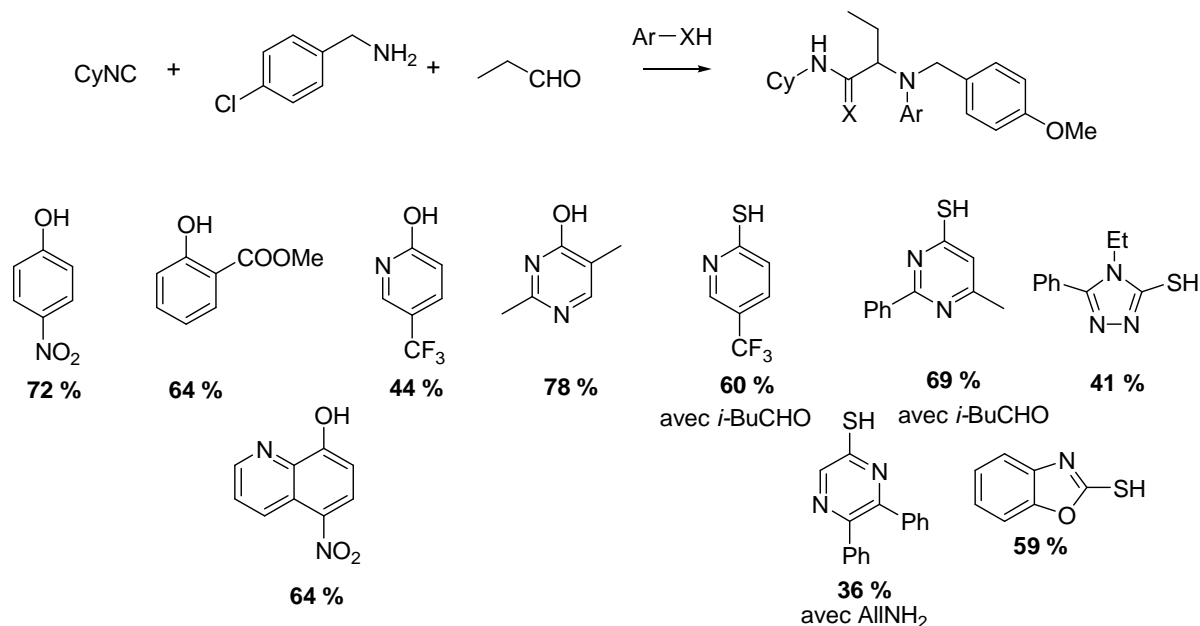


Figure 50 : Les différents partenaires de la réaction de Ugi-Smiles

Au niveau des dérivés soufrés,⁷⁶ les analogues de nitrophénol et de salicylate de méthyle ont des rendements très modérés (inférieurs à 30%) avec ce couplage. Par contre, les hétérocycles soufrés s'avèrent être de bons partenaires : c'est le cas des mercaptopyridines activées et des mercaptotriazines. On observe même un couplage de Ugi-Smiles avec des thiols présentant un cycle à cinq chaînons (mercaptoptriazoles, mercaptobenzothiazoles et benzoxazoles).

La réaction de Passerini-Smiles nécessite des temps de réaction assez longs (au-delà de 2 jours), et son champ d'application est plus limité : en effet, ni le *para*-nitrophénol, ni le salicylate de méthyle, bons partenaires pour la réaction de Ugi-Smiles, ne réagissent dans ce couplage à 3 composants. Les composés soufrés se sont également révélés être de mauvais partenaires dans cette réaction.

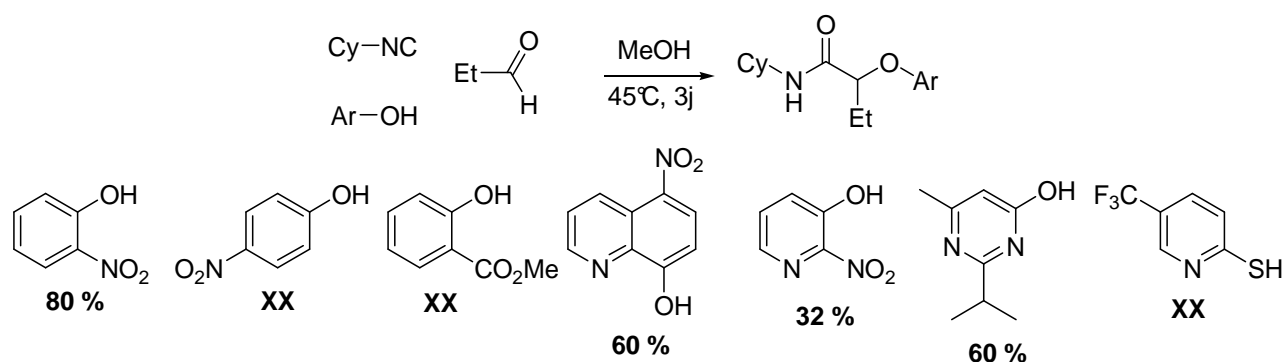


Figure 51 : Les partenaires de la réaction de Passerini-Smiles

5. Post-condensations d'adduits de la réaction de Ugi-Smiles

L'intérêt des réactions multi-composants est d'obtenir rapidement des substrats hautement fonctionnalisés qui pourront être aisément transformés à leur tour pour former des hétérocycles variés. Lorsqu'un ou plusieurs réactifs possèdent des fonctionnalités susceptibles de réagir ultérieurement, on obtient en un minimum d'étapes un produit extrêmement complexe. La réaction de Ugi a fait l'objet de nombreuses études de post-condensations. On peut citer des séquences Ugi-Sonogashira,⁷⁷ Ugi-Knoevenagel,⁷⁸ Ugi-Diels Alder,⁷⁹ Ugi-Pictet Spengler,⁸⁰ Ugi-Wittig⁸¹ ...

⁷⁶ El Kaim L., Gizolme M., Grimaud L., Oble J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4019-4021. Barthelon A., El Kaim L., Gizolme M., Grimaud L. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *35*, 5974-5987. Barthelon A., Dos Santos A., El Kaim L., Grimaud L. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (20), 3208-3211.

⁷⁷ El Kaim L., Gizolme M., Grimaud L. *Synlett*, **2007**, 227-231.

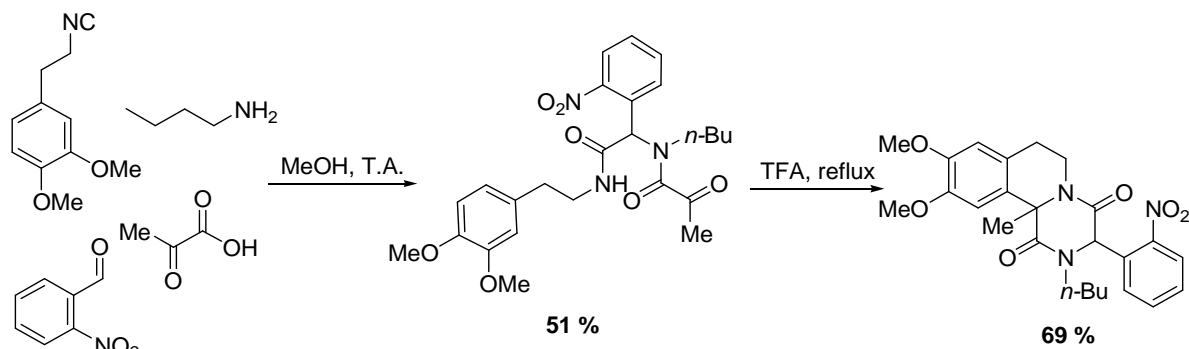


Figure 52 : Tandem Ugi-Pictet Spengler

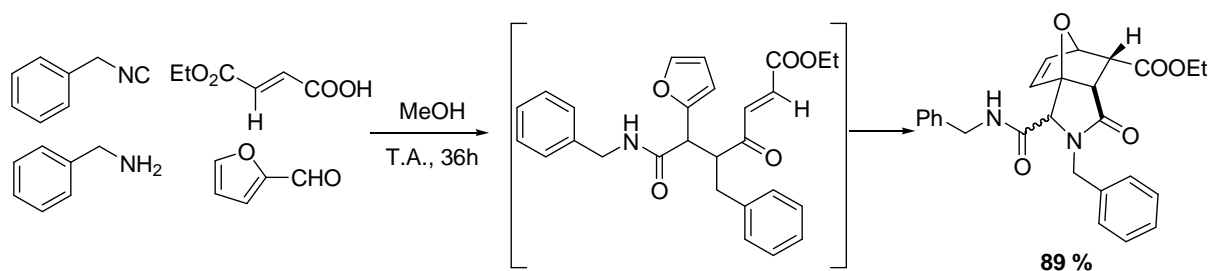


Figure 53 : Séquence Ugi-Diels Alder

La particularité de la réaction de Ugi-Smiles réside dans la présence d'un groupement aryle déficient en électrons. Les post-condensations de la réaction de Ugi-Smiles trouvent donc toute leur originalité dans la valorisation de cet aryle fonctionnalisé. Ainsi, un tandem Ugi-Smiles – Heck permet un accès rapide à des squelettes indoliques.⁸² La réaction peut avoir lieu en un pot, le couplage de Heck ayant lieu après addition d'acide afin d'éliminer l'isonitrile n'ayant pas réagi.

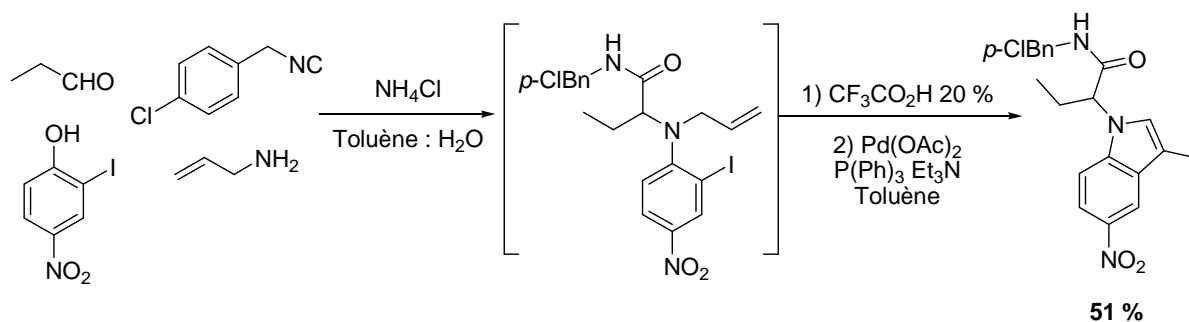


Figure 54 : Tandem Ugi-Smiles / Heck / Isomérisation

⁷⁸ Marcos C.F., Marcaccini S., Pepino R., Polo C., Torroba T. *Synthesis* **2003**, 691-694.

⁷⁹ Huang X., Xu J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8859-8861. Paulvannan K. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 1851-1854

⁸⁰ Liu H., Dömling A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6895-6898. El Kaim L., Gageat M., Gaultier L., Grimaud L. *Synlett* **2007**, *3*, 500-503.

⁸¹ Beck B., Picard A., Herdtweck E., Dömling A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 39-42.

⁸² El Kaim L., Gizzi M., Grimaud M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3417-3419.

Une réaction de *N*-arylation intramoléculaire de l'amide de l'adduit de la réaction de Ugi-Smiles a été décrite : elle a lieu en présence d'iodure de cuivre en combinaison avec la *L*-proline, dans un solvant polaire (acétonitrile), et à température élevée.⁸³

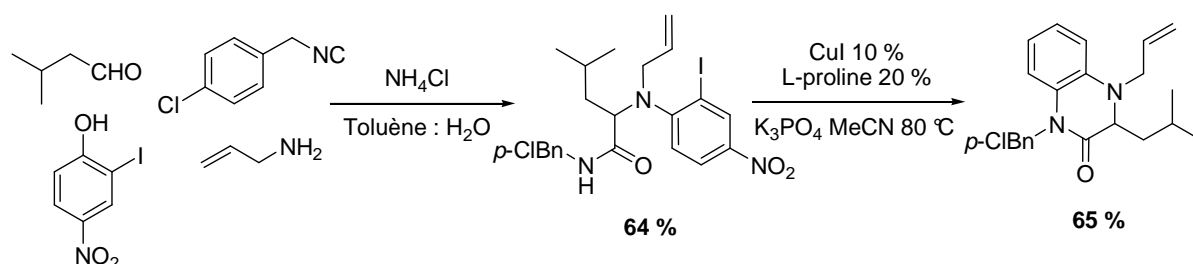


Figure 55 : Formation de 3,4-dihydroquinoxalinone

Une réaction de métathèse cyclisante peut également être envisagée si le composé aromatique est substitué par un groupement allyle.⁸⁴ Dans ce cas, il est nécessaire d'avoir recours à une 4-hydroxypyrimidine substituée par un éthylénique, le 2-allyl-4-nitrophénol ne réagissant pas dans le couplage de Ugi-Smiles. La métathèse cyclisante est alors réalisée avec le catalyseur de seconde génération de Hoveyda-Grubbs.

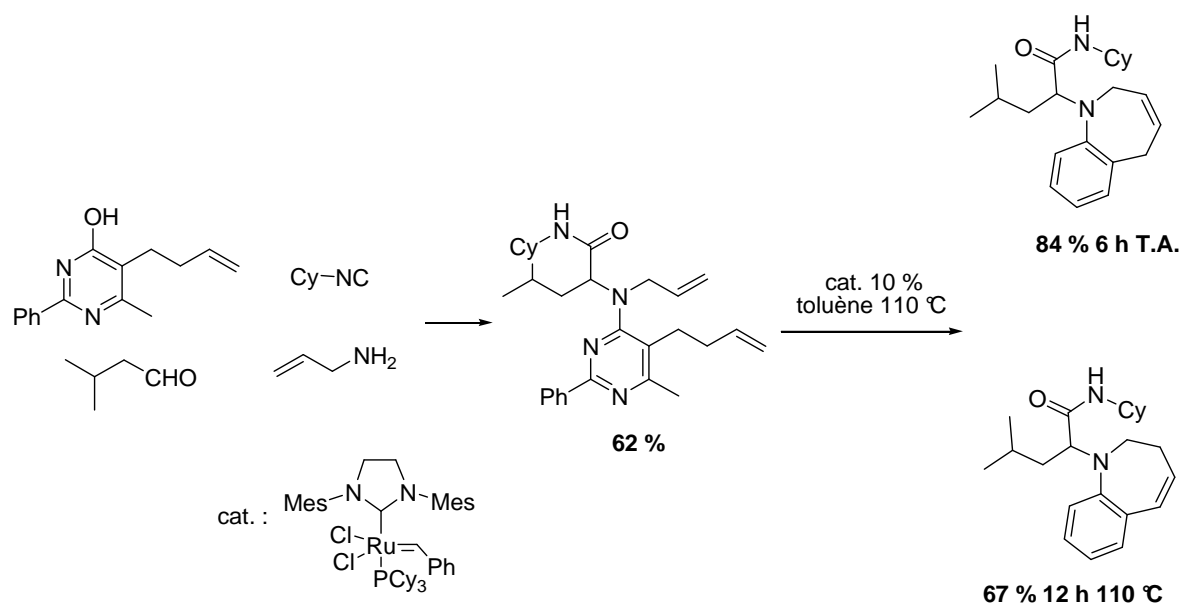


Figure 56 : Séquence réaction de Ugi-Smiles et métathèse cyclisante

⁸³ El Kaim L., Gizzi M., Grimaud L., Oble J. *Heterocycles* **2007**, *73*, 503-517.

⁸⁴ El Kaim L., Grimaud L., Oble J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5835-5838.

Si la réaction est réalisée à température ambiante, le composé résultant de la simple cyclisation est obtenu avec de bons rendements. A 110 °C, un autre bicyclic résultant de l'isomérisation de l'oléfine, alors conjuguée avec le cycle aromatique, est obtenu.

Les applications de la réaction de Ugi-Smiles présentées ci-dessus permettent d'effectuer la synthèse de nombreux composés hétérocycliques complexes de manière efficace, ce qui enrichit considérablement le potentiel de cette réaction.

CONCLUSION

Les isonitriles sont des réactifs extrêmement polyvalents, permettant la synthèse de nombreux composés très divers tels que des hétérocycles, des alcaloïdes, des acides aminés et peptides, des stéroïdes, des complexes organométalliques, des polymères, des composés d'intérêt biologique comme des antibiotiques ou des antitumoraux. Toutes ces différentiations possibles, associées à la découverte d'isonitriles naturels possédant parfois une activité thérapeutique,⁸⁵ ont contribué à augmenter l'intérêt porté aux isonitriles et à leur formation.

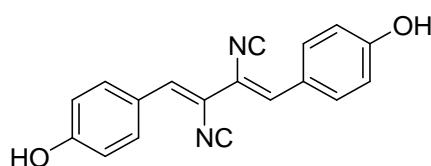


Figure 57 : Xanthocilline, premier isonitrile naturel décrit aux propriétés antibiotiques⁸⁶

C'est dans cette perspective, tout en prenant en compte les concepts de chimie verte (économie de solvants grâce aux réactions en un pot), que nous nous sommes attachés à développer une synthèse efficace de tels composés.

⁸⁵ Scheuer, P.J. *Accounts of Chemical Research* **1992**, 25 (10), 433–439.

⁸⁶ Elle a été isolée de *penicillium notatum* en 1950 : Rothe R. *Pharmazie* **1950**, 5, 190.

CHAPITRE 2 : ETUDE D'UNE
NOUVELLE SYNTHÈSE
D'ISONITRILE

INTRODUCTION

Malgré leur réactivité intéressante, la chimie des isonitriles a été développée assez tardivement : découverts il y a plus d'un siècle (à la fin des années 1860), ce n'est qu'avec les travaux de Ugi (années 1960) que les isonitriles se font une place dans le monde des chimistes organiciens, jusque là très réticents à les utiliser vu leur odeur nauséabonde et leurs voies de synthèses pénibles.

Les deux méthodes majeures de synthèse d'isonitriles sont peu efficaces et fastidieuses, une grande quantité de sous-produits non volatils étant formée. Une purification de l'isonitrile par flash chromatographie ou par distillation étant indispensable, le rendement de ces synthèses reste alors limité, notamment par la voie carbylamine.

De plus, les synthèses courantes d'isonitriles ont recours à l'amine comme réactif de base. Mais souvent seul l'alcool correspondant est commercial, et une suite de réactions longue et lourde est nécessaire pour atteindre l'amine.

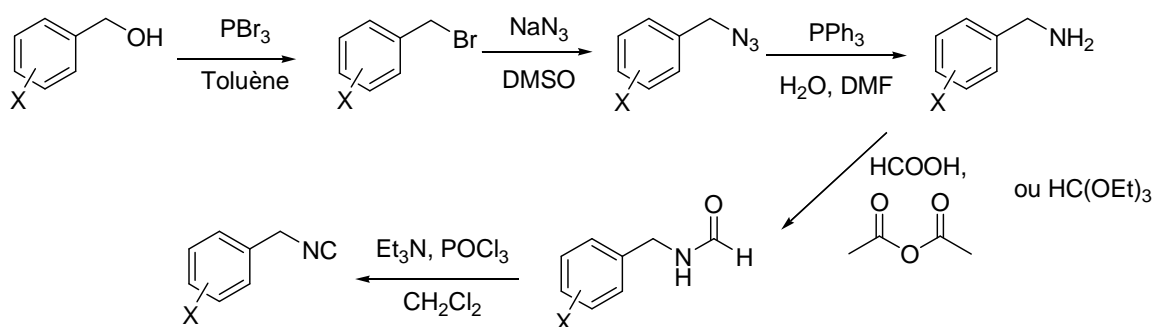


Figure 58 : Préparation d'un isonitrile benzylique à partir de l'alcool correspondant

Ainsi, avec un alcool benzylique, la première étape est une bromation pour donner un bromure de benzyle (étape parfois facultative car il existe une grande quantité de bromures de benzyle commerciaux) qui est ensuite transformé en azoture de benzyle. Ce dernier est alors réduit avec la triphénylphosphine, ce qui permet d'obtenir l'amine, qui peut enfin, en deux étapes, donner l'isonitrile par déshydratation du formamide.

Une synthèse utile d'isonitrile devrait être efficace et simple à mettre en œuvre, utiliser des réactifs commerciaux, et surtout ne pas nécessiter de purification pour permettre l'utilisation directe du brut réactionnel : cela permettrait de surmonter l'obstacle majeur pour une utilisation plus répandue des isonitriles, c'est-à-dire leur odeur. Une préparation d'isonitrile *in situ* permettrait une synthèse aisée de composés hétérocycliques complexes, à partir des nombreuses réactions associées

à la chimie des isonitriles (réactions multi-composants et les post-condensations associées, cycloadditions ...). Mais pour enchaîner la préparation d'un isonitrile avec une autre réaction, il est nécessaire d'obtenir après la première étape un rendement quasi-quantitatif en isonitrile avec peu de sous-produits.

Cette partie rapporte nos travaux visant à mettre au point une synthèse d'isonitrile efficace, permettant d'obtenir un composé utilisable dans des réactions ultérieures sans être gêné par les éventuels sous-produits formés.

I. SYNTHÈSES D'ISONITRILES

1. Réactions rédox

Les deux méthodes précédemment exposées sont les plus générales. Toutefois, de nombreuses autres possibilités existent pour former des isonitriles, comme par exemple des réactions d'oxydoréduction. Divers composés peuvent être réduits pour former des isonitriles : c'est le cas des isocyanates, isothiocyanates et dichlorures d'isonitrile.⁸⁷

Les isocyanates peuvent être réduits par chauffage en présence de triéthylphosphite, tandis que les isothiocyanates sont réduits par action de la triéthylphosphine, de l'hydruure de triphénylétain ou du cuivre.⁸⁸ Comme il est souvent nécessaire d'appliquer des températures assez élevées (150 °C), la polymérisation et l'isomérisation des isonitriles formés sont des facteurs limitants du succès de ces réactions. La 2-phényl-3-méthyl-1,3,2-oxazaphospholidine, le diphenyl-*tert*-butylsilyllithium et le mélange trichlorosilane-triéthylamine sont les meilleurs agents réducteurs à température relativement basse (5-36 °C).⁸⁹

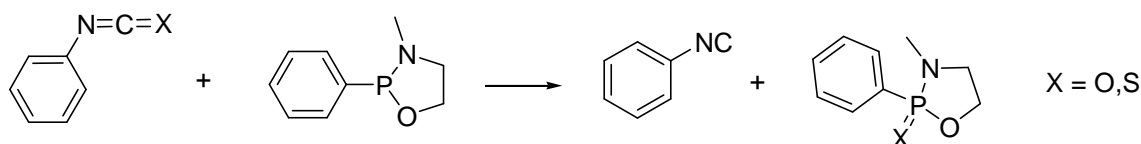


Figure 59 : Réduction d'isocyanates et isothiocyanates

⁸⁷ Millich F. *Chem. Rev.* **1972**, 72, 101-113.

⁸⁸ Hofmann A.W. *Chem. Ber.* **1870**, 3, 761-772. Weith W. *Chem. Ber.* **1873**, 6, 210-214. Lorenz D.H., Becker E.I. *J. Org. Chem.* **1963**, 28 (6), 1707-1708

⁸⁹ Mukaiyama T., Yokota Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1965**, 38, 858-859. Baldwin J.E. Bottaro J.C., Riordan P.D., Derome A.E. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1982**, 942-943. Baldwin J.E., Derome A.E. Riordan P.D. *Tetrahedron*, **1983**, 39, 2989-2994.

Une réduction électrochimique est également possible avec les dichlorures d'imine, qui peuvent être générés à partir des isocyanates et isothiocyanates.⁹⁰

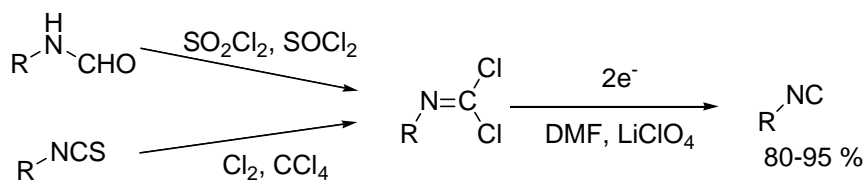


Figure 60 : Formation d'isonitriles par électrochimie

Les phosphines tertiaires et l'iodure de potassium peuvent également réduire les dichlorures d'imine. Avec l'iodure de potassium, le diiodure d'imine formé intermédiairement est instable et se dissocie spontanément en diiode et isonitrile.⁹¹

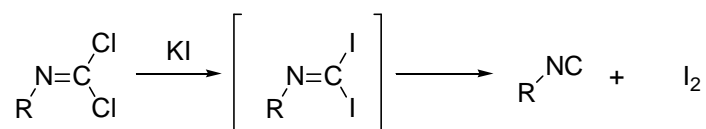


Figure 61 : Réduction de dichlorures d'isonitriles

Les halogénures d'isonitriles peuvent également être convertis en isonitriles par des composés organométalliques tels que le méthyllithium, qui promeut la formation de *tert*-butyl isonitrile, probablement par un échange halogène-métal puis une α -élimination.⁹²

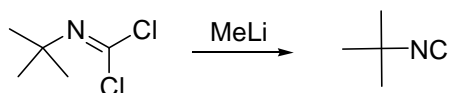


Figure 62 : Formation d'isonitriles par réduction du dichlorure d'isonitrile

Un 5-amino-tétrazole peut également subir une oxydation par un ion hypobromite ou du tétraacétate de plomb et aboutir à la formation de benzyl isonitrile.⁹³

⁹⁰ Guirado A., Zapata A., Gómez J.L., Trabalón L., Gálvez J. *Tetrahedron* **1999**, 55, 9631-9640. Guirado A. Zapata A. Fenor *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4779-4782.

⁹¹ Petrov K.A., Nejmyseva A.A., *Zh. Obshch. Khim.* **1959**, 29, 2165.

⁹² Ugi I., Rosendahl F.K., *unpublished work*

⁹³ Höfle G., Lange B. *Angew.Chem. Int Ed* **1976**, 15, 113-114. Hess U., Brosig H. Fehlhammer W.P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5539-5542.

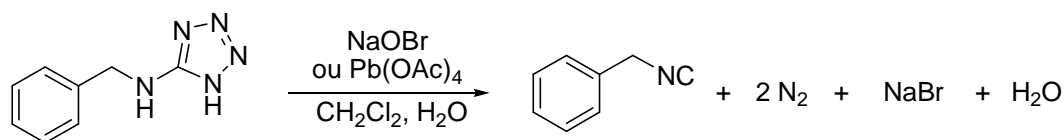


Figure 63 : Oxydation d'un aminotétrazole

2. Ouverture de cycle

D'autres méthodes de synthèse d'isonitriles peuvent également être citées, mais elles restent plus limitées à la nature du substrat. Ainsi, le groupe de Pirrung a étudié la formation d'isocyanovinyle et isocyanophényle esters à partir d'oxazoles ou de benzoxazoles⁹⁴. Ces isonitriles sont particulièrement intéressants car leurs amides associés (après réaction de Ugi par exemple) peuvent être facilement clivés par simple chauffage dans une solution acide de méthanol.

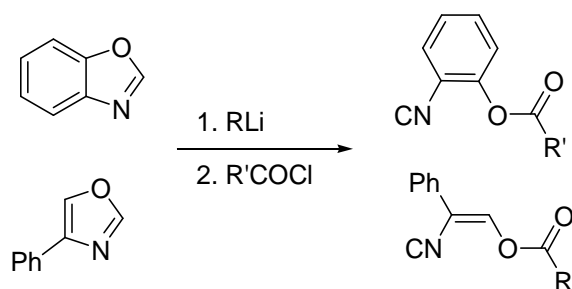


Figure 64 : Synthèse d'isonitrile à partir d'oxazoles

La quinazoline 3-oxide est convertie en 2-isocyanobenzonitrile par l'anhydride acétique.⁹⁵

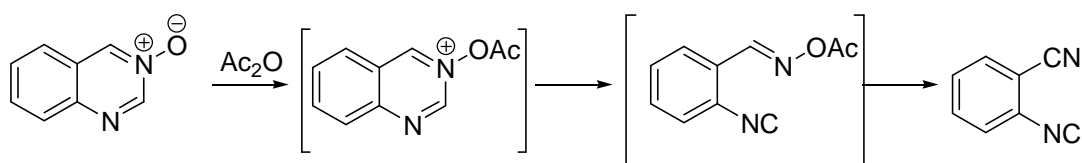


Figure 65 : Synthèse de 2-isocyanobenzonitrile à partir de quinazoline-3-oxide

L'indole réagit avec le nitrosobenzène pour former un isonitrile aromatique.⁹⁶

⁹⁴ Pirrung M.C., Ghorai S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11772-11773. Pirrung M.C., Ghorai S. Ibarra-Rivera T.R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4110-4117. Whitney S.E., Rickborn B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3058-3063.

⁹⁵ Higashino T. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1961**, *9*, 635-640.

⁹⁶ Madelung W., Tencer M. *Ber. Dtsch. chem.. Ges.* **1915**, *48*, 953-955.

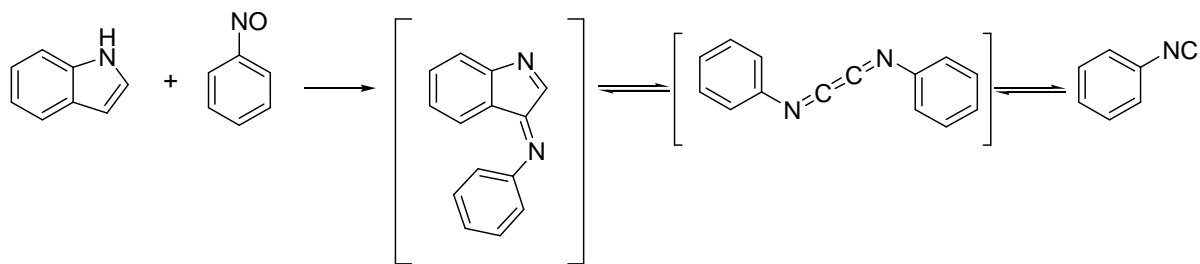


Figure 66 : Synthèse de phényl isonitrile à partir d'indole

Une 2,3-dihydropyrazine peut également subir une ouverture de cycle par photochimie et aboutir à la formation de 1-isocyano-2-acylaminoéthanés.⁹⁷

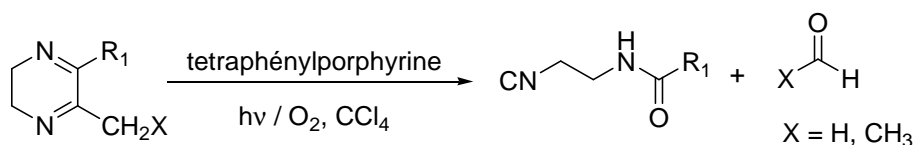


Figure 67 : Ouverture photochimique de 2,3-dihydropyrazine

3. Réarrangement

a. Réarrangement de Beckmann anormal

D'après Müller et Narr, les *O*-tosyl oximes provenant de 4-hydroxybenzaldéhydes-3,5-disubstitués (provenant des sels sodiques des oximes et du chlorure de *p*-toluènesulfonyle), peuvent éliminer une molécule d'acide *para*-toluènesulfonique pour générer des mélanges de nitriles et d'isonitriles avec des rendements de 40 à 92 %. La formation des nitriles correspond à une β -élimination d'un proton et d'un ion tosylate, alors que l'isonitrile provient de l'isomère *syn* suite à un réarrangement de Beckmann inhabituel.⁹⁸

⁹⁷ Gollnick K., Koegler S., Maurer D. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 229-234.

⁹⁸ Müller E. Narr B. *Z. Naturforsch.* 16 B **1961**, 845. Bünnett J.F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, 1, 225-235.

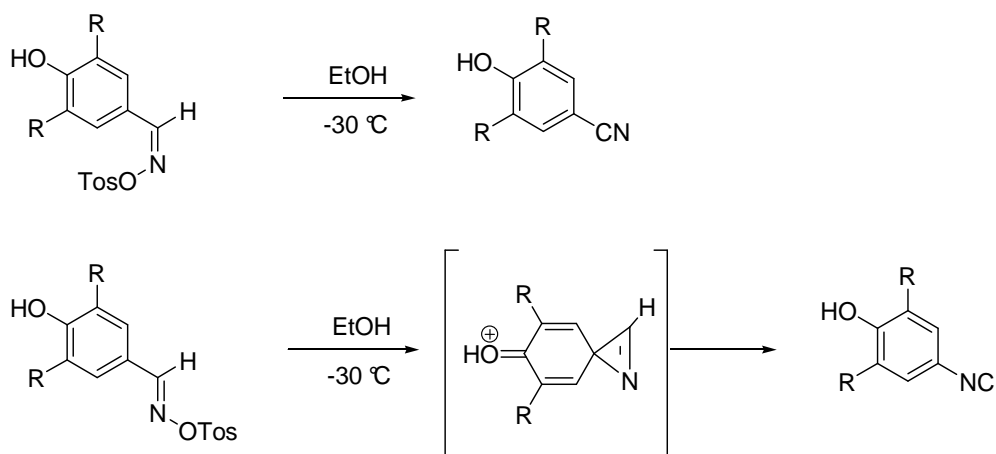


Figure 68 : Réarrangement de Beckmann inhabituel permettant la formation d'isonitriles

On observe un comportement identique avec les oximes *syn* de benzaldéhyde, substituées ou non en position *para* par un groupement méthyl ou nitro, réagissant avec le 1,1-diéthoxyprop-1-ène, catalysé par du trifluorure de bore et de l'oxyde mercurique.⁹⁹ Les dérivés *anti* des oximes donnent alors uniquement le nitrile.

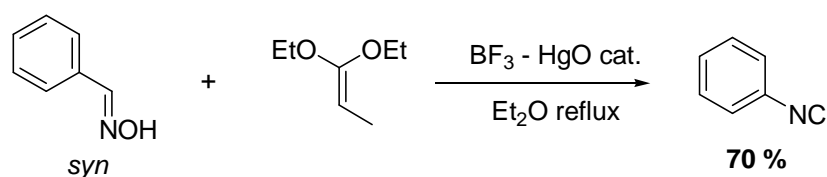


Figure 69 : Synthèse de phényl isonitrile à partir d'une oxime

4. Thermolyse¹⁰⁰

Au cours de ses travaux portant sur les cycloadditions, Ingold a observé que le nitrosobenzène et le *para*-nitrosobenzène formaient des adduits stables avec des imines provenant d'une addition du formaldéhyde sur une aniline : ces *N,N'*-diaryl-*N*-hydroxyformamidines, au lieu des 1,4-diaryl-1,2,4-oxadiazétidines attendues, se décomposent sous l'effet de la chaleur pour donner des isonitriles aromatiques, probablement par une α -élimination *via* un mécanisme cyclique.

⁹⁹ Mukaijama T., Tonooka K., Inoue K. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 2202-2206.

¹⁰⁰ Ingold C.K. *J. Chem. Soc. (London)*, **1924**, 125, 87-102. Farrow M.D., Ingold C.K., *J. Chem. Soc. (London)* **1924**, 125, 2543-2554. Burkhardt G.N., Lapworth A., Robinson E.B. *J. Chem. Soc (London)* **1925**, 127, 2234-2236.

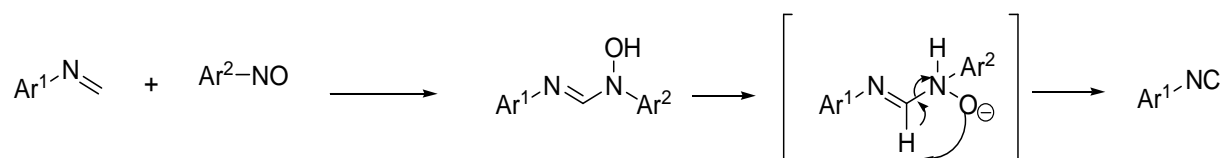


Figure 70 : Préparation d'isonitrile par action du nitrosobenzène sur une formamidine

5. A partir d'isonitriles préexistants

Finalement, il est également envisageable de synthétiser des isonitriles fonctionnalisés en transformant des isonitriles commerciaux ou facilement accessibles. Bienaymé a ainsi proposé une synthèse d'isonitriles complexes *via* la réaction de Bredereck.¹⁰¹

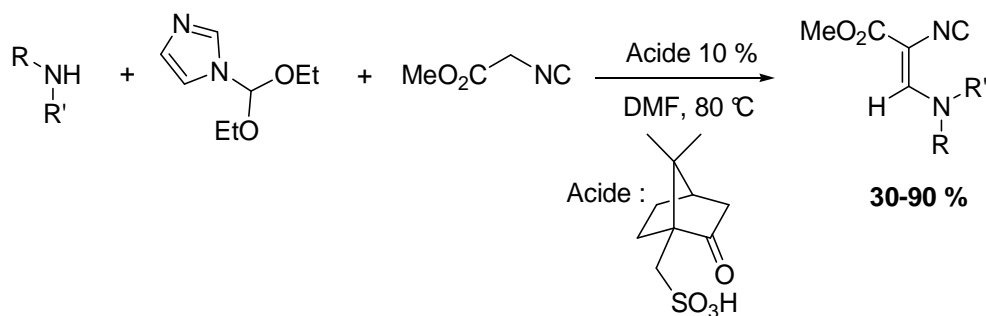


Figure 71 : Synthèse d'isonitrile *via* une réaction de Bredereck

L'acide isocynoacétique est également un bon point de départ pour former des α -isocynoamides.¹⁰²

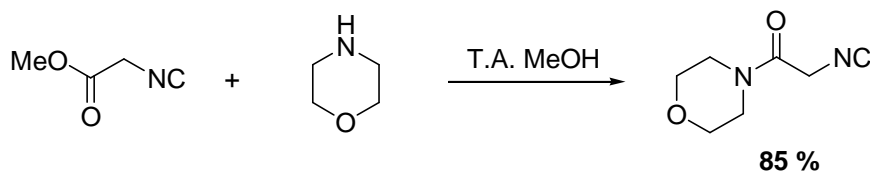
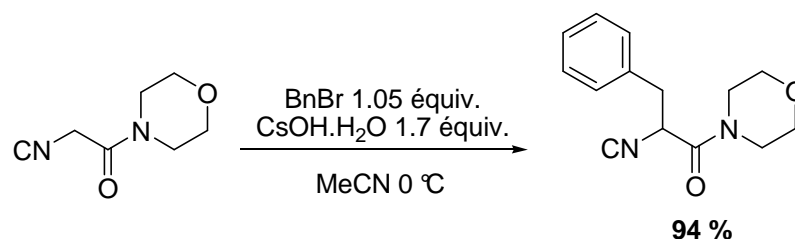


Figure 72 : Formation d' α -isocynoamides

Il est également possible de synthétiser de nouveaux isonitriles par alkylation : ainsi, les α -isocynoamides précédemment décrits peuvent subir une monoalkylation dans des conditions basiques douces.¹⁰³

¹⁰¹ Bienaymé H. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 4255-4258.

¹⁰² Dömling A., Beck B., Fuchs T., Yazbak A. *J. Comb. Chem.* **2006**, 8, 872-880.

Figure 73 : Alkylation d' α -isocynoamides

L'isonitrile benzylique peut également être alkylé dans des conditions plus dures pour aboutir à des composés plus complexes.¹⁰⁴

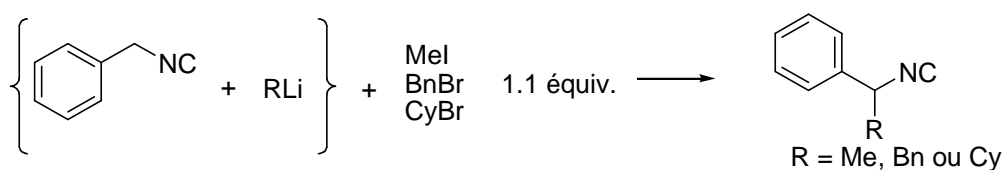


Figure 74 : Alkylation du benzyl isonitrile

II. SYNTHÈSES D'ISONITRILES A PARTIR D'IONS CYANURES

Peu de synthèses d'isonitrile efficaces mettent en jeu l'ion cyanure, pourtant la méthode « historique » de formation d'isonitrile. Cet ion a une réactivité complexe car il peut réagir soit par l'atome de carbone, soit par l'atome d'azote selon les conditions expérimentales.¹⁰⁵ Ainsi, lors d'une substitution nucléophile avec un dérivé halogéné, il peut donner le nitrile par une $\text{S}_{\text{N}}2$, l'ion cyanure réagissant par le carbone sur l'atome de carbone du substrat.¹⁰⁶

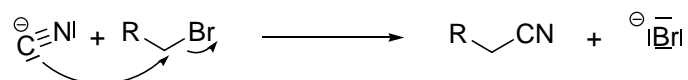


Figure 75 : L'ion cyanure donne habituellement un nitrile

Par contre, lorsque l'ion cyanure est associé à un métal comme l'argent, le cyanure métallique reste complexé sur le métal. L'atome de carbone du cyanure n'est alors plus disponible pour réagir dans une réaction de substitution. On observe alors la formation d'un complexe argent-

¹⁰³ Housseman C., Zhu J. *Synlett* **2006**, 11, 1777-1779.

¹⁰⁴ Tempest P.A., Brown D., Armstrong R.W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 6, 640-642.

¹⁰⁵ Austad T., Songstad J., Stangeland L.J. *Acta Chem. Scand.*, **1971**, 25 (6), 2327-2336.

¹⁰⁶ Friedman L., Shechter H. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 877-879.

isonitrile, ce dernier pouvant ensuite être libéré par action d'une solution aqueuse de cyanure de potassium.

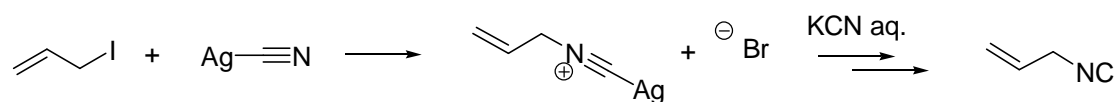


Figure 76 : Formation d'isonitrile en présence d'un cation métallique

Il est également possible d'effectuer une réaction d'addition de cyanure d'hydrogène sur un alcène, mais le cyanure d'hydrogène étant un gaz très nocif, cette voie de synthèse est peu utilisée.¹⁰⁷

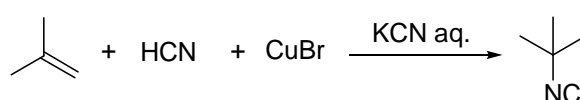


Figure 77 : Synthèse de *tert*-butyl isonitrile par addition de cyanure d'hydrogène sur un alcène

1. Synthèses a partir de cyanure d'argent

Les premiers isonitriles étaient synthétisés en trois étapes : d'abord l'alkylation du cyanure d'argent avec des iodures d'alkyles, puis la libération de l'isonitrile, enfin sa purification par distillation.¹⁰⁸ Une synthèse d'isonitrile a ainsi été décrite par McKusick *et al.*¹⁰⁹ dans *Organic Syntheses*, mettant en jeu l'alkylation du cyanure d'argent par l'iodure d'éthyle.

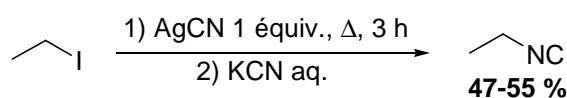


Figure 78 : Alkylation de cyanure d'argent avec l'iodure d'éthyle

La purification de l'isonitrile est l'étape la plus lourde : après avoir chauffé pendant quelques heures le mélange cyanure d'argent-dérivé iodé (sans solvant), on introduit une grande quantité de solution aqueuse de cyanure de potassium, puis le mélange est distillé, ce qui donne, au niveau du distillat, un mélange eau/isonitrile. La phase organique est alors lavée plusieurs fois avec une solution saturée de chlorure de sodium, puis séchée et distillée à nouveau.

¹⁰⁷ Otsuka S., Mori K., Yamagami K. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4170-4174.

¹⁰⁸ Gautier A. *Liebigs Ann. Chem.*, **1867**, *142*, 289-294. Gautier A. *Liebigs Ann. Chem.*, **1868**, *146*, 119-124. Gautier A. *Liebigs Ann. Chem.*, **1869**, *149*, 29-35 et 155-161. Gautier A. *Liebigs Ann. Chem.*, **1869**, *151*, 239-244. Gautier A. *Ann. Chimie (4)*, **1869**, *17*, 103 et 203.

¹⁰⁹ Jackson H.L., Mc Kusick B.C. *Org. Synth. coll. Vol. IV*, **1963**, *4*, 438-440.

Cette étape de « libération » de l'isonitrile avec une solution aqueuse de cyanure de potassium paraît indispensable pour obtenir l'isonitrile. En 1902, Wade¹¹⁰ fut le premier à suggérer que le mécanisme de cette alkylation passait par la formation d'un complexe isonitrile-argent dont l'isonitrile est libéré par action du cyanure de potassium.

Peu de synthèses à partir de cyanure d'argent ont été utilisées pour former des isonitriles aliphatiques ou vinyliques à partir de composés bromés ou iodés.¹¹¹ Carretero fait appel à l'assistance anchimérique du groupement thioéther *via* un intermédiaire thiiranium pour faciliter la réaction de substitution nucléophile et ainsi former l'isonitrile de manière quasi-quantitative.

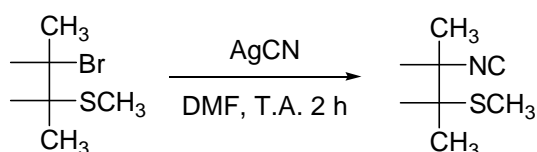


Figure 79 : Synthèse d'isonitrile avec assistance anchimérique du groupement thioéther

Höfle et Lange ont également formé des *N*-phénylimidoyle isonitriles à partir des dérivés bromés, qui s'isomérisent en nitriles en quelques jours.

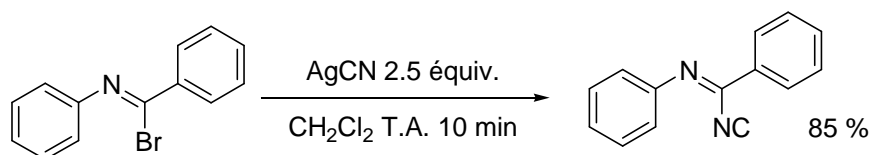


Figure 80 : Synthèse de *N*-phénylimidoyle isonitrile

Guillemard, élève de Gautier, a étudié au début du XX^{ème} siècle, les diverses sources potentielles de cyanure pour former des isonitriles : les cyanures d'argent et de cuivre I permettent de préparer des isonitriles à partir d'iodures d'alkyle. Par contre, avec des cyanures de cadmium, de zinc ou de nickel, la formation d'isonitrile est négligeable (< 3 %).¹¹²

¹¹⁰ Wade J. J. *Chem. Soc. (London)* **1902**, 81, 1596-1619.

¹¹¹ Carretero J.C., García Ruano J.L. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 3381-3384.

Höfle G., Lange B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, 16, 727-728.

¹¹² Guillemard M.H., *Ann. Chimie (8)*, **1908**, 14, 311. Hartley E.G.J. *J. chem. Soc. (London)*, **1928**, 780-782.

2. Synthèses à partir de cyanure d'origine organique

Les développements les plus récents au niveau de la synthèse d'isonitrile visent à remplacer les cyanures métalliques par des composés organiques : par exemple le cyanure de triméthylsilyle permet la formation d'isonitriles par ouverture d'époxydes.¹¹³ Mais la présence d'un acide de Lewis est toujours nécessaire.

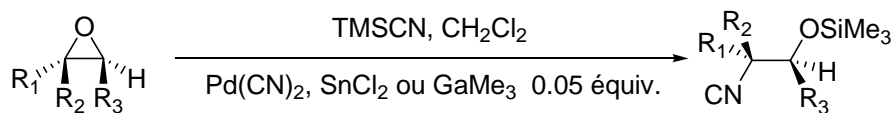


Figure 81 : Synthèse d'isonitriles avec TMSCN

Un dérivé chiral du BINOL, en association avec le triméthyl gallium ou triméthyl indium, permet de plus de transformer l'époxyde méso en isonitrile bifonctionnel avec un bon excès énantiomérique.

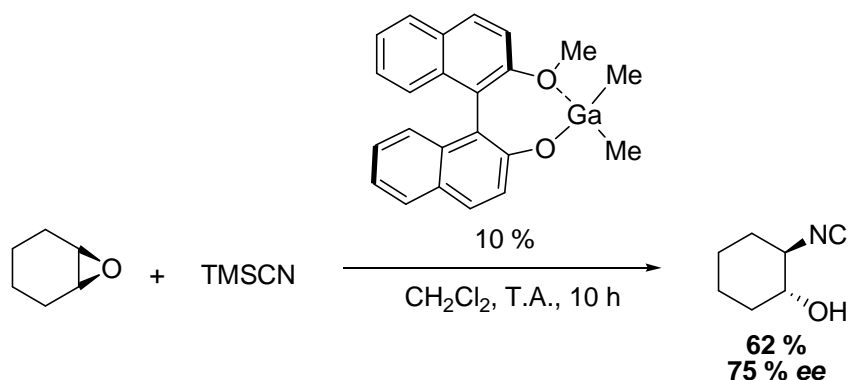


Figure 82 : Synthèse énantiosélective d'isonitrile

Des halogénures de benzyle peuvent également subir une substitution nucléophile pour obtenir l'isonitrile correspondant à partir de cyanure de triméthylsilyle et de sels d'argent ou de zinc.¹¹⁴

¹¹³ Imi K., Yanagihara N., Utimoto K. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 1013-1016. Gassman P.G., Guggenheim T.L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 5849-5850.

¹¹⁴ Kitano Y., Nogata Y., Matsumara K., Yoshimura E., Chiba K., Tada M., Sakaguchi I. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 9969-9973. Kitano Y., Chiba K., Tada M. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 1911-1912.

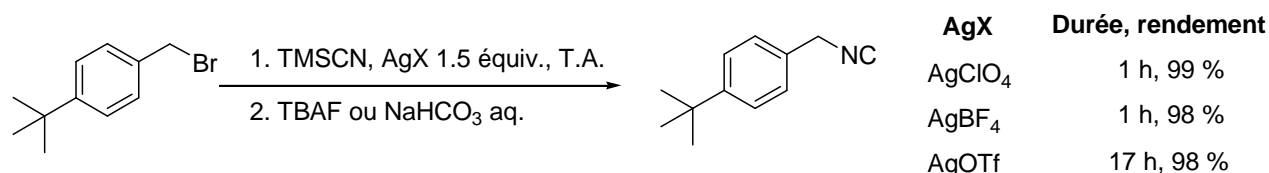


Figure 83 : Synthèse d'isonitrile par action du cyanure de triméthylsilyle

Selon les auteurs, dans une première étape, un excès de TMSCN et de perchlorate d'argent permettrait de former un nitrilium intermédiaire, dont la liaison carbone-silicium serait ensuite clivée, ce qui permettrait d'obtenir l'isonitrile.

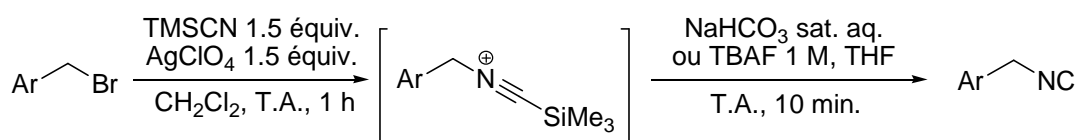


Figure 84 : Formation d'isonitrile benzylique

Un procédé similaire avec comme agent métallique un halogénure de zinc permet d'obtenir des isonitriles avec des alcools tertiaires (par exemple le 1-hydroxyadamantane), ce qui se révèle utile notamment pour la synthèse de produits naturels.¹¹⁵

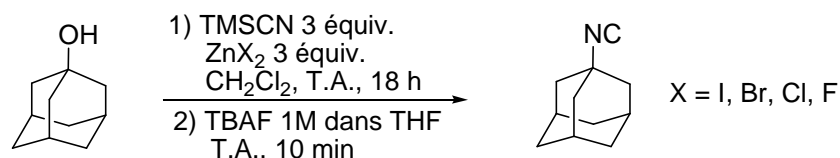


Figure 85 : Synthèse d'isonitrile à partir d'alcool d'adamantyle

Le cyanophosphonate de diéthyle, en tant que source d'ions cyanure, en association avec la 2,6-diméthyl-1,4-benzoquinone, peut également permettre la préparation d'isonitriles à partir de phosphinites d'alkyle secondaires ou tertiaires – provenant des alcools correspondants – avec de bons rendements.¹¹⁶ Lorsque le phosphinite provient d'un alcool primaire, seul le nitrile est formé.

¹¹⁵ Kitano Y., Chiba K., Tada M., *Synlett*, **1999**, 3, 288-290. Kitano Y., Manoda T., Miura T., Chiba K., Tada M. *Synthesis*, **2006**, 3, 405-410.

¹¹⁶ Masutani K., Minowa T., Mukaiyama T. *Chemistry Letters* **2005**, 34, 1124-1125. Mukaiyama T., Yamabe H. *Chemistry Letters*, **2007**, 36, 2-7.

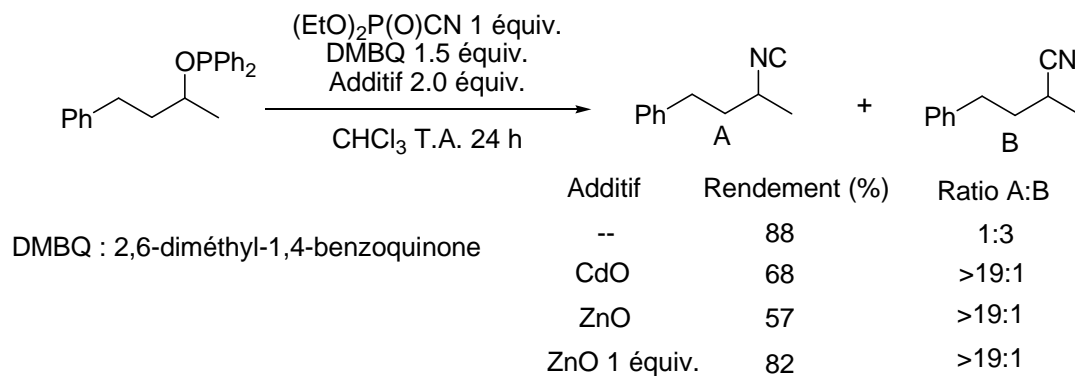


Figure 86: Synth\u00e8se d'isonitrile avec le cyanophosponate de di\u00e9thyle

La r\u00e9action est une substitution nucl\u00e9ophile S_N2 , avec inversion de configuration lorsqu'un alcool secondaire optiquement actif est utilis\u00e9.

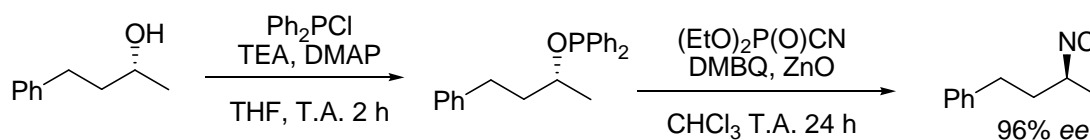


Figure 87 : Synth\u00e8se \u00e9nantios\u00e9lective d'isonitrile \u00e0 partir d'alcool secondaire

Toutes ces m\u00e9thodes utilisent soit des sources de cyanure assez peu communes (le cyanophosponate de di\u00e9thyle par exemple), soit de larges exc\u00e8s d'acide de Lewis.

3. Synth\u00e8ses \u00e0 partir de sels de dicyanoargentates

Le groupe de Songstad¹¹⁷ est un des seuls \u00e0 s'\u00eatre int\u00e9ress\u00e9 \u00e0 la synth\u00e8se d'isonitriles \u00e0 partir de sels de dicyanoargentate.¹¹⁸

Le r\u00e9actif n'est alors plus le cyanure d'argent mais un dicyanoargentate d'onium, plus soluble dans le milieu r\u00e9actionnel. Ce compos\u00e9 associe un complexe anionique d'argent \u00e0 un cation assez volumineux, tels que les cations t\u00e9tram\u00e9thyl ammonium, m\u00e9thyltriph\u00e9nyl phosphonium ou t\u00e9traph\u00e9nyl arsonium.

¹¹⁷ Songstad J., Stangeland L.J., Austad T. *Acta Chem. Scand.* **1970**, *24*, 355-356. Austad T., Songstad J., Stangeland L.J. *Acta Chem. Scand.* **1971**, *25*, 2327-2336.

¹¹⁸ Engemyr L.B., Martinsen A., Songstad J. *Acta Chem. Scand.* **1974**, *28*, 255-266.

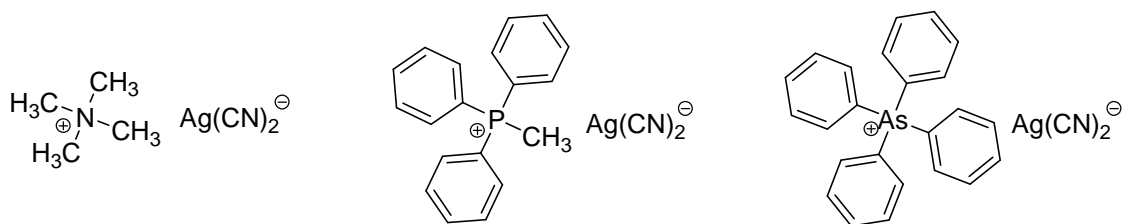


Figure 88 : Sels de dicyanoargentate utilisés par Songstad *et al.* pour la synthèse d'isonitriles

La synthèse d'isonitrile a alors lieu en deux étapes : tout d'abord, ces sels sont formés en faisant réagir du cyanure d'argent avec un sel d'onium ; puis, ils sont utilisés dans la synthèse d'isonitrile.

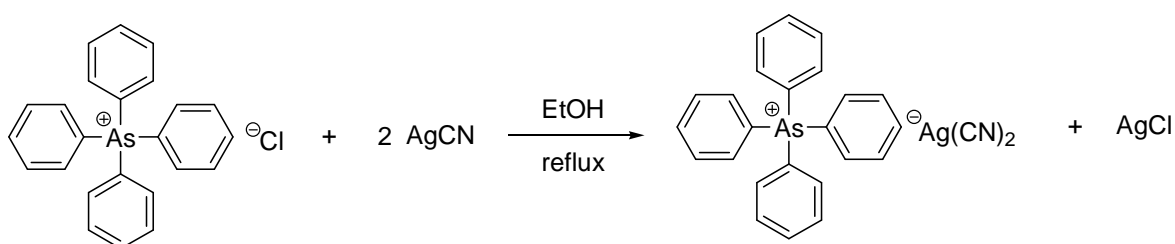


Figure 89 : Synthèse de sels de dicyanoargentate par Songstad

Avec un léger excès de dicyanoargentate d'onium (1.1 équivalent), l'isocyanodiphénylméthane est formé avec un rendement de 88 % à partir de bromodiphénylméthane au bout d'une demi-heure de reflux dans l'acétonitrile. L'isonitrile est alors isolé par extraction et recristallisation ou distillation.

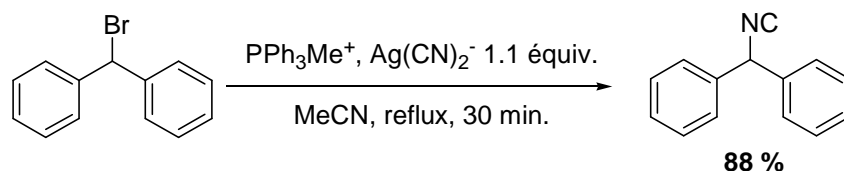


Figure 90 : Formation d'isonitrile à partir de sel de dicyanoargentate.

L'ion dicyanoargentate est associé à un cation volumineux comme les cations ammonium, phosphonium ou arsonium : le complexe est plutôt « nu », ce qui le rend plus réactif.

Par contre, on peut identifier deux inconvénients à cette voie de synthèse d'isonitriles. Tout d'abord, il est nécessaire de former le dicyanoargentate d'onium préalablement à son utilisation. Par ailleurs, il est utilisé en quantités stoechiométriques. Si on considère un bilan massique, la masse de réactifs engagée dans la réaction (les dicyanoargentates d'onium ont une masse molaire excédant $200 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) est très importante par rapport à un équivalent d'ion cyanure ($26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$), qui est

finalement l'entité réactive : cela revient donc à introduire une masse importante de sels dans le milieu.

Notre but est de synthétiser des isonitriles et d'utiliser le mélange réactionnel brut en tant qu'équivalent formel d'isonitrile pour enchaîner directement avec une réaction de type multi-composants. Ces dernières se déroulant généralement à des concentrations assez élevées (la plupart du temps 1 mol.L^{-1}), la présence d'une quantité aussi importante de sels ne peut qu'avoir un impact négatif sur le bon déroulement de cette séquence réactionnelle.

Nous inspirant de cette méthode développée par Songstad, nous avons voulu mettre au point un procédé efficace de synthèse d'isonitrile. Notre première idée a été de penser à former ces sels de dicyanoargentate *in situ* de manière à les utiliser directement dans le milieu réactionnel.

III. ETUDE DE LA SYNTHÈSE D'ISONITRILES AVEC DU CYANURE D'ARGENT

1. Choix de l'agent alkylant témoin

Nous avons choisi de travailler avec le bromure de *para-tert*-butylbenzyle, dont les spectres RMN de l'isonitrile correspondant étaient déjà décrits.²⁸ Cet isonitrile a une masse molaire assez importante ($M = 173.3 \text{ g.mol}^{-1}$), il est moins volatil et moins odorant que la plupart des autres isonitriles benzyliques : ce substrat était donc le plus adapté à des études d'optimisation.

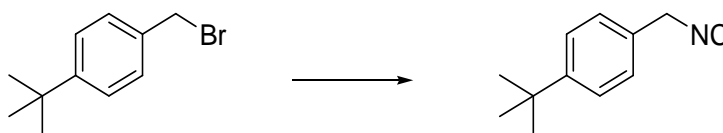


Figure 91 : Formation d'isonitrile à partir du bromure de *para-tert*-butylbenzyle

La formation du *para-tert*-butylbenzyl isonitrile s'observe aisément en RMN du proton par rapport au produit de départ par une modification du déplacement chimique des protons benzyliques. Ce pic est alors plus large, assez caractéristique des protons en α du groupement isonitrile. On le distingue facilement du nitrile correspondant, dont le signal est fortement blindé. (voir tableau page suivante)

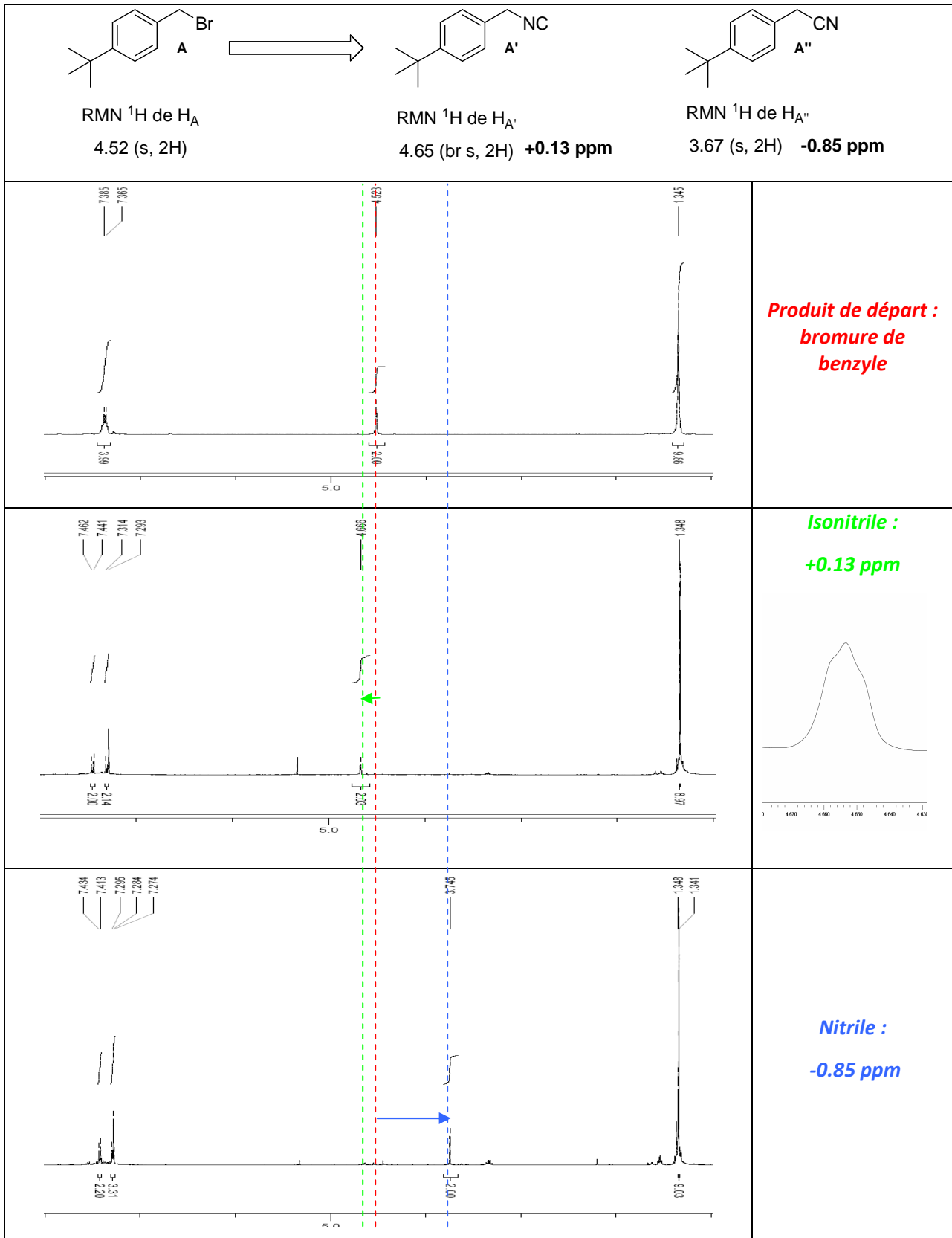


Tableau 1 : Spectres RMN et modifications des déplacements chimiques des CH_2 benzyles

2. Choix du cyanure métallique et du solvant

Nous avons décidé de préparer le *para-tert*-butylbenzyl isonitrile à partir du bromure de benzyle correspondant, du cyanure de potassium et de différentes sources de cyanure métallique introduites en proportions stoechiométriques. L'ajout de cyanure de potassium devrait servir à former l'ion dicyanoargentate, qui est *a priori* l'espèce réactive. Nos premiers essais ont eu lieu à une concentration de 1 mol.L⁻¹, dans l'optique d'enchaîner ultérieurement avec une réaction multi-composants.

Plusieurs conditions expérimentales ont été testées en suivant la disparition du produit de départ et la formation de l'isonitrile par RMN. Le cyanure de zinc ne permet pas d'obtenir l'isonitrile attendu, ni le cyanure de cuivre. Par contre, on observe pour la première fois la formation d'isonitrile avec le cyanure d'argent et le dicyanoargentate de potassium lorsque l'acétonitrile est utilisé comme solvant à 80 °C (proche du reflux), quoiqu'avec des rendements encore modérés (entrées 4 et 5). Etant donné que le sel de dicyanoargentate est formé par action du cyanure d'argent sur le cyanure de potassium, le dicyanoargentate de potassium commercial, plus onéreux que le cyanure d'argent, n'a pas été utilisé.

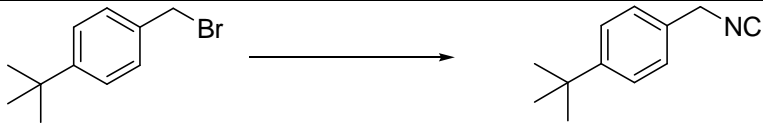
|  Composé II.1 | | | | | |
|--|--|---------------------------------|-------------|-------|-----------|
| Entrée | Source de cyanure | Solvant (1M) | Température | Temps | Rendement |
| 1 | Zn(CN) ₂ 1 équiv. KCN 1 équiv. | CH ₂ Cl ₂ | T.A. | 48 h | - |
| 2 | AgCN 1 équiv. KCN 1 équiv. | CH ₂ Cl ₂ | T.A. | 72 h | - |
| 3 | CuCN 1 équiv. KCN 1 équiv. | MeCN | 80 °C | 72 h | - |
| 4 | AgCN 1 équiv. KCN 1 équiv. | MeCN | 80 °C | 72 h | 45 % |
| 5 | KAg(CN) ₂ 1 équiv. | MeCN | 80 °C | 48 h | 30 % |

Tableau 2 : Essais avec des cyanures métalliques

Les complexes de fer (hexacyanoferrate (II) et (III) de potassium, $K_4Fe(CN)_6$ et $K_3Fe(CN)_6$) sont également connus pour former des isonitriles.¹¹⁹ Un avantage non négligeable de ces réactifs est leur absence de toxicité dans les conditions opératoires utilisées. Lorsqu'on utilise de l'hexacyanoferrate de potassium en solution molaire dans la *N*-méthylpyrrolidone (NMP), on obtient en effet l'isonitrile avec un bon rendement de 60 %.

| <i>Entrée</i> | <i>Source de cyanure</i> | <i>Solvant (1M)</i> | <i>Température</i> | <i>Temps</i> | <i>Rendement</i> |
|---------------|--------------------------|---------------------|--------------------|--------------|------------------|
| 1 | $K_3Fe(CN)_6$ | MeCN | 80 °C | 72 h | - |
| 2 | $K_4Fe(CN)_6$ | MeCN | 80 °C | 72 h | - |
| 3 | $K_4Fe(CN)_6$ | NMP | 110 °C | 24 h | 60 % |

Tableau 3 : Essais avec des cyanures de fer

Malgré ces bons résultats, la voie des cyanures de fer n'a pas été retenue car les essais de séquence synthèse d'isonitrile – réaction multi-composants n'ont pas donné de bons résultats.¹²⁰

Nous concentrant donc sur le cyanure d'argent, nous avons exploré une large gamme de solvants afin de déterminer les meilleures conditions expérimentales. Un solvant protique comme le méthanol ne permet pas d'obtenir la formation d'isonitrile. L'éther et le dichlorométhane ne s'avèrent pas non plus être de bons solvants.

Les solvants polaires aprotiques se révèlent comme les plus performants : l'acétonitrile, le DMF et la *N*-méthylpyrrolidone (moments dipolaires respectifs 3.4, 3.9 et 4.1 D, constantes diélectriques respectives égales à 37, 37 et 32 à 25 °C) permettent d'observer la formation de l'isonitrile (entrées 6 à 8). L'acétonitrile est un solvant de choix, déjà utilisé par Songstad et al. pour la synthèse d'isonitrile : sa température d'ébullition est assez élevée (82 °C) ; il est polaire et aprotique et dissout une large gamme de composés.

¹¹⁹ Ugi I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1965**, *6*, 472-484. et références.

¹²⁰ En effet, la séquence {isonitrile - réaction de Ugi Smiles} ne marche pas (bien que la réaction Ugi-Smiles seule marche dans la NMP mais avec un rendement moindre), et la séquence {isonitrile-réaction de Ugi} a un rendement médiocre de 30 %.

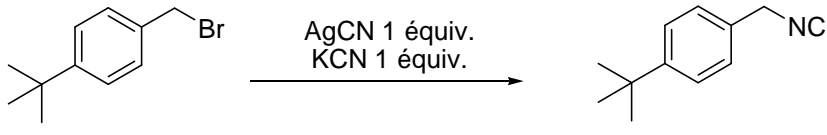
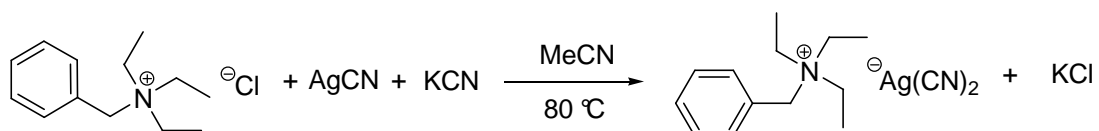
|  | | | | |
|--|---------------------------------|-------------|-------|-----------|
| Entrée | Solvant (1M) | Température | Temps | Rendement |
| 1 | Et ₂ O | T.A. | 72 h | - |
| 2 | DMSO | 60 °C | 72 h | - |
| 3 | CH ₂ Cl ₂ | T.A. | 72 h | - |
| 4 | 1,2-dichloroéthane | 60 °C | 72 h | 15 % |
| 5 | MeOH | 60 °C | 72 h | - |
| 6 | DMF | 100 °C | 72 h | 40% |
| 7 | MeCN | 80 °C | 72 h | 45 % |
| 8 | NMP | 120 °C | 24 h | 40 % |

Tableau 4 : Effet du solvant sur la formation d'isonitrile

Les résultats obtenus sont déjà intéressants, puisque l'isonitrile désiré est formé avec un assez bon rendement, sans formation de nitrile. Nous avons cherché à augmenter le rendement de cette réaction pour mettre au point une synthèse encore plus performante. Notre projet s'articulant autour de l'utilisation directe de l'isonitrile formé dans une réaction multi-composants, une réaction quantitative est nécessaire.

a. Additif

D'après les travaux de Songstad, les sels de dicyanoargentate permettent de synthétiser des isonitriles avec de bons rendements. Nous avons pensé à les utiliser afin d'améliorer le rendement de la réaction. Afin de générer *in situ* un dicyanoargentate d'onium, nous avons ajouté du chlorure de triéthylbenzylammonium (TEBAC) dans le milieu réactionnel.

Figure 92 : Formation *in situ* de sel de dicyanoargentate

Mais, contrairement aux résultats des travaux de Songstad *et al.*, une quantité catalytique (0,2 équiv.) suffit au bon déroulement de la réaction, ce qui permet d'éviter une présence trop importante de solides dans le milieu réactionnel assez concentré. Les rendements sont supérieurs à

70%, ce qui est déjà très performant pour une synthèse d'isonitrile, que ce soit dans la *N*-méthylpyrrolidone ou dans l'acétonitrile.

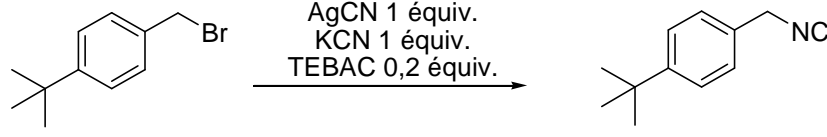
|  | | | | |
|--|---------------------|--------------------|--------------|------------------|
| <i>Entrée</i> | <i>Solvant (1M)</i> | <i>Température</i> | <i>Temps</i> | <i>Rendement</i> |
| 1 | NMP | 120 °C | 24 h | 90 % |
| 2 | MeCN | 80 °C | 48 h | 75 % |

Tableau 5 : Effet du TEBAC sur la formation d'isonitrile

b. Température

Nous travaillons à la limite du reflux de chaque solvant (80 °C pour l'acétonitrile, 120 °C pour la NMP). Une augmentation de la température dans un tube scellé ne donne pas de résultats intéressants, les isonitriles benzyliques assez instables étant connus pour s'isomériser à partir de 100 °C.^{121,122} De la même manière, des essais sous irradiation par micro-ondes (45 minutes, 200 W, 120 °C) donnent des mélanges complexes avec une formation minoritaire d'isonitrile.

c. Concentration

L'étude de ce paramètre nous a paru importante pour la suite de notre étude. Nous avons essayé de diminuer la quantité de solvant dans le milieu afin d'observer son influence sur la proportion d'isonitrile formée : lorsqu'on concentre fortement le milieu (3 mol.L⁻¹), la synthèse d'isonitrile est quantitative. Vu la faible quantité de solvant introduite (environ 300 µL pour la formation d'une mmole d'isonitrile, soit en présence de 245 mg de sels), la réaction a également été testée sans solvant. Son rendement est inférieur, ce qui est peut-être dû à la présence d'un mélange diphasique vu la quantité assez importante de solides introduite dans le milieu réactionnel.

¹²¹ Weith W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1873**, *6*, 210-214. Sung K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8984-8989. Casanova J., Werner N.D., Schuster R.E. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3473-3482.

¹²² Meier M., Müller B., Rüchardt C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 648-652.

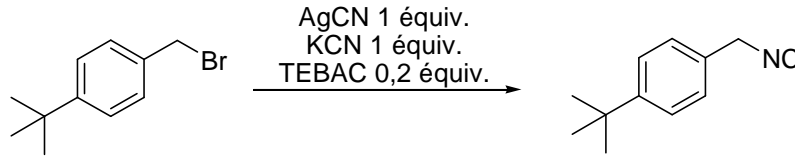
|  | | | | | |
|--|---------|---------------|-------------|-------|-----------|
| Entrée | Solvant | Concentration | Température | Temps | Rendement |
| 1 | MeCN | 1 M | 80 °C | 48 h | 75 % |
| 2 | MeCN | 3 M | 80 °C | 12 h | 98 % |
| 3 | - | - | 80 °C | 12 h | 50 % |

Tableau 6 : Effet de la concentration sur la formation d'isonitrile

Dans ces conditions, nous avons donc mis au point une synthèse efficace de *para-tert*-butylbenzyl isonitrile à partir d'une solution concentrée (3 mol.L⁻¹) de bromure de *para-tert*-butylbenzyle dans l'acétonitrile, où sont introduits en proportions stœchiométriques le cyanure d'argent et le cyanure de potassium et 0,2 équivalent de chlorure de triéthylbenzylammonium. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé pendant douze heures à 80 °C, ce qui permet d'observer une formation quantitative d'isonitrile.

