



HAL
open science

Nouvelles applications de la réaction de Passerini dans des réactions de type Friedel-Crafts et Tsuji-Trost.

Elhachemia Elmamouni

► **To cite this version:**

Elhachemia Elmamouni. Nouvelles applications de la réaction de Passerini dans des réactions de type Friedel-Crafts et Tsuji-Trost.. Chimie organique. Université Paris-Saclay, 2017. Français. NNT : 2017SACLX011 . tel-01531785v1

HAL Id: tel-01531785

<https://pastel.hal.science/tel-01531785v1>

Submitted on 1 Jun 2017 (v1), last revised 10 Jul 2017 (v2)

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.

NNT : 2017SACLX011

THESE DE DOCTORAT
DE
L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY
PREPAREE A
L'ECOLE POLYTECHNIQUE PARIS-SACLAY

ÉCOLE DOCTORALE N°573

Interfaces : approches interdisciplinaires, fondements, applications et innovation

Spécialité de doctorat : Chimie

Par

Elhachemia ELMAMOUNI

Nouvelles applications de la réaction de Passerini dans des réactions de type
Friedel-Crafts et Tsuji-Trost.

Thèse présentée et soutenue à « ENSTA ParisTech », le « 02/03/2017 » :

Composition du Jury :

M. Meyer Christophe	Professeur (ESPCI-ParisTech)	Président de jury
M. Prestat Guillaume	Professeur (Université Paris descartes)	Rapporteur
M. Hannedouche Jerome	Chargé de recherche (Université Paris-Sud)	Examineur
M. El Kaïm Laurent	Professeur (ENSTA-ParisTech)	Directeur de thèse
Mme. Grimaud Laurence	Chargé de recherche (ENS Paris)	Examineur
M. Arseniyadis Stelios	Chargé de recherche (Université Queen Mary de Londres)	Examineur
M. Ilikti Houcine	Professeur (Université USTO-MB d'Algérie)	Co-directeur de thèse

A la mémoire de mon oncle ‘‘Driss ELMAMOUNI’’

A mes deux adorables neveux ‘‘Mohamed et Anas’’

A mes chers parents

A ma sœur et mes frères

A tous mes amis

Remerciements

Ces travaux de thèse ont été réalisés au Laboratoire de Chimie Organique de l'Unité de Chimie et Procédés de l'Ecole Nationale Supérieure de Techniques Avancées, sous la direction du Professeur Laurent EL KAÏM.

Je tiens à le remercier de m'avoir accueilli au sein de son laboratoire, d'avoir été aussi disponible pendant ces trois années et pour les agréables séjours de ski qui restent inoubliables pour moi.

Je souhaite remercier les Professeurs Christophe Meyer, de l'ESPCI-ParisTech, Guillaume Prestat, de l'Université Paris Descartes, Jérôme Hannedouche, de l'Université Paris-Sud, Stellios Arseniyadis, de l'Université Queen Mary de Londres et Laurence Grimaud, de l'ENS-Paris pour avoir accepté de juger mon travail.

La vie est un train d'où je tiens à remercier mon Professeur Houcine Ilikti de m'avoir mis sur les bons rails, là où j'ai été bien accueillie dans le groupe de mon Professeur Laurent EL KAÏM.

Je souhaite ensuite adresser mes remerciements aux Professeurs Janine Cossy et Stellios Arseniyadis pour m'avoir accueillie au sein de leur laboratoire dans le cadre d'une collaboration sur mon deuxième travail de thèse.

Je remercie également le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche pour le financement de ma thèse pendant les trois années.

Un grand merci à mes deux chères amies "Aurélié" et "Eldie" pour les bons moments qu'on a partagés ensemble (les soirées de bowling, la tête de moine, noix de saint jacques...), pour leurs soutiens, leurs encouragements et leurs aides inoubliables.

Je tiens à remercier mes collègues du laboratoire "Mansour", "Jia", "Noisette", "Aude", "Soumaya", "Samira", "Alaa", "Sihem", "Camélia" et "Abdelbari" pour tous les bons moments qu'on a passés ensemble (les formidables séjours du Ski, les repas de Noël, la galette des Roi, les piques-niques, la danse de Mansour et Jia...).

J'en profite pour remercier tous les personnes que j'ai rencontrées au laboratoire (Souad, Madjid, Leticia, Asma, Monia, Lilia, Amel, Kacem...). Je tiens à remercier notamment ma chère amie "Nancy" qui a été toujours à mes côtés pour m'aider dès mon premier séjour à l'ENSTA. On a partagé de très bons souvenirs ensemble.

Remerciements

Un grand et spécial merci à mon adorable Alaa qui a été toujours là pour moi dans mes moments difficiles, tu es une véritable amie sur qui je peux compter.

Je remercie également ma chère amie et ma grande sœur "Sihem" qui m'a beaucoup aidé, sans oublier nos discussions interminables.

Je tiens à remercier particulièrement "Alaa", "Sihem", "Samia" et "Camélia" pour l'organisation du pot de ma soutenance, ça m'a touché énormément. Merci Alaa pour la KOUBAYBA et merci Sihem pour le BOUREK.

Un grand merci à Abdelbari qui m'a beaucoup aidé dans la rédaction, sans oublier ses conseils à la paillasse.

Je remercie vivement "Annie" pour sa gentillesse, son soutien, son humeur et son aide dans de nombreuses occasions.

Je remercie également toutes les personnes de l'UCP que j'ai croisées et avec qui j'ai pu partager des discussions (Ramy, Amokrane, Lewis, Elise...).

J'adresse mes remerciements à Audrey Lemarechal pour son aide, sa gentillesse, sa disponibilité, son soutien et ses nombreux services.

Je tiens à remercier toutes les personnes de LSO à l'école polytechnique en particulier "Vincent" pour les analyses de HRMS, sa disponibilité et sa patience.

Je souhaite remercier mes parents pour leurs soutiens, leurs encouragements et leur amour, grâce à eux que j'ai pu terminer mes études en particulier ma mère "Iron Woman". Sans oublier mes chers frères "Mohamed", "Abdelmouemine" et "Abdel-Rahman" qui ont été toujours à mes côtés.

Je tiens à remercier ma chère sœur "Kheira" et son mari "Belkheir" pour leurs soutiens et leurs encouragements. Je n'oublie pas mes deux adorables neveux "Mohamed" et "Anas" qui m'ont donné toujours le courage pour continuer.

Je souhaite exprimer mes sincères remerciements à "Kheirdine" que j'ai pu compter sur lui en plusieurs occasions.

Je remercie tous mes amis (Fatima, Hadjer, Yasmine, Djamila, Houcine, Hanane, Sihem, Khadidja, Lila, Sara, Nadia...) pour leurs soutiens et leurs encouragements.

Table de matière

Remerciements	4
Table de matière	6
Liste des abréviations	13
Introduction générale.....	18
Chapitre I : Isonitriles et réactions multicomposant.....	20
I. Les réactions multicomposant.....	22
1. Le principe des réactions multicomposant	22
2. Un bref historique de ces synthèses.....	23
II. Les isonitriles.....	25
1. Historique et synthèse des isonitriles	25
1.1) Méthode de carbylamine	25
1.2) Méthode de déshydratation du formamide.....	27
1.3) Autres méthodes de synthèse d'isonitrile.....	27
2. Réactivité des isonitriles.....	30
2.1) Réactivité du carbone terminal.....	30
2.2) Acidité en α	31
2.3) Interaction avec les radicaux	32
2.4) Insertion en présence d'un métal.....	33
2.5) Cycloadditions formelles	34
2.6) Réactions d'insertion.....	36
III. Les réactions multicomposant impliquant des isonitriles.....	38
1. La réaction d'Ugi (U-4CR)	38
1.1) Variations autour de la réaction d'Ugi	40
1.2) Post-condensations d'adduits d'Ugi.....	46
2. La réaction de Passerini (P-3CR)	53
2.1) Variantes de la réaction de Passerini.....	55
2.2) Réaction de Passerini énantiosélective.....	59
2.3) Post-condensations d'adduits de Passerini.....	62
Chapitre II : Synthèse des nouveaux dérivés d'indoles.....	72
I. Introduction.....	75
II. L'indole : Généralités	76
1. Historique de l'indole.....	76
2. Intérêt biologique	76

Table des matières

3. Synthèses de l'indole.....	79
4. Réactivité de l'indole.....	80
4.1) Régiochimie	80
4.2) Densité électronique et orbitales frontières de l'indole.....	81
4.3) Attaque en NH et C3.....	82
III. Réaction de Friedel-Crafts.....	84
IV. Fonctionnalisation de l'indole.....	85
1. Synthèse des esters α -indoliques <i>via</i> la réaction de type Friedel-Crafts.....	85
2. Alkylation allylique de type Friedel-Crafts	87
3. Fonctionnalisation d'indole par MCRs	90
4. Synthèse des indolylacétamides <i>via</i> la réaction de type Friedel-Crafts.....	93
V. Nouvelle fonctionnalisation d'indoles avec des adduits de Passerini.....	96
1. Présentation de la cascade Passerini/Friedel-Crafts	96
2. Premiers essais	97
3. Mise au point de l'alkylation de type Friedel-Crafts.....	97
3.1) Choix de la température (thermique/micro-onde).....	97
3.2) Choix du meilleur nucléofuge	98
3.3) Choix de l'acide	99
4. Préparation des adduits de Passerini.....	100
5. Etude de champ d'application	102
6. Mécanisme réactionnel.....	105
7. Développement d'une version monotope.....	106
8. Développement des nouvelles conditions efficaces	108
VI. Conclusion.....	109
Chapitre III : Nouvelle Synthèse des 2-pyrazolines	112
I. La première C-alkylation allylique des NH-hydrazones.....	114
II. Introduction.....	114
III. La chimie des hydrazones	116
1. Les différentes synthèses d'hydrazones	116
1.1) Condensation d'un carbonyle et d'une hydrazine	116
1.2) Couplage de Japp-Klingemann	116
2. Réactivité.....	116
2.1) Comportement électrophile.....	117
2.2) Comportement nucléophile	118
3. Réaction de Mannich des hydrazones	120
3.1) La réaction de Keil et Ried et ses premières améliorations	121

Table des matières

3.2) Mécanisme de la réaction.....	122
IV. La réaction de Tsuji-Trost.....	123
1. Historique.....	124
2. Mécanisme.....	125
3. Les différents partenaires de la réaction.....	126
3.1) Le substrat allylique.....	126
3.2) Le centre métallique du catalyseur.....	127
3.3) Le ligand.....	127
3.4) Le nucléophile.....	128
4. La stéréochimie.....	128
5. La Régiosélectivité.....	129
5.1) L'effet stérique.....	129
5.2) L'effet électronique.....	130
5.3) L'effet électronique est souvent lié au ligand.....	130
6. Alkylation allylique asymétrique (processus énantiosélectif).....	130
V. Les 2-pyrazolines : Généralités.....	134
1. Oxydation des 2-pyrazolines.....	135
2. Intérêt des 2-pyrazolines.....	135
3. Les méthodes de synthèse des 2-pyrazolines.....	136
3.1) Cyclocondensation de l'hydrazine et de ses dérivés sur des systèmes carbonylés.....	136
3.2) Les cycloadditions 1,3-dipolaires.....	138
VI. Nouvelle voie d'accès aux 2-pyrazolines.....	143
1. Les réactions de type Tsuji-Trost réalisées avec l'adduit de Passerini.....	143
2. Notre projet avec les NH-hydrazones comme bis-nucléophile 1,3.....	144
3. Essais préliminaires.....	145
4. Optimisation des conditions.....	146
4.1) Optimisation du catalyseur (palladium/ligand).....	146
4.2) Optimisation de la base.....	147
4.3) Optimisation du solvant.....	147
4.4) Optimisation du nucléofuge.....	148
5. Résultats et discussions.....	149
5.1) Résultats.....	149
5.2) Discussions.....	151
5.3) Détermination de la stéréochimie et confirmation de la structure.....	151
6. Application de cette nouvelle cascade Tsuji-Trost/cyclisation aux Phosphonates.....	153
6.1) Préparation d' α -acétoxyphosphonates.....	154

6.2) Les Alkylations allyliques des α -acétoxyphosphonates dans la littérature	154
6.3) Optimisation des conditions	157
6.4) Généralisation de la réaction	158
7. Mécanisme de la réaction	160
8. Vers une version énantiosélective	163
8.1) Présentation du processus énantiosélectif	163
8.2) Analyse du mélange racémique en SFC.....	164
8.3) Optimisation de conditions réactionnelles	165
8.4) Chromatogramme des deux énantiomères avec le (S)-BINAPHANE (L6)	166
9. Vers une extension avec les oximes	167
9.1) Les essais réalisés avec l'adduit de Passerini.....	168
9.2) Les essais réalisés avec les phosphonates	169
VII. Conclusion	171
Chapitre IV : Nouvelle Synthèse des oxazolidine-2,4-diones	173
I. Présentation du projet.....	175
II. Introduction.....	175
III. Les carbonates allyliques.....	176
IV. Les oxazolidine-2,4-diones	178
1. Généralités.....	178
2. Intérêt des oxazolidine-2,4-diones.....	179
3. Synthèse des oxazolidine-2,4-diones.....	180
3.1) Méthodes classiques.....	180
3.2) Autres méthodes.....	188
V. Nouvelle voie d'accès aux oxazolidine-2,4-diones	190
1. La réactivité des adduits d'Ugi et de Passerini.....	190
2. Notre projet avec la double réactivité de l'adduit de Passerini	193
3. Premiers essais	193
4. Mise au point des conditions opératoires	195
4.1) Optimisation du nombre d'équivalent d'allyle méthyle carbonate	195
4.2) Optimisation du système catalytique (Pd/L)	196
5. Étude du champ d'application.....	197
6. Deuxième optimisation.....	199
7. Confirmation du meilleur nucléofuge	200
8. Réétude du Champ d'application	201
9. Limites de la réaction	204
9.1) Autres carbonates allyliques	204

Table des matières

9.2) Avec des aldéhydes aromatiques non α,β -insaturés	205
10. Etude Mécanistique	206
10.1) Formation du produit de cyclisation (la 2,4-oxazolidinedione)	206
10.2) Formation du produit O-allylé	208
11. Application de cette réaction aux isocyanates	209
11.1) Présentation du projet.....	209
11.2) Les essais réalisés.....	210
VI. Conclusion.....	212
Conclusion Générale et Perspectives.....	214
Bibliographie	221
Partie expérimentale	236
Experimental Part Chapter II.....	240
Experimental Part Chapter III	259
Experimental Part Chapter IV	313

Table des matières

Liste des abréviations

Groupements fonctionnels

Ac	acyle
acac	acétyl acétonate
OAc	acétate
Me	méthyle
Et	éthyle
Bu	butyle
Pr	propyle
Cy	cyclohexyle
dba	dibenzylidèneacétone
Ar	aryle
Ph	phényle
Bn	benzyle
Bz	benzoyle
Boc	<i>ter</i> -butyloxycarbonyle
TMS	triméthylsilyle
Tf	triflate
OTf	triflate
Fmoc	fluorénylméthoxyloxycarbonyle
Ts	tosyle (<i>p</i> -toluènesulfonyle)
<i>p</i> -tol	<i>para</i> -tolyle
<i>i</i> -Bu	isobutyle
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
<i>i</i> -Pr	isopropyle

Composés chimiques

NaHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
XPhos	2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
XantPhos	4,5-Bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène
Johnphos	2-(Di- <i>tert</i> -butylphosphino)biphényl
<i>i</i> -Pr-PHOX	2-[2-[Bis(2-tolyl)phosphino]phényl]-4- <i>iso</i> -propyl-2-oxazoline
Py	pyridine
dppf	bis(diphénylphosphino)ferrocène
DIOP	2,3- Isopropylidene-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphénylphosphino)butane
SEGPLIOS	5,5'-Bis(diphénylphosphino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxole
dppe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
SAMP	(<i>S</i>)-1-amino-2-méthoxyméthylpyrrolidine
RAMP	(<i>R</i>)-1-amino-2-méthoxyméthylpyrrolidine
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
XPhos	2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl
DIPEA	diisopropyléthylamine

Abréviations

DIPA	diisopropylamine
BSA	bis-(triméthylsilyl)acétamide
LDA	diisopropylamide de lithium
TFA	acide trifluoroacétique
TEBAC	chlorure de triéthylbenzylammonium
TEA	triéthylamine

Solvants

DCM	dichlorométhane
DCE	1,2-dichloroéthane
THF	tétrahydrofurane
EtOH	éthanol
MeOH	méthanol
MeCN	acétonitrile
DMSO	diméthylsulfoxyde
DMF	diméthylforamide

Autres

aq.	aqueux
SN	substitution nucléophile
T.A.	température ambiante
MW	micro-ondes
M.S.	tamis moléculaire
M.p.	point de fusion
MCRs	réactions multicomposant
M.W.	masse moléculaire
pka	constante d'acidité
Nu	nucléophile
h ν	lumière
E	électrophile
équiv.	équivalent
/C	sur charbon
cat.	Catalyseur
<i>t</i>	temps de réaction
T	température
Therm.	Chauffage thermique
d.r.	rapport diastéréomérique
<i>ee</i>	excès énantiométrique
EWG	groupe électro-attracteur
GP	groupe partant
L	ligand
HOMO	orbitale la plus haute occupée
LUMO	orbitale la plus basse vacante

Abréviations

Unité et mesures

°C	degré Celsius
cal.	calorie
h	heure
j	jour
Hz	hertz
min	minute
g	gramme
W	Watt
ppm	partie par million
mol	mole
M	mol.L ⁻¹

Chromatographie et spectroscopies

TLC/CCM	chromatographie sur couche mince
<i>J</i>	constante de couplage
IR	infrarouge
HPLC	chromatographie liquide haute performance
HRMS	spectrométrie de masse à haute résolution
SFC	chromatographie en phase supercritique
Rdt	rendement
R _f	rapport frontal
s	singulet
d	doublet
t	triplet
NMR/RMN	résonance magnétique nucléaire
q	quadruplet
K	kelvin

Abréviations

Introduction générale

Introduction générale

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

Par ailleurs, les hétérocycles constituent une classe importante de composés en chimie organique. Les motifs hétérocycliques sont présents dans de nombreux produits naturels mais aussi dans le squelette de molécules à activité biologique. Compte tenu de l'intérêt suscité pour ces dérivés, le développement de nouvelles méthodologies de synthèse toujours plus efficaces, sélectives et éco-compatibles apparaît comme un défi permanent pour de nombreuses équipes de recherche.

Dans le cadre de cette thèse, la découverte des post-condensations originales à partir des adduits obtenus par ces réactions multicomposant est l'axe majeur de nos recherches. Ces réactions permettent un accès efficace à un large éventail de composés hétérocycliques.

Avant de présenter les trois travaux réalisés dans le cadre de cette thèse, nous allons commencer avec un rappel bibliographique sur les isonitriles et les réactions multicomposant, en particulier le couplage de Passerini.

Dans une deuxième partie, nous présenterons la mise au point d'une nouvelle synthèse des dérivés d'indolylacétamides *via* une cascade Passerini/Friedel-Crafts en présence d'acide de Lewis, ainsi sa version *one-pot* et le développement des nouvelles conditions efficaces.

Le troisième chapitre sera consacré à la chimie des hydrazones et au développement d'une nouvelle synthèse des 2-pyrazolines *via* un tandem Tsuji-Trost/Cyclisation pallado-catalysé à partir des adduits de Passerini ou des phosphonates. Ainsi, nous présenterons une version énantiosélective de cette cascade.

Enfin, la dernière partie de ce manuscrit décrira la mise au point d'une nouvelle synthèse des oxazolidine-2,4-diones *via* une cascade Passerini/Tsuji-Trost à partir des adduits de Passerini et l'allyle méthyle carbonate en utilisant le dioxyde de carbone généré *in situ* et en présence du Palladium.

Chapitre I : Isonitriles et réactions multicomposant

I. Les réactions multicomposant

La méthode la plus intuitive et la plus commune de nos jours lors de la synthèse d'une molécule cible reste l'enchaînement de plusieurs étapes. Cependant, l'isolement d'intermédiaires et les purifications successives sont très coûteux en solvants et en temps et aboutissant souvent à des synthèses séquentielles avec rendements finaux très médiocres.

Pour cette raison, les synthèses séquentielles s'éloignent du « synthèse idéale »¹ (Schéma I.1). Pour répondre aux exigences d'une telle synthèse, de nombreux outils ont été développés, les réactions multicomposant MCR en font partie.

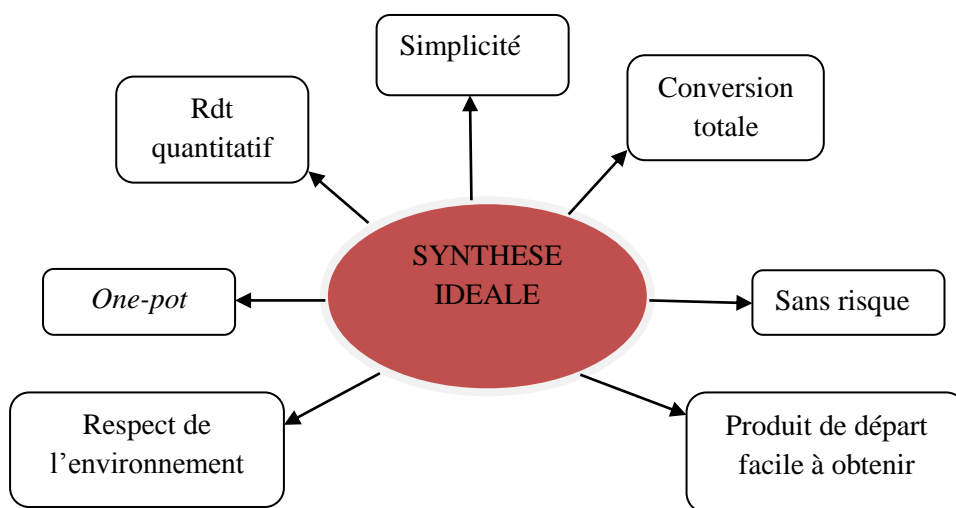


Schéma I.1

1. Le principe des réactions multicomposant

Les réactions multicomposant (MCRs)² sont des processus qui permettent de combiner au moins trois composés de départ en une seule opération synthétique pour conduire à une molécule finale complexe qui incorpore la majorité des atomes initiaux (Schéma I.2). Elles sont constituées de plusieurs étapes élémentaires correspondant aux ruptures et formations des différentes liaisons impliquées dans le processus, et sont d'autant plus efficaces si l'une de ces étapes est irréversible.

¹ (a) Wender, P. A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1-2; (b) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210.

² (a) Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 1133-1144. (b) Zhu, J.; Bienaymé, H., Eds. *Multicomponent Reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2005**. (c) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17-89.

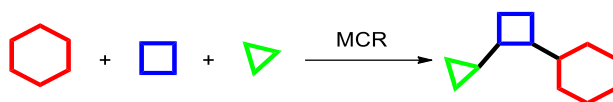


Schéma I.2

Ces réactions fournissent des procédures très efficaces alliant rapidité, diversité et complexité moléculaire. Malgré l'utilisation des produits de départ qui sont majoritairement commerciaux, il est possible d'avoir accès en une à deux étapes à des produits d'une rare complexité. Ainsi, elles intéressent particulièrement l'industrie pharmaceutique en vue de créer des chimiothèques pour le criblage à haut débit, ce qui explique leur fort développement ces dernières années.

2. Un bref historique de ces synthèses

Le terme « multicomposant » est apparu dans les années 60, cependant la première réaction multicomposant est la synthèse d' α -aminoacides de Strecker en 1850,³ sachant que Laurent et Gerhad l'aurait déjà élaboré en 1838.⁴ Il s'agit de la condensation du chlorure d'ammonium et de cyanure de potassium sur un aldéhyde, pour conduire à la formation d'un α -aminonitrile, qui est ensuite hydrolysé en α -aminoacide (Schéma I.3).

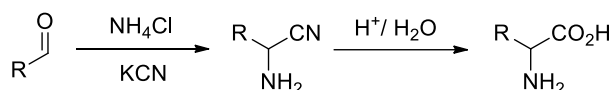


Schéma I.3

En 1882, Hantzsch a réalisé la première synthèse multicomposant d'hétérocycles.⁵ Cette dernière consiste en la réaction d'un aldéhyde avec deux molécules de β -cétocétiers en présence d'ammoniaque pour former des 1,4-dihydropyridines (Schéma I.4).

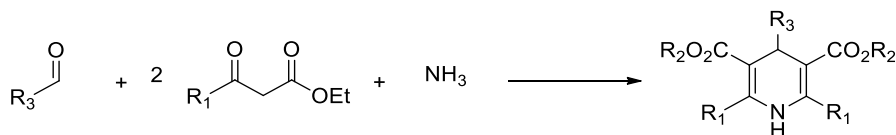


Schéma I.4

Cette dernière réaction a été modifiée par Biginelli en 1891,⁶ permettant la synthèse de dihydropyridin-2-(1H)-ones via le remplacement de l'ammoniac par l'urée (Schéma I.5).

³ Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27-51.

⁴ (a) Laurent, A.; Gerhardt, C. F. *Annal. Chim. Phys.* **1838**, 66, 181. (b) Laurent, A.; Gerhardt, C. F. *Liebigs Ann. Chem.* **1838**, 28, 265-269.

⁵ Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1-82.

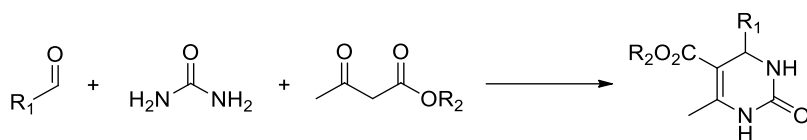


Schéma I.5

La réaction de Mannich⁷ découverte en 1912, est l'une des MCRs les plus importantes. Il s'agit de la condensation de formaldéhyde, d'une amine secondaire et d'un composé carbonylé énolisable, conduisant à la formation de β-aminocétone (Schéma I.6).

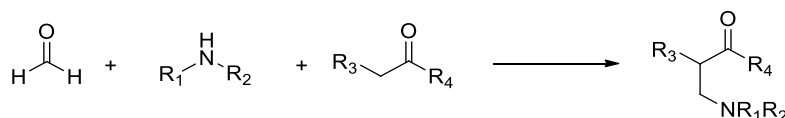


Schéma I.6

Il y a des nombreuses synthèses de substances naturelles qui ont exploité la réaction de Mannich comme par exemple celle de la tropinone, réalisée en 1917 par Robinson, en faisant réagir du dialdéhyde succinique avec de la méthylamine et de l'acide acétonedicarboxylique (Schéma I.7).⁸

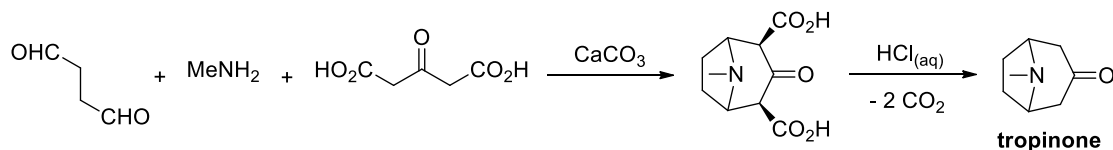


Schéma I.7

Finalement, on citera la première synthèse à quatre composants permettant l'accès aux hydantoïnes, la réaction de Bucherer-Bergs. Il s'agit d'une extension de la réaction de Strecker, dans laquelle l'ajout de dioxyde de carbone conduit à une réaction de cyclisation irréversible (Schéma I.8).⁹

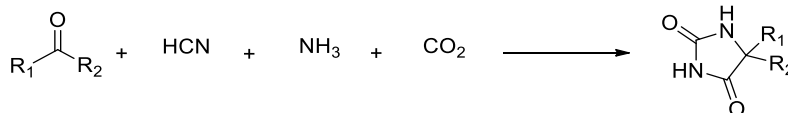


Schéma I.8

⁶ (a) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 2962-2965. (b) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 447-450.

⁷ Mannich, C.; Krösche, W. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1912**, 250, 647-667.

⁸ Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1917**, 111, 762-768.

⁹ (a) Bergs, H. DE-B 566,094, **1929**. (b) Bucherer, T.; Barsch, H. *J. Prakt. Chem.* **1934**, 140, 151.

II. Les isonitriles

1. Historique et synthèse des isonitriles

La chimie des isonitriles débuta en 1859 lorsque Lieke¹⁰ synthétisa le premier isonitrile, il tentait alors d'obtenir des nitriles par addition de cyanure d'argent sur des dérivés halogénés (Schéma I.9). Après hydrolyse le *N*-allylformamide fut obtenu et non l'acide carboxylique souhaité mais Lieke n'as pas pu déterminer la structure du produit formé. Huit ans après, Gautier¹¹ et Hofmann¹² ont réellement caractérisé les isonitriles formés dans cette réaction.

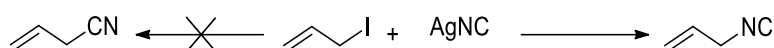


Schéma I.9

Certains isonitriles ont pu être identifiés dans les produits naturels. C'est le cas de la Xanthociline X qui a été extraite en 1953 du champignon *penicilium notatum*. Ces derniers ont démontré des activités intéressantes en tant qu'antibiotique (Schéma I.10).¹³

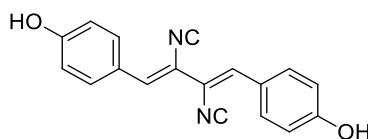


Schéma I.10

Il existe deux voies de synthèse d'isonitriles classiques, efficaces et les plus utilisés parmi l'ensemble des méthodes de préparation proposées.

1.1) Méthode de carbylamine

En 1867,¹⁴ une nouvelle approche de synthèse, appelée méthode carbylamine, a été proposée par Hoffmann. Une amine primaire réagit sur le chloroforme en présence d'une base comme l'hydroxyde de potassium en solution éthanolique. Cette synthèse est difficilement généralisable et les rendements

¹⁰ Lieke, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, 112, 316.

¹¹ (a) Gautier, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, 142, 289-294. (b) Gautier, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1869**, 146, 119-124.

¹² Hofmann, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, 144, 114-120.

¹³ (a) Rothe, W. *Pharmazie* **1950**, 5, 190. (b) Chang, W. J.; Scheuer, P. J. *Topics in Current Chemistry*; Springer-Verlag-Berlin, 1993. Revues récentes : (a) Garson, M. J.; Simpson, J. S. *Nat. Prod. Rep.*, **2004**, 21, 164-179. (b) Edenborough, M. S.; Herbert, R. B. *Nat. Prod. Rep.*, **1988**, 5, 229-245.

¹⁴ Hofmann, A. W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, 144, 114.

sont faibles. De plus, cette méthode est restée peu utilisée pendant près d'un siècle à cause de rendements très faibles en isonitrile (Schéma I.11).

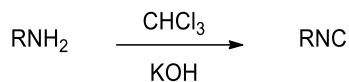


Schéma I.11

C'est seulement en 1897¹⁵ que le mécanisme de cette synthèse a été expliqué par Nef, il est basé sur la réaction entre l'amine primaire et le dichlorocarbène, généré *in situ* à partir du chloroforme en présence d'hydroxyde de potassium. Deux éliminations de chlorure d'hydrogène successives conduisent à la formation de l'isonitrile désiré (Schéma I.12).

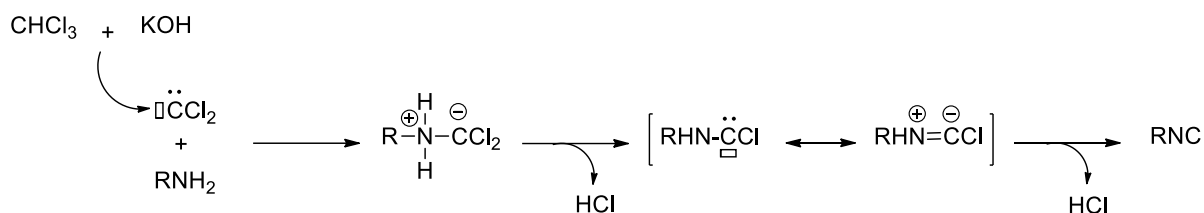


Schéma I.12

En 1972, une amélioration de la synthèse d'Hofmann a été présentée par Weber, Gokel et Ugi.¹⁶ En réalisant la réaction dans un mélange biphasique (eau/ dichlorométhane) en présence d'un agent de transfert de phase de type ammonium quaternaire, la sélectivité de l'attaque du dichlorocarbène sur l'amine est améliorée et la formation des sous-produits limitée. Cette méthode permet d'obtenir des réactions plus reproductibles avec des rendements acceptables. Elle a pu être utilisée pour synthétiser des isonitriles à grande échelle (Schéma I.13).

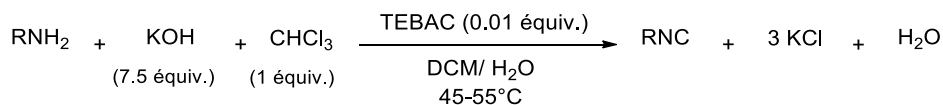


Schéma I.13

L'amine est classiquement utilisée en accès pour limiter l'attaque du dichlorocarbène sur l'isonitrile formé. Les rendements sont modestes (rarement supérieur à 50-60 %) et il est nécessaire de distiller ou faire une chromatographie des bruts réactionnels. Cette méthode reste néanmoins la plus simple, et cette voie est classiquement utilisée dans notre laboratoire.

¹⁵ Nef, I. U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1897**, 298, 202.

¹⁶ (a) Weber, W.; Gokel, G. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 11, 1637-1640. (b) Weber, W. P.; Gokel, G. W.; Ugi, I. *Angew. Chem.* **1972**, 84, 587.

1.2) Méthode de déshydratation du formamide

Parallèlement, la seconde méthode a été présentée par Corey et Ugi¹⁷ en 1958. Elle consiste à déshydrater des *N*-formamides par l'addition d'un agent déshydratant afin d'obtenir des isonitriles. La condensation d'une amine primaire sur le formiate de méthyle ou l'acide formique permet d'obtenir facilement les formamides *N*-monosubstitués (Schéma I.14).

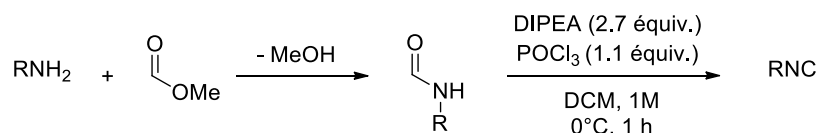


Schéma I.14

La synthèse initialement proposée utilisant le phosgène,¹⁸ dérivé très toxique, comme agent déshydratant. Le diphosgène¹⁹ a été utilisé avec des rendements encore améliorés, ainsi le pentoxyde de diphosphore P₄O₁₀, l'oxychlorure de phosphore POCl₃ ou chlorure de thionyle SOCl₂²⁰ en présence d'une base (pyridine, DABCO, *tert*-butanolate de potassium ou trialkylamine...²¹).

1.3) Autres méthodes de synthèse d'isonitrile

La littérature décrit de nombreuses voies d'accès aux isonitriles. Ces dernières restent cependant plus limitées par la nature des substrats et les conditions expérimentales.

La réduction des isocyanates, isothiocyanates ou les dichlorocéténeimines permet la formation des isonitriles. La triéthylphosphine, de l'hydrure de triphénylétain ou de cuivre sont utilisés pour réduire les isothiocyanates, alors que les isocyanates ont besoin de la triéthylphosphite. Cette méthode est limitée à cause de la polymérisation de l'isonitrile dans les conditions de températures élevées utilisées lors de cette synthèse. Ce problème est réglé par l'utilisation de réducteurs plus complexes comme le 2-phényl-3-méthyl-1,3,2-oxazaphospholidine, le diphenyl-*tert*-butylsilyl lithium ou un

¹⁷ (a) Hertler, W.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1221-1222. (b) Ugi, I.; Meyr, R. *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 702-703.

¹⁸ Ugi, I.; Fetzer, U.; Eholzer, U.; Knupfer, H.; Offermann, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 472.

¹⁹ Skorna, G.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 259-260.

²⁰ Ugi, I.; Meyr, R. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 239-248.

²¹ Obrecht, R.; Hermann, R.; Ugi, I. *Synthesis* **1985**, 400-402.

mélange trichlorosilane-triéthylamine qui permettent la réduction de ces composés à température relativement basse (5-36 °C) (Schéma I.15).²²

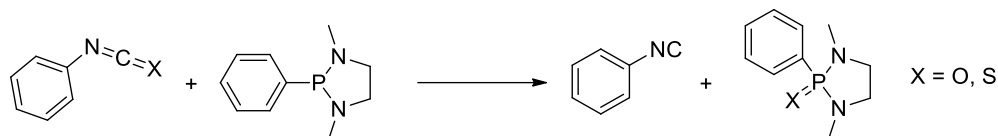


Schéma I.15

La synthèse de Lieke a été la base de plusieurs préparations d'isonitriles.²³ En 2009, une méthode de préparation *in situ* d'isonitriles a été réalisée dans notre laboratoire, en faisant réagir des dérivés halogénés avec de cyanure d'argent en présence de chlorure de benzyltriéthylammonium. Sans purification les isonitriles obtenus peuvent être utilisés directement (Schéma I.16).²⁴

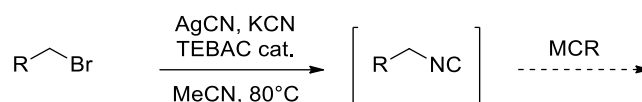


Schéma I.16

L'équipe de Kitano a suggéré une préparation d'isonitriles à partir d'alcools, de cyanure de triméthylsilyle et d'acide méthanesulfonique. L'isonitrile est obtenu par la déshydratation d'un formamide intermédiaire par un système chlorure de tosylo – pyridine après neutralisation du milieu réactionnel par de la triéthylamine (Schéma I.17).²⁵

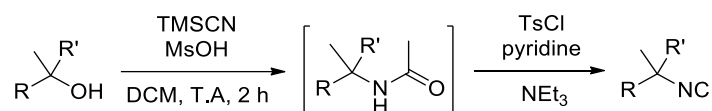


Schéma I.17

Porcheddu et son équipe²⁶ ont proposé une synthèse rapide et efficace, en déshydratant des formamides avec de la trichlorotriazine sous irradiation micro-ondes. Elle est favorable à la fois pour des isonitriles aliphatiques et aromatiques (Schéma I.18).

²² (a) Mukaiyama, T.; Yokota, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1965**, *38*, 858-859. (b) Baldwin, J. E.; Bottaro, J. C.; Riordan, P. D.; Derome, A. E. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1982**, 942-943. (c) Baldwin, J. E.; Derome, A. E.; Riordan, P. D. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2989-2994.

²³ Kitano, Y.; Manoda, T.; Miura, T.; Chiba, K.; Tada, M. *Synthesis* **2006**, 405-410.

²⁴ (a) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Schiltz, A. *Synlett.* **2009**, 1401-1404. (b) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Schiltz, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5235-5237. (c) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Schiltz, A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3024-3026.

²⁵ Okada, I.; Kitano, Y. *Synthesis* **2011**, 3997-4002.

²⁶ Porcheddu, A.; Giacomelli, G.; Salaris, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2361.

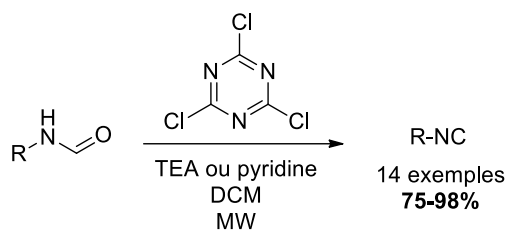


Schéma I.18

Une étude par le groupe de Pirrung, sur l'ouverture d'oxazoles et de benzoxazoles en milieu basique a permis la formation de divers isonitriles. Cette synthèse est basée sur l'ouverture de cycles lithiés en position 2. Remarquablement, ces isonitriles sont décrits comme ayant une odeur plutôt agréable (Schéma I.19).²⁷

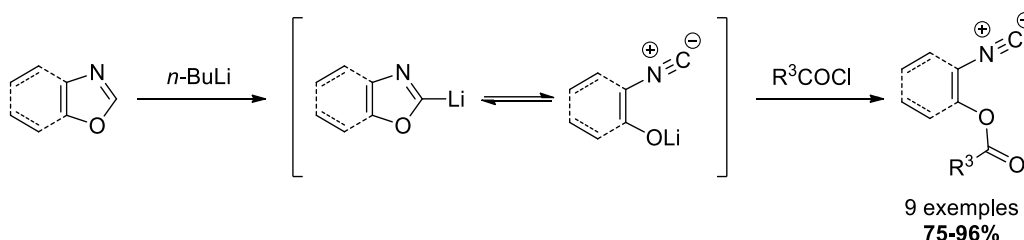


Schéma I.19

Une synthèse d'isonitriles complexes a été réalisée par Bienaymé en utilisant la réaction de Bredereck (Schéma I.20).²⁸

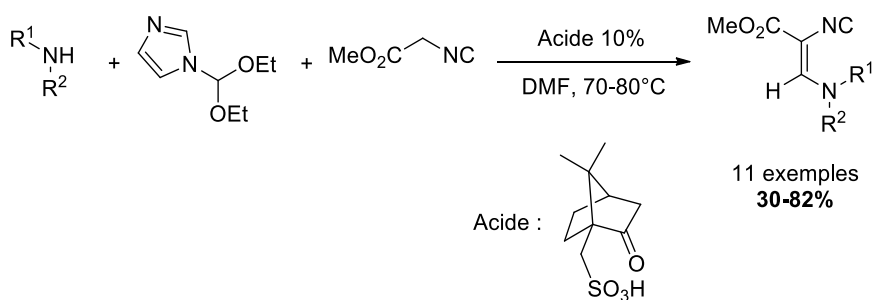


Schéma I.20

Enfin, une préparation rapide et efficace des α -isocyanoamides a été effectuée par la réaction des amines primaires ou secondaires sur l' α -isocyanoacétate de méthyle.²⁹ Dans des conditions

²⁷ Pirrung, M. C.; Ghorai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11772-11773.