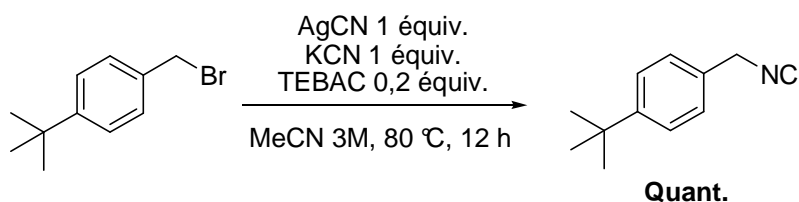


Figure 93 : Formation efficace d'isonitrile

3. Variations

a. Autres dérivés benzyliques

Nous avons ensuite testé le bromure de benzyle dans cette synthèse d'isonitrile. La réaction est totale après 24 h (au lieu de 12 h) : on observe un effet activant du substituant *tert*-butyle. La réactivité d'autres bromures de benzyle a également été évaluée. La formation de l'isonitrile a été suivie par RMN du proton d'un échantillon. Cette méthode présente l'avantage de suivre la réaction dans sa durée de manière quantitative sans isoler l'isonitrile par extraction. Avec le bromure d'*ortho*-bromobenzyle, l'isonitrile est obtenu de façon majoritaire dès 12 h à 80 °C (entrée 3). La réaction avec le bromure d'*ortho*-iodobenzyle (entrée 4) est plus lente (48 h) et moins efficace (on observe une conversion de 60 % environ). Ce manque de réactivité peut être expliqué par une gêne stérique

assez importante pour le composé portant un atome d'iode en *ortho* du groupement $-CH_2Br$. Pourtant, la simplicité de la mise en œuvre de cette synthèse prend ici tout son sens face à l'enchaînement de réactions habituellement nécessaire pour préparer ce type de composé.

| $R-CH_2Br \xrightarrow[\text{TEBAC 0,2 \text{ \textit{equiv.}} \text{ MeCN 3 M}}]{\text{AgCN 1 \textit{equiv.}} \text{ KCN 1 \textit{equiv.}}} R-CH_2NC$ | | | |
|--|--------------------------------------|--------------------|----------------------------|
| <i>Entrée</i> | <i>Composé bromé</i> | <i>Température</i> | <i>Temps et Conversion</i> |
| 1 | <i>p</i>-tBuBnBr | 80 °C | 12 h – total |
| 2 | BnBr | 80 °C | 24 h - total |
| 3 | <i>o</i>-BrBnBr | 80 °C | 12 h – 80 % |
| 4 | <i>o</i>-IBnBr | 80 °C | 48 h – 60 % |
| 5 | <i>p</i>-O₂NBnBr | 80 °C | 120 h – 60 % |
| 6 | <i>o</i>-NCBnBr | 80 °C | 48 h – 60 % |
| 7 | <i>o</i>-EtO₂CBnBr | 80 °C | -- |
| 8 | <i>p</i>-MeOBnBr | T.A. | 24 h – 75 % |

Tableau 7 : Suivi RMN de la formation d'isonitrile

Par contre, si les bromures de *para*-nitrobenzyle et d'*ortho*-cyanobenzyle (entrées 5 et 6) permettent d'obtenir des conversions similaires après plusieurs jours (entre 2 jours et cinq jours), il n'a pas été possible de réaliser des couplages multi-composants avec ces isonitriles. Ceux-ci ne sont peut-être pas assez réactifs. Le 2-(bromométhyl)benzoate d'éthyle (entrée 7) quant à lui ne réagit pas.

Nous avons également travaillé avec le bromure de *para*-methoxybenzyle, composé potentiellement très réactif. En effet, on obtient le *para*-methoxybenzyl isonitrile avec d'assez bons rendements en 24 h à température ambiante (entrée 8). À 80 °C, l'isonitrile n'est pas obtenu de manière satisfaisante, probablement à cause de son isomérisation qui peut se produire dès cette température. Il est à noter qu'avec ce composé, il n'est même pas nécessaire d'ajouter du cyanure de potassium pour former l'isonitrile avec un rendement équivalent.

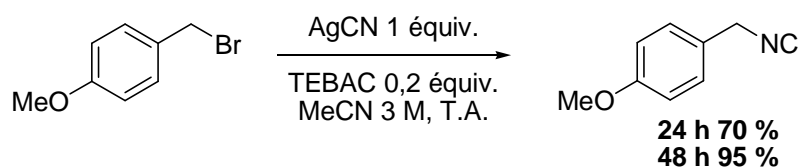


Figure 94 : Synthèse de *para*-méthoxybenzyl isonitrile sans cyanure de potassium

Nous avons ensuite cherché à modifier l'encombrement du carbone portant l'atome de brome : le 1-bromoéthylbenzène, le bromodiphénylméthane et l' α -bromobenzyltriméthylsilane (ce dernier donnerait un isonitrile pouvant subir des transformations ultérieures) ont été testés dans cette réaction. La formation de l'isonitrile n'a eu lieu dans aucun des cas, et le produit de départ a été récupéré. L'encombrement stérique apparaît donc comme un facteur de premier plan pour cette méthode.



Figure 95 : Essais avec des bromures de benzyle substitués

Pourtant, Songstad et al. obtiennent l'isocyanodiphénylméthane à partir du chlorodiphénylméthane et de tétraméthylammonium dicyanoargentate. La formation *in situ* du complexe dicyanoargentate avec une concentration faible par rapport aux autres réactifs dans notre étude nous amène ainsi à faire des observations différentes.

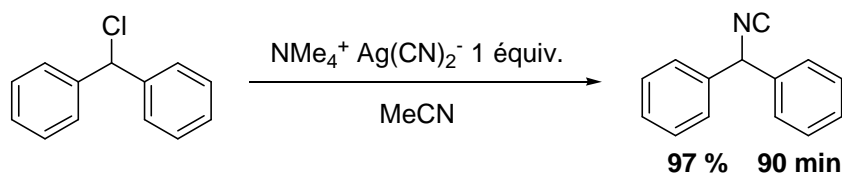


Figure 96 : Résultats de Songstad

Afin d'étudier l'effet de la nature de l'halogène sur la formation d'isonitrile, nous avons comparé l'efficacité de cette synthèse d'isonitrile avec divers halogénures de benzyle, portant un atome de brome, d'iode ou de chlore. Tout d'abord, le chlorure de *para*-méthylbenzyle permet la formation de l'isonitrile correspondant, de manière plus lente mais aussi efficace. Après 48 h de réaction, on observe par RMN la présence de plus de 90 % d'isonitrile en solution.

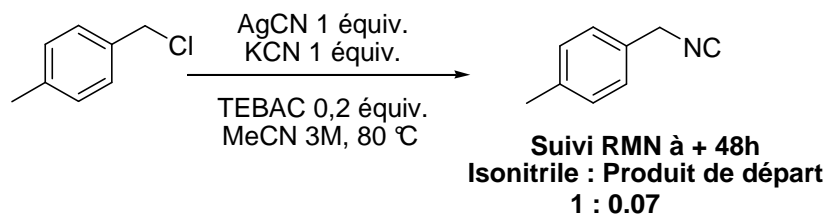


Figure 97 : Essais avec le chlorure de benzyle

Nous avons également utilisé les dérivés iodés, qui devraient être de bons partenaires pour la formation d'isonitrile. Les iodures de benzyle sont extrêmement réactifs et peu d'entre eux sont commerciaux. Il est néanmoins possible de les préparer assez facilement à partir de bromures de benzyle par échange d'halogène (réaction de Finkelstein).¹²³ La différence de solubilité entre le bromure et l'iodure de sodium permet de déplacer l'équilibre de la réaction vers la formation de l'iodure de benzyle.

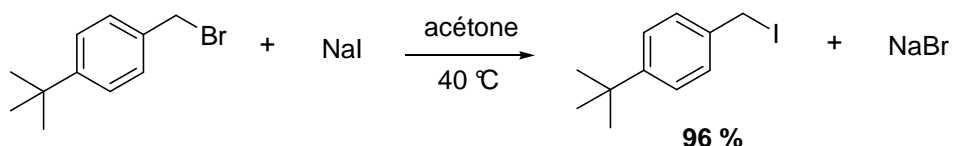


Figure 98 : Synthèse d'iodure de benzyle

Après formation de cet iodure de benzyle, nous l'avons soumis aux mêmes conditions que le bromure de benzyle. Il apparaît, par suivi RMN, que cette réaction est tout aussi efficace et même plus rapide qu'avec le dérivé bromé, puisqu'après 6 h à 80 °C, on observe une réaction quasi-totale, alors qu'avec le bromure de benzyle correspondant, il faut 12 h à 80 °C pour obtenir un résultat identique.

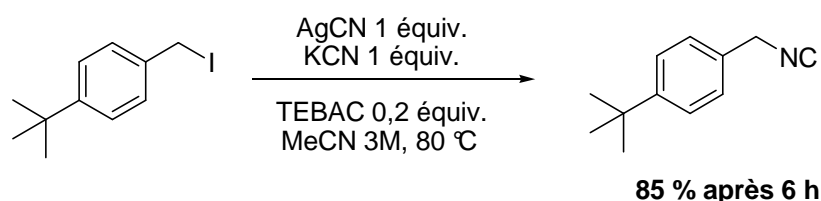


Figure 99 : Essais avec l'iodure de *para-tert*-butylbenzyle

La formation d'isonitrile à partir de ces dérivés iodés permet de vérifier la portée de la réaction. Toutefois, elle n'apporte rien au niveau de son efficacité, puisqu'il a fallu réaliser la synthèse d'iodure de benzyle à partir du bromure de benzyle (une étape en plus).

b. Dérivés d'alcools benzyliques

Finalement, nous avons cherché à remplacer l'halogène par un groupement partant non halogéné, un groupement mésylate ou tosylate. Ceux-ci sont formés directement à partir de l'alcool benzylique.

¹²³ Finkelstein H. *Ber Dtsch. Chem. Ges.*, **1910**, 43, 1528-1532.

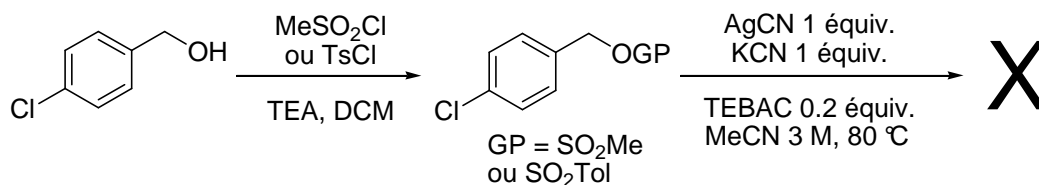


Figure 100 : Essai avec un alcool benzylique protégé

Malheureusement, les d\u00e9riv\u00e9s d'alcools benzyliques ne r\u00e9agissent pas dans cette synth\u00e8se d'isonitrile avec le cyanure d'argent.

c. Halog\u00e9nures d'alkyle

Nous avons \u00e9galement utilis\u00e9 des halog\u00e9nures d'alkyle simples. Etant donn\u00e9 l'activation potentielle du r\u00e9actif en rempla\u00e7ant l'atome de brome par un atome d'iode, nous avons tout d'abord travaill\u00e9 avec l'iodom\u00e9thane. Que ce soit \u00e0 temp\u00e9rature ambiante ou \u00e0 80 \u00b0C, nous n'avons pas observ\u00e9 la formation de m\u00e9thyl isonitrile.

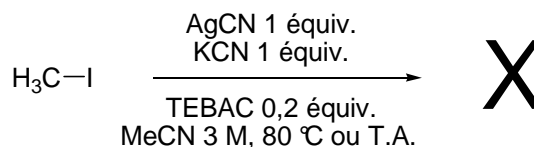


Figure 101 : Essai avec l'iodure de m\u00e9thyle

L'iodure de cyclohexyle a \u00e9galement \u00e9t\u00e9 test\u00e9, cependant la formation du cyclohexylisonitrile n'a pas \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e.

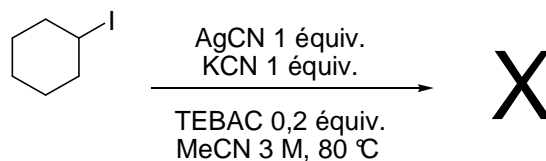


Figure 102 : Essais avec des iodures d'alkyle

D'autres compos\u00e9s, tels que le bromom\u00e9thylcyclopropane ou le bromure d'adamantyle, n'ont pas non plus donn\u00e9 les isonitriles correspondants.

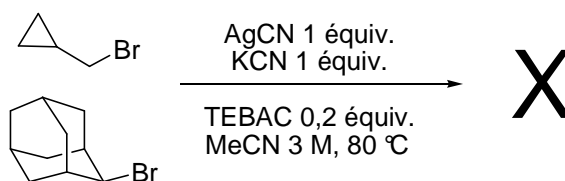


Figure 103 : Essais avec des bromures d'alkyle

d. Bromures d'allyle

Par la suite, nous avons utilisé d'autres dérivés activés susceptibles de réagir pour donner des isonitriles. Nous avons tout d'abord testé le bromure de cinnamyle. Il permet d'obtenir l'isonitrile cinnamique avec un très bon rendement de 85 % en 12 heures. On peut observer par RMN ^1H la disparition du produit de départ et l'apparition de l'isonitrile en suivant l'évolution des déplacements chimiques des protons vinyliques.

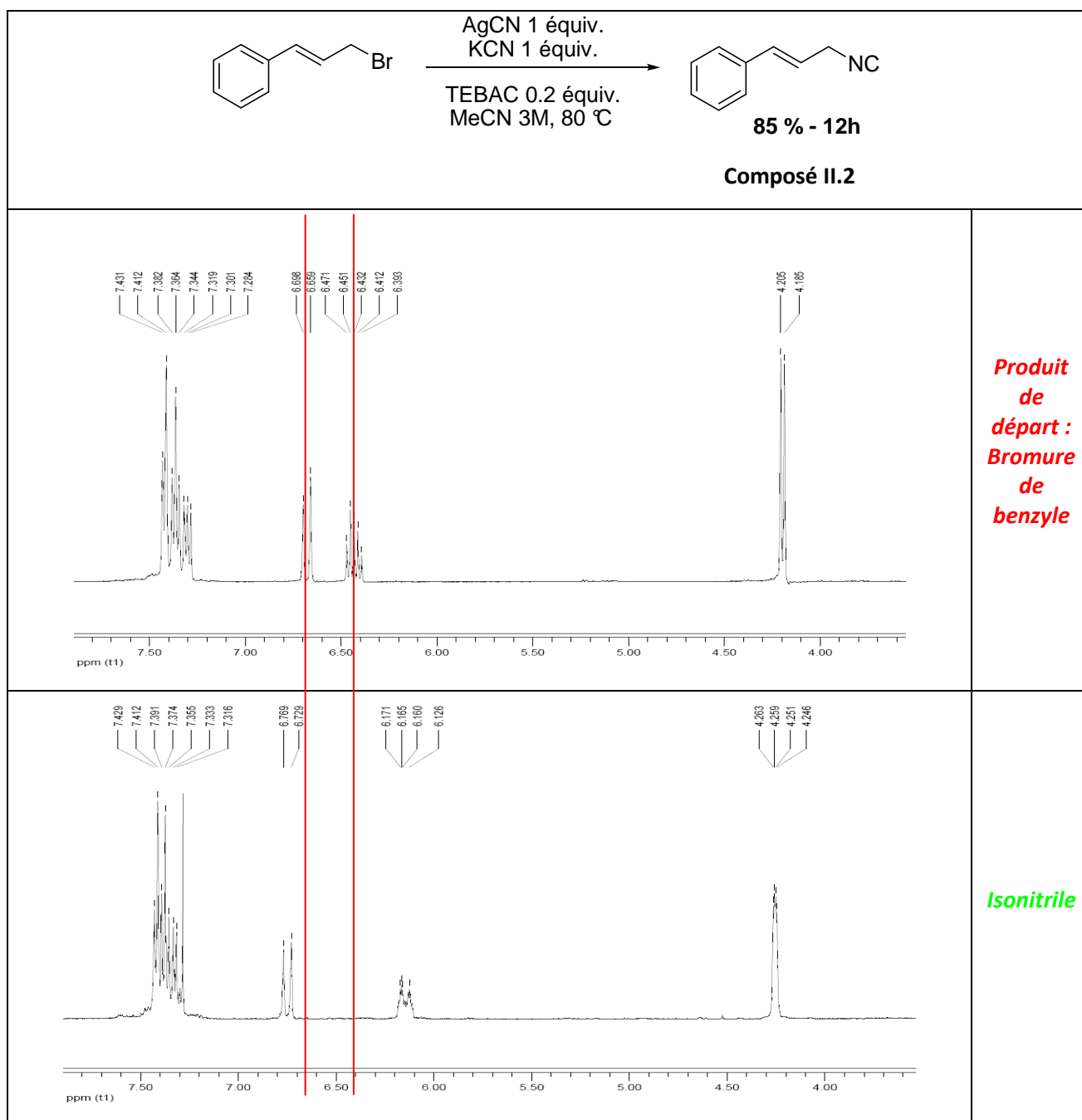


Tableau 8 : Formation d'isonitrile à partir de bromure de cinnamyle

Nous avons également utilisé le bromure d'allyle, ce qui nous a permis de former de l'allyl isonitrile de manière assez efficace (50 % de conversion environ). Etant donné son odeur extrêmement désagréable, l'utilisation de cet isonitrile dans une réaction ultérieure en un seul pot constitue un atout indéniable de la méthode développée ici.

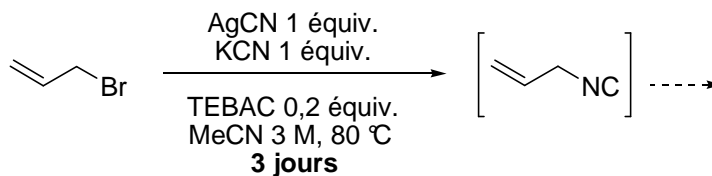


Figure 104 : Formation d'isonitrile allylique

D'autres dérivés allyliques ont également été testés pour cette réaction : le 1-bromo-3-méthyl-2-butène et le 3-bromocyclohexène. Malheureusement, on n'obtient pas le produit désiré que ce soit à température ambiante ou à 80 °C : on observe une dégradation du mélange réactionnel plutôt que la formation de l'isonitrile.

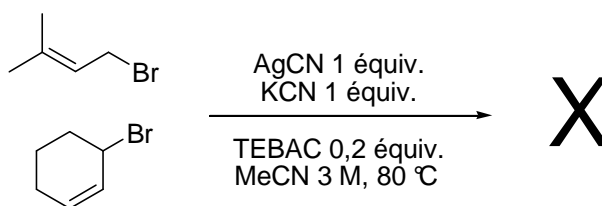


Figure 105 : Synthèse d'isonitrile avec le 1-bromo-3-méthyl-2-butène et le 3-bromocyclohexène

Le bromure de propargyle a également été testé. Toutefois, la formation de l'isonitrile propargylique n'a pas lieu, on observe uniquement une dégradation du milieu réactionnel.

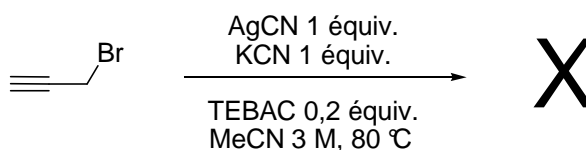


Figure 106 : Essai avec le bromure de propargyle

e. Composés halogénés aromatiques

Nous nous sommes ensuite tournés vers un autre type de composés, les halogénures d'aryle activés. Ainsi, le fluorure de *para*-nitrophényle n'a pas réagi dans ces conditions.

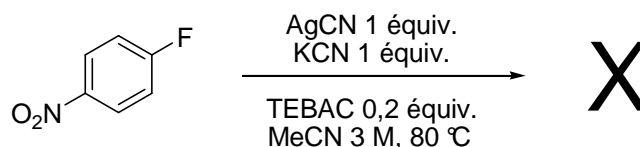
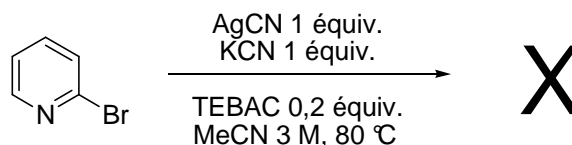
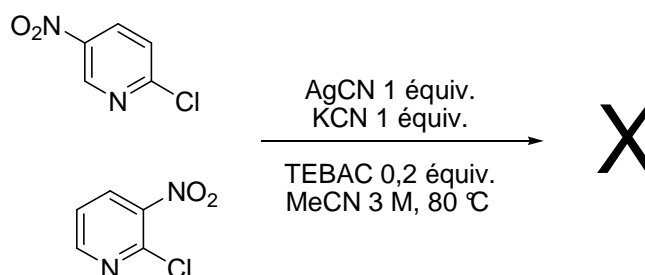


Figure 107 : Essai de synthèse d'isonitrile aromatique

De même, la 2-bromopyridine ne réagit pas, le produit de départ étant récupéré après 3 jours à 80°C.

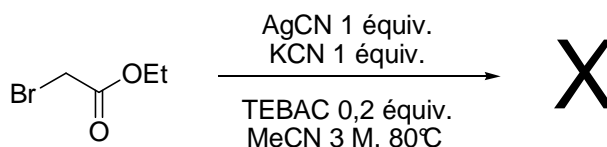
Figure 108 : Réaction avec l'*ortho*-bromopyridine

Même des pyridines portant des substituants fortement électroattracteurs, composés aromatiques activés pouvant subir aisément des réactions de S_NAr , ne réagissent pas et on ne récupère que du produit de départ après 5 jours à 80°C.

Figure 109 : Essais avec des α -halogénopyridines substituées

f. Avec un α -bromoester

Dans le but de synthétiser l'isocynoacétate d'éthyle, le bromoacétate d'éthyle a également été testé dans les conditions optimisées précédemment. Toutefois on observe uniquement une dégradation du milieu réactionnel.

Figure 110 : Essai avec un α -bromoester

4. Proposition de mécanisme

Forts de ces observations expérimentales, nous avons dégagé plusieurs caractéristiques du comportement de la réaction de formation d'isonitrile : elle est favorisée dans un solvant polaire aprotique et pour un composé peu encombré (présence d'un CH₂ en α de l'halogène), et sa vitesse augmente avec la concentration en nucléophile.

Contrairement à nos observations, la synthèse publiée par Songstad et collaborateurs³² ne met pas en valeur une influence importante de l'encombrement stérique : un dérivé halogéné tertiaire (chlorure de trityle) réagit plus rapidement et avec un meilleur rendement qu'un halogénure d'alkyle primaire (iodure de méthyle). Par ailleurs, dans leurs travaux, la concentration n'est jamais supérieure à 0.05 mol.L⁻¹, (les sels de dihalogénoargentate formés sont connus pour précipiter à une concentration supérieure à 5.10⁻³ M). Par contre, ils observent, comme nous l'avons constaté, une meilleure efficacité de la réaction selon les halogènes : RI > RBr > RCl. Par ailleurs, les dérivés aromatiques (iodobenzène) et les chlorures d'acides ne réagissent pas.

Selon Songstad *et al.*, la réaction de formation d'isonitrile à partir de sels de dicyanoargentate est une S_N1. Nous retrouvons dans la réaction que nous avons mise au point la même échelle de réactivité entre les différents halogènes, et également l'absence de réactivité des dérivés aromatiques. Mais la différence au niveau du facteur stérique est plus surprenante : en effet, ces auteurs obtiennent de bons résultats lors de la réaction avec du chlorure de trityle (première ligne du tableau suivant).

Table 1. Survey of examined reactions with tetramethylammonium dicyanoargentate in acetonitrile in accordance with eqn. 2, with yields of isocyanides and apparent rates of reactions. Concentration of reagents in the 1 × 10⁻² – 5 × 10⁻² M range.

| RX | Reaction condition | | Yield of RNC in % | Apparent rate of reaction at 25°C |
|--|--------------------|--------|-------------------|-----------------------------------|
| Ph ₃ CCl | Room temp., | 90 min | 97 | Very rapid ^a |
| (4-MePh) ₂ CHBr | " | 4 h | 84 | Rapid |
| (4-MePh) ₂ CHCl | " | 20 h | 77 | Slow |
| Ph ₂ CHBr | " | 15 h | 92 | Slow |
| Ph ₂ CHCl | " | 48 h | 0 | No reaction |
| (4-NO ₂ Ph) ₂ CHBr | " | 48 h | 0 | " |
| (4-NO ₂ Ph) ₂ CBr | " | 6 h | 0 | No reaction |
| | 81.5°C (reflux) | 2 h | 84 | Very slow |
| MeI | 80°C | 30 min | > 80 | Very slow ^b |
| MeBr | Room temp., | 14 d | trace | Very slow ^c |
| 4-NO ₂ PhCH ₂ Br | " | 48 h | 0 | No reaction |
| 4-NO ₂ PhI | 81.5°C (reflux) | 24 h | 0 | " |
| PhI | " | " | 0 | " |
| PhCOCl | " | " | 0 | " |
| 4-NO ₂ PhCOBr | " | " | 0 | " |

^a Reaction appeared instantaneous; Ref. 21. ^b Nitrobenzene as solvent; Ref. 20. ^c Reaction just observable.

Figure 111 : Résultats du groupe de Songstad

Concernant la synthèse d'isonitrile que nous avons développée, on peut supposer que l'espèce *a priori* réactive, le sel de dicyanoargentate, $\text{Ag}(\text{CN})_2^- \text{NEt}_3\text{Bn}^+$ est tout d'abord formée grâce à la présence de cyanure de potassium. Cet anion réagit ensuite avec le bromure de benzyle pour donner un complexe de cyanure d'isocyanobenzylargentate (I) et le bromure de triéthylbenzyl ammonium. L'hypothèse de la formation de ce complexe de cyanure est inspirée par les travaux d'Otsuka *et al.* et de Millich.¹²⁴

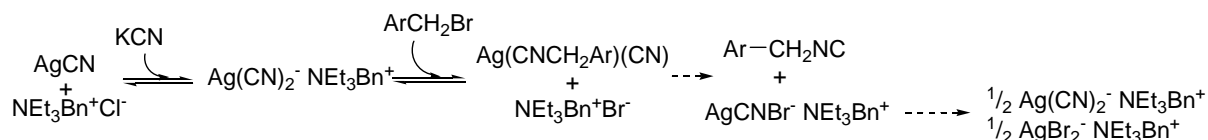


Figure 112 : Schéma réactionnel supposé

Etant donné qu'on observe majoritairement la présence d'un isonitrile libre **non complexé** en solution, l'isonitrile est alors libéré du complexe d'argent. Par la suite, l'avenir de la forme mixte cyanohalogenoargentate est plus complexe, et dépend fortement des ions présents dans le milieu. Il est possible que l'anion mixte se dissocie en dicyanoargentate et dibromoargentate.

Après réaction, le système ne contient pas d'isonitrile complexé à l'argent. En effet, lorsqu'on observe le spectre RMN ^1H du para-méthoxybenzyl isonitrile formé par cette méthode, un seul produit est détectable, qui est identique à celui formé par la méthode carbylamine. Cette observation s'avère importante, étant donné que plusieurs réactions impliquant des isonitriles font appel à une activation de ce composé par l'argent. Ainsi, lors de la synthèse multi-composants de 2*H*-2-imidazolines à partir d'un α -isocyanooester, d'une amine, et d'un composé carbonylé, Orru et ses collaborateurs ont observé qu'une quantité catalytique d'acétate d'argent augmentait fortement la vitesse de la réaction par complexation de l'isonitrile, ce qui augmente alors l'acidité du proton en α et facilite donc la réaction.¹²⁵

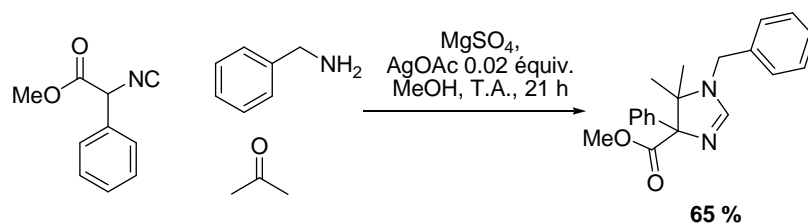


Figure 113 : Formation de 2-imidazolines en présence d'acétate d'argent

¹²⁴ Otsuka S., Mori K., Yamagami K. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 4170-4174. Millich F. *Chem. Rev.*, **1972**, *72* (2), 101-113. Li M., Cheung J., Mayr A. *J. Solid State Chem.*, **2000**, *152*, 247-252.

¹²⁵ Bon R.S., Vliet B., Sprenkels N.E., Schmitz R.F., Kanter F., Stevens C.V., Swart M., Bickelhaupt M., Groen M.B., Orru R.V.A. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 3542-3553.

Toutefois, si on suppose le mécanisme précédent, l'argent est présent dans le milieu réactionnel sous forme d'anion très stable ($pK_f = 20$ pour l'ion dicyanoargentate, et $pK_f = 11$ pour l'ion dibromoargentate, les complexes sont formés vu la concentration du milieu), il n'y a donc plus de possibilité de complexation supplémentaire de l'isonitrile sur l'argent.

Le schéma réactionnel présenté précédemment donne tout naturellement lieu à penser qu'un cycle catalytique au niveau du cyanure d'argent serait tout à fait possible par régénération directe du sel d'onium par le cyanure de potassium. Nous avons donc cherché à diminuer la quantité de cyanure d'argent introduite dans le milieu. Mais lorsque 0.20 mmol (0.2 équivalent) de cyanure d'argent sont introduites dans le milieu, on n'observe la formation que de 0.20 mmol d'isonitrile, correspondant à la quantité d'argent introduite. Lorsqu'on introduit 0.2 équivalent de cyanure d'argent et 1 équivalent de cyanure de potassium, on observe la formation de 0.2 équivalent d'isonitrile et une proportion non négligeable (0.5 équivalent) de nitrile.

La présence d'une quantité stœchiométrique d'argent apparaît comme étant indispensable au bon déroulement de la réaction. La nécessité d'introduire un équivalent de cyanure d'argent n'est pourtant pas un inconvénient majeur de cette synthèse, ce sel étant relativement bon marché (65 € pour 25 g).

CONCLUSION

Nous avons développé une synthèse d'isonitrile benzylique ou allylique qui donne de très bons résultats, et qui est facile à mettre en œuvre : il suffit d'ajouter les solides (cyanure d'argent, cyanure de potassium, TEBAC) en suspension dans l'acétonitrile, d'introduire le composé bromé, et de chauffer à la température déterminée. L'isonitrile est alors 'prêt à l'emploi' : il peut soit être isolé par simple extraction eau/dichlorométhane, soit être utilisé dans des réactions ultérieures, comme nous allons l'étudier par la suite.

A l'échelle des expériences (jusqu'à 5 mmol), la manipulation de cyanures ne présente pas de risques. Ainsi, même avec le cyanure de potassium (65 mg pour 1 mmol) qui est le composé le plus toxique, les risques associés à la mise en œuvre de cette réaction sont faibles : à la fin de la réaction, il n'y a vraisemblablement pas d'ions cyanure libres dans le milieu. On obtient dans le milieu hétérogène final de l'isonitrile libre en solution et des sels d'argent (dicyanoargentate de potassium, cyanure d'argent) peu solubles dans l'acétonitrile.

Les composés avec lesquels nous travaillerons ultérieurement en séquences {synthèse d'isonitrile – réaction multi-composants} sont rassemblés sur la figure suivante :

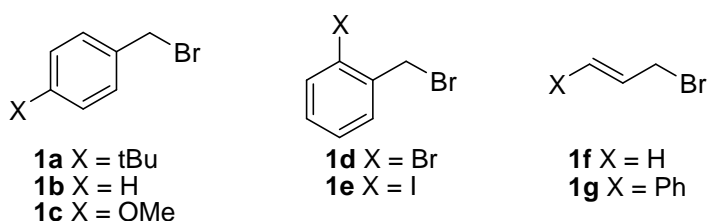


Figure 114 : Dérivés bromés utilisés pour la synthèse d'isonitriles

CHAPITRE 3 : SYNTHÈSES D'ISONITRILES IN SITU ET REACTIONS MULTI- COMPOSANTS¹²⁶

¹²⁶ Ces travaux ont fait l'objet de trois publications :

El Kaim L., Grimaud L., Schiltz A. *Synlett* **2009**, 9, 1401-1404. El Kaim L., Grimaud L., Schiltz A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50 (37), 5235-5237. El Kaim L., Grimaud L., Schiltz A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 3024-3027.

INTRODUCTION

Après avoir optimisé la synthèse d'isonitrile à partir de bromure de benzyle et de cyanure d'argent, nous avons cherché à réaliser une séquence réactionnelle dans le même pot – sans purification, sans filtration ou traitement. Le brut réactionnel, utilisé en tant qu'un « équivalent » d'isonitrile, comprend d'autres espèces susceptibles d'interférer dans les réactions ultérieures. À la fin de la réaction de formation d'isonitrile, on peut trouver dans le milieu réactionnel de l'isonitrile, parfois du composé bromé n'ayant pas réagi, et des complexes d'argent divers. Il risque d'y avoir des réactions parasites entre ces sous-produits et les différentes espèces réactives introduites dans le milieu.

Les complexes d'argent présents dans le milieu sont sûrement des sels dérivés de dicyanoargentate. On peut toujours imaginer des réactions entre ces cyanures métalliques et les réactifs introduits par la suite. Ainsi, un aldéhyde peut subir l'attaque nucléophile d'ions cyanures et former un α -aminonitrile en présence de cyanure de potassium et de chlorure d'ammonium.

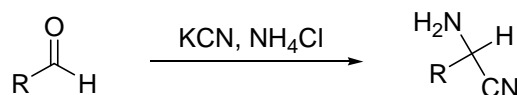


Figure 115 : Réaction de Strecker

De la même manière, on peut observer la formation de cyanures d'acyle avec des chlorures d'acide et des cyanures métalliques.¹²⁷

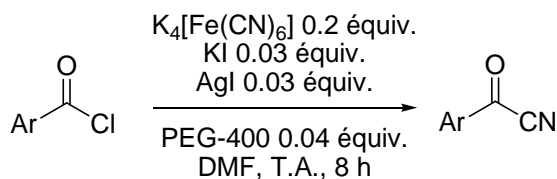


Figure 116 : Formation de cyanures d'acyle

La différence de réactivité entre les complexes de cyanure d'argent et l'isonitrile, face aux divers électrophiles introduits dans le milieu va donc être cruciale pour le bon déroulement de la réaction ultérieure, et pourra expliquer la réussite ou l'échec de certains processus.

¹²⁷ Nef J.U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1895**, 287, 265-369. Oakwood T.S., Weisberger C.A. *Org. Synth. Coll. Vol. III*, **1955**, 112-114. Hünig S., Schaller R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1982**, 21, 1, 36-49.

Nous avons tout d'abord cherché à étendre la synthèse d'isonitriles développée précédemment à des couplages intramoléculaires ou à deux composants, présentant assez peu de problèmes au niveau de leur mise en œuvre. Nous évaluerons ensuite l'efficacité de ces conditions réactionnelles pour des couplages multi-composants de type Ugi et Passerini.

I. VERS UNE SEQUENCE EN UN POT AVEC DES ISONITRILES *IN SITU* : LES SYNTHÈSES D'OXAZOLES

1. Le cas des 2-bromoacétophénones

Les 2-bromoacétophénones, dans les conditions précédemment étudiées, conduisent à des 5-phényloxazoles au lieu des isonitriles attendus. Les rendements sont assez faibles, néanmoins l'accès facile à ces composés mérite d'être mentionné.

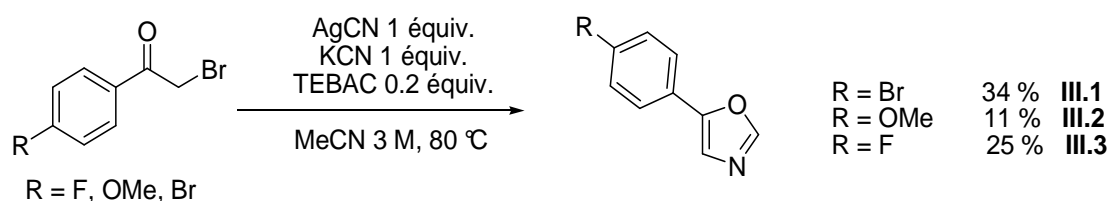


Figure 117 : Synthèse d'oxazole à partir de 2-bromoacétophénones

Il est peu surprenant d'obtenir de tels composés : en effet, les β -cétisonitriles ne sont pas des composés stables et donnent facilement ces oxazoles. On obtient jusqu'à 34 % du 5-(4-bromophényl)oxazole avec la 2-4'dibromoacétophénone. Les 2-bromo-4'fluoroacétophénone et 2-bromo-4'méthoxyacétophénone ont également été testées, et donnent les 5-phényloxazoles associés avec des rendements faibles. Lorsque la réaction se déroule dans la NMP, le rendement est encore plus faible.

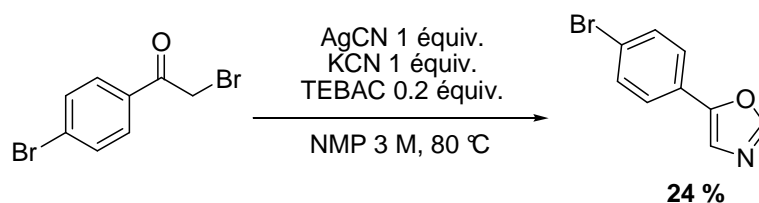


Figure 118 : Synthèse d'oxazole avec la NMP comme solvant

On peut supposer que la formation du 5-aryloxazole passe par le mécanisme suivant. L'isonitrile est tout d'abord formé par alkylation du cyanure d'argent. Lorsqu'il est encore complexé à

l'argent, le proton en α de la fonction isonitrile devient assez acide, suffisamment pour permettre la formation d'un énolate qui cyclise pour former l'oxazole.

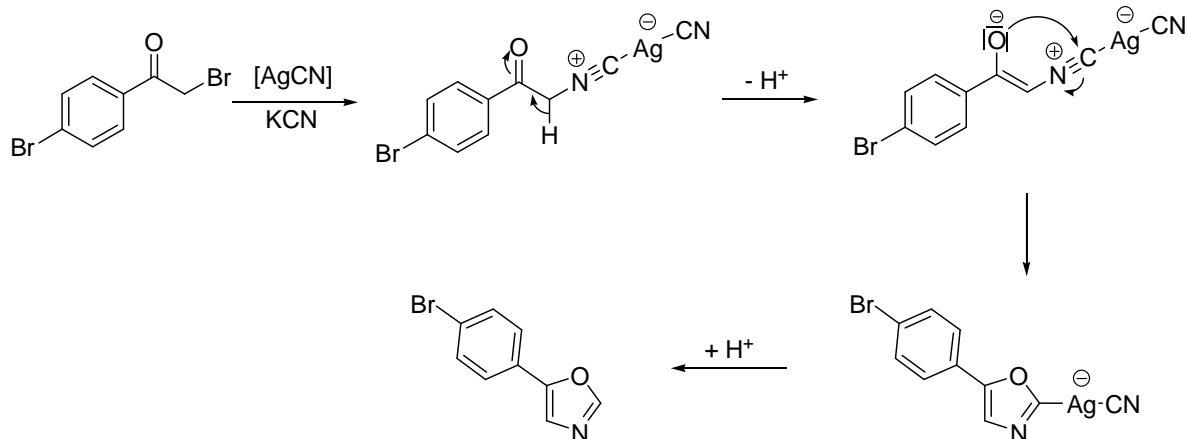


Figure 119 : Mécanisme de la formation d'oxazole

D'après ce mécanisme, on peut supposer que la présence d'une base devrait favoriser la formation de l'oxazole. Différentes bases (carbonate de potassium, triéthylamine, 2,6-lutidine, DBU) ont été ajoutées au milieu, mais aucune n'a permis d'augmenter le rendement de manière significative.

| <i>Entrée</i> | <i>KCN (équiv.)</i> | <i>Base</i> | <i>Température</i> | <i>Rendement</i> |
|---------------|---------------------|--------------------------------|--------------------|------------------|
| 1 | 1 | - | 80 °C | 34 % |
| 2 | 1 | TEA | 80 °C | XX |
| 3 | 1 | K ₂ CO ₃ | 80 °C | 12 % |
| 4 | 1 | 2,6-lutidine | 80 °C | 38 % |
| 5 | 1 | DBU | 80 °C | XX |

Tableau 9 : Etude de l'influence des bases

Un essai avec deux équivalents de cyanure de potassium n'a pas non plus permis d'augmenter l'efficacité de cette réaction. La variation de la température (même par l'irradiation par des micro-ondes à 120 °C) n'a pas permis non plus d'augmenter les rendements ; une température plus faible entraîne une diminution du rendement.

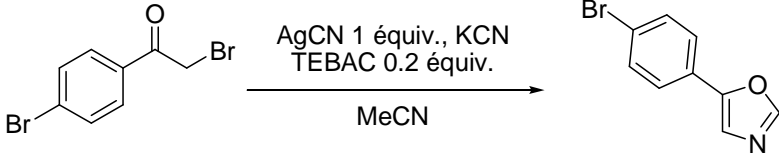
|  | | | | |
|--|---------------------|-------------|---------------------------|------------------|
| <i>Entrée</i> | <i>KCN (équiv.)</i> | <i>Base</i> | <i>Température</i> | <i>Rendement</i> |
| 1 | 2 | - | 80 °C | 27 % |
| 2 | 1 | - | 40 °C | 14 % |
| 3 | 1 | - | μW 200 W 120 °C 1 h 30 | 31 % |

Tableau 10 : Essai d'optimisation de la synthèse d'oxazole

2. La synthèse d'oxazoles à partir de chlorures d'acide

L'obtention d'oxazole assez inattendue nous a poussés à travailler sur une autre synthèse d'oxazole, développée récemment au laboratoire.¹²⁸ Elle concerne la synthèse d'oxazoles 2,5-disubstitués à partir d'un isonitrile benzylique et d'un chlorure d'acide en présence de base.

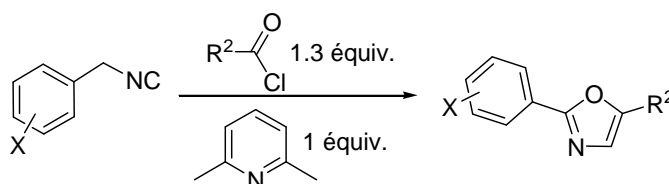


Figure 120 : Synthèses d'oxazoles à partir d'isonitriles

Nous proposons le mécanisme suivant pour cette réaction : un ylure de nitrilium, produit de l'attaque de l'isonitrile sur le chlorure d'acide, serait tout d'abord formé. Il subirait ensuite une séquence de protonation/déprotonation pour donner un ylure susceptible de cycliser par électrocyclisation.

¹²⁸ Dos Santos A., El Kaim L., Grimaud L., Ronsseray C. *Chem. Comm.*, **2009**, 3907-3909.

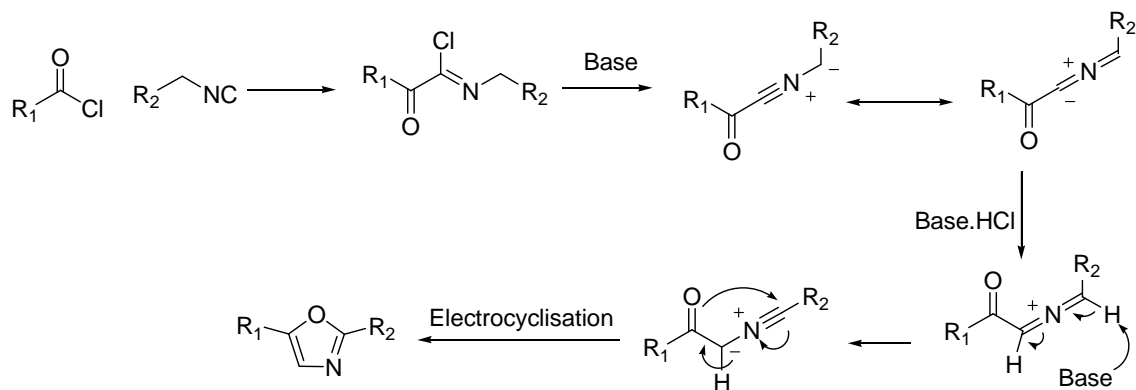


Figure 121 : Mécanisme de la formation d'oxazole

Cette réaction étant limitée aux isonitriles benzylques, un procédé en un pot pour la synthèse de tels oxazoles donne une valeur ajoutée non négligeable à cette réaction. Pourtant, le déroulement de cette réaction pourrait se révéler problématique au niveau du solvant utilisé : en effet, elle se déroule habituellement dans du toluène, un solvant apolaire, alors que la formation d'isonitrile a lieu dans l'acétonitrile, solvant polaire aprotique.

Le mode opératoire utilisé pour la synthèse d'oxazole est donc le suivant : après formation de l'isonitrile (vérifiée par RMN ^1H d'un aliquot), la concentration du milieu est ajustée (de 3 mol.L^{-1} à 1 mol.L^{-1}), puis le chlorure d'acide (en léger excès : 1.3 équivalent) et la lutidine (1.0 équivalent) sont ajoutés dans le milieu réactionnel et le mélange est chauffé à $80 \text{ }^\circ\text{C}$ pendant une nuit.

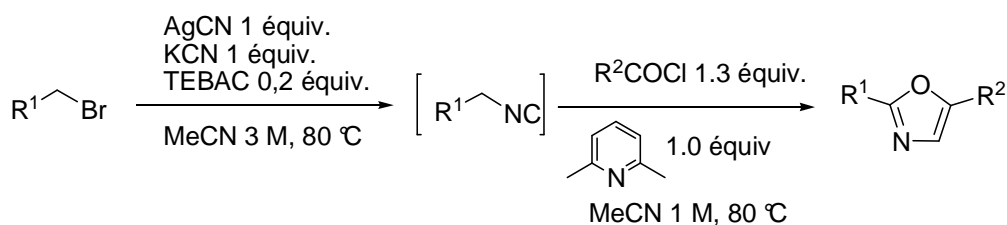


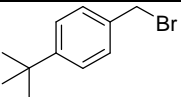

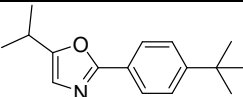
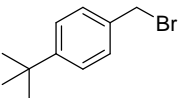
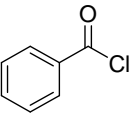
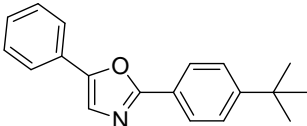
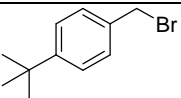
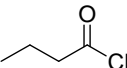
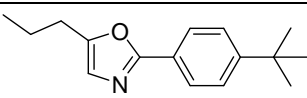
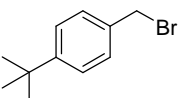
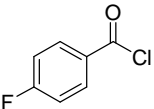
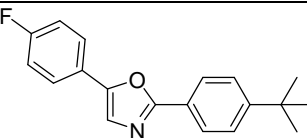
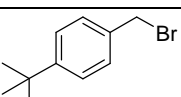

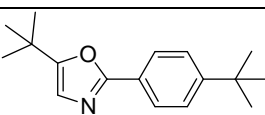
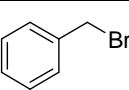

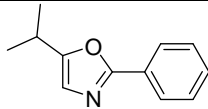
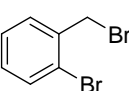

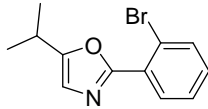
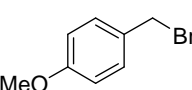

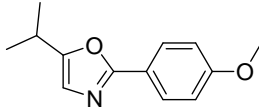
Figure 122 : Synthèse d'oxazoles à partir de composés bromés

La synthèse d'oxazole se révèle efficace : avec le bromure de *para-tert*-butylbenzyle et le chlorure d'isobutyryle, l'oxazole correspondant est formé avec un rendement de 70 % (tableau 11, entrée 1). D'autres chlorures d'acide, aromatiques comme le chlorure de benzoyle, (entrée 2) ou aliphatiques comme le chlorure de butyryle, (entrée 3) permettent d'obtenir des oxazoles avec des rendements respectifs de 41 et 40 %.

Il est intéressant de comparer les rendements obtenus avec le bromure de cinnamyle (entrée 10) : la séquence en un pot, sans purification intermédiaire, donne un rendement de 33 %. Lorsque l'isonitrile cinnamique (synthétisé avec du cyanure d'argent par la méthode exposée précédemment) est isolé par chromatographie sur gel de silice, puis mis en œuvre dans la formation

d'oxazole, le rendement atteint 48 %. On observe une perte au niveau du rendement, mais le gain de temps et de solvant qui accompagne l'utilisation *in situ* des isonitriles font de ce procédé un outil performant.

L'*ortho*-iodobenzyl isonitrile réagit avec le chlorure d'isopropyle pour donner le 5-isopropyl-(2-iodophényl)oxazole avec un rendement de 38 % (entrée 9). On peut se demander si ce faible rendement est imputable à l'encombrement non négligeable de l'isonitrile. La plupart des bromures de benzyle permettent d'obtenir des oxazoles, même si les rendements sont parfois faibles.

| $R^1-CH_2-Br \xrightarrow[\text{KCN TEBAC MeCN}]{AgCN} [R^1-CH_2-NC] \xrightarrow[\text{2-methylimidazole}]{R^2-COCl} R^1-Oxazole-R^2$ | | | | |
|--|---|---|--|----------------|
| Entrée | Composé bromé | Chlorure d'acide | Produit | Rendement |
| 1 |  |  |  | 70 % III.4 |
| 2 |  |  |  | 41 % III.5 |
| 3 |  |  |  | 40 % III.6 |
| 4 |  |  |  | 34 % III.7 |
| 5 |  |  |  | 35 % III.8 |
| 6 |  |  |  | 50 % III.9 |
| 7 |  |  |  | 40 % III.10 |
| 8 |  |  |  | 32 % III.11 |

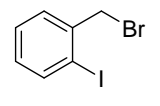
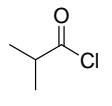
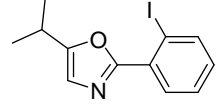
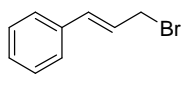
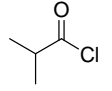
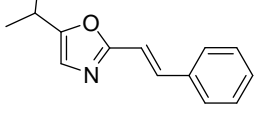
| | | | | |
|----|---|---|--|-----------------------|
| 9 |  |  |  | 38 % III.12 |
| 10 |  |  |  | 33 % III.13 |

Tableau 11 : Formation d'oxazoles à partir de composés bromés : Rendements obtenus.

Nous avons mis en place une synthèse d'oxazoles 2,5-disubstitués à partir d'un chlorure d'acide et d'un isonitrile benzylique formé *in situ*. A notre connaissance, cela constitue la première synthèse d'isonitriles permettant une utilisation sans purification du milieu réactionnel. Cela nous permet donc d'envisager l'étude d'autres réactions telles que les réactions multi-composants utilisant des isonitriles.

La diversité offerte par les réactions multi-composants ne prend tout son sens que lorsqu'une large gamme de produits de départ est disponible. Ainsi, une grande quantité d'aldéhydes, cétones, amines, phénols et autres acides est commerciale. Par contre, la gamme d'isonitrile commerciale est bien plus réduite (une vingtaine actuellement). Le groupe d'Armstrong s'est penché sur la question en proposant une alkylation du benzyl isonitrile suivie *in situ* d'une réaction multi-composants.¹²⁹

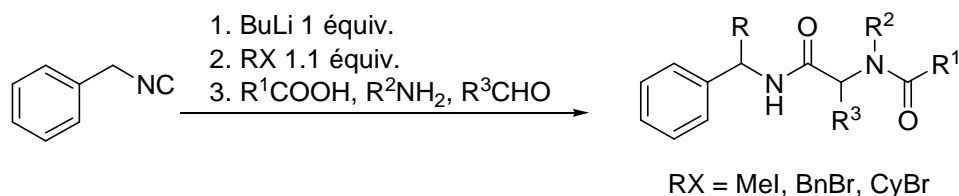


Figure 123 : Séquence alkylation d'un isonitrile – IMCR

Nous avons souhaité développer une stratégie identique, en partant non pas d'un isonitrile déjà formé, mais d'un dérivé bromé à « transformer » en isonitrile. On enchaîne alors directement avec une réaction multi-composants dans le même pot. Nous avons tout d'abord exploité les réactions de Ugi-Smiles et Passerini-Smiles développées au laboratoire, avant de travailler avec les réactions de Ugi et de Passerini.

¹²⁹ Tempest P.A., Brown D., Armstrong R.W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, 35 (6), 640-642.

II. IMCR AVEC REARRANGEMENT DE SMILES

1. Ugi-Smiles

Dans un premier temps, nous avons étudié la réaction de Ugi-Smiles développée au laboratoire.¹³⁰ Notre but est de mener des réactions de Ugi-Smiles en un seul pot avec les isonitriles précédemment formés. Dans un premier temps, l'isonitrile est préparé dans les conditions optimisées exposées dans le chapitre précédent. Ensuite, les différents réactifs pour la réaction de Ugi-Smiles sont ajoutés en quantités stœchiométriques dans le milieu réactionnel avec une concentration ajustée à 1 mol.L⁻¹.

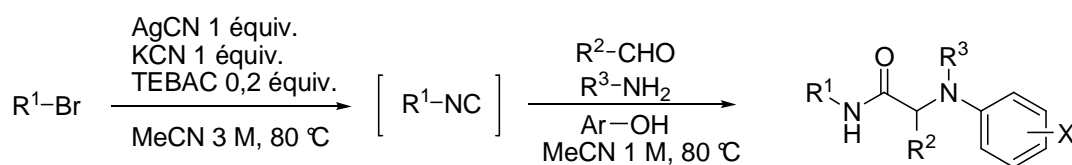


Figure 124 : Séquence one-pot : formation d'isonitrile et réaction Ugi-Smiles

Les premiers essais ont été menés avec le bromure de *para*-tertbutylbenzyle, l'isovaléraldéhyde, l'allylamine et le *para*-nitrophénol. Le rendement est très bon, à peine inférieur à celui obtenu avec la réaction de Ugi-Smiles seule (qui est de 85 %).

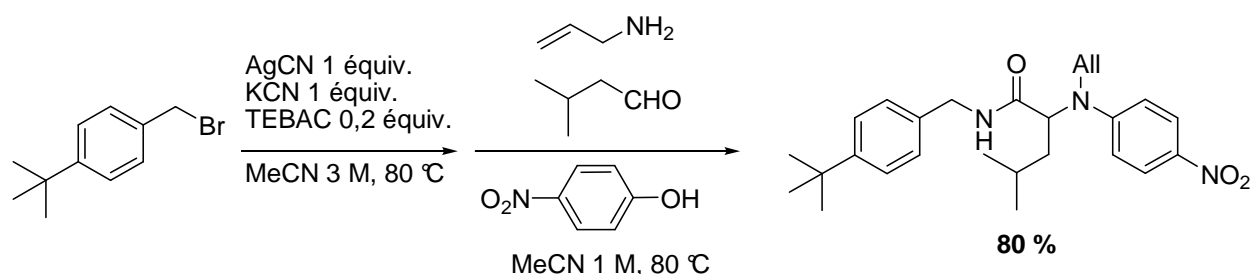


Figure 125 : Premiers essais de séquence one-pot

Nous avons pu réaliser la réaction dans un solvant assez inhabituel pour la réaction de Ugi-Smiles, qui se déroule habituellement dans le méthanol ou le toluène. Dai *et al.* ont prouvé que la réaction de Passerini-Smiles pouvait néanmoins avoir lieu dans l'acétonitrile,¹³¹ et de récents travaux ont montré que la réaction de Ugi-Smiles peut également se dérouler dans l'eau : cette réaction tolère apparemment une large gamme de solvants, dont l'acétonitrile.

¹³⁰ El Kaim L., Grimaud L., Oble J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 7961-7964.

El Kaim L., Gizolme M., Grimaud L., Oble J. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 4169-4180.

¹³¹ Dai W.M., Li H. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 12866-12876.

Les divers isonitriles synthétisés auparavant ont été testés dans cette réaction de Ugi-Smiles. Le bromure de *para*-méthoxybenzyle, bien que très bon réactif pour la préparation de l'isonitrile correspondant, ne permet la formation que de 37 % de l'adduit correspondant. On pourrait imputer cela à sa dégradation à haute température. Or la séquence isonitrile – Ugi-Smiles à température ambiante n'a pas donné de meilleurs résultats : le rendement est resté identique. Pourtant, lorsque le *para*-méthoxybenzyl isonitrile préparé par la voie carbylamine est utilisé dans la réaction de Ugi-Smiles avec les mêmes réactifs dans le toluène à 110 °C, on obtient l'adduit de Ugi-Smiles avec un rendement de 93 %. On peut supposer que le *para*-méthoxybenzyle isonitrile est d'une stabilité moindre en présence de sels d'argent.

Le bromure d'*ortho*-iodobenzyle ne permet pas d'obtenir l'adduit de Ugi-Smiles avec un rendement satisfaisant (15 %, tableau, entrée 5). La formation d'isonitrile n'étant pas quantitative avec ce composé, cela peut expliquer ces faibles résultats.

| $R^1-Br \xrightarrow[\text{MeCN 3 M, 80 }^\circ\text{C}]{\text{AgCN 1 \u00e9quiv.}, \text{KCN 1 \u00e9quiv.}, \text{TEBAC 0,2 \u00e9quiv.}} [R^1-NC] \xrightarrow[\text{MeCN 1 M, 80 }^\circ\text{C}]{i\text{-BuCHO}, \text{All-NH}_2, p\text{-NO}_2\text{PhOH}}$ | | | |
|---|-----------------------------|---------|-----------------------|
| Entr\u00e9e | D\u00e9riv\u00e9 brom\u00e9 | Produit | Rendement |
| 1 | | | 80 % III.14 |
| 2 | | | 66 % III.15 |
| 3 | | | 47 % III.16 |
| 4 | | | 49 % III.17 |
| 5 | | | 15 % III.18 |

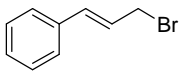
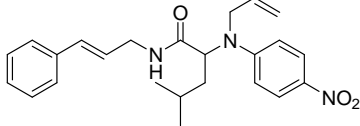

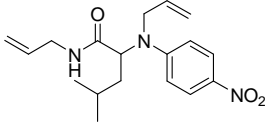
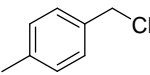
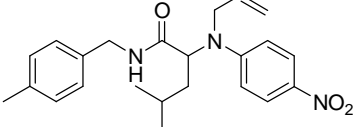
| | | | |
|---|---|--|-----------------------|
| 6 |  |  | 58 % III.19 |
| 7 |  |  | 47 % III.20 |
| 8 |  |  | 66 % III.21 |

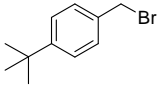
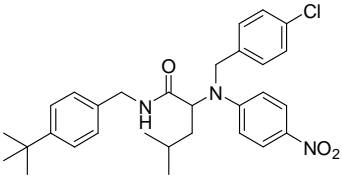
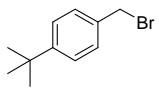
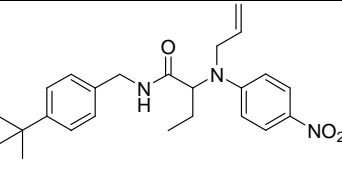
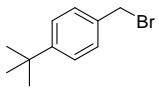
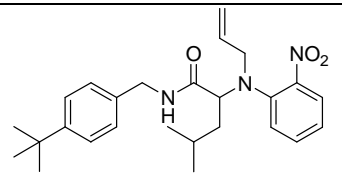
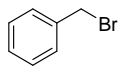
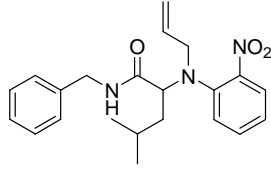
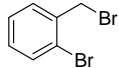
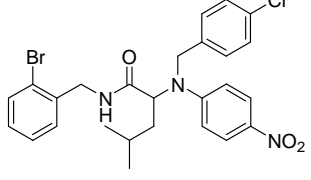
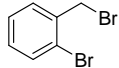
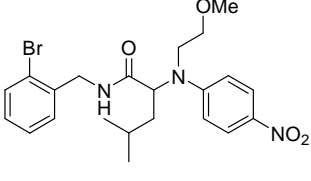
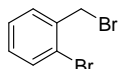
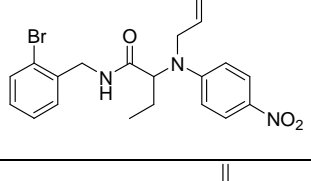
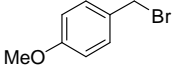
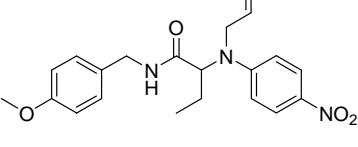
Tableau 12 : Réactions de Ugi-Smiles en one-pot : Variations sur l'isonitrile

Par contre, les rendements obtenus avec les autres isonitriles sont plutôt satisfaisants : ainsi, le bromure de benzyle et d'*ortho*-bromobenzyle réagissent avec l'isovaléraldéhyde, l'allylamine et le *para*-nitrophénol, et donnent le produit de Ugi-Smiles attendu avec des rendements respectifs de 66 % et 47 % (entrées 2 et 3).

Le bromure de cinnamyle (entrée 6) est également un très bon réactif pour cette séquence one-pot multi-composants avec 58 % de rendement. Même le bromure d'allyle (entrée 7) permet d'obtenir avec un rendement tout à fait acceptable de 47 % un adduit de Ugi-Smiles. Cette séquence se déroulant en un pot, l'odeur extrêmement désagréable de cet isonitrile n'est décelable que dans le court intervalle de temps où le milieu réactionnel est ouvert pour l'introduction des réactifs solides de la seconde étape.

Le chlorure de *para*-méthyl benzyle (entrée 8) permet également d'obtenir un couplage de Ugi-Smiles avec le *para*-methylbenzyl isonitrile, avec un bon rendement : si la préparation de l'isonitrile nécessite un peu plus de temps (48 h au lieu d'une nuit), la réaction de Ugi-Smiles a toujours la même efficacité.

Après avoir étudié la formation de différents isonitriles, nous avons vérifié que cette réaction multi-composants était toujours compatible avec les divers réactifs habituellement utilisés pour la réaction de Ugi-Smiles, que ce soit au niveau du choix de l'amine, du phénol, ou de l'aldéhyde (tableau). Les rendements observés sont légèrement inférieurs à ceux observés pour la réaction de Ugi-Smiles seule, mais la méthode reste efficace, surtout si on compare ces rendements avec des rendements sur deux étapes, combinant la synthèse d'isonitrile par une voie classique puis la réaction de Ugi-Smiles.

| $R^1-Br \xrightarrow[\text{MeCN 3 M, 80 }^\circ\text{C}]{\text{AgCN 1 \u00e9quiv. KCN 1 \u00e9quiv. TEBAC 0,2 \u00e9quiv.}} [R^1-NC] \xrightarrow[\text{MeCN 1 M, 80 }^\circ\text{C}]{\begin{matrix} R^2-NH_2 \\ R^3-CHO \\ Ar-OH \end{matrix}} R^1-NH-C(=O)-CH(R^3)-N(R^2)-Ar$ | | | | |
|---|---|--|--|-----------------------|
| Entr\u00e9e | D\u00e9riv\u00e9 brom\u00e9 | Composants de la MCR | Produit | Rendement |
| 1 |  | <i>p</i> -ClBnNH ₂ <i>i</i> -BuCHO <i>p</i> -NO ₂ PhOH |  | 78 % III.22 |
| 2 |  | AlINH ₂ EtCHO <i>p</i> -NO ₂ PhOH |  | 25 % III.23 |
| 3 |  | AlINH ₂ <i>i</i> -BuCHO <i>o</i> -NO ₂ PhOH |  | 81 % III.24 |
| 4 |  | AlINH ₂ <i>i</i> -BuCHO <i>o</i> -NO ₂ PhOH |  | 46 % III.25 |
| 5 |  | <i>p</i> -ClBnNH ₂ <i>i</i> -BuCHO <i>p</i> -NO ₂ PhOH |  | 73 % III.26 |
| 6 |  | MeOEtNH ₂ <i>i</i> -BuCHO <i>p</i> -NO ₂ PhOH |  | 39 % III.27 |
| 7 |  | AlINH ₂ EtCHO <i>p</i> -NO ₂ PhOH |  | 23 % III.28 |
| 8 |  | AlINH ₂ EtCHO <i>p</i> -NO ₂ PhOH |  | 34 % III.29 |

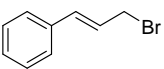
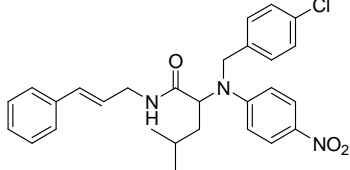
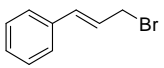
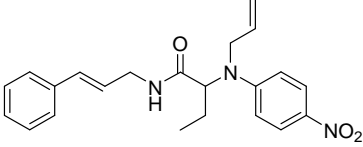
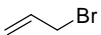
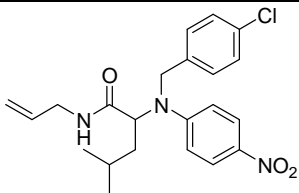
| | | | | |
|----|---|---|--|-----------------------|
| 9 |  | $p\text{-ClBnNH}_2$ $i\text{-BuCHO}$ $p\text{-NO}_2\text{PhOH}$ |  | 49 % III.30 |
| 10 |  | AlINH_2 EtCHO $p\text{-NO}_2\text{PhOH}$ |  | 29 % III.31 |
| 11 |  | $p\text{-ClBnNH}_2$ $i\text{-BuCHO}$ $p\text{-NO}_2\text{PhOH}$ |  | 36 % III.32 |

Tableau 13 : Réactions de Ugi-Smiles en one-pot : Variations sur les autres composants de la MCR

Finalement, nous avons également testé différents composés aromatiques déficients en électrons, partenaires habituels de la réaction de Ugi-Smiles : le rendement est correct, que ce soit avec la 2-hydroxy-5-nitropyridine (tableau 6, entrée 1), qu'avec le 2-isopropyl-6-méthyl-4-pyrimidinol (tableau 6, entrée 2).

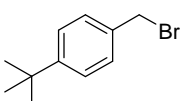

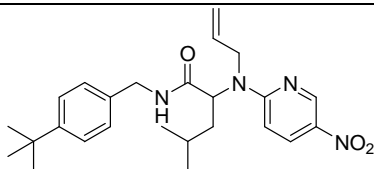
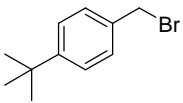

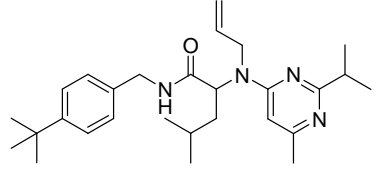
| $\text{R}^1\text{-Br} \xrightarrow[\text{MeCN 3 M, 80 }^\circ\text{C}]{\text{AgCN 1 équiv.}, \text{KCN 1 équiv.}, \text{TEBAC 0,2 équiv.}} [\text{R}^1\text{-NC}] \xrightarrow[\text{MeCN 1 M, 80 }^\circ\text{C}]{\text{R}^2\text{-NH}_2, \text{R}^3\text{-CHO}, \text{Ar-OH}}$ | | | | |
|--|---|---|--|-----------------------|
| <i>Entrée</i> | <i>Dérivé bromé</i> | <i>Composants de la MCR</i> | <i>Produit</i> | <i>Rendement</i> |
| 1 |  | AlINH_2 $i\text{-BuCHO}$  |  | 46 % III.33 |
| 2 |  | AlINH_2 $i\text{-BuCHO}$  |  | 41 % III.34 |

Tableau 14 : Réactions de Ugi-Smiles en one pot : Essais avec des hétérocycles

Nous avons également cherché à élargir la gamme d'isonitriles disponibles en alkylant un isonitrile préalablement préparé *via* le cyanure d'argent. Ainsi, après avoir réagi 24 h en présence d'une base forte (*tert*-butanolate de potassium) et de bromure de cinnamyle, l'isonitrile provenant

du bromure de *para-tert*-butylbenzyle a subi un couplage de Ugi-Smiles. On obtient 13 % de produit provenant de cet isonitrile alkylé et 14 % d'adduit de Ugi-Smiles non alkylé.

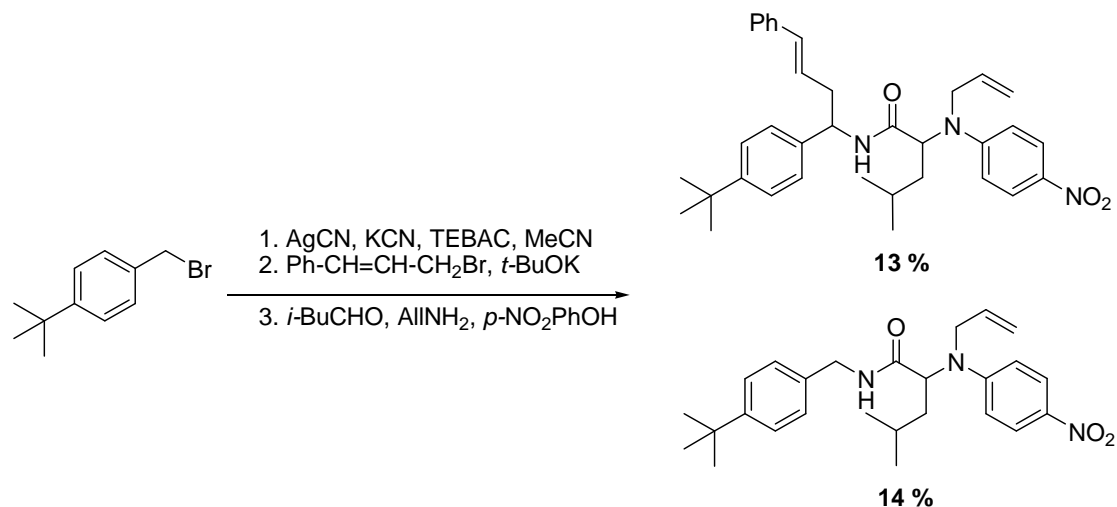


Figure 126 : Alkylation d'isonitrile et Ugi-Smiles. Composé III.35

La séquence synthèse d'isonitrile – Ugi-Smiles en un pot développée ci-dessus permet de réaliser de manière formelle une réaction multi-composants mettant en œuvre un halogénure de benzyle en tant que 'remplaçant' de l'isonitrile. Des composés complexes sont ainsi obtenus en une seule étape avec une grande économie de moyens, notamment au niveau de la purification intermédiaire de l'isonitrile. Les rendements observés sont tout à fait corrects et sont souvent comparables à ceux observés pour la réaction de Ugi-Smiles effectuée à partir d'isonitrile isolé.

2. Passerini-Smiles

Nous nous sommes ensuite penchés sur la réaction de Passerini-Smiles, également développée au laboratoire.¹³² Bien qu'initialement décrite dans le méthanol à 45 °C, cette réaction tolère une large gamme de solvants : méthanol, toluène, dichlorométhane, ou acétonitrile.¹³³ La séquence synthèse d'isonitrile – réaction de Passerini-Smiles a été testée dans des conditions similaires à la séquence isonitrile – Ugi-Smiles.

Les temps de réaction s'avèrent plus longs, ce qui peut être lié au choix de l'acétonitrile comme solvant. Il est en effet nécessaire de laisser réagir les réactifs de la deuxième étape plusieurs jours à 60 °C (température supérieure à la température habituelle de la réaction de Passerini-Smiles) pour obtenir un taux de conversion assez intéressant. Les rendements de cette réaction à partir des

¹³² El Kaim L., Gizolme M., Grimaud L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5021-5123. El Kaim L., Gizolme M., Grimaud L., Oble J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4169-4180.

¹³³ Dai W., Li H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12866-12876.

différents bromures de benzyle et de cinnamyle varient entre 53 et 60 % (Tableau 15). Ces rendements sont comparables à ceux obtenus par réaction de Passerini-Smiles à partir de l'isonitrile isolé.

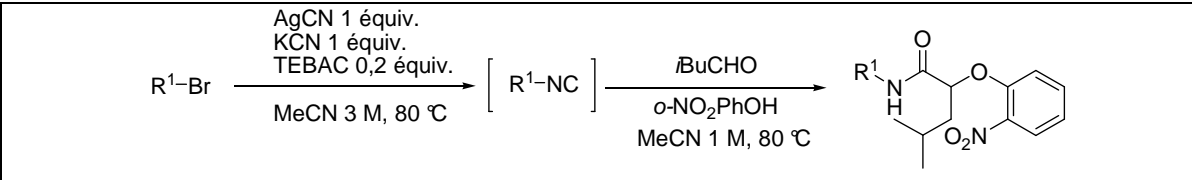
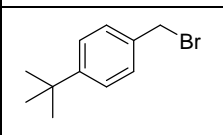
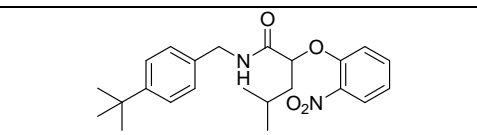

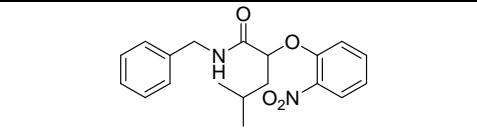
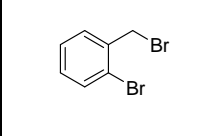
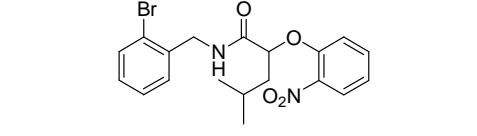
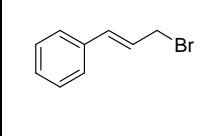
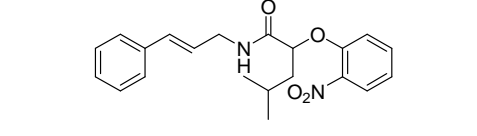
| $R^1-Br \xrightarrow[\text{MeCN 3 M, 80 }^\circ\text{C}]{\text{AgCN 1 \u00e9quiv.}, \text{KCN 1 \u00e9quiv.}, \text{TEBAC 0,2 \u00e9quiv.}} [R^1-NC] \xrightarrow[\text{MeCN 1 M, 80 }^\circ\text{C}]{\text{iBuCHO}, \text{o-NO}_2\text{PhOH}}$  | | | |
|--|---|--|-----------------------|
| Entr\u00e9e | D\u00e9riv\u00e9 brom\u00e9 | Produit | Rendement |
| 1 |  |  | 57 % III.36 |
| 2 |  |  | 60 % III.37 |
| 3 |  |  | 53 % III.38 |
| 4 |  |  | 60 % III.39 |

Tableau 15 : R\u00e9action de Passerini-Smiles

L'\u00e9tude de cette r\u00e9action permet de v\u00e9rifier une nouvelle fois la compatibilit\u00e9 de la synth\u00e8se d'isonitrile avec des r\u00e9actions ult\u00e9rieures en un seul pot.

Les r\u00e9actions de Ugi-Smiles et de Passerini-Smiles se sont r\u00e9v\u00e9l\u00e9es des points de d\u00e9part int\u00e9ressants pour \u00e9tudier la s\u00e9quence formation d'isonitrile – IMCRs en un seul pot. En effet, les r\u00e9actifs \u00e9taient compatibles avec les conditions exp\u00e9rimentales de la premi\u00e8re \u00e9tape, et le changement de solvant n'a pas pos\u00e9 de probl\u00e8me. Nous avons ensuite cherch\u00e9 \u00e0 \u00e9largir le cadre de ces travaux en \u00e9tudiant la r\u00e9action de Ugi avec des isonitriles form\u00e9s *in situ*.

III. REACTION DE UGI

1. Optimisation des conditions expérimentales

La réaction de Ugi est la réaction la plus répandue au niveau de la chimie des isonitriles et des réactions multi-composants associées. Il est donc tout naturel de s'y intéresser, car c'est avec cette réaction que la séquence développée en un pot deviendra, on l'espère, un outil attractif pour de nombreux chimistes.

Toutefois, les premiers essais n'ont pas été couronnés de succès. En effet, lorsque la réaction de Ugi a été menée la première fois, les réactifs (isovaléraldéhyde, acide acétique et veratrylamine) ont été introduits en proportions stoechiométriques, et la réaction laissée à température ambiante. Un composé dérivant de la réaction de Strecker a été isolé, provenant de l'attaque d'ions cyanure sur l'imine, réaction catalysée par la présence de l'acide acétique.

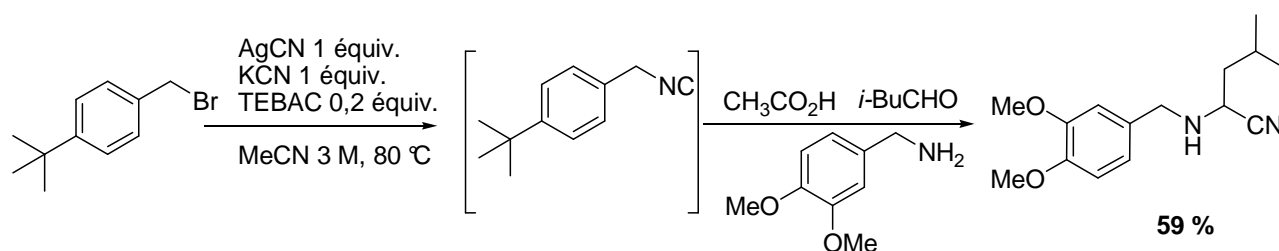


Figure 127 : Réaction parasite de Strecker : Composé III.40

Ce n'est qu'en préparant un isonitrile sans cyanure de potassium avec le bromure de *para*-méthoxybenzyle que nous avons réussi à obtenir un adduit de Ugi avec un bon rendement de 56 %.

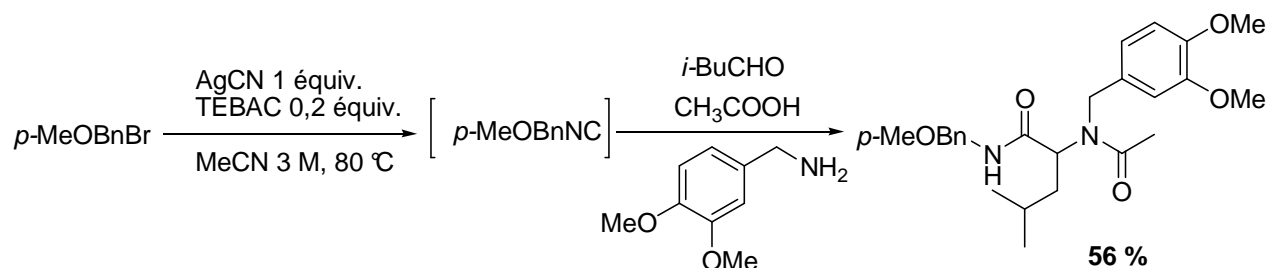


Figure 128 : Séquence synthèse d'isonitrile sans KCN – réaction de Ugi : Composé III.41

Néanmoins, seul le bromure de *para*-méthoxybenzyle donne un isonitrile sans cyanure de potassium. Nous avons essayé de préparer l'isonitrile avec le bromure de *para-tert*-butylbenzyle et seulement 0.5 équivalent de KCN et 1.5 équivalents d'aldéhyde, amine et acide carboxylique. Cela

permet d'obtenir un adduit de Ugi, avec un rendement de 50 %, soit quasi-total au niveau de la proportion de KCN présent – et donc d'isonitrile formé.