²⁸ Bienaymé, H. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 4255-4258.

²⁹ Dömling, A.; Beck, B.; Fuchs, T.; Yazback, A. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 872-880.

basiques,³⁰ ces composés peuvent subir une monoalkylation pour former des α -isocynoamides α -substitués (Schéma I.21).

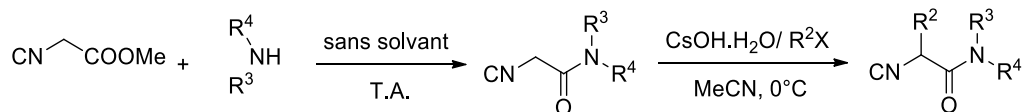


Schéma I.21

2. Réactivité des isonitriles

2.1) Réactivité du carbone terminal

Les isonitriles possèdent un carbone divalent qui entraîne une double réactivité unique, ils sont susceptibles de subir des additions de nucléophiles et d'électrophiles sur le même carbone (Schéma I.22).

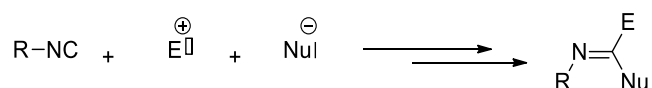
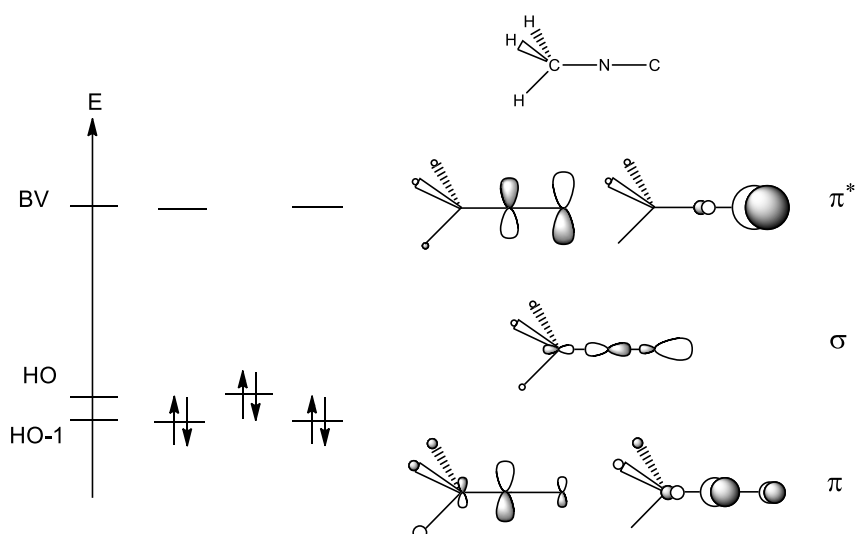


Schéma I.22

Cela peut être expliqué par une étude qualitative des orbitales frontières, la méthode de Hückel indique que les plus élevés coefficients de la HOMO (σ) et de la LUMO (π^*) sont situés sur le carbone terminal pour le méthylisonitrile (Schéma I.23).



³⁰ Housseman, C.; Zhu, J. *Synlett* **2006**, 11, 1777-1779.

Schéma I.23

2.2) Acidité en α

Les hydrogènes en position α de l'isonitrile sont relativement acides par l'effet inductif attracteur du groupement NC. Schöllkopf³¹ a exploité cette caractéristique en mettant au point une préparation d'oxazoles. Après déprotonation de l'isonitrile par une base forte, un chlorure d'acide est introduit dans le milieu (Schéma I.24).

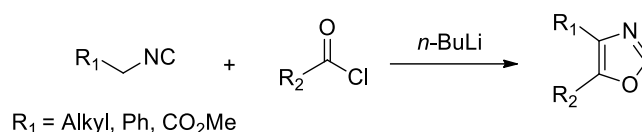


Schéma I.24

Cette acidité est encore renforcée par la présence de groupes attracteurs sur la position α comme un ester, un amide, ou encore un sulfonyle. Ainsi la préparation d'oxazoles 5-fonctionnalisés par Van Leusen à partir de *p*-tolylméthylisonitrile (TosMIC) et d'aldéhydes se fait dans des conditions très douces avec une base faible. Elle fut l'un des premiers exemples d'exploitation de cette réactivité en synthèse hétérocyclique (Schéma I.25).³²

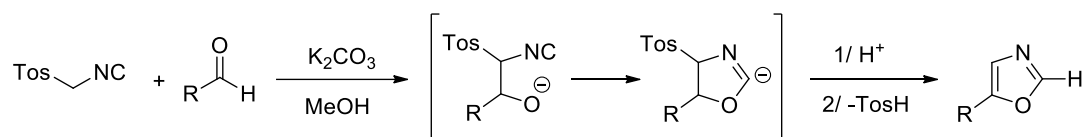


Schéma I.25

Cette réactivité a été aussi exploitée par Schöllkopf³³ et Van Leusen,³⁴ pour la synthèse d'imidazoles, d'oxazoles, de thiazoles, et de pyrroles (Schéma I.26). Plus récemment Orru a exploitée cette chimie pour la synthèse de 2-imidazolines.³⁵

³¹ (a) Schöllkopf, U.; Schröder, R., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1971**, *10*, 333. (b) Hoppe, D.; Schöllkopf, U. *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, *763*, 1-16.

³² Van Leusen, A.M.; Hoogenboom, B.E.; Siderius, H. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *23*, 2369-2372.

³³ (a) Hoppe, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 789-804. (b) Schöllkopf, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, *16*, 339-348. (c) Schröder, R.; Schöllkopf, U.; Blume, E.; Hoppe, I. *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 533-546. (d) Schöllkopf, U.; Porsch, P.; Blume, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 7122. (e) Meyer, R.; Schöllkopf, U.; Böhme, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 1183-1193.

³⁴ (a) Leusen, A. M. V.; Siderius, H.; Hoogenboom, B. E.; Leusen, D. V. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 5337-5340. (b) Leusen, A. M. V.; Hoogenboom, B. E.; Houwing, H. A. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 711-713. (c) Leusen, A. M. V.; Weildeman, J.; Oldenzien, O. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1153-1159. (d) Leusen, A. M. V. *Synthesis* **1991**, 531-532.

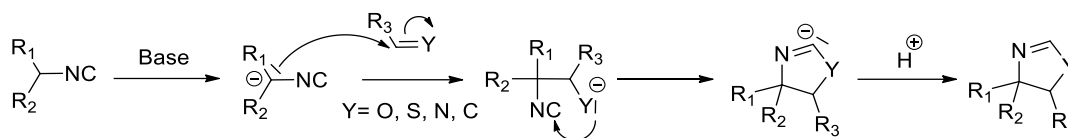


Schéma I.26

2.3) Interaction avec les radicaux

Un radical de type imidoyloxy se forme par l'addition d'espèces radicalaires sur le carbone terminal de l'isonitrile. Ce radical peut subir une fragmentation en nitrile et en un nouveau radical alkyle. Il est aussi susceptible de cycliser sur une double liaison bien positionnée (Schéma I.27).

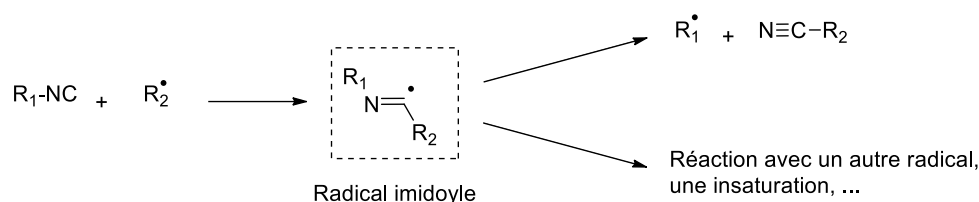
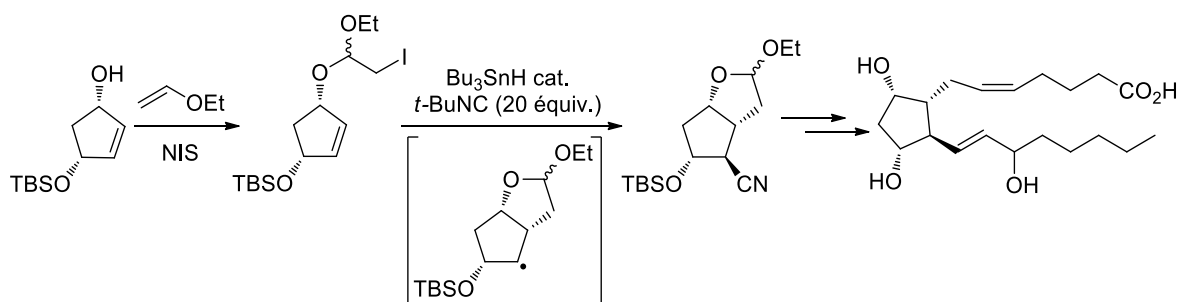


Schéma I.27

L'intérêt de ces réactions radicalaires a été mis en évidence initialement par Shaw³⁶ et Saegusa³⁷ à la fin des années 60. Cette chimie a été exploitée de manière très originale par Stork et Sher³⁸ quelques années plus tard. Ils ont ainsi introduit de façon très originale une fonction nitrile dans des synthèses totales de cibles complexes telle que la (+) prostaglandine F2 α , un composé important en chimie médicinale (Schéma I.28).³⁹



³⁵ 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.

³⁶ Shaw, D. H.; Pritchard, H. *Can. J. Chem.* **1967**, *45*, 2749-2754.

³⁷ (a) Saegusa, T.; Kobayashi, S.; Ito, Y.; Yasuda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4182. (b) Saegusa, T.; Ito, Y.; Yasuda, N.; Hotaka, T. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 4238-4240.

³⁸ (a) Stork, G.; Sher, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6765. (b) Stork, G.; Sher, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 303.

³⁹ Stork, G.; Sher, P. M.; Chen, H.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6384-6385.

Schéma I.28

2.4) Insertion en présence d'un métal

Les isonitriles peuvent interagir avec les métaux de transitions par leur carbone divalent. Dans la littérature, il existe plusieurs exemples de réactions d'isonitriles avec des dérivés Ar-X catalysées au palladium.⁴⁰ La première réaction a été décrite par le groupe de Whitby⁴¹ en 2000. Récemment, différentes équipes ont repris cet accès pour la synthèse d'aminoquinazolines,⁴² d'isoquinolinones,⁴³ et d'oxazolines (Schéma I.29).⁴⁴

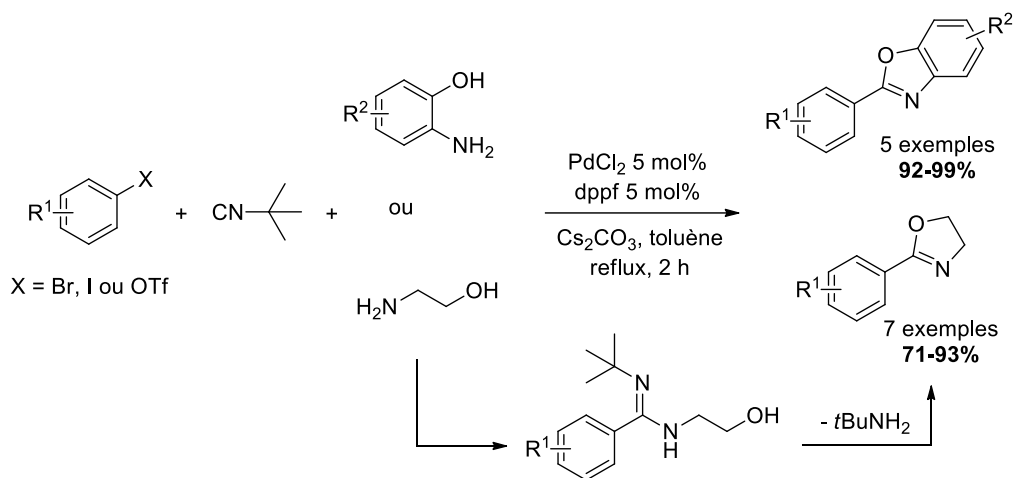


Schéma I.29

Les isonitriles⁴⁵ sont d'excellents ligands pour les métaux de transition et le même type d'insertion dans une liaison C-M est possible avec des organométalliques tels que les organolithiens ou organomagnésiens. Les intermédiaires formés de type imidoyle⁴⁶ peuvent réagir avec des électrophiles pour conduire à des dérivés carbonylés (Schéma I.30).

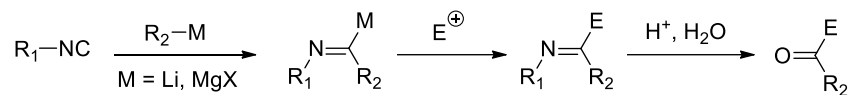


Schéma I.30

⁴⁰ Pour une revue récente : Vlaar, T.; Ruijter, E.; Maes, B. U.; Orru, R. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 7084-7097.

⁴¹ Saluste, C. G.; Whitby, R. J.; Furber, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4156-4158.

⁴² Baelen, G. V.; Kuijter, S.; Ryek, L.; Sergeev, S.; Janssen, E.; de Kanter, F. J. J.; Maes, B. U. W.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 15039-15044.

⁴³ Tyagi, V.; Khan, S.; Giri, A.; Gauniyal, H. M.; Sridhar, B.; Chauhan, P. M. S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3126-3129.

⁴⁴ Boissarie, P. J.; Hamilton, Z. E.; Lan, S.; Murphy, J. A.; Suckling, C. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6256-6259.

⁴⁵ Pour une revue récente : Boyarskiy, V. P.; Bokach, N. A.; Luzyanin, K. V.; Kukushkin, V. Y. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2698-2779.

⁴⁶ Periasamy, M. P.; Walborsky, H. M. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 611.

En 2011, la silylation des alcynes vrais en présence d'isonitriles a été réalisé par l'équipe de Chatani, cette réaction est catalysée par des complexes de rhodium. La nature de l'isonitrile utilisé contrôle la régiosélectivité de la réaction (Schéma I.31).⁴⁷

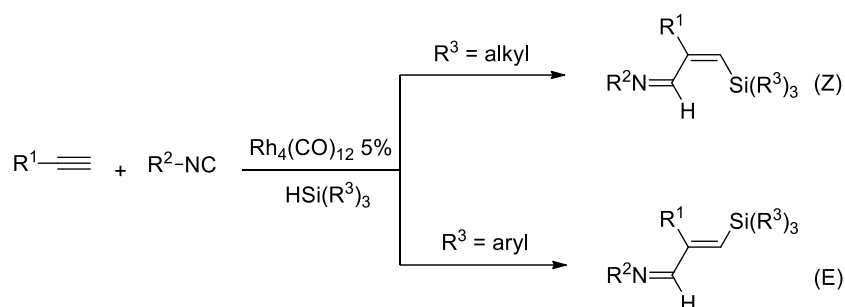


Schéma I.31

2.5) Cycloadditions formelles

Dans les réactions de cycloadditions, les isonitriles ont une réactivité particulière grâce au carbone divalent permettant de réaliser de nombreuses synthèses d'hétérocycles. En 1998, une nouvelle synthèse à 3 composants de 3-aminoimidazoles a été mise au point simultanément par les équipes de Groebke,⁴⁸ Blackburn,⁴⁹ et Bienaymé⁵⁰ à partir d'un isonitrile, un aldéhyde et une amine aromatique en présence d'un acide de Bronsted ou d'un acide de Lewis. Cette cycloaddition formelle de type [4+1] entre l'ion iminium et l'isonitrile est le plus probablement une suite des deux étapes réactionnelles (Schéma I.32).

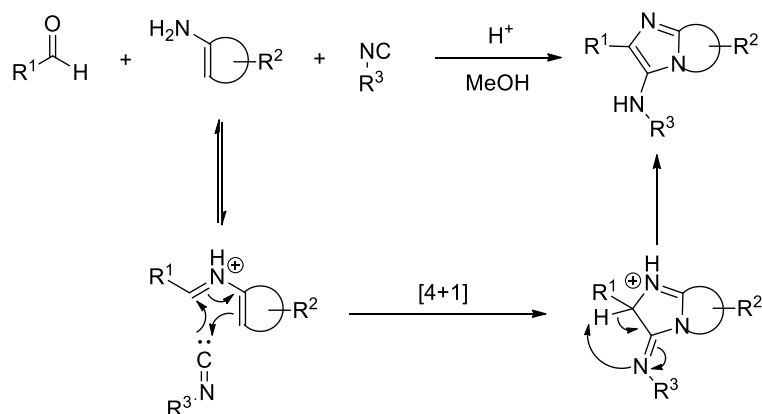


Schéma I.32

⁴⁷ Fukumoto, Y.; Hagihara, M.; Kinashi, F.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10014-10017.

⁴⁸ Groebke, K.; Weber, L.; Mehlin, F. *Synlett* **1998**, 661.

⁴⁹ Blackburn, C.; Guan, B.; Fleming, P.; Shiosaki, K.; Tsai, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3635.

⁵⁰ Bienaymé, H.; Bouzid, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2234.

La réaction de cycloaddition [4+1] entre isonitriles et azoalcènes générés in situ à partir des hydrazones a été décrite par El Kaïm et son groupe en 2000 conduisant à la synthèse des 5-aminopyrrazoles (Schéma I.33).⁵¹

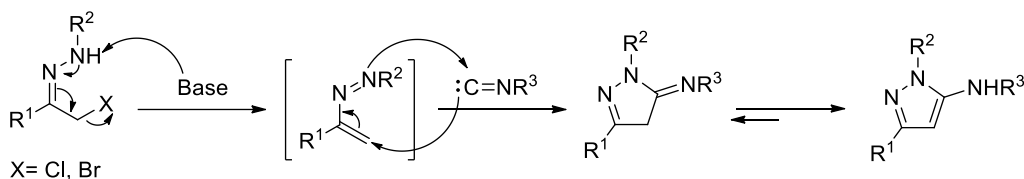


Schéma I.33

Les réactions de cycloaddition formelle interviennent aussi dans des études sur les interactions entre RNC et acétylénique pauvre en électron. Une espèce zwitterionique se forme par l'addition de l'isonitrile sur un alcyne appauvri. Cette dernière peut être piégée par un électrophile (aldéhyde ou imine) pour conduire à un produit de cyclisation. En variant l'électrophile utilisé, de nombreuses synthèses d'hétérocycles sont possibles (Schéma I.34).⁵²

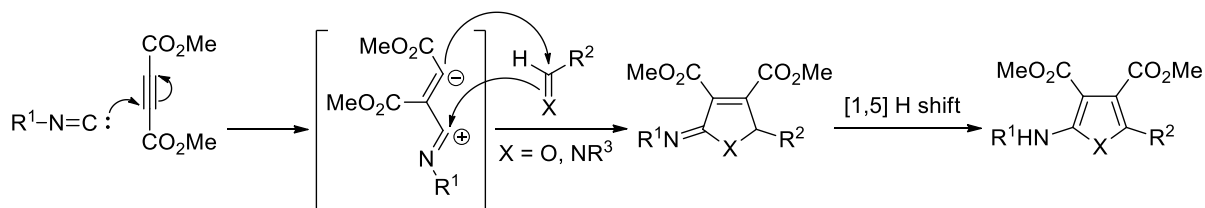


Schéma I.34

Le groupe de Chatani a réalisé une réaction de cycloaddition [4+1] d'isonitriles avec des cétones α,β -insaturés en utilisant le chlorure de galium (III) comme catalyseur. La réaction implique un mécanisme non concerté. Une double insertion d'isonitrile peut avoir lieu en fonction de l'isonitrile employé (Schéma I.35).⁵³

⁵¹ Atlan, V.; El Kaïm, L.; Buron, C. *Synlett*, **2000**, 489.

⁵² Nair, V.; Rajesh, C.; Vinod, A.U.; Bindu, S.; Sreekanth, A.R.; Mathen, J.S.; Balagopal, L. *Acc. Chem. Res.*, **2003**, *36*, 899-907.

⁵³ (a) Oshita, M.; Yamashita, K.; Tobisu, M.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 761-766. (b) Chatani, N.; Oshita, M.; Tibisu, M.; Ishii, Y.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7812-7813.

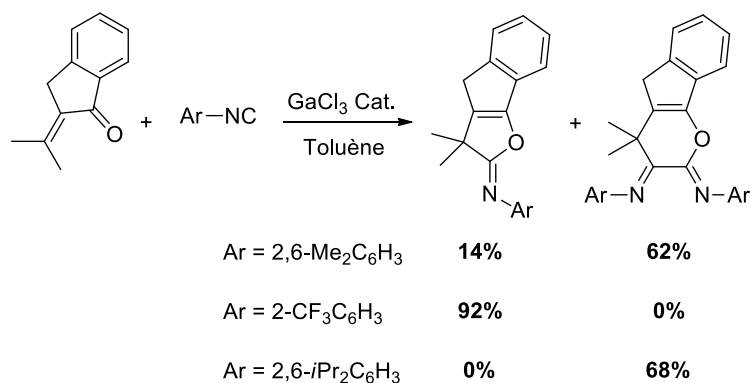


Schéma I.35

2.6) Réactions d'insertion

En tant que carbènes, les isonitriles peuvent se s'insérer dans différentes liaisons.

- Insertion dans une liaison homopolaire : cas des dérivés halogénés

La formation d'isonitriles dihalogénés sur le carbone terminal peut être réalisée par la réaction entre un isonitrile et un dihalogène.⁵⁴ Dans notre laboratoire, une synthèse *one-pot* de tétrazoles a été développée en exploitant cette réactivité. L'addition d'azoture de sodium sur les gem-dibromés formés permet l'obtention d'un bromo tétrazole qui peut ensuite subir un couplage de Suzuki (Schéma I.36).⁵⁵

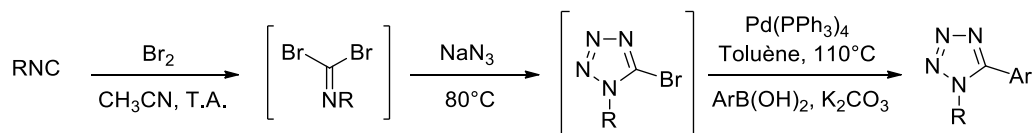


Schéma I.36

-Insertion dans une liaison polarisée : cas de réaction de Nef des isonitriles

En 1892, Nef a décrit la formation d'un chlorure d'imidoyle par α -addition d'un isonitrile sur un chlorure d'acide (Schéma I.37).⁵⁶

⁵⁴ (a) Kühle, E.; Anders, B.; Klauke, E.; Tarnow, H.; Zumach, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 20-34.
(b) Kühle, E.; Anders, B.; Zumach, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 649-665.

⁵⁵ El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Patil, P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1261-1263.

⁵⁶ Nef, J. U. *Justus Liebig Ann. Chem.* **1892**, *210*, 269.

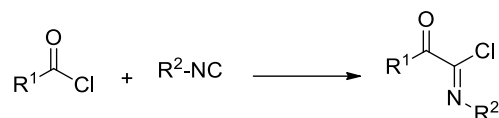


Schéma I.37

Après les hypothèses mécanistiques proposées par Ugi⁵⁷ en 1961, le mécanisme a été étudié en détail par El Kaim, Grimaud, Fleurat-Lessard et al. en 2011 (Schéma I.38).⁵⁸

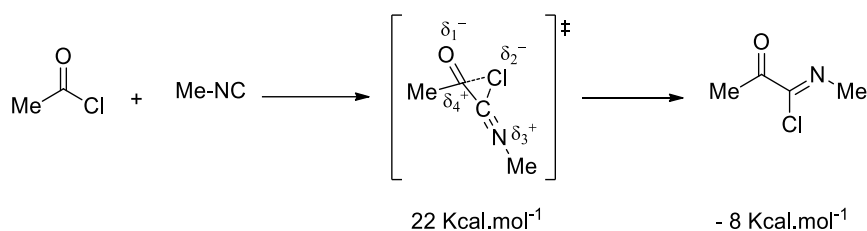


Schéma I.38

Cette réaction a été exploitée au sein de notre laboratoire dans une synthèse de cétène-imines phosphatés par une séquence Nef/Perkow. L'azoture de triméthylsilyle et le triméthylsilyldiazométhane peuvent s'ajouter sur ces intermédiaires pour donner des triazoles et tétrazoles phosphatés respectivement (Schéma I.39).⁵⁹

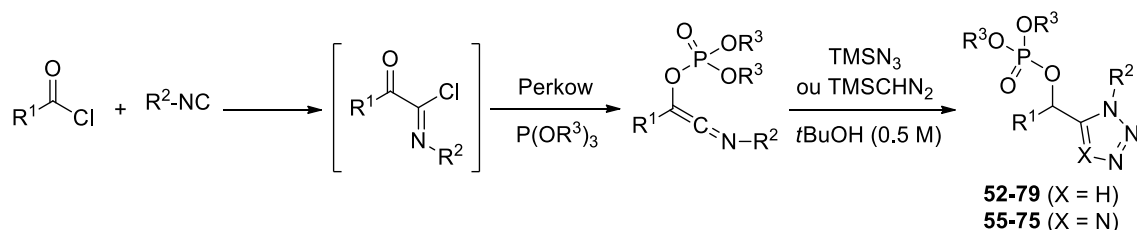


Schéma I.39

Les acides forts réagissent rapidement en présence d'eau avec les isonitriles pour conduire à des formamides à température ambiante. L'addition d'acides carboxyliques sur ces derniers est réalisable mais la réaction nécessite des températures plus élevées (de l'ordre de 80-100°C). Un transfert d'acyle 1,3 est observé pour conduire finalement à un *N*-formylamide (Schéma I.40).⁶⁰

⁵⁷ Ugi, I.; Fetzer, U. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 1116-1121.

⁵⁸ Chéron, N.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 10106-10112.

⁵⁹ Coffinier, D.; El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1825-1827.

⁶⁰ (a) Li, X. C.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5446. (b) Jones, G. O.; Li, X. C.; Hayden, A. E.; Houk, K. N.; Danishefsky, S. J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4093. (c) Li, X. C.; Yuan, Y.; Berkowitz, W. F.; Todaro, L. J.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13222. (d) Li, X. C.; Yuan, Y.; Kan, C.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13225. (e) Basso, A.; Banfi, L.; Galatini, A.; Guanti, G.; Rastrelli, F.; Riva, R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4068-4071.

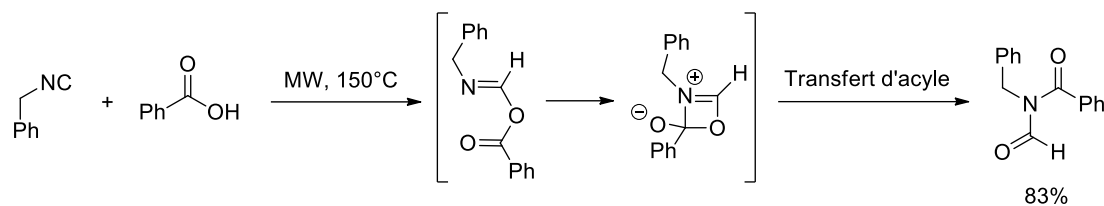


Schéma I.40

III. Les réactions multicomposant impliquant des isonitriles

La réactivité très originale des isonitriles a été plus particulièrement exploitée dans les MCRs, où ils ont pu dévoiler toute la valeur de leur réactivité.

1. La réaction d'Ugi (U-4CR)

En 1959, Ugi⁶¹ a découvert cette réaction à quatre composants, elle consiste en la condensation d'un composé carbonylé, une amine, un acide carboxylique et un isonitrile, en *one-pot* elle conduit aux α -amidocarboxamides avec de très bons rendements (Schéma I.41).

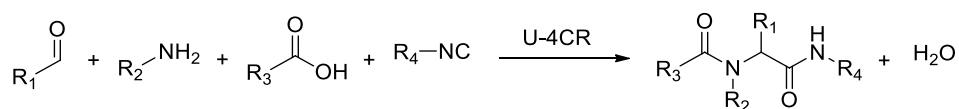


Schéma I.41

Cette réaction est effectuée couramment à température ambiante ou avec un chauffage doux en milieu très concentré. Elle est favorisée par des solvants polaires et protiques à l'opposé de la réaction de Passerini. Les solvants les plus fréquemment utilisés sont le méthanol, l'éthanol et le trifluoroéthanol, mais elle peut être appliquée ainsi dans des solvants polaires et aprotiques (DMSO, MeCN, DMF,...).

Ces observations expérimentales ont conduit Ugi à proposer un mécanisme ionique en 1961 (Schéma I.42, Voie A). Dans un premier temps, la condensation du dérivé carbonylé et l'amine conduit à l'imine, cette dernière est ensuite protonée par l'acide carboxylique pour former l'iminium plus électrophile, sur lequel s'additionne ensuite l'isonitrile. Le nitrilium formé est alors piégé par le carboxylate pour aboutir à la formation de l'imidate. Puis comme dans la réaction de Passerini, un

⁶¹ (a) Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386. (b) Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267.

réarrangement irréversible de Mumm déplaçant tous les équilibres permet d'aboutir au produit final de façon performante et courte avec de bons rendements en général.

Une autre voie de mécanistique a été proposée (Schéma I.42, Voie B). Elle envisage une compétition entre l'isonitrile et le carboxylate dans l'addition sur l'iminium. L'imidate clé est ensuite obtenu par une insertion de l'isonitrile sur l'hémiaminal issu de l'addition du carboxylate sur l'iminium. Comme dans la première voie cet intermédiaire subit un réarrangement de Mumm qui est la force motrice de la réaction.

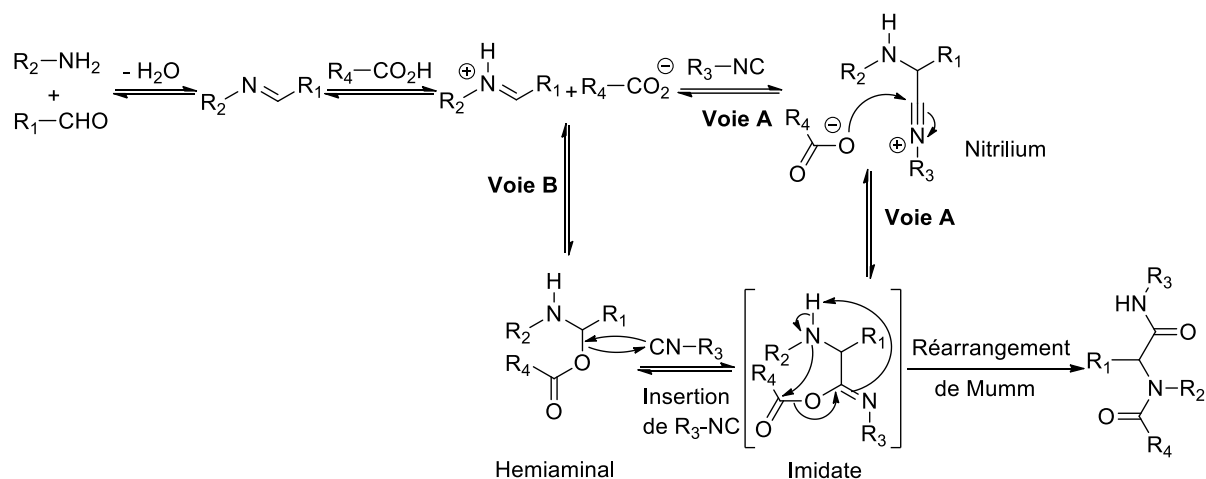


Schéma I.42

Une étude théorique du mécanisme de la réaction d'Ugi a été proposée récemment par El Kaïm, Grimaud et Fleurat-Lessard.⁶² Les calculs DFT montrent que seule la voie A est observée.

Cet imidate intermédiaire a pu être observé dans quelques cas. Le groupe de Marcaccini a pu séparer l'imidate utilisant l'acide *ortho*-formylbenzoïque comme produit de départ dans la réaction d'Ugi. Ensuite, par un traitement acide le produit d'Ugi est alors formé (Schéma I.43).⁶³

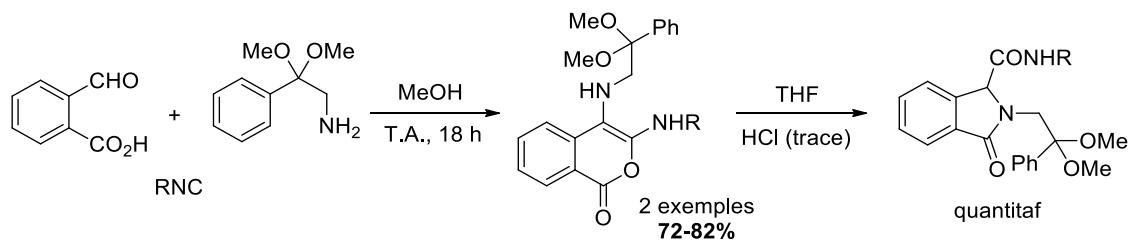


Schéma I.43

⁶² Chéron, N.; Ramozzi, R.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1361-1366.

⁶³ Faggi, C.; Garca-Valverde, M.; Marcaccini, S.; Menchi, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 788-791.

Beaucoup d'efforts ont été faits ces dernières années sur la mise au point de variantes de cette réaction pour étendre le champ d'application de ces réactions et la diversité des structures accessibles.

1.1) Variations autour de la réaction d'Ugi

1.1) 1. Utilisation de réactifs bi-fonctionnels

Les céto-acides,⁶⁴ aminoacides⁶⁵ ou aminoaldéhydes⁶⁶ constituent une grande variété de composés bi-fonctionnels. Ces dernières peuvent être utilisées dans les réactions d'Ugi pour aboutir à la formation des lactames différemment fonctionnalisées. La synthèse des β -lactames bicycliques à partir des β -aminoacides cycliques a ainsi été réalisée (Schéma I.44).⁶⁷

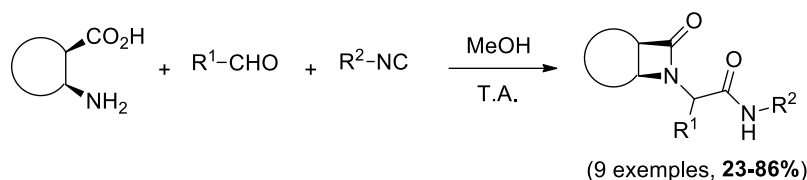


Schéma I.44

1.1) 2. Variation autour de l'isonitrile

La préparation d'oxazoles poly-fonctionnalisés à partir d'isocynoacétamides⁶⁸ a été réalisée par l'équipe de Zhu avec de bons rendements (65-92%). Lors de cette réaction un α -amidoisonitrilium se forme par addition de l'isocynoacétamide sur l'imine, après l'énolisation de l'amide cet intermédiaire cyclise (Schéma I.45).⁶⁹

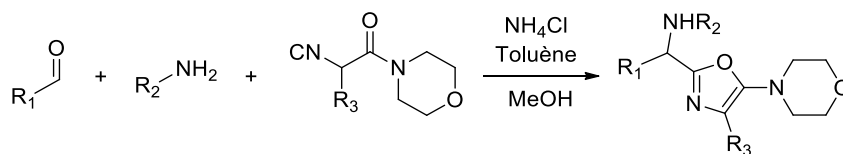


Schéma I.45

⁶⁴ (a) Hanush-Compa, C.; Ugi, I. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2725-2728. (b) Short, K. M.; Mjalli, A. M. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 359-362.

⁶⁵ Dömling, A.; Starnecker, M.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 2238-2239

⁶⁶ Maison, W.; Lützen, A.; Kosten, M.; Schlemminger, I.; Westerhoff, O.; Saak, W.; Martens, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1867-1871.

⁶⁷ Gedey, S.; Van der Eycken, J.; Fülöp, F. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1967-1969.

⁶⁸ (a) Janvier, P.; Sun, X.; Bienaymé, H.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2560-2567. (b) Bonne, D.; Dekhane, M.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 2485-2488.

⁶⁹ Sun, X.; Janvier, P.; Zhao, G.; Bienaymé, H.; Zhu, J. *J. Org. Lett.* **2001**, 3, 877.

Parmi les partenaires de la réaction d'Ugi (ou de Passerini), l'isonitrile pose souvent le plus de problème en terme de diversité. Peu d'isonitriles sont commercialement disponibles et la transformation de l'amide finale n'est pas toujours facile. Armstrong^{70,71} a proposé une approche originale exploitant le 1-isocyanocyclohexène. Cet isonitrile donne un produit d'Ugi qui en présence d'acide forme très facilement une münchnone. Cette dernière peut réagir avec différents nucléophiles pour former des produits de cycloaddition (2,3) (Schéma I.46).

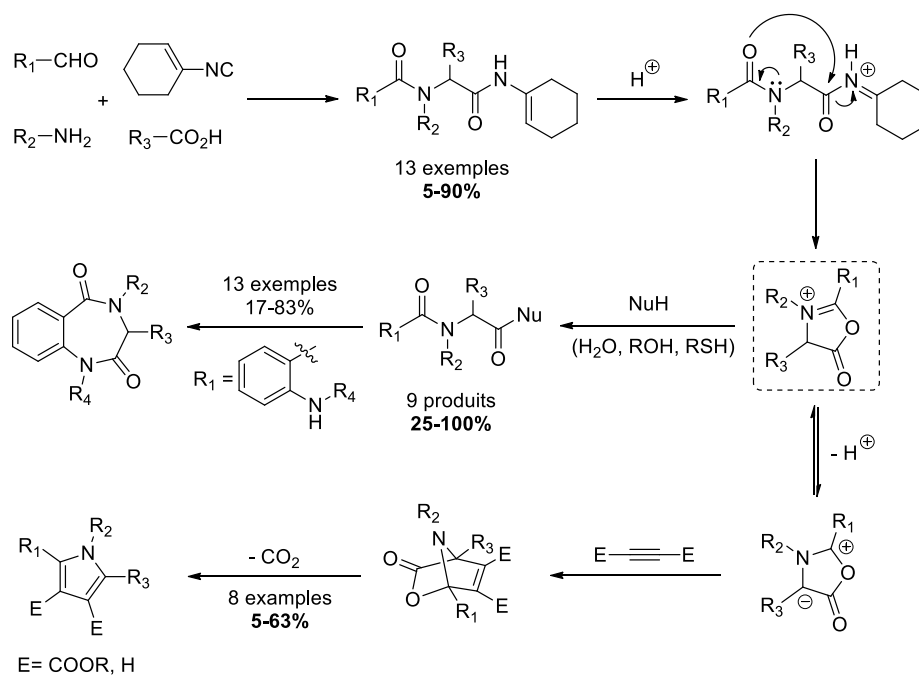


Schéma I.46

Au-delà de -30°C cet isonitrile est notamment peu stable et donc difficile à préparer. Ugi a proposé une autre stratégie, exploitant le (β-isocianoéthyl)-alkylcarbonates. En milieu basique, après couplage d'Ugi, l'amide cyclise sur l'ester de carbonate. Cette étape est suivie par l'attaque d'un nucléophile avec l'élimination de 4,4-diméthyl-2-oxazoline-2-one pour former le dérivé d'acides α-aminés *N*-acylés désiré (Schéma I.47).⁷²

⁷⁰ Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2574.

⁷¹ Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8935.

⁷² Lindhorst, T.; Bock, H.; Ugi, I. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7411.

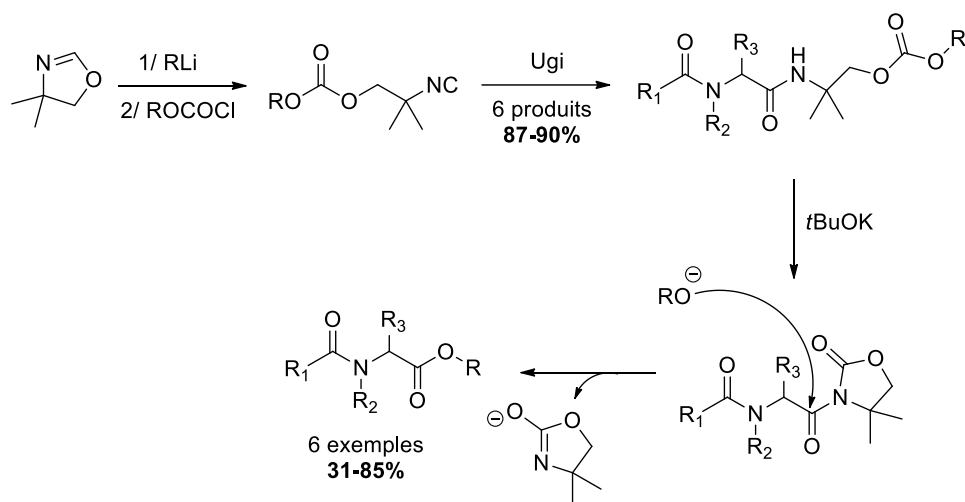


Schéma I.47

1.1) 3. Variation autour de l'amine

Ugi a remplacé l'amine primaire dans son couplage par une amine secondaire. Le réarrangement de Mumm de type 1,4 ne pouvant plus avoir lieu dans ce cas, le transfert d'acyle se réalise sur l'atome d'azote de l'isonitrile (Mumm 1,3) pour former des α,α' -diacylimides (Schéma I.48).⁷³

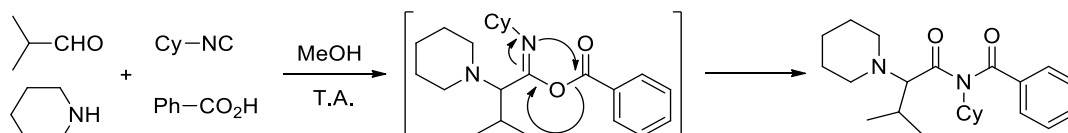


Schéma I.48

L'emploi d'une diamine secondaire comme la pipérazine a été aussi proposé par le groupe de Tron dans la réaction d'Ugi. Dans ce cas, un transfert d'acyle sur l'atome d'azote distal de la diamine est observé (Schéma I.49).⁷⁴

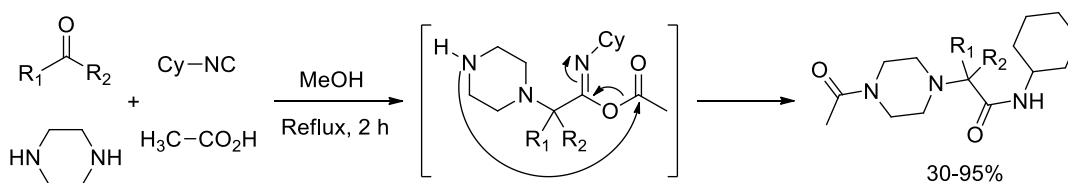


Schéma I.49

⁷³ Ugi, I.; Steinbrücker, C. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2802-2814.

⁷⁴ Giovenzana, G.; Tron, G.; Paola, D. D.; Menegotto, I.; Pirali, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *118*, 1099-1102.

Plusieurs recherches ont été faites avec l'ammoniac comme partenaire amine dans cette réaction.⁷⁵ Le produit de couplage désiré est souvent obtenu avec des rendements modestes accompagné de nombreux sous produits comme le produit de couplage à six composants obtenu dans l'étude (Schéma I.50).

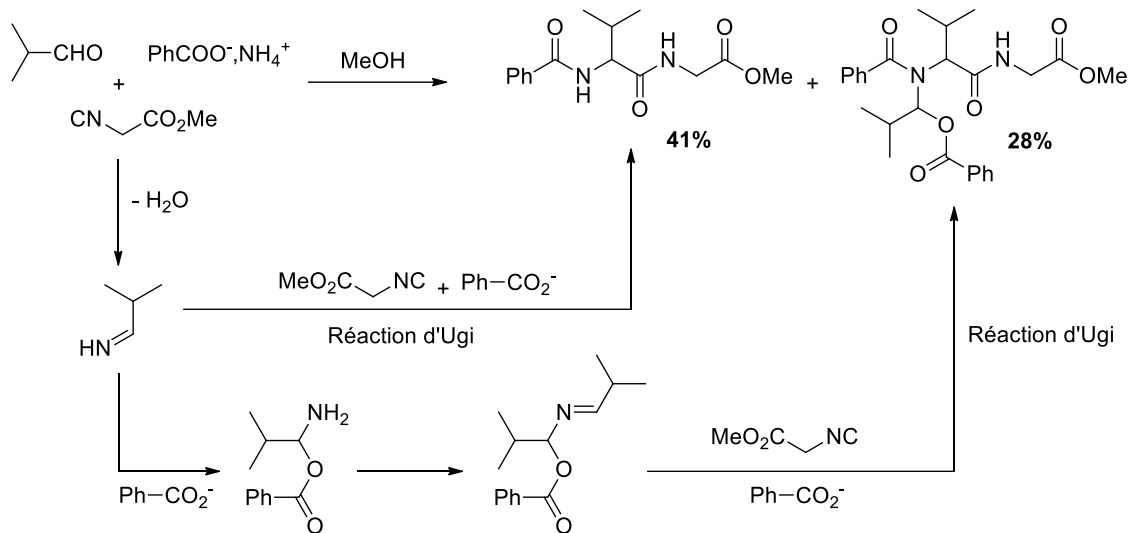


Schéma I.50

En 2010, notre groupe⁷⁶ a proposé des conditions permettant d'obtenir le produit désiré de ce couplage avec de bon rendement. Un excès d'ammoniac en chauffant le milieu au micro-onde permet d'éviter le dégazage de l'ammoniac et les doubles additions d'aldéhydes (Schéma I.51).

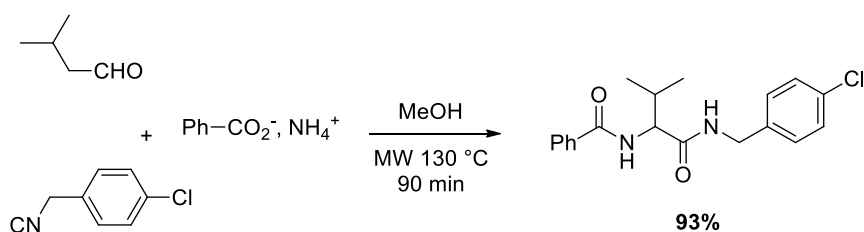


Schéma I.51

D'autres équivalents d'amines, tels que les hydrazines et hydrazides,⁷⁷ ou les hydroxylamines et oximes⁷⁸ également les hydrazones⁷⁹ et les urées⁸⁰ peuvent être impliqués dans la réaction conduisant à la formation de l'adduit d'Ugi correspondant (Schéma I.52).

⁷⁵ (a) Floyd, C. D.; Harnett, L. A.; Miller, A.; Patel, S.; Saroglou, L.; Whittaker, M. *Synlett* **1998**, 637-653. (b) Kazmaier, U.; Hebach, C. *Synlett* **2003**, 1591-1594. (c) Pick, R.; Bauer, M.; Kazmaier, U.; Hebach, C. *Synlett* **2005**, 757-760. (d) Thompson, M. J.; Chen, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7084-7093.

⁷⁶ El Kaïm, L.; Gizzi, M.; Grimaud, L. *Synlett*, **2010**, 1771-1774.

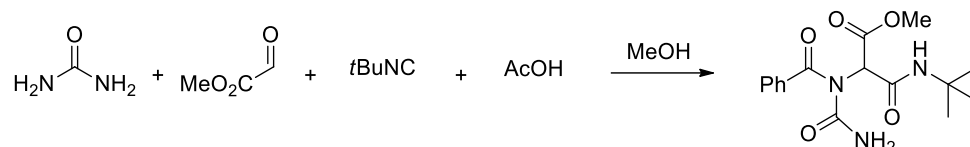


Schéma I.52

1.1) 4. Variation autour de l'acide

Depuis la découverte du couplage d'Ugi, de nombreuses études ont été effectuées sur la substitution du partenaire acide. La possibilité d'employer l'acide thiocarboxylique comme partenaire acide, suggérée par Ugi⁸¹, a été décrite par le groupe de Dömling pour la première fois. Dans ce cas, un mécanisme similaire avec un réarrangement de Mumm permet de former des thioamides finaux (Schéma I.53).

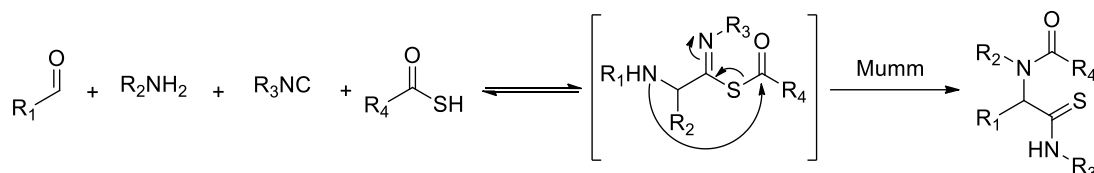


Schéma I.53

Le couplage d'Ugi peut être aussi catalysé par des acides minéraux en solution dans l'eau conduisant à la formation des α -hydroxycarboxamides (Schéma I.54).⁸²

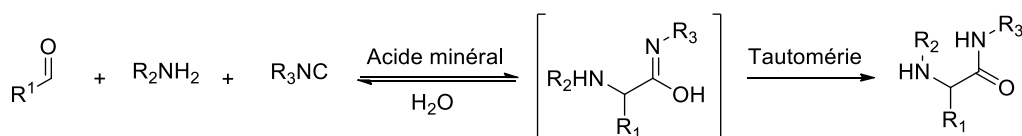


Schéma I.54

Les acides cyaniques et thiocyaniques peuvent être utilisés dans des couplages de type Ugi. Leur utilisation permet la formation d'aminohydantoïnes ou de thiohydantoïnes avec un mécanisme

⁷⁷ (a) Ugi, I.; Bodesheim, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 666, 61-64. (b) Zinner, G.; Kliegel, W. *Arch. Pharm.* **1966**, 299, 746-756. (c) Zinner, G.; Bock, W. *Arch. Pharm.* **1973**, 306, 94-96. (d) Krasavin, M.; Bushkova, E.; Parchinsky, V.; Shumsky, A. *Synthesis* **2010**, 933-942.

⁷⁸ Ugi, I. *Isonitrile Chemistry*; Academic Press, New York - London, **1971**; Vol. 20.

⁷⁹ Dos Santos, A.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Ronsseray, C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 1310-1314

⁸⁰ Zychlinski, S.; Ugi, I. *Heterocycles* **1998**, 49, 29-32.

⁸¹ Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, 1, 8-20.

⁸² (a) Opitz, G.; Mer, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 652, 163-175. (b) Mcfarland, J. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2179-2181. (c) Kreutzkamp, N.; Lämmerhirt, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 372-373. (d) Weber, L. *Drug Disc. Today* **1998**, 3, 379-385.

sensiblement différent de celui observé dans les réactions impliquant des acides carboxyliques (Schéma I.55).⁸³

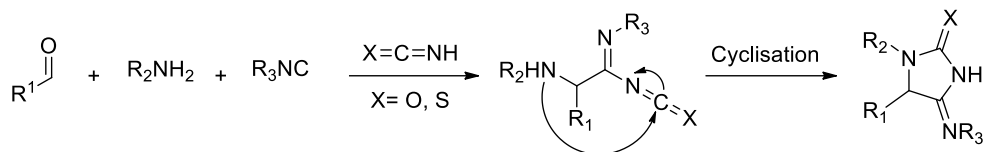


Schéma I.55

L'utilisation de l'acide hydrazoïque⁸⁴ aboutit à la formation de tétrazoles par une électrocyclisation [1,5] finale à la place du réarrangement de Mumm. Cette réaction a par exemple été utilisée dans une synthèse de tétrazoylisoindolinones décrite par le groupe de Marcaccini en 2008 (Schéma I.56).⁸⁵ L'acide hydrazoïque est généré *in situ* dans le méthanol à partir d'azoture de triméthylsilyle TMSN₃ pour des raisons de sécurité.

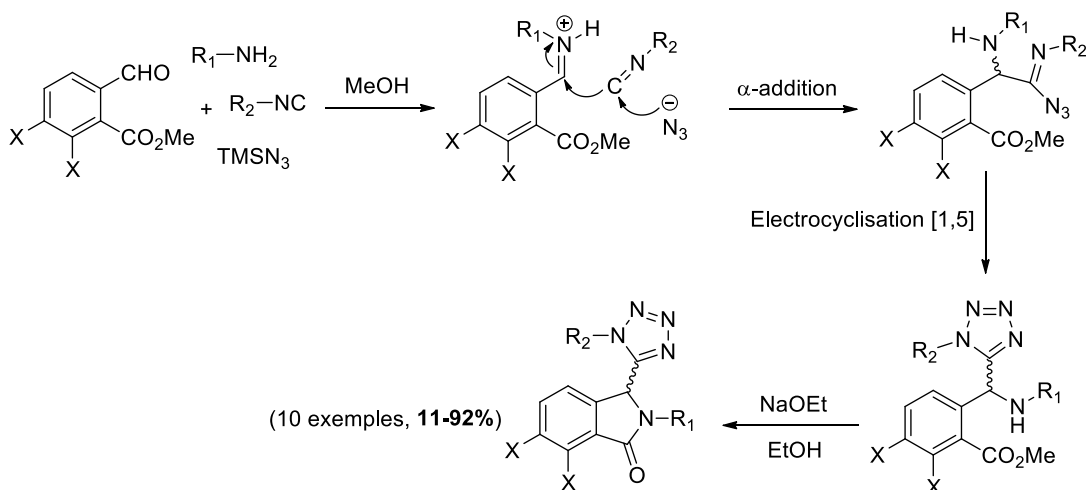


Schéma I.56

En 2005, une autre variante acide a été mise au point par Grimaud et El Kaïm⁸⁶ en montrant qu'un phénol déficient en électron comme l'*o*-nitrophénol est susceptible d'employer avec succès dans la réaction d'Ugi, dans ce cas un réarrangement de Smiles a lieu (Schéma I.57).

⁸³ Ugi, I.; Rosendahl, F.; Bodesheim, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 666, 54-61.

⁸⁴ (a) Ugi, I. *Angew. Chem.* **1960**, 72, 639. (b) Ugi, I.; Steinbrücker, C. *C. Chem. Ber.* **1961**, 94, 734-742. (c) Opitz, G.; Griesinger, A.; Schubert, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 665, 91-101. (d) Neidlein, R. *Arch. Pharm.* **1965**, 298, 491-497. (e) Bienaymé, H.; Bouzid, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2735-2738. (f) Nixey, T.; Kelly, M.; Semin, D.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3681. (g) Achatz, S.; Dömling, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 6360.

⁸⁵ Marcos, C. F.; Marcaccini, S.; Menchi, G.; Pepino, R.; Torroba, T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 149.

⁸⁶ (a) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7961. (b) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Gizolme, M.; Oble, J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4019. (c) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Gizolme, M.; Oble, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4169. Revue récente : El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 35, 7749-7762.

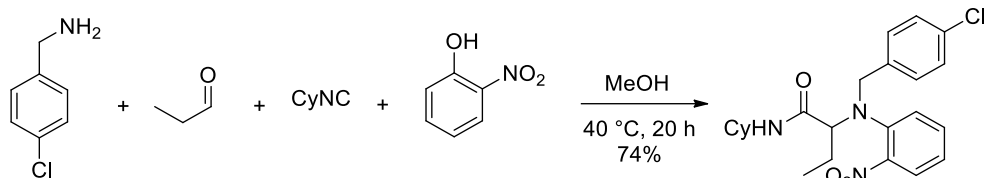


Schéma I.57

1.2) Post-condensations d'adduits d'Ugi

La réaction d'Ugi a été utilisée de manière extensive dans des séquences de deux étapes impliquant une réaction d'Ugi suivie d'une cyclisation impliquant des fonctionnalités judicieusement introduites sur les partenaires de départ. De très nombreux exemples sont décrits dans la littérature (formation de bibliothèques dans l'industrie pharmaceutique), nous ne ferons qu'une sélection parmi tous ces exemples.

1.2) 1. Condensations

Les réactions de condensations d'adduits d'Ugi ont été les études les plus documentées. En 1999, le groupe de Marcaccini a présenté une synthèse de pyrroles par une séquence Ugi/Knoevenagel utilisant l'acide cyanoacétique et de chlorhydrate de phénacylamine comme produits de départ (Schéma I.58).⁸⁷

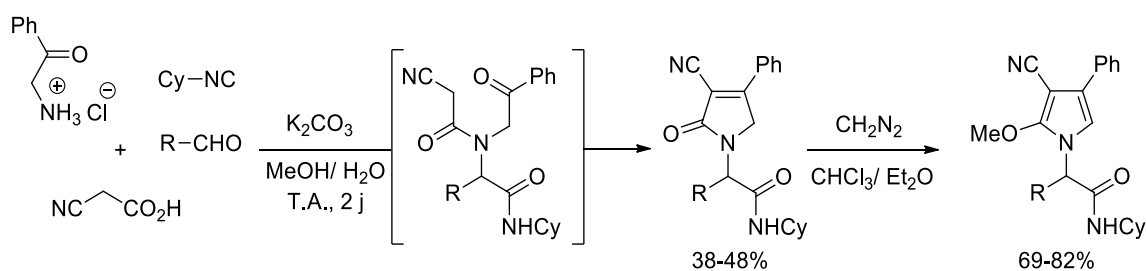


Schéma I.58

En partant cette fois d'acides maloniques ou tosylacétiques et d'*O*-acylanilines comme partenaires de la réaction d'Ugi des quinolin-2-(1*H*)-ones sont préparés après traitement basique (Schéma I.59).⁸⁸

⁸⁷ Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R.; Torroba, T. *Heterocycles* **1999**, *50*, 463-467.

⁸⁸ Marcaccini, S.; Pepino, R.; Pozo, M. C.; Basurto, S.; García-Valverde, M.; Torroba, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3999-4001.

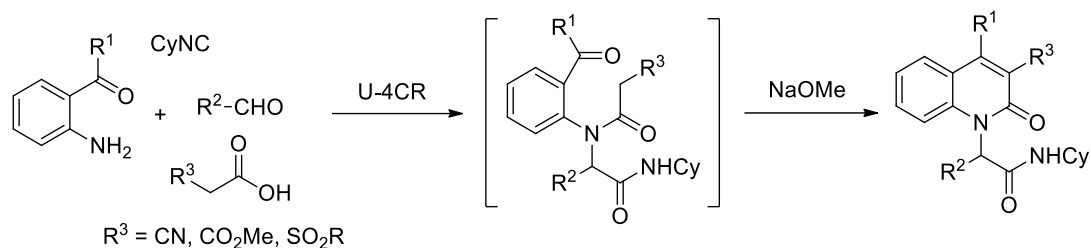


Schéma I.59

En 2007, l'équipe d'El Kaïm a décrit un tandem Ugi/Pictet-Spengler obtenant des dérivés 2,5-dicétopipérazines à squelette tricyclique (Schéma I.60),⁸⁹ Le groupe de Dömling⁹⁰ ainsi que l'équipe de Orru⁹¹ ont exploité aussi de telles séquences dans des synthèses d'alcaloïdes polycycliques.

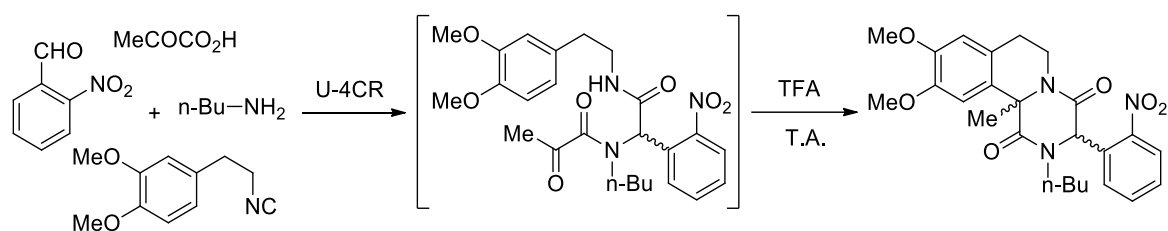


Schéma I.60

En 2004, une synthèse de pyrrolidinones différemment substituées *via* une séquence Ugi/Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) a été décrite par l'équipe de Dömling. Le phosphonate nécessaire au couplage est introduit sur le partenaire acide de départ (Schéma I.61).⁹²

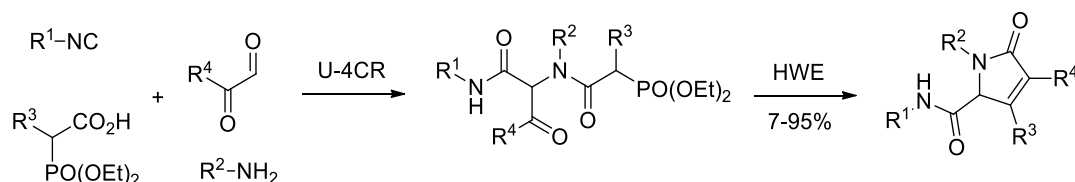


Schéma I.61

Différentes synthèses de composés hétérocycliques azotés ont été proposées par l'équipe de Hulme (méthode UDC : Ugi, D-Boc, cyclisation). Des dihydroquinoxalinones⁹³, des benzimidazoles⁹⁴,

⁸⁹ El Kaïm, L.; Gageat, M.; Gaultier, L.; Grimaud, L. *Synlett* **2007**, 3, 500-502.

⁹⁰ (a) Liu, H.; Dömling, A. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6895-6898. (b) Wang, W.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 770-772. (c) Sinha, M. K.; Khoury, K.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Chem.—Eur. J.* **2013**, 19, 8048-8052.

⁹¹ Znabet, A.; Zonneveld, J.; Janssen, E.; de Kanter, F.J.J.; Helliwell, M.; Turner, N.J.; Ruijter, E.; Orru, R.V.A. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7706-7708.

⁹² Beck, B.; Picard, A.; Herdtweck, E. Dömling, A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 39-42.

⁹³ Hulme, C.; Cherrier, M.-P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5295-5299.

⁹⁴ Tempest, P.; Ma, V.; Thomas, S.; Hua, Z.; Kelly, M. G.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4959-4962.

des quinoxalinones⁹⁵ ou des cétopipérazines ont été préparés par un choix judicieux d'un groupement amino-Boc dans un des partenaires de départ (Schéma I.62). La synthèse d'imidazolines⁹⁶ et cétopipérazines⁹⁷ a été effectuée aussi par le groupe de Hulme en exploitant cette méthode sur support solide à fin de simplifier les purifications.

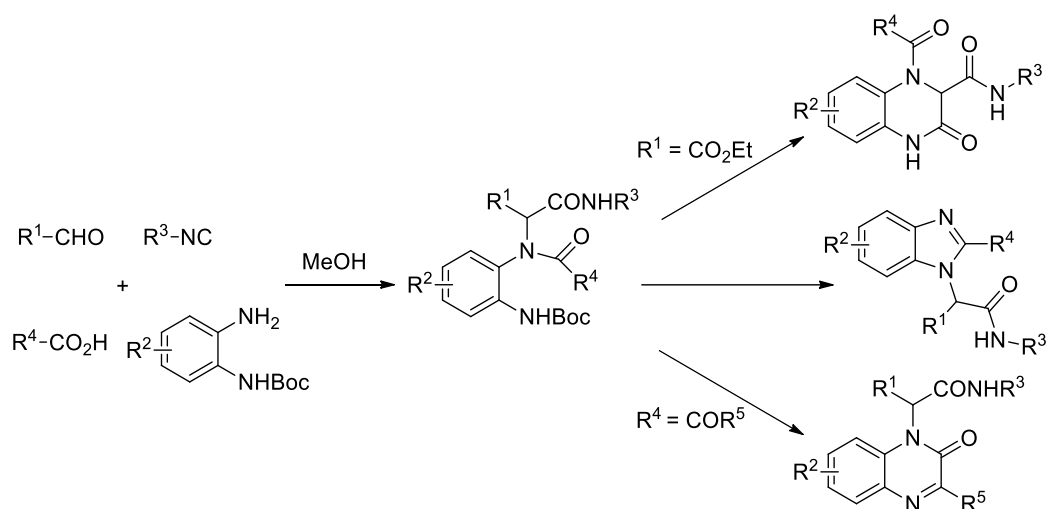
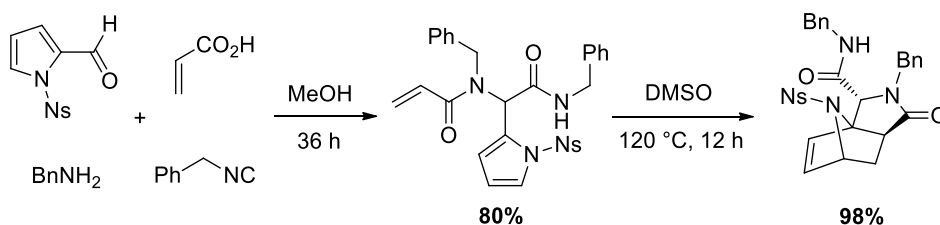


Schéma I.62

1.2) 2. Cycloadditions

- Réaction de Diels-Alder

Wright⁹⁸ et Paulvannan⁹⁹ ont décrit l'introduction de dérivés du furane comme diène dans des tandems Ugi/Diels-Alder. L'utilisation de dérivés du pyrrole dans des tandems Ugi/Diels-Alder a été aussi proposée par Paulvannan conduisant à la synthèse des hétérocycles azotés tricycliques avec de bons rendements et une bonne diastéréosélectivité (Schéma I.63).¹⁰⁰



⁹⁵ Nixey, T.; Tempest, P.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1637-1639.

⁹⁶ Hulme, C.; Ma, L.; Romano, J.; Morrissette, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7925-7928.

⁹⁷ Hulme, C.; Peng, J.; Louridas, B.; Menard, P.; Krolkowski, P.; Kumar, N. V. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8047-8050.

⁹⁸ Wright, D. L.; Robotham, C. V.; Aboud, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 943-946.

⁹⁹ (a) Paulvannan, K.; Jacobs, J.W. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7433-7440. (b) Paulvannan, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1851-1854.

¹⁰⁰ Paulvannan, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1207-1214.

Schéma I.63

• Cycloadditions [2+2] et [3+2]

L'équipe d'Akritopoulou-Zanze a notamment réalisé les cycloadditions de genre [2+2] et [3+2] sur des produits d'Ugi. Un dérivé de triazole a été synthétisé par une cycloaddition intramoléculaire d'Ugi obtenu en employant de la propargylamine et d'un acide carboxylique contenant une fonction azide en position α (Schéma I.64).¹⁰¹

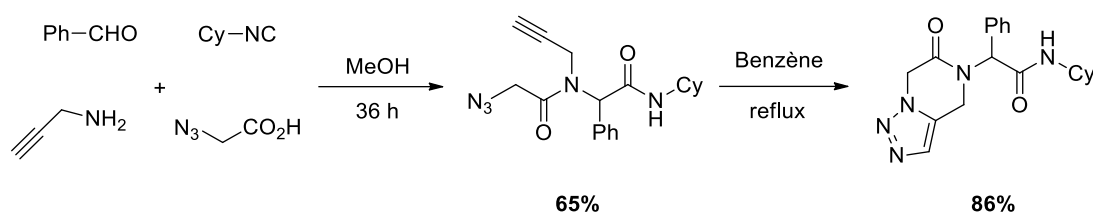


Schéma I.64

Un tandem Ugi/photocycloaddition entre alcène et une énone a été décrit par le même groupe (Schéma I.65).¹⁰²

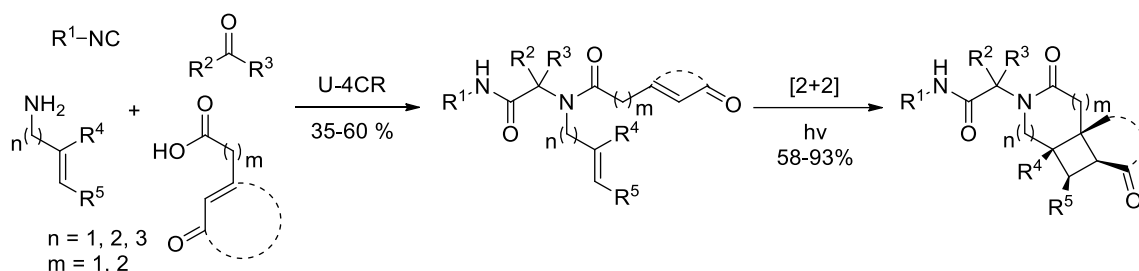


Schéma I.65

1.2) 3. Couplages organométalliques

• Couplage de Heck

La synthèse de diverses isoquinolines a été réalisée par un tandem Ugi/Heck. L'étape organométallique implique un résidu allyl introduit à partir de l'allylamine tandis qu'un iodo

¹⁰¹ Akritopoulou-Zanze, I.; Gracias, V.; Djuric, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8439-8441.

¹⁰² Akritopoulou-Zanze, I.; Whitehead, A.; Waters, J.; Henry, R.; Djuric, S. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1299-1302.

aromatique est choisi comme partenaire aldéhyde ou acide. Une isomérisation de la double liaison est observée dans les deux cas (Schéma I.68).¹⁰³

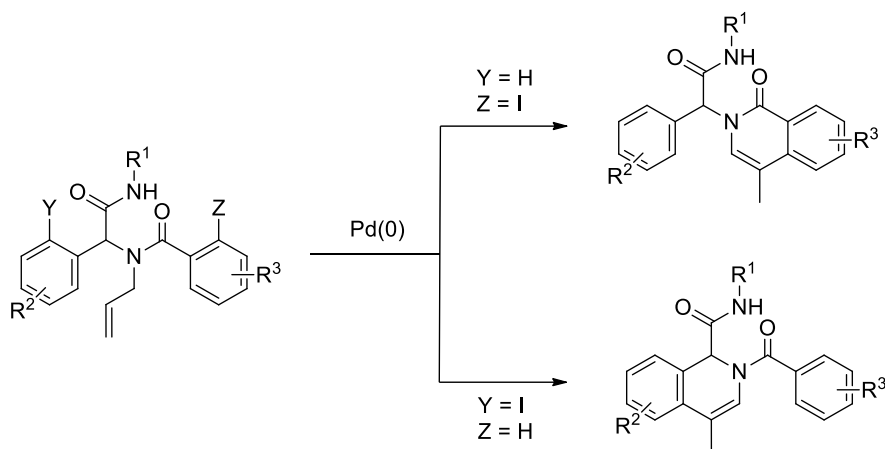


Schéma I.68

Des cascades Ugi/Heck ont aussi été proposées par les groupes de Gracias¹⁰⁴ et Fukuyama^{105,106}. Le dernier la plus particulière exploitée dans différentes synthèses totales.

Une structure hétérocyclique complexe a été préparée par combinaison du couplage de Heck avec une ouverture d'aminocyclopropane catalysée au palladium. L'adduit d'Ugi de départ est obtenu par l'utilisation de l'*o*-iodobenzaldéhyde, la cyclopropylamine et de l'acide *o*-iodobenzoïque (Schéma I.69).¹⁰⁷

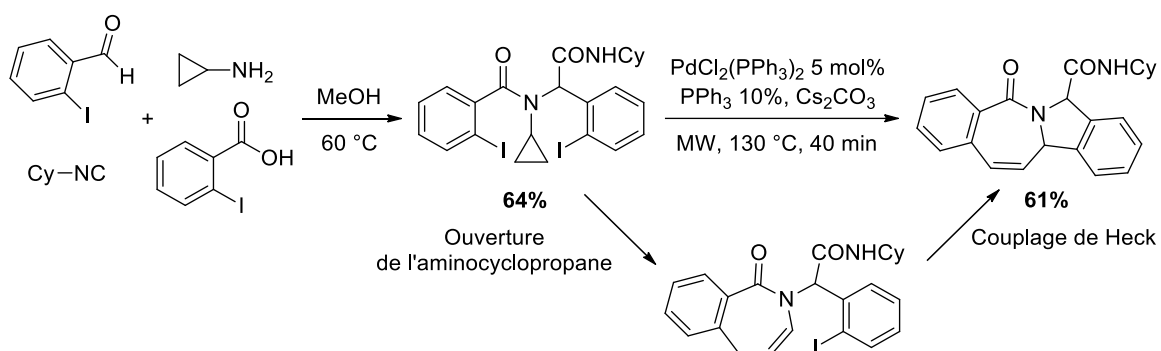


Schéma I.69

¹⁰³ Xiang, Z.; Luo, T.; Lu, K.; Cui, J.; Shi, X.; Fathi, R.; Chen, J.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3155-3158.

¹⁰⁴ Gracias, V.; Moore, J. D.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 417-420.

¹⁰⁵ Mori, K.; Rikimaru, K.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3095.

¹⁰⁶ Endo, A.; Yanagisawa, A.; Abe, M.; Tohma, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6552-6554.

¹⁰⁷ Dos Santos, A.; El Kaim, L.; Grimaud, L.; Ramozzi, R. *Synlett*, **2012**, 438-442.

• Réaction de métathèse

Avec l'apparition de différents systèmes catalytiques efficaces, la réaction de métathèse cyclisante (RCM) est devenue une méthode puissante dans la synthèse organique moderne. Plusieurs études ont exploité l'emploi du tandem Ugi/Métathèse.¹⁰⁸

Des produits particulièrement complexes ont été obtenus par l'équipe de Schreiber en utilisant une cascade impliquant une réaction de Diels-Alder du furane suivie d'une alkylation et d'une réaction de métathèse (Schéma I.70).¹⁰⁹

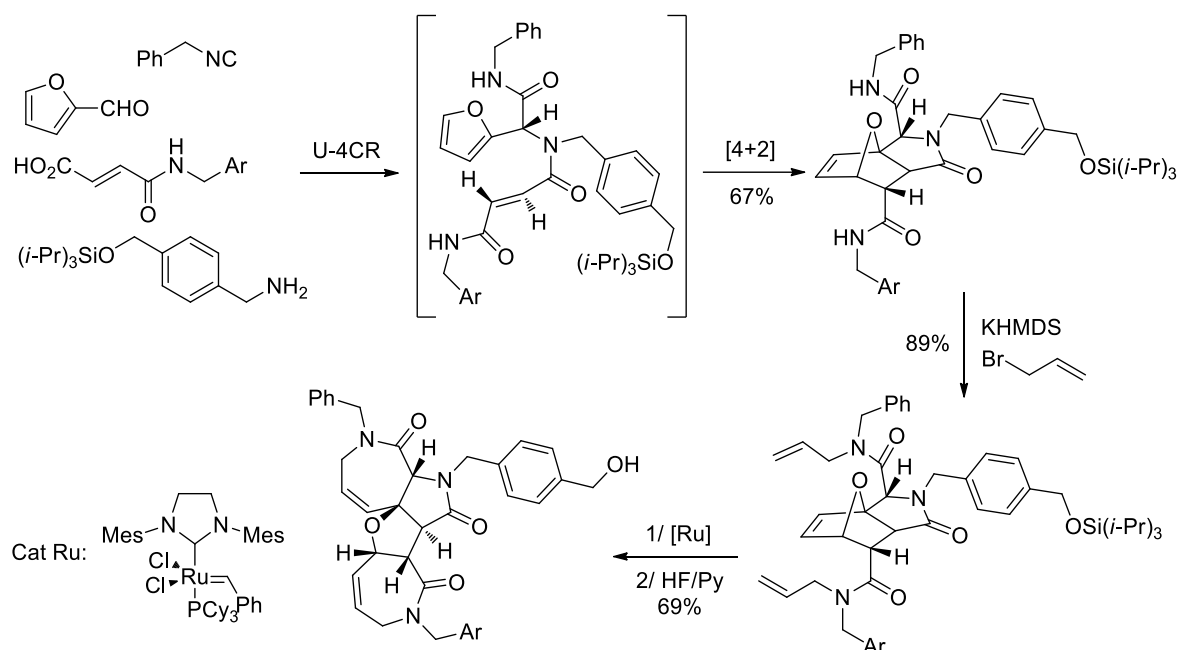
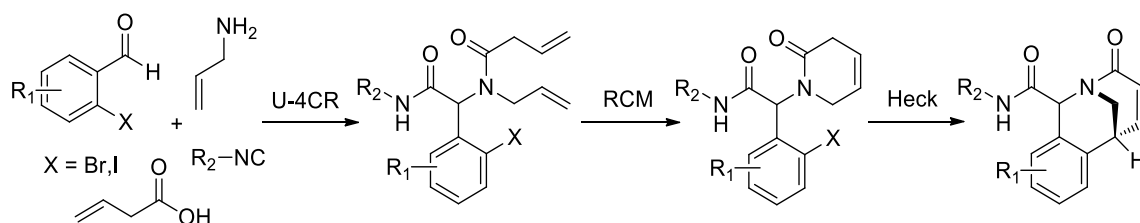


Schéma I.70

Une nouvelle synthèse de lactames bicycliques a été suggérée par l'équipe de Judd en employant une cascade Ugi/Métathèse/Heck (Schéma I.71).¹¹⁰



¹⁰⁸ (a) Banfi, L.; Basso, A.; Guanti, G.; Riva, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7655. (b) Beck, B.; Larbig, G.; Mejat, B.; Magnin-Lachaux, M.; Picard, A.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1047. (c) Hebach, C.; Kazmaier, U. *Chem. Commun.* **2003**, 596. (f) Piseopio, A. D.; Miller, J. F.; Koch, K. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8189. (d) Oikawa, M.; Naito, S.; Sasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4763.

¹⁰⁹ Lee, D.; Sello, J. K.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 709.

¹¹⁰ Ribelin, T. P.; Judd, A. S.; Akritopoulou-Zanze, I.; Henry, R. F.; Cross, J. L.; Whittern, D. N.; Djuric, S. W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5119-5122.

Schéma I.71

• Réactions d'arylations

La fonctionnalisation des adduits d'Ugi formés par des voies métallocatalysées a été développée par l'équipe de Zhu utilisant plusieurs moyens et incorporant de noyaux aromatiques ortho-iodés dans le couplage d'Ugi. Pour contrôler la chimiosélectivité de la réaction divers métaux et ligands ont été introduits. Dans le premier cas où $n = 1$,¹¹¹ des 1,4-benzodiazépine-2,5-diones et ses dérivés tétra-cycliques ont été synthétisés en présence de l'iodure de cuivre et/ou le palladium. Dans l'autre cas où $n = 0$,¹¹² des benzoxazoles sont obtenus en présence de Cu(I) *via* une arylation intramoléculaire, ensuite le traitement de ces composés en présence du palladium permet la synthèse des benzoxazolyloindolinones par le biais d'une C-arylation (Schéma I.66).

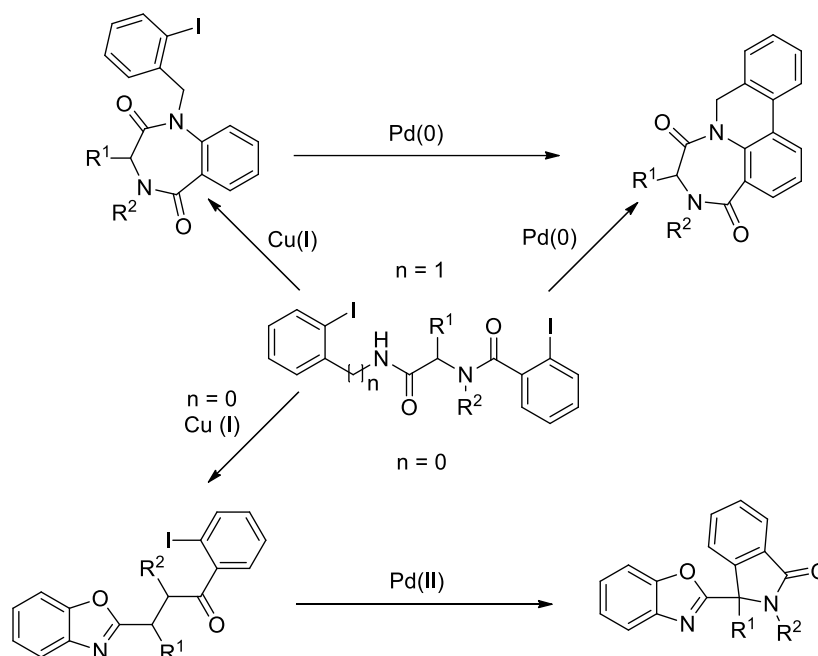


Schéma I.66

Le paramètre essentiel qui a l'impact sur la stéro- et la régiosélectivité de la réaction est la sélection du ligand porté par le palladium au cours de cycle catalytique. En effet, des dérivés de quinoxalinones (XPhos) et d'oxindoles (BINAP) ont été synthétisés par une recherche sur l'influence du ligand dans les post-condensations pallado-catalysées (Schéma I.67).¹¹³

¹¹¹ (a) Cuny, G.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14475-14484. (b) Salcedo, A.; Neuville, L.; Rondot, C.; Retailleau, P.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 857-860.

¹¹² Salcedo, A.; Neuville, L.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3600-3603.

¹¹³ Erb, W.; Neuville, L.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3109-3115.

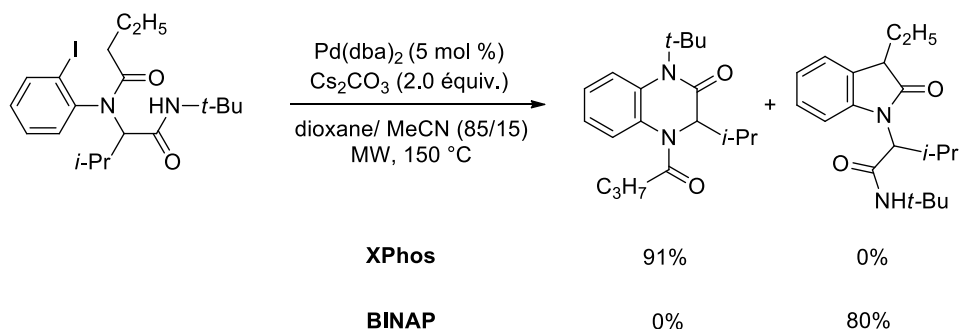


Schéma I.67

2. La réaction de Passerini (P-3CR)

Les isonitriles sont des espèces nucléophiles modérés, si ils réagissent directement sur des chlorures d'acides, leur réactions avec des aldéhydes nécessitent une activation électrophile de ces derniers.

En 1921, Passerini¹¹⁴ est le premier qui a avoir profité de cette réactivité mettant en jeu trois composés, un isonitrile, un aldéhyde (ou une cétone) et un acide carboxylique. Cette réaction a permis la formation d' α -acyloxy-carboxamides (Schéma I.73). Elle a lieu dans des solvants aprotiques et peu polaires à forte concentration et elle est réalisée à température ambiante. Quelques réactions observées néanmoins sans solvant.