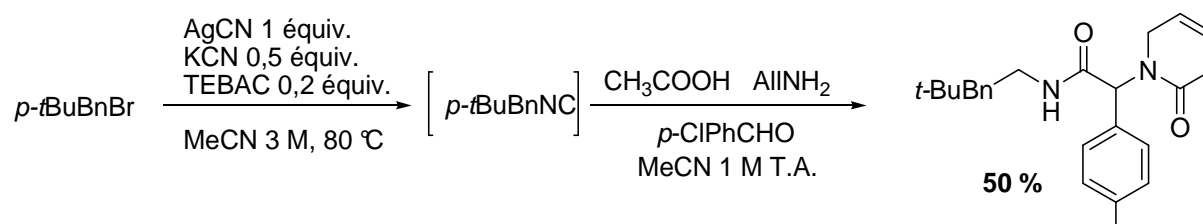


Figure 129 : Réaction de Ugi avec 0,5 équivalent de KCN : Composé III.42

Le mode opératoire a donc été optimisé afin d'obtenir de bons rendements avec cette réaction de Ugi. Dans un premier temps, nous avons augmenté la proportion d'acide carboxylique dans le milieu. Avec 3 équivalents d'acide carboxylique à température ambiante, seul l'isonitrile n'ayant pas réagi est récupéré.

En augmentant les proportions des trois réactifs (aldéhyde, amine et acide carboxylique) assez légèrement (excès de 0.2 équivalent), on parvient à obtenir un peu de l'adduit de Ugi, mais en faibles proportions (11 %). Nous avons alors décidé de préformer l'imine, ce qui permet de minimiser les risques de réaction parasite. Avec 1.5 équivalents d'imine et 3 équivalents d'acide carboxylique, la réaction de Ugi à température ambiante donne un rendement de 39 %.

| <i>Entrée</i> | <i>Equivalents amine et aldéhyde</i> | <i>Préformation de l'imine</i> | <i>Equivalents d'acide</i> | <i>Température</i> | <i>Rendement</i> |
|---------------|--------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|--------------------|------------------|
| 1 | 1 | Non | 3 | T.A. | Pas de réaction |
| 2 | 1.2 | Non | 1.2 | T.A. | 11 % |
| 3 | 1.5 | Oui | 3 | T.A. | 39 % |
| 4 | 1.5 | Oui | 1.5 | 40 °C | 57 % |
| 5 | 2 | Oui | 2 | 40 °C | 82 % |

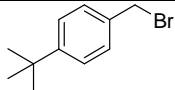
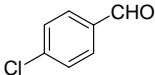
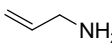

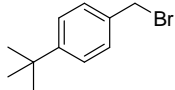
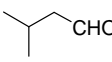
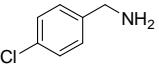

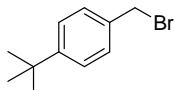
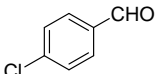
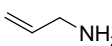
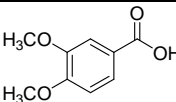
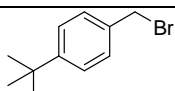
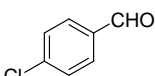
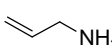

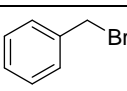
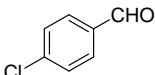
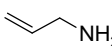

Tableau 16 : Ajustement des paramètres de la réaction de Ugi

Des essais ont été menés en chauffant le milieu réactionnel à 40 °C, ce qui permet d'améliorer sensiblement le rendement de la réaction. Finalement, 2 équivalents d'imine préformée et d'acide ont été utilisés : chauffé à 40 °C, le milieu réactionnel permet alors d'isoler le produit du couplage de Ugi avec 82 % de rendement.

2. Variations autour de la réaction de Ugi

Après optimisation des conditions réactionnelles, nous avons développé la réaction de Ugi avec les différents isonitriles synthétisés *in situ* précédemment. Les adduits de Ugi sont isolés dans tous les cas avec de très bons rendements. L'isonitrile allylique formé *in situ* réagit également dans ces conditions et permet d'obtenir un adduit de Ugi avec un rendement intéressant de 47 % (entrée 13).

Les aldéhydes aliphatiques et aromatiques sont de bons partenaires dans cette séquence synthèse d'isonitrile – réaction de Ugi. Concernant les acides carboxyliques, nous avons essentiellement travaillé avec l'acide acétique, mais l'acide isobutyrique et l'acide 3,4-diméthoxybenzoïque permettent également la formation d'adduits de Ugi avec de bons rendements.

| $R^1-Br \xrightarrow[\text{MeCN 3 M, 80}^\circ\text{C}]{\text{AgCN 1 \u00e9quiv.}, \text{KCN 1 \u00e9quiv.}, \text{TEBAC 0,2 \u00e9quiv.}} [R^1-NC] \xrightarrow[\text{MeCN 1 M, 40}^\circ\text{C}]{\begin{array}{l} R^2-CHO \text{ 2 \u00e9quiv.} \\ R^3-NH_2 \text{ 2 \u00e9quiv.} \\ R^4-COOH \text{ 2 \u00e9quiv.} \end{array}} \begin{array}{c} R^1 \\ \\ H-N-C(=O)-CH(R^2)-N(R^3)-C(=O)-R^4 \end{array}$ | | | | | |
|--|---|---|---|---|-----------------------|
| Entr\u00e9e | Compos\u00e9 brom\u00e9 | Ald\u00e9hyde | Amine | Acide carboxylique | Produit et Rendement |
| 1 |  |  |  |  | 82 % III.42 |
| 2 |  |  |  |  | 84 % III.43 |
| 3 |  |  |  |  | 44 % III.44 |
| 4 |  |  |  |  | 48 % III.45 |
| 5 |  |  |  |  | 97 % III.46 |

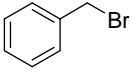
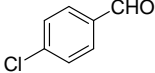
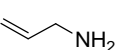
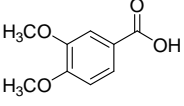
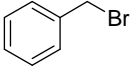

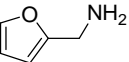
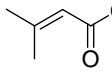
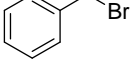
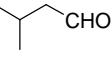
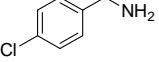

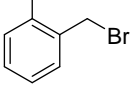
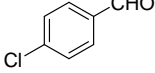
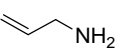

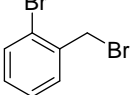
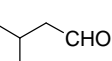
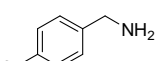

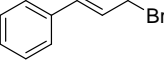
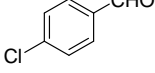
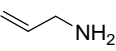

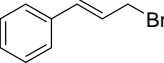
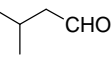
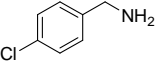

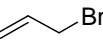
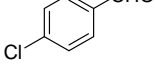
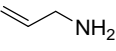

| | | | | | |
|----|---|---|---|---|-----------------------|
| 6 |  |  |  |  | 67 % III.47 |
| 7 |  |  |  |  | 75 % III.48 |
| 8 |  |  |  |  | 96 % III.49 |
| 9 |  |  |  |  | 29 % III.50 |
| 10 |  |  |  |  | 64 % III.51 |
| 11 |  |  |  |  | 39 % III.52 |
| 12 |  |  |  |  | 60 % III.53 |
| 13 |  |  |  |  | 47 % III.54 |

Tableau 17 : Produits formés avec la réaction de Ugi

Par ailleurs, nous avons souhaité montrer l'intérêt de cette séquence en préparant le composé **III.48**, décrit dans la littérature, par Pirrung *et al.*¹³⁴ La réaction de Ugi à partir d'isonitrile benzylique, de furfurylamine, d'isobutyraldéhyde et d'acide 3,3-diméthylacrylique donne le composé **III.48** avec un rendement de 85 %. La séquence synthèse d'isonitrile – Ugi nous permet d'obtenir ce composé avec un rendement de 75 % (entrée 7). Ce résultat montre toute l'efficacité de cette méthode de synthèse d'isonitriles *in situ* et son intérêt pour la préparation de composés provenant de réactions multi-composants impliquant des isonitriles.

Les adduits de Ugi sont donc obtenus avec de bons rendements, comparables à ceux obtenus pour une synthèse à partir d'isonitrile isolé. La réaction de Passerini a également été testée sur des isonitriles formés *in situ*.

¹³⁴ Pirrung M.C., Sarma K.D. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 11456-11472.

IV. RÉACTION DE PASSERINI

Les conditions expérimentales précédemment mises au point ont naturellement été utilisées pour la réaction de Passerini : deux équivalents d'acide et deux équivalents d'aldéhyde sont introduits, et le milieu est ensuite chauffé à 40 °C. Cela permet d'obtenir les produits de la réaction de Passerini avec de bons voire très bons rendements, allant de 65 à 94 %.

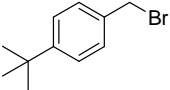
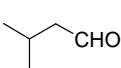

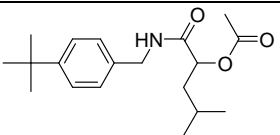
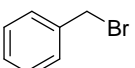
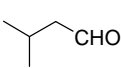

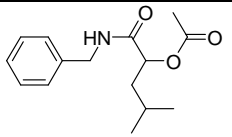
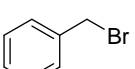
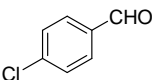

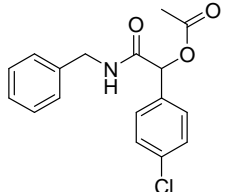
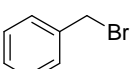
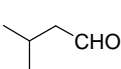
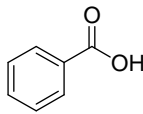
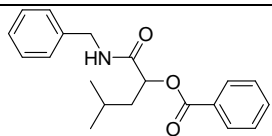
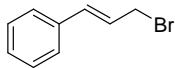
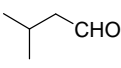

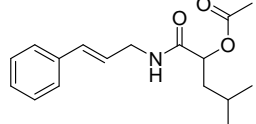
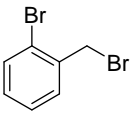
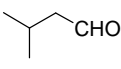

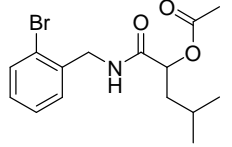
| $R^1-Br \xrightarrow[\text{MeCN 3 M, 80 } ^\circ\text{C}]{\text{AgCN 1 \u00e9quiv. KCN 0,5 \u00e9quiv. TEBAC 0,2 \u00e9quiv.}} [R^1-NC] \xrightarrow[\text{MeCN 1 M, 40 } ^\circ\text{C}]{\text{R}^2\text{-CHO 2 \u00e9quiv. R}^3\text{-COOH 2 \u00e9quiv.}}$ | | | | | |
|---|---|---|---|--|-----------------------|
| <i>Entr\u00e9e</i> | <i>Isonitrile</i> | <i>Ald\u00e9hyde</i> | <i>Acide carboxylique</i> | <i>Produit</i> | <i>Rendement</i> |
| 1 |  |  |  |  | 89 % III.55 |
| 2 |  |  |  |  | 94 % III.56 |
| 3 |  |  |  |  | 87 % III.57 |
| 4 |  |  |  |  | 83 % III.58 |
| 5 |  |  |  |  | 69 % III.59 |
| 6 |  |  |  |  | 65 % III.60 |

Tableau 18 : Produits de la r\u00e9action de Passerini

Une nouvelle fois, cette méthode se révèle efficace pour la synthèse d'adduits de Passerini avec de bons rendements. La séquence synthèse d'isonitrile – réaction multi-composants apparaît compatible avec de nombreux enchaînement de réactions.

V. AUTRES RÉACTIONS MULTI-COMPOSANTS

1. Ugi-TMSN₃

Nous avons cherché à vérifier si la synthèse d'isonitriles *in situ* était compatible avec d'autres composés acides, comme le triméthylsilylazide, pour former des tétrazoles issus d'une variante de la réaction de Ugi. Le mode opératoire de la réaction de Ugi (deux équivalents de TMSN₃ et d'imine préformée) a été utilisé. Il permet la formation de tétrazoles en une seule étape avec de bons rendements, ce qui illustre encore une fois l'intérêt de la séquence préparation d'isonitrile – IMCR.

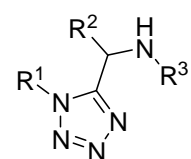
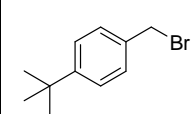
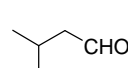
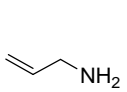
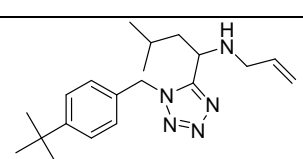
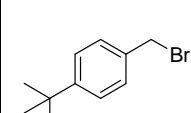
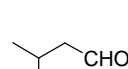
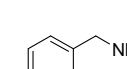
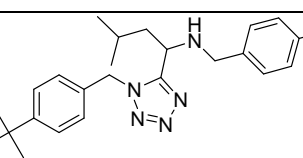
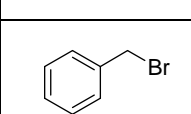
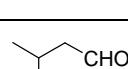
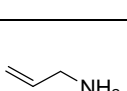
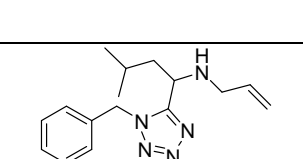
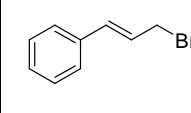
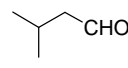
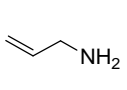
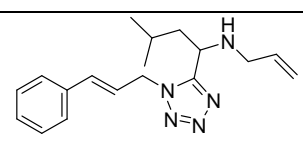
| $R^1-Br \xrightarrow[\text{MeCN 3 M, 80 }^\circ\text{C}]{\text{AgCN 1 \u00e9quiv.}, \text{KCN 0,5 \u00e9quiv.}, \text{TEBAC 0,2 \u00e9quiv.}} [R^1-NC] \xrightarrow[\text{MeCN 1 M, 40 }^\circ\text{C}]{\text{R}^2\text{-CHO 2 \u00e9quiv.}, \text{R}^3\text{-NH}_2 \text{ 2 \u00e9quiv.}, \text{TMSN}_3 \text{ 2 \u00e9quiv.}}$  | | | | | |
|---|---|---|---|--|----------------|
| Entr\u00e9e | D\u00e9riv\u00e9 brom\u00e9 | Ald\u00e9hyde | Amine | Produit | Rendement |
| 1 |  |  |  |  | 62 % III.61 |
| 2 |  |  |  |  | 69 % III.62 |
| 3 |  |  |  |  | 56 % III.63 |
| 4 |  |  |  |  | 32 % III.64 |

Tableau 19 : Variante de la r\u00e9action de Ugi avec TMSN₃

2. Bienaymé-Groebke-Blackburn

Nous inspirant des publications de Krasavin *et al.*,¹³⁵ nous avons utilisé les conditions opératoires développées pour la réaction de Ugi en introduisant deux équivalents de 2-aminopyridine et d'isovaléraldéhyde en association avec une quantité catalytique de chlorure d'ammonium et de chlorure de triméthylsilyle. Ces conditions n'ont pas permis d'obtenir les produits désirés avec de bons rendements (inférieurs à 15 %).

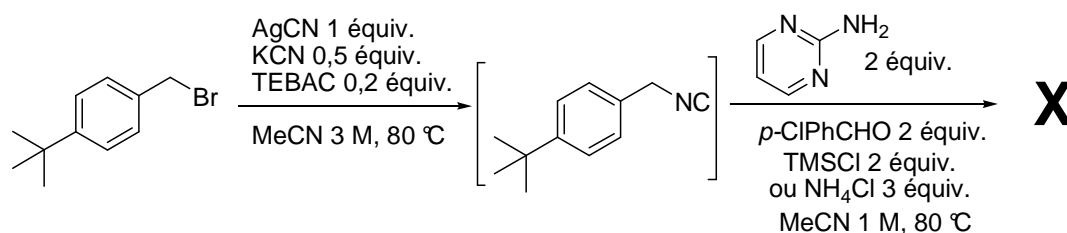


Figure 130 : Essais de formation d'imidazopyridine avec différents catalyseurs

Finalement, c'est avec l'utilisation de perchlorate de lithium comme catalyseur que nous avons obtenu l'imidazopyridine **III.65** avec un rendement de 41 %. Toutefois, lorsque nous avons tenté cette réaction avec d'autres hétérocycles, un mélange complexe est obtenu. En effet, la plupart des références dans la littérature font appel à une recristallisation pour purifier le brut réactionnel. Dans notre cas, la purification sur gel de silice, nécessaire après une séquence en un pot, s'est révélée ardue, tout comme la recristallisation.

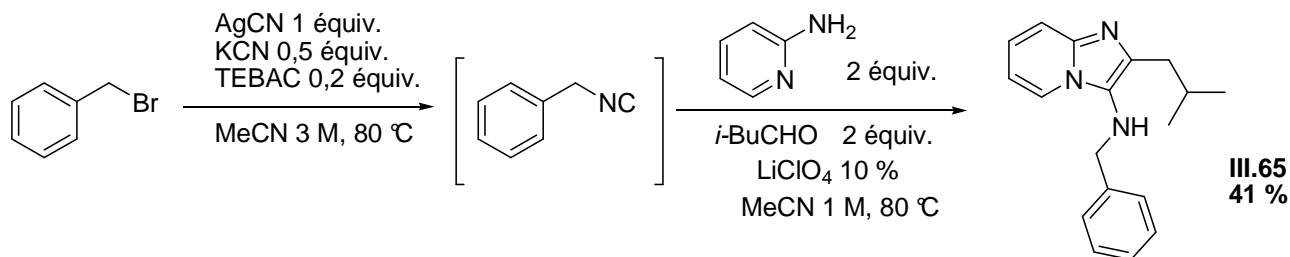


Figure 131 : Essai avec la 2-aminopyridine

¹³⁵ Parchinsky V.Z., Shuvalova O., Ushakova O., Kravchenko D., Krasavin M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 947-951.

CONCLUSION

A partir de la méthode de préparation d'isonitriles développée dans la partie précédente, nous avons synthétisé *in situ* des isonitriles qui ont réagi dans des réactions ultérieures. Ainsi, des oxazoles, des adduits des réactions de Ugi et Passerini et de leurs variantes ont pu être préparés avec de bons rendements généraux sur les deux étapes. Cette méthode est efficace et compatible avec une large gamme de réactifs.

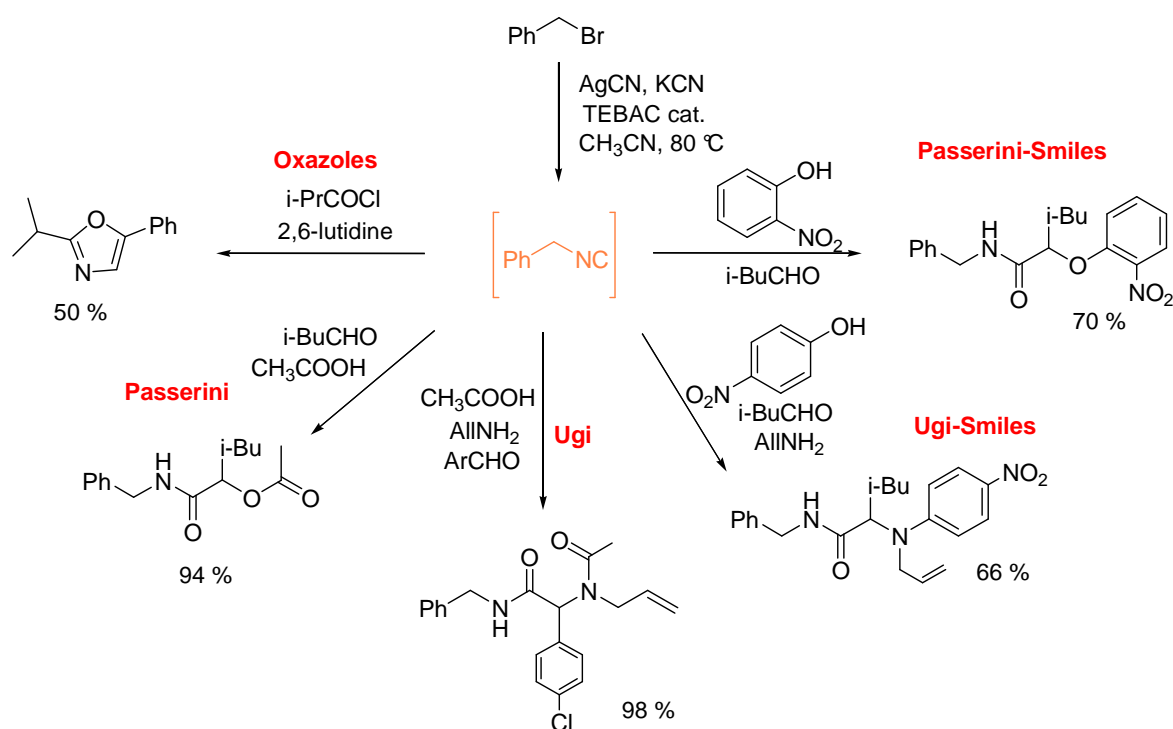


Figure 132 : Etendue des réactions possibles avec la synthèse d'isonitriles *in situ*

De nombreuses structures à fort potentiel pharmacologique sont ainsi accessibles rapidement, grâce aux différentes réactions développées. Le potentiel de cette séquence peut encore être renforcé par la possibilité de réaliser des réactions de post-condensations pour obtenir rapidement des squelettes hétérocycliques encore plus complexes.

CHAPITRE 4 : CYCLISATIONS AUTOUR DE LA REACTION DE UGI-SMILES¹³⁶

¹³⁶ Ces travaux ont fait l'objet d'une publication : El Kaim L., Grimaud L., Schiltz A. *Org. Lett.*, 2010, accepté.

INTRODUCTION

Les réactions de Ugi et de Ugi-Smiles permettent la formation de composés complexes, polyfonctionnalisés, qui peuvent subir des transformations ultérieures variées appelées post-condensations (voir chapitre 1). Ces adduits, présentés sur la figure 133, possèdent deux sites aux protons potentiellement acides : le N-H de l'amide et le proton en position peptidique.

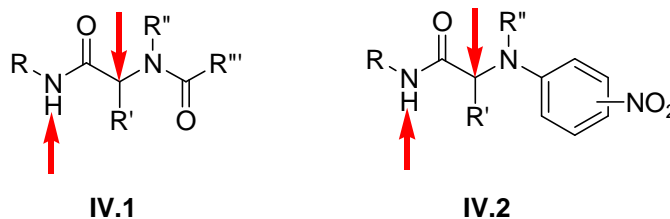


Figure 133: Adduit de Ugi et Ugi-Smiles et leurs sites acides

La basicité du proton en α de l'amide permet d'envisager des cyclisations au niveau de la position peptidique, ce qui a été étudié sur des adduits de Ugi par Ivachtchenko.¹³⁷ En effet, ces travaux exploitent la formation d'un anion au pied de l'aldéhyde dans un adduit de Ugi, afin de réaliser une substitution nucléophile aromatique intramoléculaire. Une réaction de Ugi entre le cyclohexyl isonitrile, la *para*-méthoxybenzylamine, un aldéhyde aromatique et l'acide 2-fluoro-5-nitrobenzoïque, cycle aromatique présentant des substituants électroattracteurs, permet la formation du composé **IV.3**, qui est ensuite traité en milieu basique (2 équivalents de triéthylamine, DMF, 120°C).

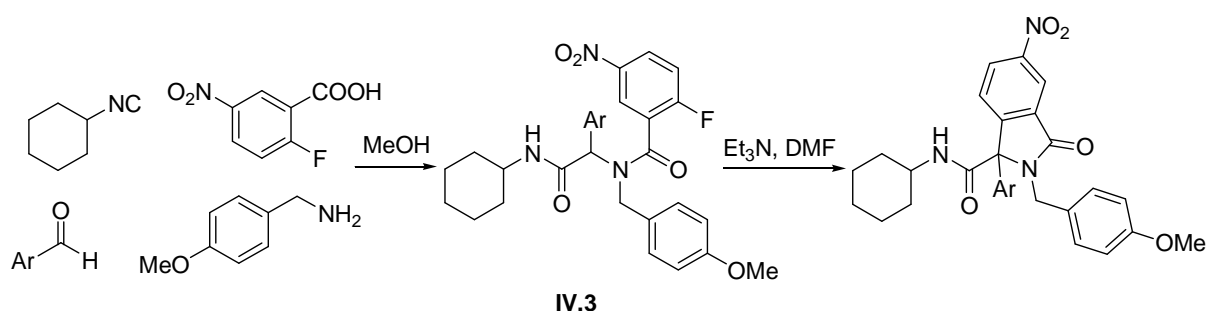


Figure 134 : Formation de 3-oxoisoindoline

L'anion formé au niveau de la position peptidique est stabilisé par la présence de la double liaison C=O d'une part, et du cycle aromatique d'autre part. Le carbanion va alors pouvoir réagir sur

¹³⁷ Trifilenkov A., Ilyin A., Kysil V., Sandulenko Y., Ivachtchenko A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2563-2567.

le cycle aromatique, selon un processus d'addition-élimination, pour former une 3-oxoindoline, avec départ d'un ion fluorure.

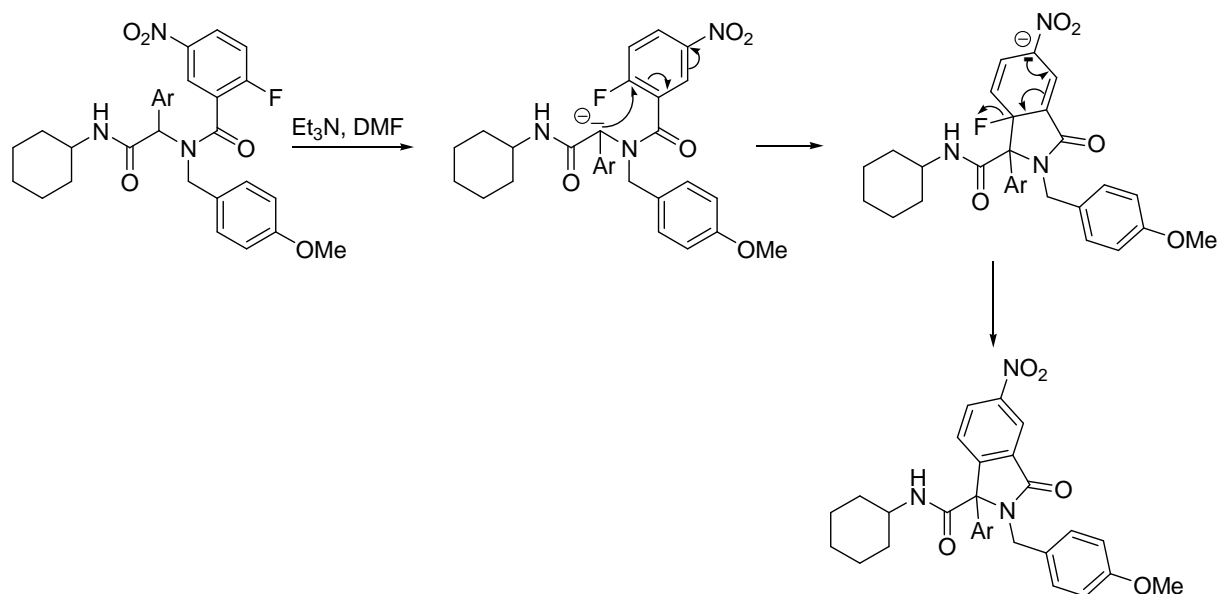


Figure 135 : Mécanisme de la formation de l'oxoindoline

Les adduits de Ugi-Smiles diffèrent de la structure des adduits de Ugi à la structure peptidomimétique en raison de la formation dans ce couplage d'une liaison azote-aryle. Nous avons cherché à étudier l'influence du noyau aromatique déficient en électrons sur l'acidité du proton peptidique.

I. ETUDE DES ADDUITS DE UGI-SMILES EN CONDITIONS BASIQUES

1. Migration de l'amine

Le proton de l'amide est *a priori* le site le plus facilement déprotonable pour les adduits de Ugi et Ugi-Smiles. Cette propriété a ainsi été exploitée au laboratoire pour provoquer la migration originale d'un groupement allyle d'un atome d'azote à l'autre¹³⁸ en milieu basique : lorsqu'on introduit un équivalent d'hydrure de sodium en solution dans le DMF, cette entité, provenant de l'amine lors du couplage de Ugi-Smiles bascule sur l'azote de l'amide.

¹³⁸ El Kaim L., Grimaud L., Reddy S., travaux non publiés.

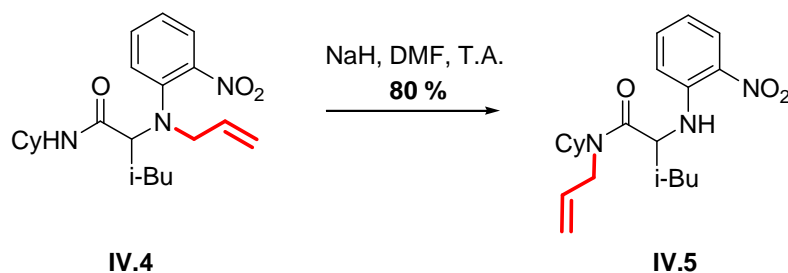


Figure 136 : Migration du groupement allyle

Le mécanisme suivant est proposé : la base permet la déprotonation de l'adduit de Ugi-Smiles, et la formation de l'ion amidure **IV.6**. Cet anion est en équilibre avec le composé **IV.7**, où le groupe allyle a été transféré sur l'amide. L'anion **IV.7** est vraisemblablement l'anion le plus stable, compte tenu de la délocalisation de la charge négative sur le cycle aromatique présentant un groupement nitro en position *ortho*. En présence d'une base forte, avec un solvant aprotique, c'est donc le composé **IV.5** qui est formé majoritairement.

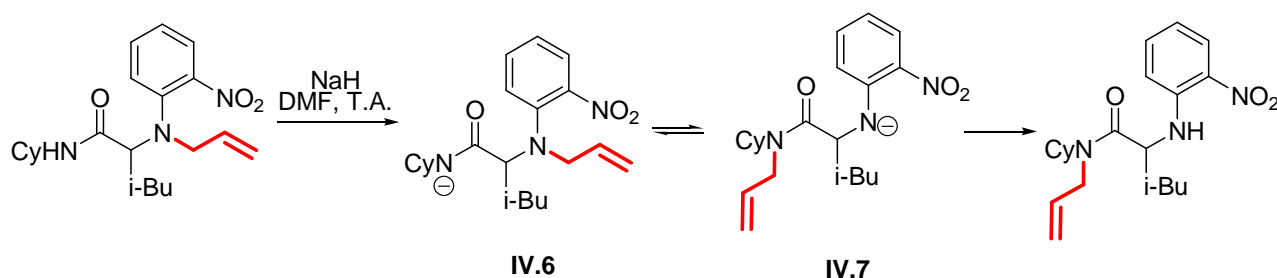


Figure 137 : Processus de migration du groupement allyle

Plus surprenant encore, cette migration intramoléculaire peut être renversée lorsque le composé **IV.5** est repris en solution dans le méthanol avec du carbonate de potassium. Cette base peut déprotoner **IV.5** pour former l'anion **IV.7** en équilibre avec **IV.6**. Ce dernier peut régénérer l'adduit de Ugi-Smiles de départ par une reprotonation irréversible dans le solvant protique, le carbonate de potassium étant une base trop faible pour permettre la déprotonation de l'amide **IV.4** et le retour en arrière du processus.

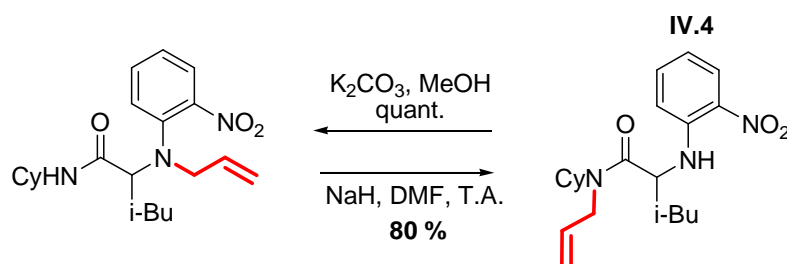


Figure 138 : Migration renversable du groupement allyle

On observe ce type de comportement avec un adduit de Ugi-Smiles dont l'amine est allylique, propargylique ou benzylique.

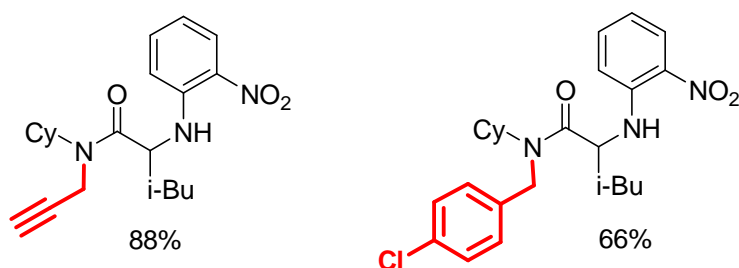


Figure 139 : Exemples de migration de l'amine avec des adduits de Ugi-Smiles

2. Déprotonation en α de l'amide

Lorsque l'aldéhyde de l'adduit de Ugi-Smiles est un groupement aromatique, la position peptidique devient plus acide car l'anion formé est plus stable. Il a été observé qu'un adduit de Ugi-Smiles présentant un cycle aromatique en position peptidique, traité en présence d'acétate de palladium et d'air, permet la formation de deux produits peuvent être isolés, un α -cétoamide et une amine secondaire.¹³⁹

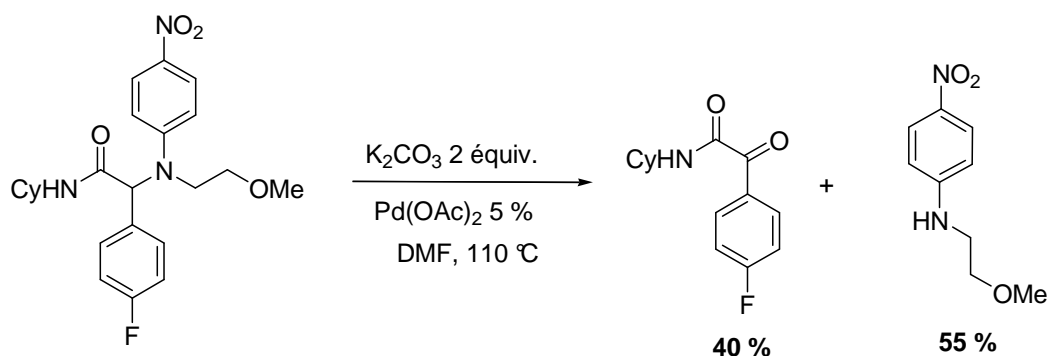


Figure 140 : Oxydation en milieu basique d'un adduit de Ugi-Smiles

Pour expliquer la formation de ces produits, le mécanisme suivant¹⁴⁰ a été proposé : en présence de carbonate de potassium et d'acétate de palladium (II), un énolate de palladium serait formé, qui subirait ensuite une fragmentation, ce qui entraînerait le départ des parties amine et nitrophénol.

¹³⁹ El Kaïm, Gamez-Montaño, Grimaud, Ibarra-Rivera *Chem. Commun.* **2008**, *11*, 1350.

¹⁴⁰ Un mécanisme ionique faisant intervenir un énolate de palladium a été proposé car les produits diffèrent de ceux obtenus avec des sels de cuivre (II) pour lesquels la formation d'espèces radicalaires est plus probable.

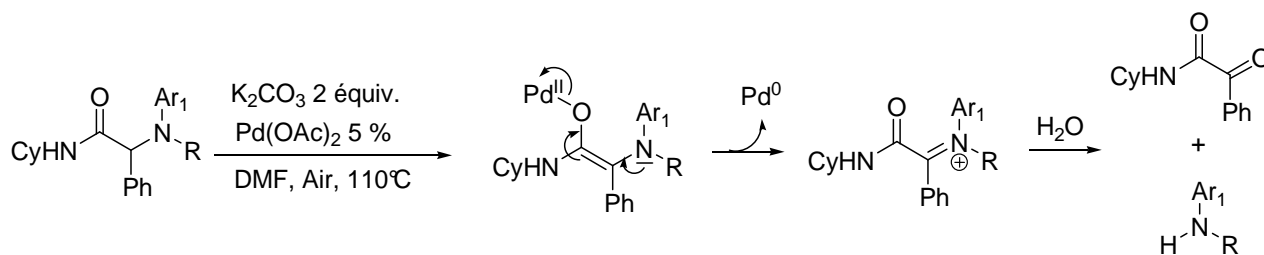


Figure 141 : Oxydation et fragmentation

Lorsque l'amine utilis\u00e9e le permet (l'homoallylamine par exemple), il est possible de pi\u00e9ger cet \u00e9nolate par une cyclisation intramol\u00e9culaire pour former des compos\u00e9s tricycliques.

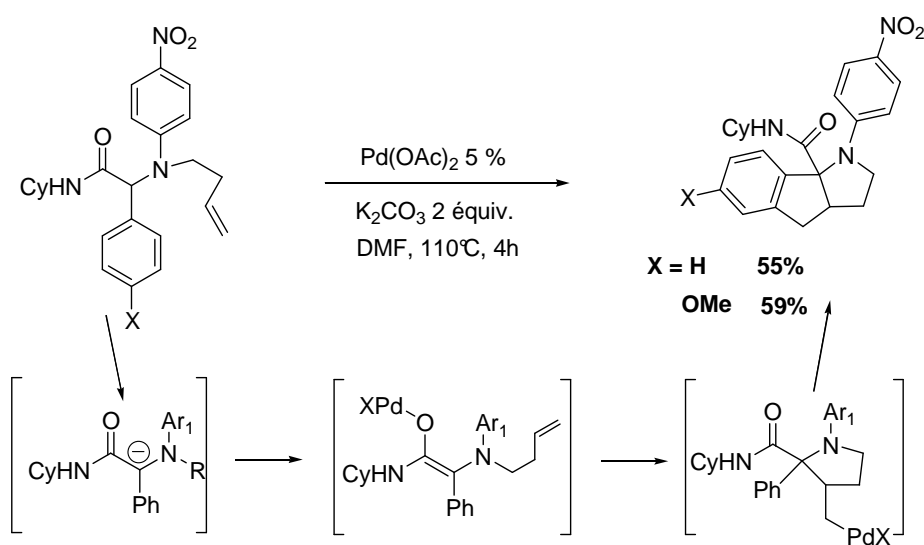


Figure 142 : Cyclisation intramol\u00e9culaire avec l'homoallylamine

Le but de notre \u00e9tude est d'exploiter la formation de l'anion au pied de l'ald\u00e9hyde en conditions basiques en le pi\u00e9geant *via* un r\u00e9arrangement de type Truce-Smiles avec l'atome d'azote voisin. La pr\u00e9sence du groupement nitro, indispensable pour r\u00e9aliser le couplage de Ugi-Smiles, est un atout pr\u00e9cieux pour la mise en place d'un tel r\u00e9arrangement.

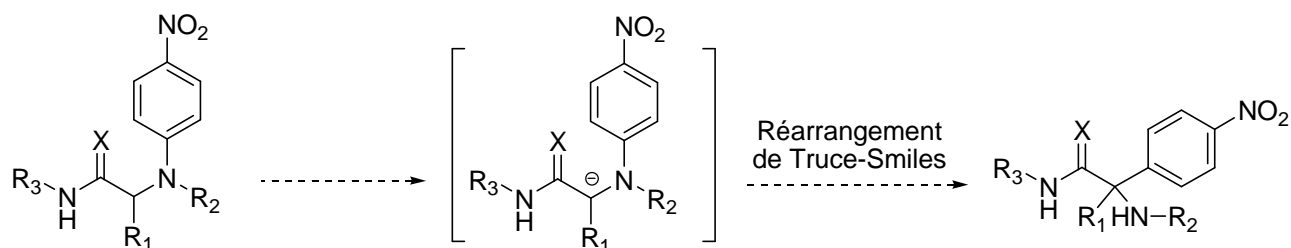


Figure 143 : Projet de r\u00e9arrangement de type Smiles

II. REARRANGEMENT DE SMILES

1. Mécanisme et caractéristiques

Le réarrangement étudié par Samuel Smiles dès 1931¹⁴¹ concerne la migration en milieu basique d'un groupement aryle d'un atome vers un autre atome : c'est une substitution nucléophile aromatique intramoléculaire.

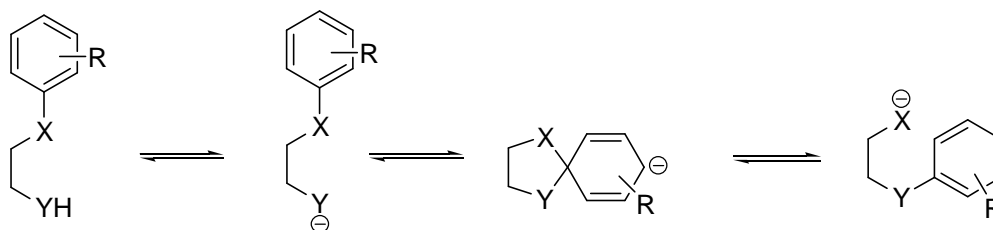


Figure 144 : Réarrangement de Smiles

En milieu basique, la déprotonation du groupement YH permet une attaque nucléophile de Y⁻ sur le carbone aromatique portant X, dont résulte un intermédiaire *spiro* de type Meisenheimer (un bicyclic *spiro* [6,6] ou [6,5] la plupart du temps), avec une délocalisation de la charge négative sur le cycle aromatique. Le départ du groupement X⁻ permet de restaurer l'aromaticité du système.

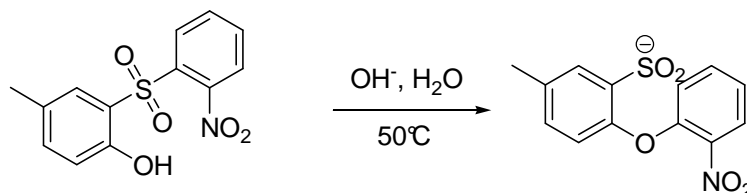


Figure 145 : Exemple de réarrangement de Smiles

Une grande variété de groupements X et Y est compatible avec ce réarrangement, qui est favorisé par plusieurs facteurs :¹⁴²

- la nucléophilie du groupement Y⁻ ;
- l'activation du noyau aromatique, c'est-à-dire sa capacité à stabiliser la charge négative formée lors de l'attaque nucléophile de Y⁻ : cela est particulièrement favorisé par la présence de groupements électroattracteurs sur le noyau aromatique (nitro, sulfone, ester ...)

¹⁴¹ Levy A., Rains H., Smiles S. *J. Chem. Soc.* **1931**, 3264-3269.

¹⁴² Bayles R., Johnson M., Maisey R., Turner R. *Synthesis* **1977**, 31-33 et 33-34.

- la capacité du groupement X à être un bon groupement partant ;
- Les effets électroniques respectifs de X et Y sur le cycle aromatique. Ainsi, pour le réarrangement ci-dessus (figure 145) entre une sulfone et un alcool, le réactif est doublement activé par la présence des groupements nitro et sulfone. L'irréversibilité du processus est assurée par la formation d'un composé dont le cycle aromatique est alors à la fois appauvri en électrons par le groupement nitro et enrichi par l'effet +M de l'oxygène de la fonction éther nouvellement formée.

2. Exemples de réarrangement de Smiles

a) Entre un soufre et un autre atome¹⁴³

Les premières études de Smiles se sont concentrées sur des systèmes aromatiques activés par des groupements nitro avec une sulfone comme groupe partant (X) et un oxygène ou un azote en tant que nucléophile (Y).¹⁴⁰ Ainsi, lorsque la sulfone **IV.8** est mise en présence d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium, l'éther **IV.9** est formé de manière quantitative, le sulfinate formé étant un mauvais nucléophile.

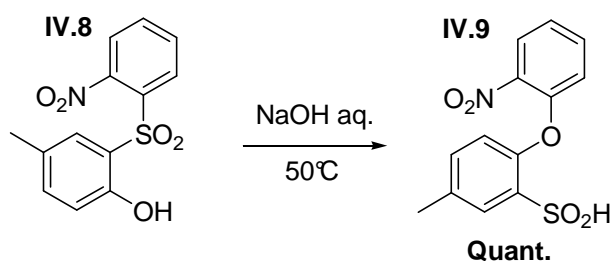


Figure 146 : Réarrangement entre une sulfone et un alcool

Lorsque le produit réarrangé permet une cyclisation ultérieure, l'équilibre peut être déplacé en faveur du produit. Gupta a utilisé cette méthode pour la synthèse de phénothiazines *via* un réarrangement thioéther-amine.¹⁴⁴

¹⁴³ Higashi K., Takemura M., Sato M., Furukawa M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1996-1998.

¹⁴⁴ Sharma N., Gupta R., Kumar M., Gupta R.R. *J. Fluor. Chem.* **1999**, *98*, 153-157.

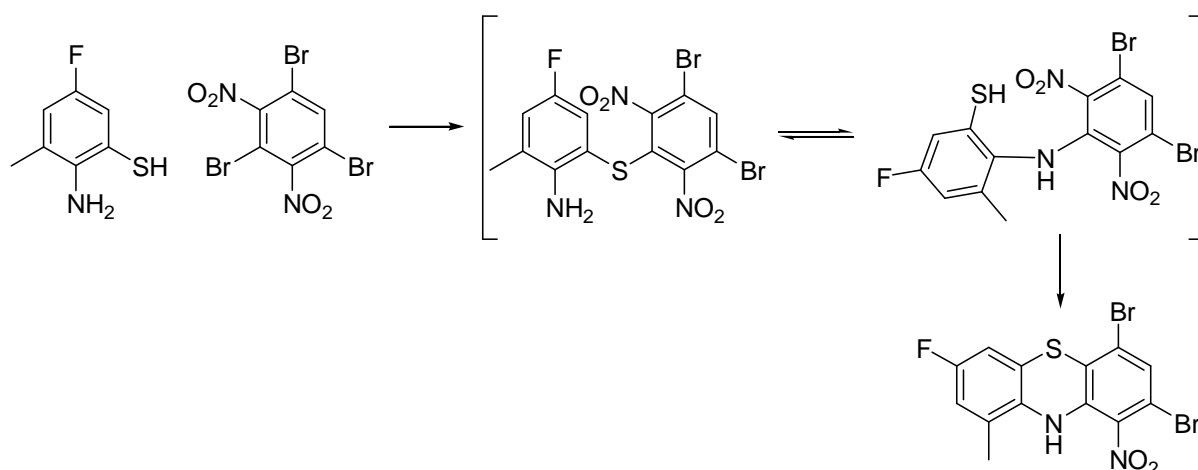


Figure 147 : Réarrangement soufre-azote puis cyclisation

Dans une variante de réarrangement de Smiles développée par Sato, l'attaque nucléophile intramoléculaire n'a pas lieu sur un cycle aromatique mais sur un carbone vinylique. Elle s'apparente à une attaque de Michaël intramoléculaire sur le carbone vinylique, puis à une β -élimination.¹⁴⁵

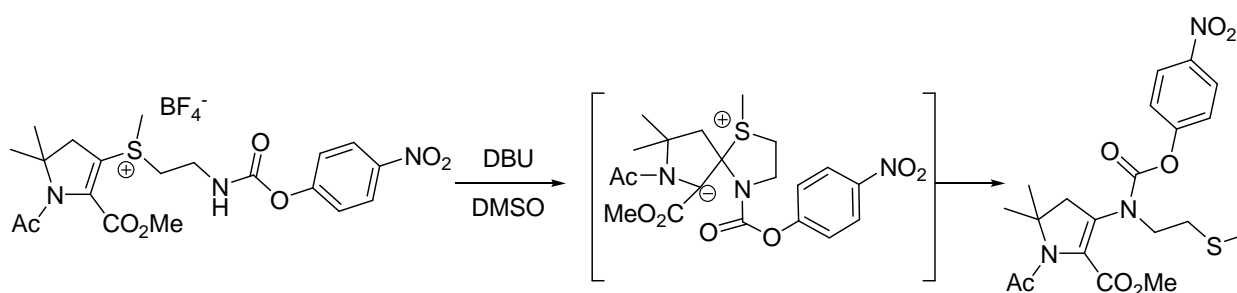


Figure 148 : Réarrangement de Smiles avec un composé vinylique

b) Entre un oxygène et un autre atome

Le réarrangement de Smiles peut également avoir lieu avec un atome d'oxygène en tant que groupement partant. Selvakumar a présenté un réarrangement de Smiles entre une amine secondaire et un éther, ce qui permet la formation d'une amine tertiaire et d'un alcool.¹⁴⁶

¹⁴⁵ Higashi K., Takemura M., Sato M., Furukawa M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1996-1998.

¹⁴⁶ Caldwell W., Schweiker G. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5187-5189. Bernasconi C., Rossi R., Gehriger C. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2838-2842. Selvakumar N., Srinivas D., Azhagan A. *Synthesis* **2002**, *16*, 2421-2425. Wubbels G., Ota N., Crosier M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4741-4744.

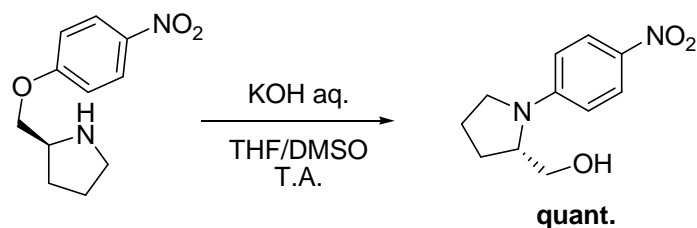


Figure 149 : Réarrangement de Smiles entre un éther et une amine

La synthèse de 2,3-dihydro-1,4-dioxinopyridines est ainsi possible *via* un réarrangement de Smiles entre deux atomes d'oxygène (X et Y), à partir de 2-nitro-3-oxiranylméthoxy-pyridine commerciale.¹⁴⁷ Après ouverture nucléophile de l'époxyde par l'amine, la β -hydroxylamine est mise en conditions basiques. Deux produits, dont l'un a subi un réarrangement de Smiles, peuvent être isolés. Selon la proticité du solvant et la force de la base, le produit réarrangé peut être favorisé.

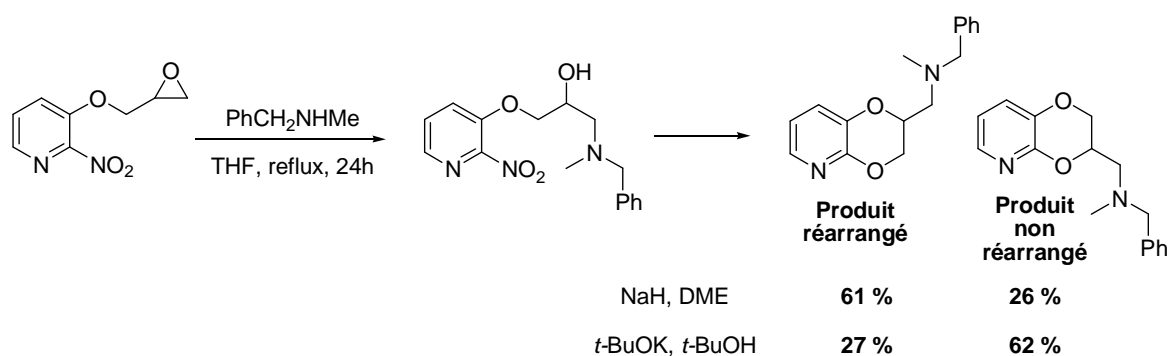


Figure 150 : Synthèse de 2,3-dihydro-1,4-dioxinopyridine

Lorsque le noyau aromatique ne possède pas de groupement électroattracteur en position *ortho* ou *para*, il est nécessaire d'adapter les conditions réactionnelles (base plus forte, température plus élevée). Maisey a ainsi mis au point le réarrangement entre un éther et un amide sur un cycle aromatique non substitué.¹⁴⁸

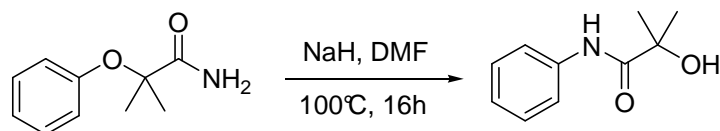


Figure 151 : Réarrangement de Smiles entre un éther et un amide avec un aromatique non activé

¹⁴⁷ Soukri M., Lazar S., Akssira M., Guillaumet G. *Org. Lett.* **2000**, 2 (11), 1557-1560.

¹⁴⁸ Bayles R., Johnson M., Maisey R., Turner R. *Synthesis* **1976**, 33-34.

Davies et Hume¹⁴⁹ ont développé des conditions permettant un réarrangement de Smiles avec un groupement aryle non substitué grâce à l'activation par complexation avec du chrome tricarbonyle, ce qui rend possible la réaction de substitution.

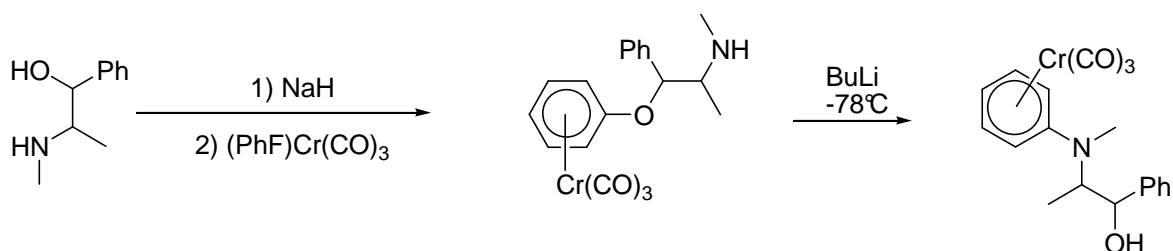


Figure 152 : Réarrangement de Smiles avec un groupement aromatique non substitué

c) *Entre un azote et un autre atome*¹⁵⁰

En 1970, Gilman a étudié le réarrangement entre un amide et une amine primaire, beaucoup plus nucléophile. L'amine est en fait synthétisée *in situ* par une solution méthanolique d'ammoniaque, et le réarrangement, sans doute favorisé dans ce solvant polaire protique, a lieu sur le produit non isolé.

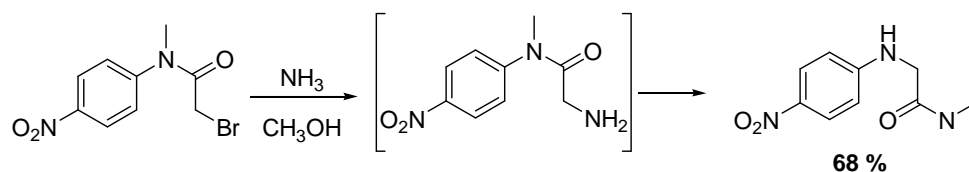


Figure 153 : Réarrangement de Smiles entre un amide et une amine

Les réarrangements de Smiles sont des outils efficaces pour la synthèse totale : ils permettent de transférer un groupement aryle d'un atome à un autre et de modifier ainsi la fonctionnalisation du produit. Ainsi, il est possible de préparer le lopremol, agent de contraste pour les rayons X, à partir de l'éther **IV.10** au lieu de passer par la voie classique d'acylation de l'acide 5-amino-2,4,6-triiodo-1,3-dibenzoïque.¹⁵¹

¹⁴⁹ Davies S., Hume W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36 (15), 2673-2674.

¹⁵⁰ Gilman N., Levitan P., Sternbach L. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11 (47), 4121-4124. Gilman N., Levitan P., Sternbach L. *J. Org. Chem.* **1973**, 38 (2), 373-377.

¹⁵¹ Anelli P., Brocchetta M., Calabi L., Secchi C., Uggeri F., Verona S. *Tetrahedron* **1997**, 53 (34), 11919-11928.

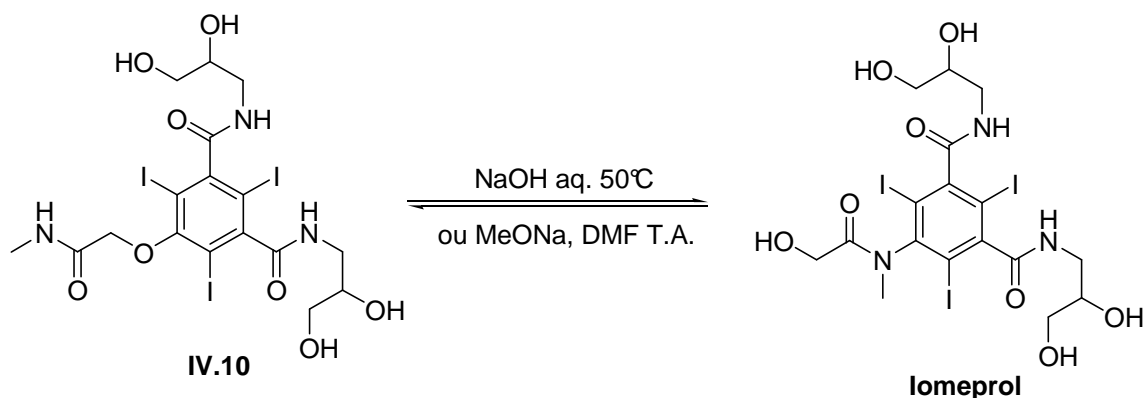


Figure 154 : Réarrangement de Smiles pour la formation de lomeprol

Comme vu précédemment, le réarrangement de Smiles procède habituellement par un intermédiaire bicyclique [6,5] ou [6,6]. La migration d'un noyau aromatique pauvre en électrons passant par un intermédiaire à 4 chaînons a été observée très récemment par le groupe de Palacios.¹⁵² En effet, la bêtaïne **IV.11** à la structure zwitterionique évolue spontanément en un composé non ionique **IV.12**, par migration du groupement *para*-nitro aryle de l'atome d'azote vers l'atome de soufre.

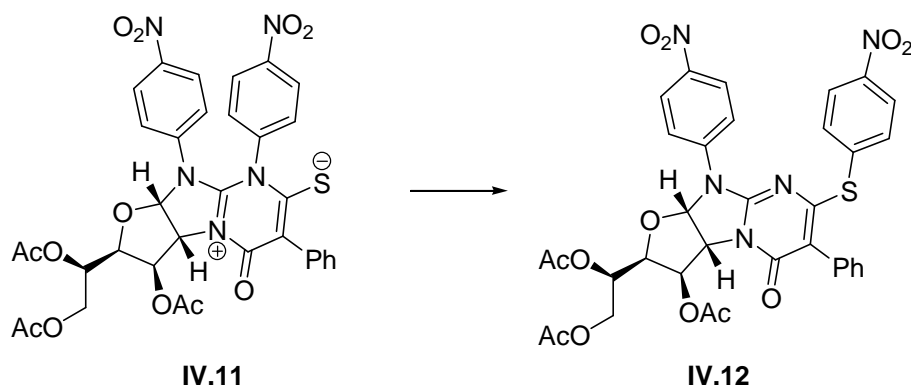


Figure 155 : Réarrangement Azote-Soufre

Cet atome, chargé négativement dans la forme **IV.11**, est assez nucléophile pour effectuer une substitution nucléophile aromatique intramoléculaire, avec départ de l'ion pyrimidinium. Cette migration peut s'apparenter à un réarrangement de Smiles à quatre atomes.

¹⁵² Cantillo D., Avalos M., Babiano R., Cintas P., Jiménez J., Light M., Palacios J. *J. Org. Chem.* **2010**, 75 (12), 4300-4303.

3. Réarrangements de Truce-Smiles¹⁵³

Une importante variante du réarrangement de Smiles a été présentée par Truce à la fin des années 1950, elle présente deux différences importantes avec ce réarrangement :

- le nucléophile (Y) est un carbanion et non un hétéroatome,
- une activation du cycle aromatique par un groupement électroattracteur n'est alors pas nécessaire, par contre une base forte est requise pour la formation du carbanion.

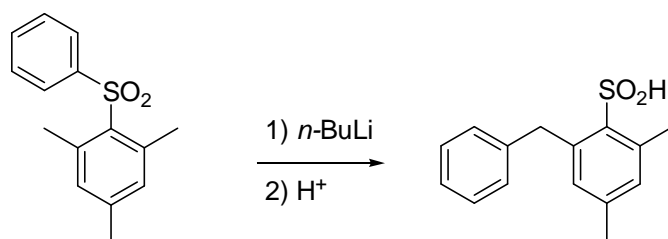


Figure 156 : Réarrangement de type Truce-Smiles

La définition du réarrangement de Truce-Smiles a été récemment étendue à tous les réarrangements de Smiles mettant en jeu un carbanion.¹⁵⁴ Ainsi, lorsque le composé **IV.13** est mis en présence d'hydrure de sodium,¹⁵⁵ l'énolate associé **IV.14** subit un réarrangement de Truce-Smiles, qui permet d'obtenir le phénolate **IV.15**, lequel cyclise spontanément en lactone **IV.16**. Finalement, le 2-hydroxybenzofurane **IV.17** est isolé, stabilisé par une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'azote et la fonction alcool.

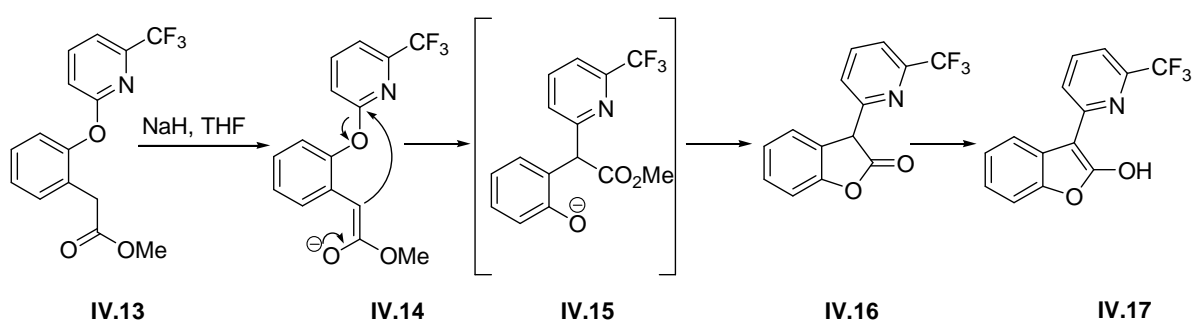


Figure 157 : Réarrangement de Truce-Smiles

¹⁵³ Truce W., Ray W., Norman O., Eichemyer D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 2625-3629. Kimbaris A., Cobb J., Tsakonas G., Varvounis G. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8807-8815. Snape T. *Chem. Rev.* **2008**, *37*, 2452-2458. Fukuzawa Y., Kato N., Ito S. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 437-438.

¹⁵⁴ Mitchell L., Barvian N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5669-5672.

¹⁵⁵ Erickson W., McKennon M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4541-4544.

La découverte de réarrangements de Smiles a été la plupart du temps fortuite, les auteurs observant des produits réarrangés au lieu des produits attendus. Ainsi, en 2004, Mitchell et Barvian ont montré qu'un réarrangement de Truce-Smiles se produisait lors de la réaction entre un *para*-fluoronitrobenzène et la 2'-hydroxyacétophénone.¹⁷ En effet, avec du carbonate de potassium, dans le DMF à 120 °C, une cétone C-arylée est formée à la place du diphenyl éther escompté.

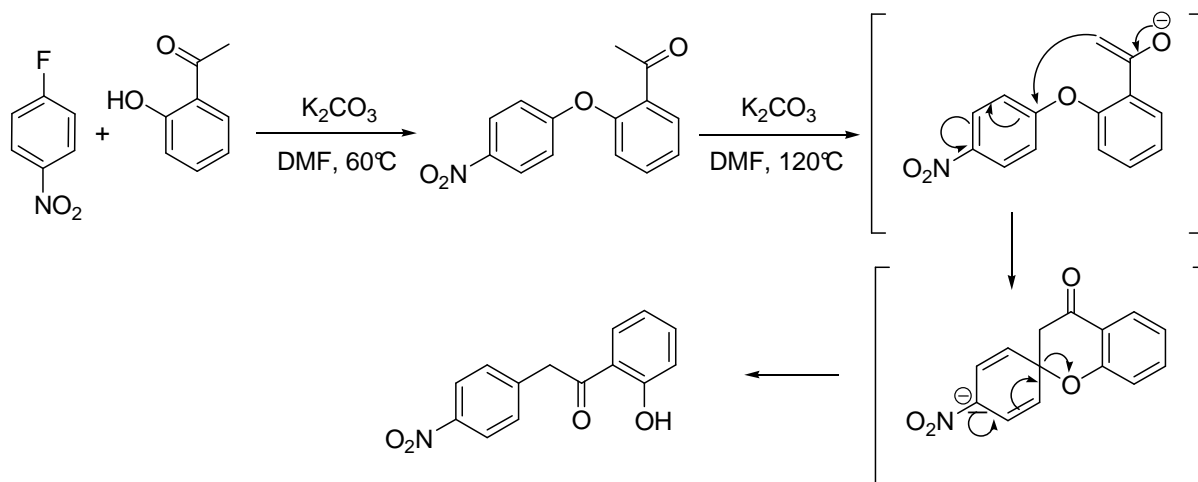


Figure 158 : Réarrangement de Truce-Smiles entre un éther et un énolate

Des réarrangements de Truce-Smiles radicalaires¹⁵⁶ peuvent également avoir lieu. Ainsi, dans des conditions radicalaires, un dérivé bromé de 8-quinolylsulfonamide va subir une attaque intramoléculaire radicalaire sur la position *ipso* du cycle aromatique, ce qui permet la synthèse du 8-quinolyléthanol avec le départ d'une molécule de dioxyde de soufre.¹⁵⁷

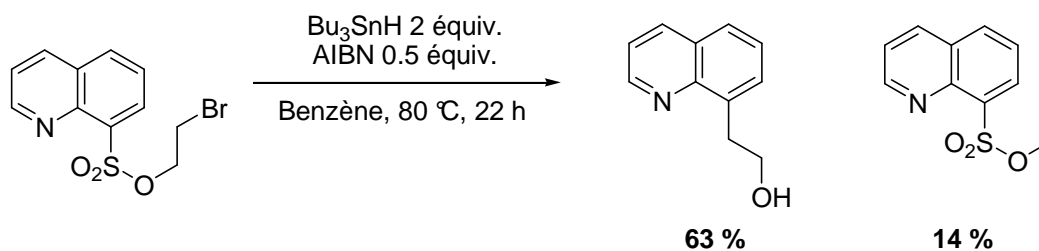


Figure 159 : Réarrangement radicalaire de Truce-Smiles

Un réarrangement de Smiles inhabituel, passant par un intermédiaire *spiro* cyclique à quatre chaînons, a été récemment décrit.¹⁵⁸ Ce réarrangement a lieu dans des conditions radicalaires. Le

¹⁵⁶ Studer A., Bossart M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9649-9667. Motherwell W.B., Pennell A.M.K. *J. Chem. Soc. Comm.* **1991**, 877-879. Caddick S., Shering C.L., Wadman S.N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *56*, 465-473.

¹⁵⁷ Tada M., Shijima H., Nakamura M. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2499-2505.

¹⁵⁸ Bacqué E., El Qacemi M., Zard S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3817-3820.

groupe xanthate permet la formation d'un radical en α de l'amide. La présence d'un groupe encombrant (*tert*-butyl) à côté d'un atome de chlore entraîne une répulsion stérique, ce qui empêche la cyclisation attendue vers l'obtention d'un aza-oxindole. On observe plutôt un réarrangement de type Truce-Smiles entre un amide et un carbone. Ce réarrangement radicalaire est un des rares exemples de réarrangement de Smiles ne passant pas par un intermédiaire *spiro* de type [6,6] ou [6,5].

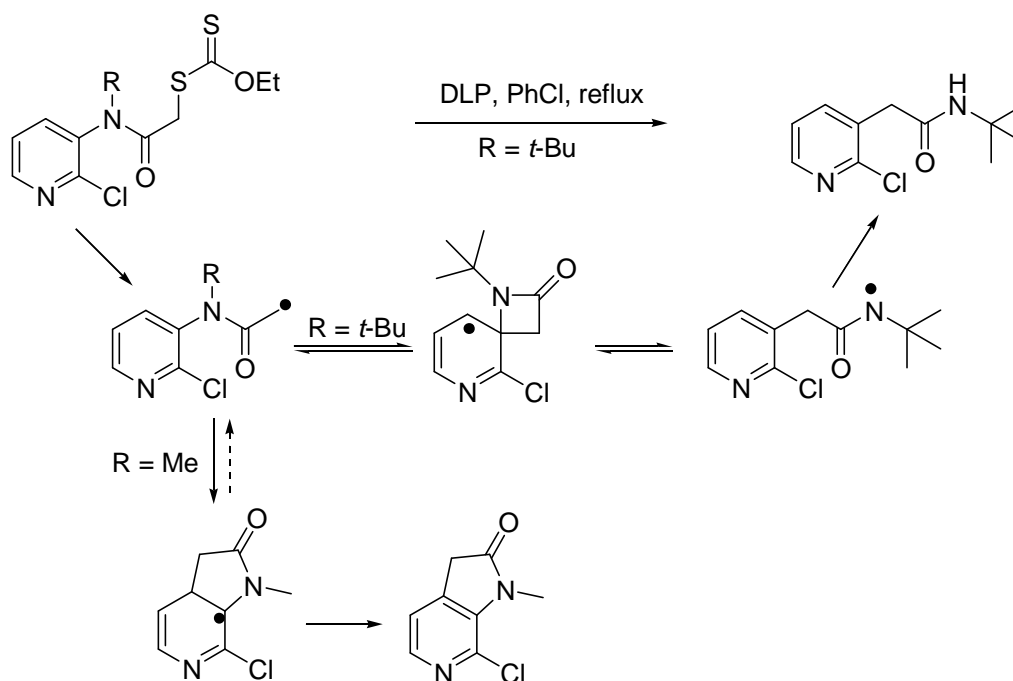


Figure 160 : Réarrangement de Smiles radicalaire

Au cours de notre étude, nous avons cherché à exploiter ce réarrangement de Truce-Smiles pour des adduits de Ugi-Smiles. Cela doit permettre le transfert de l'entité aryle pauvre en électrons de l'azote vers le carbone voisin, en passant par un intermédiaire *spiro* bicyclique [6,3].

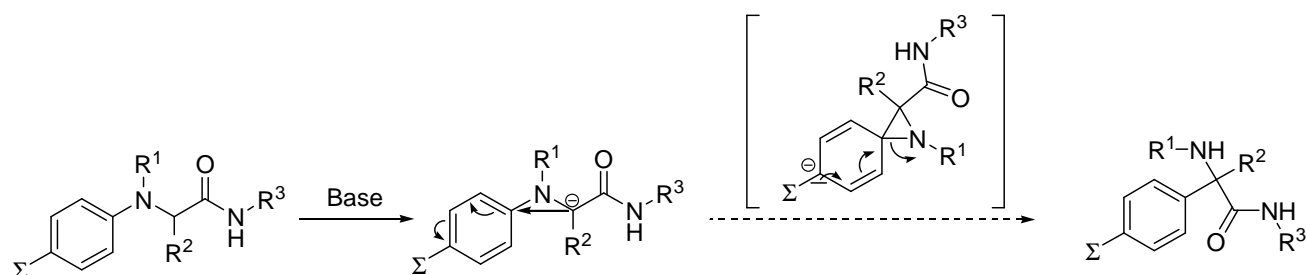


Figure 161 : Réaction envisagée

III. REARRANGEMENT DE SMILES SUR UN ADDUIT DE UGI-SMILES

1. Premiers essais avec un phénol présentant un seul groupe électroattracteur

Nous avons tout d'abord tenté de réaliser un réarrangement de Smiles avec un adduit de Ugi-Smiles dont le cycle aromatique porté par l'azote est substitué par un groupement nitro. Nous avons testé plusieurs conditions expérimentales fortement basiques : un excès de DBU en solution dans le THF ou le trifluoroéthanol, même un excès d'hydrure de sodium dans le DMF à 110 °C, mais le composé **IV.18** ne réagit pas.

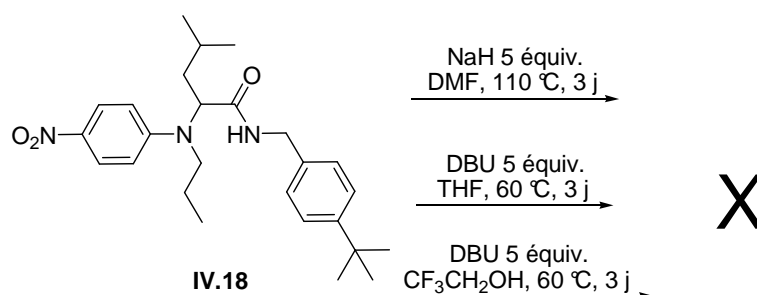


Figure 162 : Adduit de Ugi-Smiles avec un nitroph\u00e9nol simple

De la m\u00eame mani\u00e8re, un adduit de Ugi-Smiles provenant de l'*ortho*-nitroph\u00e9nol ne subit pas de r\u00e9arrangement dans ces conditions basiques ; seul le r\u00e9actif est isol\u00e9 m\u00eame apr\u00e8s plusieurs jours de r\u00e9action. Nous avons pens\u00e9 que ces compos\u00e9s pr\u00e9sentant un seul groupement \u00e9lectroattracteur n'\u00e9taient pas assez activ\u00e9s pour permettre le r\u00e9arrangement de Smiles.

2. Avec des compos\u00e9s bis-activ\u00e9s

Nous avons donc utilis\u00e9 des compos\u00e9s pr\u00e9sentant deux substituants \u00e9lectroattracteurs, comme le ph\u00e9nol poss\u00e9dant en position *ortho* le groupement nitro et en position *para* le groupement ester. Le 4-hydroxy-3-nitrobenzoate de m\u00e9thyle peut \u00eatre utilis\u00e9 dans une r\u00e9action de Ugi-Smiles avec le *para-tert*-butylbenzyl isonitrile,¹⁵⁹ l'isoval\u00e9rald\u00e9hyde, la *N*-propylamine, avec un rendement modeste de 42 %.

¹⁵⁹ Synth\u00e9tis\u00e9 selon les conditions optimis\u00e9es dans le chapitre 2. La r\u00e9action de Ugi-Smiles a eu lieu *in situ*.

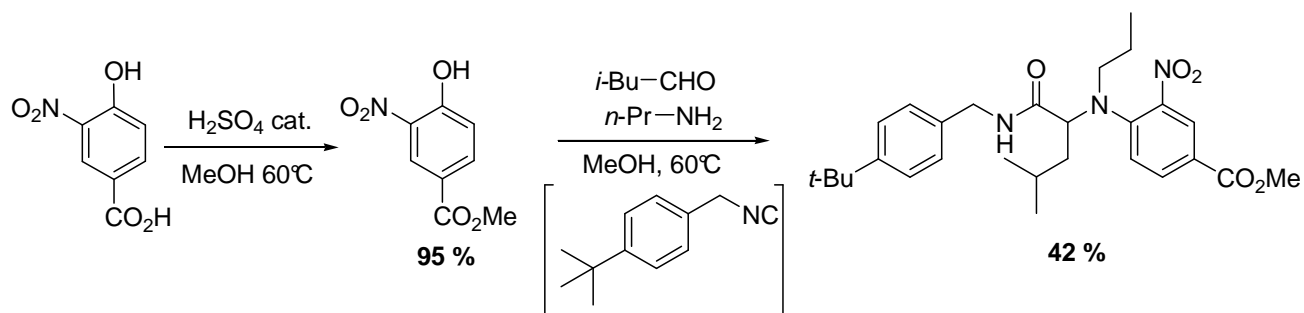


Figure 163 : Réaction de Ugi-Smiles avec le 4-hydroxy-3-nitrobenzoate de méthyle

Ce composé a ensuite été placé dans des conditions basiques. Que ce soit avec du DBU en solution dans du THF ou du trifluoroéthanol, ou de l'hydrure de sodium dans le DMF, on n'observe pas la formation de produit réarrangé mais plutôt la formation de l'acide carboxylique résultant d'une saponification de l'ester après extraction.

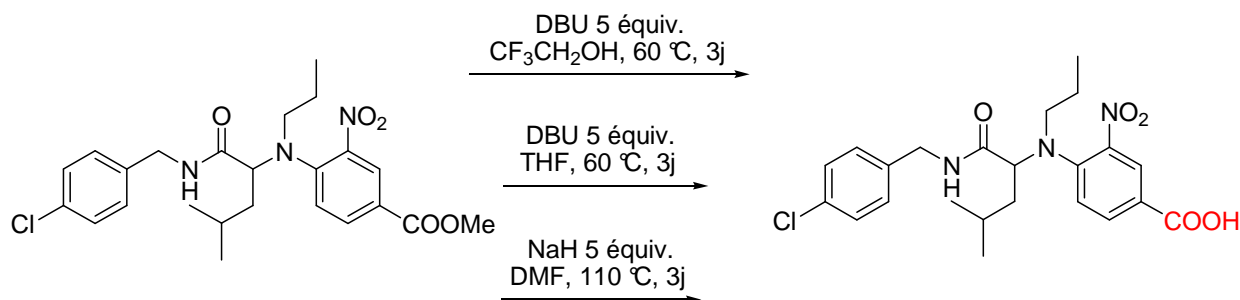


Figure 164 : Essais de réarrangement avec le 4-hydroxy-3-nitrobenzoate de méthyle

Suite à cette observation, nous avons utilisé un composé dont le cycle aromatique est encore plus appauvri : le 2,4-dinitrophénol. C'est un bon partenaire pour la réaction de Ugi-Smiles (66 % de rendement). Ce composé traité dans des conditions basiques (DBU, trifluoroéthanol ou DBU, THF) conduit à la coloration rouge intense du milieu. Nous pensons que cette couleur pourrait être attribuée à la formation d'adduits de Meisenheimer formés par addition de l'ion amidure sur le système aromatique. Aucun produit réarrangé n'est isolé, seule la dégradation du milieu réactionnel est observée.