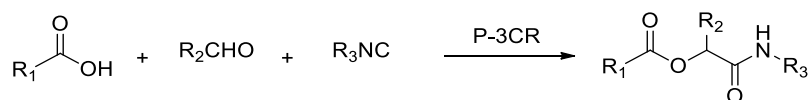


Schéma I.73

Le mécanisme de cette réaction a été suggéré par Ugi¹¹⁵ en 1961, en reposant sur des remarques empiriques. L'utilisation de solvants apolaires accélérant ce couplage confirme le passage par un mécanisme non ionique (l'écriture d'intermédiaires chargés étant exclue). Récemment, Maeda et son équipe ont élaboré une étude théorique en proposant un mécanisme proche de celui décrit par Ugi (Schéma I.74).¹¹⁶ A travers une liaison hydrogène entre l'acide carboxylique et le carbonyle se forme un adduit dans la première étape. Ce dernier subit l'insertion de l'isonitrile *via* un état de transition cyclique (selon lequel des deux atomes d'oxygène de carboxylate intervient). Un réarrangement de

¹¹⁴ (a) Passerini, M.; Simone, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126-129. (b) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 181-189. (c) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1922**, *52*, 432-435. Revues récentes : (a) Banfi, L.; Riva, R. *Org. React.* **2005**, *65*, 1-140. (b) Kazemizadeh, A. R.; Ramazani, A. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 418-450.

¹¹⁵ Ugi, I.; Meyr, R. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2229-2233.

¹¹⁶ Maeda, S.; Komagawa, S.; Uchiyama, M.; Morokuma, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 644-649.

Mumm, un transfert intramoléculaire 1,4 d'acyle dans ce cas, termine le processus permettant la formation du produit final.

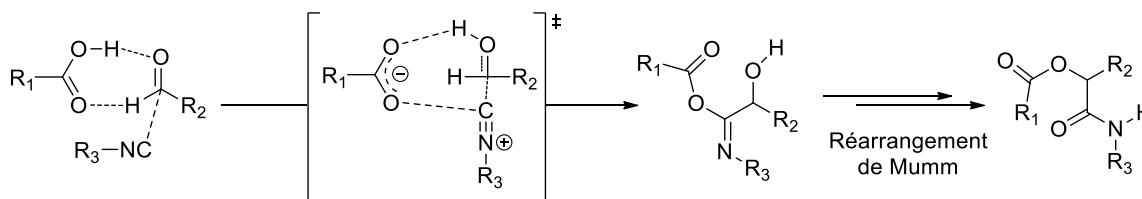


Schéma I.74

Le réarrangement de Mumm, décrit en 1910,¹¹⁷ est en fait un transfert 1,3 (O,N) d'un groupe acyle. Il permet la conversion d'un intermédiaire acyl imidate en amide (Schéma I.75).

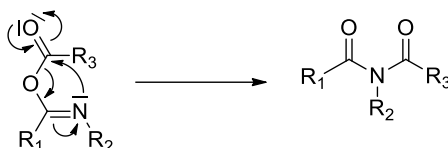


Schéma I.75

L'intervention de deux molécules d'acide carboxylique a été proposée par Maeda et *al.*. En effet, le transfert de protons au cours du réarrangement de Mumm est facilité par la deuxième molécule d'acide (Schéma I.76).

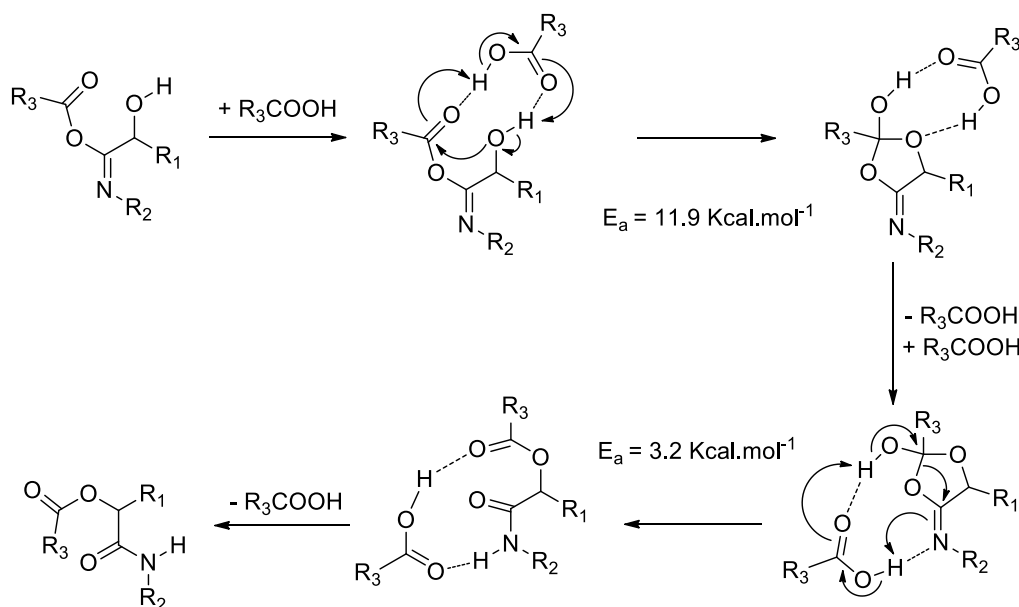


Schéma I.76

¹¹⁷ (a) Mumm, O. *Ber. Dstch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 886-893. (b) Mumm, O.; Hesse, H.; Volquartz, H. *Ber. Dstch. Chem. Ges.* **1915**, *48*, 379-391.

En 2012,¹¹⁸ l'équipe de Bousquet et Pelinski ont exploité une technique micro-onde pour obtenir ces adduits de Passerini très rapidement. La réaction est effectuée en moins d'une minute par irradiation micro-onde à des températures supérieures à 100 °C (Schéma I.77).

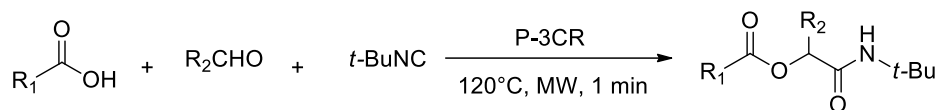


Schéma I.77

2.1) Variantes de la réaction de Passerini

2.1) 1. Acides

Des acides de différentes natures sont susceptibles de réagir avec succès dans la réaction de Passerini.

Des α -hydroxyamides sont préparés avec de bons rendements en impliquant divers acides minéraux¹¹⁹ tels que l'acide chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, nitrique et phosphorique en quantité stœchiométrique et en présence d'eau qui agit comme nucléophile. Ces derniers peuvent aussi être préparés en présence d'acides carboxyliques forts tels que les acides formique et trifluoroacétique. Le réarrangement irréversible de l'imidate en amide primaire est l'étape finale de la réaction (Schéma I.78).

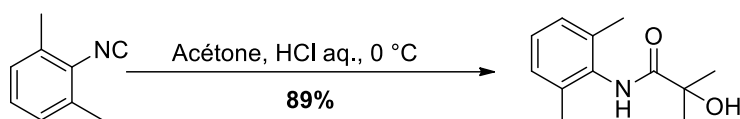


Schéma I.78

Des acides de Lewis utilisés en quantité stœchiométrique ou catalytique, ont aussi été exploités dans des couplages de Passerini. Un des exemples les plus intéressants concerne l'ajout du tétrachlorure de titane¹²⁰ en quantité stœchiométrique permettant la formation de complexes stables de chlorure d'imidoyle. Ces derniers sont ensuite hydrolysés pour conduire aux hydroxy amides (Schéma I.79).

¹¹⁸ Bousquet, T.; Jida, M.; Soueidan, M.; Deprez-Poulain, R.; Agbossou-Niedercorn, F.; Pelinski, L. *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 306-308.

¹¹⁹ Hagedorn, I.; Eholzer, U. *Chem. Ber.* 1965, *98*, 936.

¹²⁰ Carofiglio, T.; Floriani, C.; Chiesi-Villa, A.; Guastini, C. *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 4417. Carofiglio, T.; Floriani, C.; Chiesi-Villa, A.; Rizzoli, C. *Organometallics* **1991**, *10*, 1659. Carofiglio, T.; Cozzi, P.G.; Floriani, C.; Chiesi-Villa, A.; Rizzoli, C. *Organometallics* **1993**, *12*, 2726.

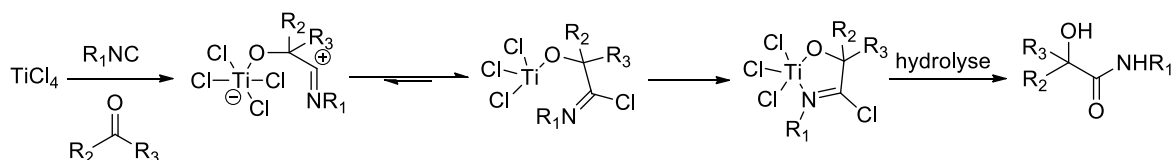


Schéma I.79

La synthèse de substances hétérocycliques actives sur le système nerveux central a été proposée par une variante intramoléculaire du couplage de Passerini.¹²¹ Des 4-(1-hydroxyalkyl)pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines ont été obtenues en faisant réagir le 1-(2-isocyanophényl)pyrrole (le pyrrole réagissant en position 2) avec des composés carbonylés en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Schéma I.50).

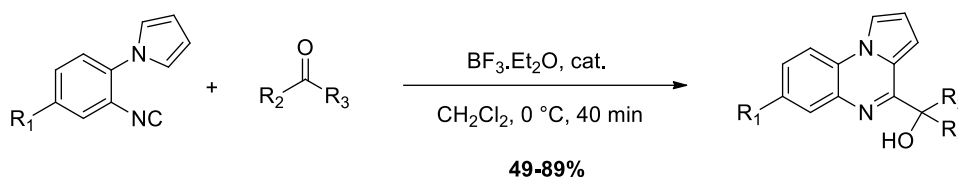


Schéma I.50

Une réaction secondaire intéressante aboutissant à la formation de 2,3-bis(alkylimino)oxétanes a lieu en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.¹²² Le deuxième équivalent d'isonitrile joue le rôle de nucléophile, des transformations ultérieures peuvent donner encore plus de valeur à cette réaction (Schéma I.51).

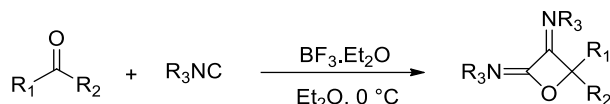


Schéma I.51

L'acide hydrazoïque (HN_3) et les ions azoture peuvent aussi être impliqués dans le couplage de Passerini en formant des α -hydroxytétrazoles.¹²³ Lorsque $\text{Al}(\text{N}_3)_3$ est la source d'azoture, des composés carbonylés d'habitude peu réactifs peuvent participer à ce couplage.¹²⁴ Néanmoins, le TMSN_3 reste la source d'azoture la moins dangereuse et la plus utilisée. Le déplacement des équilibres réactionnels est effectué par une électrocyclisation finale (Schéma I.52).

¹²¹ Kobayashi, K.; Matoba, T.; Susubu, I.; Takashi, M.; Morikawa, O.; Konishi, H. *Chem. Lett.* **1998**, 551.

¹²² (a) Saegusa, T.; Takaishi, N.; Fujii, H. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 3795. (b) Kabbe, H.J. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 1404. (c) Saegusa, T.; Takaishi, N.; Fujii, H. *Polymer Lett.* **1967**, *5*, 779.

¹²³ (a) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1924**, *54*, 529. (b) Müller, E.; Zeeh, B. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1966**, *696*, 72. (c) Müller, E.; Zeeh, B. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *715*, 47. (d) McFarland, J.W. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2179.

¹²⁴ (a) Ugi, I.; Meyr, R. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2229. (b) Hagedorn, I.; Eholzer, U. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 936.

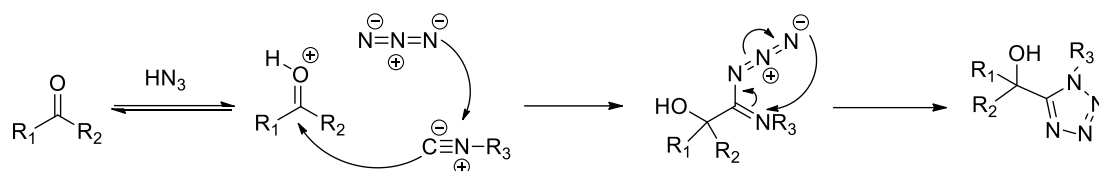


Schéma I.52

2.1) 2. Composés carbonylés

Les meilleurs partenaires pour le couplage de Passerini sont les aldéhydes aliphatiques et aromatiques tandis que les cétones nécessitent des temps de réaction plus longs. La réaction peut échouer à cause de l'encombrement stérique, et cela d'autant plus que l'isonitrile utilisé est aussi encombré.

En présence d'acides de Brønsted ou acides de Lewis, les acétals peuvent réagir dans des couplages de Passerini pour donner des α -alcoxyamides. La réaction entre le diméthylacétal du vératraldéhyde et différents isonitriles forment des adduits avec de bons rendements en présence d'acide trifluoroacétique.¹²⁵ Lorsque l'aldéhyde correspondant est utilisé, la réaction est impossible (Schéma I.53).

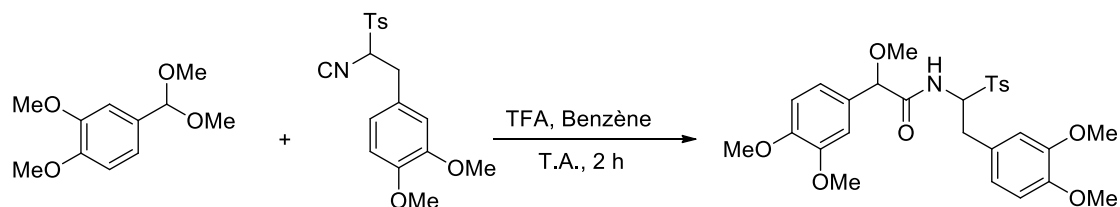


Schéma I.53

Le couplage de différents acétals, dérivés d'aldéhydes aliphatiques et aromatiques avec le cyclohexylisonitrile en présence de TiCl_4 ¹²⁶ peut être réalisé à des températures allant de -70 à -30°C avec de bons rendements (Schéma I.54).

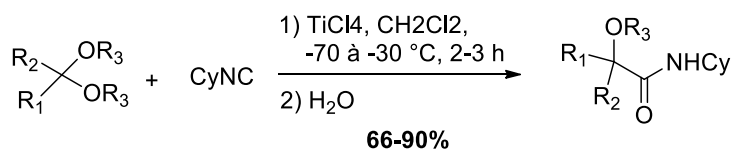


Schéma I.54

¹²⁵ Barrett, A.G.M.; Barton, D.H.R.; Falck, J.R.; Papaioannou, D.; Widdowson, D.A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1979**, 652.

¹²⁶ Mukaiyama, T.; Watanabe, K.; Shiono, M. *Chem. Lett.* **1974**, 1457.

L'emploi d'un alcool en tant que produit de départ est aussi possible si un oxydant doux est ajouté au milieu permettant la formation d'un carbonyle *in situ*.¹²⁷ L'acide *o*-iodoxybenzoïque, compatible avec les isonitriles, a donné d'excellents rendements (Schéma I.55).

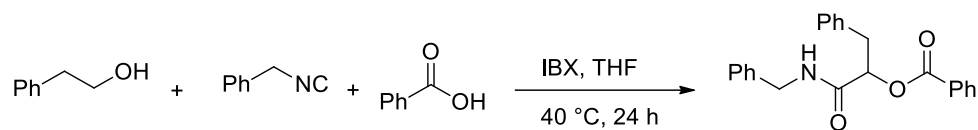


Schéma I.55

Un époxyde peut être impliqué dans une réaction multicomposant avec un isonitrile et un acide carboxylique.¹²⁸ Un dérivé carbonyle est obtenu par réarrangement de l'époxyde en présence d'un acide de Lewis. Ce dernier participe ensuite à une réaction de Passerini classique (Schéma I.56).

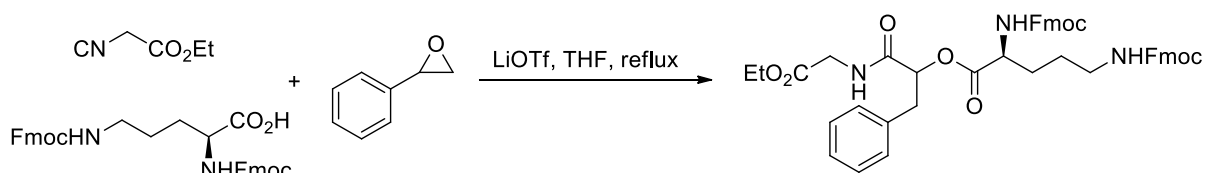


Schéma I.56

Une extension très originale de la réaction de Passerini exploitant l'addition d'un isonitrile sur un isocyanate a été proposée par Neidlein.¹²⁹ Des *N*-alkyl ou *N*-aryl *N*-*N'*-diacyloxamides sont formés dans une réaction qui se rapproche du couplage de Nef (Schéma I.57).

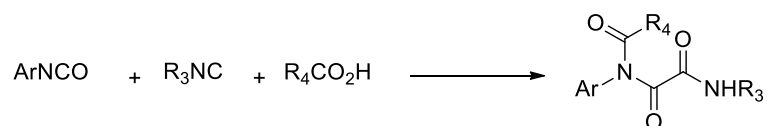


Schéma I.57

De manière similaire, l'obtention des dioxoamides¹³⁰ est réalisée par la réaction de cétènes avec un acide carboxylique et un isonitrile (Schéma I.58).

¹²⁷ Ngouansavanh, T.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3495.

¹²⁸ (a) Kern, O.T.; Motherwell, W.B. *Chem. Comm.* **2003**, 2988. (b) Kern, O.T.; Motherwell, W.B. *Chem. Comm.* **2005**, 1787.

¹²⁹ Neidlein, R. *Naturforsch* **1964**, *19*, 1159.

¹³⁰ (a) Ugi, I.; Rosendahl, F.K. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2233. (b) El Gomati, T.; Firl, J.; Ugi, I. *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 1603.

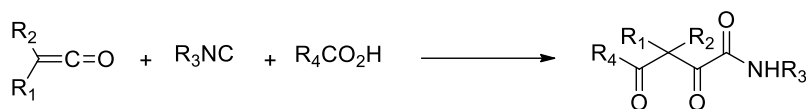


Schéma I.58

2.1) 3. Composés bifonctionnels

Lorsque le groupement carbonyle et la fonction acide sont sur la même molécule, des lactones peuvent être obtenus très facilement par couplage de Passerini. La taille du cycle dépend du nombre d'atomes séparant les deux fonctions (Schéma I.59).¹³¹

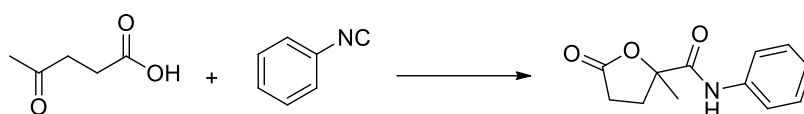


Schéma I.59

En 2008, Wessjohann et son équipe ont décrit l'obtention d'un depsipeptide macrocyclique grâce à l'emploi de l'isobutyraldéhyde, d'un diisonitrile et de l'acide itaconique comme partenaires réactionnels de la réaction de Passerini (Schéma I.60).¹³²

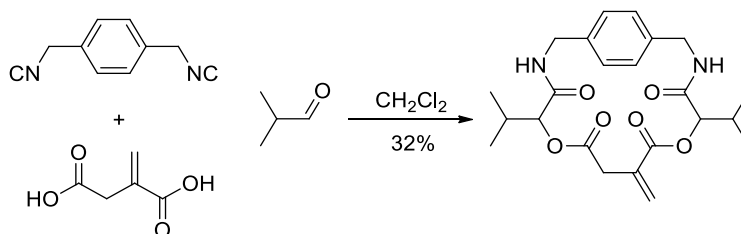


Schéma I.60

2.2) Réaction de Passerini énantiosélective

La réaction de Passerini a été le couplage multicomposant à base d'isonitrile à avoir été décrit de manière énantiosélective.¹³³

¹³¹ (a) Falck, J.R.; Manna, S. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 619. (b) Passerini, M.; Ragni, G. *Gazz. Chim. Ital.* **1931**, 61, 964. (c) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1923**, 53, 331.

¹³² Leon, F.; Rivera, D.G.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1762-1767.

¹³³ (a) Frey, R.; Galbraith, S.G.; Guelfi, S.; Lamberth, C.; Zeller, M. *Synlett* **2003**, 1536. (b) Andreana, P.; Liu, C.C.; Schreiber, S.L. *Org. Lett.* **2004**, 5, 4231.

Les premiers travaux concernant l' α -addition énantiosélective d'isonitriles sur des aldéhydes paraissent en 2003. Denmark a démontré qu'un acide de Lewis, tel que SiCl_4 , peut être activé par une base de Lewis, le déplacement d'un atome de chlore aboutissant à la formation d'un cation silylé. Cet adduit est capable d'activer un aldéhyde par une attaque nucléophile. Le choix d'une base de Lewis chirale va permettre une induction asymétrique. Dans cette réaction l'isonitrile doit être ajouté très lentement pour donner de bons excès énantiomériques. L'ajout d'une base est nécessaire pour piéger le HCl formé. Ainsi, des réactions de Passerini peuvent être catalysées par un système biphosphoramide chirale/ SiCl_4 pour de nombreux aldéhydes et isonitriles avec des rendements élevés et une très bonne énantiosélectivité (Schéma I.61).¹³⁴

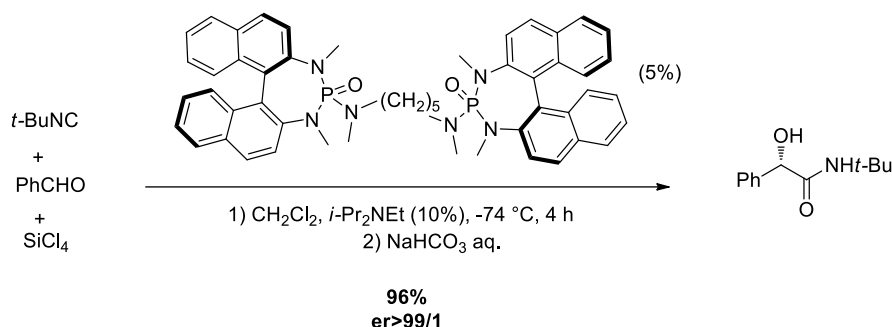


Schéma I.61

L'équipe de Dömling, quant à elle, s'est attachée en 2003 à développer la première version asymétrique de la réaction de Passerini en étudiant un grand nombre de combinaisons métaux/ligands. Les résultats obtenus montrent qu'une quantité stœchiométrique de complexe Ti-taddol est capable de promouvoir une réaction de Passerini conduisant aux α -acyloxy-carboxamides mais avec des énantiosélectivités qui restent modestes (32-42% ee) (Schéma I.62).¹³⁵

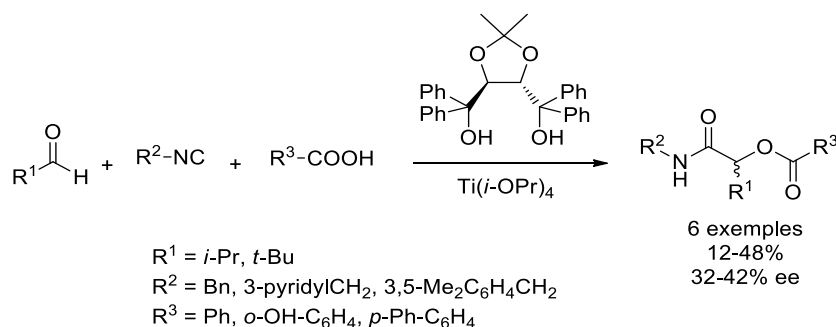


Schéma I.62

¹³⁴ (a) Denmark, S.E.; Fan, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7825. (b) Denmark, S.E.; Fan, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *70*, 9667.

¹³⁵ Kusebauch, U.; Beck, B.; Messer, K.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org Lett.* **2003**, *5*, 4021-4024.

En 2004, le groupe de Schreiber a démontré que le complexe indan-pybox-Cu(II) peut également catalyser la réaction de Passerini de manière asymétrique. Des résultats très encourageants en termes de rendement et d'énantiosélectivité ont été observés uniquement avec des aldéhydes chélatants (Schéma I.63).¹³⁶

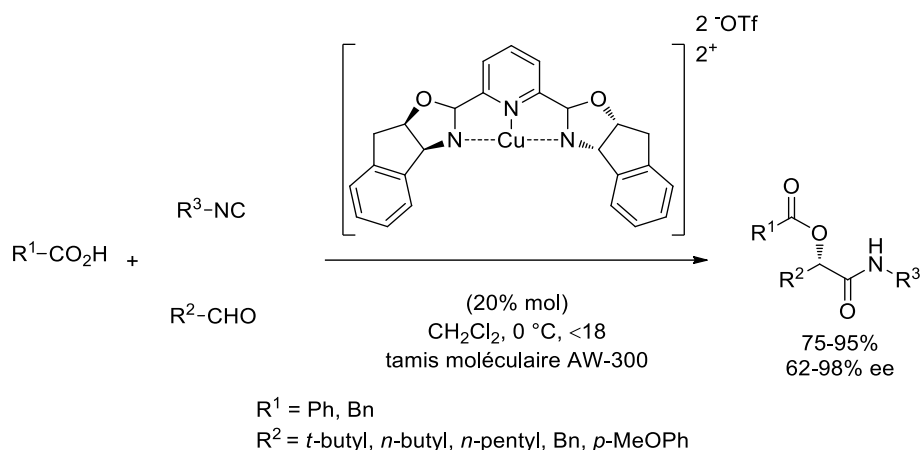


Schéma I.63

En 2008, Wang et Zhu ont décrit conjointement l'utilisation du complexe (salen)Al^{III}Cl comme catalyseur chiral dans la réaction de Passerini conduisant à des énantiosélectivités encourageantes. De nombreux aldéhydes aliphatiques, isonitriles et acides carboxyliques sont tolérés et donnent des α -acyloxy carboxamides avec de bons rendements ($\geq 52\%$) et de très bonnes énantiosélectivités (68- $>99\%$ ee). Le protocole implique une addition lente (1 h) et à basse température (-60°C) de l'acide carboxylique à la solution contenant le catalyseur, l'aldéhyde et l'isonitrile, afin de minimiser ou de supprimer la réaction non-catalysée. La configuration absolue (*S*) attribuée au carbone asymétrique des produits de saponification montre que l'attaque de l'isonitrile s'effectue sur la face *Re* de l'aldéhyde (Schéma I.64).¹³⁷

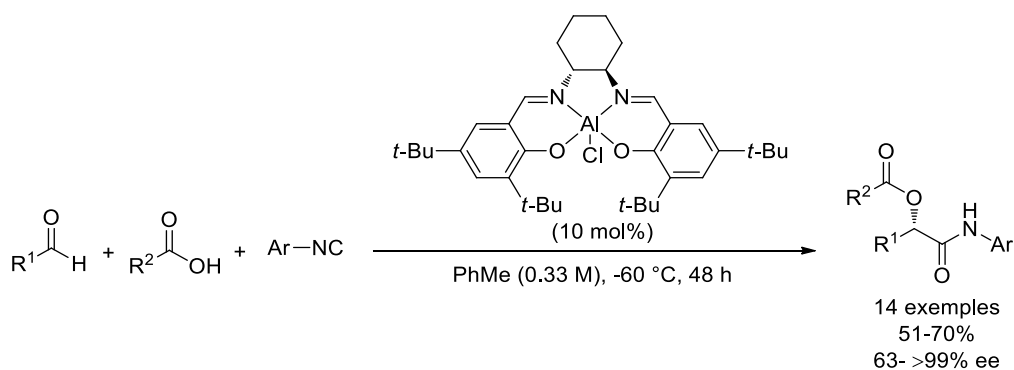


Schéma I.64

¹³⁶ Andreana P. R.; Liu, C. C.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4231-4233.

¹³⁷ Wang, S.-X.; Wang, M.-X.; Wang, D.-X.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 388.

En 2015, Zhang et son groupe ont développé une nouvelle réaction de Passerini énantiosélective en présence d'acides phosphoriques chiraux comme catalyseurs impliquant des aldéhydes aromatiques et pivalaldéhydes encombrants, pour la formation d'hydroxyamides avec une excellente énantiosélectivité (Schéma I.65).¹³⁸

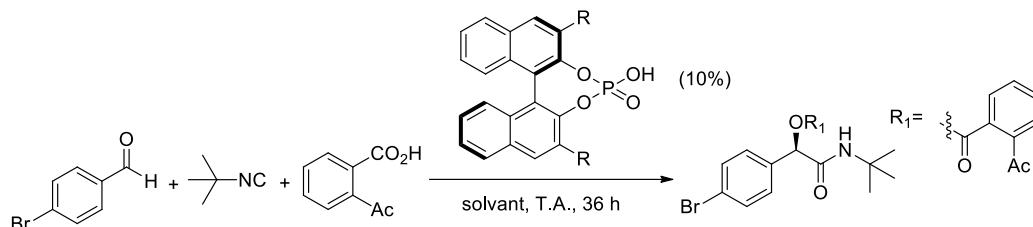


Schéma I.65

L'équipe d'Orru a développé une synthèse rapide des systèmes depsipeptides en exploitant la réaction de Passerini dans une séquence de deux étapes utilisant des précurseurs simples (Schéma I.66).¹³⁹

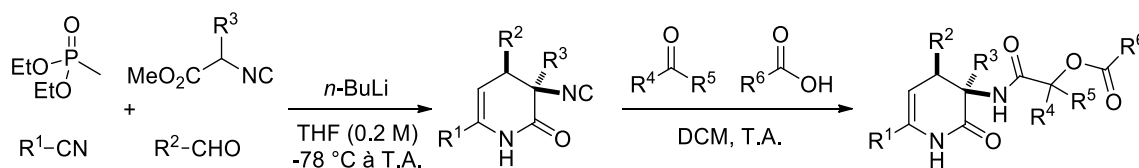


Schéma I.66

2.3) Post-condensations d'adduits de Passerini

La recherche de nouvelles séquences tandem consécutives à la réaction de Passerini est un enjeu majeur, en particulier pour la synthèse de molécules aux propriétés pharmacologiques intéressantes.

La réaction de Passerini entre des α -chlorocétone, des acides carboxyliques et des isonitriles a conduit aux α -acyloxy- β -chlorocarboxamides. Le traitement de ces intermédiaires-clefs par de la potasse dans le THF provoque une saponification suivie d'une cyclisation avec formation d'oxiranes hautement fonctionnalisés. Parallèlement, le même composé est transformé en présence de CsF, en 3-acyloxy-2-azétidinones *via* une *N*-cyclisation (Schéma I.67).¹⁴⁰

¹³⁸ Zhang, J.; Lian, S. X.; Cheng, D.J.; Liu, X. Y.; Tan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14039-14042.

¹³⁹ Paravidino, M.; Scheffelaar, R.; Schmitz, R.F.; de Kanter, F.J.J.; Groen, M.B.; Ruijter, E.; Orru, R.V.A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10239-10242.

¹⁴⁰ (a) Sebti, S.; Foucaud, A. *Synthesis* **1983**, 546-549. (b) Sebti, S.; Foucaud, A. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3223-3228.

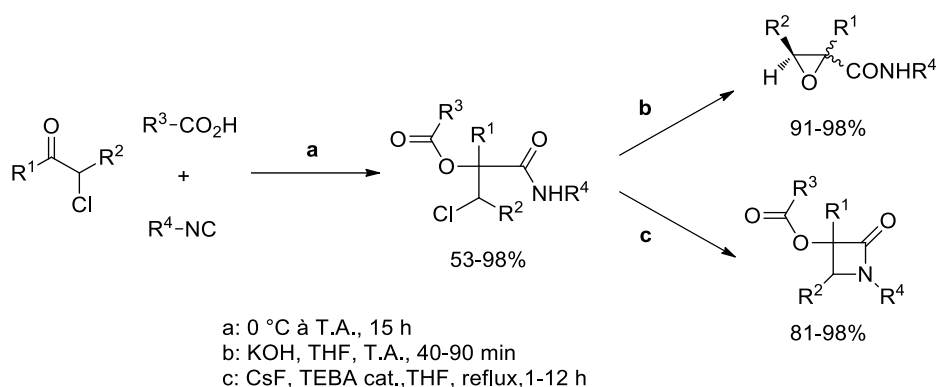


Schéma I.67

La réaction tandem Passerini/hydrolyse combinée à une réaction d'oxydation constitue une méthode de choix pour la préparation des α -cétoamides, composés riches d'applications biologiques (Schéma I.68).

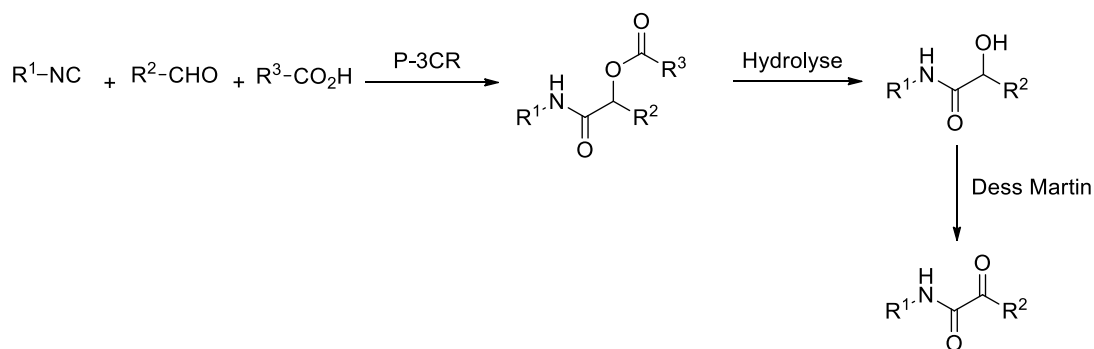


Schéma I.68

En 2000, l'équipe de Banfi¹⁴¹ a proposé une stratégie très originale d'accès aux motifs α -hydroxy- β -acétamido amides, mimes de peptides très recherchés pour la découverte d'inhibiteurs de protéases. Cette nouvelle stratégie de synthèse repose sur l'exploitation directe de la méthodologie PADAM 'Passerini-reaction-amine-deprotection-acyl-migration strategy' (Schéma I.69).

¹⁴¹ Banfi, L.; Guanti, G.; Riva, R. *Chem. Commun.* **2000**, 2000, 985.

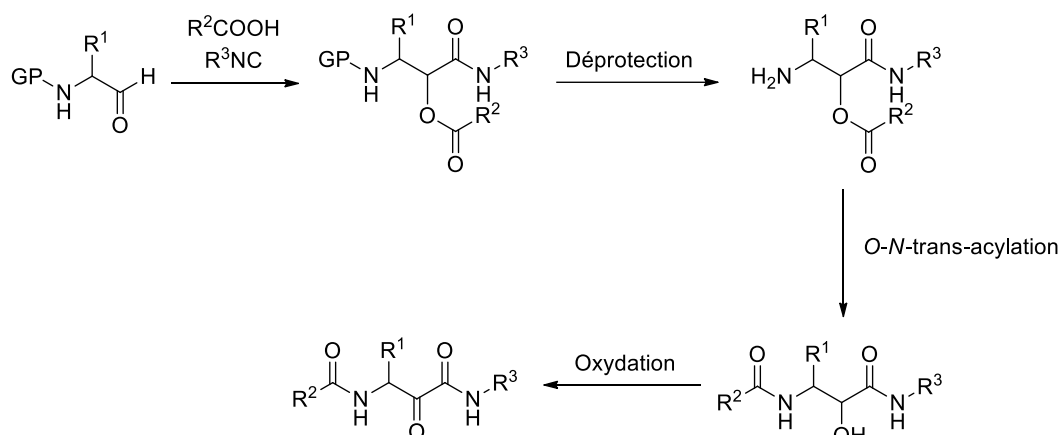


Schéma I.69

Dans cet exemple, la séquence de *N*-déprotection/transacylation sur l'adduit de Passerini issu d' α -amino aldéhydes conduit à des α -hydroxy- β -acétamido amides. L'oxydation de ces intermédiaires conduit à la formation d' α -cétoamides. L'inconvénient majeur de cette séquence est le manque de diastéréosélectivité de la réaction de Passerini qui conduit au composé sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères. L'oxydation de l'alcool secondaire fait disparaître ce centre asymétrique tout en donnant un motif de type α -cétoamide (Schéma I.70).

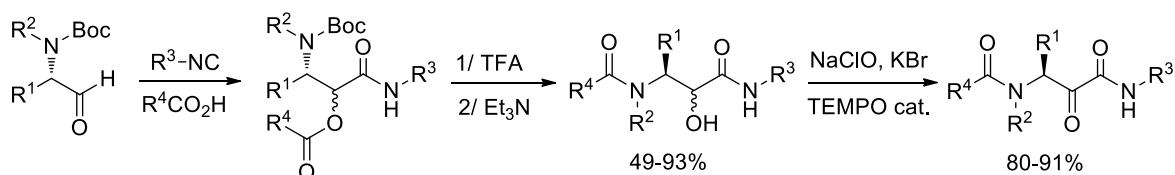


Schéma I.70

La méthodologie PADAM a fait ces preuves dans la synthèse totale de produits naturels et de substances naturelles biologiquement actives. Un exemple remarquable d'application en synthèse totale est la construction rapide de l'eurystatine A, un macrocycle à 13 chaînons possédant une activité inhibitrice de la prolyl endopeptidase, rapporté par Semple et son équipe (Schéma I.71).¹⁴²

¹⁴² Owens, T. D.; Araldi, G. L.; Nutt, R. F.; Semple, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6271.

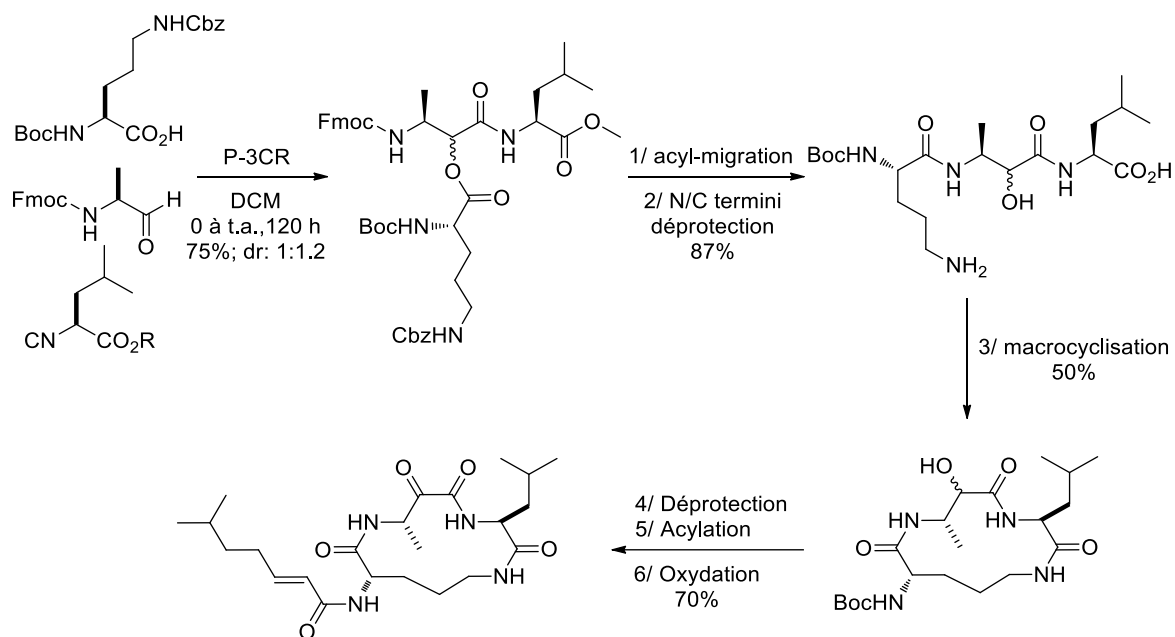


Schéma I.71

Le groupe de Semple, quant à lui, a décrit une voie alternative d'accès aux α -hydroxy- β -amino amides N-protégés à partir de la réaction de Passerini d' α -amino aldéhydes N-protégés, des isonitriles et de l'acide trifluoroacétique en présence de pyridine (Schéma I.72).¹⁴³

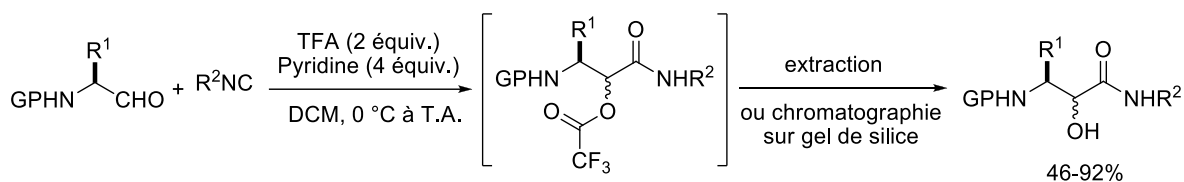


Schéma I.72

Cette stratégie de synthèse a été adaptée avec succès à la synthèse de bestatine, un puissant inhibiteur d'aminopeptidase et de propyl endopeptidase (Schéma I.73).