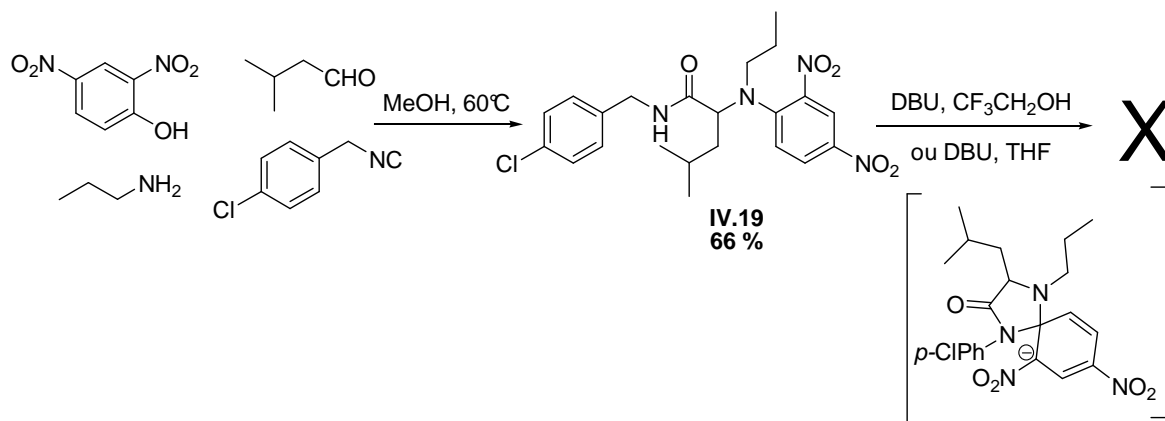


Figure 165 : Couplage de Ugi-Smiles et essais de réarrangement avec le 2,4-dinitrophénol

Suite à ces observations, nous avons conclu qu'une forte activation du noyau aromatique n'était pas suffisante pour permettre le réarrangement de Smiles. La configuration du système doit également être importante : en effet, l'anion formé par action de la base sur le produit de Ugi-Smiles est localement plan, sa géométrie doit donc empêcher d'atteindre facilement le système *spiro* [6,3].

Nous avons ensuite fait appel à des composés permettant une cyclisation intramoléculaire afin de faciliter le réarrangement de Smiles : les dérivés de salicylate sont d'assez bons partenaires dans le couplage de Ugi-Smiles et peuvent également réagir dans une réaction de cyclisation entre l'azote de l'amide et l'ester, afin de bloquer cette position déprotonable.

3. Avec le salicylate de méthyle

Le salicylate de méthyle permet la formation d'un adduit de Ugi-Smiles avec un rendement modeste de 40 % avec la *N*-propylamine, l'isovaléraldéhyde et le *para*-chlorobenzonitrile.

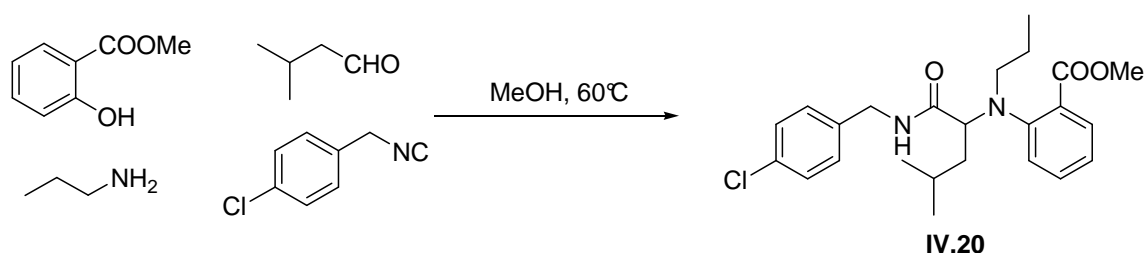


Figure 166 : Réaction de Ugi-Smiles avec le salicylate de méthyle

Lorsque le composé **IV.20** est soumis à un excès de DBU dans le THF ou le trifluoroéthanol, on observe uniquement la formation de la benzodiazépinedione **IV.21**.

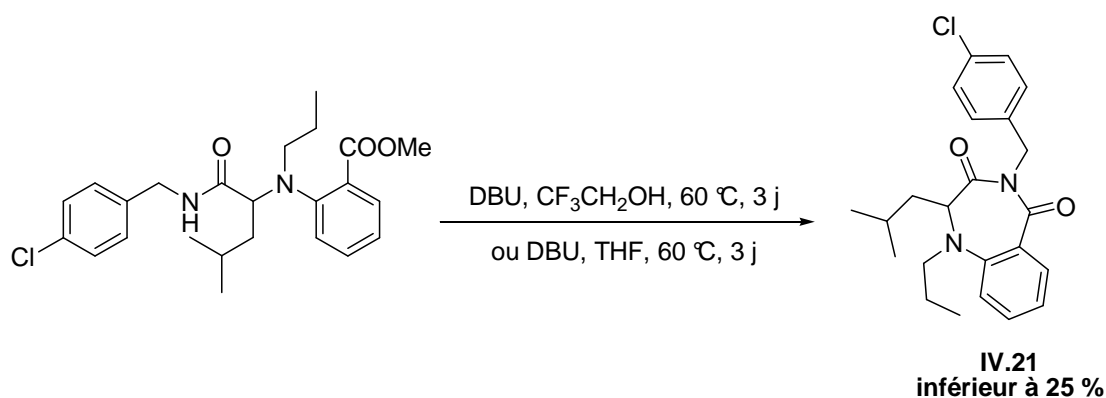


Figure 167 : Formation de benzodiazépinedione à partir d'adduit de Ugi-Smiles dérivé du salicylate de méthyle

Nous pouvons donc en conclure que si la cyclisation est une étape nécessaire pour atteindre une configuration adéquate pour le réarrangement, une activation du cycle aromatique s'avère également indispensable. Nous avons donc étudié des composés issus du 4-nitrosalicylate de méthyle, qui possède à la fois un groupement électroattracteur et un ester pouvant réagir dans une cyclisation avec l'amide.

4. Avec le 4-nitrosalicylate de méthyle

a) Préparation des adduits de Ugi-Smiles

L'acide 2-hydroxy-5-nitrobenzoïque commercial est facilement estérifié par action du méthanol en catalyse acide de manière quantitative.

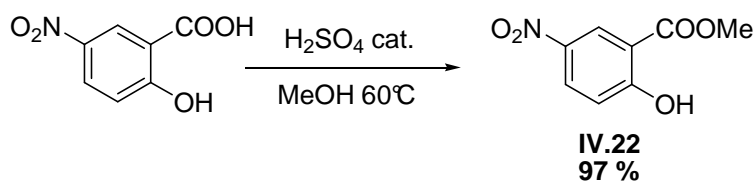


Figure 168 : Synthèse du 4-nitrosalicylate de méthyle par estérification

Le 4-nitrosalicylate de méthyle n'a pour l'heure jamais été utilisé dans un couplage de Ugi-Smiles. Doublement activé par la présence des groupements ester et nitro, il s'avère être un excellent partenaire dans cette réaction avec des aldéhydes aliphatiques. Avec le *para*-chlorobenzyl isonitrile, l'isovaléraldéhyde et la *N*-propylamine il donne l'adduit correspondant avec un bon rendement de 85 %.

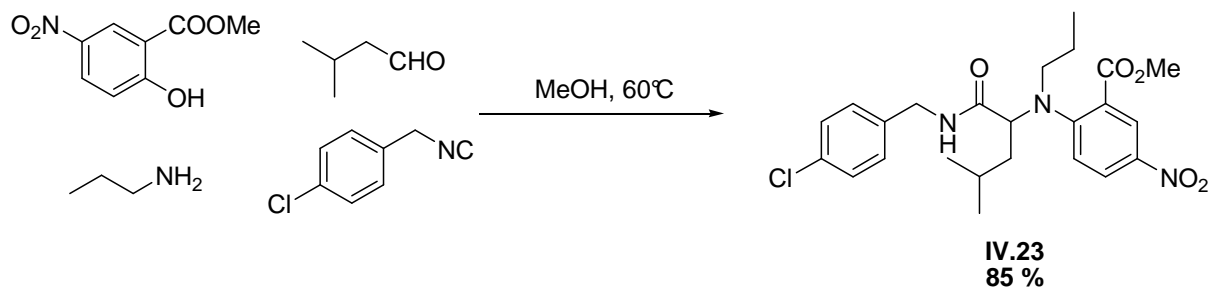


Figure 169 : Réaction de Ugi-Smiles avec le 4-nitrosalicylate de méthyle

Lorsqu'un adduit de Ugi-Smiles possède un cycle aromatique en position peptidique, la déprotonation de ce site est facilitée, ce qui en ferait un composé de choix pour l'étude du réarrangement de Smiles sur le carbanion de cette position peptidique. Mais lorsque nous avons réalisé le couplage de Ugi-Smiles avec le *para*-chlorobenzaldéhyde, le seul produit qui a pu être isolé est un composé cyclique.

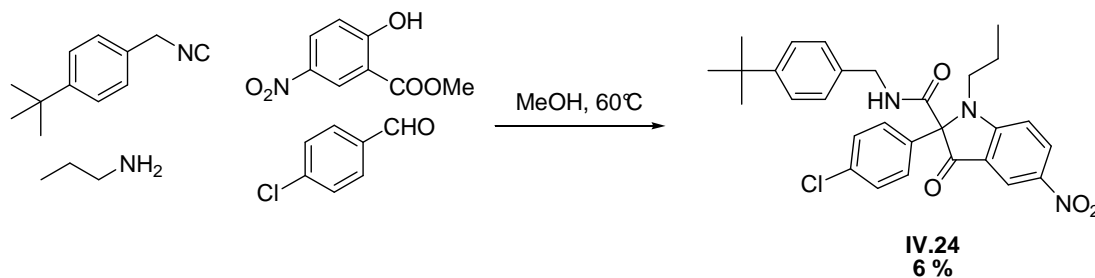


Figure 170 : Adduit cyclisé avec le *para*-chlorobenzaldéhyde

Ce composé proviendrait de l'adduit de Ugi-Smiles ayant subi une cyclisation entre le carbone au pied de l'aldéhyde aromatique et l'ester. La position peptidique est tellement acide pour ce composé que la déprotonation ait lieu lors du couplage dans le méthanol.

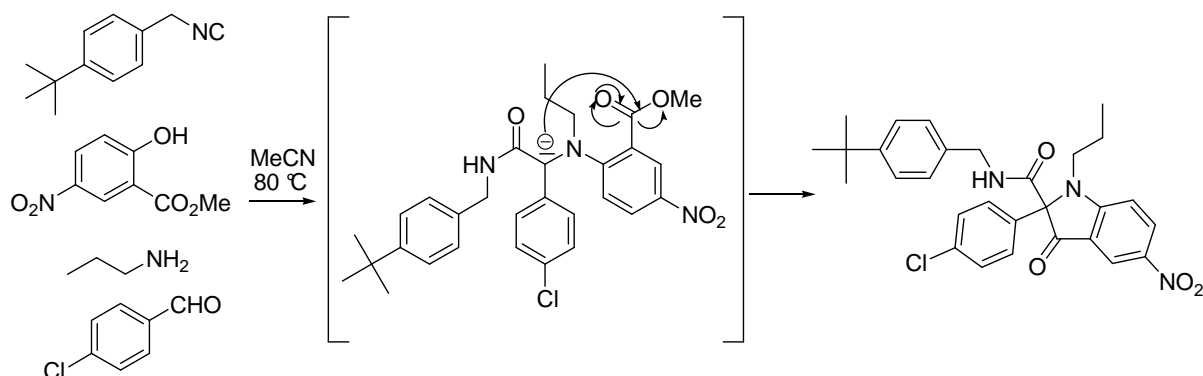


Figure 171 : Mécanisme de formation de IV.24

b) Premiers essais de réarrangement

Dans le but de réaliser un réarrangement de Smiles au niveau de l'adduit **IV.23**, plusieurs conditions expérimentales ont été testées. Avec une base faible (carbonate de potassium, DIPEA ou 2,6-lutidine), même introduite en excès ou en solvant, on n'observe pas de réaction. Lorsqu'une base forte (DBU, *t*-BuOK, NaH) est introduite dans des proportions quasi-stœchiométriques, on n'observe pas de réaction, quel que soit le choix du solvant, de la base, et de la température : le réactif est récupéré à chaque fois.

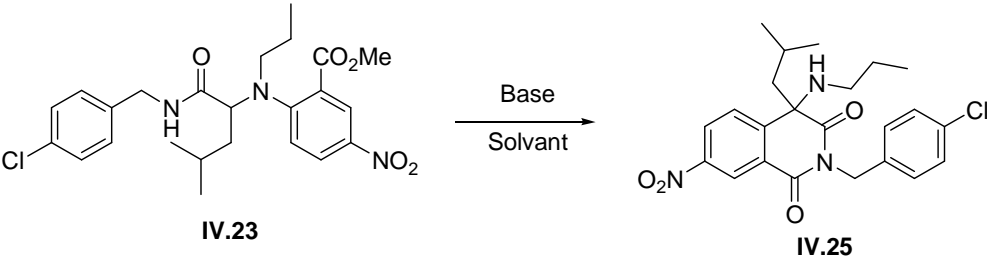
|  | | | | | |
|--|--|--------------------|------------------------------------|---------------------------|----------------------|
| <i>Entrée</i> | <i>Base</i> | <i>Equivalents</i> | <i>Solvant</i> | <i>Température, durée</i> | <i>Résultats</i> |
| 1 | K ₂ CO ₃ + 0.2 mmol de TEBAC | 2.5 | Toluène | 100 °C, 3 j | Pas de réaction |
| 2 | DIPEA | solvant | DIPEA | 80 °C, 3 j | Pas de réaction |
| 3 | 2,6-lutidine | 5 | CF ₃ CH ₂ OH | 60 °C, 3 j | Pas de réaction |
| 4 | DBU | 1 | DCE | 80 °C, 3 j | Pas de réaction |
| 5 | DBU | 1.5 | DCE | μW 120 °C, 1h30, 200 W | Pas de réaction |
| 6 | DBU | 1.2 | MeCN | 80 °C, 3 j | Pas de réaction |
| 7 | <i>t</i> BuOK | 1.2 | THF | 80 °C, 3 j | Pas de réaction |
| 8 | NaH | 1.2 | DMF | 100 °C, 4 j | Pas de réaction |
| 9 | TEA | solvant | TEA | μW 120 °C 1h30 200 W | IV.25 35 % |

Tableau 20 : Conditions basiques pour le réarrangement de Smiles

Nous avons donc décidé d'augmenter fortement les proportions de base. Ce n'est qu'avec l'utilisation de la triéthylamine en tant que solvant, sous irradiation micro-ondes pendant 1h30 à 120 °C, qu'on isole 35 % du composé bicyclique **IV.25**.

L'étude des spectres RMN ^1H et ^{13}C du composé **IV.25** nous a amenés à proposer la structure suivante :

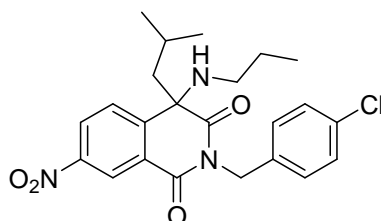


Figure 172 : Structure de IV.25

| Entrée | Base | Equivalents | Solvant | Température, durée | Résultats |
|--------|------|-------------|---------|--------------------|----------------------|
| 1 | NaH | 5 | DMF | 100 °C, 3 j | IV.25 43 % |
| 2 | DBU | 5 | THF | 60 °C, 24 h | IV.25 65 % |
| 3 | DBU | 5 | THF | 80 °C, 24 h | IV.25 19 % |

Tableau 21 : Essais avec un large excès de base

Nous avons ensuite essayé un large excès de bases fortes telles que le DBU et l'hydrure de sodium. Le composé **IV.25** est à nouveau formé, que ce soit avec de l'hydrure de sodium dans le DMF ou du DBU dans le THF. Il convient de remarquer qu'avec le DBU dans le THF, on observe une baisse importante du rendement (19 % au lieu de 65 %) lorsqu'on porte le milieu réactionnel à 80 °C plutôt qu'à 60 °C.

Nous avons augmenté encore la quantité de base présente dans le milieu en utilisant comme solvant un mélange équimolaire de DBU et d'un autre solvant. On observe alors encore une fois la formation de **IV.25** avec des rendements assez satisfaisants. L'ajout d'un acide de Lewis n'a guère d'effet sur le rendement (entrée 2). Lors de l'utilisation d'un mélange équimolaire de DBU et de trifluoroéthanol (solvant polaire protique), on observe la formation secondaire d'un autre composé bicyclique, **IV.26**.

| <i>Entrée</i> | <i>Base</i> | <i>Solvant</i> | <i>Température, durée</i> | <i>Résultats</i> |
|---------------|-------------|---|---|-----------------------------------|
| 1 | DBU | DBU / DCE 1 : 1 | 80 °C, 2 j | IV.25 53 % |
| 2 | DBU | DBU / DCE 1 : 1 | + LiClO ₄ 0.2 équiv. 80 °C, 2 j | IV.25 46 % |
| 3 | DBU | DBU / HFIP 1 : 1 | 60 °C, 2 j | IV.25 55 % |
| 4 | DBU | DBU / CF ₃ CH ₂ OH 1 : 1 | 60 °C, 24 h | IV.25 + IV.26 77 % 20 % |

Tableau 22 : Essais avec un mélange équimolaire de base et de solvant

Le composé **IV.26** isolé lors de l'utilisation du trifluoroéthanol comme solvant possède la même masse que **IV.25**. Ses spectres RMN ¹H et ¹³C permettent de proposer la structure suivante, confirmée par diffraction des rayons X sur un cristal de **IV.26**.

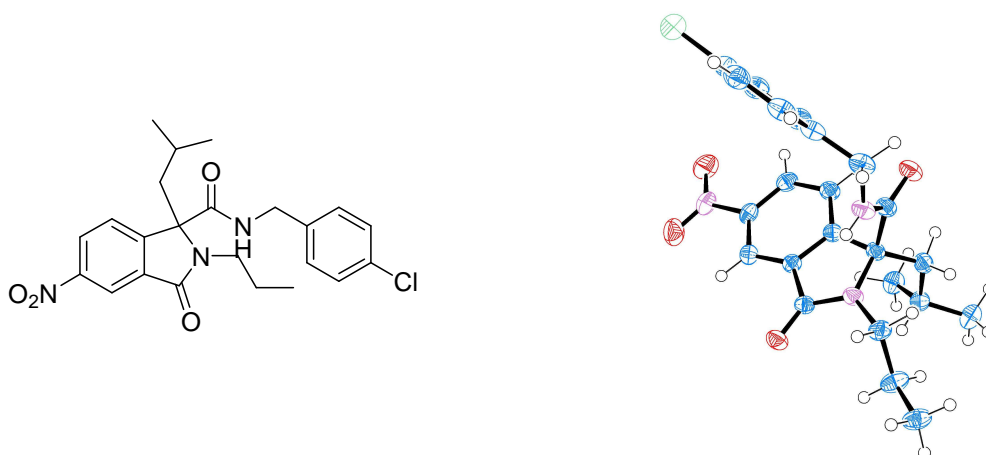


Figure 173 : Structure proposée de IV.26 et son image par diffraction des rayons X

Les structures de **IV.25** et de **IV.26** étant désormais déterminées, nous allons essayer de préciser le mécanisme de la réaction permettant leur formation.

c) Etude du mécanisme de la réaction

Nous observons donc la formation de deux composés cycliques, **IV.25** et **IV.26**, présentant respectivement un cycle à 6 atomes et un cycle à 5 atomes accolé au noyau aromatique portant le substituant nitro.

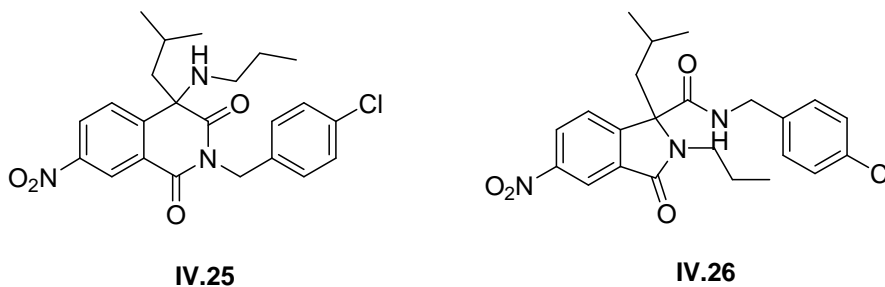


Figure 174 : Formation de **IV.25** et **IV.26**

Le composé **IV.25** proviendrait à la fois d'une cyclisation de l'amide sur l'ester et d'un réarrangement de Smiles entre l'azote de l'amine et le carbone au pied de l'aldéhyde. Cet exemple constituerait à notre connaissance le premier exemple d'un réarrangement de Smiles à 3 atomes.

Le chemin réactionnel suivant apparaît comme le plus probable, compte tenu des observations déjà effectuées. La cyclisation de l'azote de l'amide sur l'ester devrait permettre au composé **IV.23** d'atteindre une conformation idéale pour le réarrangement de Smiles. Cette substitution de l'azote va également bloquer la position déprotonable de l'amide, la position peptidique devenant alors le seul site déprotonable.

Les conditions favorables au réarrangement de Smiles sont alors réunies. Le composé *spiro* [6,3] est formé par attaque du carbanion sur le cycle aromatique, puis l'ouverture de l'aziridine, cycle tendu de l'intermédiaire *spiro* [6,3], permet la réaromatization du système, facilitée par la présence d'une liaison hydrogène entre l'azote du cycle et le solvant (pour un solvant protique) ou la base (pour un solvant aprotique)

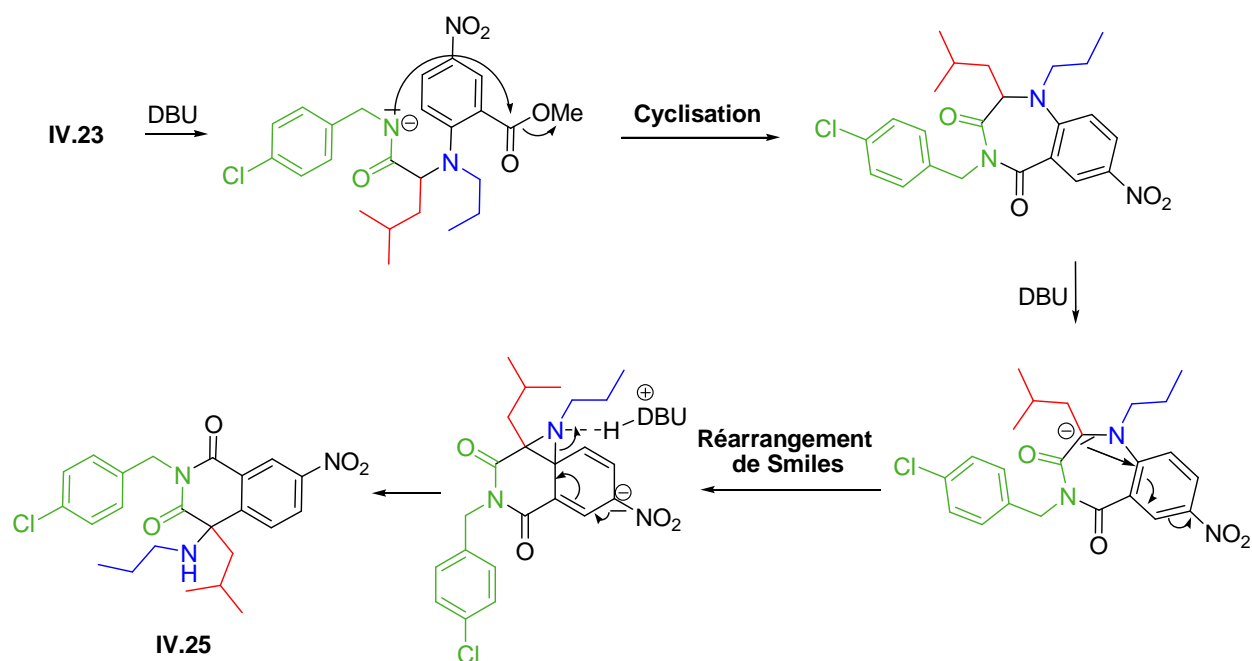


Figure 175 : Chemin A : Formation de IV.25 par cyclisation puis réarrangement de Smiles

Un autre mécanisme passant par un réarrangement de Smiles sur la structure linéaire pourrait être envisagé. Pourtant, nous avons assez rapidement écarté cette voie réactionnelle car les essais sur des composés activés ne pouvant pas subir de cyclisation (adduits de Ugi-Smiles dérivés du 2,4-dinitrophénol et 4-hydroxy-3-nitrobenzoate de méthyle) n'ont pas conduit à la formation de produit réarrangé. De plus, il serait difficile d'expliquer pourquoi l'azote de l'amide du composé **IV.27** réagirait préférentiellement par rapport à l'azote de l'amine secondaire voisin, plus réactif. La formation de **IV.26** serait alors majoritaire par rapport à **IV.25**.

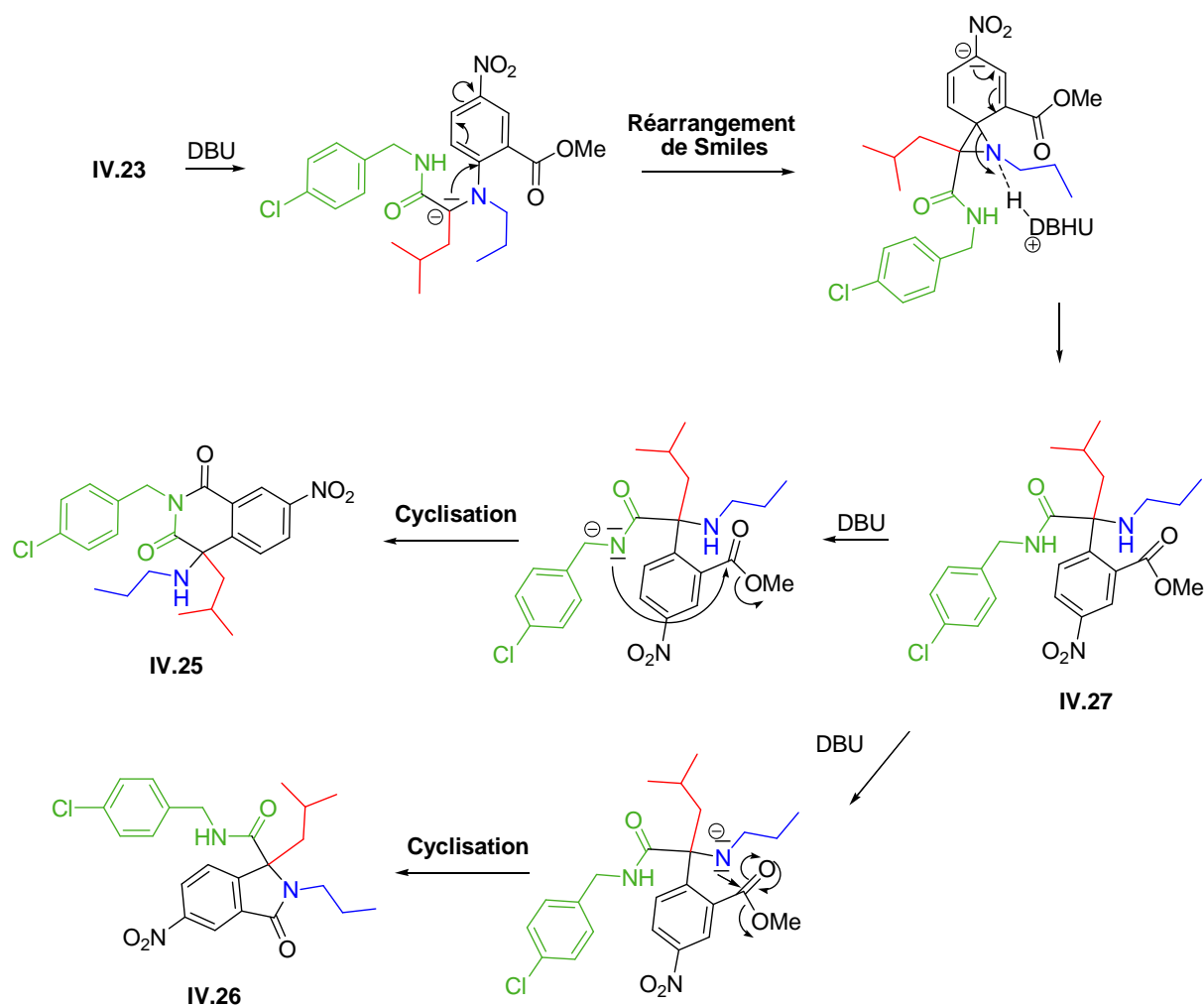


Figure 176 : Formation de **IV.25** et **IV.26** par réarrangement de Smiles puis cyclisation

La formation du composé **IV.26** peut s'expliquer à partir du composé **IV.25**. Un suivi cinétique de la réaction à partir de l'adduit de Ugi-Smiles **IV.23** a été mené dans les conditions qui permettent d'observer la formation de **IV.26** (DBU, trifluoroéthanol). Les trois composés en jeu (réactif, **IV.25** et **IV.26**) ont des rapports frontaux très différents (respectivement 0.35, 0.80 et 0.20), ce qui permet de facilement les identifier. Dans un premier temps, on observe la formation majoritaire de **IV.25**, avec la présence minoritaire de réactif n'ayant pas réagi. Après allongement du temps de réaction, on peut observer la formation de **IV.26** et la disparition de **IV.25**.

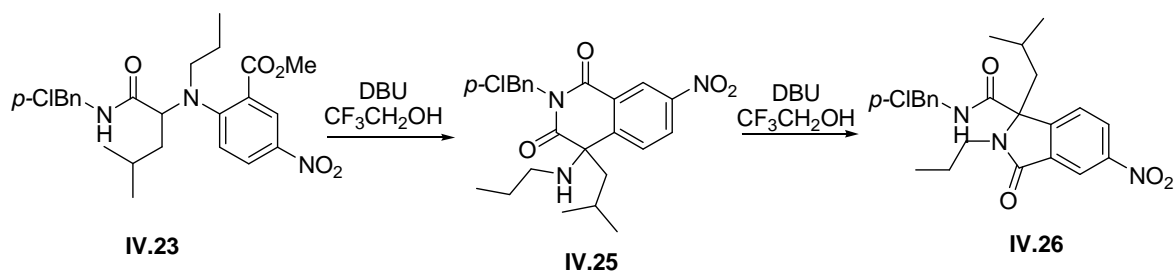


Figure 177 : Formation successive de IV.25 et IV.26 à partir de IV.23

Nous avons également observé qu'un acide de Lewis permet de passer de **IV.25** à **IV.26**. En effet, la réduction du groupement nitro de **IV.28** en présence de sels d'étain dans l'éthanol a mené à la formation du composé présentant un cycle à 5 chaînons.

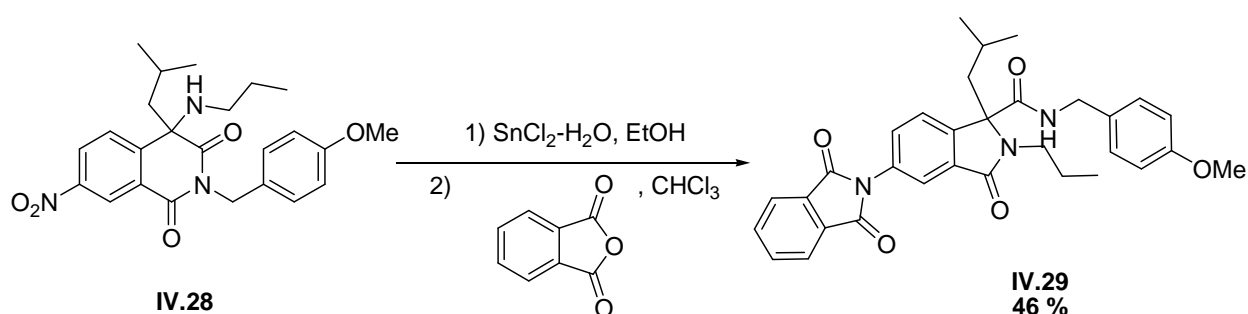


Figure 178 : Formation de phthalimide à partir de IV.25

Nous supposons que l'acide de Lewis, ou le solvant protique dans le cas du trifluoroéthanol, permet par assistance électrophile l'activation de la liaison double C=O du diimide, pour l'attaque nucléophile de l'amine secondaire présente dans **IV.25** conduisant à la formation de **IV.26** plus stable car présentant deux fonctions amides. Par contre, lorsqu'on utilise un solvant aprotique comme le THF, on observe une activation moindre, il est donc plus difficile d'observer l'attaque de l'amine, c'est alors le produit **IV.25** qui est formé majoritairement.

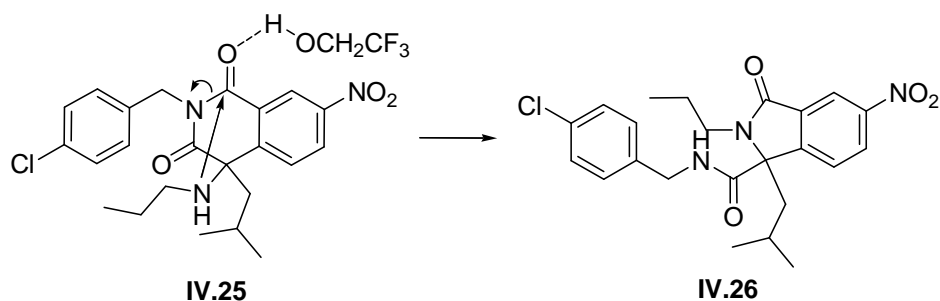


Figure 179 : Activation du diimide par le trifluoroéthanol

d) *Sélectivité de la formation de IV.25 par rapport à IV.26 et vice-versa*

A partir d'un adduit de Ugi-Smiles **IV.23**, nous avons obtenu deux composés **IV.25** et **IV.26**. Nous avons donc cherché à développer une synthèse sélective de ces deux produits. Les conditions qui donnaient un rendement optimal de **IV.25** étaient le recours à un excès de DBU dans le THF à 60 °C. Nous avons observé pour la première fois la formation de **IV.26** avec une solution équimolaire de DBU et de trifluoroéthanol. Lors de ces premiers travaux, nous avons utilisé une bouteille de DBU déjà ouverte depuis quelques mois. Lorsque nous avons recommencé cette expérience avec une bouteille de DBU très récente, nous avons observé la formation majoritaire du produit **IV.26** (70 %), avec la présence de 10 % de **IV.25**.

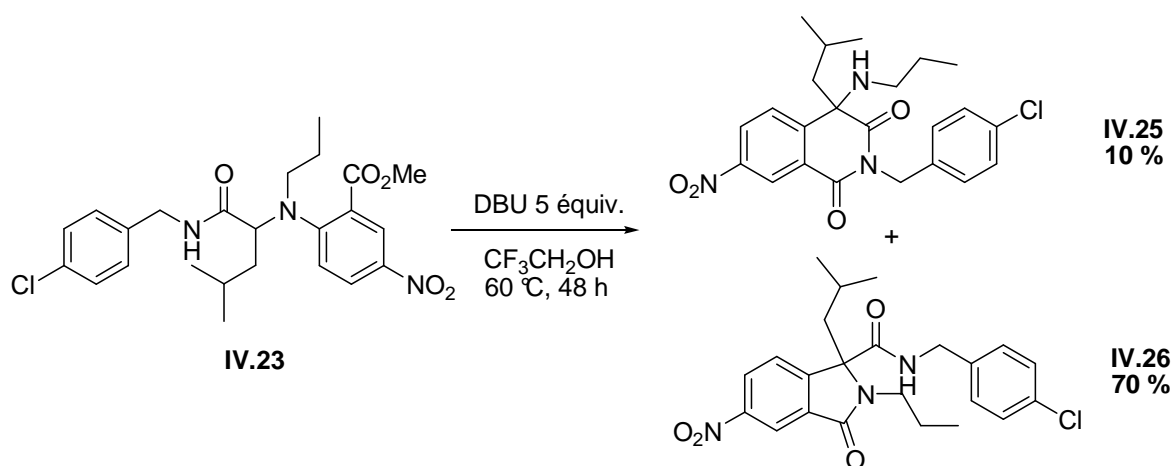


Figure 180 : Les deux produits observés

Selon « l'âge de la bouteille » de DBU, nous observons des proportions différentes des deux composés. Nous avons supposé qu'une bouteille assez ancienne avait pu être « polluée » par la présence de traces d'autres produits chimiques à cause du vieillissement « naturel » de la bouteille. Or, après ouverture, le DBU est soit susceptible d'être oxydé par le dioxygène de l'air, soit il a réagi avec le dioxyde de carbone de l'air pour donner des amines carbonatées.

Nous avons donc utilisé du DBU provenant de la bouteille récente, « pollué » par plusieurs composés susceptibles d'être présents dans la bouteille plus ancienne : du *N*-oxyde de pyridine susceptible de mimer un produit d'oxydation du DBU, l'acide acétique et l'hydrogénocarbonate de sodium pouvant former des carbamates et donc modifier la force de la base.¹⁶⁰

¹⁶⁰ Les travaux ultérieurs ont eu lieu avec du DBU neuf.

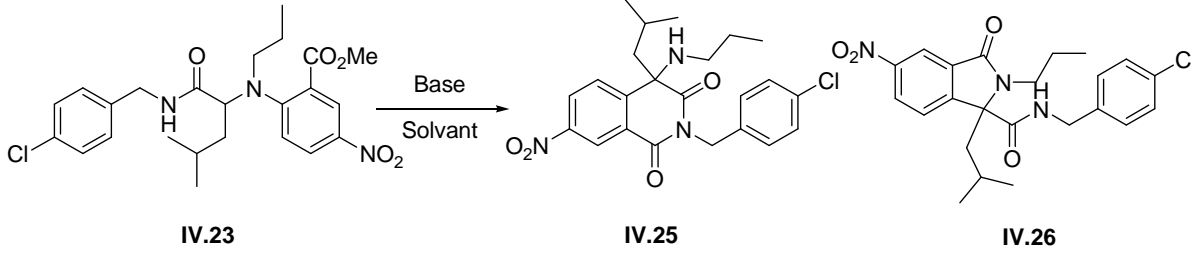
|  | | | | |
|--|---------------------------|------------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| <i>Base (5 équiv.)</i> | <i>Additif (1 équiv.)</i> | <i>Solvant</i> | <i>Température, durée</i> | <i>Rapport IV.25/IV.26</i> |
| DBU | N-oxyde de pyridine | CF ₃ CH ₂ OH | 60 °C, 3 j | 0/1 |
| DBU | NaHCO ₃ | CF ₃ CH ₂ OH | 60 °C, 3 j | 0/1 |
| DBU | acide acétique | CF ₃ CH ₂ OH | 60 °C, 12 h | 1/1 |

Tableau 23 : Proportions IV.25 / IV.26 selon les conditions expérimentales

Il apparaît donc que l'ajout d'acide acétique permet de former **IV.25**. Lorsque la qualité de la base diminue, on observe une diminution des proportions de formation de **IV.26** par rapport à **IV.25**. Dans le tableau suivant sont exposées les deux méthodes permettant d'obtenir sélectivement **IV.25** et **IV.26**.

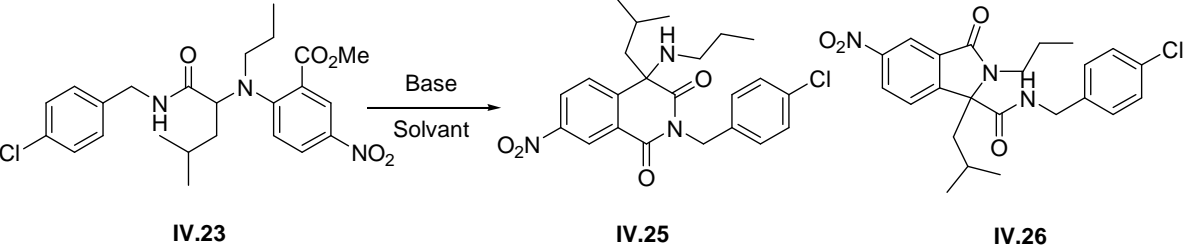
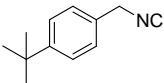
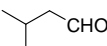
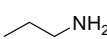
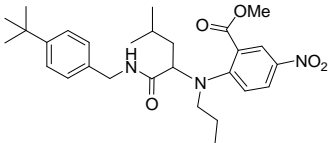
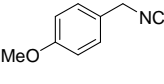
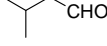
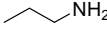
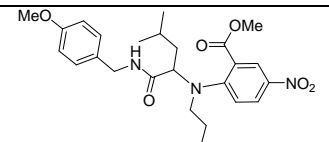

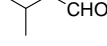
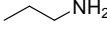
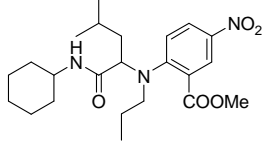
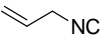
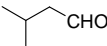
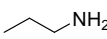
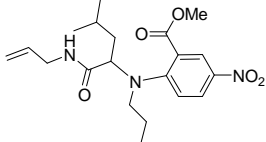
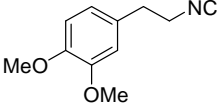
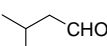
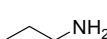
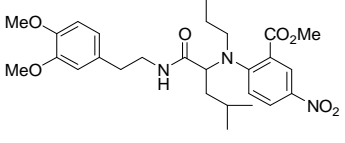

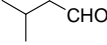
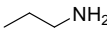
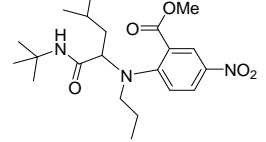
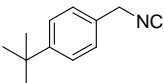
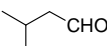
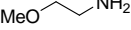
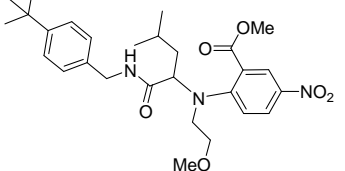
|  | | | |
|--|------------------------------------|---------------------------|---|
| <i>Base</i> | <i>Solvant</i> | <i>Température, durée</i> | <i>Rapport IV.25/IV.26</i> <i>Rendement du composé majoritaire</i> |
| DBU 10 équiv. | CF ₃ CH ₂ OH | 60 °C, 2 j | 1/7 70 % |
| DBU 5 équiv. | THF | 60 °C, 24 h | 10/1 65 % |

Tableau 24 : Conditions permettant d'obtenir sélectivement IV.25 et IV.26

Nous avons ainsi déterminé les deux méthodes qui permettent d'obtenir sélectivement les produits **IV.25** et **IV.26**. L'isoquinoline **IV.25** est donc obtenue par action de 5 équivalents de DBU dans le THF à 80 °C, et l'isoindoline **IV.26** par action de 10 équivalents de DBU dans le trifluoroéthanol.

e) Variations autour des partenaires de la réaction de Ugi-Smiles

Nous avons ensuite appliqué ces réactions à d'autres adduits de Ugi-Smiles, diversifiant les partenaires de la réaction au niveau de l'amine, de l'isonitrile et de l'aldéhyde. Quelques isonitriles sont préparés *via* la méthode développée dans les chapitres précédents (*para-tert*-butylbenzyl isonitrile, *para*-méthoxybenzyl isonitrile et isonitrile allylique). Le couplage se déroule en général avec des rendements assez satisfaisants, même si certains réactifs se révèlent être peu efficaces (c'est le cas notamment du formaldéhyde et du propionaldéhyde).

| <i>Isonitrile</i> | <i>Aldéhyde</i> | <i>Amine</i> | <i>Ugi-Smiles</i> | <i>Rendement</i> |
|---|---|---|--|----------------------|
|  |  |  |  | IV.30 53 % |
|  |  |  |  | IV.31 57 % |
|  |  |  |  | IV.32 67 % |
|  |  |  |  | IV.33 23 % |
|  |  |  |  | IV.34 66 % |
|  |  |  |  | IV.35 38 % |
|  |  |  |  | IV.36 47 % |

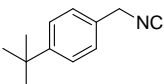
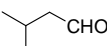
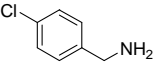
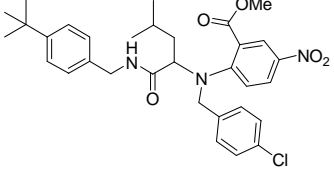
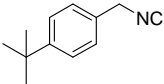

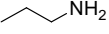
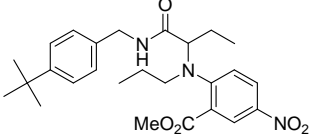
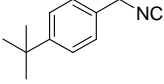

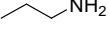
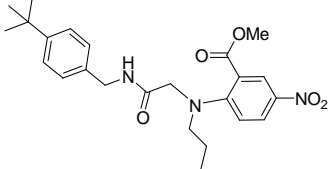
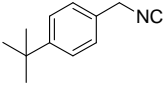
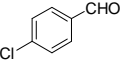
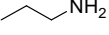
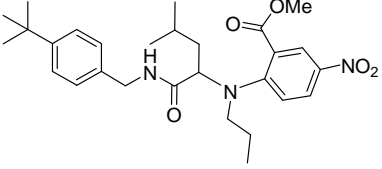
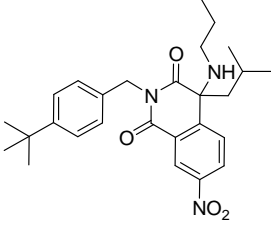
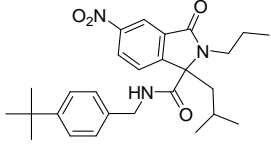
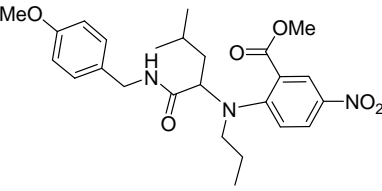
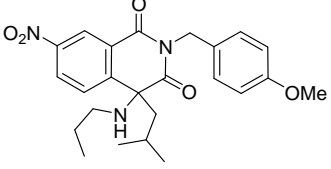
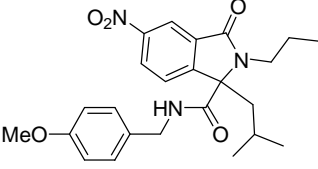
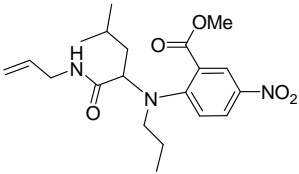
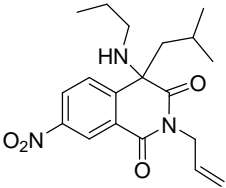
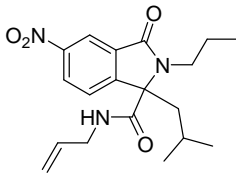
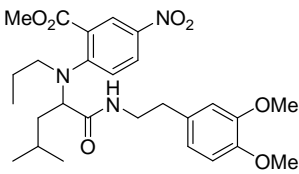
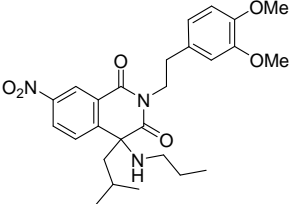
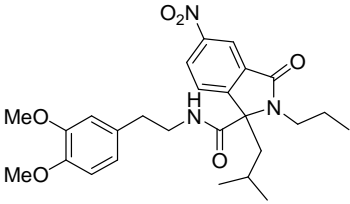
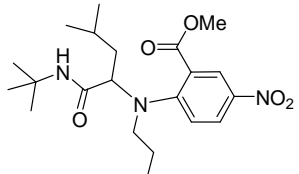
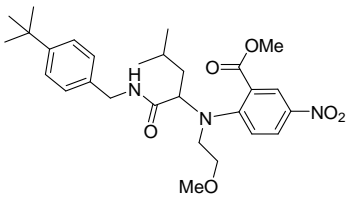
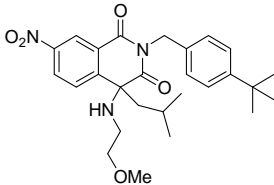
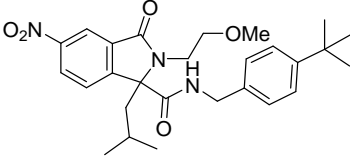
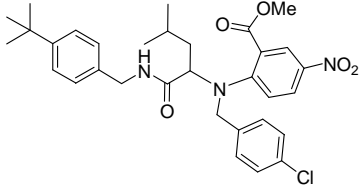
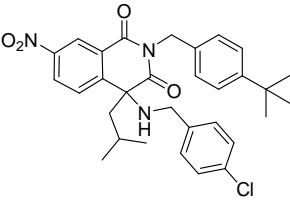
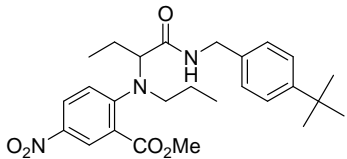
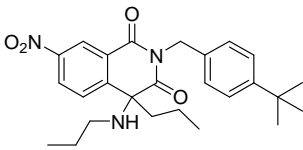
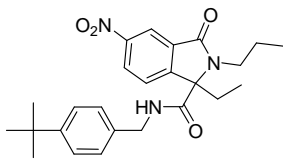
| | | | | |
|---|---|---|--|----------------------|
|  |  |  |  | IV.37 22 % |
|  |  |  |  | IV.38 18 % |
|  |  |  |  | IV.39 17 % |
|  |  |  | IV.24 6 % | |

Tableau 25 : Réactions de Ugi-Smiles avec le 5-nitrosalicylate de méthyle

Chaque adduit de Ugi-Smiles synthétisé a ensuite été soumis aux deux voies de cyclisation précédemment étudiées. On obtient donc deux familles de composés : des isoquinolines et des isoindolines.

| Produit de Ugi-Smiles | Voie A : isoquinolines DBU 5 équiv. THF, 60 °C | Voie B : isoindolines DBU 10 équiv. CF₃CH₂OH, 60 °C |
|---|---|---|
| IV.30  | IV.40 31%  | IV.41 23%  |
| IV.31  | IV.28 46 %  | IV.42 59%  |

| | | |
|---|---|--|
| <p>IV.33</p>  | <p>IV.43 37 %</p>  | <p>IV.44 36 %</p>  |
| <p>IV.34</p>  | <p>IV.45 50%</p>  | <p>IV.46 54%</p>  |
| <p>IV.35</p>  | <p>X</p> | <p>X</p> |
| <p>IV.36</p>  | <p>IV.47 46 %</p>  | <p>IV.48 36%</p>  |
| <p>IV.37</p>  | <p>IV.49 13 %</p>  | <p>IV.49 30 %</p> |
| <p>IV.38</p>  | <p>IV.50 27 %</p>  <p>+ IV.51 34 %</p> | <p>IV.51 46 %</p>  |

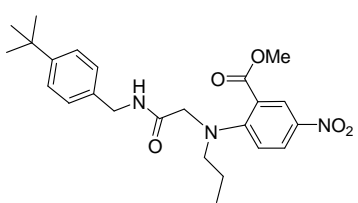
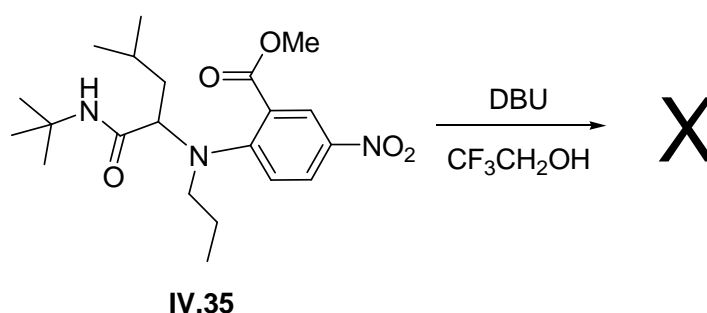
| | | |
|---|----------|----------|
| IV.39  | X | X |
|---|----------|----------|

Tableau 26 : Réactions de cyclisation

Les rendements observés pour la formation des deux familles de composés varient de médiocres à bons (25 à 50 % pour la formation d'isoquinolines, 20 à 60 % pour la formation d'isoindolines). Il est difficile d'avancer des explications quant aux différences de rendements, néanmoins on peut faire plusieurs remarques.

La présence de groupements encombrés sur l'adduit de Ugi-Smiles va gêner la cyclisation étant donné la gêne stérique qu'ils vont occasionner. La nature de l'isonitrile pour le couplage de Ugi-Smiles est tout particulièrement importante, malgré l'éloignement de cette entité du site du réarrangement de Smiles. La formation de la benzodiazépine est nécessaire pour que le réarrangement ait lieu. Nous pensons que le composé **IV.35** provenant du *tert*-butyl isonitrile ne réagisse pas dans ces conditions pour ces raisons.

Figure 181 : Pas de réaction avec le *tert*-butyl isonitrile comme partenaire de Ugi-Smiles

L'adduit **IV.32** provenant du cyclohexyl isonitrile permet uniquement la formation d'un cycle à sept chaîons, le réarrangement de Smiles n'ayant pas eu lieu. On peut supposer que le réarrangement de Smiles nécessiterait une conformation bien précise, afin que le doublet non liant du carbanion puisse interagir avec le cycle aromatique pour la formation de l'intermédiaire *spiro* [6,3]. Or la présence du gros groupement cyclohexyle implique une contrainte au niveau du cycle à sept chaîons, ce qui devrait empêcher le composé d'atteindre cette conformation.

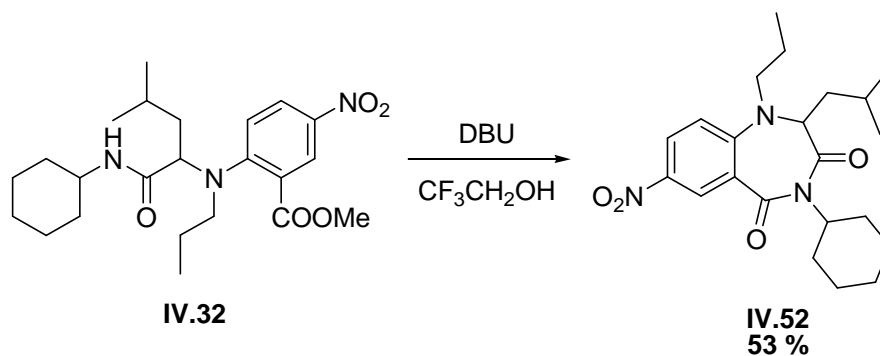


Figure 182 : Formation d'un cycle à sept chaîons avec le cyclohexyl isonitrile comme partenaire de Ugi-Smiles

Par contre, un adduit de Ugi-Smiles provenant d'un isonitrile peu encombré aliphatique réagit avec de bons rendements dans ces deux synthèses : le composé **IV.34** va ainsi donner les composés cycliques avec des rendements intéressants.

Le composé **IV.37** avec la *para*-chlorobenzylamine ne permet pas d'obtenir les composés bicycliques avec de bons rendements : l'isoquinoline **IV.49** est formée avec 13 % de rendement seulement, et l'utilisation de DBU dans le trifluoroéthanol ne permet pas d'observer la formation de l'isoindoline, mais uniquement de l'isoquinoline avec un rendement assez médiocre de 30 %.

Le composé **IV.38** provenant du propionaldéhyde s'avère assez réactif par rapport à son homologue issu de l'isovaléraldéhyde : dans les conditions optimisées pour la formation de produits cycliques à six chaîons, on observe la formation majoritaire (34 %) du composé cyclique à 5 chaîons, **IV.50**, ainsi que 27 % du composé à six chaîons **IV.51**.

Le composé **IV.39**, formé à partir de formaldéhyde, se dégrade dans les conditions réactionnelles étudiées. La présence de deux hydrogènes au niveau de la position peptidique pourrait permettre sa déprotonation une fois l'isoindoline formée et occasionner la formation de cétènes, ce qui pourrait expliquer la formation d'un mélange complexe de produits. Un ajustement des paramètres des conditions réactionnelles pour l'étude de la cyclisation et du réarrangement de Smiles sur ce composé serait nécessaire.

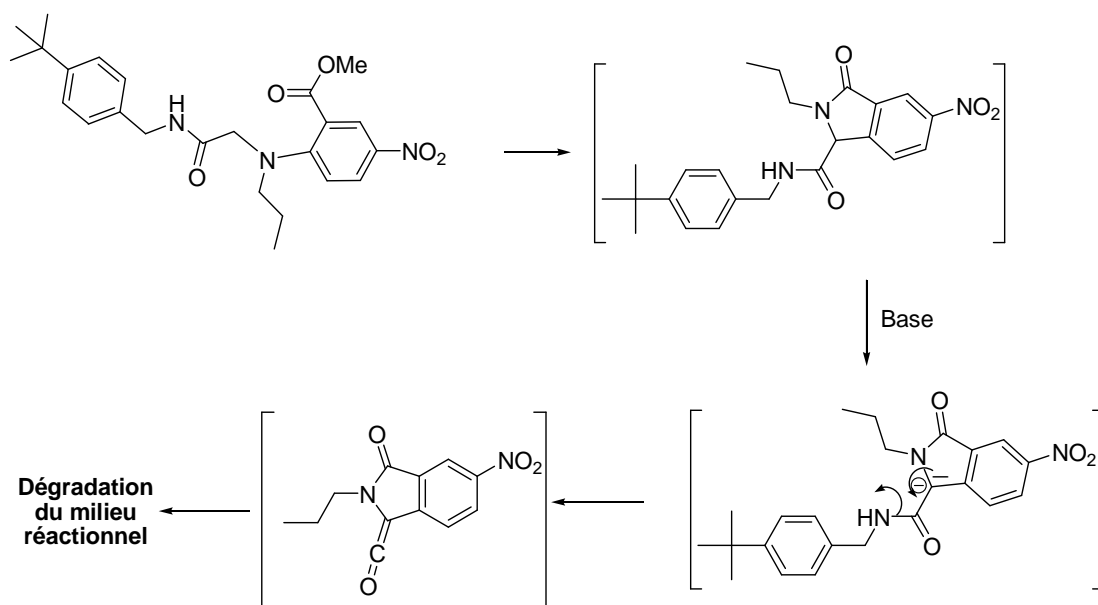


Figure 183 : Dégradation du milieu réactionnel avec IV.39

Nous avons ensuite cherché à étendre ce réarrangement de Smiles à d'autres adduits de Ugi-Smiles dont le cycle aromatique possède des hétéroatomes. En effet, le réarrangement de Smiles est également connu pour la migration d'hétérocycles azotés, même non activés.¹⁶¹

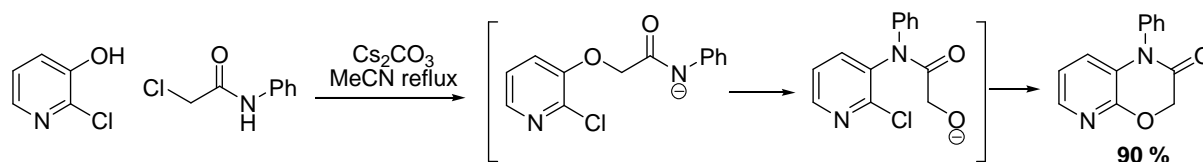


Figure 184 : Migration d'un groupement pyridyl

5. Avec des hétérocycles

a) avec une pyridine

L'acide 2-hydroxynicotinique peut, après estérification, réagir dans le couplage de Ugi-Smiles et fournit le composé **IV.54** avec un rendement de 35 %. Ce composé permet la cyclisation de l'amide sur l'ester. De plus, même s'il ne possède qu'un seul substituant électroattracteur, la présence de l'azote conjugué dans le cycle aromatique appauvrit le cycle en électrons, la densité électronique du

¹⁶¹ Cho S.D., Park Y.D., Kim J.J., Lee S.G., Ma C., Song S.Y., Joo W.H., Falck J.R., Shiro M., Shin D.S., Yoon Y.J., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7918-7920.

système π étant déplacée vers l'atome d'azote plus électro-négatif. Cela devrait donc rendre le système monosubstitué plus réactif vis-à-vis du réarrangement de Smiles.

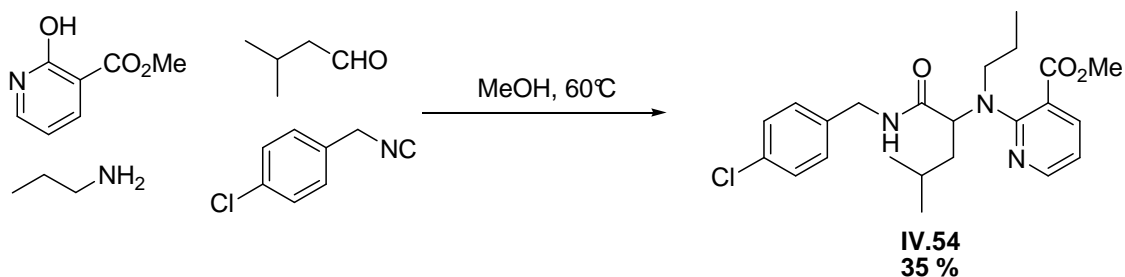


Figure 185 : Couplage de Ugi-Smiles avec le 2-hydroxynicotinate de méthyle

Ce composé a été placé dans les deux jeux de conditions opératoires précédents (DBU et THF, DBU et trifluoroéthanol). Avec le mélange DBU-THF, on n'observe pas de réaction. Par contre, dans le mélange DBU-trifluoroéthanol, on observe la formation d'un produit n'ayant pas subi un réarrangement de Smiles, mais plutôt provenant d'une dégradation de l'adduit de Ugi-Smiles.

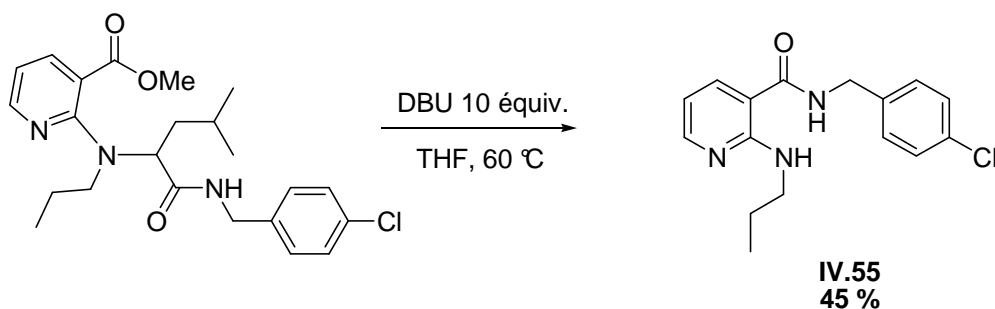


Figure 186 : Dégradation de IV.54

Le mécanisme suivant pourrait être envisageable : dans un premier temps a lieu la cyclisation de l'amide sur l'ester. Le réarrangement de Smiles n'ayant pas lieu (le groupement pyridine n'étant pas assez activé), on peut observer une attaque nucléophile soit du méthanolate libéré lors de la première étape, soit du trifluoroéthanolate présent dans le milieu. Cela permet soit de régénérer le réactif, soit de former un composé dont les fonctions amide et ester auraient « échangé » leurs positions. Enfin, il est envisageable d'éliminer la partie ester pour aboutir à la formation de **IV.55**.

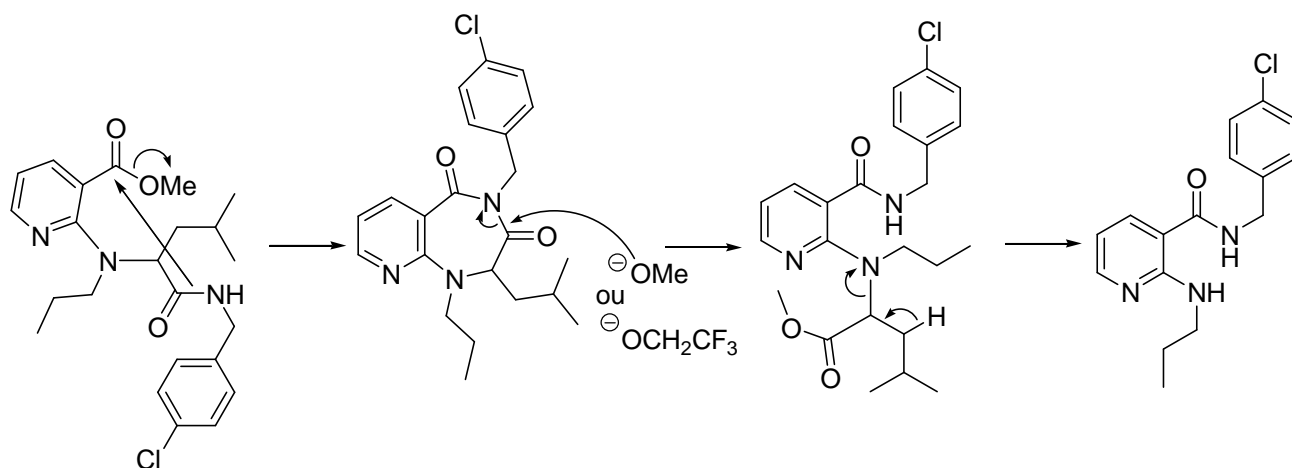


Figure 187 : Proposition de mécanisme

Le réarrangement de Smiles sur des adduits de Ugi-Smiles a également été testé sur des composés hétérocycliques ne pouvant pas permettre de cyclisation. Ainsi, un adduit de Ugi-Smiles a été synthétisé à partir de la 5-nitro-2-hydroxypyridine avec 50 % de rendement. Pourtant, ce produit ne réagit pas lorsqu'il est soumis aux conditions développées précédemment.

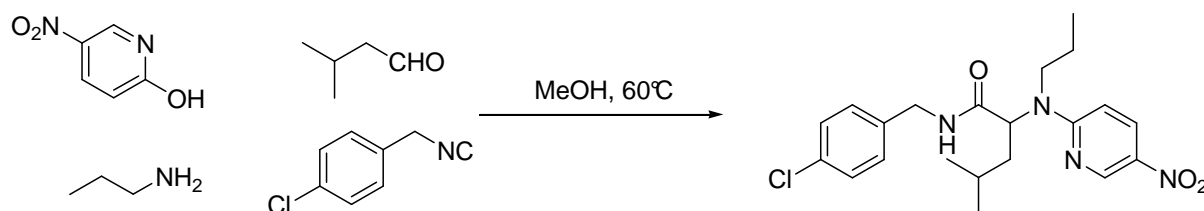


Figure 188 : Couplage de Ugi-Smiles avec la 5-nitro-2-hydroxypyridine

Le passage par un intermédiaire cyclique apparaît encore une fois comme nécessaire pour l'étape de réarrangement de Smiles. C'est pourquoi nous avons pensé à ajouter un acide de Lewis qui se complexerait entre l'amide et l'azote de la pyridine, pour « forcer » par chélation le repliement de la molécule dans une conformation similaire au cycle à sept chaînons précédent, ce qui favoriserait le réarrangement.

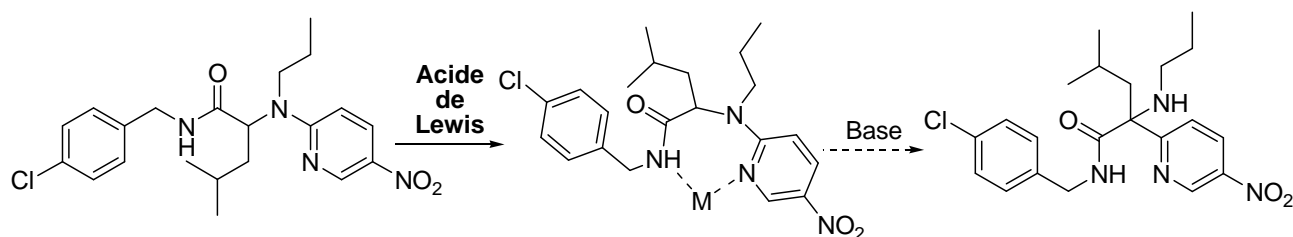


Figure 189 : Ajout d'un sel métallique avec un hétérocycle

Néanmoins, qu'on ajoute du triflate de cuivre, de zinc ou de scandium à l'adduit de Ugi-Smiles en présence d'un large excès de base dans le THF, on récupère à chaque fois le produit de départ, même après avoir chauffé plusieurs jours à 60°C.

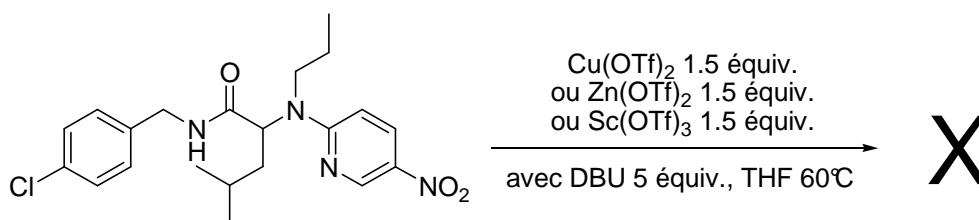


Figure 190 : Essais de réarrangement de Smiles avec des triflates métalliques

b) avec une pyrimidine

Des essais de réarrangement de Smiles ont également été menés avec des adduits de Ugi-Smiles provenant de dérivés de 2-hydroxypyrimidine. Ces produits ne permettent pas l'obtention de structure cyclique, et même avec l'utilisation d'acides de Lewis, le produit de départ ne réagit pas.

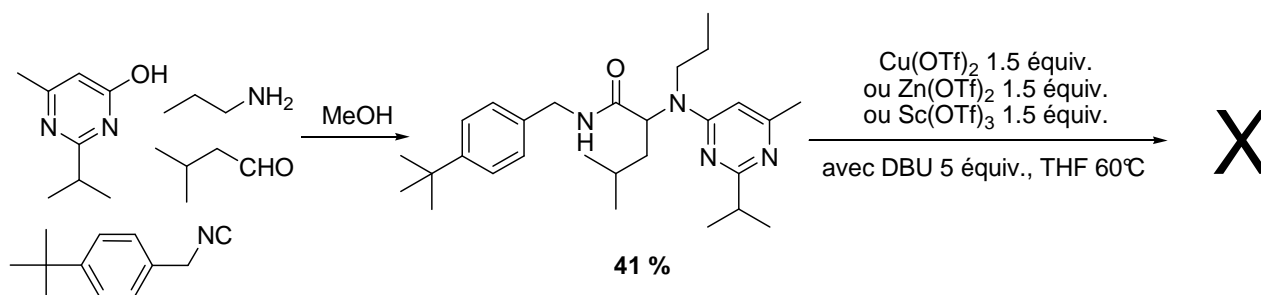


Figure 191 : Tentative de réarrangement de Smiles avec un dérivé de pyrimidine

Nous avons donc observé que le réarrangement de Smiles n'a pas lieu avec des composés hétérocycliques. Nous avons voulu étendre ce réarrangement de Smiles à d'autres composés que les adduits de Ugi-Smiles.

IV. REARRANGEMENT DE SMILES AVEC D'AUTRES COMPOSES

1. Avec des adduits de Passerini-Smiles

Les adduits de Passerini-Smiles issus du 4-nitrosalicylate de méthyle ont également été testés. Le réarrangement de Smiles étant possibles également avec des atomes d'oxygène, on peut s'attendre à la formation des composés analogues à ceux précédemment étudiés.

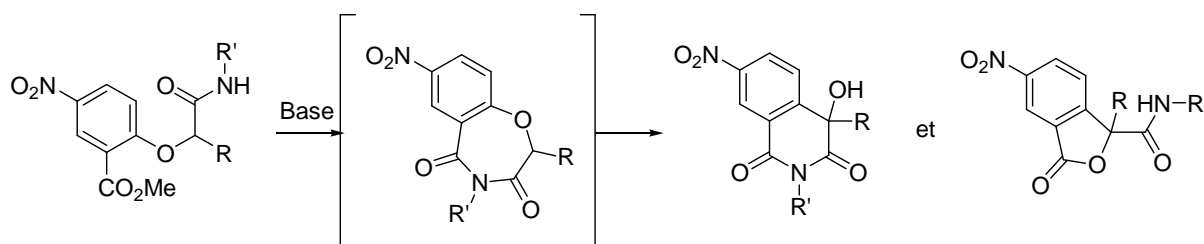


Figure 192 : Structures possibles après réarrangement de Smiles et cyclisation sur des adduits de Passerini-Smiles

La réaction de Passerini-Smiles ne fonctionnant pas avec le salicylate de méthyle, et uniquement avec le 2-nitrophénol, la synthèse du composé **IV.55** dans des conditions *one-pot* (même avec un rendement faible) est déjà en elle-même un point positif.

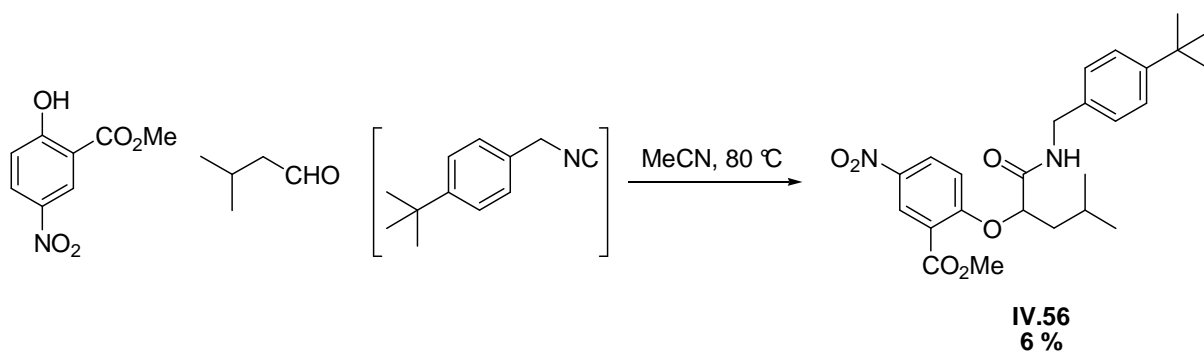


Figure 193 : Réaction de Passerini-Smiles avec le 4-nitrosalicylate de méthyle

Un traitement basique (DBU, trifluoroéthanol) de ce composé a permis d'isoler un composé **IV.56**. Ce composé n'est pas le produit ayant subi un réarrangement de Smiles. On observe le départ de la partie centrale de l'adduit de Passerini-Smiles, provenant de l'aldéhyde.

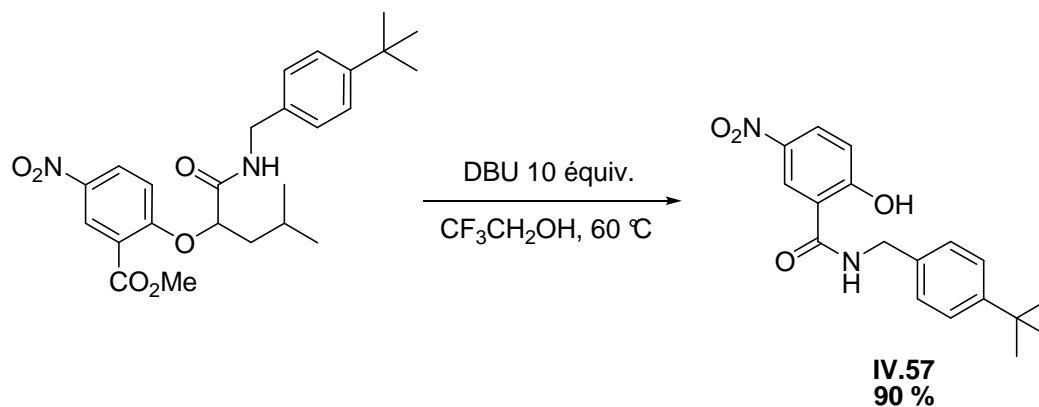


Figure 194 : Essais de r\u00e9arrangement de Smiles avec un adduit de Passerini-Smiles

On peut supposer un m\u00e9canisme similaire \u00e0 celui observ\u00e9 pr\u00e9c\u00e9demment avec des compos\u00e9s h\u00e9t\u00e9rocycliques.

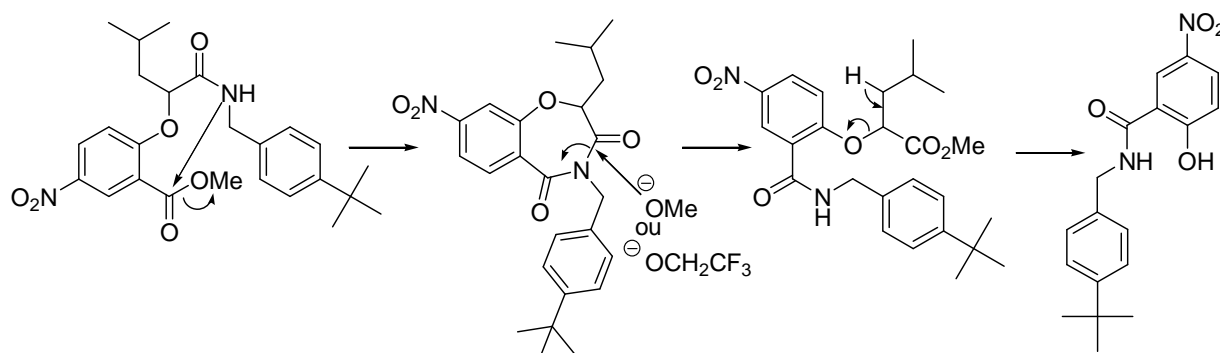


Figure 195 : M\u00e9canisme propos\u00e9 pour la formation de IV.57

Au cours de notre \u00e9tude, la formation d'un interm\u00e9diaire cyclique s'est av\u00e9r\u00e9e d\u00e9terminante pour le bon d\u00e9roulement du r\u00e9arrangement de Smiles. Nous concentrant sur ce r\u00e9arrangement, nous avons voulu \u00e9tendre cette r\u00e9action \u00e0 d'autres structures cycliques, qui pr\u00e9senteraient des similarit\u00e9s conformationnelles avec les interm\u00e9diaires benzo[1,4]diaz\u00e9pine-3,5-diones. Nous avons donc fait appel \u00e0 des compos\u00e9s dont les m\u00e9thodologies de synth\u00e8se ont d\u00e9j\u00e0 \u00e9t\u00e9 \u00e9tudi\u00e9es au laboratoire.

2. Avec des composés cycliques

a) avec des quinoxalines

Nous avons étudié un composé qui présente un cycle à six chaînons accolé à un cycle aromatique pauvre en électrons, afin d'étudier la possibilité de former l'intermédiaire *spiro* bicyclique lors du réarrangement de Truce-Smiles avec d'autres tailles de cycle. Une réaction développée au laboratoire permet la synthèse de quinoxalinones à partir d'une réaction de N-arylation d'amide intramoléculaire sur un adduit de Ugi-Smiles présentant un phénol halogéné, en présence d'iodure de cuivre en quantité catalytique.

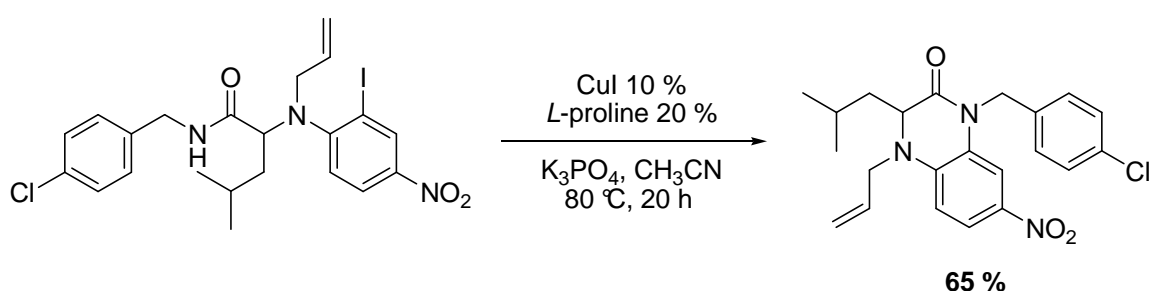


Figure 196 : Synthèse de quinoxalines

De tels composés présentent une structure cyclique assez semblable aux composés étudiés précédemment, le cycle à sept chaînons étant remplacé par un cycle à 6 chaînons. Lorsque de tels composés sont soumis aux conditions basiques étudiées précédemment, on n'observe pas de réarrangement, l'adduit de Ugi-Smiles ne réagissant pas dans ces conditions expérimentales. On peut supposer que la conformation du cycle à 6 chaînons est trop différente de celle à 7 chaînons pour permettre le réarrangement de Smiles.

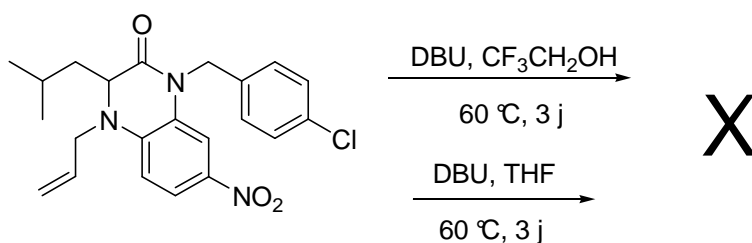


Figure 197 : Essais de réarrangement de Smiles avec une quinoxaline

b) avec des benzodiazépinones

Nous avons ensuite cherché à nous rapprocher des structures cycliques à 7 chaînons semblables aux intermédiaires de la réaction précédemment étudiée. Nous avons donc étudié la formation d'un cycle à sept chaînons à partir d'adduits de Ugi-Smiles provenant de bases de Mannich.

Des bases de Mannich obtenues avec la *N*-benzylpipérazine et des aldéhydes aromatiques peuvent générer des *ortho*-méthylène quinones, par élimination du système pipérazine sous forme de sels d'ammonium.¹⁶² Elles peuvent être piégées par des nucléophiles comme les indoles ou les dicétones. Ces intermédiaires peuvent également être piégés par des réactions de cycloaddition [4+1] en présence d'isonitriles.

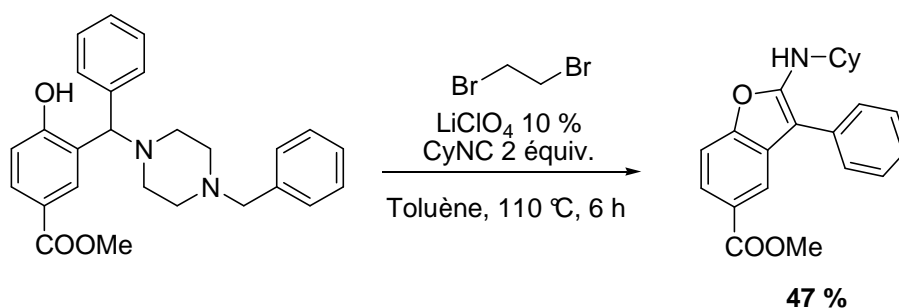


Figure 198 : Synthèse de benzofuranes à partir de bases de Mannich

Il a été montré que des adduits de Mannich provenant d'un nitrophénol peuvent réagir dans le couplage de Ugi-Smiles avec de bons rendements.

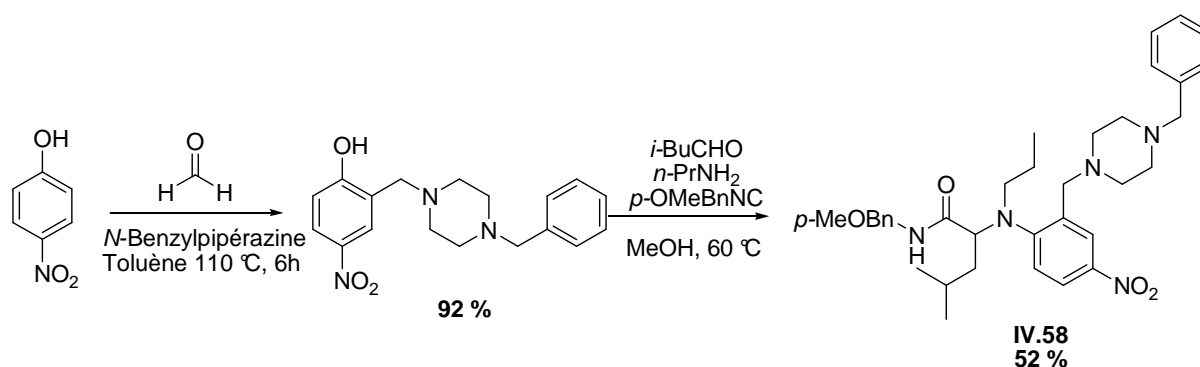


Figure 199 : Utilisation de bases de Mannich dans le couplage de Ugi-Smiles

¹⁶² El Kaim L., Grimaud L., Oble J. *Org. Bio. Mol.* **2006**, *4*, 3410-3413.

Nous avons ici utilisé les conditions alkylantes développées ci-dessus pour les adduits de Mannich simples (1,2-dibromoéthane dans le toluène à 110 °C, en présence de perchlorate de lithium), et les avons appliquées aux adduits de Ugi-Smiles provenant des bases de Mannich. Nous avons ainsi abouti à une nouvelle synthèse originale de benzodiazépinones.¹⁶³

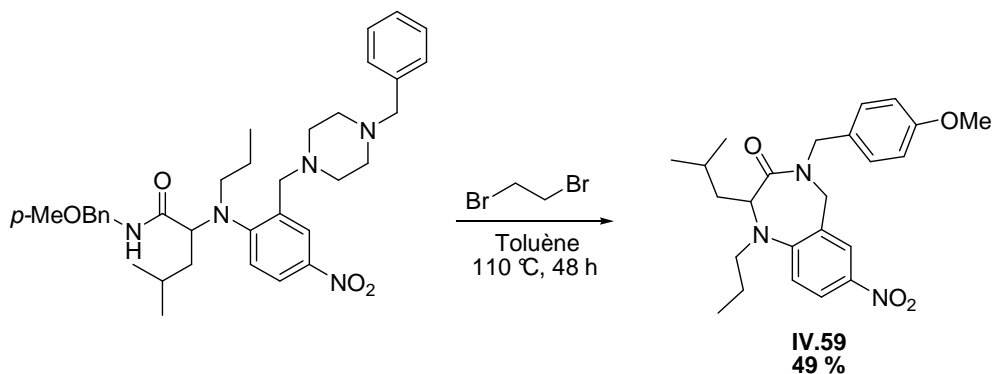


Figure 200 : Synthèse de benzodiazépinone IV.63

Ce composé a été soumis aux conditions basiques précédentes (DBU / trifluoroéthanol et DBU / THF), mais il n'a pas réagi dans ces conditions. Pour expliquer ce manque de réactivité par rapport aux adduits de Ugi-Smiles précédemment étudiés, on peut supposer que la présence d'un seul groupement attracteur n'est pas suffisant pour donner lieu au réarrangement de Smiles.

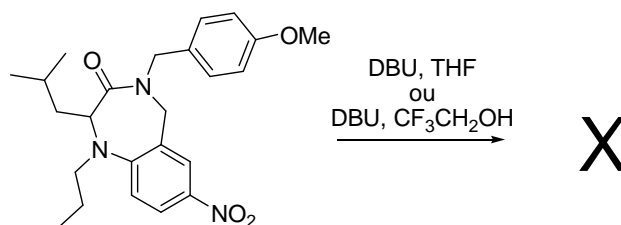


Figure 201 : Essais de réarrangement de Smiles avec IV.58

Nous avons donc voulu réaliser une séquence réactionnelle semblable avec un composé présentant deux groupements nitro. Mais la formation de la base de Mannich à partir de ce composé n'a pas été possible compte tenu de la forte désactivation du noyau aromatique.

¹⁶³ Cette cyclisation n'ayant pas encore été étudiée, une étude plus approfondie est prévue ultérieurement.

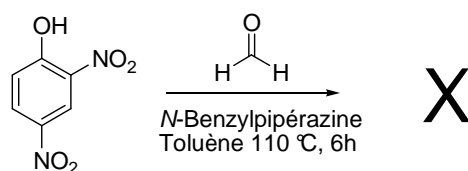


Figure 202 : Essai de réaction de Mannich avec le 2,4-dinitrophénol

La nitration de la base de Mannich précédemment obtenue offrirait une autre voie d'accès à ce composé. Pour l'heure, cette réaction n'a pas encore été possible, malgré plusieurs essais de nitration.

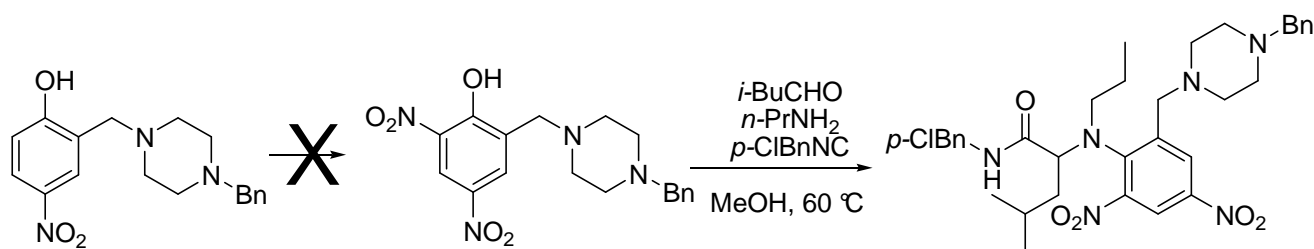


Figure 203 : Réaction de Ugi-Smiles avec une base de Mannich ayant subi une nitration

CONCLUSION

A partir de la réaction de Ugi-Smiles et d'un nitrophénol présentant un groupement ester en position ortho par rapport au groupement hydroxy, nous avons accès à deux grandes familles de composés, les isoindolines et les isoquinolines, à partir d'un même substrat, grâce à l'utilisation de deux solvants différents.

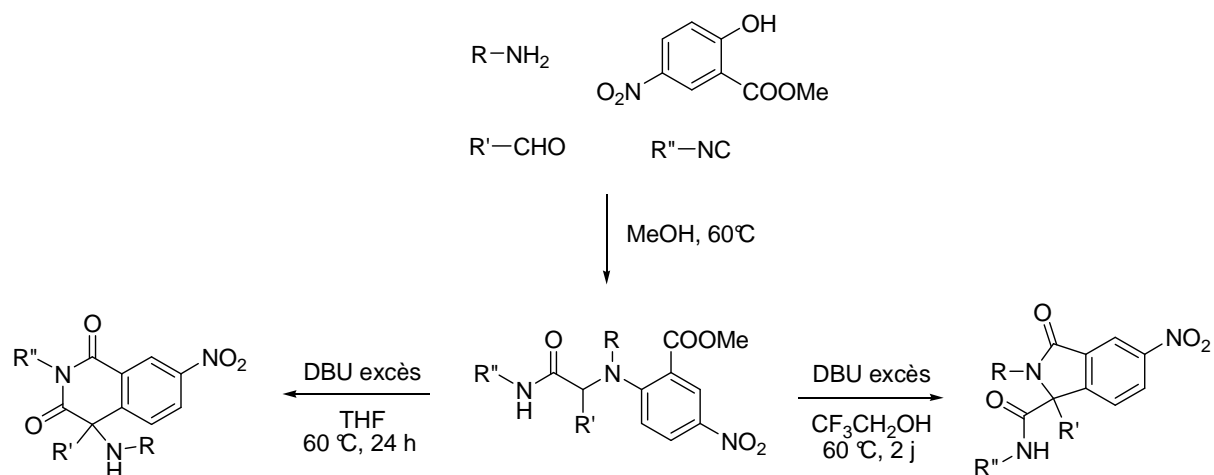


Figure 204 : Synthèse d'isoindolines et d'isoquinolines

Au vu de ces expériences, on peut faire les deux remarques suivantes : d'une part, la structure cyclique apparaît comme très importante pour le réarrangement de Smiles à trois atomes, un cycle à sept chaîons permettant sûrement d'atteindre la bonne conformation géographique pour le positionnement des atomes concernés. D'autre part, le cycle aromatique siège du réarrangement de Smiles doit être très fortement activé.

Au cours de notre étude, nous avons été amenés à décrire une synthèse originale de benzodiazépinones à partir d'*ortho*-méthylène quinones générées *in situ*.

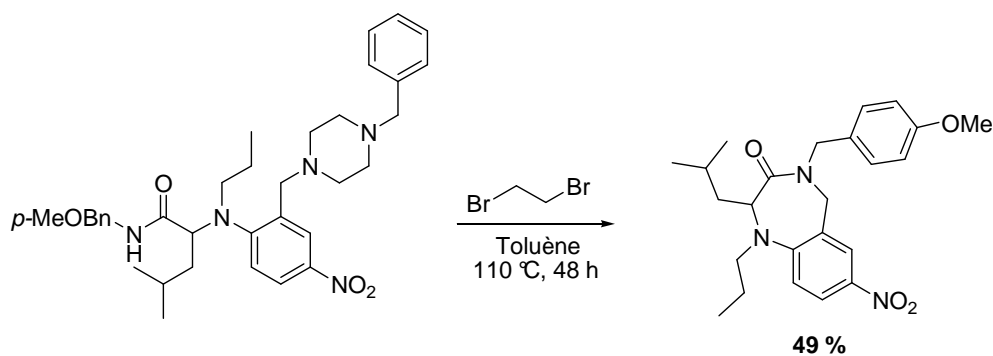
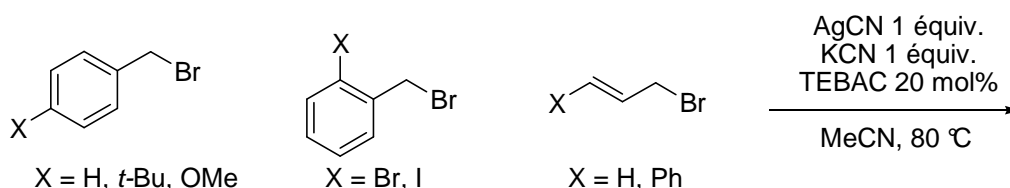


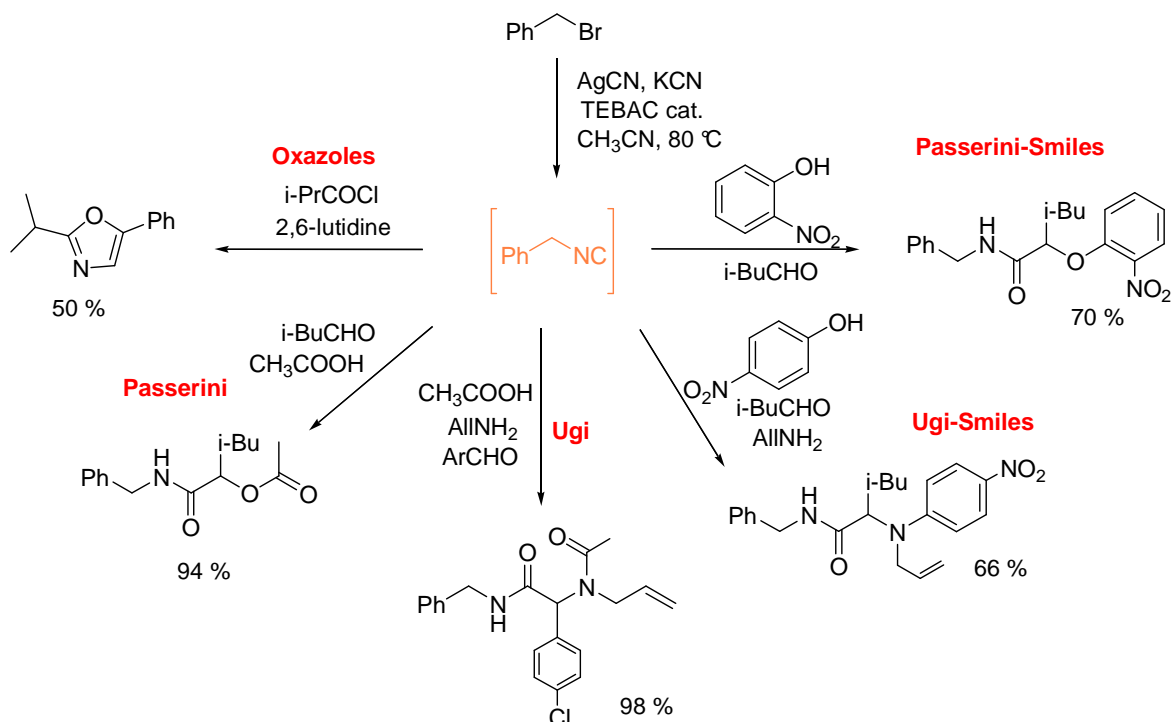
Figure 205 : Synthèse de benzodiazépinone

CONCLUSION GENERALE

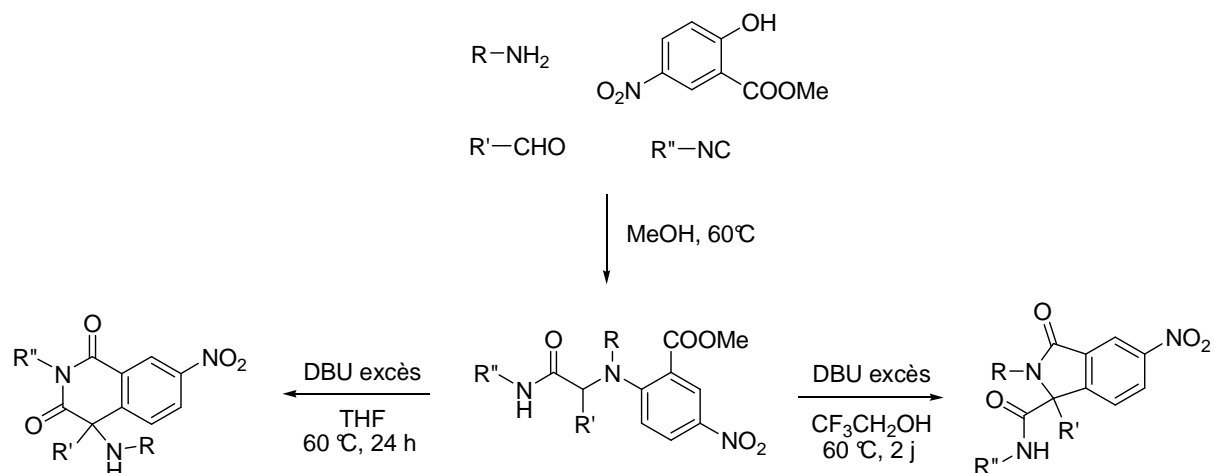
Au cours de ces travaux, nous avons mis au point une synthèse efficace d'isonitriles benzyliques et allyliques. Les bromures de benzyle et d'allyle correspondants réagissent ainsi de manière efficace avec des quantités stœchiométriques de cyanure d'argent et de cyanure de potassium, en présence d'une quantité catalytique de catalyseur de transfert de phase.



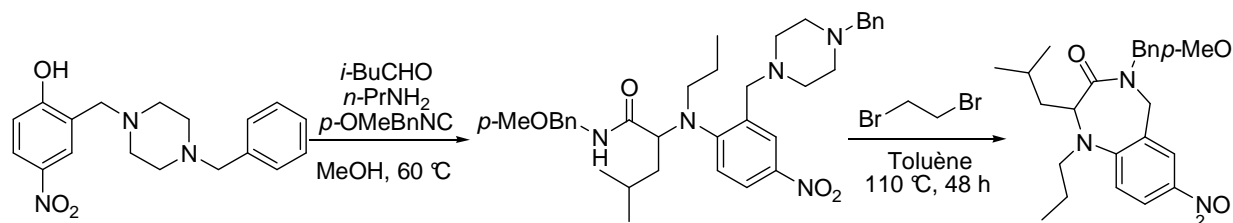
Cette r\u00e9action pr\u00e9sente un avantage majeur face aux autres synth\u00e8ses d'isonitriles : elle est compatible avec de nombreuses r\u00e9actions, multi-composants ou non, men\u00e9es dans le m\u00eame pot. Une synth\u00e8se d'oxazoles pr\u00e9c\u00e9demment \u00e9tudi\u00e9e a ainsi pu \u00eatre d\u00e9velopp\u00e9e \u00e0 partir des isonitriles form\u00e9s *in situ*. Il a \u00e9galement \u00e9t\u00e9 possible de r\u00e9aliser des couplages multi-composants tels que les r\u00e9actions de Ugi et de Passerini, ainsi que leurs variantes : les couplages de Ugi-Smiles et Passerini-Smiles d\u00e9velopp\u00e9s au laboratoire, la synth\u00e8se de t\u00e9trazoles par r\u00e9action de Ugi avec le trim\u00e9thylsilyl azide, la r\u00e9action de Bienaym\u00e9-Groebke-Blackburn ...



Parallèlement à ces travaux, nous avons développé une nouvelle post-condensation associée aux adduits de Ugi-Smiles permettant de générer, selon les conditions expérimentales choisies, des isoquinolines et des isoindolines. Cette séquence réactionnelle met en jeu un réarrangement de Truce-Smiles à trois composants ainsi qu'une cyclisation.



Au cours de cette étude, une nouvelle synthèse de composés de type benzodiazépine a été décrite, à partir d'adduits de Ugi-Smiles *via* des *ortho*-méthylène quinones.



Ces travaux de thèse ont permis de démontrer tout le potentiel des isonitriles dans les synthèses organiques et notamment hétérocycliques. Jusqu'alors décriés pour leur odeur « rappelant [l'odeur] à la fois de l'artichaut et du phosphore », ces composés mériteraient, grâce au développement de cette synthèse efficace, inodore et compatible avec de nombreux réactifs, de devenir une classe de composés usuels et utiles à tout chimiste, au même titre qu'un aldéhyde ou un chlorure d'acide.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ Lieke W. *Annal. der Chem. und Pharm.* **1859**, *3*, 316-321.
- ² 'Es besitzt einen penetranten, höchst unangenehmen Geruch ; das Öffnen eines Gefäßes mit Cyanallyl reicht hin, die Luft eines Zimmers mehrere Tage lang zu verpesten, weshalb alle Arbeiten mit demselben im Freien vorgenommen werden müssen.' [*ce composé*] possède une odeur pénétrante, hautement désagréable. L'ouverture d'un flacon contenant de l'isonitrile allylique suffit pour empester l'air dans la pièce pendant plusieurs jours, c'est pourquoi tous les manipulateurs doivent travailler à l'air libre.
- ³ 'Zu weiteren Versuchen hatte ich kein Material mehr, und es war mir nicht möglich, neue Mengen Cyanallyl darzustellen, weil von allen Seiten aus der Nachbarschaft des Laboratoriums Klagen über Gestank einliefen.' *Je n'avais plus de produit pour réaliser des analyses complémentaires, et je ne pouvais pas synthétiser à nouveau de l'isonitrile allylique, car tous les voisins du laboratoire se plaignaient de l'odeur.*
- ⁴ Gautier A. *Liebigs Ann. Chem.*, **1867**, *142*, 289-294. Gautier A. *Liebigs Ann. Chem.*, **1868**, *146*, 119-124. Gautier A. *Liebigs Ann. Chem.*, **1869**, *149*, 29-35 et 155-161. Gautier A. *Liebigs Ann. Chem.*, **1869**, *151*, 239-244. Gautier A. *Ann. Chimie*, **1869**, *17*, 103 et 203.
- ⁵ A l'exception de la réaction de Passerini publiée en 1921.
- ⁶ Periasamy M.P., Walborski H.M. *Organic Prep. and Proc. Int.* **1979**, *11*, 293-311. Ugi I., Fetzer U., Eholzer U., Knupfer H., Offerman K., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 472-484. Ugi I. *Isonitrile Chemistry* Academic Press, New York, 1971.
- ⁷ Hofmann A.W. *C.R. hebd. Séances Acad. Sci.* **1867**, *65*, 484. Hofmann A.W. *Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *144*, 114-120. Hofmann A.W. *Liebigs Ann. Chem.* **1868**, *146*, 107-119.
- ⁸ Makosza M., Wawrzyniewicz M. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4659-4662. Starks C.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 195-199. Weber W. P., Gokel G. W. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 1637-1640. Weber W. P., Gokel G. W., Ugi I. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1972**, *11*, 530-531.
- ⁹ Shingaki, T. Takebayashi, M. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1963**, *36*, 617-617.
- ¹⁰ Hofmann A.W. *C.R. Acad. Sci.* *65*, **1867**, 484. *Organic Syntheses*, **1988**, *Coll. Vol. 6*, 232, **1976**, 55, 96.
- ¹¹ Krapcho, A.P. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1089-1090.
- ¹² Niznik G.E., Morrison W.H., Walborsky H.M. *Org. Syn.*, **1971**, *51*, 31-39.
- ¹³ Ugi, I. Betz, W. Fetzer, U. Offermann, K. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2814-2816.
- ¹⁴ Ugi, I. Meyr, R. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 239-248.
- ¹⁵ Ingold C.K. *J. Chem. Soc.* **1924**, 125, 87-102. Hertler W., Corey E. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1221-1222.
- ¹⁶ Porcheddu A., Giacomelli G., Salaris M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2361-2363.
- ¹⁷ Atkins G.M., Burgess E.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4744-4745. Creedon S.M., Crowley H.K., Mc Carthy D.G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1015-1017. Khapli S., Dey S., Mal D. *J. Ind. Inst. Sci.* **2001**, *81*, 461-476.
- ¹⁸ Zhu J., Wu X., Danishefsky S.J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 577-579.
- ¹⁹ Lindemann H., Wiegrebe L., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1930**, *63*, 1650-1657.
- ²⁰ Tumanov V.V., Tishkov A.A., Mayr H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 3563-3566.
- ²¹ Dömling A., Ugi I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210. El Kaim L., Grimaud L. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *65*, 2153-2171.
- ²² Nef J.U., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *280*, 291-342.
- ²³ El Kaim L., Grimaud L., Wagschal S. *Synlett*, **2009**, 1315-1318.
- ²⁴ Periasamy M.P., Walborsky H.M. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 611-618.
- ²⁵ Schröder R., Schöllkopf U., Blume E., Hoppe I. *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, *3*, 533-546.
- ²⁶ Van Leusen A.M., Hogenboom B.E., Siderius H. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *23*, 2369-2372.
- ²⁷ Elders N., Schmitz R.F., de Kanter F.J.J., Ruitjer E., Groen M.B., Orru R.V.A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6135-6142. Elders N., Ruitjer E., de Kanter F.J.J., Groen M.B., Orru R.V.A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4961-4973.
- ²⁸ Shaw D. H., Pritchard H. *Can. J. Chem.* **1967**, *45*, 2749-2754.
- ²⁹ Saegusa T., Kobayashi S., Yoshihiko I., Yasuda N. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4182-4182. Saegusa T., Ito Y., Yasuda N., Hotaka T. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 4238-4240.

- ³⁰ Bachi M.D., Balanov A., Bar-Ner N., *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7752-7758. Curran D.P., Liu H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2127-2132. Curran D.P., Liu H., Josien H., Ko S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11385-11404.
- ³¹ Nanni D., Pareschi P., Rizzoli C., Sgarabotto P., Tundo A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9045-9062. Leardini R., Nanni D., Zanardi G. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2763-2772.
- ³² Barton D.H.R., Bringmann G., Lamotte G., Hay-Motherwell R.S., Motherwell W.B. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *24*, 2291. Barton D.H.R., Bringmann G., Lamotte G., Motherwell W.B., Hay-Motherwell R.S., Porter A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 2657-2664. Barton D.H.R., Zard S.Z. *Pure & Appl. Chem.*, **1986**, *58*, 675-684.
- ³³ Stork G., Sher P.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6765-6766. Stork G., Sher P.M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 303-304.
- ³⁴ Ito Y., Kato H., Saegusa T. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 743-745. Oshita M., Yamashita K., Tobisu M., Chatani N. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 761-766. Chatani N., Oshita M., Tobisu M., Ishii Y., Murai S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 7812-7813.
- ³⁵ Fontaine P., Masson G., Zhu J. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1555-1558. Premier exemple de cycloaddition avec un azadiène : Marchand E., Morel G., Sinbadhit S. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *7*, 1729-1738.
- ³⁶ Nair V., Rajesh C., Vinod A.U., Bindu S., Sreekanth A.R., Mathen J.S., Balagopal L. *Acc. Chem. Res.*, **2003**, *36*, 899-907.
- ³⁷ Ugi I., Werner B., Dömling A. *Molecules*, **2003**, *8*, 53-66.
- ³⁸ Ugi I., Dömling A., Hörl W., *Endeavour*, **1994**, *18*, 115-122. Dömling A., Ugi I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 563-564. Elders N., van der Born D., Hendrickx L., Timmer B., Krause A., Janssen E., de Kanter F., Ruijter E., Orru R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5856-5859.
- ³⁹ Passerini M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126-129. Revue récente : Banfi L. *Org. React.* **2005**, *65*, 1-140.
- ⁴⁰ Dinh T.Q., Armstrong R.W. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8118-8119.
- ⁴¹ Ugi I., Meyr R. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2229-2233.
- ⁴² Mumm O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 886-893. Le réarrangement initial de Mumm est le suivant :
-
- ⁴³ Passerini M. *Gazz. Chim. Ital.* **1923**, *53*, 331.
- ⁴⁴ Brioché J., Masson G., Zhu J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1432-1435.
- ⁴⁵ Revue récente : Dömling A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17-89.
- ⁴⁶ L'imine est plus électrophile que le composé carbonylé seul ; on observe donc rarement la présence de sous-produit de la réaction de Passerini mélangé au produit de Ugi.
- ⁴⁷ Hanusch-Compa C., Ugi I. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2725-2728. Short K.M., Mjalli A.M.M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 359-362.
- ⁴⁸ Dömling A., Starnecker M., Ugi I., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2238-2239.
- ⁴⁹ Maison W., Lützen A., Kosten M., Schlemminger I., Wetscherhoff O., Saak W., Martens J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1867-1873.
- ⁵⁰ Gedey S., Van der Eycken J., Fülöp F., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1967-1969.
- ⁵¹ McFarland J.W. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2179-2181. Kreutzkamp N., Lämmerhirt K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 372-373.
- ⁵² Hagedorn I., Eholzer U. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 936-940. Carofoglio T., Floriani C., Chiesi-Villa A., Guastini C. *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 4417-4419.
- ⁵³ Ugi I., Steinbrückner C. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2802-2814.
- ⁵⁴ Heck S., Dömling A. *Synlett* **2000**, 424-426. Jagodziński T.S. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 197-228.
- ⁵⁵ Spatz J.H., Bach T., Umkehrer M., Bardin J., Ross G., Burdack C., Kolb J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 9030-9034.
- ⁵⁶ Passerini M. *Gazz. Chim. Ital.* **1924**, *54*, 529-540.
- ⁵⁷ Ugi I., Meyr R. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2229-2233.
- ⁵⁸ Nixey T., Hulme C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6833-6835.
- ⁵⁹ Ugi I. *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 9-22. Ugi I., Rosendahl F.K., Bodesheim F. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 666, 54-61. Ugi I., Offerman K. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 2276-2281.
- ⁶⁰ Bienaymé H., Bouzid K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2234-2237
- ⁶¹ Groebke K., Weber L., Mehlin F. *Synlett* **1998**, 661-663.

- ⁶² Blackburn C., Guan B., Fleming P., Shiosaki K., Tsai S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3635-3638.
- ⁶³ Ireland S.M., Tye H., Whittaker M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4369-4371.
- ⁶⁴ Parchinsky V.Z., Koleda V.V. Schuvalova O., Kravchenko D.V., Krasavin M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6891-6894. Huang Y., Hu X., Shen D., Chen Y. *Mol. Divers.* **2007**, *11*, 73-80.
- ⁶⁵ Mandair G., Light M., Russell A., Hursthouse M., Bradley M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4267-4269.
- ⁶⁶ Parchinsky V.Z., Schuvalova O., Ushakova O., Kravchenko D.V., Krasavin M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 947-951.
- ⁶⁷ Carballares S., Cifuentes M.M., Stephenson G.A. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 2041-2045.
- ⁶⁸ Parchinsky V.Z., Koleda V.V. Schuvalova O., Kravchenko D.V., Krasavin M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6891-6894.
- ⁶⁹ Adib M., Mahdavi M., Noghani M.A., Mirzaei P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7263-7265.
- ⁷⁰ Shaabani A., Soleimani E., Maleki A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3031-3034.
- ⁷¹ Varma R.S., Kumar D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7665-7669.
- ⁷² Chen J.J., Golebiowski A. McClenaghan J., Klopfenstein S.R., West L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2269-2271.
- ⁷³ Shaabani A., Rezazadeh F., Soleimani E. *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 931-933.
- ⁷⁴ Bonne D., Dekhane M., Zhu J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 2485-2488. Janvier P., Sun X., Bienaymé H., Zhu J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2560-2567.
- ⁷⁵ El Kaïm L., Grimaud L., Oble J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 7165-7169. El Kaïm L., Gizolme M., Grimaud L., Oble J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4169-4180.
- ⁷⁶ El Kaim L., Gizolme M., Grimaud L., Oble J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4019-4021. Barthelon A., El Kaim L., Gizolme M., Grimaud L. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *35*, 5974-5987. Barthelon A., Dos Santos A., El Kaim L., Grimaud L. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3208-3211.
- ⁷⁷ El Kaim L., Gizolme M., Grimaud L. *Synlett*, **2007**, *2*, 227-231.
- ⁷⁸ Marcos C.F., Marcaccini S., Pepino R., Polo C., Torroba T. *Synthesis* **2003**, 691-694.
- ⁷⁹ Huang X., Xu J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8859-8861. Paulvannan K. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 1851-1854
- ⁸⁰ Liu H., Dömling A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6895-6898. El Kaim L., Gageat M., Gaultier L., Grimaud L. *Synlett* **2007**, *3*, 500-503.
- ⁸¹ Beck B., Picard A., Herdtweck E., Dömling A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 39-42.
- ⁸² El Kaim L., Gizzi M., Grimaud M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3417-3419.
- ⁸³ El Kaim L., Gizzi M., Grimaud L., Oble J. *Heterocycles* **2007**, *73*, 503-517.
- ⁸⁴ El Kaim L., Grimaud L., Oble J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5835-5838.
- ⁸⁵ Scheuer, P.J. *Accounts of Chemical Research* **1992**, *25*, 433-439.
- ⁸⁶ Elle a été isolée de *penicillium notatum* en 1950 : Rothe R. *Pharmazie* **1950**, *5*, 190.
- ⁸⁷ Millich F. *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 101-113.
- ⁸⁸ Hofmann A.W. *Chem. Ber.* **1870**, *3*, 761-772. Weith W. *Chem. Ber.* **1873**, *6*, 210-214. Lorenz D.H., Becker E.I. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1707-1708
- ⁸⁹ Mukaiyama T., Yokota Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1965**, *38*, 858-859. Baldwin J.E. Bottaro J.C., Riordan P.D., Derome A.E. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1982**, 942-943. Baldwin J.E., Derome A.E. Riordan P.D. *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 2989-2994.
- ⁹⁰ Guirado A., Zapata A., Gómez J.L., Trabalón L., Gálvez J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9631-9640. Guirado A. Zapata A. Fenor *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4779-4782.
- ⁹¹ Petrov K.A., Nejmyseva A.A., *Zh. Obshch. Khim.* **1959**, *29*, 2165.
- ⁹² Ugi I., Rosendahl F.K., *unpublished work*
- ⁹³ Höfle G., Lange B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, *15*, 113-114. Hess U., Brosig H. Fehlhammer W.P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5539-5542.
- ⁹⁴ Pirrung M.C., Ghorai S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11772-11773. Pirrung M.C., Ghorai S. Ibarra-Rivera T.R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4110-4117. Whitney S.E., Rickborn B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3058-3063.
- ⁹⁵ Higashino T. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1961**, *9*, 635-640.
- ⁹⁶ Madelung W., Tencer M. *Ber. Dtsch. chem.. Ges.* **1915**, *48*, 953-955.
- ⁹⁷ Gollnick K., Koegler S., Maurer D. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 229-234.
- ⁹⁸ Müller E. Narr B. Z. *Naturforsch. 16 B* **1961**, 845. Bünnett J.F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *1*, 225-235.

- ⁹⁹ Mukaijama T., Tonooka K., Inoue K. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2202-2206.
- ¹⁰⁰ Ingold C.K. *J. Chem. Soc. (London)*, **1924**, 125, 87-102. Farrow M.D., Ingold C.K., *J. Chem. Soc. (London)* **1924**, 125, 2543-2554. Burkhardt G.N., Lapworth A., Robinson E.B. *J. Chem. Soc. (London)* **1925**, 127, 2234-2236.
- ¹⁰¹ Bienaymé H. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 4255-4258.
- ¹⁰² Dömling A., Beck B., Fuchs T., Yazbak A. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 872-880.
- ¹⁰³ Housseman C., Zhu J. *Synlett* **2006**, *11*, 1777-1779.
- ¹⁰⁴ Tempest P.A., Brown D., Armstrong R.W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 6, 640-642.
- ¹⁰⁵ Austad T., Songstad J., Stangeland L.J. *Acta Chem. Scand.*, **1971**, *25*, 2327-2336.
- ¹⁰⁶ Friedman L., Shechter H. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 877-879.
- ¹⁰⁷ Otsuka S., Mori K., Yamagami K. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4170-4174.
- ¹⁰⁸ Gautier A. *Liebigs Ann. Chem.*, **1867**, *142*, 289-294. Gautier A. *Liebigs Ann. Chem.*, **1868**, *146*, 119-124. Gautier A. *Liebigs Ann. Chem.*, **1869**, *149*, 29-35 et 155-161. Gautier A. *Liebigs Ann. Chem.*, **1869**, *151*, 239-244. Gautier A. *Ann. Chimie*, **1869**, *17*, 103 et 203.
- ¹⁰⁹ Jackson H.L., Mc Kusick B.C. *Org. Synth. coll. Vol. IV*, **1963**, *4*, 438-440.
- ¹¹⁰ Wade J. *J. Chem. Soc. (London)* **1902**, *81*, 1596-1619.
- ¹¹¹ Carretero J.C., García Ruano J.L. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 3381-3384. Höfle G., Lange B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 727-728.
- ¹¹² Guillemard M.H., *Ann. Chimie*, **1908**, *14*, 311. Hartley E.G.J. *J. Chem. Soc. (London)*, **1928**, 780-782.
- ¹¹³ Imi K., Yanagihara N., Utimoto K. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 1013-1016. Gassman P.G., Guggenheim T.L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 5849-5850.
- ¹¹⁴ Kitano Y., Nogata Y., Matsumara K., Yoshimura E., Chiba K., Tada M., Sakaguchi I. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 9969-9973. Kitano Y., Chiba K., Tada M. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 1911-1912.
- ¹¹⁵ Kitano Y., Chiba K., Tada M., *Synlett*, **1999**, *3*, 288-290. Kitano Y., Manoda T., Miura T., Chiba K., Tada M. *Synthesis*, **2006**, *3*, 405-410.
- ¹¹⁶ Masutani K., Minowa T., Mukaiyama T. *Chemistry Letters* **2005**, *34*, 1124-1125. Mukaiyama T., Yamabe H. *Chemistry Letters*, **2007**, *36*, 2-7.
- ¹¹⁷ Songstad J., Stangeland L.J., Austad T. *Acta Chem. Scand.* **1970**, *24*, 355-356. Austad T., Songstad J., Stangeland L.J. *Acta Chem. Scand.* **1971**, *25*, 2327-2336.
- ¹¹⁸ Engemyr L.B., Martinsen A., Songstad J. *Acta Chem. Scand.* **1974**, *28*, 255-266.
- ¹¹⁹ Ugi I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1965**, *6*, 472-484. et références.
- ¹²⁰ En effet, la séquence {isonitrile - réaction de Ugi Smiles} ne marche pas (bien que la réaction Ugi-Smiles seule marche dans la NMP mais avec un rendement moindre), et la séquence {isonitrile-réaction de Ugi} a un rendement médiocre de 30 %.
- ¹²¹ Weith W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1873**, *6*, 210-214. Sung K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8984-8989. Casanova J., Werner N.D., Schuster R.E. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3473-3482.
- ¹²² Meier M., Müller B., Rüchardt C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 648-652.
- ¹²³ Finkelstein H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1910**, *43*, 1528-1532.
- ¹²⁴ Otsuka S., Mori K., Yamagami K. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 4170-4174. Millich F. *Chem. Rev.*, **1972**, *72*, 101-113. Li M., Cheung J., Mayr A. *J. Solid State Chem.*, **2000**, *152*, 247-252.
- ¹²⁵ Bon R.S., Vliet B., Sprenkels N.E., Schmitz R.F., Kanter F., Stevens C.V., Swart M., Bickelhaupt M., Groen M.B., Orru R.V.A. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 3542-3553.
- ¹²⁶ Ces travaux ont fait l'objet de trois publications :
- El Kaim L., Grimaud L., Schiltz A. *Synlett* **2009**, *9*, 1401-1404. El Kaim L., Grimaud L., Schiltz A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5235-5237. El Kaim L., Grimaud L., Schiltz A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3024-3027.
- ¹²⁷ Nef J.U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1895**, *287*, 265-369. Oakwood T.S., Weisberger C.A. *Org. Synth. Coll. Vol. III*, **1955**, 112-114. Hünig S., Schaller R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1982**, *21*, 1, 36-49.
- ¹²⁸ Dos Santos A., El Kaim L., Grimaud L., Ronsseray C. *Chem. Comm.*, **2009**, 3907-3909.
- ¹²⁹ Tempest P.A., Brown D., Armstrong R.W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 640-642.
- ¹³⁰ El Kaim L., Grimaud L., Oble J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 7961-7964. El Kaim L., Gizolme M., Grimaud L., Oble J. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 4169-4180.
- ¹³¹ Dai W.M., Li H. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 12866-12876.

- ¹³² El Kaim L., Gizolme M., Grimaud L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5021-5123. El Kaim L., Gizolme M., Grimaud L., Oble J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4169-4180.
- ¹³³ Dai W., Li H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12866-12876.
- ¹³⁴ Pirrung M.C., Sarma K.D. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 11456-11472.
- ¹³⁵ Parchinsky V.Z., Shuvalova O., Ushakova O., Kravchenko D., Krasavin M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 947-951.
- ¹³⁶ Trifilenkov A., Ilyin A., Kysil V., Sandulenko Y., Ivachtchenko A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2563-2567.
- ¹³⁷ El Kaim L., Grimaud L., Reddy S., travaux non publiés.
- ¹³⁸ El Kaïm, Gamez-Montaño, Grimaud, Ibarra-Rivera *Chem. Commun.* **2008**, *11*, 1350.
- ¹³⁹ Un mécanisme ionique faisant intervenir un énolate de palladium a été proposé car les produits différents de ceux obtenus avec du triflate de cuivre II *via* un processus radicalaire.
- ¹⁴⁰ Levy A., Rains H., Smiles S. *J. Chem. Soc.* **1931**, 3264-3269.
- ¹⁴¹ Bayles R., Johnson M., Maisey R., Turner R. *Synthesis* **1977**, 31-33 et 33-34.
- ¹⁴² Higashi K., Takemura M., Sato M., Furukawa M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1996-1998.
- ¹⁴³ Sharma N., Gupta R., Kumar M., Gupta R.R. *J. Fluor. Chem.* **1999**, *98*, 153-157.
- ¹⁴⁴ Higashi K., Takemura M., Sato M., Furukawa M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1996-1998.
- ¹⁴⁵ Caldwell W., Schweiker G. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5187-5189. Bernasconi C., Rossi R., Gehrig C. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2838-2842. Selvakumar N., Srinivas D., Azhagan A. *Synthesis* **2002**, *16*, 2421-2425. Wubbels G., Ota N., Crosier M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4741-4744.
- ¹⁴⁶ Soukri M., Lazar S., Akssira M., Guillaumet G. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1557-1560.
- ¹⁴⁷ Bayles R., Johnson M., Maisey R., Turner R. *Synthesis* **1976**, 33-34.
- ¹⁴⁸ Davies S., Hume W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2673-2674.
- ¹⁴⁹ Gilman N., Levitan P., Sternbach L. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 4121-4124. Gilman N., Levitan P., Sternbach L. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 373-377
- ¹⁵⁰ Anelli P., Brocchetta M., Calabi L., Secchi C., Uggeri F., Verona S. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11919-11928.
- ¹⁵¹ Cantillo D., Avalos M., Babiano R., Cintas P., Jiménez J., Light M., Palacios J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4300-4303.
- ¹⁵² Truce W., Ray W., Norman O., Eichemyer D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 2625-3629. Kimbaris A., Cobb J., Tsakonas G., Varvounis G. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8807-8815. Snape T. *Chem. Rev.* **2008**, *37*, 2452-2458. Fukuzawa Y., Kato N., Ito S. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 437-438
- ¹⁵³ Mitchell L., Barvian N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5669-5672.
- ¹⁵⁴ Erickson W., McKennon M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4541-4544.
- ¹⁵⁵ Studer A., Bossart M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9649-9667. Motherwell W.B., Pennell A.M.K. *J. Chem. Soc. Comm.* **1991**, 877-879. Caddick S., Shering C.L., Wadman S.N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *56*, 465-473
- ¹⁵⁶ Tada M., Shijima H., Nakamura M. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2499-2505.
- ¹⁵⁷ Bacqué E., El Qacemi M., Zard S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3817-3820.
- ¹⁵⁸ Synthétisé selon les conditions optimisées dans le chapitre 2. La réaction de Ugi-Smiles a eu lieu *in situ*.
- ¹⁵⁹ Les travaux ultérieurs ont eu lieu avec du DBU neuf.
- ¹⁶⁰ Cho S.D., Park Y.D., Kim J.J., Lee S.G., Ma C., Song S.Y., Joo W.H., Falck J.R., Shiro M., Shin D.S., Yoon Y.J., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7918-7920.
- ¹⁶¹ El Kaim L., Grimaud L., Oble J. *Org. Bio. Mol.* **2006**, *4*, 3410-3413.
- ¹⁶² Cette cyclisation n'ayant pas encore été étudiée, une étude plus approfondie est prévue ultérieurement.

LISTE DES FIGURES

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Première synthèse d'isonitrile par Lieke | 7 |
| Figure 2 : Synthèse d'isonitrile par la voie carbylamine | 8 |
| Figure 3 : Préparation d'isonitrile <i>via</i> décomposition du trichloroacétate de sodium | 9 |
| Figure 4 : Synthèse d'isonitrile par déshydratation de formamide | 9 |
| Figure 5 : Déshydratation du formamide par action du phosgène | 9 |
| Figure 6 : Action du chlorure de tosyle associé à la pyridine | 10 |
| Figure 7 : Synthèse d'isonitrile par action de micro-ondes | 10 |
| Figure 8 : Le réactif de Burgess et son utilisation | 10 |
| Figure 9 : Synthèse douce d'isonitrile avec de bons <i>ee</i> | 11 |
| Figure 10 : Formes mésomères d'un isonitrile | 11 |
| Figure 11 : Comparaison des orbitales frontières d'un isonitrile et d'un nitrile | 12 |
| Figure 12 : Réactivité des isonitriles | 13 |
| Figure 13 : Addition d'un chlorure d'acide sur un isonitrile | 13 |
| Figure 14 : Formation de triazoles <i>via</i> l'addition d'un chlorure d'acide sur un isonitrile | 13 |
| Figure 15 : Addition d'un organolithien sur un isonitrile | 14 |
| Figure 16 : Synthèse d'oxazoles développée par Schöllkopf | 14 |
| Figure 17 : Synthèse d'oxazoles développée par Van Leusen | 14 |
| Figure 18 : Synthèse d'imidazolines | 15 |
| Figure 19 : Addition de radicaux sur un isonitrile | 15 |
| Figure 20 : Addition d'un radical sur un isonitrile puis cyclisation intramoléculaire | 16 |
| Figure 21 : Synthèse de dérivé de quinoxaline par action d'un radical vinylique sur un isonitrile aromatique | 16 |
| Figure 22 : Déamination <i>via</i> un isonitrile | 16 |
| Figure 23 : Synthèse de (+) prostaglandine F2 α | 17 |
| Figure 24 : Cycloaddition entre un aldéhyde insaturé et un isonitrile | 17 |
| Figure 25 : Synthèse de 2-amino-5-cyanopyrroles par cycloaddition entre un azadiène et un isonitrile | 18 |
| Figure 26 : Synthèse de pyrroles et de furanes | 18 |
| Figure 27 : Réaction à 8 composants | 19 |
| Figure 28 : Réaction de Passerini | 19 |
| Figure 29 : Schéma rétrosynthétique de l'hapalosine <i>via</i> une réaction de Passerini | 20 |

| | |
|--|----|
| Figure 30 : Mécanisme de la réaction de Passerini | 20 |
| Figure 31 : Utilisation de cétoacides pour la synthèse de γ -lactones par réaction de Passerini | 21 |
| Figure 32 : Réaction de Passerini avec oxydation <i>in situ</i> d'un alcool en aldéhyde | 21 |
| Figure 33 : La réaction de Ugi | 21 |
| Figure 34 : Mécanisme de la réaction de Ugi avec réarrangement final de Mumm | 22 |
| Figure 35 : Formation de β -lactames avec des β -amino acides par réaction de Ugi | 23 |
| Figure 36 : Mécanisme des variantes des réactions de Ugi et Passerini | 23 |
| Figure 37 : Réaction de Passerini avec un acide minéral | 24 |
| Figure 38 : Synthèse d' α -aminoamide par réaction de Ugi avec un acide minéral | 24 |
| Figure 39 : Synthèse d' α -aminothio- et α -aminoséleñoamides | 24 |
| Figure 40 : Utilisation du dioxyde de carbone en tant que composé acide | 24 |
| Figure 41 : Synthèse de benzothiazoles | 25 |
| Figure 42 : Mécanisme de la synthèse de tétrazoles avec l'acide hydrazoïque | 25 |
| Figure 43 : Synthèse d' amino et d'hydroxytétrazoles par les réactions de Ugi et Passerini | 25 |
| Figure 44 : Formation d'hydantoïnes et de thiohydantoïnes | 26 |
| Figure 45 : Synthèse d' aminoimidazoles | 26 |
| Figure 46 : Mécanisme de la réaction de Bienaymé-Groebke-Blackburn | 27 |
| Figure 47 : Formation de deux régioisomères | 27 |
| Figure 48 : Synthèse d'oxazole <i>via</i> cyclisation intramoléculaire | 28 |
| Figure 49 : Mécanisme de la réaction de Ugi-Smiles | 29 |
| Figure 50 : Les différents partenaires de la réaction de Ugi-Smiles | 29 |
| Figure 51 : Les partenaires de la réaction de Passerini-Smiles | 30 |
| Figure 52 : Tandem Ugi-Pictet Spengler | 31 |
| Figure 53 : Séquence Ugi-Diels Alder | 31 |
| Figure 54 : Tandem Ugi-Smiles / Heck / Isomérisation | 31 |
| Figure 55 : Formation de 3,4-dihydroquinoxalinone | 32 |
| Figure 56 : Séquence réaction de Ugi-Smiles et métathèse cyclisante | 32 |
| Figure 57 : Xanthocilline, premier isonitrile naturel décrit aux propriétés antibiotiques | 34 |
| Figure 58 : Préparation d'un isonitrile benzylique à partir de l'alcool correspondant | 39 |
| Figure 59 : Réduction d'isocyanates et isothiocyanates | 40 |
| Figure 60 : Formation d'isonitriles par électrochimie | 41 |
| Figure 61 : Réduction de dichlorures d'isonitriles | 41 |
| Figure 62 : Formation d'isonitriles par réduction du dichlorure d'isonitrile | 41 |

| | |
|---|----|
| Figure 63 : Oxydation d'un aminotétrazole | 42 |
| Figure 64 : Synthèse d'isonitrile à partir d'oxazoles | 42 |
| Figure 65 : Synthèse de 2-isocyanobenzonitrile à partir de quinazoline-3-oxide | 42 |
| Figure 66 : Synthèse de phényl isonitrile à partir d'indole | 43 |
| Figure 67 : Ouverture photochimique de 2,3-dihdropyrazine | 43 |
| Figure 68 : Réarrangement de Beckmann inhabituel permettant la formation d'isonitriles | 44 |
| Figure 69 : Synthèse de phényl isonitrile à partir d'une oxime | 44 |
| Figure 70 : Préparation d'isonitrile par action du nitrosobenzène sur une formamidine | 45 |
| Figure 71 : Synthèse d'isonitrile <i>via</i> une réaction de Brederick | 45 |
| Figure 72 : Formation d' α -isocynoamides | 45 |
| Figure 73 : Alkylation d' α -isocynoamides | 46 |
| Figure 74 : Alkylation du benzyl isonitrile | 46 |
| Figure 75 : L'ion cyanure donne habituellement un nitrile | 46 |
| Figure 76 : Formation d'isonitrile en présence d'un cation métallique | 47 |
| Figure 77 : Synthèse de <i>tert</i> -butyl isonitrile par addition de cyanure d'hydrogène sur un alcène | 47 |
| Figure 78 : Alkylation de cyanure d'argent avec l'iodure d'éthyle | 47 |
| Figure 79 : Synthèse d'isonitrile avec assistance anchimérique du groupement thioéther | 48 |
| Figure 80 : Synthèse de <i>N</i> -phénylimidoyl isonitrile | 48 |
| Figure 81 : Synthèse d'isonitriles avec TMSCN | 49 |
| Figure 82 : Synthèse énantiosélective d'isonitrile | 49 |
| Figure 83 : Synthèse d'isonitrile par action du cyanure de triméthylsilyle | 50 |
| Figure 84 : Formation d'isonitrile benzylique | 50 |
| Figure 85 : Synthèse d'isonitrile à partir d'alcool d'adamantyle | 50 |
| Figure 86 : Synthèse d'isonitrile avec le cyanophosphonate de diéthyle | 51 |
| Figure 87 : Synthèse énantiosélective d'isonitrile à partir d'alcool secondaire | 51 |
| Figure 88 : Sels de dicyanoargentate utilisés par Songstad <i>et al.</i> pour la synthèse d'isonitriles | 52 |
| Figure 89 : Synthèse de sels de dicyanoargentate par Songstad | 52 |
| Figure 90 : Formation d'isonitrile à partir de sel de dicyanoargentate. | 52 |
| Figure 91 : Formation d'isonitrile à partir du bromure de <i>para-tert</i> -butylbenzyle | 53 |
| Figure 92 : Formation <i>in situ</i> de sel de dicyanoargentate | 57 |
| Figure 93 : Formation efficace d'isonitrile | 59 |
| Figure 94 : Synthèse de <i>para</i> -méthoxybenzyl isonitrile sans cyanure de potassium | 60 |
| Figure 95 : Essais avec des bromures de benzyle substitués | 61 |

| | |
|---|----|
| Figure 96 : Résultats de Songstad | 61 |
| Figure 97 : Essais avec le chlorure de benzyle | 61 |
| Figure 98 : Synthèse d'iodure de benzyle | 62 |
| Figure 99 : Essais avec l'iodure de <i>para-tert</i> -butylbenzyle | 62 |
| Figure 100 : Essai avec un alcool benzylique protégé | 63 |
| Figure 101 : Essai avec l'iodure de méthyle | 63 |
| Figure 102 : Essais avec des iodures d'alkyle | 63 |
| Figure 103 : Essais avec des bromures d'alkyle | 63 |
| Figure 104 : Formation d'isonitrile allylique | 65 |
| Figure 105 : Synthèse d'isonitrile avec le 1-bromo-3-methyl-2-butène et le 3-bromocyclohexène | 65 |
| Figure 106 : Essai avec le bromure de propargyle | 65 |
| Figure 107 : Essai de synthèse d'isonitrile aromatique | 66 |
| Figure 108 : Réaction avec l' <i>ortho</i> -bromopyridine | 66 |
| Figure 109 : Essais avec des α -halogénopyridines substituées | 66 |
| Figure 110 : Essai avec un α -bromoester | 66 |
| Figure 111 : Résultats du groupe de Songstad | 67 |
| Figure 112 : Schéma réactionnel supposé | 68 |
| Figure 113 : Formation de 2-imidazolines en présence d'acétate d'argent | 68 |
| Figure 114 : Dérivés bromés utilisés pour la synthèse d'isonitriles | 70 |
| Figure 115 : Réaction de Strecker | 75 |
| Figure 116 : Formation de cyanures d'acyle | 75 |
| Figure 117 : Synthèse d'oxazole à partir de 2-bromoacétophénones | 76 |
| Figure 118 : Synthèse d'oxazole avec la NMP comme solvant | 76 |
| Figure 119 : Mécanisme de la formation d'oxazole | 77 |
| Figure 120 : Synthèses d'oxazoles à partir d'isonitriles | 78 |
| Figure 121 : Mécanisme de la formation d'oxazole | 79 |
| Figure 122 : Synthèse d'oxazoles à partir de composés bromés | 79 |
| Figure 123 : Séquence alkylation d'un isonitrile – IMCR | 81 |
| Figure 124 : Séquence one-pot : formation d'isonitrile et réaction Ugi-Smiles | 82 |
| Figure 125 : Premiers essais de séquence one-pot | 82 |
| Figure 126 : Alkylation d'isonitrile et Ugi-Smiles. Composé III.35 | 87 |
| Figure 127 : Réaction parasite de Strecker : Composé III.40 | 89 |
| Figure 128 : Séquence synthèse d'isonitrile sans KCN – réaction de Ugi : Composé III.41 | 89 |

| | |
|---|-----|
| Figure 129 : Réaction de Ugi avec 0,5 équivalent de KCN : Composé III.42 | 90 |
| Figure 130 : Essais de formation d'imidazopyridine avec différents catalyseurs | 95 |
| Figure 131 : Essai avec la 2-aminopyridine | 95 |
| Figure 132 : Etendue des réactions possibles avec la synthèse d'isonitriles <i>in situ</i> | 96 |
| Figure 133: Adduit de Ugi et Ugi-Smiles et leurs sites acides | 101 |
| Figure 134 : Formation de 3-oxoisoindoline | 101 |
| Figure 135 : Mécanisme de la formation de l'oxoindoline | 102 |
| Figure 136 : Migration du groupement allyle | 103 |
| Figure 137 : Processus de migration du groupement allyle | 103 |
| Figure 138 : Migration renversable du groupement allyle | 103 |
| Figure 139 : Exemples de migration de l'amine avec des adduits de Ugi-Smiles | 104 |
| Figure 140 : Oxydation en milieu basique d'un adduit de Ugi-Smiles | 104 |
| Figure 141 : Oxydation et fragmentation | 105 |
| Figure 142 : Cyclisation intramoléculaire avec l'homoallylamine | 105 |
| Figure 143 : Projet de réarrangement de type Smiles | 105 |
| Figure 144 : Réarrangement de Smiles | 106 |
| Figure 145 : Exemple de réarrangement de Smiles | 106 |
| Figure 146 : Réarrangement entre une sulfone et un alcool | 107 |
| Figure 147 : Réarrangement soufre-azote puis cyclisation | 108 |
| Figure 148 : Réarrangement de Smiles avec un composé vinylique | 108 |
| Figure 149 : Réarrangement de Smiles entre un éther et une amine | 109 |
| Figure 150 : Synthèse de 2,3-dihydro-1,4-dioxinopyridine | 109 |
| Figure 151 : Réarrangement de Smiles entre un éther et un amide avec un aromatique non activé | 109 |
| Figure 152 : Réarrangement de Smiles avec un groupement aromatique non substitué | 110 |
| Figure 153 : Réarrangement de Smiles entre un amide et une amine | 110 |
| Figure 154 : Réarrangement de Smiles pour la formation de lomeprol | 111 |
| Figure 155 : Réarrangement Azote-Soufre | 111 |
| Figure 156 : Réarrangement de type Truce-Smiles | 112 |
| Figure 157 : Réarrangement de Truce-Smiles | 112 |
| Figure 158 : Réarrangement de Truce-Smiles entre un éther et un énolate | 113 |
| Figure 159 : Réarrangement radicalaire de Truce-Smiles | 113 |
| Figure 160 : Réarrangement de Smiles radicalaire | 114 |
| Figure 161 : Réaction envisagée | 114 |

| | |
|--|-----|
| Figure 162 : Adduit de Ugi-Smiles avec un nitrophénol simple | 115 |
| Figure 163 : Réaction de Ugi-Smiles avec le 4-hydroxy-3-nitrobenzoate de méthyle | 116 |
| Figure 164 : Essais de réarrangement avec le 4-hydroxy-3-nitrobenzoate de méthyle | 116 |
| Figure 165 : Couplage de Ugi-Smiles et essais de réarrangement avec le 2,4-dinitrophénol | 117 |
| Figure 166 : Réaction de Ugi-Smiles avec le salicylate de méthyle | 117 |
| Figure 167 : Formation de benzodiazépinédione à partir d'adduit de Ugi-Smiles dérivé du salicylate de méthyle | 118 |
| Figure 168 : Synthèse du 4-nitrosalicylate de méthyle par estérification | 118 |
| Figure 169 : Réaction de Ugi-Smiles avec le 4-nitrosalicylate de méthyle | 119 |
| Figure 170 : Adduit cyclisé avec le <i>para</i> -chlorobenzaldéhyde | 119 |
| Figure 171 : Mécanisme de formation de IV.24 | 119 |
| Figure 172 : Structure de IV.25 | 121 |
| Figure 173 : Structure proposée de IV.26 et son image par diffraction des rayons X | 122 |
| Figure 174 : Formation de IV.25 et IV.26 | 123 |
| Figure 175 : Chemin A : Formation de IV.25 par cyclisation puis réarrangement de Smiles | 124 |
| Figure 176 : Formation de IV.25 et IV.26 par réarrangement de Smiles puis cyclisation | 125 |
| Figure 177 : Formation successive de IV.25 et IV.26 à partir de IV.23 | 126 |
| Figure 178 : Formation de phthalimide à partir de IV.25 | 126 |
| Figure 179 : Activation du diimide par le trifluoroéthanol | 126 |
| Figure 180 : Les deux produits observés | 127 |
| Figure 181 : Pas de réaction avec le <i>tert</i> -butyl isonitrile comme partenaire de Ugi-Smiles | 132 |
| Figure 182 : Formation d'un cycle à sept chaîons avec le cyclohexyl isonitrile comme partenaire de Ugi-Smiles | 133 |
| Figure 183 : Dégradation du milieu réactionnel avec IV.39 | 134 |
| Figure 184 : Migration d'un groupement pyridyl | 134 |
| Figure 185 : Couplage de Ugi-Smiles avec le 2-hydroxynicotinate de méthyle | 135 |
| Figure 186 : Dégradation de IV.54 | 135 |
| Figure 187 : Proposition de mécanisme | 136 |
| Figure 188 : Couplage de Ugi-Smiles avec la 5-nitro-2-hydroxypyridine | 136 |
| Figure 189 : Ajout d'un sel métallique avec un hétérocycle | 136 |
| Figure 190 : Essais de réarrangement de Smiles avec des triflates métalliques | 137 |
| Figure 191 : Tentative de réarrangement de Smiles avec un dérivé de pyrimidine | 137 |
| Figure 192 : Structures possibles après réarrangement de Smiles et cyclisation sur des adduits de Passerini-Smiles | 138 |

| | |
|---|-----|
| Figure 193 : Réaction de Passerini-Smiles avec le 4-nitrosalicylate de méthyle | 138 |
| Figure 194 : Essais de réarrangement de Smiles avec un adduit de Passerini-Smiles | 139 |
| Figure 195 : Mécanisme proposé pour la formation de IV.57 | 139 |
| Figure 196 : Synthèse de quinoxalines | 140 |
| Figure 197 : Essais de réarrangement de Smiles avec une quinoxaline | 140 |
| Figure 198 : Synthèse de benzofuranes à partir de bases de Mannich | 141 |
| Figure 199 : Utilisation de bases de Mannich dans le couplage de Ugi-Smiles | 141 |
| Figure 200 : Synthèse de benzodiazépinone IV.63 | 142 |
| Figure 201 : Essais de réarrangement de Smiles avec IV.58 | 142 |
| Figure 202 : Essai de réaction de Mannich avec le 2,4-dinitrophénol | 143 |
| Figure 203 : Réaction de Ugi-Smiles avec une base de Mannich ayant subi une nitration | 143 |
| Figure 204 : Synthèse d'isoindolines et d'isoquinolines | 144 |
| Figure 205 : Synthèse de benzodiazépinone | 144 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|--|-----|
| Tableau 1 : Spectres RMN et modifications des déplacements chimiques des CH ₂ benzyliques | 54 |
| Tableau 2 : Essais avec des cyanures métalliques | 55 |
| Tableau 3 : Essais avec des cyanures de fer | 56 |
| Tableau 4 : Effet du solvant sur la formation d'isonitrile | 57 |
| Tableau 5 : Effet du TEBAC sur la formation d'isonitrile | 58 |
| Tableau 6 : Effet de la concentration sur la formation d'isonitrile | 59 |
| Tableau 7 : Suivi RMN de la formation d'isonitrile | 60 |
| Tableau 8 : Formation d'isonitrile à partir de bromure de cinnamyle | 64 |
| Tableau 9 : Etude de l'influence des bases | 77 |
| Tableau 10 : Essai d'optimisation de la synthèse d'oxazole | 78 |
| Tableau 11 : Formation d'oxazoles à partir de composés bromés : Rendements obtenus. | 81 |
| Tableau 12 : Réactions de Ugi-Smiles en one-pot : Variations sur l'isonitrile | 84 |
| Tableau 13 : Réactions de Ugi-Smiles en one-pot : Variations sur les autres composants de la MCR | 86 |
| Tableau 14 : Réactions de Ugi-Smiles en one pot : Essais avec des hétérocycles | 86 |
| Tableau 15 : Réaction de Passerini-Smiles | 88 |
| Tableau 16 : Ajustement des paramètres de la réaction de Ugi | 90 |
| Tableau 17 : Produits formés avec la réaction de Ugi | 92 |
| Tableau 18 : Produits de la réaction de Passerini | 93 |
| Tableau 19 : Variante de la réaction de Ugi avec TMSN ₃ | 94 |
| Tableau 20 : Conditions basiques pour le réarrangement de Smiles | 120 |
| Tableau 21 : Essais avec un large excès de base | 121 |
| Tableau 22 : Essais avec un mélange équimolaire de base et de solvant | 122 |
| Tableau 23 : Proportions IV.25 / IV.26 selon les conditions expérimentales | 128 |
| Tableau 24 : Conditions permettant d'obtenir sélectivement IV.25 et IV.26 | 128 |
| Tableau 25 : Réactions de Ugi-Smiles avec le 5-nitrosalicylate de méthyle | 130 |
| Tableau 26 : Réactions de cyclisation | 132 |

PARTIE EXPÉRIMENTALE

GENERAL INFORMATION

All reactions have been carried out under an inert atmosphere of dry argon. Standard syringe techniques have been used for the transfer of air-sensitive reagents and dry solvents. Most solvents were dried prior to use, either through distillation (toluene with sodium, THF and diethyl ether with benzophenone and sodium, dichloromethane on calcium hydride) or with a MBraun SPS-800 drying apparatus. 2,6-lutidine was distilled from KOH pellets. Other commercially available reagents were used as purchased.

Flash chromatography was carried out with Kieselgel 60 silica (35-70 μm). Thin Layer Chromatography was performed using silica plates from Merck (60 F 254), visualised by UV-detection or with a CAM solution (Ceric Ammonium Molybdate, an oxidating solution based on water, cerium sulphate, ammonium molybdate and sulphuric acid).

^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded on a Bruker Avance 400 (400 and 100.6 MHz respectively) with chemical shifts reported in ppm downfield from tetramethylsilane.

MS and HRMS spectra were recorded on a JEOL JMS-Gcmate II using direct introduction from compounds in solution in dichloromethane.

Melting points were obtained using a Stuart SMP3 melting point apparatus and remain uncorrected.

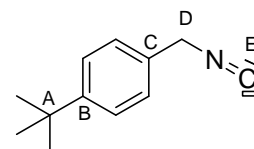
Infrared spectra (IR) were obtained from compounds in solution in dichloromethane, using a Perkin-Elmer FT 1600 or a Bruker IFS 66 spectrophotometer. Wavelengths are reported in cm^{-1} .

I. EXPERIMENTAL PART FOR CHAPTER 2

Compound II.1

1-tert-butyl-4-(isocyanomethyl)benzene

To a 3 M solution of *tert*-butylbenzylbromide (184 μ L, 1.0 mmol, 1.0 equiv) in acetonitrile are added 134 mg of silver cyanide (1.0 mmol, 1.0 equiv), 65 mg of potassium cyanide (1.0 mmol, 1.0 equiv) and 46 mg of triethylbenzyl ammonium chloride (0.20 mmol, 20 mol%). The mixture is then stirred at 80°C in a sealed vial overnight. The reaction is then quenched with water and diluted with dichloromethane. The aqueous phase is extracted several times with dichloromethane, the organic phases are then collected, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*, to afford 170 mg (98 %) of product as brown oil.



$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}$
M.W. 173.3 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

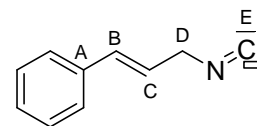
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.65 (br s, 2H, C_D), 1.39 (s, 9H, *t*-Bu).

$^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 152.4 (C_B), 152.1-151.9 (m, C_E), 129.0 (C_C), 127.1 (CH_{Ar}), 126.5 (CH_{Ar}), 46.3 (t, $J = 7.3$ Hz, C_D), 35.1 (C_A), 31.7 (*t*-Bu).

Compound II.2

(E)-(3-isocyanoprop-1-enyl)benzene

To a 3 M solution of cinnamyl bromide (148 μ L, 1.0 mmol, 1.0 equiv) in acetonitrile are added 134 mg of silver cyanide (1.0 mmol, 1.0 equiv), 65 mg of potassium cyanide (1.0 mmol, 1.0 equiv) and 46 mg of triethylbenzyl ammonium chloride (0.20 mmol, 20 mol%). The mixture is then stirred at 80°C in a sealed vial overnight. The reaction is then quenched with water and diluted with dichloromethane. The aqueous phase is extracted several times with dichloromethane, the organic phases are then collected, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. A flash chromatography on silica gel (eluent 8/2 cyclohexane / dichloromethane) affords 122 mg (85 %) of product as brown oil.



$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}$
M.W. 143.2 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

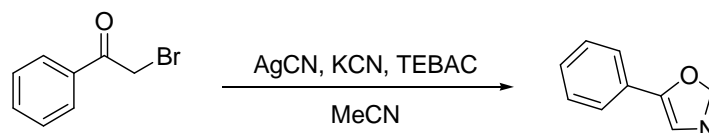
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.32 (m, 5H, CH_{Ar}), 6.74 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 6.18-6.11 (m, 1H, H_C), 4.25 (m, 2H, H_D).

$^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 158.1 (t, $J = 5.8$ Hz, C_E), 135.9 (C_A), 133.5 (C_B), 129.2 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 119.8 (C_C), 44.0 (t, $J = 7.3$ Hz, C_D).

II. EXPERIMENTAL PART FOR CHAPTER 3

1. Isocyanide – oxazole

a. General procedure (1)



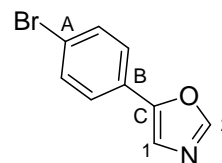
To a solution of 2-bromoacetophenone (1.0 mmol, 1.0 equiv) in 0.33 mL of acetonitrile in a sealed vial are added 134 mg of silver cyanide (1.0 mmol, 1.0 equiv), 65 mg of potassium cyanide (1.0 mmol, 1.0 equiv) and 46 mg of TEBAC (0.2 mmol, 20 mol%). The mixture is then stirred at 80°C for 2 days. After checking the completion of the reaction via TLC, the reaction is quenched with the addition of a saturated aqueous solution of ammonium chloride and diluted with dichloromethane. The organic phase is then extracted several times with water, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. A flash chromatography on silica gel (diethyl ether / petroleum ether) affords the desired product.

Compound III.1

5-(4-bromophenyl)oxazole

The reaction is carried out with 2,4'-dibromoacetophenone. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 85:15 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 77 mg (33 %) of the desired adduct (orange oil) are formed.

Rf (1:1 EP/Et₂O) : 0.5



C₉H₆BrNO
M.W. 224.05 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H, H₂), 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.39 (s, 1H, H₁).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 151.1 (C₂), 151.0 (C_C), 132.6 (CH_{Ar}), 127.1 (C_B), 126.3 (CH_{Ar}), 123.0 (C_A), 122.4 (C₁).

I.R. (thin film) : 3129, 1701, 1585, 1476, 1400, 1269, 1174, 1104, 1072, 1040, 1008 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 224.9633, Found 224.9632

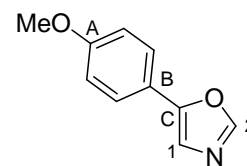
Compound III.2
5-(4-methoxyphenyl)oxazole

The reaction is carried out with 2-bromo-4'-methoxyacetophenone. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 90:10 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 20 mg (11 %) of the desired adduct (orange oil) are formed.

Rf (1:1 EP/Et₂O) : 0.5

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (s, 1H, H₂), 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.25 (s, 1H, H₁), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, CH_{Ar}), 3.87 (s, 3H, OMe).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 160.3 (C_A), 152.0 (C_C), 150.3 (C₂), 126.3 (CH_{Ar}), 121.0 (C_B), 120.4 (C₁), 114.8 (CH_{Ar}), 55.8 (OMe).



C₁₀H₉NO₂
M.W. 175.18 g.mol⁻¹

Compound III.3
5-(4-fluorophenyl)oxazole

The reaction is carried out with 2-bromo-4'-fluoroacetophenone. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 90:10 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 41 mg (25 %) of the desired adduct (orange oil) are formed.

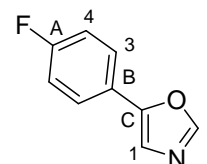
Rf (1:1 EP/Et₂O) : 0.5

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H, H₂), 7.65 (dd, *J* = 8.8, 5.8 Hz, 2H, H₃), 7.32 (s, 1H, H₁), 7.15 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₄).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.2 (d, *J* = 248 Hz, C_A), 151.2 (C_C), 150.8 (C₂), 126.7 (d, *J* = 8.1 Hz, C₃), 124.5 (d, *J* = 3.7 Hz, C_B), 121.5 (C₁), 116.5 (d, *J* = 22 Hz, C₄).

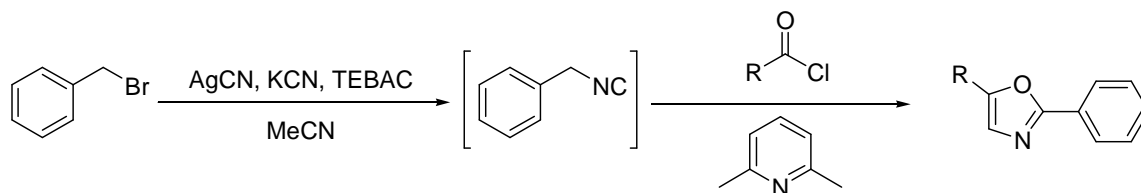
I.R. (thin film) : 1699, 1559, 1541, 1476, 1399, 1275, 1105, 1072, 1040, 1009 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 163.0433, Found 163.0430.



C₉H₆FNO
M.W. 163.15 g.mol⁻¹

b. general procedure (2)



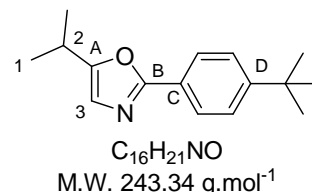
To a solution of bromide derivative (1.0 mmol, 1.0 equiv) in 0.5 mL of acetonitrile in a sealed vial are added 134 mg of silver cyanide (1.0 mmol, 1.0 equiv), 65 mg of potassium cyanide (1.0 mmol, 1.0 equiv) and 46 mg of TEBAC (0.2 mmol, 20 mol%). The mixture is then stirred at 80 °C for the time needed to observe the formation of the isocyanide (checked via ^1H NMR analysis of an aliquot).

The acyl chloride (1.3 mmol, 1.3 equiv), and 116 μL of 2,6-lutidine (1.0 mmol, 1.0 equiv) are then added to the mixture, which is stirred at 80 °C overnight. After completion of the reaction checked by TLC, the reaction is quenched with water and diluted with dichloromethane. The organic phase is then extracted several times with water acidified with citric acid, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. A flash chromatography on silica gel (diethyl ether / petroleum ether) affords the desired product.