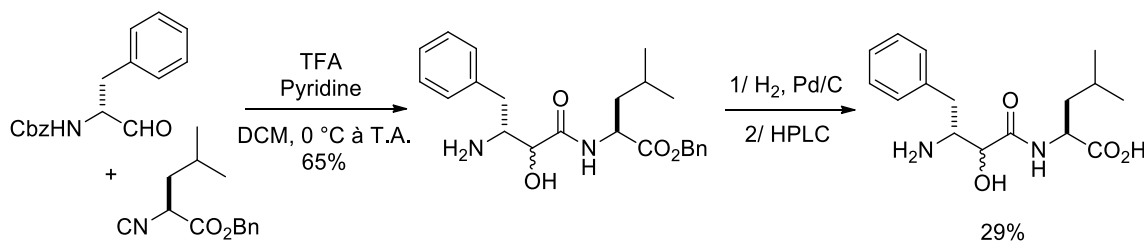


Schéma I.73

¹⁴³ Semple, J. E.; Owens, T. D.; Nguyen, K.; Levy, O. E. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2769-2772.

En 2000, l'équipe de Marcaccini a décrit la synthèse d'oxazole-5-carboxamides trisubstitués via une séquence tandem Passerini/cyclisation de Davidson. La réaction de Passerini est réalisée, dans l'éther diéthylique à température ambiante, avec des arylglyoxals, des isonitriles et des acides carboxyliques comme partenaires de couplage (Schéma I.74).¹⁴⁴

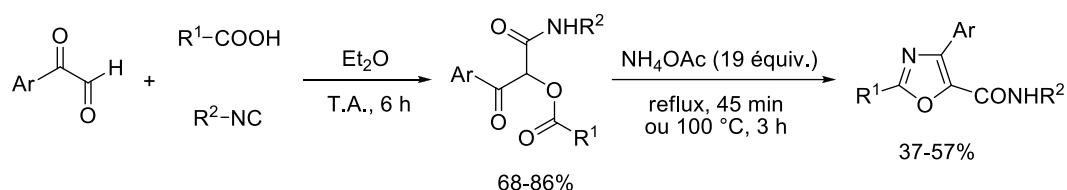


Schéma I.74

Le tandem Passerini/Knoevenagel est également rendu possible par emploi des arylglyoxals, des isonitriles et de l'acide 2-nitrophénylacétique dans la condensation à trois composants de Passerini pour conduire aux buténolides diversement substitués. La réduction de ces adduits cycliques conduit aux intermédiaires amines correspondants qui se cyclisent spontanément en conduisant aux indoles souhaités avec de bons rendements (Schéma I.75).¹⁴⁵

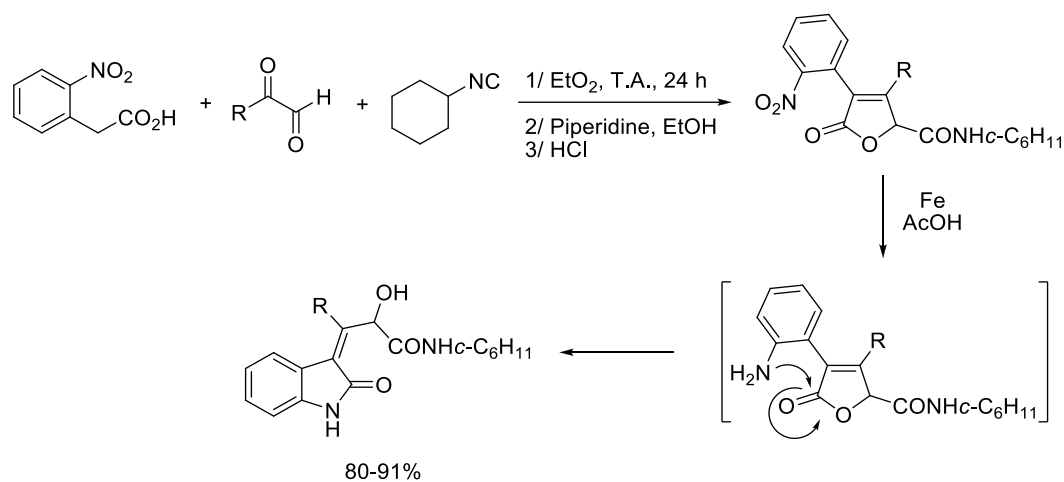


Schéma I.75

La réaction tandem Passerini/Horner-Wadsworth-Emmons a été décrite pour la première fois par le groupe de Dömling en 2001. Pour ce faire, la réaction de Passerini est réalisée avec des arylglyoxals, des isonitriles et des acides phosphonoacétiques. Cette stratégie de synthèse a permis un

¹⁴⁴ (a) Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1107-1108. (b) Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *J. Chem. Res. (S)* **1991**, 320-321. (c) Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R.; Polo, C.; Torroba, T. *Org. Prep. Proc. Int.* **1992**, 24, 188-191.

¹⁴⁵ Marcaccini, S.; Pepino, R.; Marcos, C. F.; Polo, C.; Torroba, T. *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, 37, 1501-1503.

accès rapide et efficace aux dérivés 5-acylamino buténolides, des composés à l'intérêt considérable en synthèse de produits naturels ou de molécules bioactives (Schéma I.76).¹⁴⁶

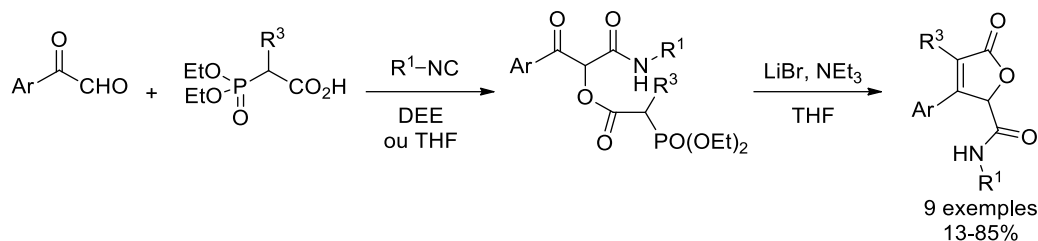


Schéma I.76

Le groupe de Wright a envisagé en 2002, la synthèse des lactones bicycliques *via* une séquence tandem Passerini/Diels-Alder. Pour ce faire, la réaction de Passerini est réalisée avec le 2-furfural, des isonitriles et d'acides acétyléniques. Les adduits de Passerini acycliques isolés sont engagés dans une réaction de Diels-Alder catalysée au Me_2AlCl pour conduire aux lactones bicycliques souhaitées de manière hautement stéréosélective (Schéma I.77).¹⁴⁷

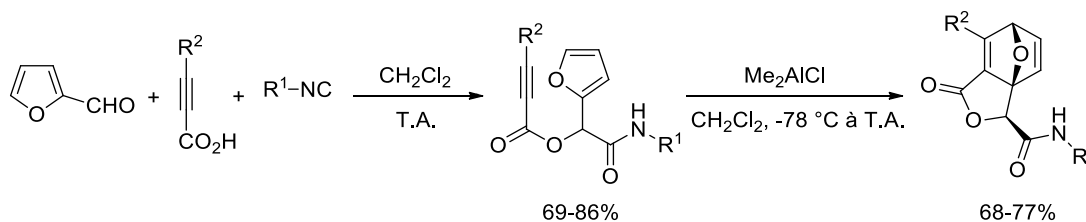


Schéma I.77

En 2003, le groupe de Dömling a décrit l'association de la réaction de Passerini à une réaction de métathèse cyclisante en version intramoléculaire pour la construction rapide de composés organiques complexes à squelette macrocyclique. Pour ce faire, la réaction de Passerini est réalisée avec le paraformaldéhyde, un acide carboxylique et un isonitrile fonctionnalisés par une chaîne carbonée portant une oléfine. L'adduit de Passerini linéaire isolé est impliqué dans une réaction de métathèse cyclisante en présence d'un catalyseur de Grubbs pour conduire au macrocycle à 20 chaînons attendu avec un rendement global de 17% sur deux étapes (Schéma I.78).¹⁴⁸

¹⁴⁶ Beck, B.; Magnin-Lachaux, M.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2875-2787.

¹⁴⁷ Wright, D. L.; Robotham, C. V.; Aboud, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 943-946.

¹⁴⁸ Beck, B.; Larbig, G.; Mejat, B.; Magnin-Lachaux, M.; Picard, A.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1047.

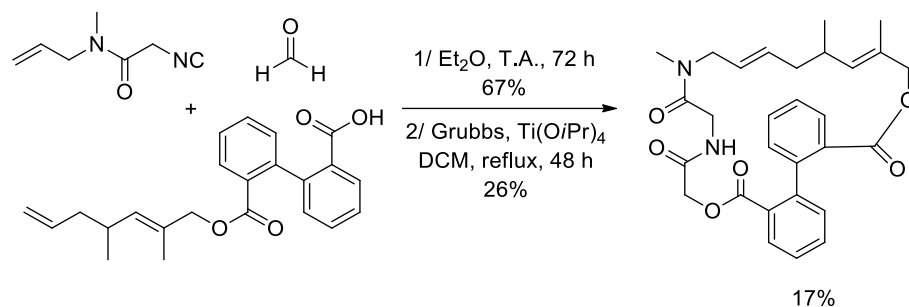


Schéma I.78

Un an plus tard, le même groupe a également proposé l'obtention de 3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydrofurane-2-carboxamides par une séquence tandem Passerini/condensation de Dieckmann (Schéma I.79).¹⁴⁹

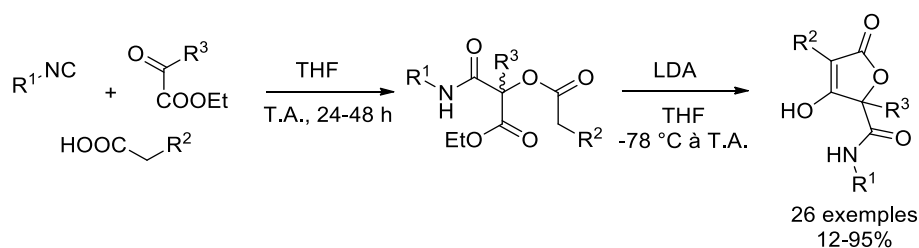


Schéma I.79

En 2007, Wessjohann et son groupe ont décrit l'emploi du 2-(2,2-diméthoxyéthyl) phényl isonitrile comme isonitrile convertible dans la réaction de Passerini. Les adduits de Passerini obtenus sont chauffés au reflux du benzène en présence de *p*-toluènesulfonate de pyridinium en quantité catalytique pour conduire finalement aux indolyl amides souhaités (Schéma I.80).¹⁵⁰

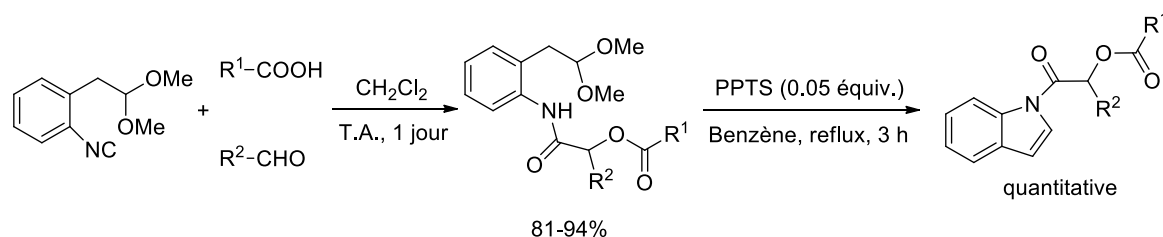


Schéma I.80

En 2009, Ding et son groupe ont décrit l'emploi judicieux d'*o*-azidobenzaldéhyde dans la réaction de Passerini pour développer la synthèse de 4*H*-1,3-benzoxazines. Après la réaction de Passerini, les dérivés α -acyloxy azido-carboxamides obtenus réagissent avec la triphénylphosphine

¹⁴⁹ Yehia, N. a. M.; Antuch, W.; Beck, B.; Hess, S.; Schauer-Vukasinovic, V.; Almstetter, M.; Furer, P.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3121.

¹⁵⁰ Kreye, O.; Westermann, B.; Wessjohann, L.A. *Synlett*, **2007**, 3188-3192.

selon une réaction de type Staudinger pour conduire finalement aux 4*H*-1,3-benzoxazines souhaitées après une réaction d'aza-Wittig intramoléculaire (Schéma I.81).¹⁵¹

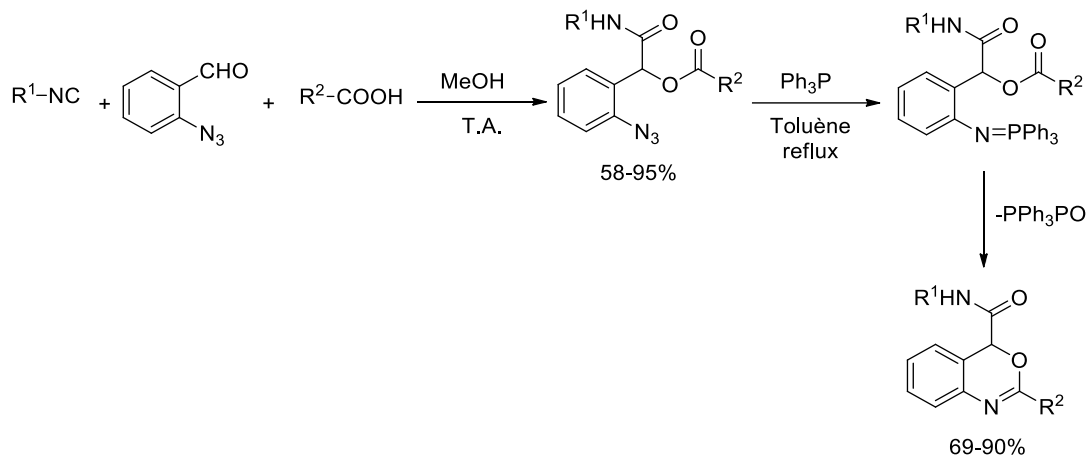


Schéma I.81

Très récemment, le même groupe a décrit la synthèse monotope de dérivés 3*H*-2-benzoxépin-1-ones *via* une séquence Passerini/Wittig intramoléculaire. La réaction de Passerini fait intervenir des arylglyoxals, des isonitriles et un sel de phosphonium dérivé d'acide carboxylique comme partenaire de couplage (Schéma I.82).¹⁵²

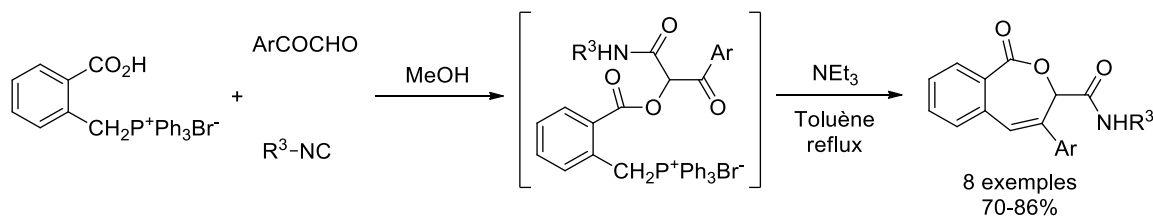


Schéma I.82

En 2011,¹⁵³ des amides β,γ -insaturées ont été préparées par une réduction radicalaire de produits de Passerini issus du cinnamaldéhyde en présence de diiodure de samarium (Schéma I.83).

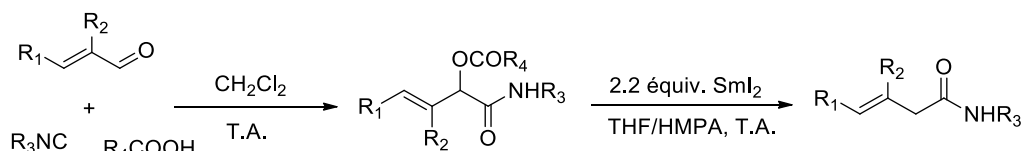


Schéma I.83

¹⁵¹ He, P.; Wu, J.; Nie, Y.-B.; Ding, M.-W. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8563-8570.

¹⁵² (a) Wang, L.; Ren, Z. L.; Ding, M. W. *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 641-646. (b) Wang, L.; Guan, Z. R.; Ding, M. W. *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 2413-2420.

¹⁵³ Yu, H.; Gai, T.; Sun, W.L.; Zhang, M.S. *Chin. Chem. Lett.*, **2011**, *22*, 379-381.

Trois ans plus tard,¹⁵⁴ notre laboratoire a suggéré un protocole plus simple et catalytique en métal pour cette réaction. Le réducteur utilisé est l'acide formique dans un tandem Passerini/Tsuji-Trost permettant la réduction des adduits de Passerini en présence de palladium (0) (Schéma I.84).

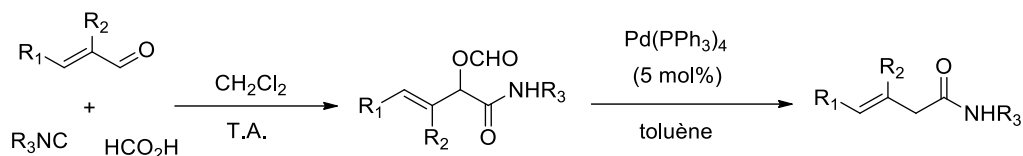


Schéma I.84

Récemment, notre groupe a développé une nouvelle voie de synthèse des α-cétoamides impliquant le cinnamaldéhyde et ses dérivés en présence d'une base et sous irradiation micro-onde (Schéma I.85).¹⁵⁵

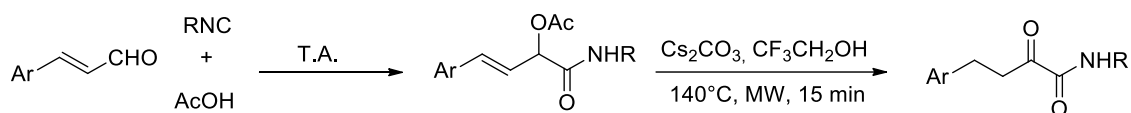


Schéma I.85

¹⁵⁴ Dos Santos. A.; El Kaïm. L. *Synlett*. **2014**, 1901-1903.

¹⁵⁵ Ben Abdessalem. A.; Abderrahim. R.; El Kaïm. L. *Synlett*. **2015**, 2537-2540.

Chapitre II : Synthèse des nouveaux dérivés d'indoles

Ce chapitre a fait l'objet d'une publication :

El Mamouni, E. H.; Dos Santos, A.; El Kaïm, L.; Iitki, H. *Synlett* **2016**, 2571-2574.

I. Introduction

Le laboratoire de chimie organique à l'ENSTA travaille depuis nombreuses années sur les applications des réactions d'Ugi et de Passerini. Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressés plus particulièrement à la réaction de Passerini¹⁵⁶ qui consiste en la condensation d'aldéhydes, d'isonitriles et des acides carboxyliques. L'intérêt accordé à cette réaction s'explique par le succès rencontré par la réaction d'Ugi dans l'élaboration de nombreux hétérocycles.¹⁵⁷ La comparaison avec la réaction d'Ugi et sa nature à quatre composants n'est pas en faveur du couplage de Passerini en terme de potentiel synthétique. Cependant, la formation d'une liaison C-O assez faible durant ce couplage peut être avantageusement utilisée dans des stratégies de synthèse faisant intervenir des procédés de substitution ou d'élimination ultérieures.¹⁵⁸ Ainsi, nous avons récemment décrit une séquence Passerini/Tsuji-Trost qui conduit à la substitution d'un groupe acétoxy par divers nucléophiles.¹⁵⁹ Nous allons maintenant présenter quelques applications supplémentaires des adduits de Passerini *via* une réaction de type Friedel-Crafts sur les indoles (Schéma II.1).

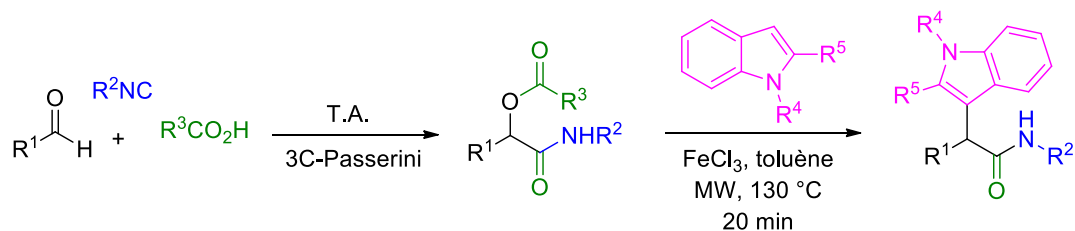


Schéma II.1

Les aldéhydes aromatiques riches en électrons sont connus pour être de bons partenaires dans les réactions de Passerini. Les adduits résultant devraient conduire à faciliter la production d'intermédiaires cationiques par l'élimination de l'ester à la position benzylique.

L'introduction d'une chaîne carbonée fonctionnelle sur l'hétérocycle d'un noyau indolique présente un grand intérêt notamment en synthèse totale de produits biologiquement actifs. Le nombre

¹⁵⁶ (a) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126. Pour des revues, voir: (b) Banfi, L.; Riva, R. *Org. React. (N. Y.)* **2005**, *65*, 1. (c) Kazemizadeh, A. R.; Ramazani, A. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 418.

¹⁵⁷ Pour des revues, voir: (a) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168. (b) Bienaymé, H.; Hulme, C.; Odon, G.; Schmitt, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321. (c) Dömling, A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 306. (d) Ugi, I.; Werner, B.; Dömling, A. *Molecules* **2003**, *8*, 53. (e) *Multicomponent Reactions*; Zhu, J.; Bienaymé, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**. (f) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17. (g) Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234. (h) *Isocyanide Chemistry: Applications in Synthesis and Material Science*; Nenajdenko, V. G., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2012**. (i) *Multicomponent Reactions in Organic Synthesis*; Zhu, J.; Wang, Q.; Wang, M.-X., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2014**.

¹⁵⁸ (a) Neo, A. G.; Delgado, J.; Polo, C.; Marcaccini, S.; Marcos, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 23. (b) Neo, A. G.; Carrillo, R. M.; Delgado, J.; Marcaccini, S.; Marcos, C. F. *Mol. Divers.* **2011**, *15*, 529. (c) Yu, H.; Gai, T.; Sun, W. L.; Zhang, M. S. *Chin. Chem. Lett.* **2011**, *22*, 379. (d) Dos Santos, A.; El Kaïm, L. *Synlett* **2014**, 1901. (e) Neo, A. G.; Lopez-Garcia, L.; Marcos, C. F. *RCS Adv.* **2014**, *4*, 40044.

¹⁵⁹ Cordier, M.; Dos Santos, A.; El Kaïm, L.; Narboni, N. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6411.

de publications concernant les indoles est en augmentation constante et leurs fonctionnalisations ont fait l'objet de plusieurs revues.^{160,161}

Avant de présenter les résultats de nos travaux, nous allons d'abord faire un bref rappel bibliographique concernant les indoles.

II. L'indole : Généralités

1. Historique de l'indole

L'indole, l'appellation triviale du benzopyrrole **II.4**, est un composé aromatique hétérocyclique. L'étude du colorant indigo **II.1** a initié le développement de la chimie de l'indole, ce colorant a été extrait d'une plante des régions chaudes, l'*indigo fera tinctoria*. Après oxydation en isatine **II.2** et réduction on obtient l'oxyindole **II.3**. En 1866, les chimistes Baeyer et Knop ont réalisé la réduction du groupement carbonyle de l'oxyindole permettant d'obtenir la première synthèse de l'indole (Schéma II.2).

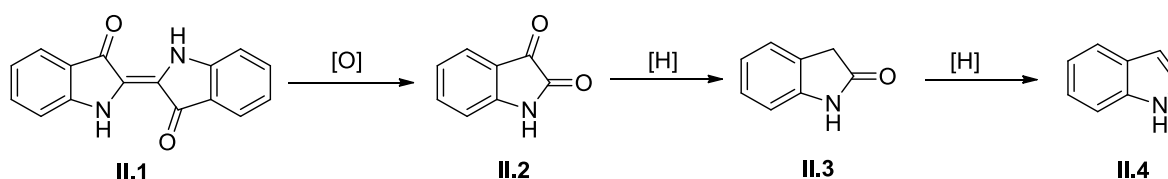


Schéma II.2

2. Intérêt biologique

Depuis cette découverte, l'intérêt grandissant pour ce type de molécules s'explique par le fait qu'elles se retrouvent dans la structure de nombreux produits naturels possédant de fortes activités biologiques. Parmi ces composés, se trouvent les alcaloïdes de type tryptamine, comme la sérotonine (un neurotransmetteur) et la mélatonine.¹⁶² On peut citer aussi : le tryptophane,¹⁶³ un acide aminé naturel, l'auxine, une hormone des plantes, l'indométhacine,¹⁶⁴ un agent anti-inflammatoire non stéroïdien, le sumatriptan, employé dans le traitement des migraines, et enfin le pindolol, un agent β -bloquant (Figure II.1).

¹⁶⁰ Garnick, R.; Levery, S.; Quesne, P. W. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1226-1229 et références citées.

¹⁶¹ Dujardin, G.; Poirier, J. M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, *131*, 900-909.

¹⁶² Shulgin, A.; Shulgin, A. *Tryptamines I Have Known And Loved, The Continuation*, Transform Press Ed., **1997**.

¹⁶³ Van Order, R. V.; Lindwall, H. G. *Chem. Rev.* **1942**, *30*, 69-96.

¹⁶⁴ Hart, F. D.; Boardman, P. L. *Br. Med. J.* **1963**, *2*, 965-970.

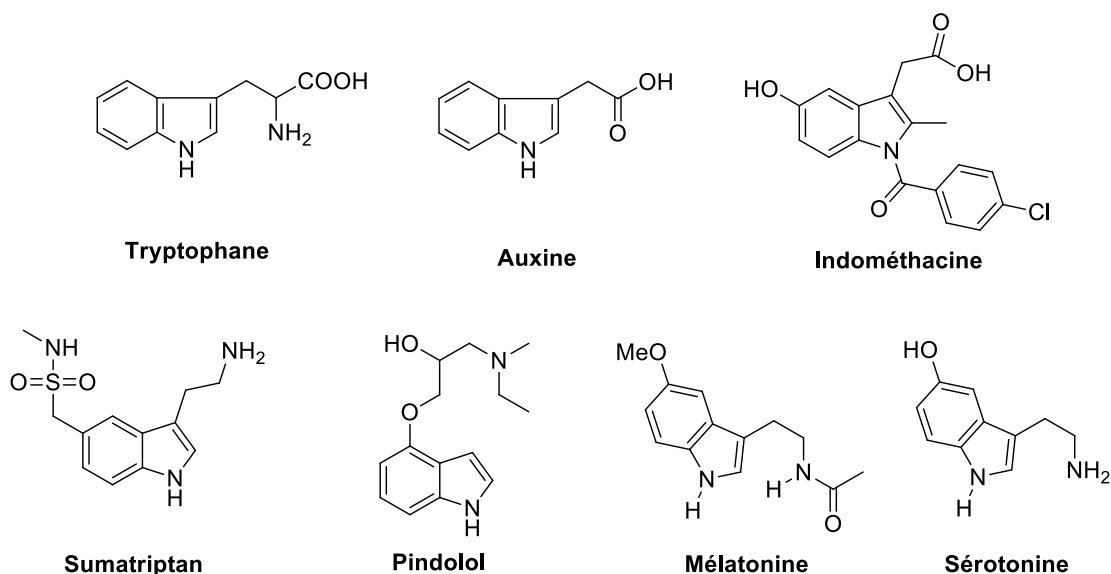


Figure II.1

De nombreux composés indoliques d'origine naturelle sont d'intérêt thérapeutique majeur, particulièrement dans le traitement de certains cancers. Ainsi, la vinblastine et la vincristine, qui sont des vincaalcaloïdes directement extraits de pervenches tropicales (*Catharanthus roseus* et *Vinca rosea*), sont des agents chimiothérapeutiques de type antimétabolite utilisés en clinique. La mitomycine C et les dérivés de l'ellipticine sont d'autres exemples de composés ayant une activité antitumorale (Figure II.2).

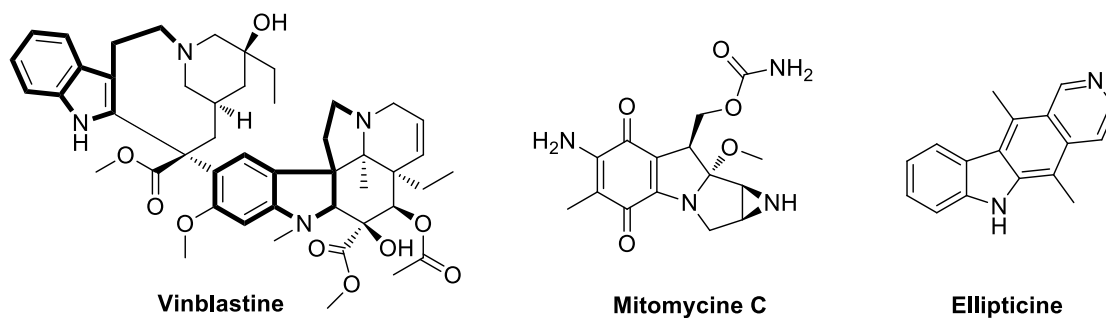


Figure II.2

Le noyau indole est largement utilisé dans la recherche antivirale. Ainsi, des médicaments antiviraux tels que l'Arbidol¹⁶⁵ et la Delavirdine¹⁶⁶ sont actuellement commercialisés. Par ailleurs, un

¹⁶⁵ Boriskin, Y. S.; Leneva, I. A.; Pecheur, E. I.; Polyak, S. J. Arbidol: a broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion, *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 997-1005.

¹⁶⁶ Romero, D. L.; Olmsted, R. A.; Poel, T. J.; Morge, R. A.; Biles, C.; Keiser, B. J.; Kopta, L. A.; Friis, J. M.; Hosley, J. D.; Stefanski, K. J.; Wishka, D. G.; Evans, D. B.; Morris, J.; Stehle, R. G.; Sharma, S. K.; Yagi, Y.; Voorman, R. L.; Adams, W. J.; Tarpley, W. G.; Thomas, R. C.; Targeting delavirdine/atevirdine resistant HIV-1: identification of (alkylamino)piperidine-containing bis(heteroaryl)piperazines as broad spectrum HIV-1 reverse transcriptase inhibitors, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3769-3789.

certain nombre de dérivés de l'indole sont en cours d'évaluation clinique, comme l'Ateviridine, le GSK2248761 (IDX-12899), le Golotimod, le Panobinostat (LBH589), le BILB 1941, le BMS-791325, le MK-8742 et l'Enfuvirtide (Figure II.3).¹⁶⁷

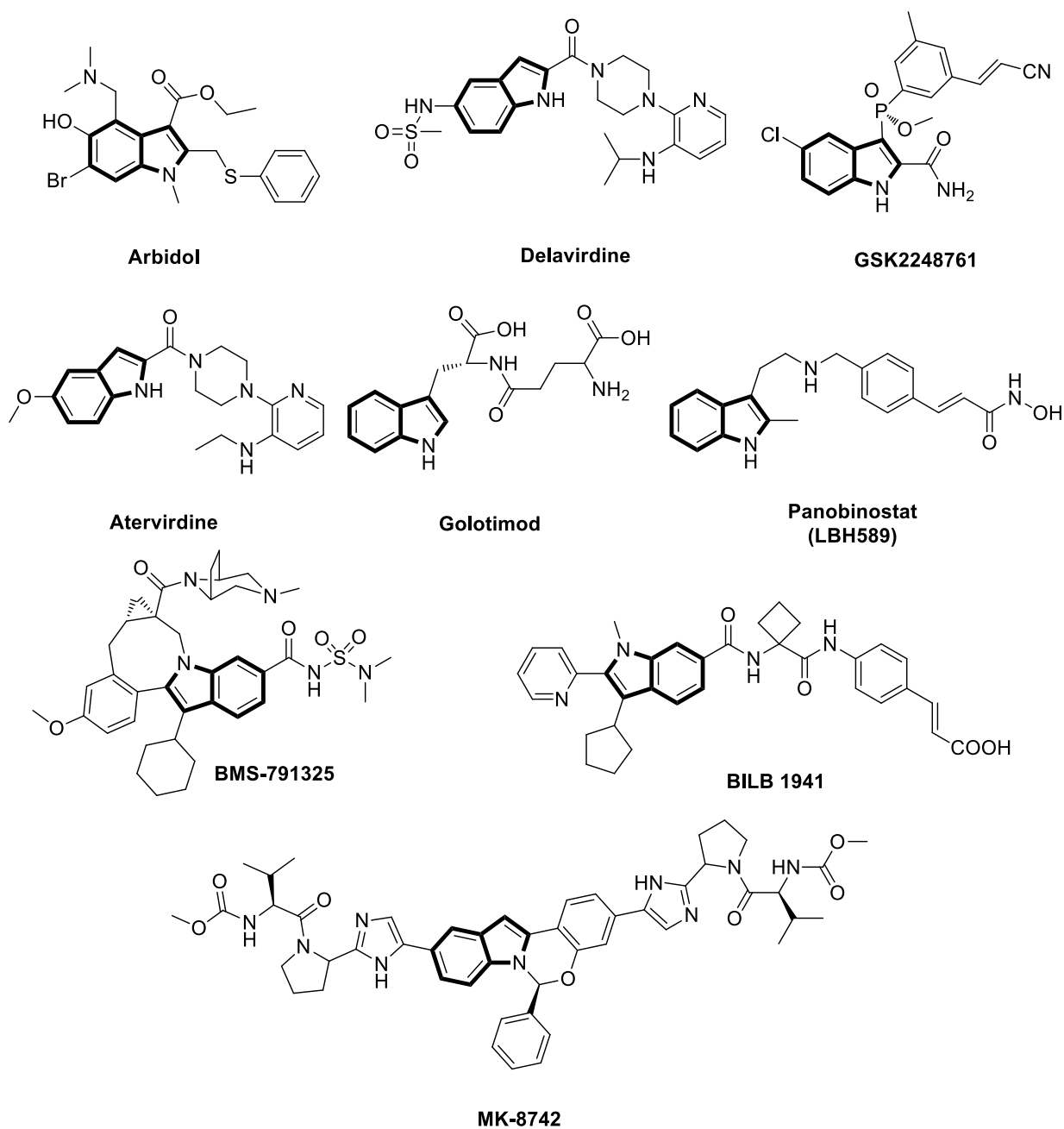


Figure II. 3

Avant d'aborder la réactivité des indoles, nous allons commencer par une brève présentation des méthodes de préparation de ces derniers.

¹⁶⁷ Zhang, M.-Z.; Chen, Q.; Yang, G.-F. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *89*, 421-441.

3. Synthèses de l'indole

La synthèse de Fischer est le plus largement utilisée (décrite à la fin du XIX siècle). De nombreuses synthèses alternatives du noyau indolique ainsi que de nombreuses fonctionnalisations ont été proposées depuis cette date.

➤ La synthèse de Fischer

En 1884, Fischer et Hess ont mis au point la première synthèse d'indole.¹⁶⁸ La réaction met en jeu un réarrangement de type diaza-Cope (Schéma II.3). Cette synthèse permet d'obtenir les dérivés indoliques 2,3-disubstitués. Cette réaction se fait en milieu acide (acide organique ou acide de Lewis) et nécessite un chauffage lorsque les substrats de départ sont désactivés, notamment lorsque le cycle benzénique porte des groupements électro-donneurs.

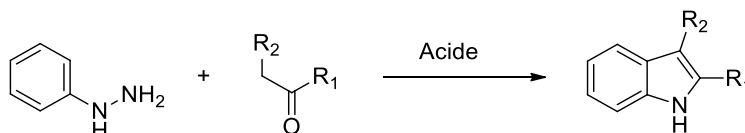


Schéma II.3

Lorsque la cétone de départ est dissymétrique, la phénylhydrazone *E* et l'ènehydrazine correspondante se forment plus facilement et conduisent alors à un mélange d'isomères.¹⁶⁹ Cette réaction présente de nombreuses variantes et est encore très utilisée aujourd'hui pour la formation de squelettes indoliques lors de synthèses totales.¹⁷⁰

De nombreuses synthèses des noyaux indoliques sont utilisées pour obtenir des dérivés substitués dans les diverses positions. On peut citer à titre d'exemple, la synthèse de Julia,¹⁷¹ Bartholi,¹⁷² Reissert,¹⁷³ Madelung,¹⁷⁴ Nenitzescu,¹⁷⁵ Bischler, Murphy¹⁷⁶...etc.

¹⁶⁸ (a) Fischer, E.; Hess, O. *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 559. (b) Fisher, E.; Kuzel, H. *Chem. Ber.* **1883**, *16*, 2239-2241.

¹⁶⁹ Miller, F. M.; Schinske, W. N. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3384-3388.

¹⁷⁰ (a) Smith, A. B.; Kürti, L.; Davulcu, A. H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2167-2170. (b) Smith, A. B.; Krti, L.; Davulcu, A. H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1665-1668. (c) Chen, C.-Y.; Senanayake, C. H.; Bill, T. J.; Larsen, R. D.; Verhoeven, R. T.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3738-3741.

¹⁷¹ Baudin, J. B.; Julia, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 837-840.

¹⁷² Bartholi, G.; Palmieri, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*: 2129-2132; Bartholi, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R.; Palmieri, G.; Marcantoni, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, *1*, 2757-2761; Dobbs, A. P.; Voyle, M.; Whittall, N. *Synlett* **1999**, 1594-1596; Dalpozzo, R.; Bartholi, G. *Curr. Org. Chem* **2005**, *9*, 163-178.

¹⁷³ Reissert, A. *Ber.* **1909**, *41*, 3921-3931.

¹⁷⁴ Houlihan, W. J.; Parrino, V. A.; Uike, Y. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4511-4515.

¹⁷⁵ Kinugawa, M.; Arai, H.; Nishikawa, H.; Sakaguchi, A.; Ogasa, T.; Tomioka, S.; Kasai, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2677-2678.

¹⁷⁶ Kizil, M.; Lampard, C.; Murphy, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2511-2514.

4. Réactivité de l'indole

L'indole est un noyau très riche en électrons, ce qui lui confère un caractère nucléophile marqué. Comme tous les composés aromatiques, plusieurs positions sont susceptibles d'être attaquées par des électrophiles.

4.1) Régiochimie

Contrairement au pyrrole, la position 3 est la plus réactive vis-à-vis des électrophiles. Cette réactivité peut être expliquée par le caractère énamine de la double liaison dans le noyau pyrrole. Si la position 3 n'est pas substituée, l'attaque de l'énamine formera l'iminium **II.5** qui conduit à l'indole substitué **II.6** en position 3 après réaromatisation. Par ailleurs, si la position 3 est déjà substituée, l'addition de l'électrophile aura lieu toujours préférentiellement sur cette position formant l'iminium **II.7**, toutefois une migration 1,2 de la position 3 à la position 2 se produira pour former le carbocation **II.8**. Ce dernier conduira ensuite à l'indole substitué **II.9** en position 2 (Schéma II.4).¹⁷⁷

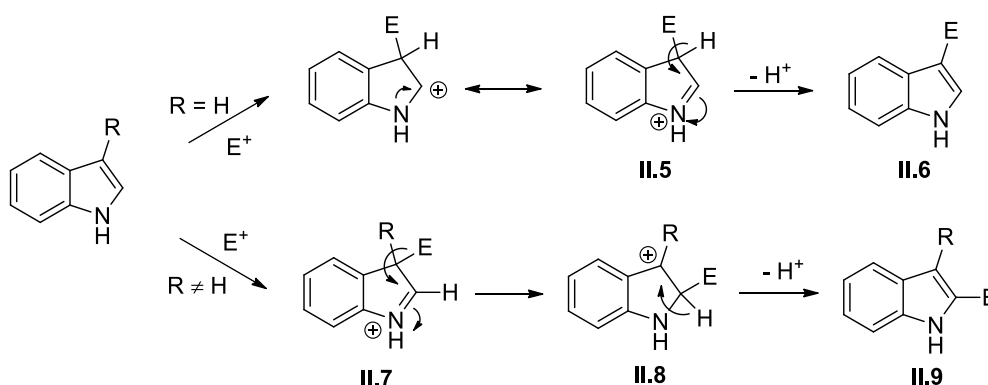


Schéma II.4

De plus, le carbocation **II.10** formé en C-2 est stabilisé par le doublet de l'azote sans perdre le caractère aromatique de la structure, par contre le carbocation **II.11** est moins stable que **II.10** car ses formes limites de résonance détruiraient l'aromaticité du cycle benzénique.

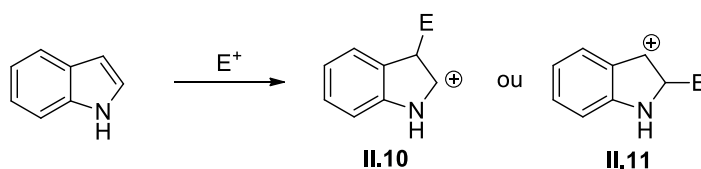


Schéma II.5

¹⁷⁷ C. Valdès, J. Barluenga, in *Mod. Heterocycl. Chem.*, **2011**, 377-382.

La réactivité élevée de la position 3 peut être expliquée en se basant sur la densité électronique π , ou sur les orbitales frontières obtenues à partir des calculs de type Huckel.¹⁷⁸

4.2) Densité électronique et orbitales frontières de l'indole

La figure II.4 ci-dessous représente la densité électronique totale sur chaque atome et la densité électronique atomique de type sigma et π du noyau indolique, ces densités obtenues par calcul donnent des moments dipolaires en accord avec les valeurs expérimentales.

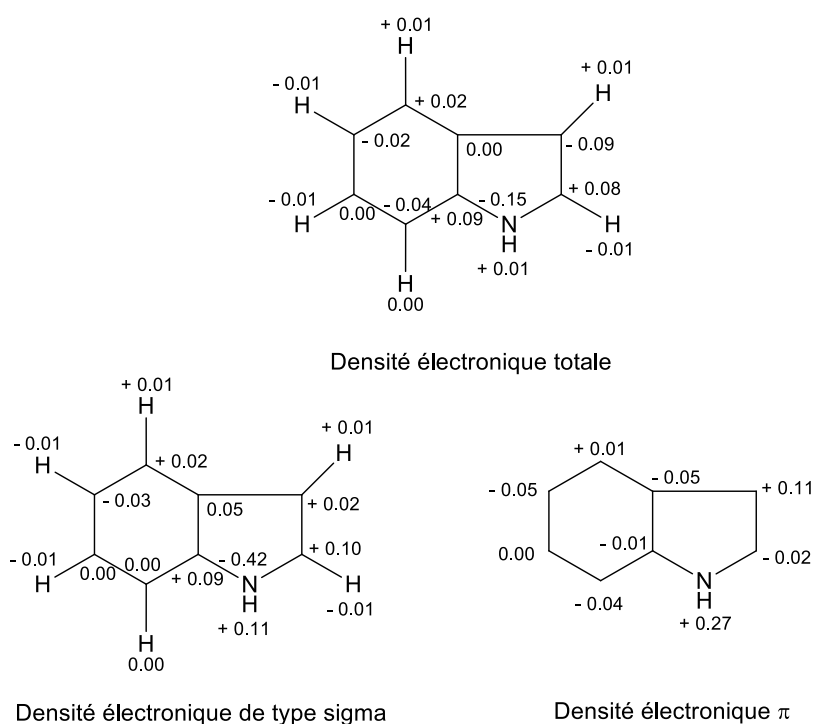


Figure II.4

Les données de la figure II.4 (Densité électronique π) sont en accord avec une description connue de l'indole en termes de concept de résonance, en ce qu'il existe une délocalisation significative de la densité électronique de l'azote aux atomes de carbone du cycle, en particulier sur C3. Les propriétés chimiques les plus fondamentales du cycle indole sont donc correctement prédites par les formes de résonance du schéma II.6 ci-dessous.

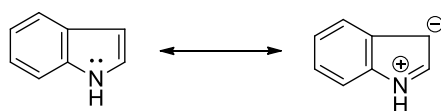


Schéma II.6

¹⁷⁸ Livre 'The Chemistry of Indoles', Par Richard Sundberg, 1970, 18, 3.

D'autre part, cette étude de la densité électronique de l'indole est confortée par l'analyse des orbitales frontières, qui confirme également cette réactivité. Comme on peut le remarquer sur la figure II.5 ci-dessous, l'indole possède une HOMO de relativement haute énergie avec la plus haute valeur en C3. De plus, l'équipe de Martínez a démontré une plus grande réactivité de la position 3 vis-à-vis des électrophiles mous par la fonction de Fukui condensé avec des valeurs de 0.08, 0.05 et 0.18 pour les positions 1, 2 et 3 respectivement.

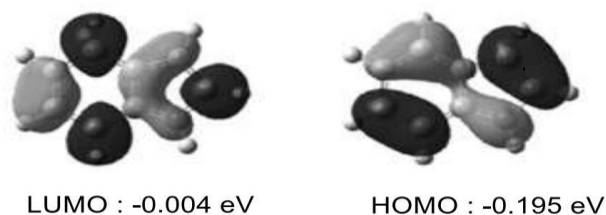


Figure II.5

L'étude de la densité électronique et l'analyse des orbitales frontières de l'indole confirment donc que les additions des électrophiles sur l'indole aura lieu préférentiellement en C3.

4.3) Attaque en NH et C3

Lorsque la position 3 n'est pas substituée, l'indole est sensiblement acide ($P_{ka} = 17$). Il peut donc être déprotoné en présence d'une base forte pour former l'anion **II.12**. Ce dernier est plus nucléophile que l'indole de départ et conduit à des attaques soit sur l'azote, soit sur la position 3 de l'indole.

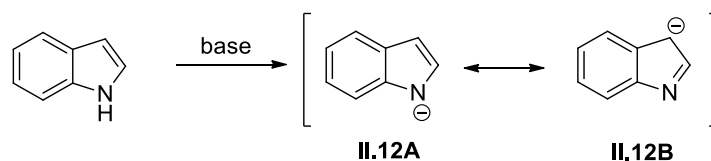


Schéma II.7

4.3) 1. Attaque NH

La N-déprotonation de l'indole est facilement obtenue en utilisant une base forte. L'anion indolyte **II.12**, qui est ambident, réagit avec des électrophiles pour donner des produits N-substitués **II.13** ou des produits 3-substitués **II.15** via l'intermédiaire **II.14**, ou un mélange de ceux-ci dépendant

du contre-ion, de la réactivité de l'électrophile et du solvant.¹⁷⁹ L'attaque sur l'azote est favorisée par les solvants polaires et par le caractère ionique de liaison métal-azote (le contre-ion sodium ou potassium). L'utilisation notamment d'intermédiaires de zinc et de magnésium peut conduire à une plus grande proportion d'alkylation en C3.

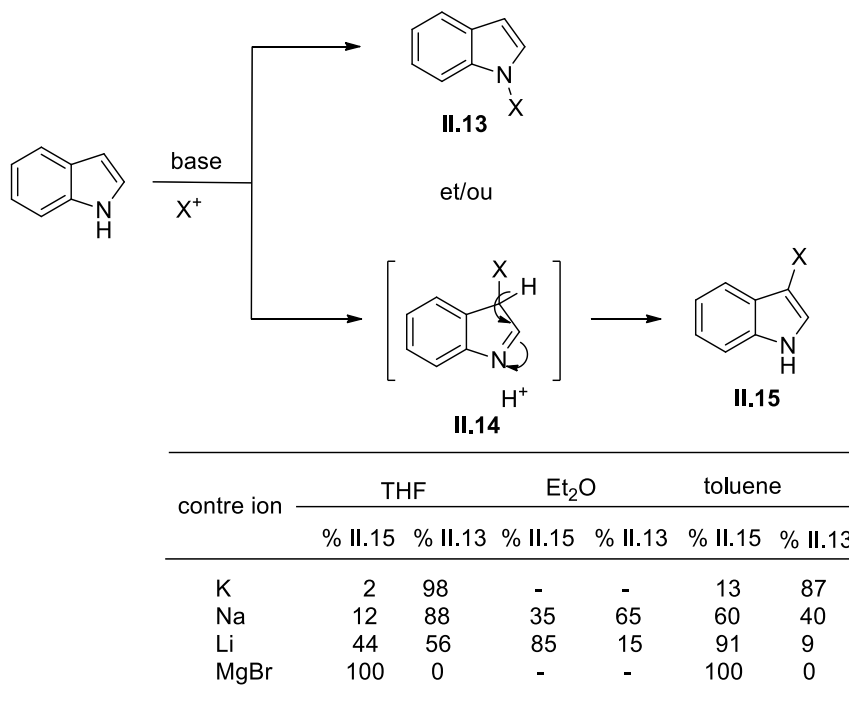


Schéma II.8

4.3) 2. Attaque C3

Comme mentionné précédemment, la position 3 de l'indole fonctionne typiquement comme site nucléophile primaire pour réagir avec un grand nombre d'électrophiles, conduisant à divers indoles fonctionnalisés.¹⁸⁰ L'une des réactions les plus étudiées sur cet hétérocycle est bien évidemment la substitution électrophile aromatique. Pour cela, plusieurs types d'électrophiles ont été introduits sur la position 3 de l'indole.¹⁸¹

Les alkylations d'indoles peuvent se faire avec une large gamme d'électrophiles comme les halogénures d'alkyles,¹⁸² les aldéhydes et les cétones,¹⁸³ les composés à double liaison C=C¹⁸⁴ ou

¹⁷⁹ Reinecke, M. G.; Sebastian, J. F.; Johnson Jr., H. W.; Pyun, C. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3066-3068.

¹⁸⁰ (a) Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, PR215. (b) Bandini, M.; Eichholzer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608.

¹⁸¹ Sundberg, R. J. *Top. Heterocycl. Chem.* **2010**, *26*, 47-116.

¹⁸² Goverdhan, G.; Reddy, A. R.; Sampath, A.; Srinivas, K.; Himabindu, V.; Reddy, G. M. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 67-72.

¹⁸³ Milcent, R. *Chimie Organique Hétérocyclique*, EDP Sciences, **2003**, p. 354-374.

¹⁸⁴ Wang, Y.-Q.; Song, J.; Hong, R.; Li, H.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8156-8157.

C=N,¹⁸⁵ les accepteurs de Michael,¹⁸⁶ les époxydes,¹⁸⁷ les alcools et les esters¹⁸⁸ (Schéma II.9). Il existe deux types d'alkylation, en milieu acide de type Friedel-Crafts, ou en milieu basique mettant en jeu les dérivés organométalliques de l'indole.

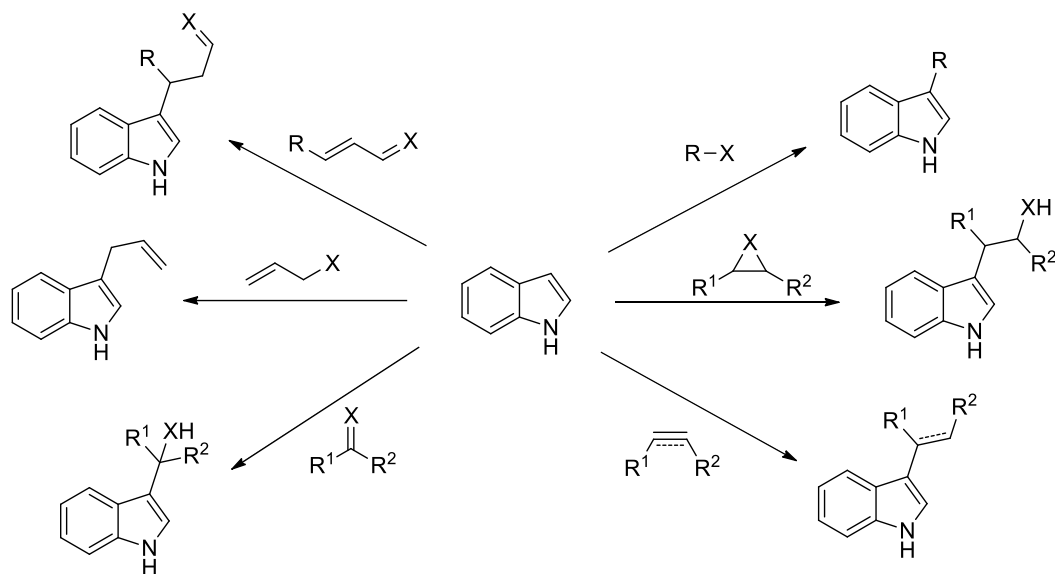


Schéma II.9

III. Réaction de Friedel-Crafts

La réaction de Friedel-Crafts est une réaction importante en chimie organique, notamment dans l'industrie. Elle permet la création d'une liaison sigma carbone-carbone et de substituer une chaîne hydrocarbonée à un proton d'un noyau benzénique. Le terme de réaction de Friedel-Crafts désigne en réalité deux réactions qui sont des substitutions électrophiles : l'alkylation et l'acylation d'un composé aromatique.

En 1877, Charles Friedel et James Mason Crafts ont isolé l'amylobenzène après le traitement du chlorure d'amyle avec AlCl_3 dans le benzène (Schéma II.10).¹⁸⁹ Ce n'était pas seulement l'une des premières descriptions d'un acide de Lewis utilisé dans la synthèse organique mais aussi le premier exemple de ce que l'on appellera plus tard l'alkylation de Friedel-Crafts (alkylation de FC) d'après ses inventeurs. Aujourd'hui, les alkylations de Friedel-Crafts restent la méthode de choix pour l'alkylation des arènes et des hétéroarènes.

¹⁸⁵ An, L.; Zhang, L.; Zou, J. *Chin. J. Chem.* **2009**, *27*, 2223-2228.

¹⁸⁶ Yadav, J. S.; Abraham, S.; Reddy, B. V. S.; Sabitha, G. *Synthesis* **2001**, 2165-2169.

¹⁸⁷ Hosseini-Sarvari, M.; Parhizgar, G. *Green Chem. Lett. Rev.* **2012**, *05*, 439-449.

¹⁸⁸ Wang, M.; Sun, S.; Liang, D.; Liu, B.; Dong, Y.; Liu, Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2466-2473.

¹⁸⁹ Friedel, C.; Crafts, J. M. *J. Chem. Soc.* **1877**, *32*, 725-791. doi : 10.1039/JS8773200725.

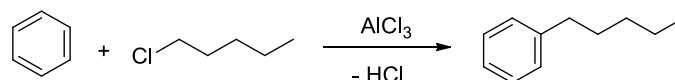


Schéma II.10

Friedel et Crafts ont aussi réalisé la synthèse de l'acétophénone par la réaction d'acylation de benzène avec le chlorure d'acétyle en présence d'un acide de Lewis (AlCl_3) (Schéma II.11).¹⁹⁰

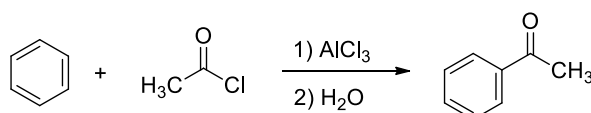


Schéma II.11

Ces réactions sont particulièrement efficaces avec des noyaux aromatiques riches. Elles ont donc été très appliquées sur les indoles.

Par extension, de nombreux auteurs utilisent ces termes par toute attaque d'électrophiles sur des noyaux aromatiques riches tels que les indoles.

IV. Fonctionnalisation de l'indole

L'indole est une plateforme importante qui se retrouve dans de nombreux composés d'origine naturelle. Par conséquent, sa fonctionnalisation présente un grand intérêt dans le domaine de la chimie thérapeutique et a fait l'objet de nombreux travaux de recherche.¹⁹¹

1. Synthèse des esters α -indoliques *via* la réaction de type Friedel-Crafts

Le groupe de Taylor a mis en point une synthèse de dérivés d'indoles par la réaction de Friedel-Crafts d'indoles avec des α -bromoesters où le brome joue le rôle du groupe partant (Schéma II.12). La réaction est catalysée par les sels d'argent.¹⁹²

¹⁹⁰ Calloway, N. O. *Chem. Rev.* **1935**, *17*, 345. Voir aussi Réf. 122.

¹⁹¹ a) Baran P. S.; Maimone T. J.; Richter J. M. *Nature* **2007**, *446*, 404-408. b) Tayu, M.; Higuchi, K.; Inaba, M.; Kawasaki, T. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 496-502. c) Zhang, B.; Wee, A. G. H. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4597-4608 d) Richter, J. M.; Whitefield, B. W.; Maimone, T. J.; Lin D. W.; Pilar Castroviejo, M.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12857-12869.

¹⁹² Lai, P. S.; Dubland, J. A.; Sarwar, M. G.; Chudzinski, M. G.; Taylor, M. S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7586-7592.

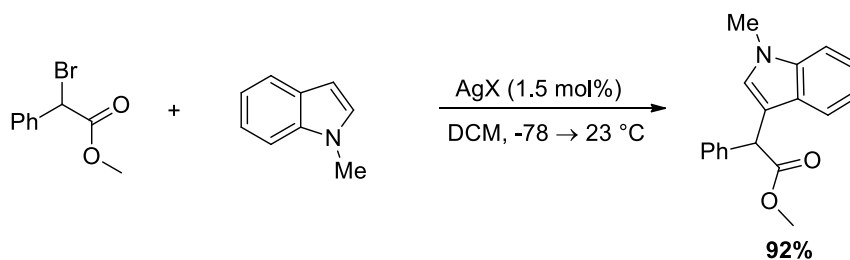


Schéma II.12

Des composés diazo ont également été impliqués dans ce type de réaction par le groupe de Fraile¹⁹³ en utilisant l'oxyde de cuivre sur silice comme catalyseur dans des conditions douces (Schéma II.13). Le catalyseur peut être récupéré et réutilisé au moins 5 fois avec seulement une perte mineure de l'activité.

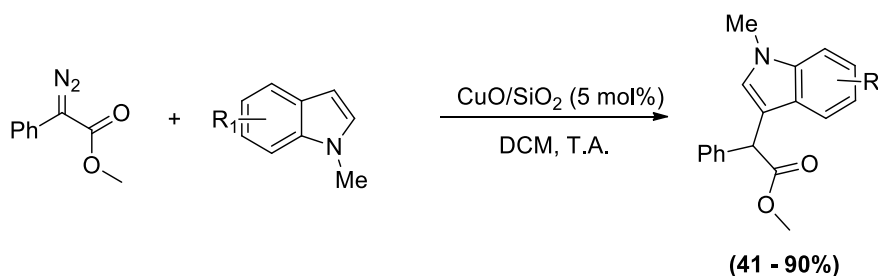
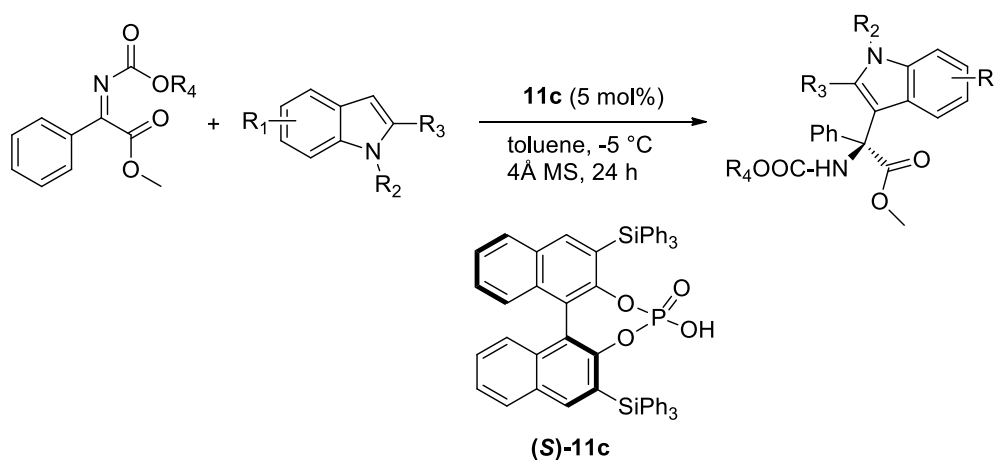


Schéma II.13

En 2012,¹⁹⁴ le groupe de Hu a décrit une nouvelle méthode de synthèse des N-alcoyloxycarbonyl aryl α-imino esters et a utilisé ces derniers dans des réactions de Friedel-Crafts permettant la formation des dérivés d'indole avec des rendements élevés (88-98%) et des excès énantiomériques excellents (81-99%) (Schéma II.14).



¹⁹³ Fraile, J. M.; Le Jeune, K.; Mayoral, J. A.; Ravasio, N.; Zaccheria, F. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4327-4332.

¹⁹⁴ Qian, Y.; Jing, C.; Zhai, C.; Hu, W. H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 301-307.

Schéma II.14

Chen *et al.*¹⁹⁵ ont réalisé une synthèse récente des dérivés d'indoles *via* la réaction de Friedel-Crafts d'indoles avec α -hydroxyesters en utilisant l'acide perchlorique comme catalyseur. Cette méthode a permis de préparer des α -indolyl acides carboxyliques **II.16** avec des bons rendements (78-96%) (Schéma II.15).

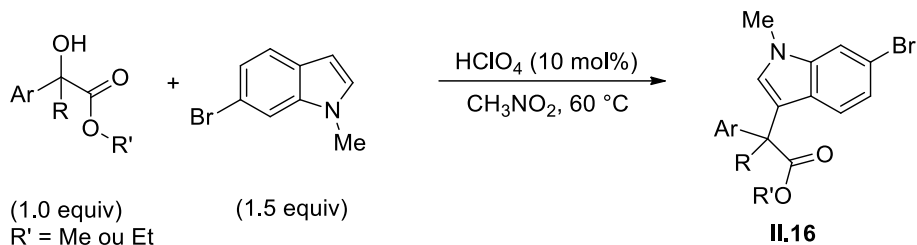


Schéma II.15

2. Alkylation allylique de type Friedel-Crafts

En 1999,¹⁹⁶ Kocovský et ses collaborateurs ont rapporté la première alkylation allylique de l'indole avec des acétates d'allyle en présence d'un complexe de Mo (II) comme catalyseur (Schéma II.16).

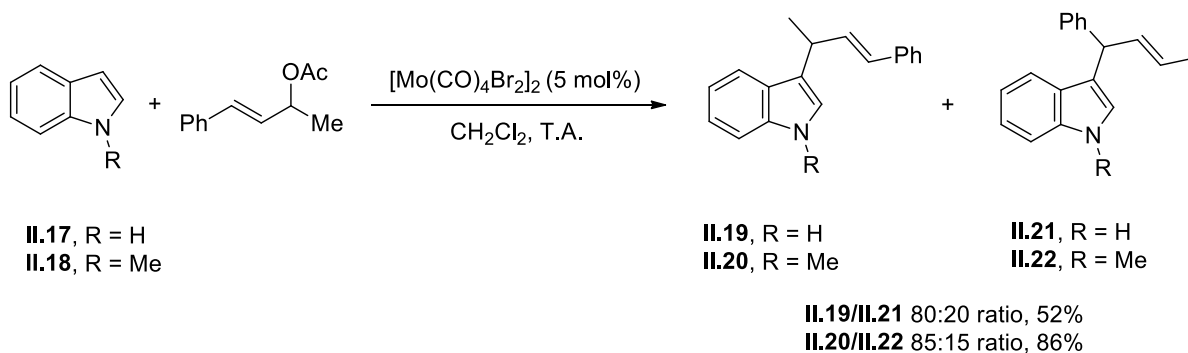


Schéma II.16

Cinq ans après, le groupe de Bandini a présenté une étude systématique pour l'optimisation de l'alkylation d'indoles par des carbonates allyliques catalysée par le palladium. Le protocole utilise une quantité catalytique de $[\text{PdCl}(\pi\text{-allyl})]_2/\text{phosphine}$, en fournissant des allylindoles avec d'excellents

¹⁹⁵ Chen, L.; Zhou, J. *Chem. Asian J.* **2012**, 7, 2510-2515.

¹⁹⁶ Malkov, A. V.; Davis, S. L.; Baxendale, I. R.; Mitchell, W. L.; Kočovský, P. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2751.

rendements (Schéma II.17). La régiosélectivité de la réaction peut être contrôlée par un choix approprié de la phosphine et des conditions réactionnelles.¹⁹⁷

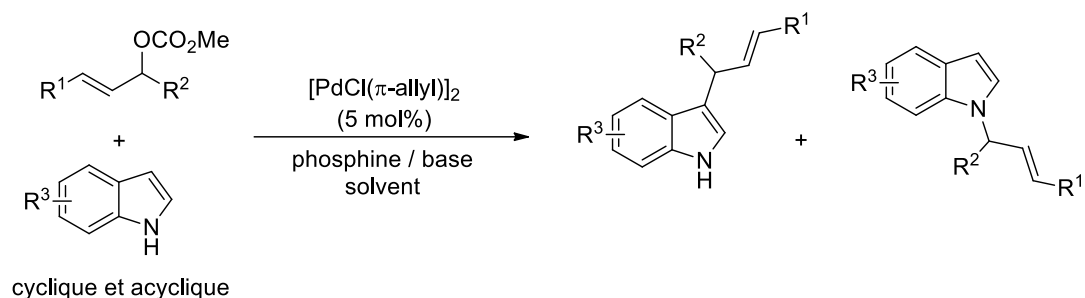


Schéma II.17

En 2007, une allylation/propargylation douce et efficace des indoles a été développée avec une régiosélectivité élevée et d'excellents rendements. En présence d'une quantité catalytique d'iode, différents indoles peuvent réagir avec des acétates allyliques/propargyliques à température ambiante pour fournir exclusivement les produits alkylés en C-3 (Schéma II.18).¹⁹⁸

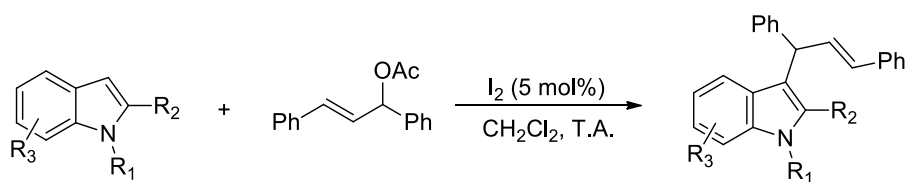


Schéma II.18

Ensuite, You et ses collaborateurs ont réalisé l'alkylation allylique d'indoles de façon hautement régio- et énantiosélective catalysée par un complexe d'iridium $[[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2/\text{phosphoramidite II.23}]$, offrant des produits ramifiés **II.24** avec un ratio ramifié-linéaire >97:3 et un excès énantiomérique de 92%. L'alkylation d'indole a été effectuée avec l'allyle carbonate et en présence de Cs_2CO_3 dans le dioxane au reflux (Schéma II.19).¹⁹⁹

¹⁹⁷ Bandini, M.; Melloni, A.; Umani-Ronchi, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3199.

¹⁹⁸ Liu, Z.; Liu, L.; Shafiq, Z.; Wu, Y. C.; Wang, D.; Chen, Y. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3963-3967.

¹⁹⁹ Liu, W. B.; He, H.; Dai, L. X.; You, S. L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1815-1818.

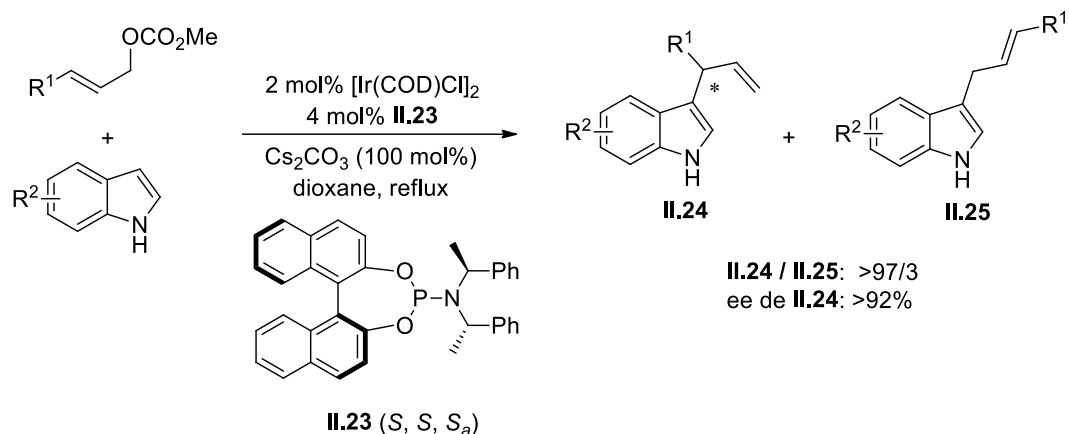


Schéma II.19

Une réaction de Friedel-Crafts écologique a été démontrée entre les indoles et les acétates nitroallyliques fonctionnalisés **II.26** en présence de gel de silice, en fournissant les régioisomères C-3-sélectives correspondants **II.27a,b** avec des rendements élevés (70-93%) (Schéma II.20).²⁰⁰

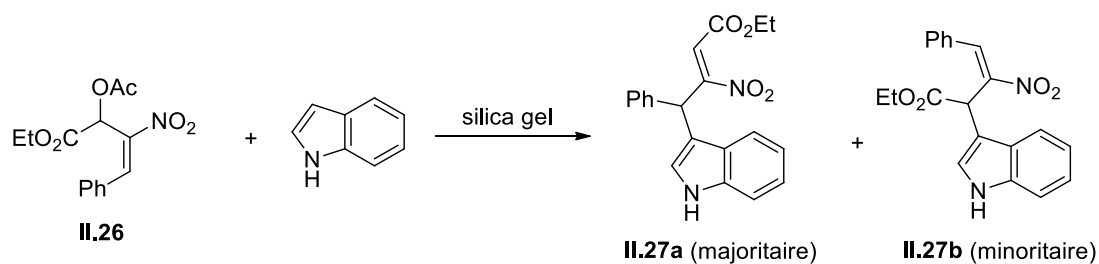


Schéma II.20

Un tandem cycloisomérisation/alkylation Friedel-Crafts d'indoles a été effectué dans un procédé *one-pot* pour produire des furanes 2,5-disubstitués **II.29** en utilisant une addition séquentielle nucléophile catalysée par le gallium sur des 1-alcynyle-2,3-époxy acétates **II.28**. La réaction se déroule de manière efficace dans des conditions douces avec une régiosélectivité complète pour donner les dérivés de furane substitués avec de bons rendements et une grande diversité (Schéma II.21).²⁰¹

²⁰⁰ Ho, C. Y.; Roy, S.; Chen, Y. M.; Chen, K. *J. Chin. Chem. Soc.* **2012**, *59*, 940-946.

²⁰¹ Subba Reddy, B. V.; Bramha Reddy, B.; Raghavendra Rao, K. V.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2500-2503.

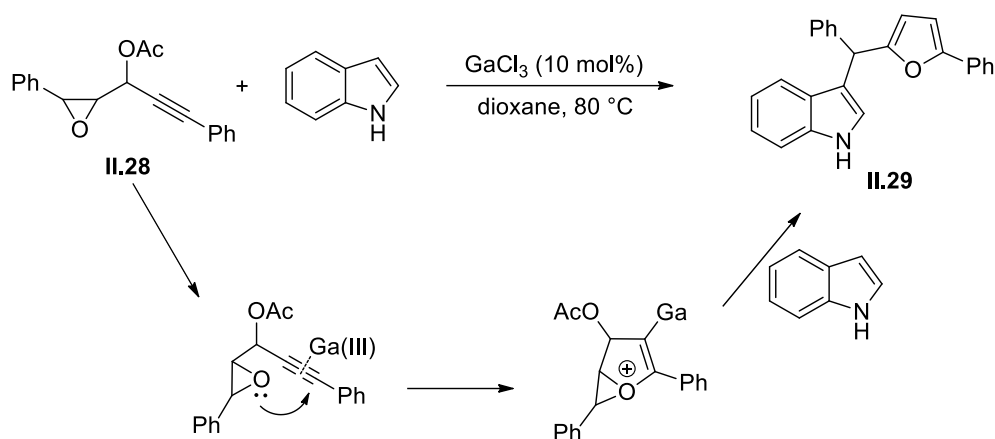


Schéma II.21

3. Fonctionnalisation d'indole par MCRs

Les réactions multicomposant MCRs représentent une autre voie de synthèse en *one-pot* qui permet également la fonctionnalisation d'indole pour aboutir à des dérivés indoliques complexes.

Yonemitsu *et al.* ont effectué une 3-CR d'indoles avec de l'acide de Meldrum²⁰² et divers aldéhydes.²⁰³ Ensuite le produit obtenu **II.30** subit une éthanolyse décarboxylante conduisant à divers 3-indolyl-propionates d'éthyle **II.31** utilisés comme intermédiaires dans la synthèse d'alcaloïdes indoliques complexes (Schéma II.22).²⁰⁴

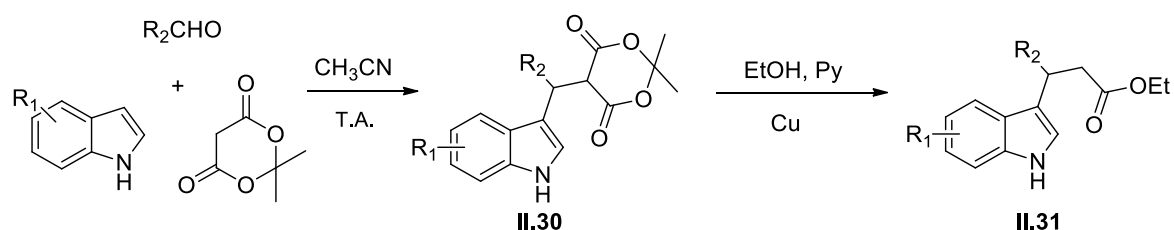


Schéma II.22

La variation de la distribution des produits de la condensation des indoles avec des aldéhydes et l'acétoacétate de méthyle en présence de Ti(IV) et dans des conditions différentes a été étudiée.²⁰⁵ Quand la réaction est Catalysée avec TiCl₄/Et₃N ou TiCl₂(O*i*Pr)₂/Et₃N, elle donne seulement l'analogue obtenu par Yonemitsu **II.32** mais l'utilisation du TiCl₄/Et₃N avec prolongation du temps de la réaction conduit à cyclopenta[b]indole tricyclique **II.33** comme produit dominant (Schéma

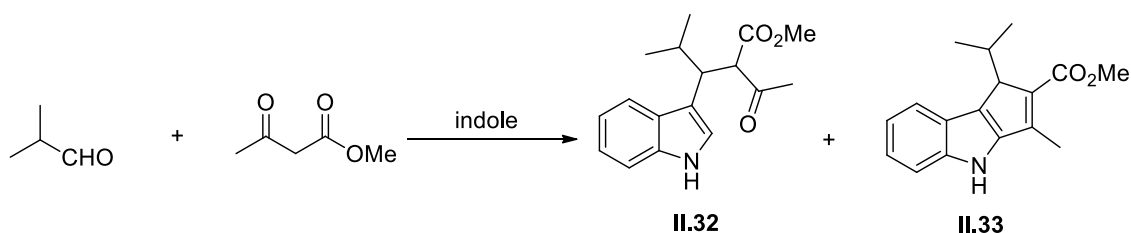
²⁰² Gerencser, J.; Dorman, G.; Darvas, F. *QSAR Comb. Sci.* **2006**, *25*, 439.

²⁰³ (a) Oikawa, Y.; Hirasawa, H.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *20*, 1759. (b) Oikawa, Y.; Hirasawa, H.; Yonemitsu, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 3092.

²⁰⁴ Oikawa, Y.; Tanaka, M.; Hirasawa, H.; Yonemitsu, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 1606.

²⁰⁵ Gerard, S.; Renzetti, A.; Lefevre, B.; Fontana, A.; de Maria, P.; Sapi, J. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3065.

II.23). Il apparaît que la réaction intermoléculaire de Friedel-Crafts est efficacement catalysée avec du TiCl_4 pour donner le composé tricyclique.



Conditions	Rendement (%)	Rendement (%)
TiCl_4 , Et_3N , CH_2Cl_2 , 3 Å, 0 °C à T.A., 30 min	45	0
TiCl_4 , Et_3N , CH_2Cl_2 , 3 Å, 0 °C à T.A., 3 h	trace	48
$\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{Pr})_2$, Et_3N , CH_2Cl_2 , 3 Å, 0 °C à T.A., 3 h	40	0
$\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{Pr})_2$, Et_3N , CH_2Cl_2 , 3 Å, 0 °C à T.A., une nuit	45	0

Schéma II.23

Perumal a rapporté une approche efficace dans laquelle une condensation à trois-composants, de salicaldéhyde, malononitrile et indoles, catalysée par InCl_3 ²⁰⁶ ou la L-proline permet la formation d'indolyne chromanes II.34 (Schéma II.24).²⁰⁷ Ce protocole a été étendu au 2-hydroxynaphtalène-1-carboxaldéhyde. L'efficacité de la réaction des indoles, des aldéhydes et du malononitrile dans des milieux aqueux a été rapportée par Qu et al.²⁰⁸ Une version énantiosélective de la réaction a été aussi étudiée.²⁰⁹

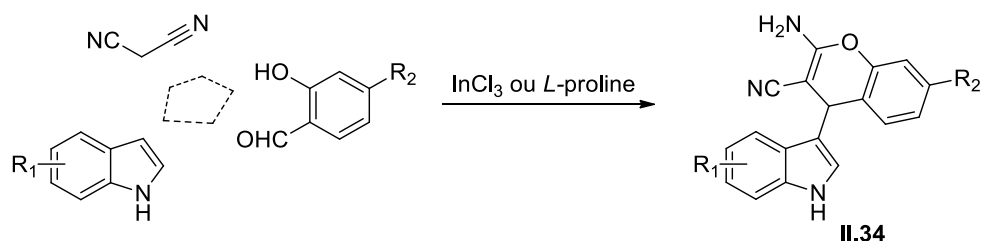


Schéma II.24

La réaction des isoxazoles, des aldéhydes et des indoles en présence de BuLi conduit à la formation de dérivés d'indole. Ces derniers sont facilement hydrolysés en milieu aqueux alcalin dans un procédé monotope pour former des composés d'intérêt tels que les indole-3-propionique acides II.35 avec de bons rendements (Schéma II.25).²¹⁰ La réaction conduit très probablement à la formation

²⁰⁶ Shanthi, G.; Perumal, P. T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6785.

²⁰⁷ Shanthi, G.; Perumal, P. T.; Rao, U.; Sehgal, P. K. *Indian J. Chem.* **2009**, *48B*, 1319.

²⁰⁸ Qu, Y.; Ke, F.; Zhou, L.; Li, Z.; Xiang, H.; Wuab, D.; Zhou, X. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3912.

²⁰⁹ Chen, W.; Cai, Y.; Fu, X.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4910.

²¹⁰ Adamo, M. F. A.; Konda, V. R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 303.

de styrylisoxazole *via* l'activation du groupe méthyle de l'oxazole avec le BuLi, suivi par une réaction de condensation avec l'aldéhyde. Cette méthode fonctionne aussi bien pour 7-azaindoles.

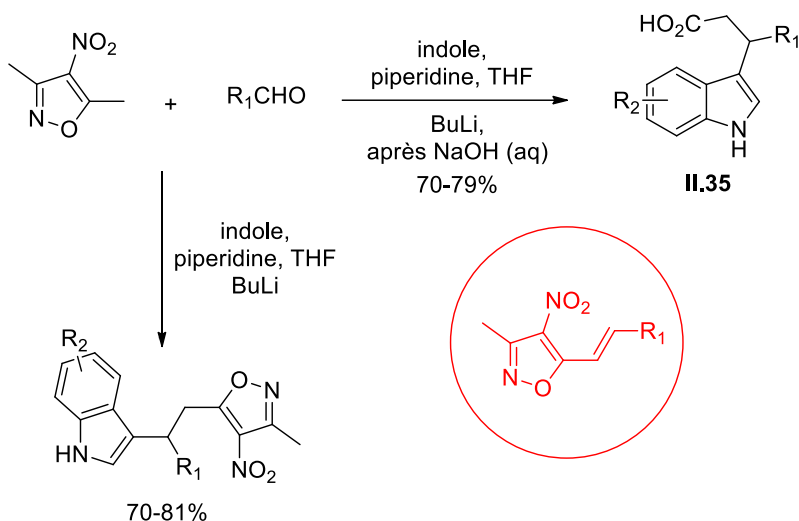


Schéma II.25

Une réaction écologique de Mannich monotope des indoles a été décrite dans l'eau avec $C_9H_{19}COOH$ en tant que catalyseur de type tensio-actif (Schéma II.26).²¹¹ Cette réaction a été rapportée en premier par Shirakawa et Kobayashi en 2006.²¹² Elle a été aussi effectuée sans catalyseur et sans solvant par simple chauffage.²¹³

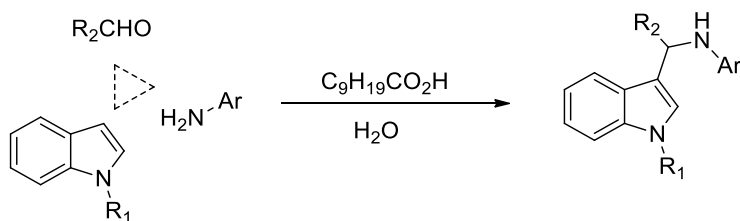


Schéma II.26

Desimoni et son groupe ont suggéré la MCR de l'indole, du glyoxylate d'éthyle et des 3,4-diméthoxy- ou 3,4-méthylènedioxyanilines où les réactions sont catalysées par le triflate de scandium. Cette MCR donne deux paires d'adduits diastéréoisomères d'aza-Diels-Alder **II.37** et **II.38**. Ceci semble être une réaction dans laquelle les imines **II.36** se comportent comme hétérodienes et l'indole en tant que diénophile (Schéma II.27).²¹⁴

²¹¹ Shiri, M.; Zolfigol, M. A. *Tetrahedron* **2009**, 65, 587.

²¹² Shirakawa, S.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4939.

²¹³ Olyaei, A.; Shams, B.; Sadeghpour, M.; Gesmati, F.; Razaziane, Z. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6086.

²¹⁴ Desimoni, G.; Faita, G.; Mella, M.; Toscanini, M.; Boiocchi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2627.