Compound III.4

2-(4-*tert*-butylphenyl)-5-isopropoxyloxazole

The reaction is carried out with isobutyryl chloride and *para-tert*-butylbenzyl bromide. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 90:10 mixture of cyclohexane and diethyl oxide. 170 mg (70 %) of the desired adduct (colourless oil) are formed.



Rf: 0.20 (50:50 PE/ Et_2O)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.81 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, H_3), 3.07 (sept.d, $J = 6.8, 1.3$ Hz, 1H, H_2), 1.37 (s, 9H, *t*-Bu), 1.34 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, H_1).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 161.1 (C_B), 158.4 (C_A), 153.6 (C_D), 126.2 (CH_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 125.6 (C_C), 122.1 (C_3), 35.3 ($\text{C}_\text{Q}t\text{-Bu}$), 31.6 (*t*-Bu), 26.5 (C_2), 21.2 (C_1).

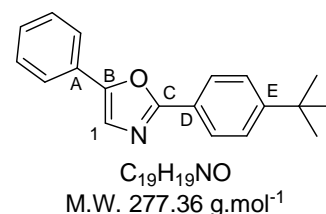
I.R. (thin film) : 2965, 2872, 1616, 1496, 1464, 1412 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 243.1623, Found 243.1627.

Compound III.5

2-(4-*tert*-butylphenyl)-5-phenyloxazole

The reaction is carried out with benzoyl chloride and *para-tert*-butylbenzyl bromide. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 99:1 mixture of cyclohexane and diethyl oxide. 115 mg (41 %) of the desired adduct (yellow oil) are formed.



Rf: 0.15 (50:50 PE/ Et_2O)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.75 (dd, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.49-7.45 (m, 3H, H_1 and H_{Ar}), 7.37 (td, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 1.39 (s, 9H, $t\text{-Bu}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 161.8 (C_{C}), 154.2 (C_{E}), 151.4 (C_{B}), 129.4 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.5 (C_{A}), 126.5 (CH_{Ar}), 126.2 (CH_{Ar}), 125.1 (C_{D}), 124.5 (CH_{Ar}), 123.8 (C_1), 35.4 ($\text{C}_{\text{Q}t\text{-Bu}}$), 31.6 ($t\text{-Bu}$).

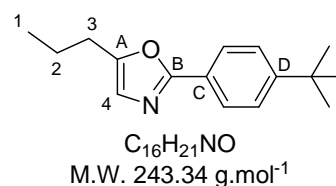
I.R. (thin film) : 2964, 1669, 1614, 1494, 1413 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 277.1467, Found 277.1467.

Compound III.6

2-(4-*tert*-butylphenyl)-5-propyloxazole

The reaction is carried out with butyryl chloride and *para-tert*-butylbenzyl bromide. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 99:1 mixture of cyclohexane and diethyl oxide. 98 mg (40 %) of the desired adduct (pale yellow oil) are formed.



Rf: 0.15 (50:50 PE/ Et_2O)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.85 (t, $J = 1.0$ Hz, 1H, H_4), 2.71 (td, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 2H, H_3), 1.80-1.70 (m, 2H, H_2), 1.36 (s, 9H, $t\text{-Bu}$), 1.03 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, H_1).

$^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 161.2 (C_{B}), 153.6 (C_{D}), 153.1 (C_{A}), 126.2 (CH_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 125.6 (C_{C}), 123.9 (C_4), 35.3 ($\text{C}_{\text{Q}t\text{-Bu}}$), 31.6 ($t\text{-Bu}$), 28.0 (C_3), 21.5 (C_2), 14.1 (C_1).

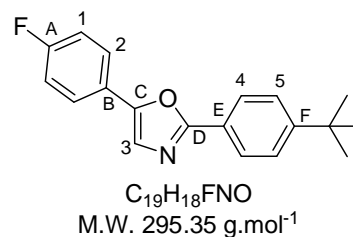
I.R. (thin film) : 2962, 2872, 1684, 1600, 1496, 1463, 1413 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 243.1623, Found 243.1620.

Compound III.7

2-(4-*tert*-butylphenyl)-5-(4-fluorophenyl)oxazole

The reaction is carried out with *para*-fluorobenzoyl chloride and *para-tert*-butylbenzyl bromide. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 9:1 mixture of petroleum ether and dichloromethane. 100 mg (34 %) of the desired adduct (orange solid, m.p. 65-66°C) are formed.



Rf: 0.40 (50:50 PE/ Et_2O)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_4), 7.72 (dd, $J = 8.8, 5.1$ Hz, 2H, H_2), 7.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_5), 7.41 (s, 1H, H_3), 7.16 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H, H_1), 1.39 (s, 9H, $t\text{-Bu}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 163.0 (d, $J = 253$ Hz, C_{A}), 161.8 (C_{D}), 154.3 (C_{F}), 150.6 (C_{C}), 126.6 (CH_{Ar}), 126.5 (d, $J = 8.8$ Hz, C_2), 126.2 (CH_{Ar}), 124.9 (C_{E}), 124.8 (d, $J = 3.7$ Hz, C_{B}), 123.3 (C_3), 116.5 (d, $J = 22$ Hz, C_1), 35.4 ($\text{C}_{\text{Q}t\text{-Bu}}$), 31.6 ($t\text{-Bu}$).

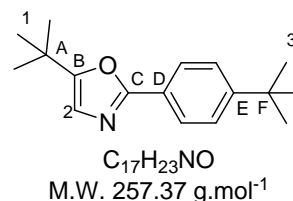
I.R. (thin film) : 2965, 1615, 1501, 1364 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 295.1372, Found 295.1380.

Compound III.8

5-*tert*-butyl-2-(4-*tert*-butylphenyl)oxazole

The reaction is carried out with trimethylacetyl chloride and *para*-*tert*-butylbenzyl bromide. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 9:1 mixture of cyclohexane and diethyl oxide. 90 mg (35 %) of the desired adduct (orange oil) are formed.



Rf: 0.15 (50:50 PE/Et₂O)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.49 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.80 (s, 1H, H₂), 1.37 (s, 9H, H₃), 1.36 (s, 9H, H₁).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 161.04 (C_C), 161.00 (C_B), 153.6 (C_E), 126.2 (CH_{Ar}), 126.0 (CH_{Ar}), 125.6 (C_D), 121.2 (C₂), 35.3 (C_F), 31.9 (C₃), 31.6 (C_A), 29.2 (C₁).

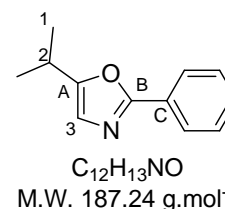
I.R. (thin film) : 2969, 1422, 1366 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 257.1780, Found 257.1775.

Compound III.9

5-isopropyl-2-phenyloxazole

The reaction is carried out with isobutyryl chloride and benzyl bromide. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 98:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 94 mg (50 %) of the desired adduct (yellow oil) are formed.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.49-7.43 (m, 3H, H_{Ar}), 6.83 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, H₃), 3.07 (sept.d, *J* = 6.8, 1.0 Hz, 1H, H₂), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, H₁).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 160.9 (C_B), 158.8 (C_A), 130.3 (C_C), 129.1 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 122.2 (C₃), 26.5 (C₂), 21.2 (C₁).

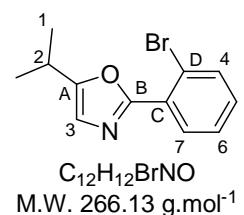
I.R. (thin film) : 2970, 1767, 1699, 1594, 1551, 1487, 1449 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 187.0997, Found 187.0998.

Compound III.10

2-(2-bromophenyl)-5-isopropyloxazole

The reaction is carried out with isobutyryl chloride and *ortho*-bromobenzyl bromide. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 105 mg (40 %) of the desired adduct (pale yellow oil) are formed.



Rf: 0.20 (50:50 PE/Et₂O)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H, H_4), 7.72 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H, H_7), 7.41 (td, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H, H_6), 7.28 (td, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H, H_5), 6.92 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, H_3), 3.09 (sept.d, $J = 6.8, 1.0$ Hz, 1H, H_2), 1.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, H_1).

$^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 159.29 (C_B), 159.26 (C_A), 134.9 (CH_{Ar}), 131.4 (CH_{Ar}), 131.2 (CH_{Ar}), 129.1 (C_C), 127.7 (CH_{Ar}), 122.2 (C_3), 121.2 (C_D), 26.6 (C_2), 21.1 (C_1).

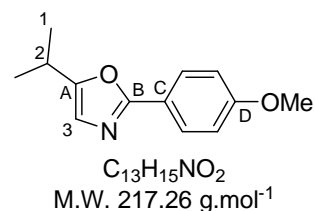
I.R. (thin film) : 2971, 1694, 1567, 1469 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 265.0102, Found 265.0097.

Compound III.11

5-isopropyl-2-(4-methoxyphenyl)oxazole

The reaction is carried out with isobutyryl chloride and *para*-methoxybenzyl bromide. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 80:20 mixture of cyclohexane and diethyl oxide. 70 mg (32 %) of the desired adduct (orange oil) are formed.



Rf: 0.20 (50:50 PE/ Et_2O)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.78 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, H_3), 3.88 (s, 3H, OMe) 3.05 (sept.d, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 1H, H_2), 1.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, H_1).

$^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 161.3 (C_B), 161.0 (C_D), 158.2 (C_A), 128.0 (CH_{Ar}), 121.9 (C_3), 121.2 (C_C), 114.5 (CH_{Ar}), 55.8 (OCH_3), 26.5 (C_2), 21.2 (C_1).

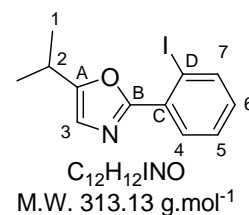
I.R. (thin film) : 2978, 1764, 1614, 1513, 1467 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 217.1103, Found 217.1096.

Compound III.12

2-(2-iodophenyl)-5-isopropoxyxazole

The reaction is carried out with isobutyryl chloride and *ortho*-iodobenzyl bromide. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 99:1 mixture of cyclohexane and diethyl oxide. 45 mg (14 %) of the desired adduct (yellow oil) are formed.



Rf: 0.45 (50:50 PE/ Et_2O)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_7), 7.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_4), 7.44 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_5), 7.11 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_6), 6.92 (s, 1H, H_3), 3.09 (sept., $J = 6.8$ Hz, 1H, H_2), 1.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, H_1).

$^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 160.0 (C_B), 159.2 (C_A), 143.9 (C_C), 141.7 (C_7), 131.2 (C_4), 131.1 (C_6), 128.4 (C_5), 122.1 (C_3), 93.8 (C_D), 26.6 (C_2), 21.2 (C_1).

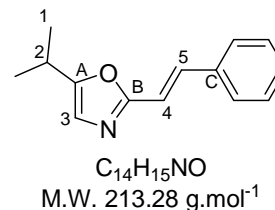
I.R. (thin film) : 2969, 2930, 1764, 1704, 1597, 1562, 1467, 1436 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 312.9964, Found 312.9981.

Compound III.13

(E)-5-isopropyl-2-styryloxazole

The reaction is carried out with isobutyryl chloride and cinnamyl bromide. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 99:1 mixture of cyclohexane and diethyl oxide. 70 mg (33 %) of the desired adduct (colourless oil) are formed.



Rf: 0.20 (50:50 PE/Et₂O)

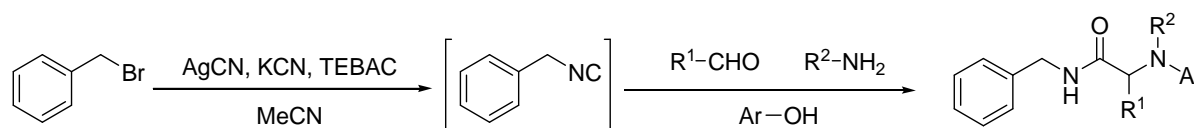
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.45 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, H₅), 7.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.95 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, H₄), 6.81 (s, 1H, H₃), 3.03 (sept., *J* = 6.8 Hz, 1H, H₂), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, H₁).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 160.9 (C_B), 158.5 (C_A), 136.1 (C_C), 135.3 (C₅), 129.3 (CH_{Ar}), 129.25 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 122.3 (C₃), 114.6 (C₄), 26.5 (C₂), 21.1 (C₁).

I.R. (thin film) : 2971, 1642, 1590, 1526, 1448 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 213.1154, Found 213.1155.

2. Isocyanide – Ugi-Smiles



To a 3M solution of bromide derivative (1.0 mmol, 1.0 equiv) in acetonitrile are added 134 mg of silver cyanide (1.0 mmol, 1.0 equiv), 65 mg of potassium cyanide (1.0 mmol, 1.0 equiv) and 46 mg of triethylbenzyl ammonium chloride (0.20 mmol, 20 mol%). The mixture is then stirred at 80°C in a sealed vial overnight. The formation of the isocyanide can be checked via ¹H NMR.

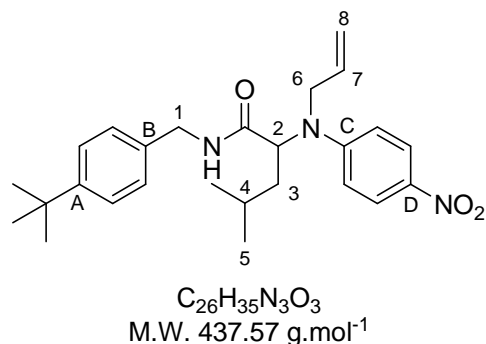
After the formation of the isocyanide, the aldehyde (1.0 mmol, 1.0 equiv), the amine (1.0 mmol, 1.0 equiv) and the nitrophenol (1.0 mmol, 1.0 equiv) are added to the mixture, which is stirred at 80°C for 3 days. After checking the completion of the reaction via TLC, the reaction is quenched with the addition of a 1M NaOH solution and diluted with dichloromethane. The aqueous phase is extracted several times with dichloromethane, the organic phases are then collected, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Finally, a flash chromatography on silica gel affords the desired product.

Compound III.14

2-(allyl(4-nitrophenyl)amino)-*N*-(4-*tert*-butylbenzyl)-4-methylpentanamide

The general procedure with *para-tert*-butylbenzylbromide, isovaleraldehyde, allyl amine and *para*-nitrophenol is carried out. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 7:3 mixture of cyclohexane and diethyl oxide. 348 mg (80 %) of the desired adduct (yellow oil) are formed.

Rf: 0.4 (50:50 PE/Et₂O)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.74 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.32 (br t, *J* = 5.3 Hz, 1H, NH), 5.82 (ddt, *J* = 16.9, 10.4, 5.3 Hz, 1H, H₇), 5.24-5.22 (m, 1H, H₈), 5.22-5.18 (m, 1H, H₈), 4.40 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H, H₁), 4.38-4.36 (m, 1H, H₂), 4.08 (ddt, *J* = 17.2, 5.1, 1.8 Hz, 1H, H₆), 4.01 (ddt, *J* = 17.2, 5.6, 1.5 Hz, 1H, H₆), 2.11 (ddd, *J* = 13.9, 8.3, 5.8 Hz, 1H, H₃), 1.73 (ddd, *J* = 13.9, 8.3, 5.8 Hz, 1H, H₃), 1.66-1.57 (m, 1H, H₄), 1.30 (s, 9H, *t*-Bu), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₅), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₅).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 171.1 (C=O), 153.2 (C_C), 151.2 (C_A), 138.9 (C_D), 135.0 (C_B), 133.3 (C₇), 127.9 (CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 118.8 (C₈), 113.0 (CH_{Ar}), 62.4 (C₂), 51.1 (C₆), 43.9 (C₁), 38.5 (C₃), 34.9 (C_Q*t*-Bu), 31.7 (*t*-Bu), 25.6 (C₄), 23.3 (C₅), 22.6 (C₅).

I.R. (thin film) : 2961, 1671, 1594, 1508, 1308, 1265 cm⁻¹.

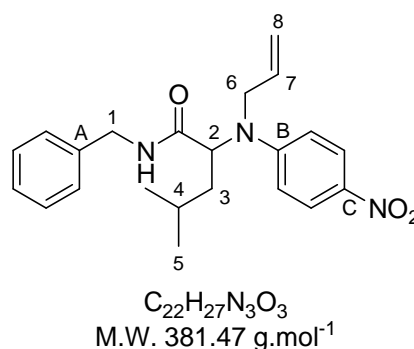
HRMS Calcd. 437.2678, Found 437.2698.

Compound III.15

2-(allyl(4-nitrophenyl)amino)-*N*-benzyl-4-methylpentanamide

The general procedure with benzylbromide, isovaleraldehyde, allylamine and *para*-nitrophenol is carried out. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 250 mg (66 %) of the desired adduct (yellow solid, m.p. 131-132°C) are formed.

Rf: 0.35 (50:50 PE/Et₂O)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.32-7.27 (m, 3H, H_{Ar}), 7.21 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.71 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.54 (br s, 1H, NH), 5.83 (ddt, *J* = 17.2, 10.3, 5.3 Hz, 1H, H₇), 5.26-5.20 (m, 2H, H₈), 4.45-4.40 (m, 3H, H₁ and H₂), 4.10 (dd, *J* = 17.4, 5.1 Hz, 1H, H₆), 4.01 (dd, *J* = 17.4, 5.1 Hz, 1H, H₆), 2.10 (ddd, *J* = 14.1, 7.3, 5.8 Hz, 1H, H₃), 1.79-1.59 (m, 2H, H₃ and H₄), 0.96 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H₅), 0.93 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H₅).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 171.1 (C=O), 153.3 (C_B), 138.6 (C_C), 138.2 (C_A), 133.4 (C_7), 129.1 (CH_Ar), 128.2 (CH_Ar), 128.0 (CH_Ar), 126.4 (CH_ArNO_2), 118.7 (C_8), 112.8 (CH_ArNO_2), 62.2 (C_2), 51.0 (C_6), 44.2 (C_1), 38.5 (C_3), 25.6 (C_4), 23.2 (C_5), 22.7 (C_5).

I.R. (thin film) : 2958, 1655, 1593, 1505, 1306, 1264, 1204, 1171 cm^{-1} .

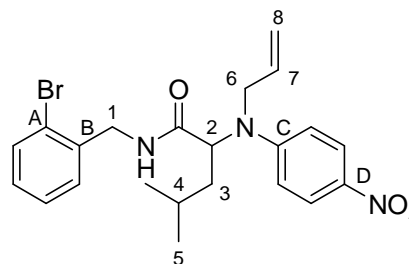
HRMS Calcd. 381.2052, Found 381.2057.

Compound III.16

2-(allyl(4-nitrophenyl)amino)-N-(2-bromobenzyl)-4-methylpentanamide

The general procedure with *ortho*-bromobenzylbromide, isovaleraldehyde, allylamine and *para*-nitrophenol is carried out. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 216 mg (47 %) of the desired adduct (yellow oil) are formed.

Rf: 0.5 (50:50 PE/Et₂O)



$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{BrN}_3\text{O}_3$
M.W. 460.36 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H, H_Ar), 7.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_Ar), 7.35 (dd, $J = 7.8$, 1.8 Hz, 1H, H_Ar), 7.31-7.26 (m, 1H, H_Ar), 7.15 (td, $J = 7.8$, 1.8 Hz, 1H, H_Ar), 6.67 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H, H_Ar), 6.68-6.65 (m, 1H, NH), 5.85 (ddt, $J = 16.8$, 10.8, 5.3 Hz, 1H, H_7), 5.24 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H_8), 5.23 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, H_8), 4.52 (dd, $J = 14.6$, 6.1 Hz, 1H, H_1), 4.42 (dd, $J = 14.4$, 6.1 Hz, 1H, H_1), 4.35 (dd, $J = 8.0$, 5.8 Hz, 1H, H_2), 4.11 (ddd, $J = 16.8$, 5.3, 1.6 Hz, 1H, H_6), 3.97 (ddd, $J = 16.8$, 5.3, 1.6 Hz, 1H, H_6), 2.08 (ddd, $J = 13.9$, 8.1, 5.8 Hz, 1H, H_3), 1.73-1.58 (m, 2H, H_3 and H_4), 0.93 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, H_5), 0.92 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, H_5).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 171.3 (C=O), 153.0 (C_C), 138.8 (C_D), 137.1 (C_B), 133.2 (C_7), 133.16 (CH_Ar), 131.3 (CH_Ar), 129.8 (CH_Ar), 128.1 (CH_Ar), 126.3 (CH_Ar), 124.2 (C_A), 118.9 (C_8), 112.9 (CH_Ar), 62.5 (C_2), 51.6 (C_6), 44.6 (C_1), 38.4 (C_3), 25.7 (C_4), 23.2 (C_5), 22.6 (C_5).

I.R. (thin film) : 2957, 1976, 1655, 1594, 1507, 1307, 1251 cm^{-1} .

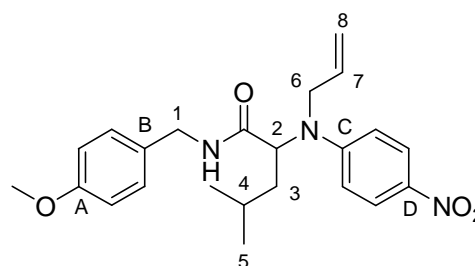
HRMS Calcd. 459.1158, Found 459.1185.

Compound III.17

2-(allyl(4-nitrophenyl)amino)-N-(4-methoxybenzyl)-4-methylpentanamide

The general procedure with *para*-methoxybenzylbromide, isovaleraldehyde, allylamine and *para*-nitrophenol is carried out. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 7:3 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 200 mg (49 %) of the desired adduct (yellow oil) are formed.

Rf: 0.40 (50:50 PE/Et₂O)



$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$
M.W. 411.49 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.73 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.25 (br t, $J = 5.6$ Hz, 1H, NH), 5.82 (ddt, $J = 16.9, 10.1, 5.3$ Hz, 1H, H_7), 5.24 (dd, $J = 10.1, 1.3$ Hz, 1H, H_8), 5.21 (dd, $J = 16.9, 1.3$ Hz, 1H, H_8), 4.42-4.32 (m, 3H, H_2 and H_1), 4.08 (ddt, $J = 16.9, 5.3, 1.3$ Hz, 1H, H_6), 4.01 (ddt, $J = 16.9, 5.3, 1.3$ Hz, 1H, H_6), 3.80 (s, 3H, OMe), 2.10 (ddd, $J = 14.1, 8.1, 6.1$ Hz, 1H, H_3), 1.71 (ddd, $J = 14.1, 8.1, 6.1$ Hz, 1H, H_3), 1.66-1.58 (m, 1H, H_4), 0.95 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, H_5), 0.91 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, H_5).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 171.0 (C=O), 159.5 (C_{A}), 153.2 (C_{C}), 138.8 (C_{D}), 133.3 (C_7), 130.1 (C_{B}), 129.6 (CH_{ArOMe}), 126.4 ($\text{CH}_{\text{ArNO}_2}$), 118.8 (C_8), 114.5 (CH_{ArOMe}), 112.9 ($\text{CH}_{\text{ArNO}_2}$), 62.4 (C_2), 55.7 (C_{OMe}), 51.1 (C_6), 43.7 (C_1), 38.5 (C_3), 25.6 (C_4), 23.3 (C_5), 22.6 (C_5).

I.R. (thin film) : 2957, 1650, 1593, 1511, 1306, 1249, 1175 cm^{-1} .

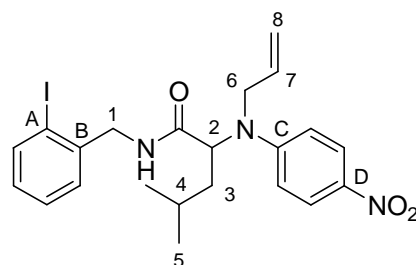
HRMS Calcd. 411.2158, Found 411.2155.

Compound III.18

2-(allyl(4-nitrophenyl)amino)-N-(2-iodobenzyl)-4-methylpentanamide

The general procedure with *ortho*-iodobenzylbromide, isovaleraldehyde, allylamine and *para*-nitrophenol is carried out. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 7:3 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 75 mg (15 %) of the desired adduct (yellow oil) are formed.

Rf: 0.40 (50:50 PE/Et₂O)



$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{IN}_3\text{O}_3$
M.W. 507.36 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.35-7.31 (m, 2H, H_{Ar}), 7.00-6.97 (m, 1H, H_{Ar}), 6.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.63 (br t, $J = 6.3$ Hz, 1H, NH), 5.87 (ddt, $J = 17.1, 10.6, 4.8$ Hz, 1H, H_7), 5.24 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, H_8), 5.24 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, H_8), 4.49 (dd, $J = 14.4, 6.3$ Hz, 1H, H_1), 4.39-4.33 (m, 2H, H_1 and H_2), 4.12 (dd, $J = 17.1, 4.8$ Hz, 1H, H_6), 3.99 (dd, $J = 17.1, 4.8$ Hz, 1H, H_6), 2.12-2.06 (m, 1H, H_3), 1.75-1.58 (m, 2H, H_3 and H_4), 0.94 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, H_5), 0.91 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, H_5).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 171.4 (C=O), 152.9 (C_{C}), 140.2 (C_{B}), 139.8 (CH_{Ar}), 138.9 (C_{D}), 133.2 (C_7), 130.9 (CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 119.0 (C_8), 113.0 (CH_{Ar}), 99.6 (C_{A}), 62.6 (C_2), 51.7 (C_6), 48.6 (C_1), 38.4 (C_3), 25.7 (C_4), 23.2 (C_5), 22.6 (C_5).

I.R. (thin film) : 1967, 1594, 1501, 1264 cm^{-1} .

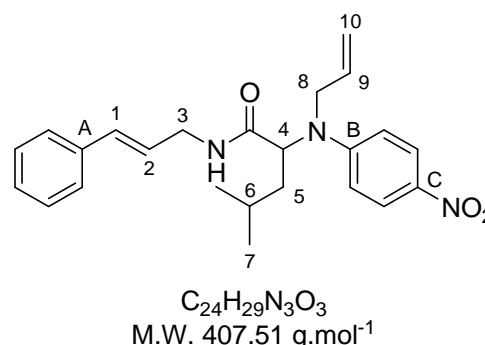
HRMS Calcd. 507.1019, Found 507.1016.

Compound III.19

2-(allyl(4-nitrophenyl)amino)-*N*-cinnamyl-4-methylpentanamide

The general procedure with cinnamyl bromide, isovaleraldehyde, allylamine and *para*-nitrophenol is carried out. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 7:3 mixture of cyclohexane and diethyl oxide. 237 mg (58 %) of the desired adduct (yellow oil) are formed

Rf: 0.30 (50:50 PE/Et₂O)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.34-7.24 (m, 5H, H_{Ar}), 6.75 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.47 (d, 1H, *J* = 15.7 Hz, 1H, H₁), 6.30 (br t, *J* = 5.6 Hz, 1H, NH), 6.14 (dt, *J* = 15.7, 6.6 Hz, 1H, H₂), 5.88 (ddt, *J* = 16.9, 10.4, 5.3 Hz, 1H, H₉), 5.32-5.29 (m, 1H, H₁₀), 5.29-5.25 (m, 1H, H₁₀), 4.42 (dd, *J* = 7.3, 6.3 Hz, 1H, H₄), 4.14 (ddt, *J* = 16.9, 5.3, 1.3 Hz, 1H, H₈), 4.07-4.01 (m, 3H, H₈ and H₃), 2.10 (ddd, *J* = 14.4, 7.3, 6.3 Hz, 1H, H₅), 1.75-1.61 (m, 2H, H₅ and H₆), 0.97 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H₇), 0.94 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H₇).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 171.0 (C=O), 153.3 (C_B), 138.7 (C_C), 136.7 (C_A), 133.4 (C₉), 133.0 (C₁), 129.1 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 126.7 (CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 125.2 (C₂), 118.8 (C₁₀), 112.8 (CH_{Ar}), 62.2 (C₄), 51.0 (C₈), 42.2 (C₃), 38.5 (C₅), 25.6 (C₆), 23.2 (C₇), 22.7 (C₇).

I.R. (thin film) : 2958, 1650, 1592, 1506, 1305, 1257, 1203 cm⁻¹.

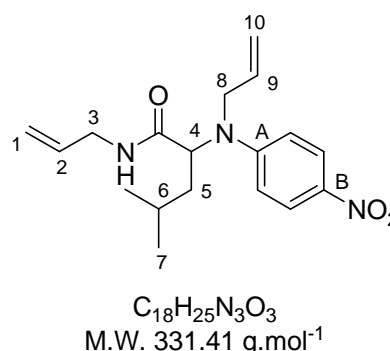
HRMS Calcd. 407.2209, Found 407.2207.

Compound III.20

N-allyl-2-(allyl(4-nitrophenyl)amino)-4-methylpentanamide

The general procedure with allyl bromide, isovaleraldehyde, allylamine and *para*-nitrophenol is carried out. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 7:3 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 155 mg (47 %) of the desired adduct (yellow oil) are formed.

Rf: 0.40 (50:50 PE/Et₂O)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.77 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.17 (br s, 1H, NH), 5.89 (ddt, *J* = 17.2, 10.8, 5.1 Hz, 1H, H₉), 5.78 (ddt, *J* = 15.7, 11.4, 5.8 Hz, 1H, H₂), 5.33-5.25 (m, 2H, H₁₀), 5.14-5.09 (m, 2H, H₁), 4.40 (dd, *J* = 8.1, 6.3 Hz, 1H, H₄), 4.12 (ddt, *J* = 17.2, 5.1, 1.5 Hz, 1H, H₈), 4.04 (ddt, *J* = 17.2, 5.1, 1.5 Hz, 1H, H₈), 3.91-3.88 (m, 2H, H₃), 2.09 (ddd, *J* = 13.9, 8.1, 6.3 Hz, 1H, H₅), 1.71 (ddd, *J* = 13.9, 8.1, 6.3 Hz, 1H, H₅), 1.66-1.58 (m, 1H, H₆), 0.96 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H₇), 0.93 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H₇).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 171.0 (C=O), 153.3 (C_A), 138.8 (C_B), 134.1 (C_2), 133.4 (C_9), 126.4 (CH_{Ar}), 118.8 (C_{10}), 117.2 (C_1), 112.8 (CH_{Ar}), 62.3 (C_4), 51.0 (C_8), 42.5 (C_3), 38.5 (C_5), 25.6 (C_6), 23.2 (C_7), 22.6 (C_7).

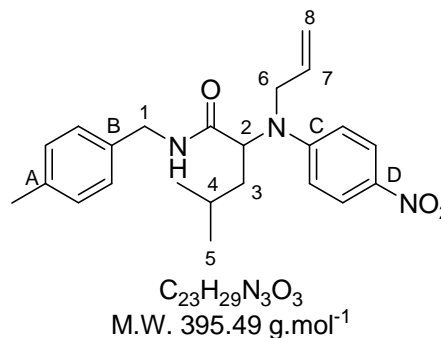
I.R. (thin film) : 2959, 1663, 1593, 1507, 1306, 1264, 1204 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 331.1896, Found 331.1917.

Compound III.21

2-(allyl(4-nitrophenyl)amino)-4-methyl-N-(4-methylbenzyl)pentanamide

The general procedure with *para*-chlorobenzylchloride, isovaleraldehyde, *para*-chlorobenzylamine and *para*-nitrophenol is carried out. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8/2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 263 mg (66 %) of the desired adduct (yellow oil) are formed.



Rf: 0.50 (50:50 PE/ Et_2O)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.74 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.25 (br t, $J = 5.1$ Hz, 1H, NH), 5.83 (ddt, $J = 17.2, 10.6, 5.6$ Hz, 1H, H_7), 5.26-5.20 (m, 2H, H_8), 4.44-4.34 (m, 3H, H_1 and H_2), 4.09 (dd, $J = 17.2, 5.6$ Hz, 1H, H_6), 4.02 (dd, $J = 17.2, 5.6$ Hz, 1H, H_6), 2.34 (s, 3H, CH_3), 2.10 (ddd, $J = 14.2, 8.2, 6.0$ Hz, 1H, H_3), 1.73 (ddd, $J = 14.2, 8.2, 6.0$ Hz, 1H, H_3), 1.68-1.58 (m, 1H, H_4), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_5), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_5).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 171.1 (C=O), 153.2 (C_C), 138.9 (C_D), 137.9 (C_A), 135.0 (C_B), 133.3 (C_7), 129.8 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 118.8 (C_8), 112.9 (CH_{Ar}), 62.4 (C_2), 51.1 (C_6), 44.0 (C_1), 38.5 (C_3), 25.6 (C_4), 23.2 (C_5), 22.6 (C_5), 21.5 (CH_3).

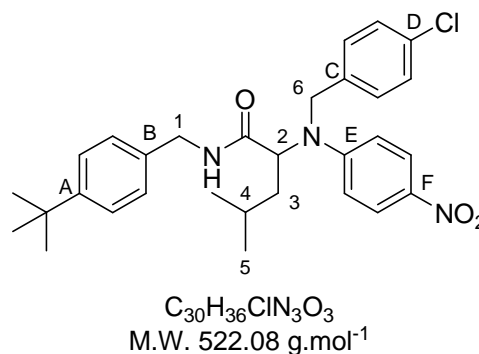
I.R. (thin film) : 2958, 1653, 1593, 1508, 1306, 1259, 1113 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 395.2209, Found 521.2425.

Compound III.22

N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-((4-chlorobenzyl)(4-nitrophenyl)amino)-4-methylpentanamide

The general procedure with *para-tert*-butyl benzylbromide, isovaleraldehyde, *para*-chloro benzylamine and *para*-nitrophenol is carried out. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 7:3 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 407 mg (78 %) of the desired adduct (yellow oil) are formed.



Rf: 0.40 (50:50 PE/ Et_2O)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.70 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.66 (br t, $J = 5.5$ Hz, 1H, NH), 4.79 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H, H_6), 4.62 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H, H_6), 4.51 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, H_2), 4.35 (dd, $J = 14.6, 5.5$ Hz, 1H, H_1), 4.28 (dd, $J = 14.6, 5.5$ Hz, 1H, H_1), 2.16-2.08 (m, 1H, H_3), 1.73-1.61 (m, 2H, H_4 and H_3), 1.32 (s, 9H, $t\text{-Bu}$), 0.96 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, H_5), 0.95 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, H_5).

$^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 170.5 (C=O), 153.7 (C_E), 151.0 (C_A), 138.7 (C_F), 136.0 (C_C), 134.9 (C_B), 133.5 (C_D), 129.4 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 126.0 (CH_{Ar}), 113.1 (CH_{Ar}), 61.9 (C_2), 51.3 (C_6), 43.9 (C_1), 38.8 (C_3), 34.9 ($\text{C}_Q t\text{-Bu}$), 31.7 ($t\text{-Bu}$), 25.8 (C_4), 23.2 (C_5), 22.9 (C_5).

I.R. (thin film) : 1593, 1503, 1311, 1264 cm^{-1} .

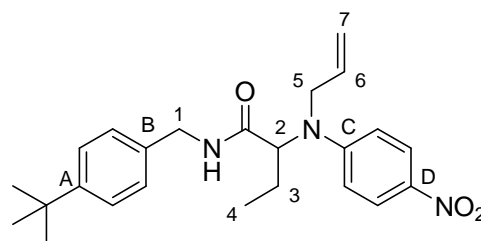
HRMS Calcd. 521.2445, Found 521.2425.

Compound III.23

2-(allyl(4-nitrophenyl)amino)-*N*-(4-*tert*-butylbenzyl)butanamide

The general procedure with *para-tert*-butylbenzylbromide, propionaldehyde, allylamine and *para*-nitrophenol is carried out. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 7:3 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 101 mg (25 %) of the desired adduct (yellow oil) are formed.

Rf: 0.45 (50:50 PE/Et₂O)



$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$
M.W. 409.52 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.33 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.73 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.54 (br t, $J = 5.3$ Hz, 1H, NH), 5.84 (ddt, $J = 15.6, 10.4, 5.3$ Hz, 1H, H_6), 5.26-5.21 (m, 2H, H_7), 4.46-4.38 (m, 2H, H_1), 4.26 (dd, $J = 8.0, 6.8$ Hz, 1H, H_2), 4.15-4.02 (m, 2H, H_5), 2.30-2.23 (m, 1H, H_3), 1.91-1.84 (m, 1H, H_3), 1.31 (s, 9H, $t\text{-Bu}$), 0.98 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_4).

$^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 170.7 (C=O), 153.4 (C_C), 151.1 (C_A), 138.6 (C_D), 135.1 (C_B), 133.5 (C_6), 128.0 (CH_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 126.0 (CH_{Ar}), 118.6 (C_7), 112.8 (CH_{Ar}), 65.6 (C_2), 51.2 (C_5), 43.8 (C_1), 34.9 ($\text{C}_Q t\text{-Bu}$), 31.7 ($t\text{-Bu}$), 22.8 (C_3), 12.0 (C_4).

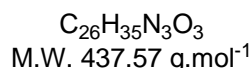
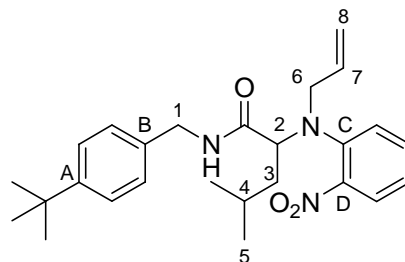
I.R. (thin film) : 2964, 1650, 1593, 1507, 1315, 1265, 1204 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 409.2365, Found 409.2370.

Compound III.24

2-(allyl(2-nitrophenyl)amino)-N-(4-*tert*-butylbenzyl)-4-methylpentanamide

The general procedure with *para-tert*-butylbenzylbromide, isovaleraldehyde, allylamine and *ortho*-nitrophenol is carried out. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 85:15 mixture of cyclohexane and diethyl oxide. 355 mg (81 %) of the desired adduct (yellow solid, m.p. 76-77°C) are formed.



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.46 (dd, $J = 8.3, 7.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.25-7.23 (m, 2H, NH and H_{Ar}), 7.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.12 (dd, $J = 8.3, 7.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.59 (ddt, $J = 16.4, 10.8, 6.1$ Hz, 1H, H_7), 5.07-5.02 (m, 2H, H_8), 4.48 (dd, $J = 14.7, 6.1$ Hz, 1H, H_1), 4.40 (dd, $J = 14.7, 6.1$ Hz, 1H, H_1), 3.86-3.79 (m, 2H, H_2 and H_6), 3.54 (dd, $J = 15.6, 6.1$ Hz, 1H, H_6), 1.95 (dt, $J = 13.9, 7.8$ Hz, 1H, H_3), 1.69-1.60 (m, 1H, H_4), 1.46 (dt, $J = 13.9, 7.8$ Hz, 1H, H_3), 1.32 (s, 9H, *t*-Bu), 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H_5), 0.81 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H_5).

$^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 172.0 (C=O), 150.5 (C_A), 145.8 (C_C), 142.9 (C_D), 135.6 (C_B), 133.4 (C_7), 133.2 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 125.9 (CH_{Ar}), 125.8 (CH_{Ar}), 124.9 (CH_{Ar}), 123.6 (CH_{Ar}), 119.2 (C_8), 66.0 (C_2), 52.5 (C_6), 43.6 (C_1), 39.0 (C_3), 34.9 (C_Q -*t*-Bu), 31.8 (*t*-Bu), 25.9 (C_4), 23.2 (C_5), 22.6 (C_5).

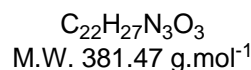
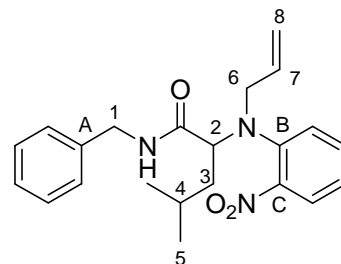
I.R. (thin film) : 2959, 1662, 1603, 1510, 1350, 1267 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 437.2678, Found 437.2687.

Compound III.25

2-(*N*-allyl-*N*-(2-nitrophenyl)amino)-*N*-benzyl-4-methylpentanamide

The general procedure with benzylbromide, isovaleraldehyde, allylamine and *ortho*-nitrophenol is carried out. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 7:3 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 175 mg (46 %) of the desired adduct (yellow oil) are formed.



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.46 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.32-7.23 (m, 7H, NH and H_{Ar}), 7.13 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.60 (ddt, $J = 17.2, 10.1, 5.8$ Hz, 1H, H_7), 5.07 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, H_8), 5.06 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, H_8), 4.51 (dd, $J = 14.9, 5.9$ Hz, 1H, H_1), 4.42 (dd, $J = 14.9, 5.9$ Hz, 1H, H_1), 3.86-3.79 (m, 2H, H_2 and H_6), 3.54 (dd, $J = 15.6, 5.6$ Hz, 1H, H_6), 1.98-1.91 (m, 1H, H_3), 1.67-1.59 (m, 1H, H_4), 1.50-1.43 (m, 1H, H_3), 0.86 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H_5), 0.81 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H_5).

$^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 172.1 (C=O), 145.8 (C_B), 142.9 (C_C), 138.6 (C_A), 133.3 (CH_{Ar}), 133.1 (C_7), 129.0 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 125.9 (CH_{Ar}), 124.9 (CH_{Ar}), 123.7 (CH_{Ar}), 119.3 (C_8), 66.0 (C_2), 52.5 (C_6), 43.9 (C_1), 39.0 (C_3), 25.9 (C_4), 23.2 (C_5), 22.6 (C_5).

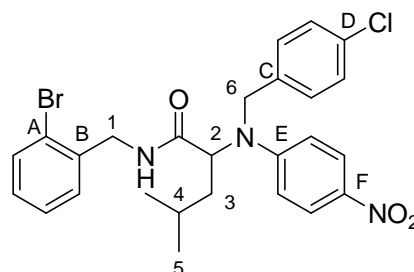
I.R. (thin film) : 3306, 2956, 1656, 1602, 1510, 1454, 1349, 1220 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 381.2052, Found 381.2067.

Compound III.26

N-(2-bromobenzyl)-2-((4-chlorobenzyl)(4-nitrophenyl)amino)-4-methylpentanamide

The general procedure with *ortho*-bromo benzylbromide, isovaleraldehyde, *para*-chlorobenzylamine and *para*-nitrophenol is carried out. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 400 mg (73 %) of the desired adduct (orange oil) are formed.



$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{BrClN}_3\text{O}_3$
M.W. 544.87 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.46 (dd, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.30-7.27 (m, 2H, H_{Ar}), 7.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.17 (td, $J = 8.0, 2.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.68 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.34 (br t, $J = 5.6$ Hz, 1H, NH), 4.69 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, H_6), 4.54 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, H_6), 4.46 (dd, $J = 14.4, 6.3$ Hz, 1H, H_1), 4.39-4.34 (m, 2H, H_2 and H_1), 2.15-2.06 (m, 1H, H_3), 1.71-1.60 (m, 2H, H_3 and H_4), 0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H_5), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H_5).

$^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 170.9 (C=O), 153.1 (C_E), 139.3 (C_F), 136.8 (C_B), 135.7 (C_C), 133.8 (CH_{Ar}), 133.2 (C_D), 131.6 (CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 124.1 (C_A), 113.3 (CH_{Ar}), 62.5 (C_2), 52.0 (C_6), 44.7 (C_1), 38.7 (C_3), 26.0 (C_4), 23.0 (C_5), 22.9 (C_5).

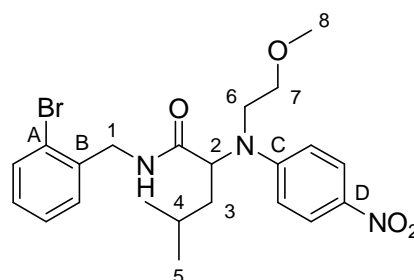
I.R. (thin film) : 3308, 2957, 1654, 1592, 1491, 1310, 1204 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 543.0924, Found 543.0904.

Compound III.27

N-(2-bromobenzyl)-2-((2-methoxyethyl)(4-nitrophenyl)amino)-4-methylpentanamide

The general procedure with *ortho*-bromo benzylbromide, isovaleraldehyde, 2-methoxyethylamine and *para*-nitrophenol is carried out. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 7:3 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 187 mg (28 %) of the desired adduct (yellow oil) are formed.



$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{BrN}_3\text{O}_4$
M.W. 478.38 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, NH), 7.96 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.39 (dd, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.30 (dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.22 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.10 (td, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.59 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4.50 (dd, $J = 14.6, 5.6$ Hz, 1H, H_1), 4.38 (dd, $J = 14.6, 5.6$ Hz, 1H, H_1), 4.12 (dd, $J = 9.3, 5.1$ Hz, 1H, H_2), 3.98-3.92 (m, 1H, H_6), 3.78-3.73 (m, 1H, H_7), 3.63-3.55

(m, 2H, H₆ and H₇), 3.10 (s, 3H, H₈), 2.11 (ddd, *J* = 14.4, 9.3, 5.1 Hz, 1H, H₃), 1.83 (ddd, *J* = 14.4, 9.3, 5.1 Hz, 1H, H₃), 1.61-1.51 (m, 1H, H₄), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₅), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₅).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 172.5 (C=O), 151.7 (C_C), 138.6 (C_D), 137.4 (C_B), 133.1 (CH_{Ar}), 131.2 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 126.0 (CH_{Ar}), 124.3 (C_A), 113.2 (CH_{Ar}), 69.6 (C₇), 65.9 (C₂), 59.0 (C₈), 51.3 (C₆), 44.7 (C₁), 37.9 (C₃), 25.7 (C₄), 23.6 (C₅), 22.3 (C₅).

I.R. (thin film) : 1672, 1596, 1501, 1318, 1265 cm⁻¹.

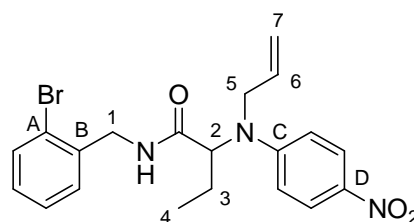
HRMS Calcd. 477.1263, Found 477.1222.

Compound III.28

2-(allyl(4-nitrophenyl)amino)-*N*-(2-bromobenzyl)butanamide

The general procedure with *ortho*-bromobenzylbromide, propionaldehyde, allylamine and *para*-nitrophenol is carried out. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 7:3 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 97 mg (23 %) of the desired adduct (yellow oil) are formed.

Rf: 0.35 (50:50 PE/Et₂O)



C₂₀H₂₂BrN₃O₃
M.W. 432.31 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.45 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.34 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.26 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.14 (td, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.75 (br s, 1H, NH), 6.67 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.85 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.3 Hz, 1H, H₆), 5.25-5.21 (m, 2H, H₇), 4.51 (dd, *J* = 14.7, 6.0 Hz, 1H, H₁), 4.43 (dd, *J* = 14.7, 6.0 Hz, 1H, H₁), 4.20 (dd, *J* = 7.3, 6.3 Hz, 1H, H₂), 4.13 (ddt, *J* = 17.2, 5.3, 1.8 Hz, 1H, H₅), 4.01 (ddt, *J* = 17.2, 5.3, 1.8 Hz, 1H, H₅), 2.27-2.21 (m, 1H, H₃), 1.92-1.80 (m, 1H, H₃), 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₄).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 171.0 (C=O), 153.1 (C_C), 138.7 (C_D), 137.1 (C_B), 133.3 (C₆), 133.1 (CH_{Ar}), 131.2 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 126.2 (CH_{Ar}), 124.2 (C_A), 118.9 (C₇), 112.8 (CH_{Ar}), 65.9 (C₂), 51.9 (C₅), 44.5 (C₁), 22.7 (C₃), 12.0 (C₄).

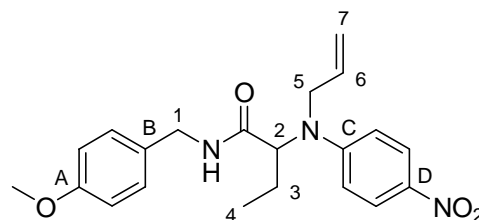
I.R. (thin film) : 2967, 1654, 1593, 1507, 1314, 1205, 1172, 1113, 1027cm⁻¹.

Compound III.29

2-(allyl(4-nitrophenyl)amino)-*N*-(4-methoxybenzyl)butanamide

The general procedure with *para*-methoxybenzylbromide, propionaldehyde, allylamine and *para*-nitrophenol is carried out. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 7:3 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 131 mg (34 %) of the desired adduct (yellow oil) are formed.

Rf: 0.35 (50:50 PE/Et₂O)



C₂₁H₂₅N₃O₄
M.W. 383.44 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.69-6.65 (m, 3H, H_{Ar} and NH), 5.82 (ddt, *J* = 17.1, 10.6, 5.2 Hz, 1H, H₆), 5.24-5.19 (m, 2H, H₇), 4.36 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, H₁), 4.24 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₂), 4.09 (dd, *J* = 17.4, 5.2 Hz, 1H, H₅), 4.03 (dd, *J* = 17.4, 5.2 Hz, 1H, H₅), 3.77 (s, 3H, OMe), 2.28-2.18 (m, 1H, H₃), 1.90-1.79 (m, 1H, H₃), 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₄).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.6 (C=O), 159.4 (C_A), 153.5 (C_C), 138.4 (C_D), 133.5 (C₆), 130.4 (C_B), 129.6 (CH_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 118.5 (C₇), 114.4 (CH_{Ar}), 112.7 (CH_{Ar}), 65.4 (C₂), 55.7 (OMe), 51.1 (C₅), 43.6 (C₁), 22.8 (C₃), 11.9 (C₄).

I.R. (thin film) 1653, 1594, 1509, 1315, 1258, 1175, 1113, 1034 cm⁻¹.

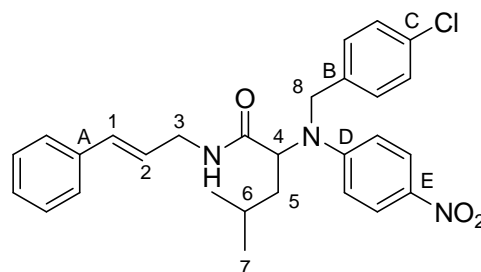
HRMS Calcd. 383.1845, Found 383.1844.

Compound III.30

2-((4-chlorobenzyl)(4-nitrophenyl)amino)-*N*-cinnamyl-4-methylpentanamide

The general procedure with cinnamyl bromide, isovaleraldehyde, *para*-chlorobenzylamine and *para*-nitrophenol is carried out. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 9:1 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 242 mg (49 %) of the desired adduct (yellow solid, m.p. 158-159°C) are formed.

Rf: 0.50 (50:50 PE/Et₂O)



C₂₈H₃₀ClN₃O₃
M.W. 492.01 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.34-7.24 (m, 7H, H_{Ar}), 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.71 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.42 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H₁), 6.24 (br t, *J* = 6.1 Hz, 1H, NH), 6.02 (dt, *J* = 15.7, 6.1 Hz, 1H, H₂), 4.78 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, H₈), 4.62 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, H₈), 4.48 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₄), 3.98 (dt, *J* = 16.0, 6.1 Hz, 1H, H₃), 3.93 (dt, *J* = 16.0, 6.1 Hz, 1H, H₃), 2.12 (dt, *J* = 13.4, 6.8 Hz, 1H, H₅), 1.73-1.58 (m, 2H, H₅ and H₆), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₇), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₇).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.4 (C=O), 153.6 (C_D), 138.9 (C_E), 136.6 (C_A), 135.9 (C_B), 133.6 (C_C), 133.2 (C₁), 129.5 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 126.5 (CH_{Ar}), 124.9 (C₂), 113.0 (CH_{Ar}), 61.9 (C₄), 51.3 (C₈), 42.2 (C₃), 38.7 (C₅), 25.9 (C₆), 23.1 (C₇), 22.9 (C₇).

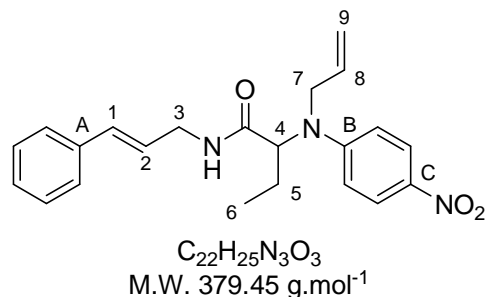
I.R. (thin film) : 2957, 1650, 1592, 1491, 1309, 1254, 1203 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 491.1976, Found 491.1954.

Compound III.31

2-(allyl(4-nitrophenyl)amino)-*N*-cinnamylbutanamide

The general procedure with cinnamyl bromide, propionaldehyde, allylamine and *para*-nitrophenol is carried out. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 7:3 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 110 mg (29 %) of the desired adduct (yellow oil) are formed.



Rf: 0.25 (50:50 PE/Et₂O)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.35-7.27 (m, 5H, H_{Ar}), 6.78 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.47 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H₁), 6.19-6.09 (m, 2H, H₂ and NH), 5.91 (ddt, *J* = 17.2, 10.6, 5.3 Hz, 1H, H₈), 5.33-5.26 (m, 2H, H₉), 4.25 (dd, *J* = 8.3, 6.1 Hz, 1H, H₄), 4.17-4.04 (m, 4H, H₃ and H₇), 2.34-2.26 (m, 1H, H₅), 1.96-1.82 (m, 1H, H₅), 1.00 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₆).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.7 (C=O), 153.3 (C_B), 138.9 (C_C), 136.6 (C_A), 133.3 (C₈), 133.1 (C₁), 129.1 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 126.7 (CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 125.1 (C₂), 118.9 (C₉), 112.9 (CH_{Ar}), 66.0 (C₄), 51.4 (C₇), 42.1 (C₃), 22.7 (C₅), 12.1 (C₆).

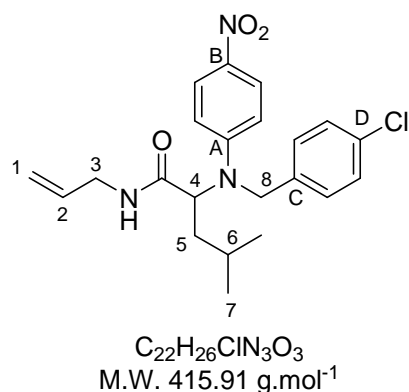
I.R. (thin film) : 2968, 1653, 1593, 1507, 1313, 1204, 1172, 1112 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 379.1896, Found 379.1890.

Compound III.32

N-allyl-2-((4-chlorobenzyl)(4-nitrophenyl)amino)-4-methylpentanamide

The general procedure with allyl bromide, isovaleraldehyde, *para*-chlorobenzylamine and *para*-nitrophenol is carried out. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 53 mg (13 %) of the desired adduct (yellow solid, m.p. 122-123°C) are formed.



Rf: 0.40 (50:50 PE/Et₂O)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.76 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.21 (br s, 1H, NH), 5.66 (ddt, *J* = 16.9, 10.3, 5.6 Hz, 1H, H₂), 5.07-5.01 (m, 2H, H₁), 4.76 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, H₈), 4.56 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, H₈), 4.41 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, H₄), 3.83-3.71 (m, 2H, H₃), 2.16-2.08 (m, 1H, H₅), 1.70-1.62 (m, 2H, H₅ and H₆), 0.95 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H₇), 0.91 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H₇).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.8 (C=O), 159.4 (C_C), 153.6 (C_A), 138.6 (C_B), 133.9 (C₂), 129.1 (C_D), 128.2 (CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 117.1 (C₁), 114.8 (CH_{Ar}), 113.1 (CH_{Ar}), 62.1 (C₄), 51.9 (C₈), 42.5 (C₃), 38.6 (C₅), 25.9 (C₆), 23.0 (C₇).

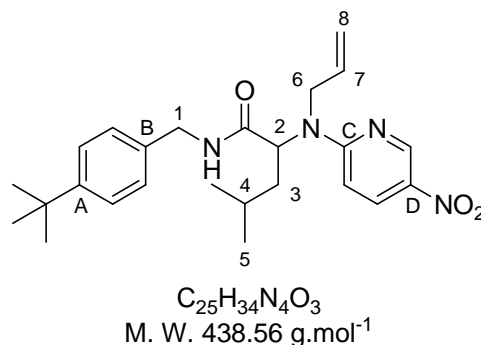
I.R. (thin film) : 2958, 1665, 1593, 1492, 1466, 1311, 1259 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 415.1663, Found 415.1650.

Compound III.33

2-(allyl(5-nitropyridin-2-yl)amino)-*N*-(4-*tert*-butylbenzyl)-4-methylpentanamide

The general procedure with *para-tert*-butylbenzylbromide, isovaleraldehyde, allylamine and 2-hydroxy-5-nitropyridine is carried out. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 7:3 mixture of cyclohexane and diethyl oxide. 190 mg (46 %) of the desired adduct (yellow oil) are formed.



Rf: 0.4 (50:50 PE/Et₂O)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H_{Pyr}), 8.23 (d, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H, H_{Pyr}), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.55-6.53 (m, 1H, NH), 6.54 (d, J = 9.3 Hz, 1H, H_{Pyr}), 5.77 (ddt, J = 17.4, 10.6, 5.0 Hz, 1H, H₇), 5.64 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H₂), 5.25 (dd, J = 10.6, 1.3 Hz, 1H, H₈), 5.21 (d, J = 17.4, 1.3 Hz, 1H, H₈), 4.43 (dd, J = 14.9, 5.8 Hz, 1H, H₁), 4.33 (dd, J = 14.9, 5.8 Hz, 1H, H₁), 4.25 (ddt, J = 17.4, 5.0, 1.3 Hz, 1H, H₆), 4.04 (ddt, J = 17.4, 5.0, 1.3 Hz, 1H, H₆), 2.02-1.93 (m, 1H, H₃), 1.76-1.69 (m, 1H, H₃), 1.64-1.53 (m, 1H, H₄), 1.32 (s, 9H, *t*-Bu), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H₅), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H₅).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.9 (C=O), 161.0 (C_C), 151.0 (C_A), 146.2 (CH_{Pyr}), 136.2 (C_D), 135.3 (C_B), 133.4 (CH_{Pyr}), 133.2 (C₇), 127.7 (CH_{Ar}), 126.0 (CH_{Ar}), 118.2 (C₈), 107.1 (CH_{Pyr}), 56.4 (C₂), 48.5 (C₆), 43.5 (C₁), 37.9 (C₃), 34.9 (C_Q-*t*-Bu), 31.7 (*t*-Bu), 25.4 (C₄), 23.1 (C₅), 23.0 (C₅).

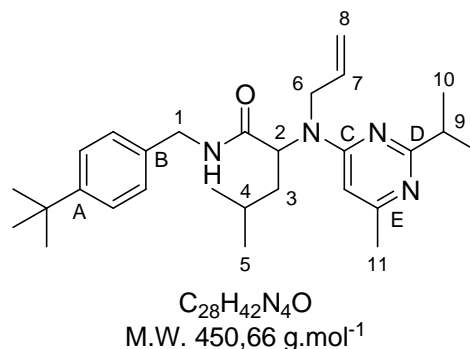
I.R. (thin film) : 1603, 1518, 1343, 1266, 1174, 1108, 1014 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 438.2631, Found 438.2628.

Compound III.34

2-(allyl(2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)amino)-*N*-(4-*tert*-butylbenzyl)-4-methylpentanamide

The general procedure with *para-tert*-butylbenzylbromide, isovaleraldehyde, allylamine and 2-isopropyl-6-methyl-4-pyrimidinol is carried out. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 7:3 mixture of cyclohexane and diethyl oxide. 80 mg (18 %) of the desired adduct (yellow oil) are formed.



Rf: 0.4 (50:50 PE/Et₂O)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.85 (br s, 1H, NH), 6.15 (s, 1H, H_{Pyr}), 5.80-5.73 (ddt, *J* = 17.2, 10.7, 5.3 Hz, 1H, H₇), 5.67-5.62 (m, 1H, H₂), 5.22-5.18 (m, 2H, H₈), 4.39 (dd, *J* = 14.9, 5.6 Hz, 1H, H₁), 4.29 (dd, *J* = 14.9, 5.3 Hz, 1H, H₁), 4.07 (dd, *J* = 17.7, 5.6 Hz, 1H, H₆), 3.88 (dd, *J* = 17.7, 4.3 Hz, 1H, H₆), 2.92 (sept., *J* = 6.8 Hz, 1H, H₉), 2.36 (s, 3H, H₁₁), 1.94-1.87 (m, 1H, H₃), 1.78-1.71 (m, 1H, H₃), 1.59-1.53 (m, 1H, H₄), 1.30 (s, 9H, *t*-Bu), 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₁₀), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₁₀), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₅), 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₅).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 174.2 (C_D), 171.9 (C=O), 166.0 (C_E), 163.0 (C_C), 150.8 (C_A), 135.4 (C_B), 133.9 (C₇), 127.8 (CH_{Ar}), 125.9 (CH_{Ar}), 117.5 (C₈), 100.9 (CH_{Pyr}), 55.2 (C₂), 47.7 (C₆), 43.5 (C₁), 37.8 (C₉), 37.3 (C₃), 34.9 (C_Q*t*-Bu), 31.7 (*t*-Bu), 25.2 (C₄), 24.8 (C₁₁), 23.2 (C₅), 22.7 (C₅), 22.1 (C₁₀), 22.0 (C₁₀).

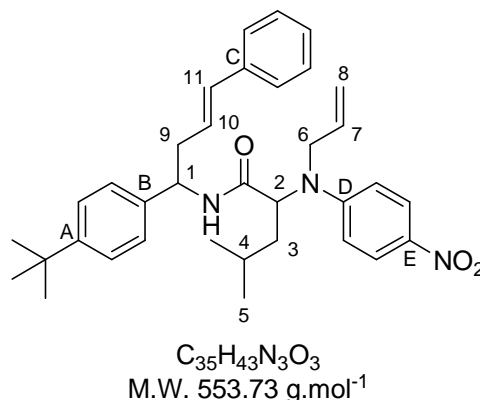
I.R. (thin film) : 2961, 1653, 1586, 1541, 1473, 1276, 1261 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 450.3359, Found 450.3374.

Compound III.35

(*E*)-2-(allyl(4-nitrophenyl)amino)-*N*-(1-(4-*tert*-butylphenyl)-4-phenylbut-3-enyl)-4-methylpentanamide

Para-tert-butylbenzylisocyanide is prepared *via* the general procedure, then 163 μL of cinnamyl bromide (1.1 equiv., 1.1 mmol) and 123 mg of potassium *tert*-butoxide (1.1 equiv., 1.1 mmol) are added and left to react for 3 days at 80 °C. Isovaleraldehyde (108 μL, 1.0 mmol, 1.0 equiv), allylamine (75 μL, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and *para*-nitrophenol (140 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) are then added to the mixture (at 80°C for 4 days). After completion of the reaction, the usual treatments of the reaction are applied. A flash column chromatography on silica gel affords the desired product, (80/20 petroleum ether/diethyl ether as eluent). 74 mg (13 %) of the desired adduct (yellow oil) are formed.



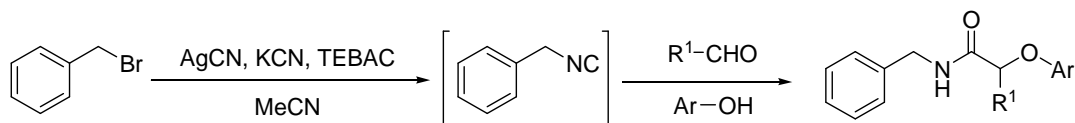
Rf: 0.3 (50:50 PE/Et₂O)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H, H_{ArNO2}), 7.39-7.21 (m, 7H, H_{Ar}), 7.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.78 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H, H_{ArNO2}), 6.46 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H₁₁), 6.27 (br t, *J* = 5.6 Hz, 1H, NH), 6.12 (dt, *J* = 16.2, 6.3 Hz, 1H, H₁₀), 5.94-5.83 (m, 1H, H₇), 5.31-5.25 (m, 2H, H₈), 4.44-4.40 (m, 1H, H₂), 4.17-4.03 (m, 4H, H₆ and H₉), 3.20-3.15 (m, 1H, H₁), 2.15-2.08 (m, 1H, H₃), 1.76-1.60 (m, 2H, H₃ and H₄), 1.33 (s, 9H, *t*-Bu), 0.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₅), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₅).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 171.6 (C=O), 153.3 (C_D), 150.8 (C_A), 138.9 (C_E), 135.5 (C_B), 133.4 (C₇), 133.0 (C₁₁), 129.6, 129.0, 128.3, 127.6, 126.4 (CH_{Ar}), 126.0 (C_C), 125.2 (CH_{Ar}), 118.8 (C₈), 112.9 (CH_{Ar}), 62.3 (C₂), 51.0 (C₆), 43.8 (C₁), 38.5 (C₃), 34.9 (C_Q*t*-Bu), 31.7 (*t*-Bu), 25.6 (C₄), 23.3 (C₅), 22.6 (C₅).

I.R. (thin film) : 2958, 1653, 1593, 1507, 1306, 1113 cm⁻¹.

3. Isocyanide – Passerini-Smiles



To a 3M solution of bromide derivative (1.0 mmol, 1.0 equiv) in acetonitrile are added 134 mg of silver cyanide (1.0 mmol, 1.0 equiv), 65 mg of potassium cyanide (1.0 mmol, 1.0 equiv) and 46 mg of triethylbenzyl ammonium chloride (0.20 mmol, 20 mol%). The mixture is then stirred at 80°C in a sealed vial overnight. The formation of the isocyanide can be checked via ^1H NMR.

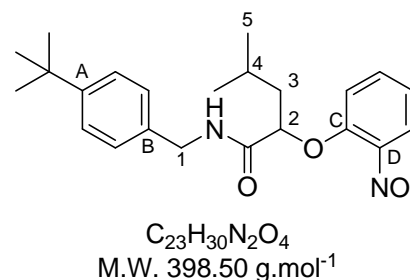
After the formation of the isocyanide, the aldehyde (1.0 mmol, 1.0 equiv) and the nitrophenol (1.0 mmol, 1.0 equiv) are added to the mixture, which is stirred at 80°C for 4 days. After checking the completion of the reaction via TLC, the reaction is quenched with the addition of a 1M NaOH solution and diluted with dichloromethane. The aqueous phase is extracted several times with dichloromethane, the organic phases are then collected, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Finally, a flash chromatography on silica gel affords the desired product.

Compound III.36

N-(4-*tert*-butylbenzyl)-4-methyl-2-(2-nitrophenoxy)pentanamide

The general procedure with *para-tert*-butyl benzylbromide, isovaleraldehyde and *ortho*-nitrophenol is carried out. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 75:25 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 226 mg (57 %) of the desired adduct (yellow oil) are formed.

Rf: 0.4 (50:50 PE/Et₂O)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.55 (td, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.30-7.28 (m, 3H, NH and H_{Ar}), 7.13-7.07 (m, 4H, H_{Ar}), 4.92 (dd, $J = 8.3, 3.8$ Hz, 1H, H_2), 4.48-4.39 (m, 2H, H_1), 2.00-1.83 (m, 3H, H_3 and H_4), 1.31 (s, 9H, *t*-Bu), 0.99 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H_5), 0.96 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H_5).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 171.0 (C=O), 150.9 (C_C), 150.7 (C_A), 140.3 (C_D), 135.0 (CH_{Ar} and C_B), 127.5 (CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 126.0 (CH_{Ar}), 121.9 (CH_{Ar}), 115.2 (CH_{Ar}), 79.0 (C_2), 43.1 (C_1), 42.0 (C_3), 34.9 ($\text{C}_{\text{Q}t\text{-Bu}}$), 31.7 (*t*-Bu), 25.0 (C_4), 23.5 (C_5), 22.3 (C_5).

I.R. (thin film) : 2959, 1669, 1606, 1523, 1482, 1352, 1275, 1166, 1091, 1047 cm^{-1} .

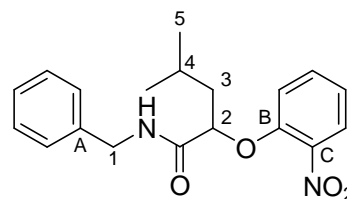
HRMS Calcd. 398.2206, Found 398.2224.

Compound III.37

***N*-benzyl-4-methyl-2-(2-nitrophenoxy)pentanamide**

The general procedure with benzylbromide, isovaleraldehyde and *ortho*-nitrophenol is carried out. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 75:25 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 205 mg (60 %) of the desired adduct (yellow oil) are formed.

Rf: 0.4 (50:50 PE/Et₂O)



C₁₉H₂₂N₂O₄
M.W. 342.39 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.56 (td, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.36 (br s, 1H, NH), 7.27-7.24 (m, 3H, H_{Ar}), 7.15-7.10 (m, 4H, H_{Ar}), 4.95-4.92 (m, 1H, H₂), 4.49 (dd, *J* = 15.0, 6.0 Hz, 1H, H₁), 4.44 (dd, *J* = 15.0, 6.0 Hz, 1H, H₁), 2.00-1.83 (m, 3H, H₃ and H₄), 1.00 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H₅), 0.96 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H₅).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 171.0 (C=O), 150.9 (C_B), 140.4 (C_C), 138.1 (C_A), 135.0 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 121.9 (CH_{Ar}), 115.1 (CH_{Ar}), 79.0 (C₂), 43.5 (C₁), 42.0 (C₃), 25.0 (C₄), 23.5 (C₅), 22.5 (C₅).

I.R. (thin film) 3710, 2958, 1670, 1606, 1523, 1456, 1352, 1276, 1167, 1091 cm⁻¹.

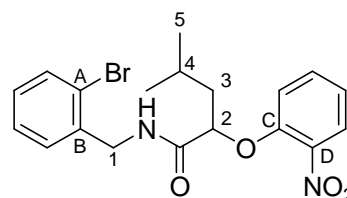
HRMS Calcd. 342.1580, Found 342.1560.

Compound III.38

***N*-(2-bromobenzyl)-4-methyl-2-(2-nitrophenoxy)pentanamide**

The general procedure with *ortho*-bromo benzylbromide, isovaleraldehyde and *ortho*-nitrophenol is carried out. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 75:25 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 224 mg (53 %) of the desired adduct (yellow oil) are formed.

Rf: 0.4 (50:50 PE/Et₂O)



C₁₉H₂₁BrN₂O₄
M.W. 421.29 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.49-7.47 (m, 2H, H_{Ar}), 7.44 (br t, *J* = 5.6 Hz, 1H, NH), 7.22-7.21 (m, 2H, H_{Ar}), 7.13-7.07 (m, 2H, H_{Ar}), 7.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 4.92-4.89 (m, 1H, H₂), 4.55 (dd, *J* = 14.9, 6.3 Hz, 1H, H₁), 4.49 (dd, *J* = 14.9, 6.3 Hz, 1H, H₁), 2.00-1.81 (m, 3H, H₃ and H₄), 0.98 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H₅), 0.95 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H₅).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 171.1 (C=O), 150.8 (C_C), 140.4 (C_D), 137.0 (C_B), 134.9 (CH_{Ar}), 133.2 (CH_{Ar}), 130.3 (CH_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 124.0 (C_A), 121.9 (CH_{Ar}), 115.0 (CH_{Ar}), 78.9 (C₂), 44.0 (C₁), 41.9 (C₃), 25.0 (C₄), 23.4 (C₅), 22.3 (C₅).

I.R. (thin film) : 2958, 1670, 1606, 1523, 1471, 1351, 1276, 1166, 1091, 1028 cm⁻¹.

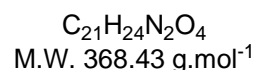
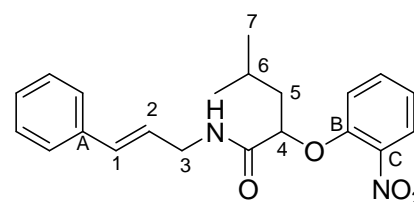
HRMS Calcd. 420.0685, Found 420.0679.

Compound III.39

***N*-cinnamyl-4-methyl-2-(2-nitrophenoxy)pentanamide**

The general procedure with cinnamyl bromide, isovaleraldehyde and *ortho*-nitrophenol is carried out. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 75:25 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 220 mg (60 %) of the desired adduct (yellow oil) are formed.

Rf: 0.4 (50:50 PE/Et₂O)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.57 (td, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.31-7.28 (m, 5H, H_{Ar}), 7.19 (br s, 1H, NH), 7.15-7.10 (m, 2H, H_{Ar}), 6.42 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H₁), 6.12 (dt, *J* = 15.9, 6.1 Hz, 1H, H₂), 4.94-4.91 (m, 1H, H₄), 4.09-4.06 (m, 2H, H₃), 2.01-1.85 (m, 3H, H₅ and H₆), 1.01 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H, H₇), 0.97 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H, H₇).

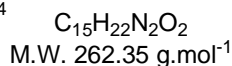
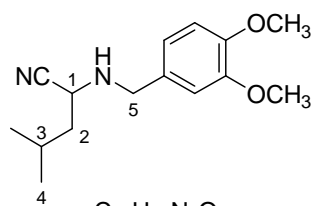
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 171.0 (C=O), 150.9 (C_B), 140.5 (C_C), 136.8 (C_A), 135.0 (CH_{Ar}), 132.4 (C₁), 128.9 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 125.2 (C₂), 122.0 (CH_{Ar}), 115.1 (CH_{Ar}), 79.0 (C₄), 42.0 (C₅), 41.4 (C₃), 25.0 (C₆), 23.5 (C₇), 22.4 (C₇).

I.R. (thin film) : 2958, 1671, 1606, 1523, 1352, 1276, 1166 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 368.1736, Found 368.1741.

4. Isocyanide – Ugi

Compound III.40

2-(3,4-dimethoxybenzylamino)-4-methylpentanenitrile

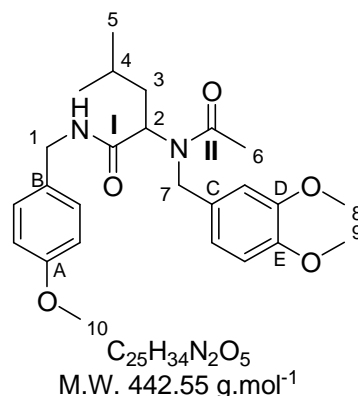
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.93-6.91 (m, 2H, H_{Ar}), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 4.05 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, H₅), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, H₅), 3.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₁), 1.95 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₃), 1.69-1.65 (m, 2H, H₂), 1.45 (br s, 1H, NH), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₄), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₄).

Special procedure for the formation of the isonitrile: without KCN

Compound III.41

2-(*N*-(3,4-dimethoxybenzyl)acetamido)-*N*-(4-methoxybenzyl)-4-methylpentanamide

To a 1M solution of bromide derivative (1 mmol, 1 equiv) in acetonitrile (1 mL) are added 134 mg of silver cyanide (1 mmol, 1 equiv) and 46 mg of TEBAC (0.2 mmol, 20 mol%). The mixture is then stirred at room temperature in a sealed vial overnight. Acetic acid (57 μ L, 1 mmol, 1 equiv), isovaleraldehyde (108 μ L, 1 mmol, 1 equiv) and veratrylamine (150 μ L, 1 mmol, 1 equiv) are next added to the mixture left to stir at RT for 5 days. The reaction is quenched with the addition of water and diluted with dichloromethane. The aqueous phase is extracted several times with dichloromethane, the organic phases are then collected, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. A flash chromatography on silica gel (10/90 EP/Et₂O) affords the desired product. 250 mg (56 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.

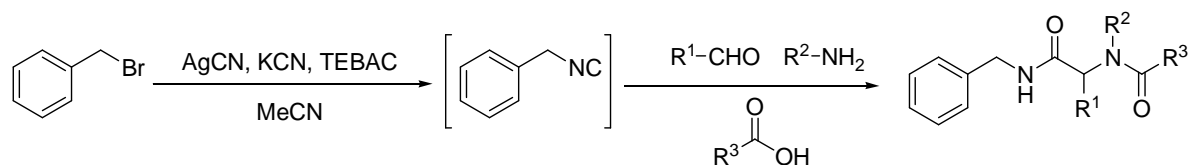


Rf: 0.10 (50:50 PE/Et₂O)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.06 (bs, 1H, NH), 6.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.62 (s, 1H, H_{Ar}), 6.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 5.02 (t, J = 6.8 Hz, 1H, H₂), 4.49 (s, 2H, H₇), 4.29 (dd, J = 14.6, 6.1 Hz, 1H, H₁), 4.18 (dd, J = 14.6, 6.1 Hz, 1H, H₁), 3.80 (s, 3H, H₉), 3.77 (s, 3H, H₈), 3.71 (s, 3H, H₁₀), 1.97 (s, 3H, H₆), 1.84-1.77 (m, 1H, H₃), 1.48-1.37 (m, 2H, H₃ and H₄), 0.81 (d, J = 6.3 Hz, 3H, H₅), 0.80 (d, J = 6.3 Hz, 3H, H₅).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 173.4 (C=O II), 171.0 (C=O I), 159.2 (C_A), 149.5 (C_D), 148.5 (C_E), 130.7 (C_B), 130.3 (C_C), 129.3 (CH_{Ar}), 118.5 (CH_{Ar}), 114.3 (CH_{Ar}), 111.5 (CH_{Ar}), 109.7 (CH_{Ar}), 56.3 (C₂), 56.2 (C₈ and C₉), 55.6 (C₁₀), 49.2 (C₇), 43.1 (C₁), 37.7 (C₃), 25.6 (C₄), 23.2 (C₅), 22.8 (C₆).

TYPICAL PROCEDURE



To a 3M solution of bromide derivative (1.0 mmol, 1.0 equiv) in acetonitrile are added 134 mg of silver cyanide (1.0 mmol, 1.0 equiv), 65 mg of potassium cyanide (1.0 mmol, 1.0 equiv) and 46 mg of triethylbenzyl ammonium chloride (0.20 mmol, 20 mol%). The mixture is then stirred at 80°C in a sealed vial overnight. The formation of the isocyanide can be checked via ¹H NMR of an aliquot.

The following morning, the imine is preformed by mixing together the amine (2.0 mmol, 2.0 equiv.) and the aldehyde (2.0 mmol, 2.0 equiv.) in 0.3 mL of acetonitrile at 40°C for 2 hours. It is then added to the isocyanide solution. The carboxylic acid (2.0 mmol, 2.0 equiv.) is the last to be added. The mixture is then left to react at 40°C for 3 days. After checking the completion of the reaction via TLC, the reaction is quenched with the addition of water and diluted with dichloromethane. The aqueous phase is extracted several times with dichloromethane, the organic phases are then collected, dried

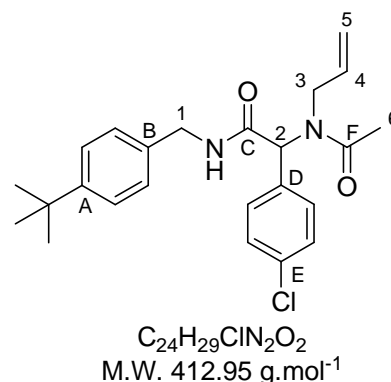
over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Finally, a flash chromatography on silica gel affords the desired product.

Compound III.42

2-(*N*-allylacetamido)-*N*-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-(4-chlorophenyl)acetamide

The general procedure was followed using *para*(*tert*-butyl)benzyl bromide, allyl amine, *para*-chlorobenzaldehyde and acetic acid. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 4:6 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 340 mg (85 %) of the desired adduct (yellow solid, m.p. 159-160°C) are formed.

Rf: 0.20 (20:80 PE/ Et_2O)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.28 (m, 6H, H_{Ar}), 7.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{tBu})}$), 6.57 (br t, $J = 5.3$ Hz, 1H, NH), 6.13 (s, 1H, H_2), 5.48-5.38 (ddt, $J = 15.2, 10.3, 5.3$ Hz, 1H, H_4), 5.02-4.97 (m, 1H, H_5), 5.02-4.96 (m, 1H, H_5), 4.47 (dd, $J = 14.7, 5.3$ Hz, 1H, H_1), 4.39 (dd, $J = 14.7, 5.3$ Hz, 1H, H_1), 4.00 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H, H_3), 2.10 (s, 3H, H_6), 1.31 (s, 9H, *t*-Bu).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 172.7 (C_F), 169.7 (C_C), 150.9 (C_A), 135.1 (C_B), 134.9 (C_E), 134.2 (C_4 and C_D), 131.4 (CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 126.0 (CH_{Ar}), 117.1 (C_5), 60.8 (C_2), 49.8 (C_3), 43.7 (C_1), 34.9 ($\text{C}_\text{Q}t\text{-Bu}$), 31.7 (*t*-Bu), 22.4 (C_6).

I.R. (thin film) : 3272, 3054, 2964, 1674, 1626, 1515, 1491, 1411, 1265 cm^{-1} .

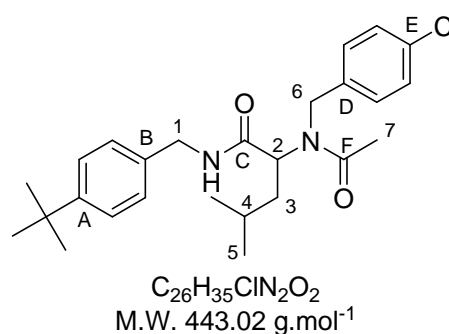
HRMS Calcd. 412.1918, Found 412.1900.

Compound III.43

N-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-(*N*-(4-chlorobenzyl)acetamido)-4-methylpentanamide

The general procedure was followed using *para*(*tert*butyl)benzyl bromide, *para*-chlorobenzylamine, iso-valeraldehyde and acetic acid. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 4:6 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 372 mg (84 %) of the desired adduct (yellow solid, m.p. 138-139°C) are formed.

Rf: 0.20 (20:80 PE/ Et_2O)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{tBu})}$), 7.28-7.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{Cl})}$), 7.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{tBu})}$), 7.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{Cl})}$), 6.76 (br s, NH), 5.10 (dd, $J = 8.6, 6.8$ Hz, 1H, H_2), 4.62 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H, H_6), 4.54 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H, H_6), 4.40 (dd, $J = 14.6, 5.8$ Hz, 1H, H_1), 4.31 (dd, $J =$

14.6, 5.8 Hz, 1H, H₁), 2.03 (s, 3H, H₇), 1.90-1.83 (m, 1H, H₃), 1.55-1.49 (m, 1H, H₄), 1.45-1.38 (m, 1H, H₃), 1.34 (s, 9H, *t*-Bu), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₅), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₅).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 173.2 (C_F), 170.9 (C_C), 150.7 (C_A), 136.6 (C_D), 135.5 (C_B), 133.4 (C_E), 129.3 (CH_{ArCl}), 127.9 (CH_{Ar^tBu}), 127.7 (CH_{ArCl}), 126.0 (CH_{Ar^tBu}), 55.9 (C₂), 48.7 (C₆), 43.4 (C₁), 37.7 (C₃), 34.9 (C_{Q^t-Bu}), 31.8 (*t*-Bu), 25.6 (C₄), 23.3 (C₅), 22.8 (C₅), 22.7 (C₇).

I.R. (thin film) : 3307, 3054, 2959, 1672, 1631, 1515, 1406, 1266 cm⁻¹.

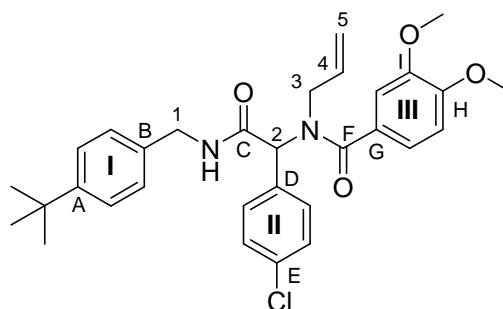
HRMS Calcd. 442.2387, Found 442.2400.

Compound III.44

N-allyl-*N*-(2-(4-*tert*-butylbenzylamino)-1-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl)-3,4-dimethoxybenzamide

The general procedure was followed using *para*(*tert*-butyl)benzyl bromide bromide, allyl amine, *para*-chlorobenzaldehyde and 3,4-dimethoxybenzoic acid. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 5:5 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 235 mg (44 %) of the desired adduct (orange oil) are formed.

Rf: 0.20 (20:80 PE/Et₂O)



C₃₁H₃₅ClN₂O₄
M.W. 535.07 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.32 (m, 6H, H_{ArI} and H_{ArII}), 7.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{ArI}), 7.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{ArIII}), 7.06 (s, 1H, H_{ArIII}), 6.84 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{ArIII}), 6.56 (br t, *J* = 5.8 Hz, 1H, NH), 5.60-5.55 (m, 1H, H₄), 5.60 (s, 1H, H₂), 5.05 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, H_{5^{trans}}), 5.02 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H_{5^{cis}}), 4.52-4.42 (m, 2H, H₁), 4.07 (dd, *J* = 17.2, 5.3 Hz, 1H, H₃), 4.02 (dd, *J* = 17.2, 5.3 Hz, 1H, H₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 1.31 (s, 9H, *t*-Bu).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 173.2 (C_F), 169.5 (C_C), 151.1, 150.9 (C_A and C_I), 149.2 (C_H), 135.2 (C_E), 135.0 (C_B), 134.2 (C₄), 134.1 (C_D), 131.3 (CH_{ArII}), 129.5 (CH_{ArII}), 128.2 (C_G), 127.8 (CH_{ArI}), 126.0 (CH_{ArI}), 120.6 (CH_{ArIII}), 118.1 (C₅), 111.0 (CH_{ArIII}), 110.9 (CH_{ArIII}), 64.0 (C₂), 56.4, 56.3 (OMe), 52.2 (C₃), 43.9 (C₁), 34.9 (C_{Q^t-Bu}), 31.7 (*t*-Bu).

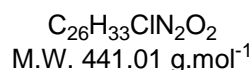
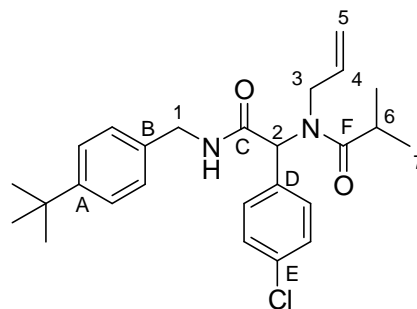
I.R. (thin film) : 3306, 3058, 2961, 1674, 1625, 1514, 1412, 1264, 1230 cm⁻¹.

HRMS Calcd.534.2285, Found 534.2269.

Compound III.45

***N*-allyl-*N*-(2-(4-*tert*-butylbenzylamino)-1-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl)isobutyramide**

The general procedure was followed using *para*(*tert*-butyl)benzyl bromide bromide, allyl amine, *para*-chlorobenzaldehyde and isopropanoic acid. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 7:3 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 212 mg (48 %) of the desired adduct (white solid, m.p. 117-118°C) are formed.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.31 (m, 6H, H_{Ar}), 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{Ar*t*Bu}), 6.27 (br t, *J* = 5.3 Hz, 1H, NH), 6.02 (s, 1H, H₂), 5.51 (ddt, *J* = 17.4, 10.4, 5.1 Hz, 1H, H₄), 5.02-4.98 (m, 2H, H_{5*cis*} and H_{5*trans*}), 4.50-4.40 (m, 2H, H₁), 4.06 (dd, *J* = 17.7, 4.8 Hz, 1H, H₃), 3.98 (dd, *J* = 17.7, 4.8 Hz, 1H, H₃), 2.80 (sept., *J* = 6.6 Hz, 1H, H₆), 1.32 (s, 9H, *t*-Bu), 1.15 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, H₇), 1.13 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, H₇).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 179.5 (C_F), 169.7 (C_C), 150.8 (C_A), 135.2 (C_B), 134.9 (C₄), 134.7, 134.4 (C_D and C_E), 131.2 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 126.0 (CH_{Ar}), 116.6 (C₅), 60.9 (C₂), 48.8 (C₃), 43.7 (C₁), 34.9 (C_{O*t*-Bu}), 31.7 (*t*-Bu), 31.4 (C₆), 20.0 (C₇), 19.9 (C₇).

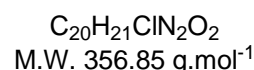
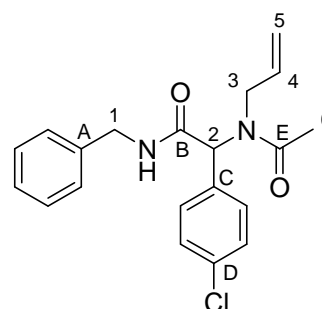
I.R. (thin film) : 3305, 3056, 2964, 1672, 1626, 1547, 1491, 1412, 1268 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 440.2231, Found 440.2200.

Compound III.46

2-(*N*-allylacetamido)-*N*-benzyl-2-(4-chlorophenyl)acetamide

The general procedure was followed using benzyl bromide, allyl amine, *para*-chlorobenzaldehyde and acetic acid. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 4:6 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 348 mg (97 %) of the desired adduct (orange solid, m.p. 93-94°C) are formed.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.24 (m, 9H, H_{Ar}), 6.50 (br s, 1H, NH), 6.09 (s, 1H, H₂), 5.44 (ddt, *J* = 17.4, 10.3, 5.1 Hz, 1H, H₄), 5.01-4.98 (m, 2H, H₅), 4.50 (dd, *J* = 14.9, 5.8 Hz, 1H, H₁), 4.43 (dd, *J* = 14.9, 5.8 Hz, 1H, H₁), 4.05-3.94 (m, 2H, H₃), 2.13 (s, 3H, H₆).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 172.7 (C_E), 169.7 (C_B), 138.2 (C_A), 135.0 (C_D), 134.14, 134.10 (C₄ and C_C), 131.4 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 117.2 (C₅), 61.0 (C₂), 49.8 (C₃), 44.1 (C₁), 22.5 (C₆).

I.R. (thin film) : 3299, 3056, 2985, 1679, 1626, 1492, 1265 cm^{-1} .

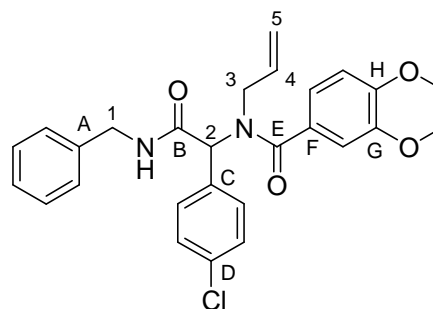
HRMS Calcd. 356.1292, Found 356.1329.

Compound III.47

N-allyl-*N*-(2-(benzylamino)-1-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl)-3,4-dimethoxybenzamide

The general procedure was followed using benzyl bromide, allyl amine, *para*-chlorobenzaldehyde, and 3,4-dimethoxybenzoic acid. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 4:6 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 322 mg (67 %) of the desired adduct (orange oil) are formed.

Rf: 0.20 (20:80 PE/Et₂O)



$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_4$
M.W. 478.97 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.25 (m, 9H, H_{Ar}), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.05 (s, 1H, H_{Ar}), 6.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.59 (br s, 1H, NH), 5.63-5.56 (m, 1H, H₄), 5.58 (s, 1H, H₂), 5.07 (d, J = 17.2 Hz, 1H, H_{5trans}), 5.03 (d, J = 10.4 Hz, 1H, H_{5cis}), 4.52 (dd, J = 14.9, 5.8 Hz, 1H, H₁), 4.47 (dd, J = 14.9, 5.8 Hz, 1H, H₁), 4.07 (dd, J = 16.9, 5.8 Hz, 1H, H₃), 3.99 (dd, J = 16.9, 5.8 Hz, 1H, H₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 173.2 (C_E), 169.6 (C_B), 151.1 (C_G), 149.2 (C_H), 138.4 (C_A), 135.0 (C_D), 134.2 (C₄), 134.1 (C_C), 131.3 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 128.2 (C_F), 128.1 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 120.6 (CH_{Ar}), 118.0 (C₅), 111.0 (CH_{Ar}), 110.9 (CH_{Ar}), 64.2 (C₂), 56.4 (OCH₃), 52.4 (C₃), 44.1 (C₁).

I.R. (thin film) : 3307, 3065, 2934, 1670, 1625, 1514, 1411, 1262 cm^{-1} .

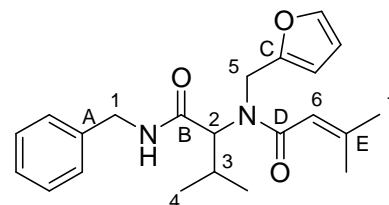
HRMS Calcd. 478.1659, Found 478.1664.

Compound III.48

N-(1-(benzylamino)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-*N*-(furan-2-ylmethyl)-3-methylbut-2-enamide

The general procedure was followed using benzyl bromide, furfurylamine, isobutyraldehyde and 3-methylcrotonic acid. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 276 mg (75 %) of the desired adduct (yellow oil) are formed.

Rf: 0.20 (50:50 PE/Et₂O)



$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$
M.W. 368.47 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.22 (m, 6H, H_{Ar} and H_{furyl}), 6.31 (br s, 1H, H_{furyl}), 6.24 (br s, 1H, H_{furyl}), 6.18 (br s, 1H, H₆), 4.68 (d, J = 16.9 Hz, 1H, H₅), 4.46-4.40 (m, 2H, H₁ and H₅), 4.34 (dd, J = 14.9, 5.8 Hz, 1H, H₁), 4.17 (br s, 1H, H₂), 2.62-2.53 (m, 1H, H₃), 1.91 (s, 3H, H₇), 1.89 (s, 3H, H₇), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H₄), 0.62 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H₄).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 171.0 (C_D), 170.7 (C_B), 151.2 (C_C), 150.3 (C_E), 142.7 (CH_Ar), 138.8 (C_A), 129.0 (CH_Ar), 127.9 (CH_Ar), 127.6 (CH_Ar), 118.7 (C_6), 110.8 (CH_furyl), 109.1 (CH_furyl), 66.8 (C_2), 44.4 (C_5), 43.5 (C_1), 27.1, 27.0 (C_3 and C_7), 20.7, 20.4 (C_4 and C_7), 19.1 (C_4).

I.R. (thin film) : 3307, 2965, 1652, 1612, 1540, 1453 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 368.2100, Found 368.2071.

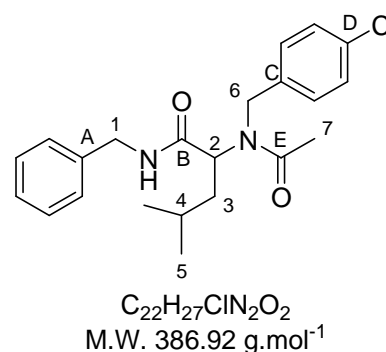
Data identical to Pirrung M.C., Sarma K.D., *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11456-11472

Compound III.49

N-benzyl-2-(*N*-(4-chlorobenzyl)acetamido)-4-methylpentanamide

The general procedure was followed using benzyl bromide, *para*-chlorobenzylamine, isovaleraldehyde and acetic acid. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 6:4 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 371 mg (96 %) of the desired adduct (yellow oil) are formed.

Rf: 0.20 (20:80 PE/ Et_2O)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.22 (m, 7H, H_Ar), 7.09 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_Ar), 6.84 (br s, 1H, NH), 5.10 (dd, $J = 8.3, 6.6$ Hz, 1H, H_2), 4.62 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H, H_6), 4.55 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H, H_6), 4.43 (dd, $J = 14.9, 5.8$ Hz, 1H, H_1), 4.34 (dd, $J = 14.9, 5.8$ Hz, 1H, H_1), 2.03 (s, 3H, H_7), 1.91-1.84 (m, 1H, H_3), 1.56-1.37 (m, 2H, H_3 and H_4), 0.89 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H_5), 0.88 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H_5).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 173.2 (C_E), 170.9 (C_B), 138.6 (C_A), 136.6 (C_C), 133.4 (C_D), 129.3 (CH_Ar), 129.0 (CH_Ar), 128.1 (CH_Ar), 127.8 (CH_Ar), 127.7 (CH_Ar), 55.9 (C_2), 48.7 (C_6), 43.7 (C_1), 37.7 (C_3), 25.6 (C_4), 23.3 (C_5), 22.8 (C_5), 22.7 (C_7).

I.R. (thin film) : 3302, 3064, 2957, 1674, 1629, 1536, 1405 cm^{-1} .

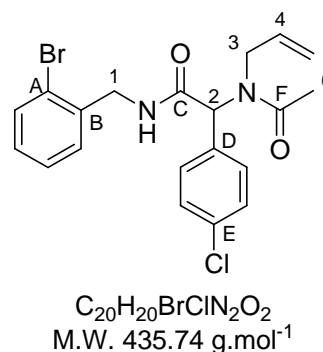
HRMS Calcd. 386.1761, Found 386.1752.

Compound III.50

2-(*N*-allylacetamido)-*N*-(2-bromobenzyl)-2-(4-chlorophenyl)acetamide

The general procedure was followed using *ortho*-bromobenzyl bromide, allyl amine, *para*-chlorobenzaldehyde and acetic acid. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 4:6 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 128 mg (29 %) of the desired adduct (yellow solid, mp 110-111 $^\circ\text{C}$) are formed.

Rf: 0.20 (20:80 PE/ Et_2O)



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{ArBr}), 7.42-7.26 (m, 6H, H_{Ar}), 7.15 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{ArBr}), 6.68 (br t, $J = 5.6$ Hz, 1H, NH), 6.10 (s, 1H, H_2), 5.41 (ddt, $J = 17.2, 10.3, 5.3$ Hz, 1H, H_4), 4.98 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{5\text{trans}}$), 4.97 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{5\text{cis}}$), 4.56 (dd, $J = 15.2, 6.2$ Hz, 1H, H_1), 4.49 (dd, $J = 15.2, 6.2$ Hz, 1H, H_1), 4.02-3.90 (m, 2H, H_3), 2.13 (s, 3H, H_6).

$^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 172.7 (C_F), 169.8 (C_C), 137.2 (C_B), 134.9 (C_D), 134.0, 133.9 (C_E and C_4), 133.2 (CH_{Ar}), 131.4 (CH_{Ar}), 130.6 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 124.0 (C_A), 117.3 (C_5), 61.0 (C_2), 49.8 (C_3), 44.4 (C_1), 22.5 (C_6).

I.R. (thin film) : 3289, 3067, 2925, 1645, 1625, 1543, 1408 cm^{-1} .

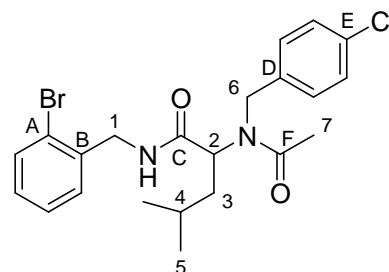
HRMS Calcd. 434.0397, Found 434.0405.

Compound III.51

N-(2-bromobenzyl)-2-(*N*-(4-chlorobenzyl)acetamido)-4-methylpentanamide

The general procedure was followed using *ortho*-bromobenzyl bromide, *para*-chlorobenzylamine, iso-valeraldehyde and acetic acid. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 6:4 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 298 mg (64 %) of the desired adduct (orange solid, mp 86-87°C) are formed.

Rf: 0.20 (20:80 PE/Et₂O)



$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{BrClN}_2\text{O}_2$
M.W. 465.81 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{ArBr}), 7.34-7.29 (m, 2H, H_{Ar}), 7.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{ArCl}), 7.21-7.17 (m, 1H, H_{ArBr}), 7.07 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{ArCl}), 6.95 (br t, $J = 5.6$ Hz, 1H, NH), 5.11 (dd, $J = 8.3, 6.6$ Hz, 1H, H_2), 4.56 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H, H_6), 4.51 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H, H_6), 4.48 (dd, $J = 14.9, 6.1$ Hz, 1H, H_1), 4.42 (dd, $J = 14.9, 6.1$ Hz, 1H, H_1), 2.06 (s, 3H, H_7), 1.87 (ddd, $J = 13.6, 8.6, 6.3$ Hz, 1H, H_3), 1.53-1.45 (m, 1H, H_4), 1.42-1.35 (m, 1H, H_3), 0.87 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, H_5).

$^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 173.3 (C_F), 171.0 (C_C), 137.4 (C_B), 136.4 (C_D), 133.5 (C_E), 133.2 (CH_{Ar}), 130.7 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 124.1 (C_A), 56.0 (C_2), 48.8 (C_6), 44.2 (C_1), 37.5 (C_3), 25.6 (C_4), 23.3 (C_5), 22.8 (C_7).

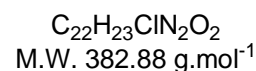
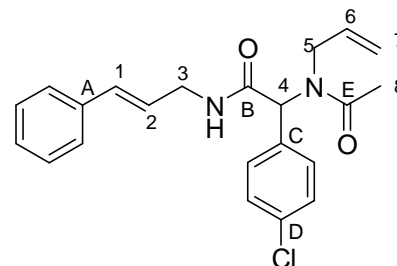
I.R. (thin film) : 3302, 3060, 2957, 1676, 1629, 1532, 1405 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 464.0866, Found 464.0844.

Compound III.52

2-(*N*-allylacetamido)-2-(4-chlorophenyl)-*N*-cinnamylacetamide

The general procedure was followed using cinnamyl bromide, allyl amine, *para*-chlorobenzaldehyde and acetic acid. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 4:6 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 151 mg (39 %) of the desired adduct (yellow solid, mp 98-99°C) are formed.



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.24 (m, 9H, H_{Ar}), 6.51 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H_1), 6.17 (dt, $J = 16.1$, 6.1 Hz, 1H, H_2), 6.02 (br s, 2H, NH and H_4), 5.54-5.44 (m, 1H, H_6), 5.06-5.01 (m, 2H, H_7), 4.16-4.08 (m, 2H, H_3), 4.00-3.95 (m, 2H, H_5), 2.19 (s, 3H, H_8).

$^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 172.7 (C_E), 169.7 (C_B), 136.8 (C_A), 135.0 (C_D), 134.1 (C_4 , C_6 and C_C), 132.9 (C_1), 131.4 (CH_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 125.3 (C_2), 117.2 (C_7), 61.1 (C_4), 49.9 (C_5), 42.1 (C_3), 22.5 (C_8).

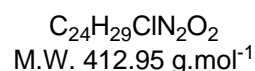
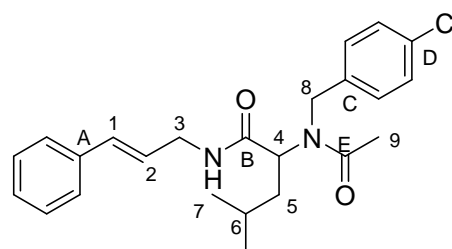
I.R. (thin film) : 3293, 3059, 2925, 1670, 1626, 1545, 1491, 1408, 1262 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 382.1448, Found 382.1451.

Compound III.53

2-(*N*-(4-chlorobenzyl)acetamido)-*N*-cinnamyl-4-methylpentanamide

The general procedure was followed using cinnamyl bromide, *para*-chlorobenzylamine, iso-valeraldehyde and acetic acid. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 5:5 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 250 mg (60 %) of the desired adduct (orange oil) are formed.



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.27 (m, 7H, H_{Ar}), 7.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.64 (br t, $J = 5.6$ Hz, 1H, NH), 6.51 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H_1), 6.16 (dt, $J = 16.2$, 6.3 Hz, 1H, H_2), 5.11 (dd, $J = 8.3$, 6.1 Hz, 1H, H_4), 4.65 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H, H_8), 4.59 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H, H_8), 4.05-3.92 (m, 2H, H_3), 2.08 (s, 3H, H_9), 1.87 (ddd, $J = 13.4$, 8.6, 6.3 Hz, 1H, H_5), 1.57-1.39 (m, 2H, H_5 and H_6), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H, H_7).

$^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 173.3 (C_E), 170.9 (C_B), 136.9 (C_A), 136.5 (C_C), 133.5 (C_D), 132.5 (C_1), 129.4 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 125.6 (C_2), 56.0 (C_4), 48.8 (C_8), 41.8 (C_3), 37.6 (C_5), 25.6 (C_6), 23.3 (C_7), 22.8 (C_9).

I.R. (thin film) : 3311, 3054, 2959, 1675, 1633, 1492, 1405, 1265 cm^{-1} .

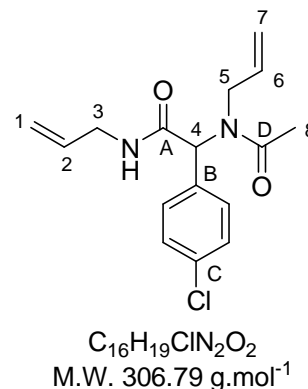
HRMS Calcd. 412.1902, Found 412.1918.

Compound III.54

N-allyl-2-(*N*-allylacetamido)-2-(4-chlorophenyl)acetamide

The general procedure was followed using allyl bromide, allyl amine, *para*-chlorobenzaldehyde and acetic acid. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 4:6 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 145 mg (47 %) of the desired adduct (yellow solid, m.p. 96-97°C) are formed.

Rf: 0.20 (20:80 PE/Et₂O)



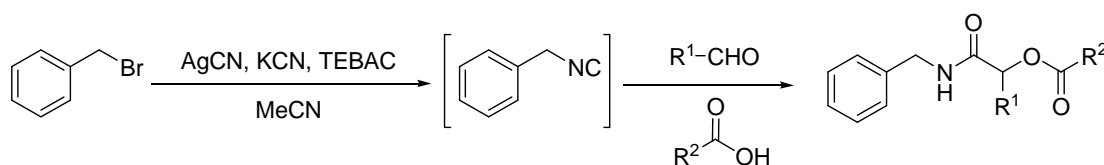
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.98 (s, 1H, H₄), 5.95 (br s, 1H, NH), 5.83 (ddt, *J* = 17.8, 10.7, 5.1 Hz, 1H, H₂), 5.49 (ddt, *J* = 17.2, 11.1, 5.6 Hz, 1H, H₆), 5.18 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H, H₁*trans*), 5.15 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H₁*cis*), 5.04 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H₇*trans*), 5.03 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, H₇*cis*), 4.05-3.88 (m, 4H, H₃ and H₅), 2.18 (s, 3H, H₈).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 172.7 (C_D), 169.7 (C_A), 134.9 (C_B), 134.2, 134.1 (C₂, C₆ and C_C), 131.3 (CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 117.2 (C₇), 116.9 (C₁), 60.9 (C₄), 49.8 (C₅), 42.3 (C₃), 22.5 (C₈).

I.R. (thin film) : 3299, 3081, 2927, 1649, 1627, 1545, 1491, 1408, 1263 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 306.1135, Found 306.1140.

5. Isocyanide – Passerini



To a 3M solution of bromide derivative (1.0 mmol, 1.0 equiv) in acetonitrile are added 134 mg of silver cyanide (1.0 mmol, 1.0 equiv), 65 mg of potassium cyanide (1.0 mmol, 1.0 equiv) and 46 mg of triethylbenzyl ammonium chloride (0.20 mmol, 20 mol%). The mixture is then stirred at 80°C in a sealed vial overnight. The formation of the isocyanide can be checked via ¹H NMR.

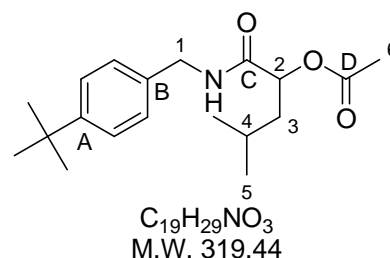
After the formation of the isocyanide, the aldehyde (2.0 mmol, 2.0 equiv) and the carboxylic acid (2.0 mmol, 2.0 equiv) are added to the mixture, which is stirred at 40°C for 5-8 days. After checking the completion of the reaction via TLC, the reaction is quenched with the addition of a 1M NaOH solution and diluted with dichloromethane. The aqueous phase is extracted several times with dichloromethane, the organic phases are then collected, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Finally, a flash chromatography on silica gel affords the desired product.

Compound III.55

1-(4-*tert*-butylbenzylamino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl acetate

The general procedure was followed using *para-tert*-butylbenzyl bromide, isovaleraldehyde and acetic acid. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 284 mg (89 %) of the desired adduct (yellow oil) are formed.

Rf: 0.20 (20:80 PE/Et₂O)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.24 (br s, 1H, NH), 5.28-5.25 (m, 1H, H₂), 4.49 (dd, *J* = 14.8, 5.7 Hz, 1H, H₁), 4.43 (dd, *J* = 14.8, 5.7 Hz, 1H, H₁), 2.15 (s, 3H, H₆), 1.82-1.67 (m, 3H, H₃ and H₄), 1.34 (s, 9H, *t*-Bu), 0.97 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H, H₅), 0.96 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H, H₅).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.6 (C_C), 170.3 (C_D), 151.1 (C_A), 135.1 (C_B), 127.9 (CH_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 73.3 (C₂), 43.3 (C₁), 41.3 (C₃), 35.0 (C_Q*t*-Bu), 31.7 (*t*-Bu), 25.0 (C₄), 23.5 (C₅), 22.2 (C₅), 21.4 (C₆).

I.R. (thin film) : 3293, 2959, 2341, 1743, 1654, 1541, 1471, 1369, 1225, 1126, 1020 cm⁻¹.

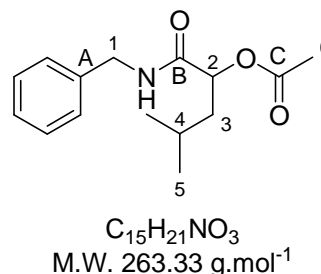
HRMS Calcd. 319.2147, Found 319.2162.

Compound III.56

1-(benzylamino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl acetate

The general procedure was followed using benzyl bromide, isovaleraldehyde and acetic acid. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 7:3 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 247 mg (94 %) of the desired adduct (yellow oil) are formed.

Rf: 0.20 (20:80 PE/Et₂O)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.21 (m, 5H, H_{Ar}), 6.72 (br s, 1H, NH), 5.22-5.19 (m, 1H, H₂), 4.43 (dd, *J* = 14.9, 6.1 Hz, 1H, H₁), 4.38 (dd, *J* = 14.9, 6.1 Hz, 1H, H₁), 2.08 (s, 3H, H₆), 1.78-1.67 (m, 3H, H₃ and H₄), 0.93 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H₅), 0.91 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H₅).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.9 (C_B), 170.5 (C_C), 138.4 (C_A), 129.1 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 73.2 (C₂), 43.4 (C₁), 41.2 (C₃), 24.9 (C₄), 23.5 (C₅), 22.1 (C₅), 21.3 (C₆).

I.R. (thin film) : 3304, 2959, 1741, 1655, 1549, 1456, 1371, 1261, 1225, 1127, 1029 cm⁻¹.

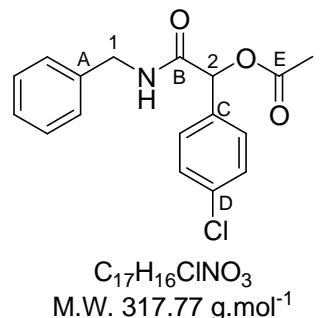
HRMS Calcd. 263.1521, Found 263.1529.

Compound III.57

2-(benzylamino)-1-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl acetate

The general procedure was followed using benzyl bromide, *para*-chlorobenzaldehyde and acetic acid. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 7:3 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 276 mg (87 %) of the desired adduct (yellow oil) are formed.

Rf: 0.20 (20:80 PE/Et₂O)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.26 (m, 9H, H_{Ar}), 6.48 (br s, 1H, NH), 6.11 (s, 1H, H₂), 4.54 (dd, *J* = 14.9, 6.1 Hz, 1H, H₁), 4.48 (dd, *J* = 14.9, 6.1 Hz, 1H, H₁), 2.19 (s, 3H, H₃).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 169.6 (C_B), 168.5 (C_E), 138.0 (C_A), 135.4 (C_D), 134.5 (C_C), 129.4 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 75.2 (C₂), 43.7 (C₁), 21.4 (C₃).

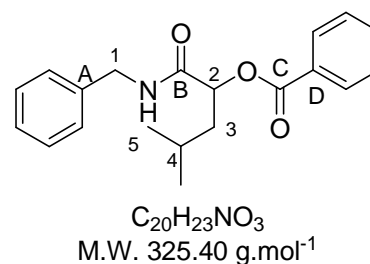
I.R. (thin film) : 1653, 1541, 1507, 1276, 1261 cm⁻¹.

Compound III.58

1-(benzylamino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl benzoate

The general procedure was followed using benzyl bromide, isovaleraldehyde and benzoic acid. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 269 mg (83 %) of the desired adduct (white oil) are formed.

Rf: 0.20 (20:80 PE/Et₂O)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.36-7.25 (m, 5H, H_{Ar}), 6.37 (br s, 1H, NH), 5.54 (dd, *J* = 9.1, 4.1 Hz, 1H, H₂), 4.55 (dd, *J* = 15.1, 5.8 Hz, 1H, H₁), 4.46 (dd, *J* = 15.1, 5.8 Hz, 1H, H₁), 2.01-1.71 (m, 3H, H₃ and H₄), 1.02-0.99 (m, 6H, H₅).

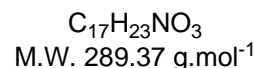
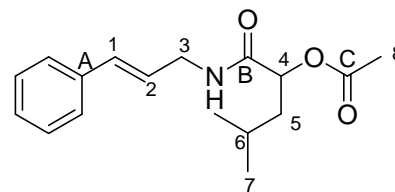
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.3 (C_B), 166.0 (C_C), 138.2 (C_A), 134.1 (CH_{Ar}), 130.2 (CH_{Ar}), 129.6 (C_D), 129.2 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 73.8 (C₂), 43.6 (C₁), 41.3 (C₃), 25.1 (C₄), 23.6 (C₅), 22.2 (C₅).

I.R. (thin film) : 3293, 2958, 1719, 1655, 1541, 1454, 1317, 1267, 1177, 1109, 1070, 1027 cm⁻¹.

Compound III.59

1-(cinnamylamino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl acetate

The general procedure was followed using cinnamyl bromide, isovaleraldehyde and acetic acid. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 200 mg (69 %) of the desired adduct (white oil) are formed.



Rf: 0.40 (50:50 PE/Et₂O)

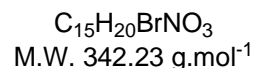
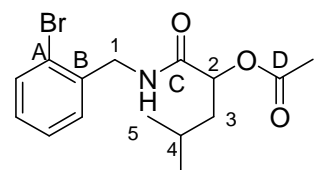
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.32 (m, 4H, H_{Ar}), 7.29-7.27 (m, 1H, H_{Ar}), 6.55 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H₁), 6.20 (dt, *J* = 15.6, 6.3 Hz, 1H, H₂), 6.13 (br s, 1H, NH), 5.28-5.25 (m, 1H, H₄), 4.12 (ddd, *J* = 15.4, 6.1, 1.5 Hz, 1H, H₃), 4.05 (ddd, *J* = 15.4, 6.1, 1.5 Hz, 1H, H₃), 2.18 (s, 3H, H₈), 1.82-1.69 (m, 3H, H₅ and H₆), 0.97 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H₇), 0.96 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H₇).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.6 (C_B), 170.3 (C_C), 136.8 (C_A), 132.8 (C₁), 129.0 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 73.3 (C₄), 41.8 (C₃), 41.3 (C₅), 25.0 (C₆), 23.5 (C₇), 22.2 (C₇), 21.4 (C₈).

Compound III.60

1-(2-bromobenzylamino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl acetate

The general procedure was followed using *ortho*-bromobenzyl bromide, iso-valeraldehyde and acetic acid. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 224 mg (65 %) of the desired adduct (yellow oil) are formed.



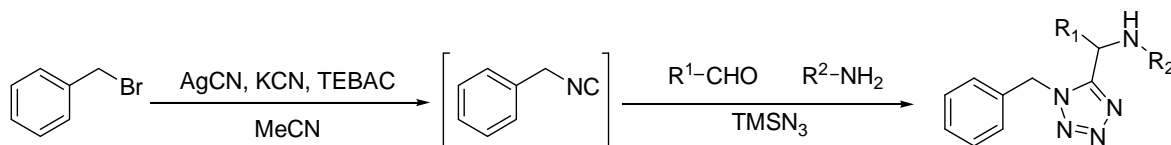
Rf: 0.20 (20:80 PE/Et₂O)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.38 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.32 (td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.19 (td, *J* = 7.4, 1.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.53 (br s, 1H, NH), 5.27-5.24 (m, 1H, H₂), 4.54 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, H₁), 2.17 (s, 3H, H₆), 1.77-1.68 (m, 3H, H₃ and H₄), 0.95 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H₅), 0.94 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H₅).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.6 (C_C), 170.2 (C_D), 137.2 (C_B), 133.3 (CH_{Ar}), 130.8 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 124.0 (C_A), 73.2 (C₂), 44.0 (C₁), 41.2 (C₃), 25.0 (C₄), 23.5 (C₅), 22.2 (C₅), 21.4 (C₆).

I.R. (thin film) : 2958, 1635, 1541, 1491, 1405, 1264, 1174, 1090, 1028, 1014 cm^{-1} .

6. Isocyanide – Ugi-TMSN₃



To a 3M solution of bromide derivative (1.0 mmol, 1.0 equiv) in acetonitrile are added 134 mg of silver cyanide (1.0 mmol, 1.0 equiv), 65 mg of potassium cyanide (1.0 mmol, 1.0 equiv) and 46 mg of triethylbenzyl ammonium chloride (0.20 mmol, 20 mol%). The mixture is then stirred at 80°C in a sealed vial overnight. The formation of the isocyanide can be checked via ¹H NMR.

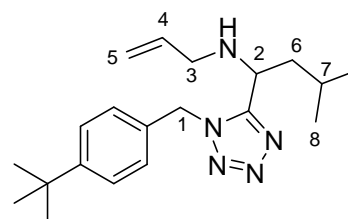
The following morning, the imine is preformed by mixing together the amine (2.0 mmol, 2.0 equiv.) and the aldehyde (2.0 mmol, 2.0 equiv.) in 0.3 mL of acetonitrile at 40°C for 2 hours. It is then added to the isocyanide solution. The trimethylsilylazide (265 μL, 2.0 mmol, 2.0 equiv) is the last reactant to be added. The mixture is then left to react at 40°C for 3 days. After checking the completion of the reaction via TLC, the reaction is quenched with the addition of water and diluted with dichloromethane. The aqueous phase is extracted several times with dichloromethane, the organic phases are then collected, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Finally, a flash chromatography on silica gel affords the desired product.

Compound III.61

N-allyl-1-(1-(4-*tert*-butylbenzyl)-1*H*-tetrazol-5-yl)-3-methylbutan-1-amine

The reaction is performed with *tert* butylbenzyl bromide, allyl amine and isovaleraldehyde. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 213 mg (62 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.

Rf: 0.4 (50:50 PE/Et₂O)



C₂₀H₃₁N₅
M.W. 341.49 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.77-5.67 (m, 1H, H₄), 5.71 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H₁), 5.61 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H₁), 5.07-5.02 (m, 2H, H₅), 4.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₂), 3.01 (dd, *J* = 14.1, 5.9 Hz, 1H, H₃), 2.89 (dd, *J* = 14.1, 5.9 Hz, 1H, H₃), 1.60-1.53 (m, 1H, H₆), 1.46-1.37 (m, 2H, H₆ and H₇), 1.31 (s, 9H, *t*-Bu), 0.80 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H₈), 0.69 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H₈).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 157.1 (C_{tetrazole}), 152.4 (C_{QtBu}), 136.3 (C₄), 131.4 (C_{QArCH₂}), 127.8 (CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 117.0 (C₅), 51.2 (C₁), 51.1 (C₂), 50.3 (C₃), 43.8 (C₆), 35.0 (C_{Qt-Bu}), 31.6 (*t*-Bu), 25.0 (C₇), 22.8 (C₈), 22.5 (C₈).

I.R. (thin film) : 2960, 1647, 1508, 1458, 1364, 1265, 1107 cm⁻¹.

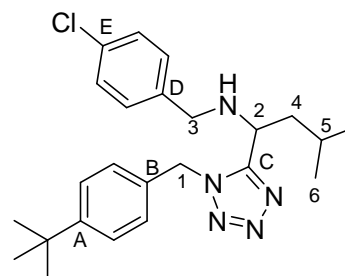
HRMS Calcd. 341.2579, Found 341.2566.

Compound III.62

1-(1-(4-*tert*-butylbenzyl)-1*H*-tetrazol-5-yl)-*N*-(4-chlorobenzyl)-3-methylbutan-1-amine

The reaction is performed with *tert*-butyl benzyl bromide, *para* chlorobenzylamine and isovaleraldehyde. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 293 mg (69 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.

Rf: 0.3 (50:50 PE/Et₂O)



C₂₄H₃₂ClN₅
M.W. 426.00 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.28 (m, 4H, H_{Ar}), 7.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.64 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H₁), 5.42 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H₁), 4.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₂), 3.58 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, H₃), 3.35 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, H₃), 1.74 (br s, 1H, NH), 1.67-1.45 (m, 3H, H₄ and H₅), 1.29 (s, 9H, *t*-Bu), 0.77 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H₆), 0.64 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H₆).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 157.1 (C_C), 152.5 (C_{QtBu}), 138.1 (C_D), 133.4 (C_E), 131.2 (C_B), 129.8 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 126.5 (CH_{Ar}), 51.2 (C₁), 50.9 (C₃), 50.8 (C₂), 43.7 (C₄), 35.0 (C_Q*t*-Bu), 31.6 (*t*-Bu), 25.0 (C₅), 22.9 (C₆), 22.3 (C₆).

I.R. (thin film) : 3628, 2959, 1654, 1558, 1541, 1508, 1490, 1458, 1364, 1262, 1090, 1040 cm⁻¹.

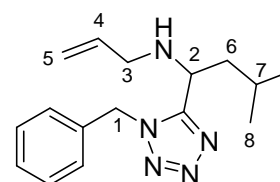
HRMS Calcd. 425.2346, Found 425.2344.

Compound III.63

2-(allyl(4-nitrophenyl)amino)-*N*-benzyl-4-methylpentanamide

The reaction is performed with benzyl bromide, allyl amine and isovaleraldehyde. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 160 mg (56 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.

Rf: 0.4 (50:50 PE/Et₂O)



C₁₆H₂₃N₅
M.W. 285.4 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.35 (m, 3H, H_{Ar}), 7.24-7.22 (m, 2H, H_{Ar}), 5.77-5.70 (m, 1H, H₄), 5.76 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, H₁), 5.66 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, H₁), 5.09-5.04 (m, 2H, H₅), 4.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, H₂), 3.05 (ddt, *J* = 14.1, 5.9, 1.4 Hz, 1H, H₃), 2.93 (ddt, *J* = 14.1, 5.9, 1.4 Hz, 1H, H₃), 1.62-1.54 (m, 1H, H₆), 1.50-1.37 (m, 2H, H₆ and H₇), 0.82 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H₈), 0.71 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H₈).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 157.1 (C_{tetrazole}), 136.2 (C₄), 134.5 (C_{QAr}), 129.5 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 117.1 (C₅), 51.4 (C₁), 51.2 (C₂), 50.3 (C₃), 43.8 (C₆), 25.1 (C₇), 22.8 (C₈), 22.5 (C₈).

I.R. (thin film) : 2959, 1647, 1541, 1497, 1456, 1265, 1110 cm⁻¹.

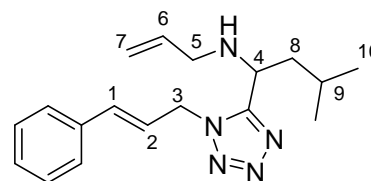
HRMS Calcd. 285.1953, Found 285.1951.

Compound III.64

(E)-N-allyl-1-(1-cinnamyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-methylbutan-1-amine

The reaction is performed with cinnamyl bromide, allyl amine and isovaleraldehyde. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 100 mg (32 %) of the desired adduct (orange oil) are formed.

Rf: 0.3 in 5/5 EP/Et₂O



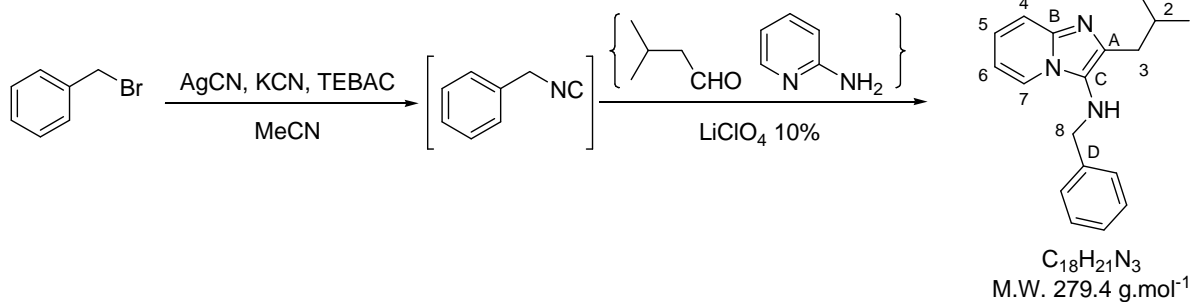
C₁₈H₂₅N₅
M.W. 311.42 g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.28 (m, 5H, H_{Ar}), 6.59 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H₁), 6.31 (dt, *J* = 15.7, 6.3 Hz, 1H, H₂), 5.79 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.8 Hz, 1H, H₆), 5.33 (dd, *J* = 15.6, 6.3 Hz, 1H, H₃), 5.25 (dd, *J* = 15.6, 6.3 Hz, 1H, H₃), 5.11 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H₇), 5.08 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H₇), 4.30 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₄), 3.12 (dd, *J* = 14.1, 5.8 Hz, 1H, H₅), 3.04 (dd, *J* = 14.1, 5.8 Hz, 1H, H₅), 1.79-1.53 (m, 3H, H₈ and H₉), 0.92 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H₁₀), 0.86 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H₁₀).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 156.9 (C_{tetrazole}), 136.2 (C₆), 135.7 (C_{QAr}CH₂), 135.5 (C₁), 129.1 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 121.9 (C₂), 117.2 (C₇), 51.3 (C₄), 50.4 (C₅), 49.9 (C₃), 44.1 (C₈), 25.2 (C₉), 23.0 (C₁₀), 22.7 (C₁₀).

7. Isocyanide – Bienaymé-Groebke-Blackburn

Compound III.65

N-benzyl-2-isobutylimidazo[1,2-a]pyridin-3-amine

C₁₈H₂₁N₃
M.W. 279.4 g.mol⁻¹

To a 3M solution of bromide derivative (1.0 mmol, 1.0 equiv) in acetonitrile are added 134 mg of silver cyanide (1.0 mmol, 1.0 equiv), 65 mg of potassium cyanide (1.0 mmol, 1.0 equiv) and 46 mg of triethylbenzyl ammonium chloride (0.20 mmol, 20 mol%). The mixture is then stirred at 80°C in a sealed vial overnight. The following morning, the imine is preformed by mixing together the 2-aminopyridine (188 mg, 2.0 mmol, 2.0 equiv.) and the isovaleraldehyde (216 μL, 2.0 mmol, 2.0 equiv.) in 0.3 mL of acetonitrile at 40°C for 2 hours. It is then added to the isocyanide solution with 11 mg of lithium perchlorate (0.1 mmol, 10 mol%). The mixture is then left to react at 80°C for 2 days. After checking the completion of the reaction via TLC, the reaction is quenched with the addition of water and diluted with dichloromethane. The aqueous phase is extracted several times with dichloromethane, the organic phases are then collected, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Finally, a flash chromatography on silica gel (eluent as a 8:2 mixture of petroleum ether and ethyl acetate) affords 114 mg of the desired product as a yellow oil (41 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₇), 7.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₄), 7.38-7.31 (m, 5H, H₉, H₁₀ and H₁₁), 7.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₅), 6.73 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₆), 4.14 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, H₈), 3.23 (br t, *J* = 5.9 Hz, 1H, NH), 2.52 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₃), 2.17 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₂), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, H₁).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 141.7 (C_B), 139.9 (C_D), 138.9 (C_A), 129.1 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 126.4 (C_C), 123.4 (C₅), 122.5 (C₇), 117.4 (C₄), 111.5 (C₆), 53.6 (C₈), 36.9 (C₃), 29.3 (C₂), 23.2 (C₁).

I.R. (thin film) : 2953, 1635, 1575, 1505, 1456, 1350, 1276, 1181, 1080 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 279.1735, Found 279.1729.

III. EXPERIMENTAL PART FOR CHAPTER 4

1. General procedures

a. Esterification

The esterification is performed by heating the carboxylic acid in a 0.2 M solution of methanol with a few drops of sulphuric acid at 60°C for 2 days. After completion of the reaction (checked by TLC), the crude product is evaporated and can be used as such in Ugi-Smiles couplings.

b. Ugi-Smiles reaction : general procedure

To a 1M solution of aldehyde in methanol at 60°C, stoichiometric amounts of amine, isocyanide and phenol are added. The resulting mixture is heated at 60°C for 2 days, then concentrated *in vacuo*. The crude product is purified by flash chromatography to afford the final Ugi-Smiles adduct.

c. Isocyanide formation followed one-pot by Ugi-Smiles reaction : general procedure

As described above (II.2)

d. Cyclisation A : general procedure

To a 0.2 M solution of Ugi-Smiles adduct in THF are added 5.0 equiv. of DBU. The mixture is then heated at 60 °C for the time required (typically 24 h). After checking the completion of the reaction via TLC, the reaction is quenched with the addition of water with citric acid and diluted with dichloromethane. The aqueous phase is extracted several times with dichloromethane, the organic phases are then collected, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Finally, a flash chromatography on silica gel affords the desired product.

e. Cyclisation B : general procedure

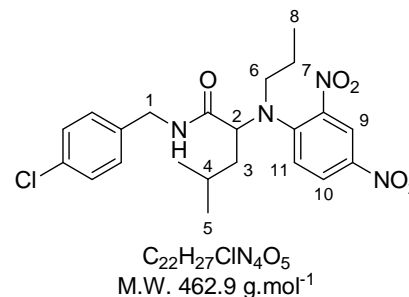
To a 0.2 M solution of Ugi-Smiles adduct in 1,1,1-trifluoroethanol are added 10.0 equiv. of DBU. The mixture is then heated at 60 °C for the time required (typically 48 h). After checking the completion of the reaction via TLC, the reaction is quenched with the addition of water with citric acid and diluted with dichloromethane. The aqueous phase is extracted several times with dichloromethane, the organic phases are then collected, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Finally, a flash chromatography on silica gel affords the desired product.

2. Products described in this chapter

IV.19

N-(4-chlorobenzyl)-2-((2,4-dinitrophenyl)(propyl)amino)-4-methylpentanamide

The Ugi-Smiles reaction is performed with 1 mmoles each of *para*-chlorobenzyl isocyanide, isovaleraldehyde, *N*-propylamine and 2,4-dinitrophenol. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 306 mg (66 %) of the desired adduct (orange oil) are formed.



Rf: 0.6 in 5/5 EP/Et₂O

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H₉), 8.19 (dd, *J* = 9.1, 3.3 Hz, 1H, H₁₀), 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.15-7.12 (m, 3H, H₁₁ and H_{Ar}), 6.81 (br t, *J* = 5.8 Hz, 1H, NH), 4.42 (dd, *J* = 14.7, 6.1 Hz, 1H, H₁), 4.29 (dd, *J* = 14.7, 5.6 Hz, 1H, H₁), 3.82 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, H₂), 3.20-3.13 (m, 1H, H₆), 2.95-2.88 (m, 1H, H₆), 2.02-1.94 (m, 1H, H₃), 1.51-1.36 (m, 3H, H₃ and H₇), 1.30-1.21 (m, 1H, H₄), 0.79 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H₅), 0.73-0.70 (m, 6H, H₅ and H₈)

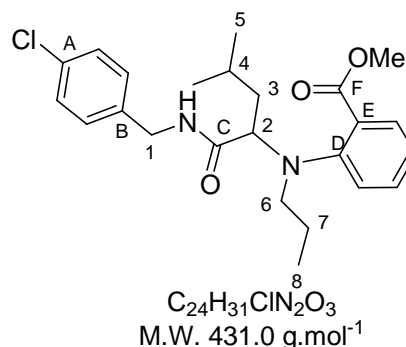
I.R. (thin film) : 3315, 2963, 1725, 1673, 1612, 1530, 1271, 1241, 1125 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 462.1670, Found 462.1688.

IV.20

methyl 2-((1-(4-chlorobenzylamino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)(propyl)amino)benzoate

The Ugi-Smiles reaction is performed with *para*-chlorobenzyl isocyanide, *N*-propyl amine, isovaleraldehyde and methyl salicylate. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 172 mg (40 %) of the desired adduct (yellow oil) are formed.



Rf: 0.3 in 5/5 EP/Et₂O

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (br t, *J* = 5.8 Hz, 1H, NH), 7.61 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H, H_{Ar-ester}), 7.35 (td, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H, H_{Ar-ester}), 7.19-7.16 (m, 4H, H_{Ar}), 7.12 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H, H_{Ar-ester}), 7.02 (td, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H, H_{Ar-ester}), 4.38 (dd, *J* = 15.2, 6.1 Hz, 1H, H₁), 4.34 (dd, *J* = 15.2, 6.1 Hz, 1H, H₁), 3.71 (s, 3H, COOMe), 3.65 (dd, *J* = 9.1, 5.1 Hz, 1H, H₂), 2.97 (ddd, *J* = 13.4, 9.1, 4.8 Hz, 1H, H₆), 2.62 (ddd, *J* = 13.4, 9.1, 6.3 Hz, 1H, H₆), 1.73 (ddd, *J* = 13.6, 8.8, 5.3 Hz, 1H, H₃), 1.54-1.44 (m, 1H, H₄), 1.25-1.17 (m, 2H, H₃ and H₇), 1.15-1.07 (m, 1H, H₇), 0.67 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, H₅), 0.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H₈).

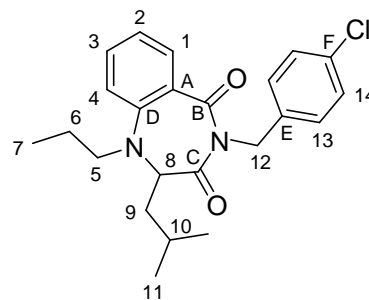
RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 173.6 (C_C), 168.5 (C_F), 149.2 (C_D), 137.6 (C_B), 132.8 (CH_{Ar-ester}), 132.3 (C_A), 131.1 (CH_{Ar-ester}), 129.3 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 127.7 (C_E), 123.9 (CH_{Ar-ester}), 123.2 (CH_{Ar-ester}), 67.1 (C₂), 52.3 (COOMe), 51.7 (C₆), 42.7 (C₁), 37.9 (C₃), 25.5 (C₄), 23.1 (C₅), 22.0 (C₅), 20.5 (C₇), 11.4 (C₈).

IV.21

4-(4-chlorobenzyl)-2-isobutyl-1-propyl-1,2-dihydro-4H-benzo[e][1,4]diazepine-3,5-dione

The cyclisation is performed *via* the procedure B from IV.15. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 48 mg (12 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.

Rf: 0.3 in 5/5 EP/Et₂O



C₂₃H₂₇ClN₂O₂
M.W. 398.9 g.mol⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H, H₁ ou H₄), 7.36-7.32 (ddd, *J* = 8.4, 7.1, 1.5 Hz, 1H, H₂ ou H₃), 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₁₃), 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₁₄), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₁ ou H₄), 6.87 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.5 Hz, 1H, H₂ ou H₃), 5.02 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, H₁₂), 4.98 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, H₁₂), 3.85 (m, 1H, H₈), 3.45-3.34 (m, 2H, H₅), 1.63-1.58 (m, 1H, H₉), 1.57-1.46 (m, 3H, H₉ et H₁₀), 1.36-1.24 (m, 1H, H₁₀), 0.75-0.71 (m, 9H, H₁₁ et H₇).

RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.3 (C_C), 166.6 (C_B), 146.9 (C_D), 135.3 (C_E), 133.1 (C₂ ou C₃), 132.8 (C₁ ou C₄), 131.9 (C_F), 128.9 (C₁₃), 127.3 (C₁₄), 119.8 (C_A), 118.6 (C₂ ou C₃), 117.2 (C₁ ou C₄), 62.6 (C₈), 52.0 (C₅), 46.3 (C₁₂), 35.0 (C₉), 23.8 (C₁₀), 21.6 (C₁₁), 21.2 (C₁₁), 20.7 (C₆), 10.2 (C₇).

I.R. (thin film) : 2963, 1638, 1515, 1275, 1263 cm⁻¹.

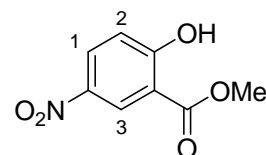
HRMS Calcd. 398.1761, Found 398.1770.

IV.22

methyl 2-hydroxy-5-nitrobenzoate

The esterification is performed by heating 5 mmoles (915 mg) of 5-nitrosalicylic acid in methanol with a few drops of sulphuric acid at 60°C for 2 days. 956 mg (97 %) of the desired adduct (light-brown solid) are formed.

Rf: 0.6 in 5/5 EP/Et₂O



C₈H₇NO₅
M.W. 197.1 g.mol⁻¹

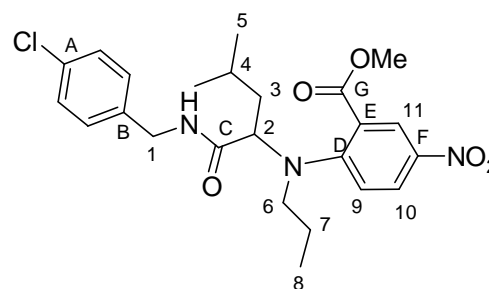
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11.46 (s, 1H, OH), 8.82 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H₃), 8.36 (dd, *J* = 8.3, 2.8 Hz, 1H, H₁), 7.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H₂), 4.06 (s, 3H, COOMe).

IV.23

methyl 2-((1-(4-chlorobenzylamino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)(propyl)amino)-5-nitrobenzoate

The Ugi-Smiles reaction is performed with *para*-chlorobenzyl isonitrile, isovaleraldehyde, *N*-propylamine and **IV.22**. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 405 mg (85 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.

Rf: 0.4 in 5/5 EP/Et₂O



C₂₄H₃₀ClN₃O₅
M.W. 476.0 g.mol⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H₁₁), 8.14 (dd, *J* = 9.3, 3.0 Hz, 1H, H₁₀), 7.87 (br t, *J* = 6.1 Hz, 1H, NH), 7.23-7.19 (m, 4H, H_{Ar}), 7.00 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, H₉), 4.42 (dd, *J* = 14.7, 6.1 Hz, 1H, H₁), 4.33 (dd, *J* = 14.7, 6.1 Hz, 1H, H₁), 3.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₂), 3.83 (s, 3H, COOMe), 3.19-3.12 (m, 1H, H₆), 2.84-2.76 (m, 1H, H₆), 1.98-1.90 (m, 1H, H₃), 1.42-1.33 (m, 2H, H₃ and H₄), 1.27-1.16 (m, 2H, H₇), 0.74-0.63 (m, 9H, H₅ and H₈).

RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 171.0 (C_C), 167.2 (C_G), 154.8 (C_D), 140.0 (C_F), 137.1 (C_B), 133.2 (C_A), 129.4 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.1 (C₁₁), 127.4 (C₁₀), 122.3 (C_E), 120.2 (C₉), 67.0 (C₂), 53.1 (COOMe), 49.1 (C₆), 43.1 (C₁), 38.2 (C₃), 25.2 (C₄), 22.5 (C₅), 22.2 (C₅), 20.6 (C₇), 11.2 (C₈).

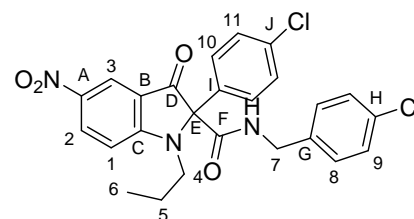
HRMS Calcd. 475.1874, Found 475.1892.

IV.24

methyl 2-((2-(4-*tert*-butylbenzylamino)-1-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl)(propyl)amino)-5-nitrobenzoate

The Ugi-Smiles reaction is performed *via* the one-pot sequence with 3 mmoles each of *para-tert*-butylbenzyl bromide, *para*-chlorobenzaldehyde, *N*-propylamine and **IV.22**. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 98 mg (6 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.

Rf: 0.3 in 5/5 EP/Et₂O



C₂₅H₂₁Cl₂N₃O₄
M = 498.4 g.mol⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H₃), 8.33 (dd, *J* = 9.3, 1.8 Hz, 1H, H₂), 7.27-7.22 (m, 4H, H_{Ar}), 7.18 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, NH), 7.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.77 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, H₁), 4.43 (dd, *J* = 14.9, 6.1 Hz, 1H, H₇), 4.33 (dd, *J* = 14.9, 5.6 Hz, 1H, H₇), 3.56-3.43 (m, 2H, H₄), 1.55-1.42 (m, 1H, H₅), 0.97-0.88 (m, 1H, H₅), 0.67 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H₆).

RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 197.4 (C_D), 164.4 (C_F), 162.9 (C_C), 139.3 (C_A), 136.0, 135.6, 134.2 (C_G, C_H, C_I or C_J), 134.0 (C₂), 133.7 (C_G, C_H, C_I or C_J), 129.7 (CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 123.0 (C₃), 117.4 (C_B), 109.2 (C₁), 81.0 (C_E), 47.4 (C₄), 43.5 (C₇), 21.3 (C₅), 11.3 (C₆).

I.R. (thin film) : 3323, 2966, 2873, 1684, 1542, 1342, 1275 cm⁻¹.

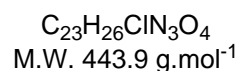
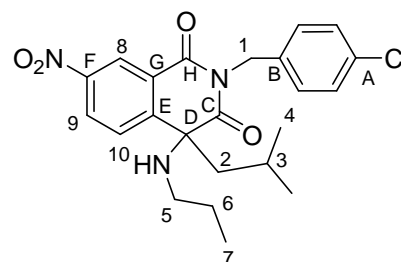
HRMS Calcd. 497.0909, Found 497.0855.

IV.25

2-(4-chlorobenzyl)-4-isobutyl-6-nitro-4-(propylamino)isoquinoline-1,3(2H,4H)-dione

The cyclisation is performed *via* the procedure A from 0.2 mmoles of **IV.18**. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 58 mg (65 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.

Rf: 0.7 in 5/5 EP/Et₂O



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.99 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H₈), 8.39 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H, H₉), 7.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H₁₀), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.15 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, H₁), 5.06 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, H₁), 3.00-2.77 (br s, 1H, NH), 2.06-2.00 (m, 1H, H₅), 1.88 (dd, *J* = 13.6, 6.1 Hz, 1H, H₂), 1.75 (dd, *J* = 13.6, 6.1 Hz, 1H, H₂), 1.72-1.66 (m, 1H, H₅), 1.31-1.25 (m, 2H, H₆), 0.98-0.93 (m, 1H, H₃), 0.71 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H₇), 0.48 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₄), 0.34 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₄).

RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 174.9 (C_C), 161.1 (C_H), 147.1 (C_E), 146.7 (C_F), 133.8 (C_B), 132.8 (C_A), 129.8 (CH_{Ar}), 128.0 (C₁₀), 127.6 (CH_{Ar}), 127.0 (C₉), 126.5 (C_G), 123.1 (C₈), 64.5 (C_D), 53.3 (C₂), 45.1 (C₅), 42.4 (C₁), 23.0 (C₄), 22.9 (C₄), 22.5 (C₃), 22.4 (C₆), 10.5 (C₇).

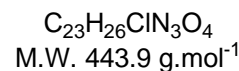
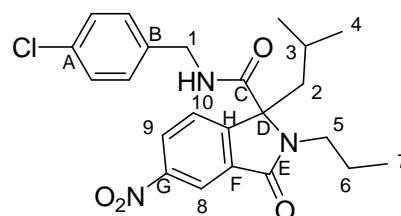
HRMS Calcd. 443.1612 (-CH₃ : 428.1377), Found 428.1406.

IV.26

N-(4-chlorobenzyl)-1-isobutyl-5-nitro-3-oxo-2-propylisoindoline-1-carboxamide

The cyclisation is performed *via* the procedure B from 0.2 mmoles of **IV.18**. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 58 mg (65 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.

Rf: 0.2 in 5/5 EP/Et₂O

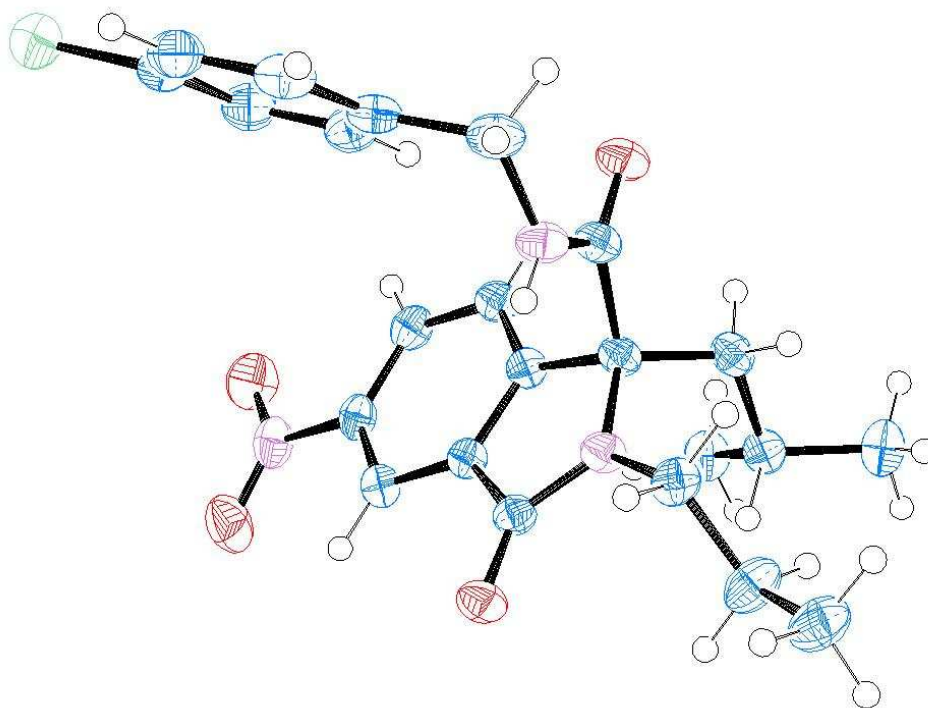


RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H, H₉), 7.63-7.61 (m, 2H, H₈ and H₁₀), 7.39 (br t, *J* = 5.6 Hz, 1H, NH), 7.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 4.30 (dd, *J* = 14.7, 6.3 Hz, 1H, H₁), 4.24 (dd, *J* = 14.7, 5.8 Hz, 1H, H₁), 3.36-3.28 (m, 1H, H₅), 3.24-3.16 (m, 1H, H₅), 2.58 (dd, *J* = 15.7, 8.3 Hz, 1H, H₂), 2.14 (dd, *J* = 15.7, 3.5 Hz, 1H, H₂), 1.64-1.54 (m, 2H, H₆), 1.02-0.96 (m, 1H, H₃), 0.84 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₇), 0.73 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₄), 0.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₄).

RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 168.6 (C_C), 167.7 (C_E), 151.3 (C_H), 148.4 (C_G), 136.2 (C_B), 133.4 (C_A), 132.1 (C_F), 129.4 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 127.1 (C₉), 123.8 (C₈), 118.6 (C₁₀), 73.6 (C_D), 44.2 (C₅), 43.4 (C₁), 39.9 (C₂), 24.3 (C₄), 23.9 (C₄), 23.3 (C₃), 21.3 (C₆), 11.9 (C₇).

HRMS Calcd. 443.1612 (-CH₃ : 428.1377), Found 428.1356.

POV-RAY generated image of IV.26



Crystal data for IV.26

| | |
|-------------------------|------------------------|
| Compound | as938 |
| Molecular formula | $C_{23}H_{26}ClN_3O_4$ |
| Molecular weight | 443.92 |
| Crystal habit | Colorless Block |
| Crystal dimensions (mm) | 0.24x0.20x0.18 |
| Crystal system | triclinic |
| Space group | P-1 |
| a(Å) | 10.213(1) |
| b(Å) | 10.908(1) |
| c(Å) | 11.821(1) |
| α (°) | 67.394(1) |
| β (°) | 82.559(1) |
| γ (°) | 64.845(1) |
| V(Å ³) | 1099.52(17) |
| Z | 2 |

| | |
|---|-------------------------------------|
| d(g-cm ⁻³) | 1.341 |
| F(000) | 468 |
| μ(cm ⁻¹) | 0.209 |
| Absorption corrections | multi-scan ; 0.9516 min, 0.9634 max |
| Diffractometer | KappaCCD |
| X-ray source | MoKα |
| λ(Å) | 0.71069 |
| Monochromator | graphite |
| T (K) | 150.0(1) |
| Scan mode | phi and omega scans |
| Maximum θ | 29.98 |
| HKL ranges | -14 14 ; -15 15 ; -16 16 |
| Reflections measured | 13276 |
| Unique data | 6357 |
| Rint | 0.0223 |
| Reflections used | 4654 |
| Criterion | I > 2σ(I) |
| Refinement type | Fsqd |
| Hydrogen atoms | mixed |
| Parameters refined | 286 |
| Reflections / parameter | 16 |
| wR2 | 0.1259 |
| R1 | 0.0449 |
| Weights a, b | 0.0704 ; 0.0270 |
| GoF | 1.126 |
| difference peak / hole (e Å ⁻³) | 0.371(0.045) / -0.325(0.045) |

Table 2. Atomic Coordinates (A x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (A² x 10³) for as938

| atom | x | y | z | U(eq) |
|-------|---------|---------|---------|-------|
| Cl(1) | 8232(1) | 5774(1) | 3287(1) | 50(1) |
| O(1) | 649(1) | 6736(1) | 3789(1) | 51(1) |
| O(2) | 1211(1) | 7994(1) | 2044(1) | 52(1) |

| | | | | |
|-------|---------|----------|---------|-------|
| O(3) | 2960(1) | 879(1) | 4900(1) | 33(1) |
| O(4) | 6005(1) | 2017(1) | 504(1) | 36(1) |
| N(1) | 1233(1) | 6842(1) | 2810(1) | 37(1) |
| N(2) | 3959(1) | 675(1) | 3081(1) | 28(1) |
| N(3) | 6651(1) | 726(1) | 2526(1) | 31(1) |
| C(1) | 2009(1) | 5515(1) | 2519(1) | 30(1) |
| C(2) | 2575(1) | 5661(1) | 1368(1) | 32(1) |
| C(3) | 3270(1) | 4442(1) | 1055(1) | 30(1) |
| C(4) | 3384(1) | 3101(1) | 1923(1) | 26(1) |
| C(5) | 2854(1) | 2983(1) | 3080(1) | 26(1) |
| C(6) | 2136(1) | 4186(1) | 3414(1) | 30(1) |
| C(7) | 4128(1) | 1608(1) | 1836(1) | 26(1) |
| C(8) | 3227(1) | 1415(1) | 3825(1) | 27(1) |
| C(9) | 3514(1) | 1396(1) | 835(1) | 31(1) |
| C(10) | 1919(1) | 1627(1) | 887(1) | 31(1) |
| C(11) | 863(1) | 3222(1) | 497(1) | 38(1) |
| C(12) | 1662(2) | 950(2) | 71(2) | 44(1) |
| C(13) | 4541(1) | -919(1) | 3516(1) | 32(1) |
| C(14) | 3408(2) | -1531(1) | 3705(2) | 40(1) |
| C(15) | 4089(2) | -3177(1) | 4306(2) | 44(1) |
| C(16) | 5716(1) | 1423(1) | 1564(1) | 29(1) |
| C(17) | 8102(1) | 709(1) | 2431(1) | 35(1) |
| C(18) | 8125(1) | 1965(2) | 2679(1) | 33(1) |
| C(19) | 9209(1) | 1748(2) | 3426(1) | 38(1) |
| C(20) | 9247(1) | 2911(2) | 3626(1) | 41(1) |
| C(21) | 8191(2) | 4296(2) | 3070(1) | 39(1) |
| C(22) | 7090(2) | 4539(2) | 2339(1) | 38(1) |
| C(23) | 7063(1) | 3372(2) | 2153(1) | 37(1) |

U(eq) is defined as 1/3 the trace of the Uij tensor.