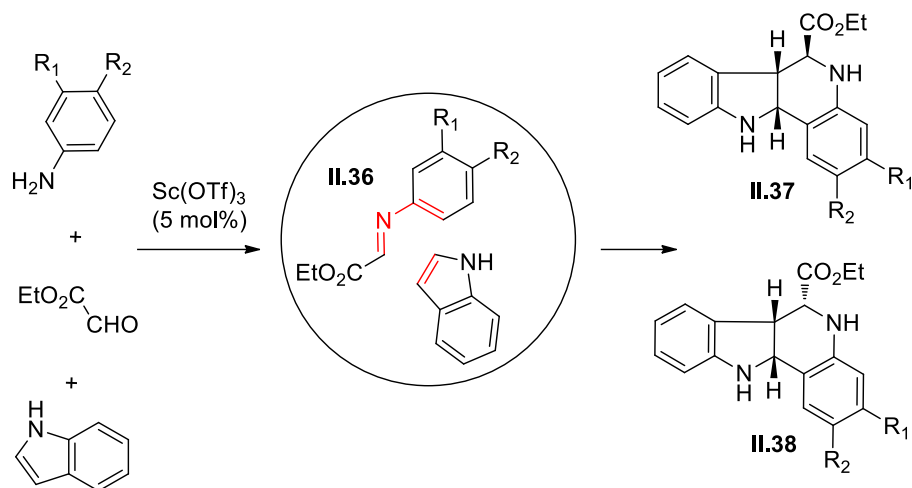
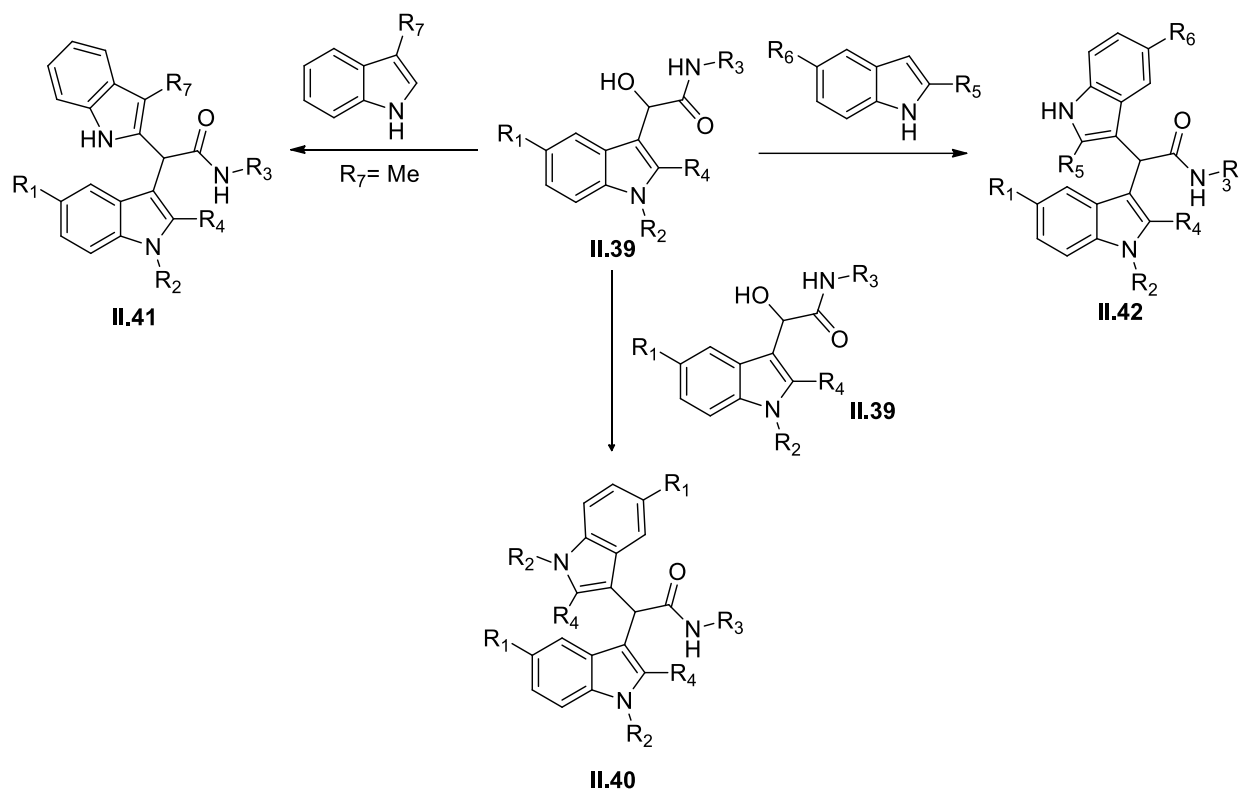


Schéma II.27

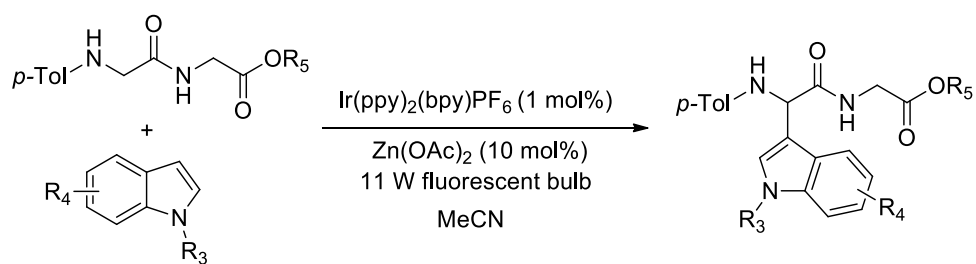
4. Synthèse des indolylacétamides *via* la réaction de type Friedel-Crafts

Zheng et *al.*²¹⁵ ont rapporté la préparation des bis(indolyl)acétamides symétriques **II.40** par la dimérisation du 2-hydroxy-(2-indolyl)acétamides **II.39** et la préparations des bis(indolyl)acétamides asymétriques **II.41** et **II.42** *via* une substitution électrophile d'indoles avec des 2-hydroxy-(2-indolyl)acétamides **II.39**. Les deux conversions sont catalysées par un acide protique à température ambiante (Schéma II.28).

²¹⁵ Shang, H.; Hao, F.Y.; Pan, L.; Chen, H.; Cheng, M.S. *Heterocycles* **2011**, 83, 1757-1769.



Un protocole de relai de catalyse pour la fonctionnalisation de dipeptides avec les indoles, utilisant une catalyse photorédox sous lumière visible en présence d'un acide de Lewis, a été proposé par Zhu et Rueping en 2012 (Schéma II.29).²¹⁶ La réaction se fait en présence d'oxygène et le mécanisme passe par la formation d'une imine.



Une nouvelle réaction de double alkylation de Friedel-Crafts entre des dérivés de la glycine et des indoles a été développée. La réaction est catalysée par un radical cationique stable, triarylammonium,

²¹⁶ Zhu, S.; Rueping, M. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 11960-11962.

en condition aérobie (Schéma II.30).²¹⁷ Un an après, cette même réaction a été catalysée par le chlorure de cuivre permettant cette fois d'obtenir des composés mono-indoliques.²¹⁸

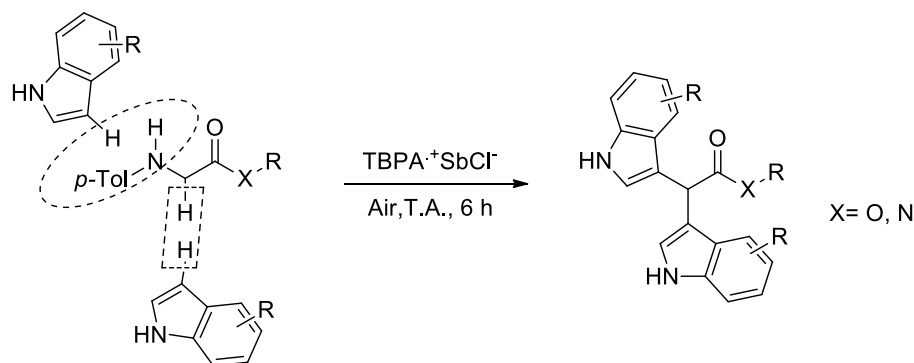


Schéma II.30

En 2015, une réaction régiosélective de Friedel-Crafts a été développée entre des glyoxylamides N-substitués et des indoles. La réaction est catalysée par des acides de Brønsted à température ambiante pour conduire à la formation de 2-hydroxy-2-(1H-indol-3-yl)acétamides N-substitués correspondants **II.43**. Des composés bisindoliques **II.44** sont obtenus lors de l'utilisation de 2 M HCl par une double réaction de Friedel-Crafts (Schéma II.31).²¹⁹

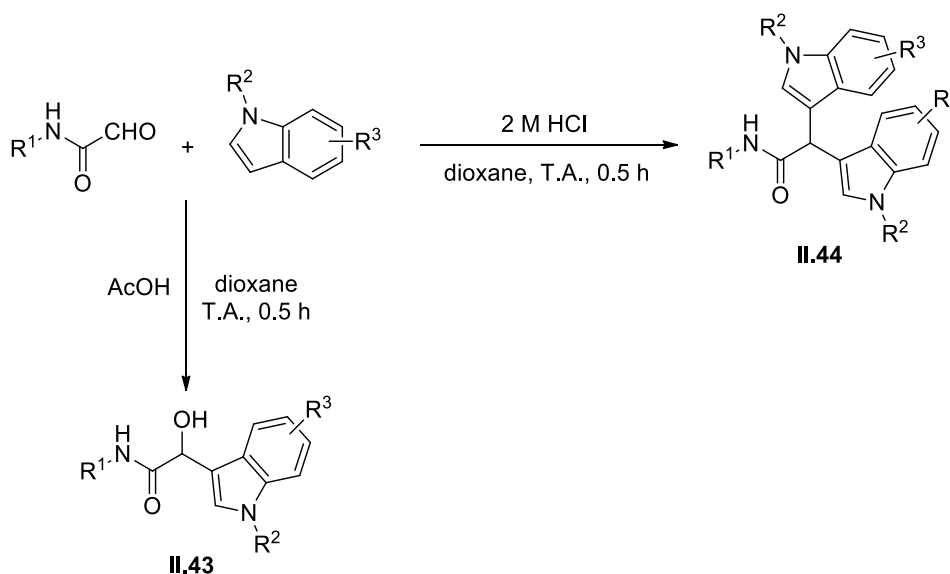


Schéma II.31

Un an après, cette même réaction a été revisitée par le même groupe en remplaçant les acides de Brønsted par les acides de Lewis. Des 2-hydroxy-2-(1H-indol-3-yl)acétamides N-substitués ont été

²¹⁷ Huo, C.; Wang, C.; Sun, C.; Jia, X.; Wang, X.; Chang, W.; Wu, M. *Synth. Catal.* **2013**, 355, 1911-1916.

²¹⁸ Huo, C.; Wang, C.; Wu, M.; Jia, X.; Xie, H.; Yuang, Y. *Synth. Catal.* **2014**, 356, 411-415.

²¹⁹ Zhan, Z.; Li, R.; Zheng, Y.; Zhou, Y.; Hai, L.; Wu, Y. *Synlett.* **2015**, 26, 2261-2266.

formés en présence de FeSO_4 avec des rendements excellents tandis que l'utilisation de FeCl_3 conduit à des composés bisindoliques (Schéma II.32).²²⁰

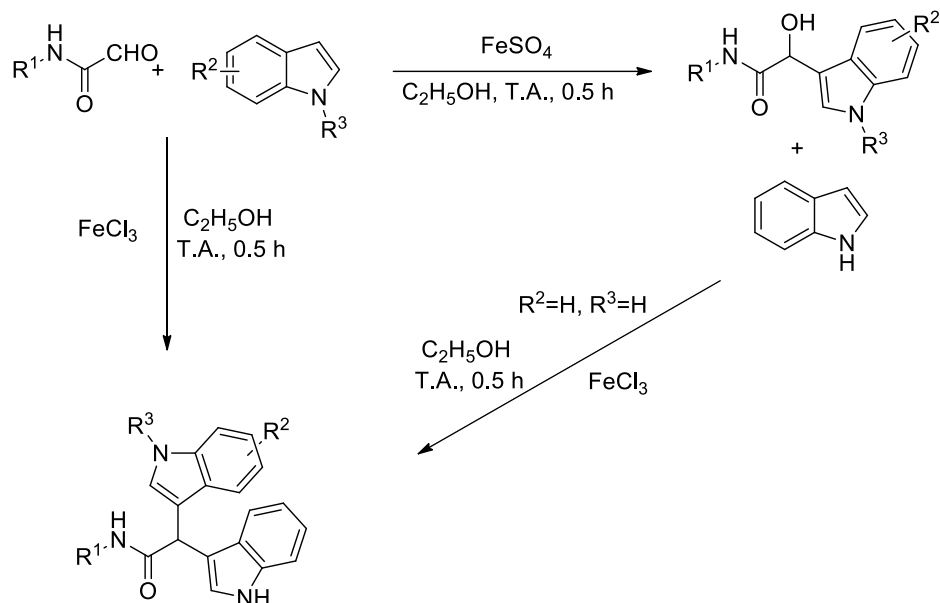


Schéma II.32

V. Nouvelle fonctionnalisation d'indoles avec des adduits de Passerini

1. Présentation de la cascade Passerini/Friedel-Crafts

Nous avons fait réagir les adduits de Passerini issus des aldéhydes aromatiques riches en électrons comme électrophiles avec les indoles dans une réaction de type Friedel-Crafts pour former une nouvelle série des dérivés d'indole en utilisant le toluène comme solvant et une quantité catalytique de FeCl_3 (Schéma II.33). Cette stratégie a conduit à la préparation des indolylacétamides avec de bons rendements (32 - 73%).

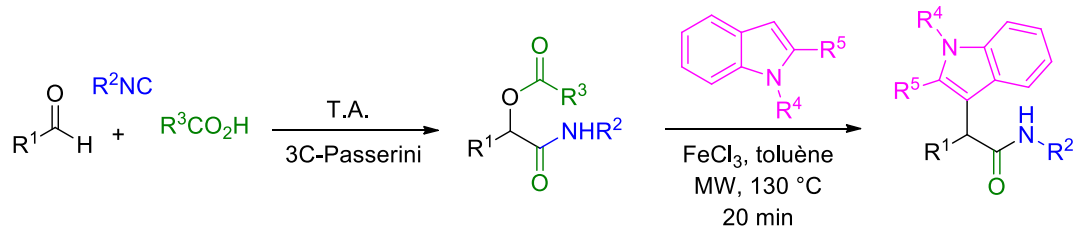


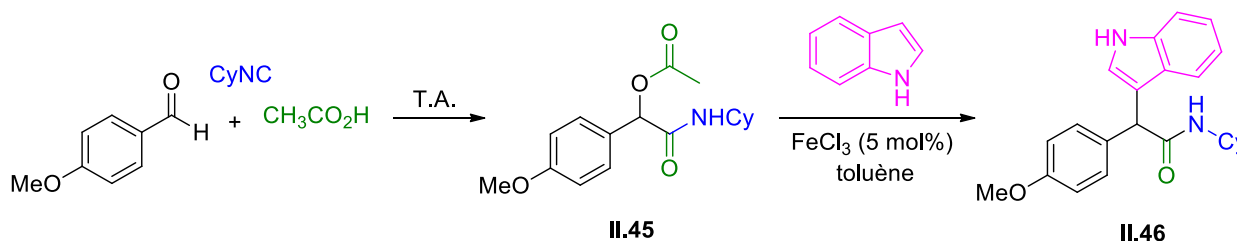
Schéma II.33

²²⁰ Zheng, Y.; Li, R.; Zhan, Z.; Zhou, Y.; Hai, L.; Wu, Y. *Chin. Chem. Lett.*, **2016**, 27, 41-46.

2. Premiers essais

Au début, nos premiers essais ont été réalisés avec l'adduit de Passerini **II.45** issu de la condensation du para-anisaldéhyde, de l'acide acétique et de cyclohexyl isonitrile. Nous avons fait réagir cet adduit de Passerini avec l'indole *via* une réaction de Friedel-Crafts en présence d'un acide de Lewis (5 mol% de FeCl₃) en chauffant à 60°C pendant une heure dans le toluène (Tableau II.1, entrée 1). Dans ces conditions, nous n'avons pas obtenu le produit d'alkylation désiré **II.46**, juste les produits de départ ont été récupérés à la fin de la réaction. Une durée de réaction plus longue n'a pas permis non plus d'obtenir le produit attendu **II.46** (Tableau II.1, entrée 2). Par contre, quand nous avons réalisé la réaction à température plus élevée (100 °C) dans les mêmes conditions pendant 12 h (Tableau II.1, entrée 3), le produit d'alkylation en position C3 d'indole a été formé avec un rendement de 41%.

Tableau II.1



Entrée	Température	Temps	Rendement
1	60 °C	1 h	Produits de départ
2	60 °C	1 jour	Produits de départ
3	100 °C	12 h	41%

Ce dernier résultat encourageant nous a incités à optimiser les conditions réactionnelles de la réaction pour améliorer les rendements.

3. Mise au point de l'alkylation de type Friedel-Crafts

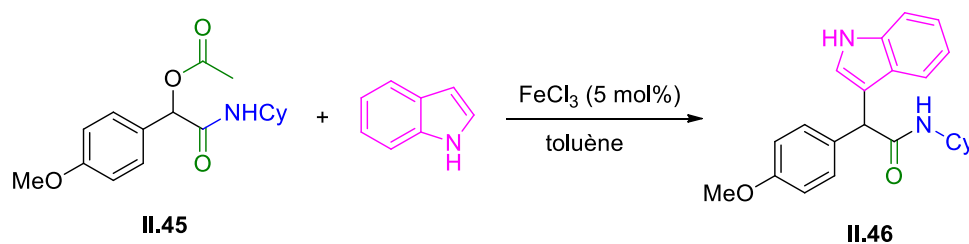
Afin d'optimiser nos conditions réactionnelles, nous avons étudié l'influence de la température, du nucléofuge et de l'acide de Lewis.

3.1) Choix de la température (thermique/micro-onde)

Après avoir obtenu dans les premiers essais le produit attendu **II.46** avec un rendement faible par chauffage thermique (Tableau II.2, entrée 1), Nous avons pensé utiliser les micro-ondes en

espérant améliorer le rendement et réduire le temps de cette réaction. Pour cela, nous avons réalisé la réaction sous irradiation par des micro-ondes à 130 °C pendant 20 min en gardant les mêmes produits de départ et le même acide de Lewis (5 mol% de FeCl₃). Dans ces conditions, nous avons donc pu améliorer le rendement du produit d'alkylation **II.46** de 41% à 63% (tableau II.2, entrée 2). Nous avons conservé ces dernières conditions (l'utilisation des micro-ondes à 130°C pendant 20 min).

Tableau II.2

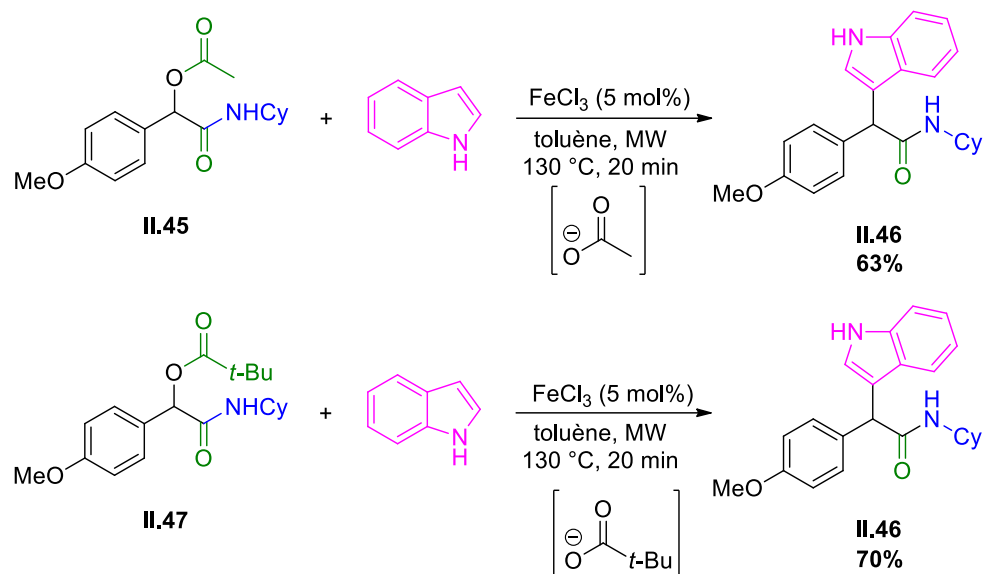


Entrée	Température	Temps	Rendement
1	100 °C (Therm.)	12 h	41%
2	130 °C (M.W)	20 min	63%

Le choix du nucléofuge est probablement important pour la réaction car la vitesse d'élimination de ce dernier est certainement liée directement avec la vitesse de la réaction. Pour cela, nous avons étudié l'influence du nucléofuge.

3.2) Choix du meilleur nucléofuge

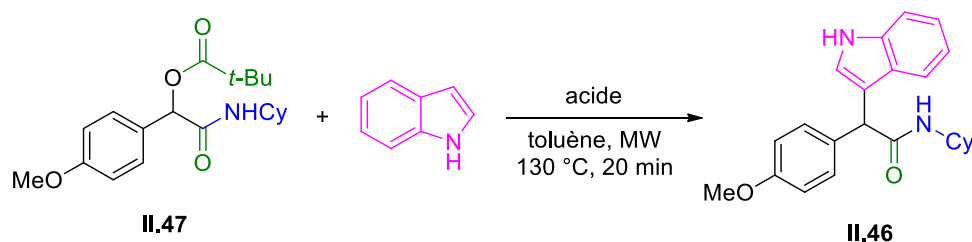
L'effet du groupe partant a également été évaluée en remplaçant l'acide acétique par de l'acide pivalique dans la réaction de Passerini. Nous avons donc mis en réaction l'adduit de Passerini **II.47** issu de l'acide pivalique avec l'indole dans les conditions précédentes optimisées (l'utilisation des micro-ondes à 130°C pendant 20 min) en présence de 5 mol% de FeCl₃ dans le toluène (Schéma II.34). Nous avons observé que l'étape d'élimination se déroule beaucoup plus efficacement avec l'acide pivalique conduisant au produit attendu **II.46** avec un rendement de 70% par rapport avec l'acide acétique (63% de rendement). Nous avons donc gardé ces nouvelles conditions (l'utilisation de l'acide pivalique comme nucléofuge).



3.3) Choix de l'acide

Enfin, nous avons étudié l'influence de l'acide dans la réaction. Pour cela, nous avons testé différents acides en gardant les conditions optimisées dans les études précédentes (l'influence de la température et de nucléofuge) avec l'adduit de Passerini **II.47**. Les résultats sont rassemblés dans le tableau II.3 ci-dessous.

Tableau II.3



Entrée	Acide	Rendement
1	FeCl₃	70%
2	Zn(OTf) ₂	60%
3	Cu(OTf) ₂	45%
4	LiClO ₄	0%
5	TsOH	58%

Lorsque l'adduit de Passerini **II.47** a été chauffé dans du toluène sous irradiation micro-ondes avec des quantités stœchiométriques d'indole en présence de 5% mole de FeCl₃, nous avons obtenu le produit désiré **II.46** avec un rendement de 70% (tableau II.3, entrée 1). L'utilisation de 5 mol% de Zn(OTf)₂ dans les mêmes conditions a permis d'obtenir le produit attendu de Friedel-Crafts avec un rendement de 60% (tableau II.3, entrée 2). En revanche, nous avons observé la formation du produit désiré avec un rendement faible en utilisant le Cu(OTf)₂ (tableau II.3, entrée 3). Par contre, l'utilisation de LiClO₄ comme acide de Lewis dans les mêmes conditions n'a pas permis la formation du produit d'alkylation souhaité, juste les produits de départ ont été récupérés (tableau II.3, entrée 4). Enfin, l'introduction d'un acide de Brønsted à la place de l'acide de Lewis en gardant les mêmes autres conditions a abouti à des rendements modérés (tableau II.3, entrée 5). Nous avons donc gardé le FeCl₃ comme catalyseur pour notre réaction.

Cette mise au point nous a permis d'identifier les conditions optimales finales suivantes de la réaction : l'utilisation de micro-onde à 130 °C, avec de l'acide pivalique comme nucléofuge et 5 mol% de FeCl₃ (Schéma II.35).

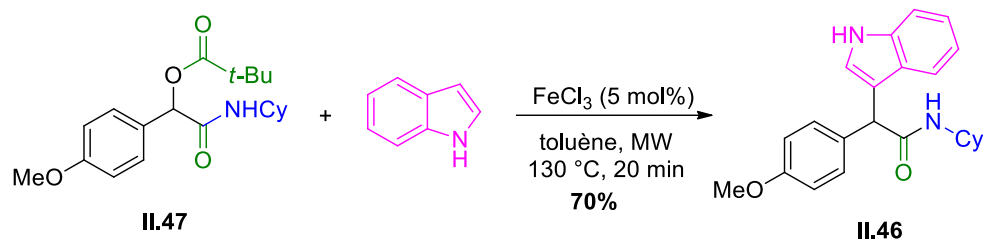


Schéma II.35

Après avoir déterminé les conditions réactionnelles optimales pour la formation du produit de Friedel-Crafts, nous sommes passés à la préparation des substrats de départ pour entamer ensuite l'étude du champ d'application de la réaction de type Friedel-Crafts.

4. Préparation des adduits de Passerini

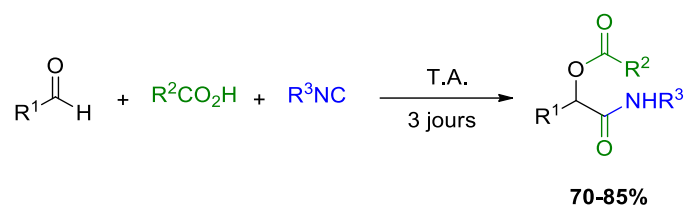
La réaction de Passerini est déjà détaillée dans le chapitre I. C'est la condensation d'un aldéhyde, d'un acide carboxylique et d'un isonitrile avec ou sans l'utilisation d'un solvant à température ambiante (pendant 12 heures généralement mais nous avons observé une amélioration des rendements lorsque la durée de la réaction est prolongée sur plusieurs jours).²²¹ Nous avons donc

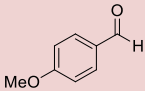

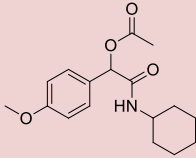
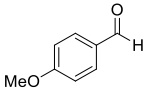

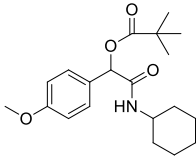
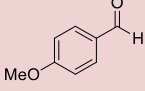

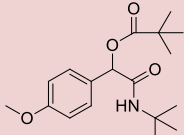
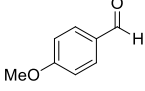
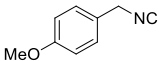
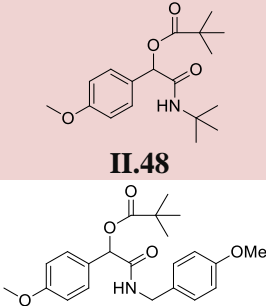
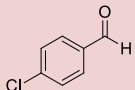

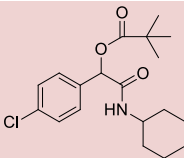


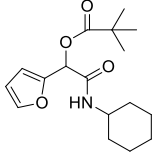
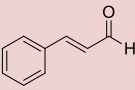

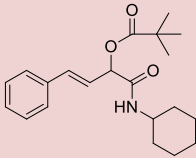
²²¹ Passerini, M.; Simone, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126-129; Passerini, M. R., G. *Gazz. Chim. Ital.* **1931**, *61*, 964-969;

Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1922**, *52*, 432-435; Banfi, L.; Riva, R., *The Passerini Reaction*. John Wiley & Sons, Inc.: **2005**, *65*, 1-140.

préparé plusieurs adduits de Passerini en variant l'aldéhyde et l'isonitrile afin d'obtenir des α -acyloxy-carboxamides diversement substitués. Les réactions ont été effectuées sans solvant, les différents résultats sont présentés dans le tableau II.4 ci-dessous.

Tableau II.4



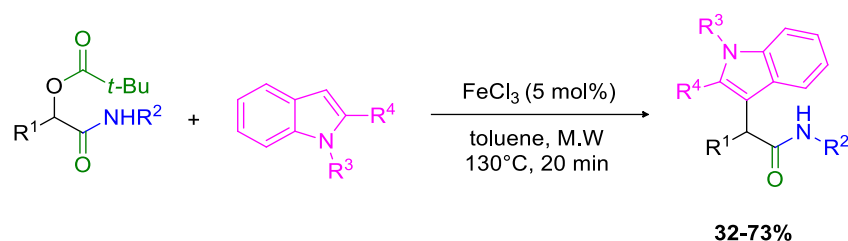
Entrée	Aldéhyde	Isonitrile	Adduit de Passerini	Rendement
1			 II.45	71%
2			 II.47	70%
3			 II.48	75%
4			 II.49	80%
5			 II.50	75%
6			 II.51	85%
7			 II.52	70%

D'une manière générale, cette réaction nous a permis d'obtenir une bibliothèque variée d' α -acyloxy-carboxamides formés avec de bons rendements allant de 70 à 85%.

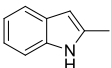
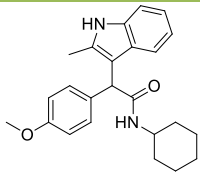

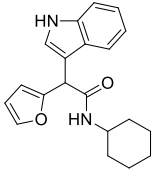

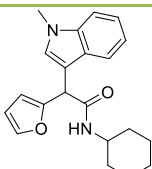

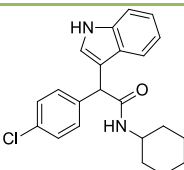
5. Etude de champ d'application

Après avoir préparé nos substrats de départ, nous avons testé le comportement de ces différents adduits de Passerini issus de l'acide pivalique comme partenaire acide. Après chauffage au micro-onde avec des indoles dans le toluène en présence de FeCl_3 , nous avons obtenu les indolylacétamides. Les résultats sont rassemblés dans le tableau II.5 ci-dessous.

Tableau II.5



Entrée	Adduit de Passerini	Indole	Produits formé	Rendement
1	II.45			70%
2	II.48			60%
3	II.49			70%
4	II.45			73%

5	II.45			53%
			II.56	
6	II.51			32%
			II.57	
7	II.51			45%
			II.58	
8	II.50			0%
			II.59	

D'une manière générale, les produits de Friedel-Crafts désirés ont été obtenus avec des rendements bons à modérés allant de 32% à 73%.

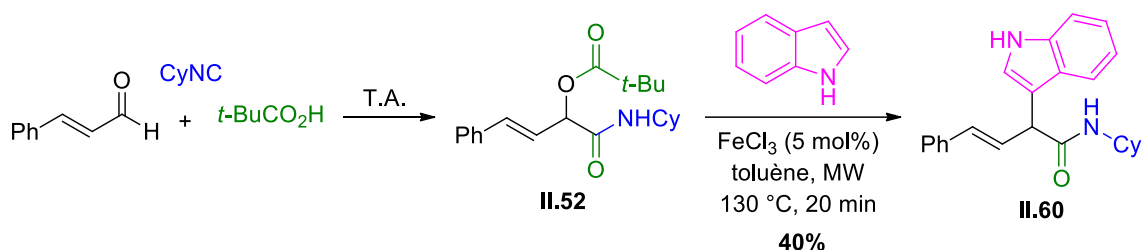
La séquence ne se limite pas aux adduits de Passerini issus du cyclohexyl isonitrile, le remplacement de ce dernier par du tert-butyl isonitrile ou du para-méthoxybenzyle isonitrile permet d'obtenir les indolylacétamides attendus **II.53** et **II.54** respectivement avec de bons rendements (tableau II.5, entrée 2 et 3).

Le couplage de Friedel-Crafts a lieu aussi avec de l'indole N-substitué permettant d'obtenir le produit désiré **II.55** avec un bon rendement (tableau II.5, entrée 4). L'utilisation d'indole substitué en position C2 avec l'adduit de Passerini **II.45** a permis d'accéder au indolylacétamide attendu **II.56** avec un rendement modéré (tableau II.5, entrée 5).

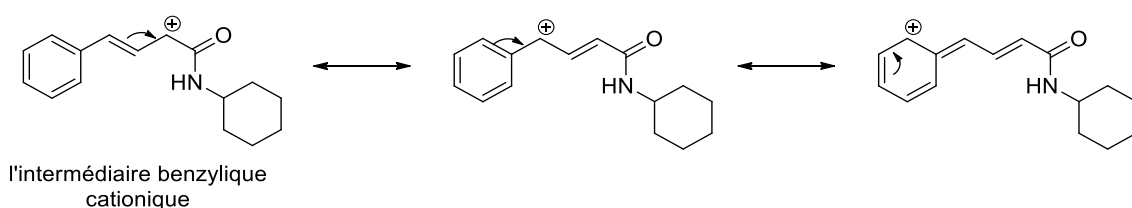
L'adduit de Passerini issu de furfural peut être également utilisé dans cette séquence, cela a permis d'obtenir les produit d'alkylation souhaités **II.57** et **II.58** avec des rendements modérés (tableau 1, entrées 6 et 7).

Enfin, la nécessité d'un aldéhyde aromatique riche en électrons a été confirmée par l'absence de réactivité de l'adduit de Passerini **II.50** issu du para-chlorobenzaldéhyde dans ces conditions (tableau 1, entrée 8).

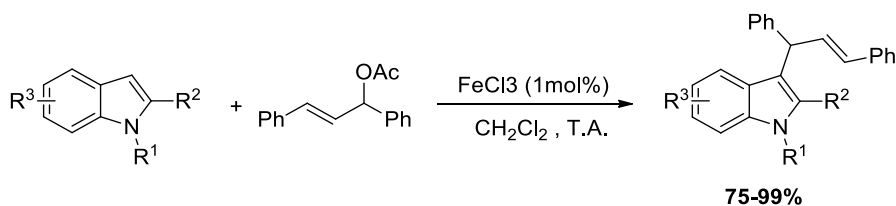
Dans cette cascade Passerini/Friedel-Crafts, nous avons engagé des adduits de Passerini issu des aldéhydes aromatiques. Nous avons aussi voulu tester les aldéhydes α,β -insaturés dans cette séquence. Pour cela, nous avons fait réagir l'adduit de Passerini **II.52** issu du cinnamaldéhyde avec l'indole dans les mêmes conditions optimisées de la cascade Passerini/Friedel-Crafts en présence de FeCl_3 . Dans ces conditions, le produit d'allylation de type Friedel-Crafts **II.60** a été obtenu avec un rendement de 40% (Schéma II.36).



L'obtention de ce produit de couplage malgré l'absence de groupe donneur sur l'aromatique pourrait être expliquée par une stabilisation accrue de l'intermédiaire réactionnel cationique *via* une conjugaison sur le noyau aromatique et la double liaison (Schéma II.37).



En 2007, Liu *et al.* ont réalisé une alkylation allylique de type Friedel-Crafts d'indole avec des acétates allyliques en présence d'une quantité catalytique d'un acide de Lewis (1 mol% de FeCl_3) à température ambiante. Cette réaction a permis d'accéder aux produits d'allylation en position C3 avec des régiosélectivités élevées et d'excellents rendements (Schéma II.38). Une synthèse verte de ces produits a été également développée en utilisant l'eau comme solvant en présence de FeCl_3 .²²²



²²² Liu, Z.; Liu, L.; Shafiq, Z.; Wang, D.; Chen, Y.-J.; *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 256-260.

Schéma II.38

Nous pensons que les rendements faibles dans l'alkylation allylique de type Friedel-Crafts peuvent être améliorés en optimisant les conditions de cette réaction.

6. Mécanisme réactionnel

Dans un premier temps, nous avons initialement assimilé cette alkylation de type Friedel-Crafts des indoles à une réaction de Friedel-Crafts standard. Le mécanisme de cette réaction fait intervenir au cours d'une étape cinétiquement déterminante la formation de l'intermédiaire de Wheland (nommé aussi ion arénium ou adduit σ) après attaque de l'aromatique sur l'électrophile. Cet intermédiaire est assez haut en énergie puisqu'il y a rupture d'aromaticité, mais il est stabilisé par mésomérie. Ensuite l'élimination du proton, par formation d'halogénure d'acide, permet la réaromatisation et la formation de l'aryle substitué (Schéma II.39).

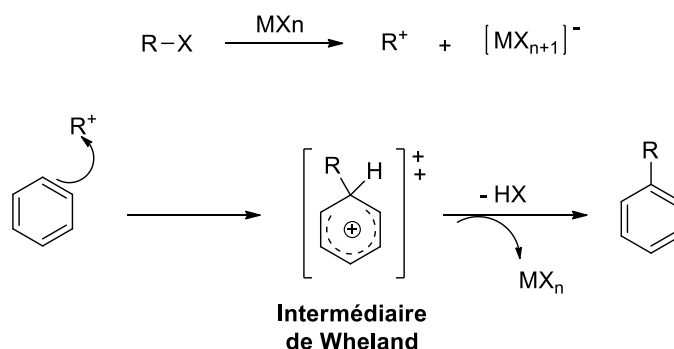


Schéma II.39

Dans notre cas, le mécanisme réactionnel proposé est : Tout d'abord, il implique probablement une activation de l'élimination du groupe carboxylate par la complexation de l'acide de Lewis sur la partie carboxylate de l'adduit de Passerini. L'intermédiaire benzylique cationique **A** est libéré d'autant plus facilement que le groupe méthoxy en position para stabilise la charge. Ce dernier est piégé par l'indole pour conduire à la formation de l'intermédiaire de Wheland **B**. Après réaromatisation de ce dernier en éliminant le proton par l'ion carboxylate, l'indolylacétamide **C** est alors obtenu (Schéma II.40).

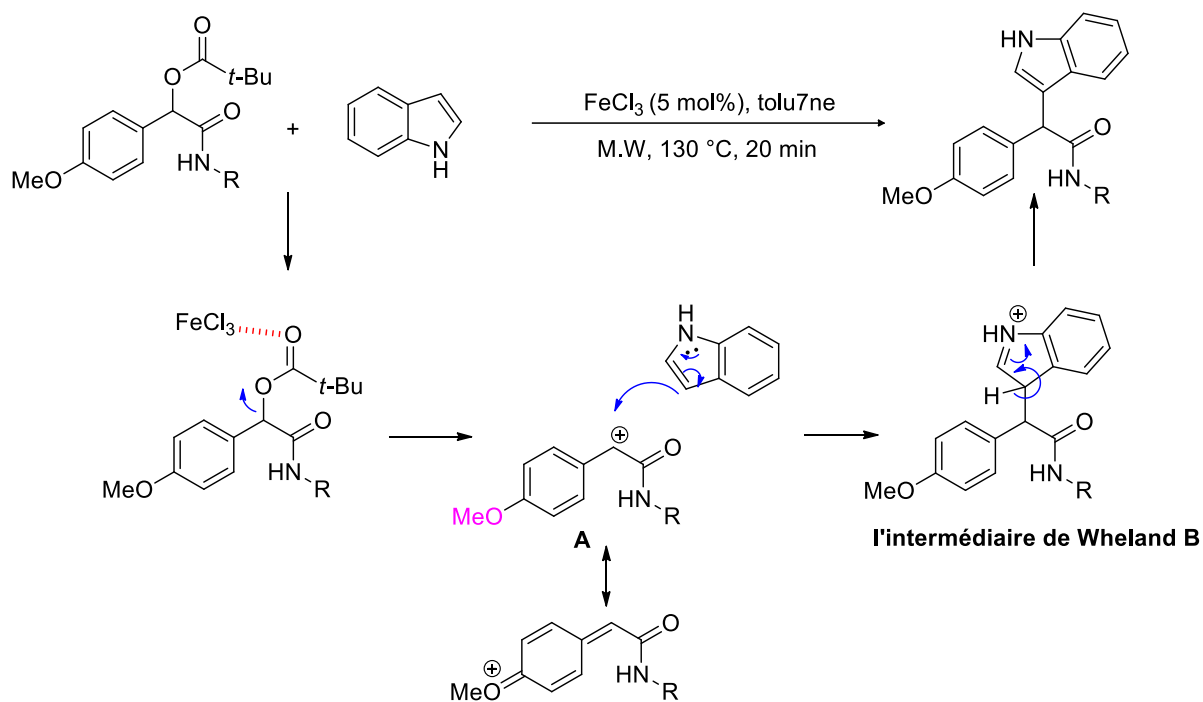


Schéma II.40

7. Développement d'une version monotope

La cascade Passerini/Friedel-Crafts est composée d'un couplage de Passerini suivi d'une réaction d'alkylation de type Friedel-Crafts. Compte tenu de l'efficacité et des bons rendements de ces deux étapes prises séparément, nous nous sommes intéressés à la mise au point d'une version monotope de la cascade (Schéma II.41).

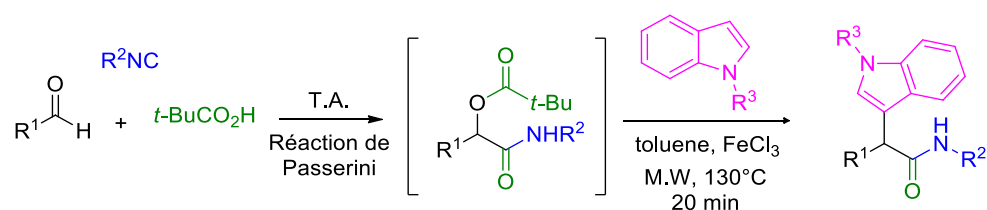


Schéma II.41

Le couplage de Passerini se faisant sans solvant, ces conditions se prêtaient bien au développement d'une séquence monotope.

➤ Les essais réalisés

Le premier essai a été réalisé par la condensation du para-anisaldéhyde, de l'acide pivalique et de cyclohexyl isonitrile. Après trois jours à température ambiante, le toluène et l'indole ont été ajoutés

en présence de 5 mol% de FeCl_3 et le mélange a été mis sous irradiation micro-ondes pendant 20 min à 130 °C (en reprenant les conditions déjà optimisées pour cette séquence). Après purification, l'indolylacétamide attendu **II.46** a été isolé avec un rendement de 46% (Schéma II.42). Nous observons que le rendement de la réaction monotope est presque similaire à celui obtenu en deux étapes avec une purification intermédiaire (49%).