Table 3. Bond lengths (Å) and angles (deg) for as938

| | | | |
|-------------|----------|------------|----------|
| Cl(1)-C(21) | 1.744(2) | O(1)-N(1) | 1.219(2) |
| O(2)-N(1) | 1.227(2) | O(3)-C(8) | 1.227(1) |
| O(4)-C(16) | 1.233(1) | N(1)-C(1) | 1.476(2) |
| N(2)-C(8) | 1.359(2) | N(2)-C(13) | 1.467(2) |
| N(2)-C(7) | 1.470(2) | N(3)-C(16) | 1.335(2) |
| N(3)-C(17) | 1.464(2) | N(3)-H(3N) | 0.81(2) |
| C(1)-C(2) | 1.385(2) | C(1)-C(6) | 1.390(2) |

| | | | |
|------------------|----------|------------------|----------|
| C(2)-C(3) | 1.385(2) | C(2)-H(2) | 0.9500 |
| C(3)-C(4) | 1.392(2) | C(3)-H(3) | 0.9500 |
| C(4)-C(5) | 1.383(2) | C(4)-C(7) | 1.516(2) |
| C(5)-C(6) | 1.386(2) | C(5)-C(8) | 1.490(2) |
| C(6)-H(6) | 0.9500 | C(7)-C(9) | 1.541(2) |
| C(7)-C(16) | 1.553(2) | C(9)-C(10) | 1.536(2) |
| C(9)-H(9A) | 0.9900 | C(9)-H(9B) | 0.9900 |
| C(10)-C(12) | 1.523(2) | C(10)-C(11) | 1.524(2) |
| C(10)-H(10) | 1.0000 | C(11)-H(11A) | 0.9800 |
| C(11)-H(11B) | 0.9800 | C(11)-H(11C) | 0.9800 |
| C(12)-H(12A) | 0.9800 | C(12)-H(12B) | 0.9800 |
| C(12)-H(12C) | 0.9800 | C(13)-C(14) | 1.520(2) |
| C(13)-H(13A) | 0.9900 | C(13)-H(13B) | 0.9900 |
| C(14)-C(15) | 1.515(2) | C(14)-H(14A) | 0.9900 |
| C(14)-H(14B) | 0.9900 | C(15)-H(15A) | 0.9800 |
| C(15)-H(15B) | 0.9800 | C(15)-H(15C) | 0.9800 |
| C(17)-C(18) | 1.516(2) | C(17)-H(17A) | 0.9900 |
| C(17)-H(17B) | 0.9900 | C(18)-C(19) | 1.389(2) |
| C(18)-C(23) | 1.395(2) | C(19)-C(20) | 1.393(2) |
| C(19)-H(19) | 0.9500 | C(20)-C(21) | 1.383(2) |
| C(20)-H(20) | 0.9500 | C(21)-C(22) | 1.380(2) |
| C(22)-C(23) | 1.384(2) | C(22)-H(22) | 0.9500 |
| C(23)-H(23) | 0.9500 | | |
| O(1)-N(1)-O(2) | 123.7(1) | O(1)-N(1)-C(1) | 118.5(1) |
| O(2)-N(1)-C(1) | 117.7(1) | C(8)-N(2)-C(13) | 121.7(1) |
| C(8)-N(2)-C(7) | 114.1(1) | C(13)-N(2)-C(7) | 124.1(1) |
| C(16)-N(3)-C(17) | 122.3(1) | C(16)-N(3)-H(3N) | 123(1) |
| C(17)-N(3)-H(3N) | 114(1) | C(2)-C(1)-C(6) | 123.5(1) |
| C(2)-C(1)-N(1) | 118.1(1) | C(6)-C(1)-N(1) | 118.4(1) |
| C(1)-C(2)-C(3) | 119.5(1) | C(1)-C(2)-H(2) | 120.3 |
| C(3)-C(2)-H(2) | 120.3 | C(2)-C(3)-C(4) | 118.3(1) |
| C(2)-C(3)-H(3) | 120.9 | C(4)-C(3)-H(3) | 120.9 |
| C(5)-C(4)-C(3) | 120.9(1) | C(5)-C(4)-C(7) | 110.1(1) |
| C(3)-C(4)-C(7) | 128.9(1) | C(4)-C(5)-C(6) | 122.1(1) |
| C(4)-C(5)-C(8) | 108.5(1) | C(6)-C(5)-C(8) | 129.4(1) |
| C(5)-C(6)-C(1) | 115.7(1) | C(5)-C(6)-H(6) | 122.1 |
| C(1)-C(6)-H(6) | 122.1 | N(2)-C(7)-C(4) | 101.2(1) |
| N(2)-C(7)-C(9) | 112.6(1) | C(4)-C(7)-C(9) | 116.0(1) |

| | | | |
|---------------------|----------|---------------------|----------|
| N(2)-C(7)-C(16) | 113.4(1) | C(4)-C(7)-C(16) | 103.8(1) |
| C(9)-C(7)-C(16) | 109.4(1) | O(3)-C(8)-N(2) | 126.2(1) |
| O(3)-C(8)-C(5) | 127.6(1) | N(2)-C(8)-C(5) | 106.1(1) |
| C(10)-C(9)-C(7) | 117.9(1) | C(10)-C(9)-H(9A) | 107.8 |
| C(7)-C(9)-H(9A) | 107.8 | C(10)-C(9)-H(9B) | 107.8 |
| C(7)-C(9)-H(9B) | 107.8 | H(9A)-C(9)-H(9B) | 107.2 |
| C(12)-C(10)-C(11) | 109.6(1) | C(12)-C(10)-C(9) | 108.9(1) |
| C(11)-C(10)-C(9) | 113.4(1) | C(12)-C(10)-H(10) | 108.3 |
| C(11)-C(10)-H(10) | 108.3 | C(9)-C(10)-H(10) | 108.3 |
| C(10)-C(11)-H(11A) | 109.5 | C(10)-C(11)-H(11B) | 109.5 |
| H(11A)-C(11)-H(11B) | 109.5 | C(10)-C(11)-H(11C) | 109.5 |
| H(11A)-C(11)-H(11C) | 109.5 | H(11B)-C(11)-H(11C) | 109.5 |
| C(10)-C(12)-H(12A) | 109.5 | C(10)-C(12)-H(12B) | 109.5 |
| H(12A)-C(12)-H(12B) | 109.5 | C(10)-C(12)-H(12C) | 109.5 |
| H(12A)-C(12)-H(12C) | 109.5 | H(12B)-C(12)-H(12C) | 109.5 |
| N(2)-C(13)-C(14) | 114.7(1) | N(2)-C(13)-H(13A) | 108.6 |
| C(14)-C(13)-H(13A) | 108.6 | N(2)-C(13)-H(13B) | 108.6 |
| C(14)-C(13)-H(13B) | 108.6 | H(13A)-C(13)-H(13B) | 107.6 |
| C(15)-C(14)-C(13) | 110.7(1) | C(15)-C(14)-H(14A) | 109.5 |
| C(13)-C(14)-H(14A) | 109.5 | C(15)-C(14)-H(14B) | 109.5 |
| C(13)-C(14)-H(14B) | 109.5 | H(14A)-C(14)-H(14B) | 108.1 |
| C(14)-C(15)-H(15A) | 109.5 | C(14)-C(15)-H(15B) | 109.5 |
| H(15A)-C(15)-H(15B) | 109.5 | C(14)-C(15)-H(15C) | 109.5 |
| H(15A)-C(15)-H(15C) | 109.5 | H(15B)-C(15)-H(15C) | 109.5 |
| O(4)-C(16)-N(3) | 124.4(1) | O(4)-C(16)-C(7) | 118.5(1) |
| N(3)-C(16)-C(7) | 116.8(1) | N(3)-C(17)-C(18) | 112.1(1) |
| N(3)-C(17)-H(17A) | 109.2 | C(18)-C(17)-H(17A) | 109.2 |
| N(3)-C(17)-H(17B) | 109.2 | C(18)-C(17)-H(17B) | 109.2 |
| H(17A)-C(17)-H(17B) | 107.9 | C(19)-C(18)-C(23) | 118.2(1) |
| C(19)-C(18)-C(17) | 121.0(1) | C(23)-C(18)-C(17) | 120.8(1) |
| C(18)-C(19)-C(20) | 120.8(1) | C(18)-C(19)-H(19) | 119.6 |
| C(20)-C(19)-H(19) | 119.6 | C(21)-C(20)-C(19) | 119.3(1) |
| C(21)-C(20)-H(20) | 120.3 | C(19)-C(20)-H(20) | 120.3 |
| C(22)-C(21)-C(20) | 121.1(1) | C(22)-C(21)-Cl(1) | 118.8(1) |
| C(20)-C(21)-Cl(1) | 120.2(1) | C(21)-C(22)-C(23) | 118.9(1) |
| C(21)-C(22)-H(22) | 120.5 | C(23)-C(22)-H(22) | 120.5 |
| C(22)-C(23)-C(18) | 121.6(1) | C(22)-C(23)-H(23) | 119.2 |
| C(18)-C(23)-H(23) | 119.2 | | |

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for as938

| atom | U11 | U22 | U33 | U23 | U13 | U12 |
|-------|-------|-------|-------|--------|-------|--------|
| Cl(1) | 56(1) | 55(1) | 51(1) | -24(1) | 7(1) | -30(1) |
| O(1) | 64(1) | 42(1) | 50(1) | -27(1) | 7(1) | -15(1) |
| O(2) | 63(1) | 26(1) | 65(1) | -17(1) | 5(1) | -16(1) |
| O(3) | 38(1) | 32(1) | 23(1) | -5(1) | 4(1) | -15(1) |
| O(4) | 38(1) | 34(1) | 27(1) | -6(1) | 7(1) | -14(1) |
| N(1) | 39(1) | 29(1) | 46(1) | -18(1) | -4(1) | -10(1) |
| N(2) | 31(1) | 21(1) | 25(1) | -5(1) | 3(1) | -10(1) |
| N(3) | 31(1) | 29(1) | 28(1) | -4(1) | 4(1) | -12(1) |
| C(1) | 31(1) | 23(1) | 36(1) | -13(1) | -3(1) | -9(1) |
| C(2) | 34(1) | 23(1) | 34(1) | -5(1) | -4(1) | -11(1) |
| C(3) | 34(1) | 24(1) | 27(1) | -5(1) | 2(1) | -11(1) |
| C(4) | 29(1) | 22(1) | 25(1) | -6(1) | -1(1) | -9(1) |
| C(5) | 27(1) | 24(1) | 26(1) | -7(1) | -1(1) | -10(1) |
| C(6) | 32(1) | 29(1) | 29(1) | -12(1) | 0(1) | -12(1) |
| C(7) | 30(1) | 21(1) | 23(1) | -5(1) | 4(1) | -9(1) |
| C(8) | 27(1) | 26(1) | 25(1) | -6(1) | 0(1) | -11(1) |
| C(9) | 35(1) | 25(1) | 27(1) | -9(1) | 3(1) | -9(1) |
| C(10) | 35(1) | 25(1) | 28(1) | -7(1) | -1(1) | -10(1) |
| C(11) | 37(1) | 30(1) | 40(1) | -11(1) | -4(1) | -8(1) |
| C(12) | 50(1) | 40(1) | 50(1) | -21(1) | -2(1) | -19(1) |
| C(13) | 33(1) | 19(1) | 35(1) | -5(1) | 0(1) | -8(1) |
| C(14) | 37(1) | 24(1) | 52(1) | -4(1) | -6(1) | -12(1) |
| C(15) | 43(1) | 25(1) | 55(1) | -5(1) | 1(1) | -15(1) |
| C(16) | 32(1) | 22(1) | 28(1) | -7(1) | 5(1) | -9(1) |
| C(17) | 29(1) | 31(1) | 36(1) | -6(1) | 4(1) | -9(1) |
| C(18) | 29(1) | 36(1) | 29(1) | -7(1) | 7(1) | -15(1) |
| C(19) | 29(1) | 42(1) | 33(1) | -6(1) | 4(1) | -12(1) |
| C(20) | 35(1) | 54(1) | 34(1) | -13(1) | 3(1) | -21(1) |
| C(21) | 41(1) | 46(1) | 34(1) | -15(1) | 10(1) | -24(1) |
| C(22) | 38(1) | 35(1) | 36(1) | -8(1) | 3(1) | -15(1) |
| C(23) | 36(1) | 35(1) | 34(1) | -6(1) | 0(1) | -16(1) |

The anisotropic displacement factor exponent takes the form

$$2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U(11) + \dots + 2 h k a^* b^* U(12)]$$

Table 5. Hydrogen Coordinates ($\text{\AA} \times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for as938

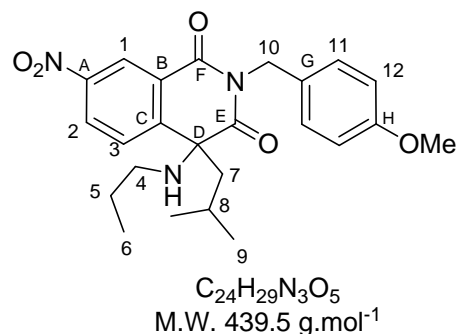
| atom | x | y | z | U(eq) |
|--------|----------|------------|----------|-------|
| H(3N) | 6440(20) | 360(20) | 3220(20) | 47 |
| H(2) | 2488 | 6590 | 798 | 38 |
| H(3) | 3659 | 4518 | 268 | 36 |
| H(6) | 1756 | 4108 | 4203 | 35 |
| H(9A) | 3649 | 2071 | 30 | 37 |
| H(9B) | 4109 | 394 | 860 | 37 |
| H(10) | 1725 | 1107 | 1750 | 37 |
| H(11A) | 1107 | 3772 | -312 | 57 |
| H(11B) | 928 | 3617 | 1095 | 57 |
| H(11C) | -125 | 3305 | 457 | 57 |
| H(12A) | 646 | 1092 | 99 | 67 |
| H(12B) | 2287 | -93 | 364 | 67 |
| H(12C) | 1887 | 1418 | -774 | 67 |
| H(13A) | 5089 | -1330 | 4302 | 38 |
| H(13B) | 5231 | -1249 | 2916 | 38 |
| H(14A) | 2647 | -1120 | 4228 | 48 |
| H(14B) | 2947 | -1244 | 2903 | 48 |
| H(15A) | 4799 | -3586 | 3764 | 66 |
| H(15B) | 3335 | -3546.0002 | 4457 | 66 |
| H(15C) | 4574 | -3461 | 5086 | 66 |
| H(17A) | 8446 | 763 | 1597 | 42 |
| H(17B) | 8774 | -221 | 3026 | 42 |
| H(19) | 9932 | 794 | 3806 | 46 |
| H(20) | 9991 | 2753 | 4138 | 49 |
| H(22) | 6361 | 5493 | 1969 | 46 |
| H(23) | 6303 | 3534 | 1655 | 44 |

IV.28

4-isobutyl-2-(4-methoxybenzyl)-7-nitro-4-(propylamino)isoquinoline-1,3(2H,4H)-dione

The cyclisation is performed *via* the procedure A from 0.2 mmoles of **IV.27**. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 47 mg (54 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.

Rf: 0.9 in 5/5 EP/Et₂O



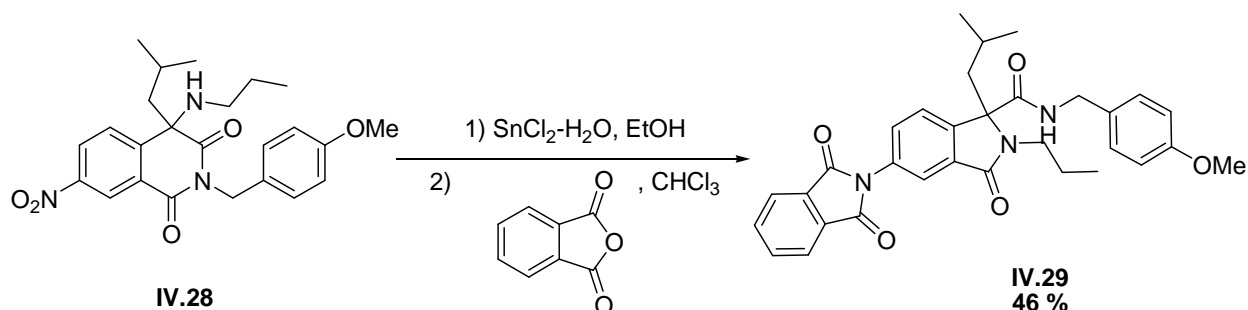
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₁), 8.38 (dd, *J* = 2.4, 8.6 Hz, 1H, H₂), 7.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H₃), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₁₂), 6.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₁₁), 5.14 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H, H₁₀), 5.04 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H, H₁₀), 3.70 (s, 3H, OMe), 2.43 (br s, 1H, NH), 2.07-2.01 (m, 1H, H₄), 1.88 (dd, *J* = 13.6, 5.9 Hz, 1H, H₇), 1.74 (dd, *J* = 13.6, 5.9 Hz, 1H, H₇), 1.70-1.64 (m, 1H, H₄), 1.30-1.24 (m, 2H, H₅), 0.99-0.90 (m, 1H, H₈), 0.71 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₆), 0.47 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₉), 0.33 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₉).

RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 176.0 (C_E), 162.2 (C_F), 159.2 (C_H), 148.2 (C_A), 147.8 (C_C), 130.8 (C₁₂), 129.0 (C₃), 128.6 (C_G), 127.9 (C₂), 127.8 (C_B), 124.1 (C₁), 113.8 (C₁₁), 65.5 (C_D), 55.3 (C_{OMe}), 54.4 (C₇), 46.2 (C₄), 43.6 (C₁₀), 24.1 (C₉), 23.9 (C₈), 23.7 (C₉), 23.5 (C₅), 11.6 (C₆)

HRMS Calcd. 439.2107, Found 439.2116.

IV.29

3'-isobutyl-*N*-(4-methoxybenzyl)-1,1',3-trioxo-2'-propyl-2,5'-biisoindoline-3'-carboxamide



To 132 mg (0.30 mmol) of **IV.35** are added 203 mg of tin chloride (3 equiv., 0.90 mmol) in 0.5 mL of absolute ethanol. The mixture is left for 12 hours at reflux. Then after dilution with dichloromethane, the organic phase is washed several times with water, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. 107 mg of the crude product (0.26 mmol, 87 % over the first step) are immediately taken in 3 mL of chloroform. To this solution is added 52 mg (1.35 equiv., 0.35 mmol) of phthalic anhydride. The mixture is stirred at reflux for 4 hours. After evaporation *in vacuo*, a flash chromatography on silica gel (ethyl acetate / petroleum ether as a 3/7 mixture) affords 75 mg of the desired product (53 %, 46% over two steps).

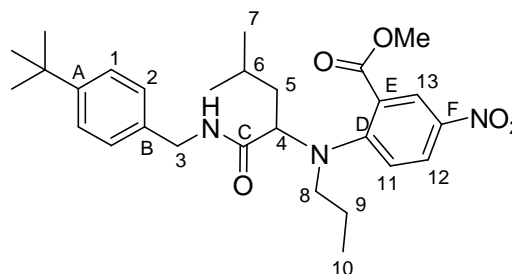
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93-7.89 (m, 3H, H_{Ar}), 7.78-7.75 (m, 2H, H_{Ar}), 7.61 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.55 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.73 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.69 (br t, *J* = 5.3 Hz, 1H, NH), 4.27 (dd, *J* = 14.4, 6.1 Hz, 1H, H₁), 4.08 (dd, *J* = 14.4, 5.6 Hz, 1H, H₁), 3.70 (s, 3H, H_{OMe}), 3.51-3.43 (m, 1H, H₅), 3.10-3.03 (m, 1H, H₅), 2.48 (dd, *J* = 15.2, 7.3 Hz, 1H, H₂), 2.20 (dd, *J* = 15.2, 4.5

Hz, 1H, H₂), 1.65-1.58 (m, 1H, H₃), 1.19-1.17 (m, 2H, H₆), 0.82 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H₇), 0.75 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₄), 0.36 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₄).

IV.30

methyl 2-((1-(4-*tert*-butylbenzylamino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)(propyl)amino)-5-nitrobenzoate

The Ugi-Smiles reaction is performed *via* the one-pot sequence with *para-tert*butylbenzyl bromide, isovaleraldehyde, *N*-propylamine and **IV.22**. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 264 mg (53 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.



C₂₈H₃₉N₃O₅
M.W. 497.6 g.mol⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H₁₃), 8.21 (dd, *J* = 9.1, 2.8 Hz, 1H, H₁₂), 7.80 (br t, *J* = 5.6 Hz, 1H, NH), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.07 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H₁₁), 4.56 (dd, *J* = 14.7, 6.3 Hz, 1H, H₃), 4.39 (dd, *J* = 14.7, 6.3 Hz, 1H, H₃), 3.98 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, H₄), 3.90 (s, 3H, COOMe), 3.24 (ddd, *J* = 14.4, 9.9, 4.5 Hz, 1H, H₈), 2.91 (ddd, *J* = 14.4, 10.3, 6.6 Hz, 1H, H₈), 2.05-1.99 (m, 1H, H₅), 1.52-1.40 (m, 3H, H₅, H₆ and H₉), 1.31 (s, 9H, H_{t-Bu}), 1.30-1.26 (m, 1H, H₉), 0.80 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H₇), 0.75 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₁₀), 0.73 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H₇).

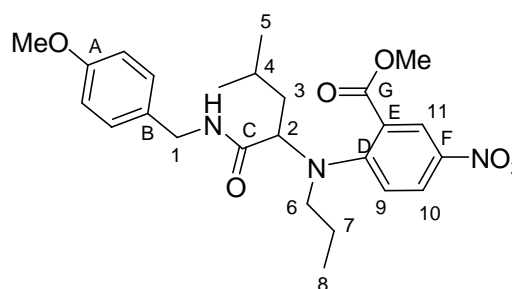
RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 171.1 (C_C), 167.5 (COOMe), 155.2 (C_D), 150.7 (C_A), 140.3 (C_F), 135.9 (C_B), 128.5 (C₁₃), 128.1 (CH_{Ar}), 127.7 (C₁₂), 125.9 (CH_{Ar}), 122.8 (C_E), 120.4 (C₁₁), 67.5 (C₄), 53.4 (COOMe), 49.5 (C₈), 43.8 (C₃), 38.6 (C₅), 34.9 (C_Qt-Bu), 31.7 (t-Bu), 25.6 (C₆), 23.0 (C₇), 22.6 (C₇), 21.0 (C₉), 11.6 (C₁₀).

HRMS Calcd. 497.2890, Found 497.2867.

IV.31

methyl 2-((1-(4-methoxybenzylamino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)(propyl)amino)-5-nitrobenzoate

The Ugi-Smiles reaction is performed *via* the one-pot sequence with *para*-methoxybutylbenzyl bromide, isovaleraldehyde, *N*-propylamine and **IV.22**. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 269 mg (57 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.



C₂₅H₃₃N₃O₆
M.W. 471.5 g.mol⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H₁₁), 8.12 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H, H₁₀), 7.68 (br t, *J* = 5.6 Hz, 1H, NH), 7.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H₉), 6.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 4.37 (dd, *J* = 14.4, 6.3 Hz, 1H, H₁), 4.28 (dd, *J* = 14.4, 5.6 Hz, 1H, H₁), 3.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, H₂), 3.82 (s, 3H, COOMe), 3.71 (s, 3H, OMe), 3.18-3.12 (m, 1H, H₆), 2.86-2.78 (m, 1H, H₆), 1.95-1.91 (m, 1H, H₃),

1.40-1.34 (m, 2H, H₃ and H₄), 1.25-1.12 (m, 2H, H₇), 0.71 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, H₅), 0.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, H₈), 0.65 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, H₅).

RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.7 (C_C), 167.2 (C_G), 158.9 (C_A), 154.8 (C_D), 139.9 (C_F), 130.6 (C_B), 129.4 (CH_{Ar}), 128.1 (C₁₁), 127.4 (C₁₀), 122.5 (C_E), 120.1 (C₉), 113.9 (CH_{Ar}), 67.0 (C₂), 55.3 (OMe), 53.1 (COOMe), 49.2 (C₆), 43.2 (C₁), 38.3 (C₃), 25.2 (C₄), 22.6 (C₅), 22.2 (C₅), 20.6 (C₇), 11.3 (C₈).

I.R. (thin film) : 3364, 2966, 2932, 2160, 1702, 1612, 1519, 1492, 1323, 1072 cm⁻¹.

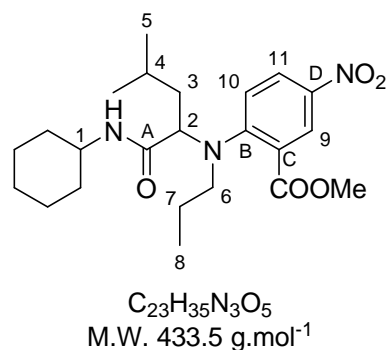
HRMS Calcd. 471.2369, Found 471.2404.

IV.32

methyl 2-((1-(cyclohexylamino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)(propyl)amino)-5-nitrobenzoate

The Ugi-Smiles reaction is performed with cyclohexyl isonitrile, isovaleraldehyde, *N*-propylamine and **IV.22**. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 290 mg (67 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.

Rf: 0.7 in 5/5 EP/Et₂O



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H₉), 8.15 (dd, $J = 9.1, 2.7$ Hz, 1H, H₁₁), 7.28 (br d, $J = 8.1$ Hz, 1H, NH), 7.02 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H₁₀), 3.89 (s, 3H, OMe), 3.82 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, H₂), 3.75-3.67 (m, 1H, H₁), 3.22-3.15 (m, 1H, H₆), 2.92-2.84 (m, 1H, H₆), 1.95-1.87 (m, 1H, H₃), 1.83-1.81 (m, 2H, H_{Cy}), 1.68-1.64 (m, 2H, H_{Cy}), 1.56-1.47 (m, 2H, H_{Cy}), 1.42-1.26 (m, 4H, H₃, H₄ and H₇), 1.23-1.11 (m, 4H, H_{Cy}), 0.82 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H₈), 0.70 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, H₅), 0.63 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, H₅).

RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 168.6 (C_A), 166.1 (COOMe), 153.8 (C_B), 138.8 (C_D), 126.8 (C₉), 126.2 (C₁₁), 121.6 (C_C), 118.9 (C₁₀), 66.1 (C₂), 52.0 (COOMe), 47.9 (C₆), 47.3 (C₁), 37.1 (C₃), 32.0 (C_{Cy}), 31.6 (C_{Cy}), 24.5 (C_{Cy}), 24.2 (C₄), 23.8 (C_{Cy}), 21.6 (C₅), 21.1 (C₅), 19.6 (C₇), 10.4 (C₈).

I.R. (thin film) : 3319, 2932, 2854, 1724, 1669, 1601, 1519, 1338, 1264, 1129 cm⁻¹.

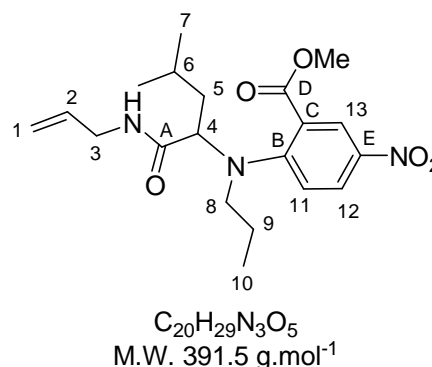
HRMS Calcd. 433.2577, Found 433.2588.

IV.33

methyl 2-((1-(allylamino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)(propyl)amino)-5-nitrobenzoate

The Ugi-Smiles reaction is performed *via* the one-pot sequence with allyl bromide, isovaleraldehyde, *N*-propylamine and **IV.22**. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 90 mg (23 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.

Rf: 0.6 in 5/5 EP/Et₂O



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H₁₃), 8.16 (dd, *J* = 8.8, 3.3 Hz, 1H, H₁₂), 7.52 (br s, 1H, NH), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₁₁), 5.81 (ddt, *J* = 16.7, 10.4, 5.8 Hz, 1H, H₂), 5.19 (dd, *J* = 16.7, 1.3 Hz, 1H, H₁), 5.08 (dd, *J* = 10.4, 1.3 Hz, 1H, H₁), 3.91-3.86 (m, 3H, H₃ and H₄), 3.89 (s, 3H, COOMe), 3.21 (ddd, *J* = 14.1, 9.3, 4.5, 1H, H₈), 2.90 (ddd, *J* = 14.1, 9.3, 7.1, 1H, H₈), 1.98-1.89 (m, 1H, H₅), 1.41-1.32 (m, 4H, H₅, H₆ and H₉), 0.81 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H₁₀), 0.70 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H₇), 0.64 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H₇).

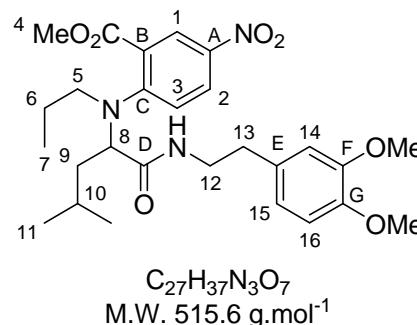
RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.8 (C_A), 167.3 (C_D), 154.7 (C_B), 140.0 (C_D), 134.1 (C₂), 128.2 (C₁₃), 127.4 (C₁₂), 122.3 (C_C), 120.1 (C₁₁), 116.5 (C₁), 67.1 (C₄), 53.2 (COOMe), 48.8 (C₈), 42.2 (C₃), 38.1 (C₅), 25.2 (C₆), 22.6 (C₇), 22.2 (C₇), 20.6 (C₉), 11.4 (C₁₀).

IV.34

methyl 2-((1-(3,4-dimethoxyphenethylamino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)(propyl)amino)-5-nitrobenzoate

The Ugi-Smiles reaction is performed with cyclohexyl isonitrile, isovaleraldehyde, *N*-propylamine and **IV.22**. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 5:5 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 340 mg (66 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.

Rf: 0.4 in 2/8 EP/Et₂O



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H₁), 8.14 (dd, *J* = 9.1, 2.7 Hz, 1H, H₂), 7.43 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, NH), 6.96 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H₃), 6.70-6.69 (m, 3H, H₁₄, H₁₅ and H₁₆), 3.85 (s, 3H, H₄), 3.81-3.77 (m, 1H, H₈), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.52 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H₁₂), 3.48 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H₁₂), 3.14-3.07 (m, 1H, H₅), 2.78-2.75 (m, 3H, H₅ and H₁₃), 1.94-1.90 (m, 1H, H₉), 1.40-1.30 (m, 3H, H₆, H₉ and H₁₀), 1.21-1.16 (m, 1H, H₆), 0.73-0.69 (m, 6H, H₇ and H₁₁), 0.65 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H₁₁).

RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 171.0 (C_D), 167.2 (COOMe), 154.7 (C_C), 148.9, 147.6 (C_F and C_G), 139.8 (C_A), 131.4 (C_E), 128.1 (C₁), 127.4 (C₂), 122.2 (C_B), 120.6 (CH_{Ar}), 119.9 (C₃), 111.8 (CH_{Ar}), 111.1 (CH_{Ar}), 67.0 (C₈), 55.9 (OMe), 55.8 (OMe), 53.1 (C₄), 48.9 (C₅), 40.9 (C₁₂), 38.2 (C₉), 35.0 (C₁₃), 25.2 (C₁₀), 22.6 (C₁₁), 22.2 (C₁₁), 20.5 (C₆), 11.4 (C₇).

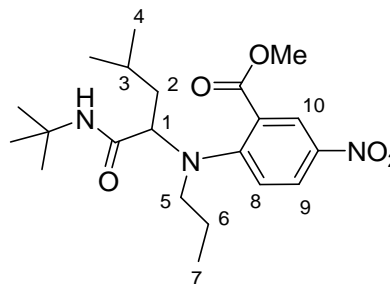
I.R. (thin film) : 3368, 2963, 1519, 1331, 1264, 1129 cm⁻¹.

HRMS Calcd. 515.2631, Found 515.2598.

IV.35

methyl 2-((1-(tert-butylamino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)(propyl)amino)-5-nitrobenzoate

The Ugi-Smiles reaction is performed with *tert*-butyl isonitrile, isovaleraldehyde, *N*-propylamine and **IV.22**. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 9:1 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 155 mg (38 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.



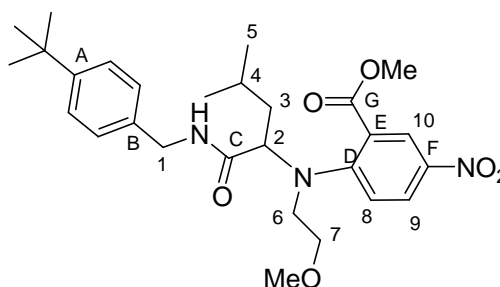
Rf: 0.3 in 5/5 EP/Et₂O

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H₁₀), 8.15 (dd, *J* = 9.1, 3.0 Hz, 1H, H₉), 7.24 (br s, 1H, NH), 7.01 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H₈), 3.89 (s, 3H, OMe), 3.74 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, H₁), 3.24-3.17 (m, 1H, H₅), 2.90-2.83 (m, 1H, H₅), 1.92-1.84 (m, 1H, H₂), 1.32 (s, 9H, *t*-Bu), 1.30-1.22 (m, 4H, H₂, H₃ and H₆), 0.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₇), 0.68 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H₄), 0.61 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H₄).

IV.36

methyl 2-((1-(4-*tert*-butylbenzylamino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)(2-methoxyethyl)amino)-5-nitrobenzoate

The Ugi-Smiles reaction is performed *via* the one-pot sequence with *para-tert*-butylbenzyl bromide, isovaleraldehyde, 2-methoxyethylamine and **IV.22**. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 241 mg (47 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.



Rf: 0.2 in 5/5 EP/Et₂O

C₂₈H₃₉N₃O₆
M.W. 513.6 g.mol⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H₁₀), 8.34 (br t, *J* = 4.3 Hz, 1H, NH), 8.19 (dd, *J* = 9.3, 2.8 Hz, 1H, H₉), 7.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.05 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, H₈), 4.50 (dd, *J* = 14.7, 5.3 Hz, 1H, H₁), 4.39 (dd, *J* = 14.7, 5.3 Hz, 1H, H₁), 4.06 (dd, *J* = 10.1, 4.8 Hz, 1H, H₂), 3.87 (s, 3H, COOMe), 3.60-3.56 (m, 1H, H₆), 3.50 (dd, *J* = 9.4, 4.3 Hz, 1H, H₇), 3.45-3.42 (m, 1H, H₆), 3.39-3.35 (m, 1H, H₇), 2.83 (s, 3H, OMe), 2.02 (ddd, *J* = 14.1, 9.8, 4.8, 1H, H₃), 1.77 (ddd, *J* = 14.1, 9.8, 4.5, 1H, H₃), 1.60-1.53 (m, 1H, H₄), 1.31 (s, 9H, *t*-Bu), 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₅), 0.69 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₅).

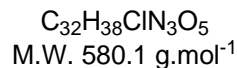
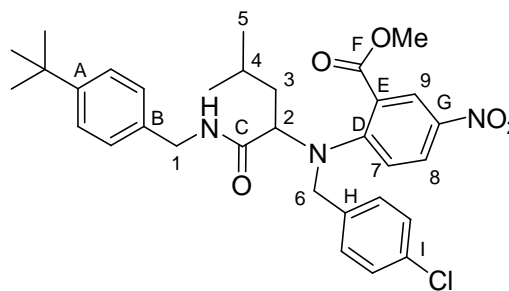
RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 171.6 (C_C), 166.9 (C_{COOMe}), 154.2 (C_D), 150.7 (C_A), 140.1 (C_F), 135.5 (C_B), 128.4 (CH_{Ar}), 128.36 (C₁₀), 127.5 (C₉), 125.8 (CH_{Ar}), 122.6 (C_E), 120.0 (C₈), 68.2 (C₇), 68.1 (C₂), 59.0 (OMe), 53.4 (COOMe), 47.6 (C₆), 44.2 (C₁), 40.1 (C₃), 34.9 (C_{QtBu}), 31.8 (*t*-Bu), 25.2 (C₄), 23.7 (C₅), 21.5 (C₅).

HRMS Calcd. 513.2839, Found 513.2814.

IV.37

methyl 2-((1-(4-*tert*-butylbenzylamino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)(4-chlorobenzyl)amino)-5-nitrobenzoate

The Ugi-Smiles reaction is performed *via* the one-pot sequence with 2 mmoles each of *para-tert*-butylbenzyl bromide, isovaleraldehyde, *para*-methoxybenzylamine and **IV.22**. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 120 mg (10 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.



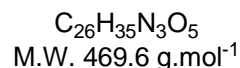
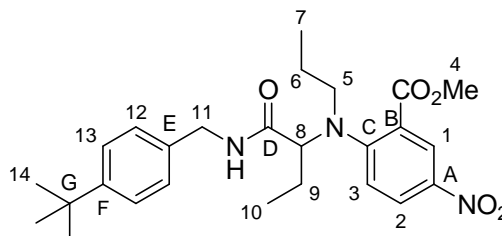
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H_9), 7.97 (dd, $J = 9.3, 3.0$ Hz, 1H, H_8), 7.80 (br t, $J = 5.6$ Hz, 1H, NH), 7.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.83 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, H_7), 4.47 (dd, $J = 14.6, 6.6$ Hz, 1H, H_1), 4.37 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, H_6), 4.25 (dd, $J = 14.6, 4.8$ Hz, 1H, H_1), 4.22 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, H_6), 3.97 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, H_2), 3.87 (s, 3H, COOMe), 2.04-1.94 (m, 1H, H_3), 1.41-1.31 (m, 2H, H_3 and H_4), 1.19 (s, 9H, *t*-Bu), 0.67 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H_5), 0.63 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H_5).

RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 170.4 (C_C), 167.1 (C_F), 154.4 (C_D), 150.4 (C_A), 140.5 (C_G), 135.0 (C_B), 134.6 (C_H), 133.1 (C_I), 128.9 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.1 (C_G), 127.6 (CH_{Ar}), 127.3 (C_H), 125.4 (CH_{Ar}), 122.5 (C_E), 121.1 (C_7), 67.4 (C_2), 53.2 (COOMe), 50.2 (C_6), 43.5 (C_1), 38.2 (C_3), 34.5 ($\text{C}_{\text{Qt-Bu}}$), 31.1 (*t*-Bu), 25.2 (C_4), 22.4 (C_5), 22.3 (C_5).

IV.38

methyl 2-((1-(4-*tert*-butylbenzylamino)-1-oxobutan-2-yl)(propyl)amino)-5-nitrobenzoate

The Ugi-Smiles reaction is performed *via* the one-pot sequence with *para-tert*-butylbenzyl bromide, propionaldehyde, *N*-propylamine and **IV.22**. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 84 mg (18 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H_1), 8.12 (dd, $J = 2.8, 9.0$ Hz, 1H, H_2), 7.74 (br t, $J = 5.6$ Hz, 1H, NH), 7.23 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{13}), 7.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{12}), 7.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H_3), 4.41 (dd, $J = 14.4, 6.1$ Hz, 1H, H_{11}), 4.31 (dd, $J = 14.4, 6.1$ Hz, 1H, H_{11}), 3.83-3.80 (m, 1H, H_8), 3.80 (s, 3H, H_4), 3.17-3.09 (m, 1H, H_5), 2.92-2.84 (m, 1H, H_5), 2.14-2.07 (m, 1H, H_9), 1.68-1.59 (m, 1H, H_9), 1.40-1.33 (m, 1H, H_6), 1.23 (s, 9H, H_{14}), 1.22-1.18 (m, 1H, H_6), 0.77 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, H_{10}), 0.67 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H_7).

RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 170.6 (C_D), 167.1 (COOMe), 155.3 (C_C), 150.3 (C_F), 140.0 (C_A), 135.4 (C_E), 128.1 (C_1), 127.7 (C_2), 127.5 (C_{12}), 125.6 (C_{13}), 122.4 (C_B), 120.5 (C_3), 70.3 (C_8), 53.0 (C_4), 49.7 (C_5), 43.3 (C_{11}), 34.5 (C_6), 31.4 (C_{14}), 22.8 (C_9), 20.6 (C_6), 12.1 (C_{10}), 11.3 (C_7).

I.R. (thin film) : 3315, 2963, 2873, 1721, 1654, 1515, 1331, 1268, 1124 cm^{-1} .

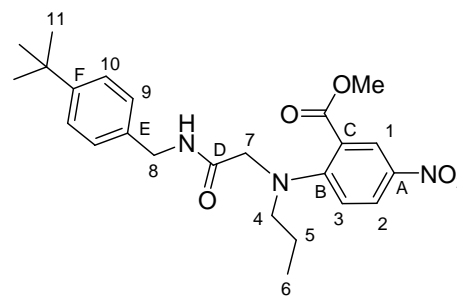
HRMS Calcd. 469.2577, Found 469.2589.

IV.39

methyl 2-((2-(4-tert-butylbenzylamino)-2-oxoethyl)(propyl)amino)-5-nitrobenzoate

The Ugi-Smiles reaction is performed *via* the one-pot sequence with 2 mmoles each of *para*-tert-butylbenzyl bromide, formaldehyde, *N*-propylamine and **IV.22**. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 154 mg (17 %) of the desired adduct (yellow oil) are formed.

Rf: 0.3 in 2/8 EP/Et₂O



C₂₄H₃₁N₃O₅
M.W. 441.5 g.mol⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ 8.48 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H₁), 8.14 (dd, *J* = 9.1, 2.8 Hz, 1H, H₂), 8.02 (br t, *J* = 6.6 Hz, 1H, NH), 7.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₉), 7.06 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H₃), 7.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₁₀), 4.30 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, H₈), 4.01 (s, 2H, H₇), 3.77 (s, 3H, COOMe), 3.03 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₄), 1.48-1.40 (m, 2H, H₅), 1.20 (s, 9H, H₁₁), 0.68 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H₆).

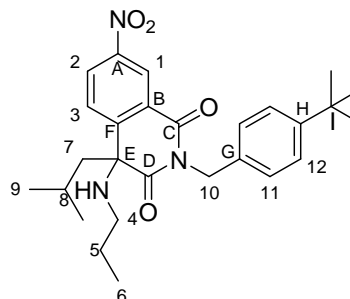
RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 168.9 (C_D), 166.9 (COOMe), 155.7 (C_B), 150.3 (C_F), 140.4 (C_A), 135.0 (C_E), 128.2 (C₁), 128.0 (C₂), 127.5 (C₁₀), 125.4 (C₉), 121.9 (C_C), 120.2 (C₃), 58.1 (C₄), 54.2 (C₇), 53.0 (OMe), 43.1 (C₈), 34.5 (C_G), 31.4 (C₁₁), 20.8 (C₅), 11.2 (C₆).

IV.40

2-(4-tert-butylbenzyl)-4-isobutyl-6-nitro-4-(propylamino)isoquinoline-1,3(2H,4H)-dione

The cyclisation is performed *via* the procedure A from 0.2 mmoles of **IV.26**. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 29 mg (31 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.

Rf: 0.9 in 5/5 EP/Et₂O



C₂₇H₃₅N₃O₄
M.W. 465.6 g.mol⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H₁), 8.37 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H, H₂), 7.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H₃), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₁₂), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₁₁), 5.20 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, H₁₀), 5.06 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, H₁₀), 4.89 (br s, 1H, NH), 2.07-2.01 (m, 1H, H₄), 1.88 (dd, *J* = 13.6, 5.8 Hz, 1H, H₇), 1.76-1.67 (m, 2H, H₄ and H₇), 1.30-1.24 (m, 2H, H₅), 1.10 (s, 9H, *t*-Bu), 0.98-0.91 (m, 1H, H₈), 0.70 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₆), 0.46 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₉), 0.31 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₉).

RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 176.0 (C_D), 162.2 (C_C), 150.8 (C_H), 148.2 (C_F), 147.7 (C_A), 133.8 (C_G), 128.9 (C₃), 127.9 (C₂ and CH_{Ar}), 127.8 (C_B), 125.4 (CH_{Ar}), 124.1 (C₁), 65.5 (C_E), 54.4 (C₇), 46.2 (C₄), 43.8 (C₁₀), 34.5 (C_I), 31.3 (*t*-Bu), 24.0 (C₉), 23.8 (C₉), 23.6 (C₈), 23.5 (C₅), 11.5 (C₆).

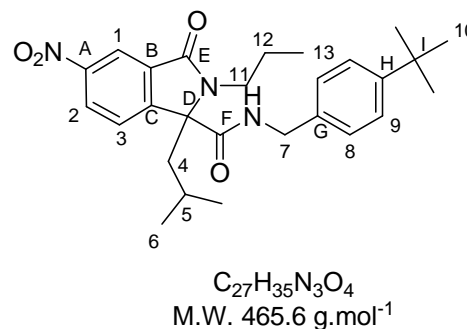
HRMS Calcd. 465.2628, Found 465.2620.

IV.41

***N*-(4-*tert*-butylbenzyl)-1-isobutyl-5-nitro-3-oxo-2-propylisoindoline-1-carboxamide**

The cyclisation is performed *via* the procedure B from 0.2 mmoles of **IV.26**. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 21 mg (23 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.

Rf: 0.4 in 5/5 EP/Et₂O



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H, H₂), 8.05-8.00 (m, 1H, H₁), 7.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₃), 7.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₈), 6.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₉), 6.61 (br s, 1H, NH), 4.24 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H, H₇), 3.44-3.37 (m, 1H, H₁₁), 3.19-3.11 (m, 1H, H₁₁), 2.58 (dd, *J* = 15.2, 7.6 Hz, 1H, H₄), 2.19 (dd, *J* = 15.2, 4.0 Hz, 1H, H₄), 1.66-1.52 (m, 2H, H₁₂), 1.16 (s, 9H, H₁₀), 1.03-0.96 (m, 1H, H₅), 0.83 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₁₃), 0.74 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H₆), 0.23 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H₆).

RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 168.5 (C_F), 167.8 (C_E), 151.3 (C_C), 150.8 (C_H), 148.7 (C_A), 134.2 (C_G), 132.4 (C_B), 127.6 (C₉), 127.0 (C₂), 125.6 (C₈), 123.7 (C₃), 119.1 (C₁), 73.4 (C_D), 44.1 (C₁₁), 43.8 (C₇), 40.0 (C₄), 34.5 (C₁), 31.4 (C₁₀), 24.3 (C₆), 24.0 (C₆), 23.3 (C₁₂), 11.9 (C₁₃).

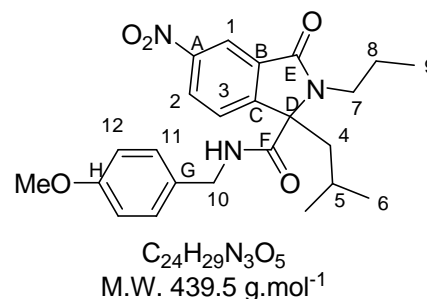
HRMS Calcd. 465.2628, Found 465.2617.

IV.42

1-isobutyl-*N*-(4-methoxybenzyl)-5-nitro-3-oxo-2-propylisoindoline-1-carboxamide

The cyclisation is performed *via* the procedure B from 0.2 mmoles of **IV.27**. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 52 mg (59 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.

Rf: 0.2 in 5/5 EP/Et₂O



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H, H₂), 7.97 (m, 1H, H₁), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₃), 6.95 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₁₁), 6.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₁₂), 6.14 (sl, 1H, NH), 4.20 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, H₁₀), 3.65 (s, 3H, OMe), 3.41-3.34 (m, 1H, H₇), 3.20-3.12 (m, 1H, H₇), 2.57 (dd, *J* = 15.6, 8.1 Hz, 1H, H₄), 2.17 (dd, *J* = 15.6, 3.8 Hz, 1H, H₄), 1.68-1.53 (m, 2H, H₈), 1.04-0.97 (m, 1H, H₅), 0.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₉), 0.74 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H₆), 0.22 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H₆).

RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 168.4 (C_F), 167.6 (C_E), 159.1 (C_H), 151.3 (C_C), 148.6 (C_A), 132.3 (C_B), 129.2 (C₁₁), 129.1 (C₆), 127.0 (C₁), 123.7 (C₃), 118.9 (C₂), 114.0 (C₁₂), 73.5 (C_D), 55.3 (C_{OMe}), 44.1 (C₇), 43.6 (C₁₀), 40.0 (C₄), 24.3 (C₆), 24.0 (C₆), 23.3 (C₅), 21.4 (C₈), 11.9 (C₉).

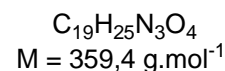
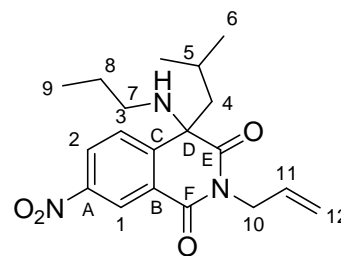
HRMS Calcd. 439.2107, Found 439.2119.

IV.43

2-allyl-4-isobutyl-7-nitro-4-(propylamino)isoquinoline-1,3(2*H*,4*H*)-dione

The cyclisation is performed *via* the procedure A from 0.2 mmoles of **IV.29**. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 9:1 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 26 mg (37 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.

Rf: 0.8 in 5/5 EP/Et₂O



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.99 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H₁), 8.41 (dd, *J* = 2.3, 8.6 Hz, 1H, H₂), 7.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H₃), 5.87-5.77 (m, 1H, H₁₁), 5.24 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, H₁₂), 5.15 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, H₁₂), 4.64-4.53 (m, 2H, H₁₀), 2.25-2.20 (br s, 1H, NH), 2.16-2.10 (m, 1H, H₇), 1.93 (dd, *J* = 6.3, 13.9 Hz, 1H, H₄), 1.79 (dd, *J* = 5.6, 13.9 Hz, 1H, H₄), 1.72-1.69 (m, 1H, H₇), 1.36-1.26 (m, 2H, H₈), 1.15-1.08 (m, 1H, H₅), 0.75 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₉), 0.64 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₆), 0.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₆).

RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 175.7 (C_E), 161.9 (C_F), 148.3 (C_C), 147.8 (C_A), 131.3 (C₁₁), 129.0 (C₃), 128.0 (C₂), 127.7 (C₈), 124.0 (C₁), 118.9 (C₁₂), 65.5 (C_D), 54.4 (C₄), 46.2 (C₇), 43.1 (C₁₀), 24.2 (C₆), 24.0 (C₅), 23.8 (C₆), 23.5 (C₈), 11.6 (C₉).

I.R. (thin film) : 2966, 1676, 1537, 1346, 1279, 1256 cm⁻¹.

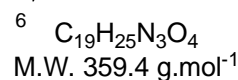
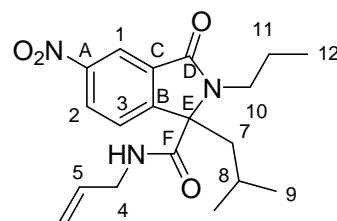
HRMS Calcd. 359.1845, Found 359.1845.

IV.44

N-allyl-1-isobutyl-5-nitro-3-oxo-2-propylisoindoline-1-carboxamide

The cyclisation is performed *via* the procedure B from 0.2 mmoles of **IV.29**. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 26 mg (36 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.

Rf: 0.2 in 5/5 EP/Et₂O



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47-8.42 (m, 1H, H₁), 8.35 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H, H₂), 7.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H₃), 6.00-5.80 (br s, 1H, NH), 5.60-5.54 (m, 1H, H₅), 4.98 (dd, *J* = 10.1, 1.2 Hz, 1H, H₆), 4.86 (dd, *J* = 16.9, 1.2 Hz, 1H, H₆), 3.70 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, H₄), 3.51-3.43 (m, 1H, H₁₀), 3.24-3.17 (m, 1H, H₁₀), 2.55 (dd, *J* = 15.8, 8.1 Hz, 1H, H₁₁), 2.19 (dd, *J* = 15.8, 2.8 Hz, 1H, H₁₁), 1.80-1.61 (m, 2H, H₁₁), 1.07-0.98 (m, 1H, H₈), 0.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H₁₂), 0.75 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H₉), 0.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H₉).

RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 167.1 (C_F), 166.1 (C_D), 149.7 (C_B), 147.4 (C_A), 131.3 (C₅), 131.0 (C_C), 125.5 (C₂), 122.3 (C₃), 117.8 (C₁), 115.9 (C₆), 71.8 (C_E), 42.6 (C₁₀), 40.9 (C₄), 38.4 (C₇), 22.8 (C₉), 22.4 (C₉), 21.8 (C₈), 20.0 (C₁₁), 10.4 (C₁₂).

I.R. (thin film) : 3327, 2959, 2929, 1676, 1612, 1530, 1342, 1260 cm⁻¹.

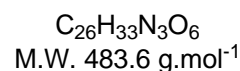
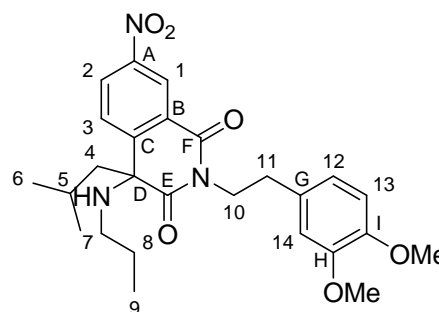
HRMS Calcd. 359.1845, Found 359.1826.

IV.45

2-(3,4-dimethoxyphenethyl)-4-isobutyl-7-nitro-4-(propylamino)isoquinoline-1,3(2H,4H)-dione

The cyclisation is performed *via* the procedure A from 0.2 mmoles of **IV.30**. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 48 mg (50 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.

Rf: 0.5 in 5/5 EP/Et₂O



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (s, 1H, H₁), 8.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H₂), 7.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H₃), 6.77-6.70 (m, 3H, H₁₂, H₁₃ and H₁₄), 4.24-4.16 (m, 2H, H₁₀), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.78 (s, 3H, OMe), 2.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₁₁), 2.02-1.96 (m, 1H, H₇), 1.89-1.85 (m, 1H, H₄), 1.77-1.72 (m, 1H, H₄), 1.69-1.65 (m, 1H, H₇), 1.31-1.26 (m, 2H, H₈), 1.09-1.03 (m, 1H, H₅), 0.74 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₉), 0.61 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₆), 0.41 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₆).

RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 175.9 (C_E), 162.1 (C_F), 148.9 (C_C), 148.2 (C_H ou C_I), 147.8 (C_A), 147.7 (C_H ou C_I), 130.4 (C_G), 129.0 (C₃), 127.9 (C₂), 127.7 (C_B), 123.9 (C₁), 121.0, 112.0, 111.1 (C₁₂, C₁₃ and C₁₄), 65.4 (C_D), 55.9 (OMe), 55.8 (OMe), 54.3 (C₄), 45.9 (C₇), 42.3 (C₁₀), 33.6 (C₁₁), 24.1 (C₆), 24.0 (C₅), 23.8 (C₆), 23.5 (C₈), 11.6 (C₉).

I.R. (thin film) : 2955, 2936, 1668, 1650, 1515, 1349, 1263, 1155 cm⁻¹.

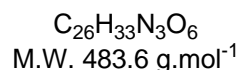
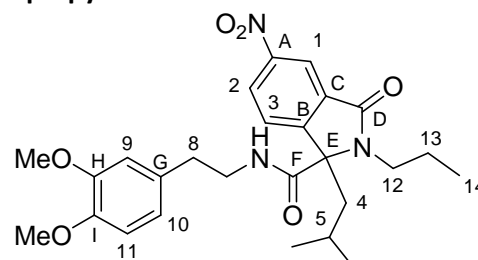
HRMS Calcd. 483.2369, Found 483.2341.

IV.46

N-(3,4-dimethoxyphenethyl)-1-isobutyl-5-nitro-3-oxo-2-propylisoindoline-1-carboxamide

The cyclisation is performed *via* the procedure B from 0.2 mmoles of **IV.30**. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 5:5 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 52 mg (54 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.

Rf: 0.2 in 2/8 EP/Et₂O



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (br s, 1H, H₁), 8.28 (dd, *J* = 2.0, 8.3 Hz, 1H, H₂), 7.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H₃), 6.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H₁₁), 6.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₉), 6.36 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H, H₁₀), 5.83 (br s, 1H, NH), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.42-3.23 (m, 3H, H₇ and H₁₂), 3.13-3.03 (m, 1H, H₁₂), 2.57 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₈), 2.49 (dd, *J* = 15.4, 8.1 Hz, 1H, H₄), 2.13 (dd, *J* = 15.4, 3.8 Hz, 1H, H₄), 1.61-1.53 (m, 2H, H₁₃), 1.03-0.96 (m, 1H, H₅), 0.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₁₄), 0.73 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₆), 0.22 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₆).

RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 168.7 (C_F), 167.4 (C_D), 151.2 (C_B), 149.0 (C_H ou C_I), 148.7 (C_A), 147.8 (C_H ou C_I), 132.5 (C_C), 130.2 (C_G), 126.9 (C_2), 123.8 (C_3), 120.5 (C_{10}), 119.1 (C_1), 111.4 (C_9), 111.0 (C_{11}), 73.2 (C_E), 55.9 (OMe), 55.8 (OMe), 44.0 (C_{12}), 40.7 (C_7), 40.0 (C_4), 34.4 (C_8), 24.2 (C_6), 24.0 (C_6), 23.3 (C_5), 21.4 (C_{13}), 11.9 (C_{14}).

I.R. (thin film) : 3334, 2959, 2936, 1676, 1515, 1349, 1264, 1031 cm^{-1} .

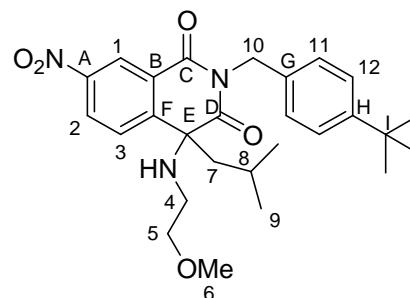
HRMS Calcd. 483.2369, Found 483.2379.

IV.47

2-(4-tert-butylbenzyl)-4-isobutyl-4-(2-methoxyethylamino)-6-nitroisoquinoline-1,3(2H,4H)-dione

The cyclisation is performed *via* the procedure A from 0.2 mmoles of **IV.32**. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 44 mg (46 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.

Rf: 0.4 in 5/5 EP/Et₂O



$\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5$
M.W. 481.6 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.09 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H_1), 8.48 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H, H_2), 8.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H_3), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{12}), 7.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{11}), 5.29 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, H_{10}), 5.14 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, H_{10}), 3.41-3.32 (m, 2H, H_5), 3.30 (s, 3H, H_6), 2.77 (br s, 1H, NH), 2.49-2.43 (m, 1H, H_4), 2.03-1.97 (m, 2H, H_4 and H_7), 1.83 (dd, $J = 13.3, 5.8$ Hz, 1H, H_7), 1.29 (s, 9H, *t*-Bu), 1.05 (m, 1H, H_8), 0.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_9), 0.38 (d, $J = 6.8, 3\text{H}$, H_9).

RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 175.9 (C_D), 162.5 (C_C), 151.2 (C_H), 148.3 (C_F), 148.2 (C_A), 133.7 (C_G), 129.5 (CH_Ar), 129.3 (C_3), 128.4 (C_2), 128.3 (C_B), 125.8 (CH_Ar), 124.5 (C_1), 72.2 (C_5), 65.8 (C_E), 59.0 (C_6), 55.0 (C_7), 44.2 (C_{10}), 44.0 (C_4), 34.9 (C_1), 31.7 (*t*-Bu), 24.4 (C_9), 24.2 (C_9), 24.1 (C_8).

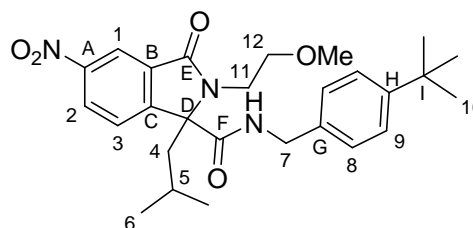
HRMS Calcd. 481.2577, Found 481.2597.

IV.48

N-(4-tert-butylbenzyl)-1-isobutyl-2-(2-methoxyethyl)-5-nitro-3-oxoisindoline-1-carboxamide

The cyclisation is performed *via* the procedure B from 0.2 mmoles of **IV.32**. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 5:5 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 35 mg (36 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.

Rf: 0.2 in 5/5 EP/Et₂O



$\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5$
M.W. 481.6 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H_1), 8.36 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H, H_2), 8.29 (br t, $J = 4.8$ Hz, 1H, NH), 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_3), 7.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H_8), 6.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H_9), 4.43 (td, $J = 10.6, 2.8$ Hz, 1H, H_{12}), 4.25 (dd, $J = 14.7, 5.5$ Hz, 1H, H_7), 4.14 (dd, $J = 14.7, 4.6$ Hz, 1H, H_7), 3.73 (dt, $J = 14.1, 2.5$ Hz, 1H, H_{11}), 3.50-3.45 (m, 1H, H_{12}), 3.36-3.29 (m, 1H, H_{11}), 2.88 (s, 3H, OMe), 2.72

(dd, $J = 15.1, 7.6$ Hz, 1H, H_4), 2.02 (dd, $J = 15.2, 4.0$ Hz, 1H, H_4), 1.19 (s, 9H, H_{10}), 1.04-1.00 (m, 1H, H_5), 0.73 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H_6), 0.27 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H_6).

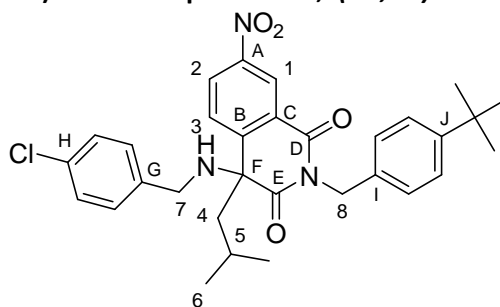
RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 172.0 (C_E), 169.0 (C_F), 151.3 (C_C), 150.6 (C_H), 148.9 (C_A), 134.3 (C_G), 132.1 (C_B), 127.8 (C_9), 126.9 (C_2), 125.6 (C_8), 125.0 (C_5), 118.9 (C_1), 74.1 (C_D), 68.0 (C_{12}), 58.5 (C_{OMe}), 44.0 (C_7), 43.6 (C_{11}), 42.1 (C_4), 34.5 (C_I), 31.3 (C_{10}), 24.1 (C_6), 24.0 (C_6), 23.6 (C_5).

HRMS : Calcd 481.2577, Found 481.2564.

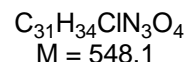
IV.49

2-(4-*tert*-butylbenzyl)-4-isobutyl-4-(4-methoxybenzylamino)-7-nitroisoquinoline-1,3(2*H*,4*H*)-dione

The cyclisation is performed *via* the procedure A from 0.2 mmoles of **IV.33**. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 9:1 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 13 mg (13 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.



Rf: 0.8 in 5/5 EP/Et₂O



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.03 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H_1), 8.41 (dd, $J = 2.5, 8.8$ Hz, 1H, H_2), 7.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H_3), 7.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 5.21 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, H_8), 5.11 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, H_8), 3.18 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, H_7), 2.92 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, H_7), 2.53 (br s, 1H, NH), 1.91 (dd, $J = 13.9, 6.3$ Hz, 1H, H_4), 1.78 (dd, $J = 13.9, 6.3$ Hz, 1H, H_4), 1.20 (s, 9H, *t*-Bu), 1.04-0.96 (m, 1H, H_5), 0.48 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_6), 0.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_6).

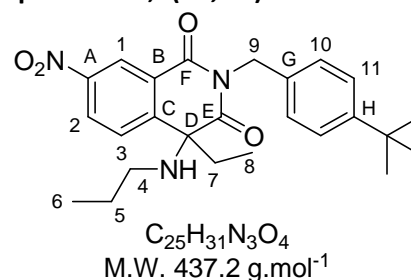
RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 175.5 (C_E), 162.1 (C_D), 151.0 (C_I), 147.9 (C_A), 147.5 (C_B), 137.3 (C_G), 133.3 (C_H), 133.2 (C_I), 129.4 (C_{AR}), 129.1 (C_{AR}), 128.8 (C_3), 128.6 (C_{AR}), 128.1 (C_2), 127.9 (C_C), 125.5 (C_{AR}), 124.3 (C_1), 65.6 (C_F), 54.4 (C_4), 48.0 (C_7), 43.9 (C_8), 34.6 ($C_{\text{Qt-Bu}}$), 31.3 (*t*-Bu), 24.0 (C_6), 23.9 (C_5), 23.7 (C_6).

I.R. (thin film) : 2963, 1676, 1537, 1345, 1279, 1260 cm^{-1} .

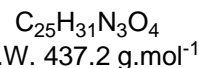
IV.50

2-(4-*tert*-butylbenzyl)-7-nitro-4-propyl-4-(propylamino)isoquinoline-1,3(2*H*,4*H*)-dione

The cyclisation is performed *via* the procedure A from 0.2 mmoles of **IV.34**. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 23 mg (27 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.



Rf: 0.7 in 5/5 EP/Et₂O



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.99 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_1), 8.20 (dd, $J = 2.4, 8.7$ Hz, 1H, H_2), 7.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_3), 7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{10} or H_{11}), 7.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{10} or H_{11}), 6.73 (br s, 1H,

NH), 5.17 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, H₉), 5.09 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, H₉), 3.42-3.37 (m, 2H, H₄), 1.98-1.90 (m, 1H, H₇), 1.81-1.73 (m, 1H, H₇), 1.66-1.61 (m, 2H, H₅), 1.19 (s, 9H, *t*-Bu), 0.95 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H, H₆), 0.37 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H₈).

RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 175.9 (C_E), 162.3 (C_F), 150.8 (C_G), 147.9 (C_C), 147.8 (C_A), 133.5 (C_H), 129.2 (C₂), 128.6 (C₁₀ or C₁₁), 128.5 (C₃), 128.0 (C_B), 125.5 (C₁₀ or C₁₁), 124.0 (C₁), 66.8 (C_D), 43.8 (C₉), 41.8 (C₄), 39.3 (C₇), 34.6 (C_Q*t*-Bu), 31.3 (*t*-Bu), 22.6 (C₅), 11.5 (C₆), 7.9 (C₈).

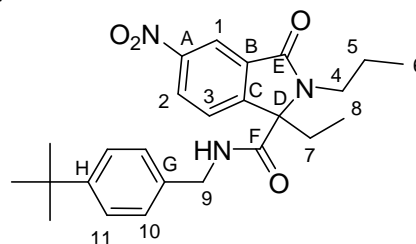
I.R. (thin film) : 3394, 2966, 1672, 1612, 1537, 1346, 1275 cm⁻¹.

HRMS : Calcd 437.2315, Found 437.2309.

IV.51

N-(4-*tert*-butylbenzyl)-1-ethyl-5-nitro-3-oxo-2-propylisoindoline-1-carboxamide

The cyclisation is performed *via* the procedure B from 0.2 mmoles of **IV.32**. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 5:5 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 40 mg (46 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.



C₂₅H₃₁N₃O₄
M.W. 437.2 g.mol⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz, 1H, H₂), 8.10 (m, 1H, H₁), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H₃), 7.19-7.15 (m, 2H, H₁₀ or H₁₁), 6.94 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, H₁₀ or H₁₁), 4.31 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, H₉), 4.26 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, H₉), 3.31 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H, H₄), 2.73-2.66 (m, 1H, H₇), 2.25-2.15 (m, 1H, H₇), 1.67-1.52 (m, 2H, H₅), 1.16 (s, 9H, *t*-Bu), 0.84 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H₆), 0.31 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H₈).

RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 168.4 (C_F), 167.7 (C_E), 150.8 (C_H), 150.6 (C_C), 148.7 (C_A), 135.1 (C_G), 132.7 (C_B), 127.6 (C₁₀ or C₁₁), 127.4 (C₂), 125.6 (C₁₀ or C₁₁), 123.0 (C₃), 119.0 (C₁), 74.1 (C_D), 43.8 (C₄), 43.3 (C₉), 34.5 (C_Q*t*-Bu), 31.4 (*t*-Bu), 24.9 (C₇), 20.8 (C₅), 11.9 (C₆), 6.8 (C₈).

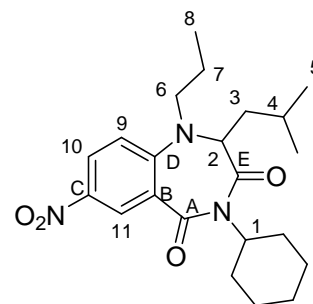
I.R. (thin film) : 3312, 2966, 1676, 1530, 1342, 1270 cm⁻¹.

HRMS : Calcd 437.2315, Found 437.2310.

IV.52

4-cyclohexyl-2-isobutyl-7-nitro-1-propyl-1,2-dihydro-4H-benzo[e][1,4]diazepine-3,5-dione

The cyclisation is performed *via* the procedure B from 0.2 mmoles of **IV.28**. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 42 mg (53 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.



C₂₂H₃₁N₃O₄
M.W. 401.5 g.mol⁻¹

Rf: 0.3 in 5/5 EP/Et₂O

RMN ^1H (400 MHz, CH_3OD) δ 8.61 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H_{11}), 8.24 (dd, $J = 9.3, 2.8$ Hz, 1H, H_{10}), 7.38 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, H_9), 3.84 (dd, $J = 9.1, 5.8$ Hz, 1H, H_2), 3.60-3.53 (m, 1H, H_1), 3.23-3.16 (m, 1H, H_6), 3.06-3.01 (m, 1H, H_6), 1.79-1.63 (m, 4H, H_3 and H_{cy}), 1.55-1.52 (m, 1H, H_4), 1.37-1.23 (m, 5H, H_3 , H_7 and H_{cy}), 1.16-1.06 (m, 3H, H_{cy}), 0.77 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H_8), 0.75 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, H_5), 0.69 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, H_5).

RMN ^{13}C (100.6 MHz, CH_3OD) δ 171.7 (C_A), 169.1 (C_E), 155.1 (C_B), 143.7 (C_C), 128.4 (C_{10}), 128.0 (C_{11}), 127.5 (C_D), 124.2 (C_9), 68.2 (C_2), 52.2 (C_6), 49.9 (C_1), 39.9 (C_3), 33.8 (C_{cy}), 33.6 (C_{cy}), 26.6 (C_{cy}), 26.4 (C_4), 26.0 (C_{cy}), 23.2 (C_5), 22.5 (C_5), 21.5 (C_7), 11.6 (C_8).

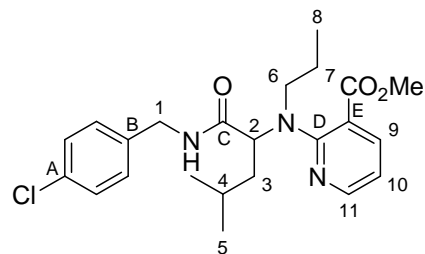
I.R. (thin film) : 2933, 1676, 1537, 1515, 1346 cm^{-1} .

HRMS Calcd. 401.2315, Found 401.2308.

IV.53

methyl 2-((1-(4-chlorobenzylamino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)(propyl)amino)nicotinate

The Ugi-Smiles reaction is performed with two mmoles each of *para*-chlorobenzyl isocyanide, isovaleraldehyde, *N*-propylamine and 2-hydroxymethyl nicotinate. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 230 mg (27 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.



$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_3$
M.W. 432.0 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

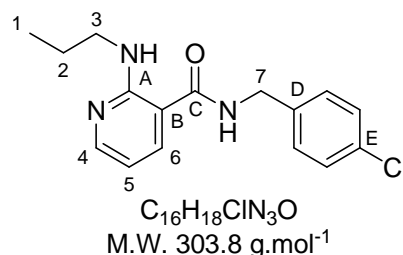
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (br s, 1H, NH), 8.14 (dd, $J = 4.5, 2.0$ Hz, 1H, H_{11}), 7.84 (dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz, 1H, H_9), 7.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.70 (dd, $J = 7.6, 4.5$ Hz, 1H, H_{10}), 4.59 (dd, $J = 8.6, 6.6$ Hz, 1H, H_2), 4.34 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H, H_1), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.23-3.16 (m, 1H, H_6), 2.94-2.86 (m, 1H, H_6), 1.79-1.68 (m, 2H, H_3), 1.60-1.49 (m, 1H, H_4), 1.36-1.27 (m, 1H, H_7), 1.15-1.08 (m, 1H, H_7), 0.79 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H_5), 0.69 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H_5), 0.60 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H_8).

RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 173.3 (C_C), 167.6 (COOMe), 158.3 (C_D), 150.0 (C_{11}), 140.3 (C_9), 137.4 (C_B), 132.9 (C_A), 129.2 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 115.6 (C_E), 114.6 (C_{10}), 62.2 (C_2), 52.4 (OMe), 49.3 (C_6), 42.9 (C_1), 37.6 (C_3), 24.4 (C_4), 23.4 (C_5), 21.7 (C_5), 20.9 (C_7), 11.4 (C_8).

IV.54

N-(4-chlorobenzyl)-2-(propylamino)nicotinamide

50 mg (0.116 mmoles) of IV.54 are added to a solution of 175 μL of DBU in 200 μL of trifluoroethanol. The mixture is heated at 60 $^\circ\text{C}$ for 3 days. The resulting mixture is concentrated *in vacuo*. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 16 mg (45 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.



$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}$
M.W. 303.8 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rf: 0.6 in 5/5 EP/Et₂O

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (dd, $J = 5.1, 1.8$ Hz, 1H, H_4), 8.08 (br s, 1H, NH), 7.48 (dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 1H, H_6), 7.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.37 (dd, $J = 7.3, 5.1$ Hz, 1H, H_5), 6.30 (s, 1H, NH), 4.49 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H, H_7), 3.39-3.34 (m, 2H, H_3), 1.65-1.56 (m, 2H, H_2), 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H_1).

RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 168.3 (C_C), 158.2 (C_A), 152.2 (C_4), 136.6 (C_D), 135.1 (C_6), 133.5 (C_E), 129.2 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 110.1 (C_5), 109.2 (C_B), 43.2 (C_3), 42.9 (C_7), 22.7 (C_2), 11.8 (C_1).

IV.55

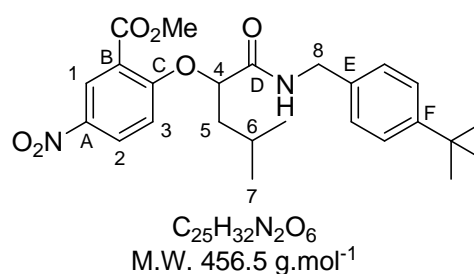
methyl 2-(1-(4-tert-butylbenzylamino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)oxy)-5-nitrobenzoate

The Passerini-Smiles reaction is performed following the one-pot procedure with 2 mmoles each of *para*-tert-butylbenzyl bromide, isovaleraldehyde and **IV.18**. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 57 mg (6 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.

Rf: 0.3 in 5/5 EP/Et₂O

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H_1), 8.28 (dd, $J = 9.1, 3.0$ Hz, 1H, H_2), 8.09 (br t, $J = 6.0$ Hz, 1H, NH), 7.22 ($J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.06-7.03 (m, 3H, H_3 and H_{Ar}), 4.92 (dd, $J = 7.3, 4.4$ Hz, 1H, H_4), 4.34 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, H_8), 3.75 (s, 3H, OMe), 1.97-1.87 (m, 1H, H_5), 1.86-1.79 (m, 2H, H_5 and H_6), 1.21 (s, 9H, *t*-Bu), 0.91 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H_7), 0.89 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H_7).

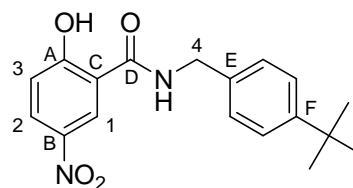
RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) δ 170.2 (C_D), 164.5 (COOMe), 161.7 (C_C), 150.4 (C_F), 141.3 (C_A), 134.8 (C_E), 129.4 (C_2), 128.1 (C_1), 127.5 (CH_{Ar}), 125.5 (CH_{Ar}), 120.5 (C_B), 114.2 (C_3), 79.3 (C_4), 52.7 (OMe), 42.9 (C_8), 41.3 (C_5), 34.5 (C_Q -*t*-Bu), 31.4 (*t*-Bu), 24.6 (C_6), 23.2 (C_7), 22.4 (C_7).



IV.56

methyl 2-(1-(4-tert-butylbenzylamino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl-oxy)-5-nitrobenzoate

The Passerini-Smiles reaction is performed following the one-pot procedure with 2 mmoles each of *para*-tert-butylbenzyl bromide, isovaleraldehyde and **IV.18**. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 57 mg (6 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.



Rf: 0.3 in 5/5 EP/Et₂O

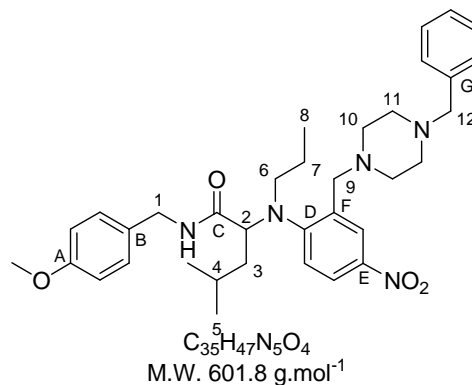
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H₁), 8.79 (br s, 1H, NH), 8.12 (dd, *J* = 9.6, 2.8 Hz, 1H, H₂), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.19-7.18 (m, 3H, OH and H_{Ar}), 6.64 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H₃), 4.47 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H, H₄), 1.25 (s, 9H, *t*-Bu).

RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 171.3 (C_C), 155.0 (C_D), 151.0 (C_F), 136.3 (C_A), 133.6 (C_E), 130.5 (C₂), 130.1 (C₁), 126.7 (CH_{Ar}), 126.0 (CH_{Ar}), 120.5 (C_B), 111.8 (C₃), 46.9 (C₄), 34.6 (C_Q*t*-Bu), 31.4 (*t*-Bu).

IV.57

2-((2-((4-benzylpiperazin-1-yl)methyl)-4-nitrophenyl)(propyl)amino)-N-(4-methoxybenzyl)-4-methylpentanamide

The Ugi-Smiles reaction is performed with 2 mmoles each of *para*-methoxybenzyl isonitrile, isovaleraldehyde, *N*-propylamine and a previously synthesized Mannich adduct. The solvent for the flash chromatography on silica gel is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 621 mg (52 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.



Rf: 0.3 in 5/5 EP/Et₂O

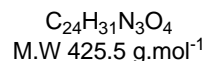
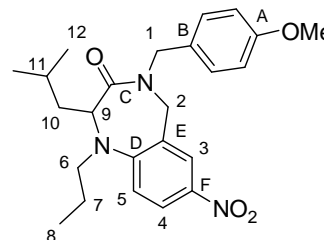
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H_{ArNO₂}), 8.00 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H, H_{ArNO₂}), 7.71 (br t, *J* = 5.6 Hz, 1H, NH), 7.25-7.18 (m, 5H, H_{Ar}), 7.09-7.05 (m, 3H, H_{Ar} and H_{ArNO₂}), 6.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 4.48 (dd, *J* = 14.7, 6.8 Hz, 1H, H₁), 4.17 (dd, *J* = 14.7, 5.1 Hz, 1H, H₁), 4.05 (dd, *J* = 8.3, 6.1 Hz, 1H, H₂), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.43 (s, 2H, H₉), 3.34 (s, 2H, H₁₂), 3.23-3.16 (m, 1H, H₆), 2.86-2.78 (m, 1H, H₆), 2.22 (br s, 8H, H₁₀ and H₁₁), 1.94-1.87 (m, 1H, H₃), 1.53-1.45 (m, 1H, H₄), 1.37-1.30 (m, 1H, H₃), 1.28-1.22 (m, 1H, H₇), 1.20-1.06 (m, 1H, H₇), 0.71-0.65 (m, 9H, H₅ and H₈).

RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) 172.1 (C_C), 159.0 (C_A), 155.5 (C_D), 142.5 (C_E), 138.0 (C_G), 133.0 (C_F), 130.8 (C_B), 129.1 (CH_{Ar}), 129.08 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{ArNO₂}), 128.3 (CH_{Ar}), 123.5 (CH_{ArNO₂}), 122.6 (CH_{ArNO₂}), 114.0 (CH_{Ar}), 65.8 (C₂), 62.9 (C₁₂), 60.2 (C₉), 55.3 (OMe), 53.4, 52.8 (C₁₀ and C₁₁), 49.0 (C₆), 42.8 (C₁), 37.2 (C₃), 25.5 (C₄), 22.8 (C₅), 22.4 (C₅), 20.5 (C₇), 11.5 (C₈).

IV.58

2-isobutyl-4-(4-methoxybenzyl)-7-nitro-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-3-one

260 mg (0.43 mmol) of the previously synthesized Ugi-Smiles adduct are taken in 1.4 mL of toluene. 186 μ L of 1,2-dibromoethane (5 equiv.) are added and the resulting mixture is heated at 110 °C for 3 days. The crude product is purified by a flash chromatography on silical gel. The solvent is a 8:2 mixture of petroleum ether and diethyl oxide. 90 mg (49 %) of the desired adduct (colorless oil) are formed.



Rf: 0.3 in 5/5 EP/Et₂O

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (dd, $J = 9.1, 2.5$ Hz, 1H, H₄), 7.61 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H₃), 7.05 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.74-6.70 (m, 3H, H_{Ar} and H₅), 4.59 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, H₂), 4.54 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, H₁), 4.49 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, H₁), 4.43-4.39 (m, 1H, H₉), 4.19 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, H₂), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.39-3.31 (m, 1H, H₆), 3.23-3.15 (m, 1H, H₆), 1.96-1.88 (m, 1H, H₁₀), 1.67-1.54 (m, 4H, H₇, H₁₀ and H₁₁), 0.91 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, H₁₂), 0.85 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H₈).

RMN ¹³C (100.6 MHz, CDCl₃) δ 170.0 (C_C), 159.3 (C_A), 153.9 (C_D), 137.7 (C_F), 129.6 (CH_{Ar}), 128.2 (C_B), 126.2 (C₃), 124.8 (C₄), 121.7 (C_E), 116.4 (C₅), 114.4 (CH_{Ar}), 61.4 (C₉), 55.3 (OMe), 52.7 (C₆), 51.2 (C₂), 49.7 (C₁), 39.4 (C₁₀), 25.4 (C₁₁), 23.2 (C₁₂), 22.4 (C₁₂), 21.8 (C₇), 11.3 (C₈).

HRMS Calcd. 425.2315, Found 425.2321