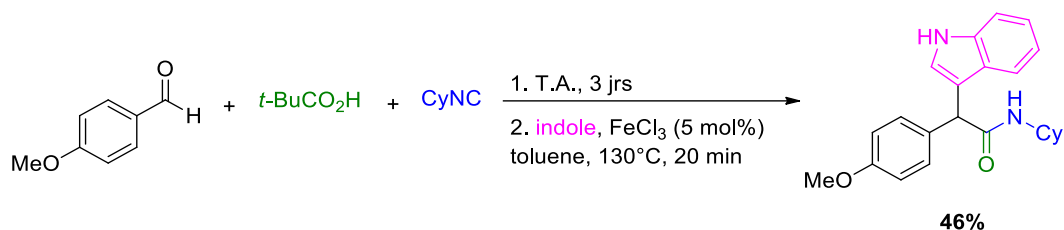


Schéma II.42

Ensuite, nous avons réalisé la même réaction monotope en remplaçant l'indole par le N-méthylindole dans les mêmes conditions. Cela a permis d'obtenir le produit indolylacétamide désiré **II.55** avec un rendement de 54% (Schéma II.43). Ce dernier est également similaire à celui obtenu en deux étapes avec purification intermédiaire (51%).



Schéma II.43

Enfin, nous avons fait varier un des trois partenaires de la réaction multicomposant en engageant le tert-butyl isonitrile à la place du cyclohexyl isonitrile dans les mêmes conditions précédentes (Schéma II.44). Cette réaction a conduit à l'indolylacétamide souhaité **II.53** avec un rendement de 45% qui est similaire à celui obtenu en deux étapes avec purification intermédiaire (45%).

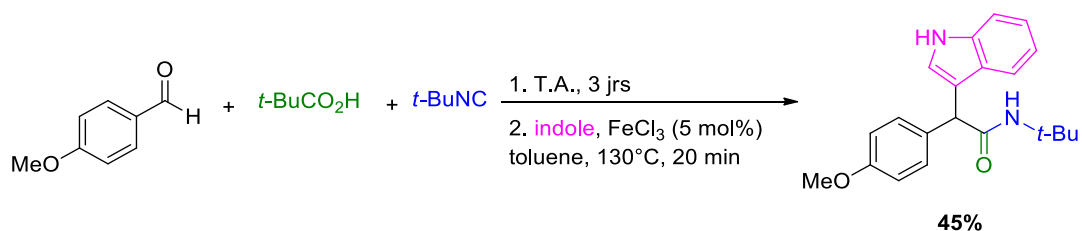


Schéma II.44

Le développement d'une version monotope de la cascade Passerini/Friedel-Crafts rend cette stratégie encore plus intéressante. Elle permet d'évoluer vers une chimie verte et plus éco-responsable (moins de traitements et pas de purification intermédiaire).

8. Développement des nouvelles conditions efficaces

Nous avons développé des nouvelles conditions pour cette cascade Passerini/Friedel-Crafts en remplaçant l'acide pivalique par l'acide picolinique dans la réaction de Passerini. L'adduit de Passerini obtenu **II.61** est ensuite mis en réaction avec l'indole en présence 5 mol% de triflate de cuivre (Schéma II.45). Dans ces conditions, le produit d'alkylation **II.46** a été obtenu avec un rendement plus élevé par rapport à celui obtenu dans les conditions précédentes.

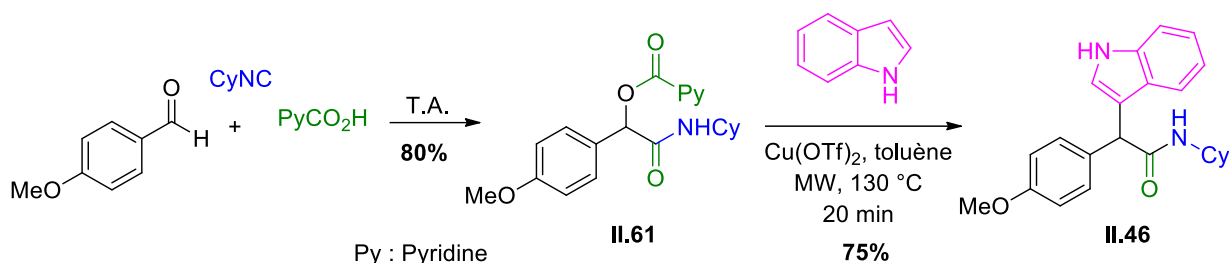


Schéma II.45

Après avoir obtenu ce résultat, nous pensons donc que les rendements faibles obtenus avec les aldéhydes aromatiques pauvres en électrons peuvent être améliorés en appliquant ces nouvelles conditions. Le champ d'application de cette réaction va donc être ultérieurement réétudié avec ces conditions.

VI. Conclusion

Les composés indoliques présentent de très nombreuses propriétés biologiques. L'accès à ce type de motif hétérocyclique a suscité l'intérêt de nombreux chimistes, cherchant toujours à mettre au point des synthèses plus rapides et efficaces.

Au cours de ces travaux de thèse, nous avons développé une nouvelle voie de synthèse des dérivés d'indole *via* la cascade Passerini/Friedel-Crafts à partir des adduits de Passerini en présence d'une quantité catalytique d'acide de Lewis sous irradiation micro-onde, permettant d'obtenir des indolylacétamides diversément substitués, en changeant la nature de l'aldéhyde aromatique et de l'isonitrile, avec des rendements allant de 32 à 73% (Schéma II.46). Nous avons observé que cette cascade est limitée aux aldéhydes aromatiques riches en électron.

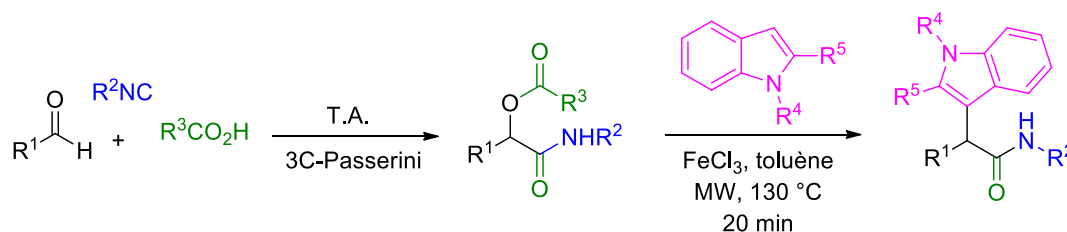


Schéma II.46

Nous avons pu étendre cette séquence aux aldéhydes aromatiques α,β -insaturés. Les produits désirés ont cependant été obtenus avec des rendements faibles (Schéma II.47).

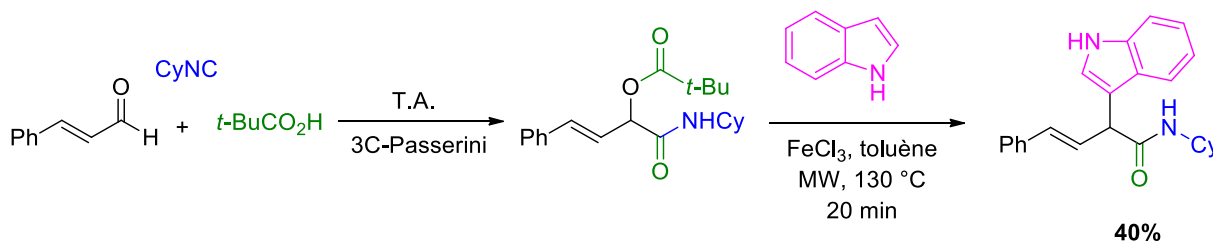


Schéma II.47

Par ailleurs, nous avons rendu cette voie de synthèse des indolylacétamides encore plus efficace en développant une version monotope (Schéma II.48).

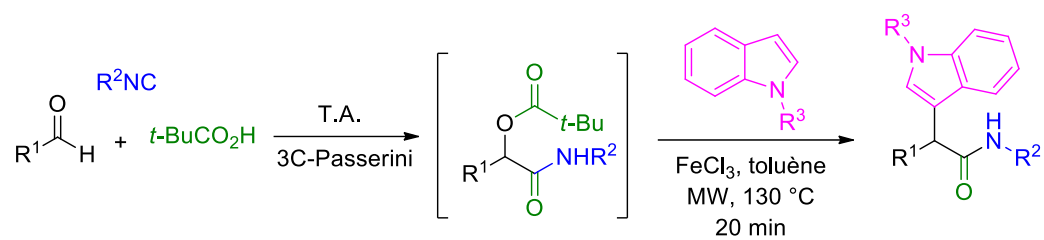


Schéma II.48

Enfin, nous avons développé des nouvelles conditions pour cette cascade Passerini/Friedel-Crafts en utilisant l'adduit de Passerini issu de l'acide picolinique et en présence de triflate de cuivre permettant d'obtenir le produit désiré avec un meilleur rendement.

Chapitre III : Nouvelle Synthèse des 2-pyrazolines

Ce chapitre a fait l'objet d'une publication :

El Mamouni, E. H.; Cattoen, M.; Cordier, M.; Cossy, J.; Arseniyadis, S.; Iltki, H.; El Kaïm, L. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 14490-14493.

I. La première C-alkylation allylique des NH-hydrzones

Dans ce deuxième projet, nous avons exploité le caractère nucléophile des hydrazones en réalisant la première C-alkylation allylique des hydrazones *N*-monoalkylées avec les adduits de Passerini pour synthétiser des 4,5-dihydro pyrazoles substitués *via* une cascade Tsuji-Trost/cyclisation. Pour ce faire, nous avons mis en réaction les adduits de Passerini issus des aldéhydes α,β -insaturés, des isonitriles et l'acide acétique avec les hydrazones en présence du palladium (0) et d'une base à 130 °C sous irradiations micro-ondes pendant 30 min dans le toluène. Cette réaction a permis d'obtenir des nouvelles 2-pyrazolines avec des rendements allant de 35 à 72% (Schéma III.1).

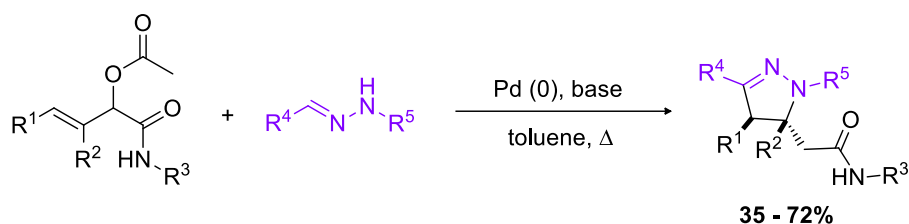


Schéma III.1

II. Introduction

La chimie des hydrazones remonte au 19^{ème} siècle et participe aux premiers développements de la synthèse organique.²²³ En effet, en raison de leur facilité de formation à partir de dérivés carbonylés, les hydrazones ont été associées à de nombreuses synthèses fondamentales des hétérocycles contenant de l'azote tels que la synthèse indolique de Fischer²²⁴ et pyrazolique de Knorr.²²⁵ L'une des caractéristiques les plus intéressantes des hydrazones est liée à leur capacité à réagir avec les agents nucléophiles et électrophiles sur le même atome de carbone. Alors que la réaction avec des nucléophiles conduisant aux dérivés d'hydrazines est assez classique, la réaction avec des électrophiles, d'autre part, est associée à la nature de type azaénamine du fragment hydrazone. Dans le cas de *N*-H hydrazones, la déprotonation conduit à des nucléophiles ambidents qui réagissent habituellement avec des agents électrophiles sur l'atome d'azote (Schéma III.2).

²²³ Kim, S.; Yoon, J.-Y. In *Science of Synthesis*; Padwa, A., Ed.; Georg Thieme: Stuttgart, Germany, New York, **2004**, 27.

²²⁴ a) Fischer, E.; Jourdan, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1883**, 16, 2241. b) B. Robinson, *Chem. Rev.* **1963**, 63, 373-401.

²²⁵ Knorr, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16, 2597.

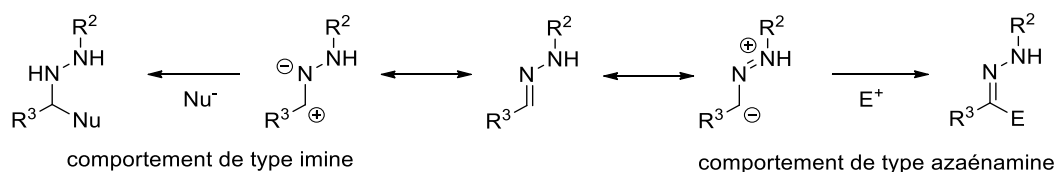


Schéma III.2

Cependant, la sélectivité peut être inversée en utilisant soit des hydrazones stériquement encombrés tels que les dérivés de *N-tert*-butyle,²²⁶ ou par la sélection d'électrophiles qui peuvent s'additionner sur l'atome d'azote de façon réversible, comme il a été observé dans la réaction de Mannich impliquant des hydrazones²²⁷ (Schéma III.3).

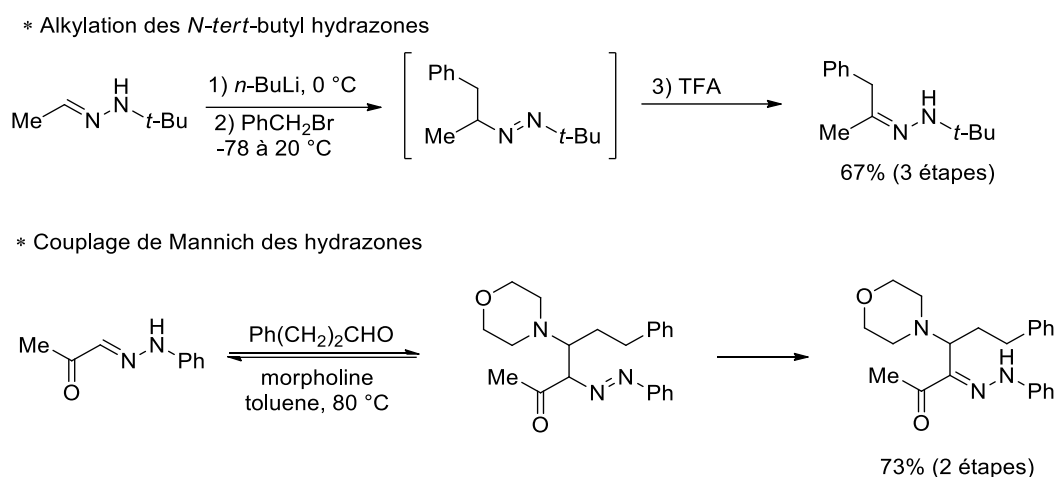


Schéma III.3

Suite à nos précédents rapports sur la réaction de Mannich des α -cétohydrazones,²²⁸ nous avons envisagé que l'anion dérivé de ces hydrazones peut être suffisamment stabilisé pour permettre la mise au point d'un processus de *C*-allylation pallado-catalysé. Ici, nous tenons à présenter nos efforts dans ce sens, avec une nouvelle cascade vers des pyrazoles qui constitue la première *C*-allylation de type Tsuji-Trost des NH-hydrazones.²²⁹

Avant de présenter nos travaux réalisés dans ce deuxième projet, nous allons d'abord faire un rappel sur la chimie des hydrazones.

²²⁶ Alington, R. M.; Baldwin, J. E.; Bottaro, J. C.; Perry, M. W. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1040.

²²⁷ a) Ried, W.; Keil, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, 605, 167. b) El Kaïm, L.; Gautier, L.; Grimaud, L.; Harwood, L. M.; Michaut, V. *Green Chem.* **2003**, 5, 477.

²²⁸ a) Atlan, V.; Bienaymé, H.; El Kaïm, L.; Majee, A. *Chem. Commun.* **2000**, 1585. b) Baillez, V.; El Kaïm, L.; Michaut, V. *Synthetic Communication*, **2004**, 34, 109-118.

²²⁹ El Mamouni, E. H.; Cattoen, M.; Cordier, M.; Cossy, J.; Arseniyadis, S.; Iilitki, H.; El Kaïm, L. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 14490-14493.

III. La chimie des hydrazones

1. Les différentes synthèses d'hydrazones

1.1) Condensation d'un carbonyle et d'une hydrazine

La méthode de synthèse la plus simple et la plus utilisée pour accéder aux hydrazones *N*-mono- ou *N,N*-disubstituées est la condensation d'une hydrazine avec un carbonyle (aldéhyde ou cétone) en chauffant dans l'éthanol (Schéma III.4).²³⁰

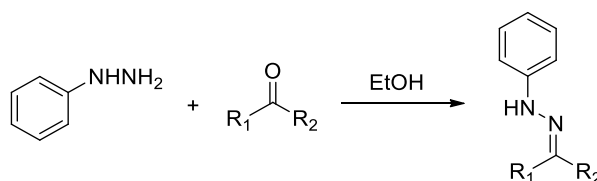


Schéma III.4

1.2) Couplage de Japp-Klingemann

La synthèse des α -cétohydrazones *via* la méthode classique précédente donne des rendements modestes à cause de la compétition entre les deux groupes carbonyles au moment de la condensation de l'hydrazine. Cependant, la synthèse de Japp-Klingemann est spécifiquement utile pour préparer ces composés.²³¹ C'est une addition d'un sel de diazonium sur un β -céto ester ou β -céto acide possédant un méthylène activé, l'azo intermédiaire se réarrange en hydrazone. Dans le cas de β -céto acides, ces derniers sont susceptibles de se décarboxyler dans le milieu (Schéma III.5).

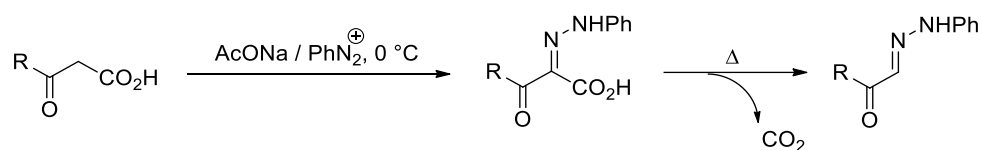


Schéma III.5

2. Réactivité

La réactivité des hydrazones peut être interprétée de deux façons différentes :

²³⁰ Cui, X.; Vlahakis, J. Z.; Crandall, I. E.; Szarek, W. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 1927-1947.

²³¹ R. R. Phillips *Organic Reactions*, ed. R. Adams, John Wiley & Sons **1959**, *10*, 144-178.

Il s'agit de dérivés d'imines qui en ce sens possèdent un caractère électrophile lié à la polarisation de la double liaison C=N (Figure III.1).

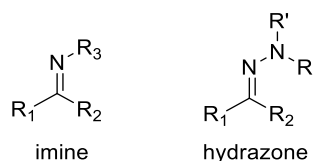


Figure III.1

Cependant cette polarisation de type imine est contre balancée par la présence du deuxième atome d'azote qui confère une réactivité de type aza-énamine par le caractère π -donneur de l'azote terminal (Figure III.2).

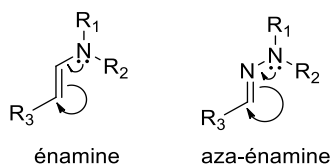


Figure III.2

Ainsi le caractère σ -attracteur et π -donneur des deux atomes d'azote va donner sur le même C terminal de l'hydrazone une réactivité potentielle à la fois nucléophile et électrophile.

2.1) Comportement électrophile

La réactivité électrophile des hydrazones est la mieux connue et la plus développée. L'utilisation de *N,N*-dialkylhydrazones chirales a permis la mise au point d'additions diastéréosélectives. On distingue principalement les SAMP et RAMP hydrazones développées par Enders.²³²

La préparation des hydrazines SAMP ((*S*)-1-amino-2-méthoxyméthylpyrrolidine) et RAMP (l'énantiomère (*R*)) se fait en quelques étapes à partir de la (*S*)-proline et de l'acide (*R*)-glutamique. L'addition de l'hydrazine sur un aldéhyde permet l'obtention des hydrazones chirales **III.1** (Schéma III.6) qui réagissent ensuite avec différents réactifs organométalliques. Les organolithiens, les organocériens,²³³ les organométalliques dérivés de l'ytterbium²³⁴ et les réactifs de Grignard²³⁵ permettent d'obtenir de bons résultats. Des amines fonctionnalisées de manière hautement diastéréo- et

²³² Voir la revue: The SAMP/RAMP-hydrazone methodology in asymmetric synthesis. Job, A.; Janeck, C. F.; Bettray, W.; Peters, R.; Enders, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253-2329.

²³³ Denmark, S. E.; Weber, T.; Piotrowski, D. W. *J. Amer. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2224-2225.

²³⁴ Enders, D.; Tiebes, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, *2*, 173-178.

²³⁵ Enders, D.; Chelain, E.; Raabe, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, *134*, 299-306.

énantiosélective ont été obtenues par un clivage réducteur de la liaison N-N des hydrazines **III.2** déjà formés (Schéma III.6).

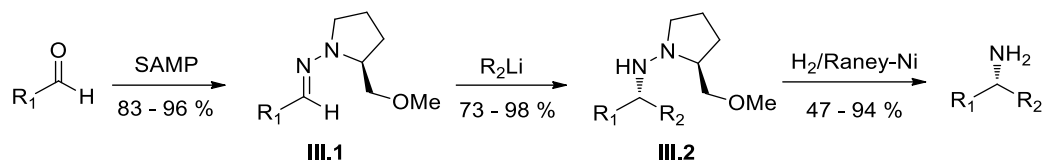


Schéma III.6

En 2002,²³⁶ l'équipe de Kobayashi a mis au point la synthèse d'amines homoallyliques α,α -disubstituées **III.5** par une allylation diastéréospécifique de benzoylhydrazones **III.3**. Les stéréosélectivités sont toujours excellentes, bien que les rendements soient quelquefois modestes. L'hydrazine **III.4** issue de l'addition a ensuite subi un traitement avec un excès de Sml_2 permettant sa conversion en amine primaire **III.5** (Schéma III. 7).

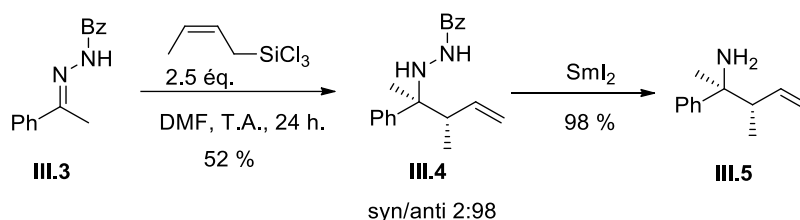


Schéma III.7

Ces deux synthèses exploitent le comportement électrophile des hydrazones. De nombreuses applications de cette réactivité sont décrites, nous n'allons pas les détailler car elles s'éloignent de notre travail.

2.2) Comportement nucléophile

Les hydrazones ont été introduites dans différentes réactions d'addition sur des électrophiles. Les hydrazones *N*-monosubstitués peuvent réagir avec différents électrophiles au niveau l'atome d'azote terminal après une déprotonation. La *N*-acylation de ces hydrazones est notamment facile à réaliser par l'action d'anhydrides d'acides ou de chlorures d'acides (Schéma III.8).²³⁷

²³⁶ Ogawa, C.; Sugiura, M.; Kobayashi, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5359-5364.

²³⁷ (a) El Khadem, H.; El-Shafei, Z. M.; Mohammed-Ali, M. M. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1565. (b) Sharma, S. D.; Pandhi, S. B. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2196.

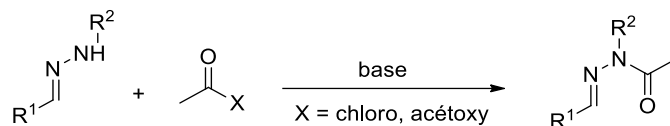


Schéma III.8

Brehme²³⁸ en 1976 et avant Keil et Ried²³⁹ en 1958 ont utilisé des iminiums préformés, ils ont eu des rendements faibles (Schéma III.9).

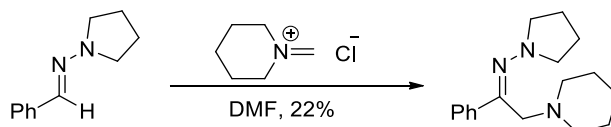


Schéma III.9

Le réactif de Vilsmeier ($R_2N^+=CHCl$)²⁴⁰ et des sulfonylisocyanates²⁴¹ ont été ainsi utilisés par Brehme. On remarque que la réactivité de l'hydrazone issue du formaldéhyde et celle issue du propionaldéhyde est largement différente (Schéma III.10).

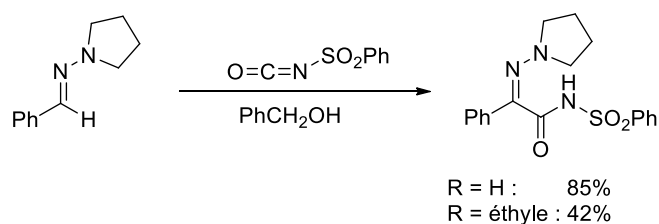


Schéma III.10

En 1988,²⁴² Kamitori *et al.* ont réalisé des trifluoroacétylations d'hydrazones en utilisant l'anhydride trifluoroacétique (Schéma III.11).

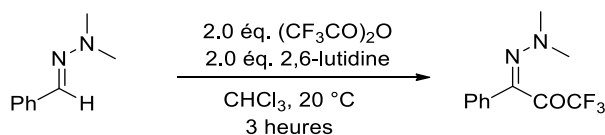


Schéma III.11

²³⁸ Brehme, R. *Tetrahedron* **1976**, 32, 731-736.

²³⁹ Ried, W.; Keil, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1958**, 616, 108-124.

²⁴⁰ Brehme, R. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1131-1134.

²⁴¹ Brehme, R. *Tetrahedron* **1969**, 25, 1159-1163.

²⁴² Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Ohara, S.; Yokoyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 129-135.

Une chimie très riche autour des hydrazones issues du formaldéhyde a été développée par Lassaletta, ces dernières sont plus réactives que les hydrazones issues de cétones. Les *N,N*-diméthyl-, et surtout les *N*-pyrrolidinyldiazones qui sont plus nucléophiles ont été principalement utilisés.

En outre, une induction asymétrique est réalisée lorsque la pyrrolidine est chirale. Des élégantes additions asymétriques sur des énonés,²⁴³ des esters α,β -insaturés,²⁴⁴ des nitroalcènes,²⁴⁵ des α -amino et α -alkoxy-aldéhydes²⁴⁶ ont été réalisées en utilisant des hydrazones d'Enders SAMP et RAMP (Schéma III.12).²⁴⁷

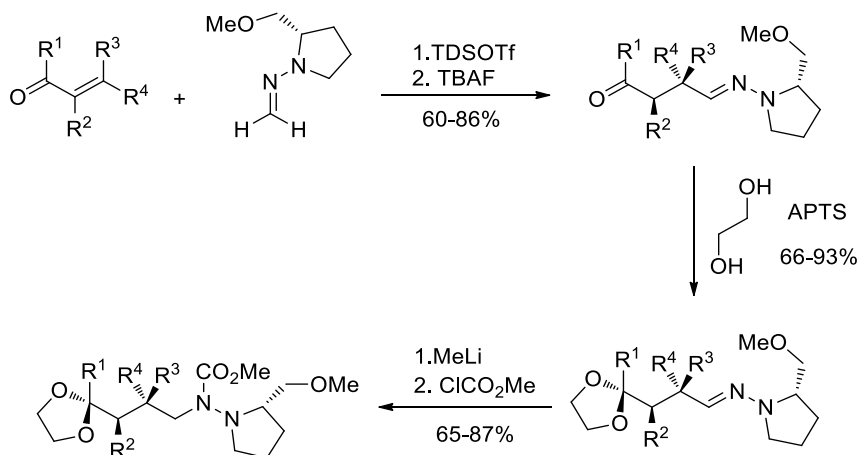


Schéma III.12

3. Réaction de Mannich des hydrazones

Comme nous venons de le voir, un certain nombre d'études ont été réalisées sur le comportement nucléophile des hydrazones *N,N*-disubstituées conduisant à la *C*-alkylation. Les réactions similaires avec des hydrazones *N*-monosubstituées sont beaucoup plus rares du fait d'attaque plus sélective sur l'azote. Cependant, la déprotonation de l'azote terminal de ces derniers augmente remarquablement leur nucléophilie. En milieu basique, ces hydrazones sont donc susceptibles d'être attaquées très aisément par des électrophiles. Cependant, il se forme souvent des produits de *N*-alkylation.

Ce problème de régiosélectivité peut être surmonté en jouant sur la réversibilité de l'addition sur l'azote. C'est ainsi le cas de la réaction de diazotation des hydrazones.²⁴⁸ L'attaque sur l'azote terminal donne un produit instable qui reforme le diazonium (Schéma III.13).

²⁴³ Lassaletta, J.-M.; Fernandez, R.; Martin-Zemora, E.; Diez, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7002-7003.

²⁴⁴ Enders, D.; Lassaletta, J.-M.; Fernandez, R.; Vazquez, J.; Prieto, A. *Chem. Comm.* **2002**, 498-499.

²⁴⁵ Fernandez, R.; Gasch, C.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 471.

²⁴⁶ Lassaletta, J.-M.; Fernandez, R.; Martin-Zemora, E.; Pareje, C. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 5201-5207.

²⁴⁷ Enders, D.; Fey, P.; Kipphardt, H. *Org. Synth.* **1987**, *65*, 173-182.

²⁴⁸ Ried, W.; Gick, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *581*, 29.

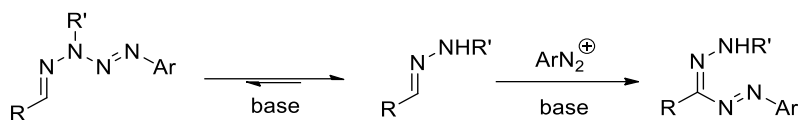
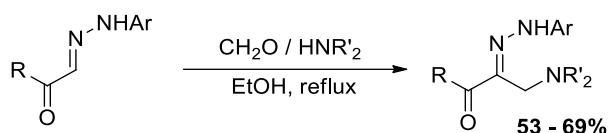


Schéma III.13

A la fin des années 1950,²⁴⁹ Keil et Ried ont mis au point une réaction de type Mannich de *N*-arylhyazones. Cette réaction va être détaillée dans ce qui suit.

3.1) La réaction de Keil et Ried et ses premières améliorations

En 1957, Keil et Ried ont effectué l'aminométhylation de *N*-arylhyazones en faisant réagir ces dernières avec du formaldéhyde et une amine (Schéma III.14). Il s'agit d'une réaction de type Mannich. La réaction réalisée dans l'éthanol au reflux n'est décrite que pour le formaldéhyde et les hyazones substituées par un groupe attracteur.

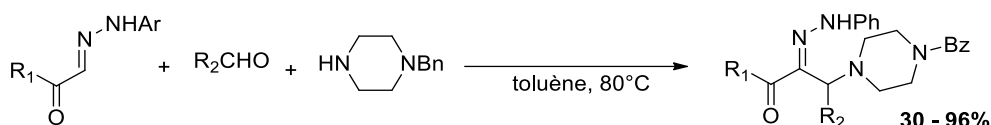


R¹ = méthyle, phényle, méthoxy

R² = diméthylamino, pipéridin-1-yle, morphin-4-yle

Schéma III.14

Cette réaction a été explorée par la suite par V. Atlan *et al.*²⁵⁰ qui ont démontré qu'il était possible d'élargir à une gamme d'aldéhydes beaucoup plus vaste en utilisant la *N*-benzylpipérazine comme amine (Schéma III.15).



R¹ = méthyle, phényle, méthoxy

R² = H, aryle, alkyle, 2-alkylvinyle

Schéma III.15

²⁴⁹ Ried, W.; Keil, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, 605, 167; Ried, W.; Keil, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1958**, 616, 108.

²⁵⁰ Atlan, V.; Bienaymé, H.; El Kaïm, L.; Majee, A. *Chem. Commun.* **2000**, 1585.

3.2) Mécanisme de la réaction

Une série d'équilibres gouverne la réaction de Mannich classique, ce qui la rend généralement réversible, cela présente l'un de ses principaux inconvénients (Schéma III.16).

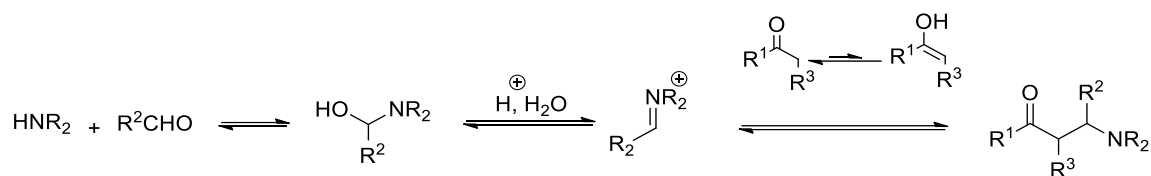


Schéma III.16

L'avantage de l'introduction d'hydrazones comme nucléophiles est donc lié à l'existence d'une étape irréversible dans la réaction. En réalité, si l'attaque de l'iminium sur l'hydrazone formant le composé azo intermédiaire est probablement réversible, la prototropie ultérieure donne une hydrazone qui ne peut plus redonner l'iminium de départ. Cette dernière étape irréversible déplace l'ensemble des équilibres potentiels (Schéma III.17).

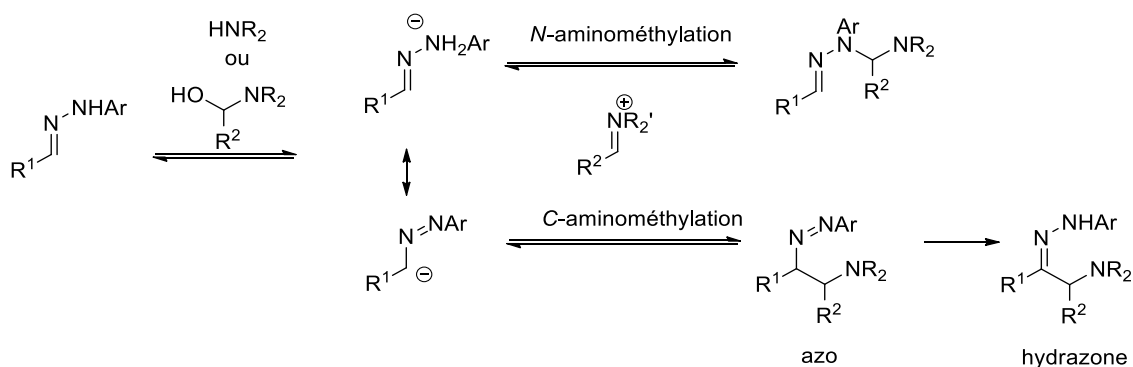


Schéma III.17

Cette réaction a été appliquée à la formation d'hétérocycles par génération d'azoalcènes suivie de piégeage par des énamines ou des isonitriles (Schéma III.18).²⁵¹

²⁵¹ Atlan, V.; Buron, C.; El Kaïm, L. *Synlett* **2000**, 489.

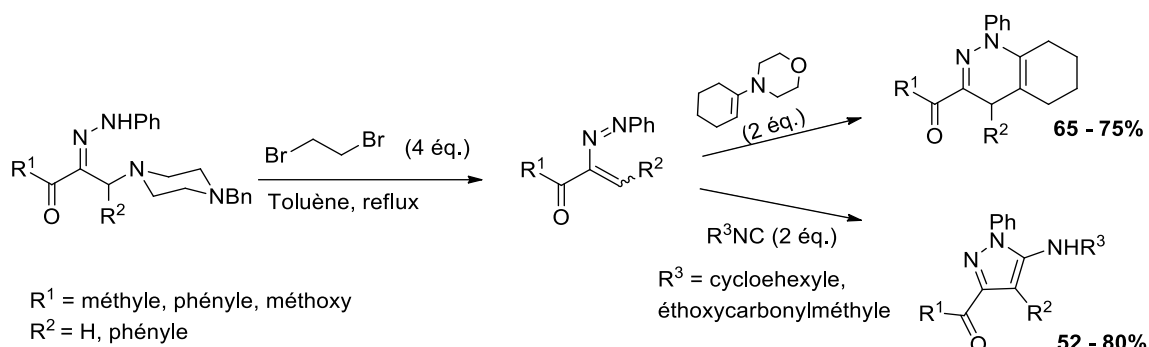


Schéma III.18

L'utilisation de conditions sans solvant ont permis d'élargir la réaction à des hydrazones plus simples que les α-céto hydrazones, mais la présence d'un groupe nitro pour rendre l'hydrazone plus acide reste toujours nécessaire (Schéma III.19).²⁵²

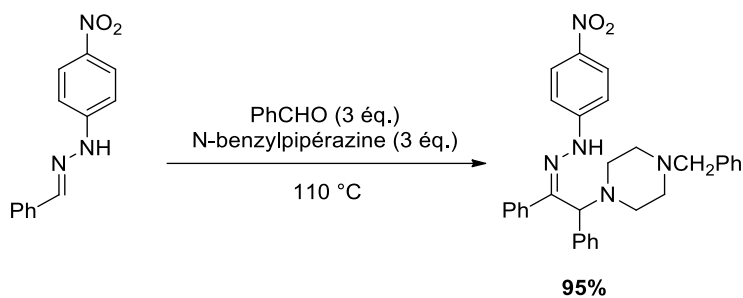


Schéma III.19

IV. La réaction de Tsuji-Trost

Il s'agit d'une substitution nucléophile sur des substrats allyliques ayant un groupe partant (GP), catalysée par des complexes de palladium (0) (Schéma III.20). De nombreuses revues ont été décrites sur cette réaction.^{253,254,255}

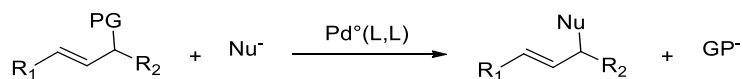


Schéma III.20

²⁵² El Kaïm, L.; Gautier, L.; Grimaud, L.; Harwood, L. M.; Michaut, V. *Green Chem.* **2003**, *5*, 477.

²⁵³ Consiglio, G.; Robert, M.; Waymouth, M. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 257-276.

²⁵⁴ Frost, C.G.; Howarth, J.; Williams, J.M.J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1089-1122.

²⁵⁵ Trost, B.M.; Van Vranken, D.L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-422.

1. Historique

En 1965,²⁵⁶ le groupe de Tsuji a pu mettre en évidence la première réaction d'alkylation allylique en faisant réagir le diéthyl malonate avec le dimère $[(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mu\text{-Cl})]_2$ pour aboutir à l'éthyle allylmalonate avec 42% de rendement (Schéma III.21).

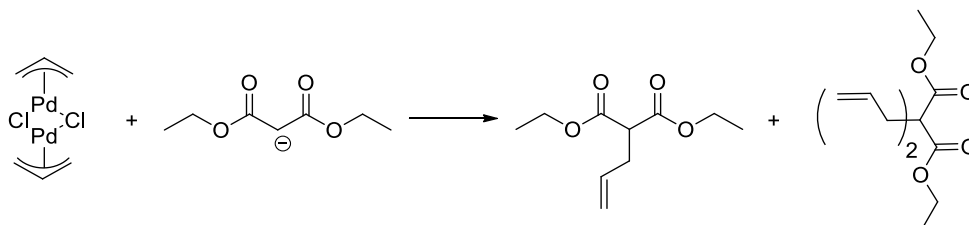
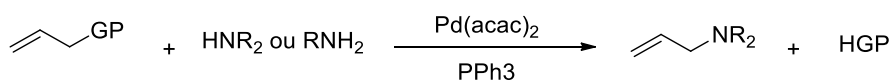


Schéma III.21

Ensuite en 1970, la réaction a été élaborée par l'équipe de Walker en utilisant un complexe de palladium en quantité catalytique (Schéma III.22).²⁵⁷



acac = Acétyl acétone

Schéma III.22

Ces deux équipes suggèrent donc la mise en jeu d'un complexe intermédiaire π -allylique.

L'équipe de Trost a ensuite développé des variantes asymétriques de cette réaction grâce à l'utilisation de ligands chiraux.²⁵⁸

Dans le début des années 1980, Tsuji *et al.* ont appliqué cette réaction à différents cétoesters allyliques qui ont été mis en réaction en présence d'acétate de palladium et de triphényle phosphine permettant la formation du produit attendu avec un rendement quantitatif (Schéma III.23).²⁵⁹

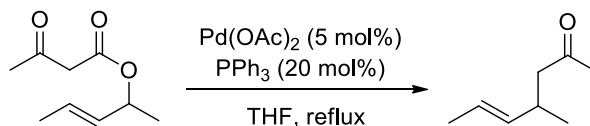


Schéma III.23

²⁵⁶ Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 49, 4387-4388.

²⁵⁷ Atkins, K.E.; Walker, W.E.; Manyk, R.M. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3821-3824.

²⁵⁸ Trost, B.M.; Strege, P.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 1649.

²⁵⁹ Shimizu, I.; Yamada, T.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3199.

2. Mécanisme

Dans un premier temps, il a été proposé que le palladium se complexe à la double liaison du substrat allylique. Ensuite un intermédiaire cationique η^3 -allylique se forme *via* l'addition oxydante. Puis le nucléophile s'additionne sur ce dernier pour aboutir au complexe η^2 -allylique où le palladium (0) est coordonné à la double liaison. Enfin, le produit de substitution est libéré de l'espèce active par dissociation (Schéma III.24).^{260,261}

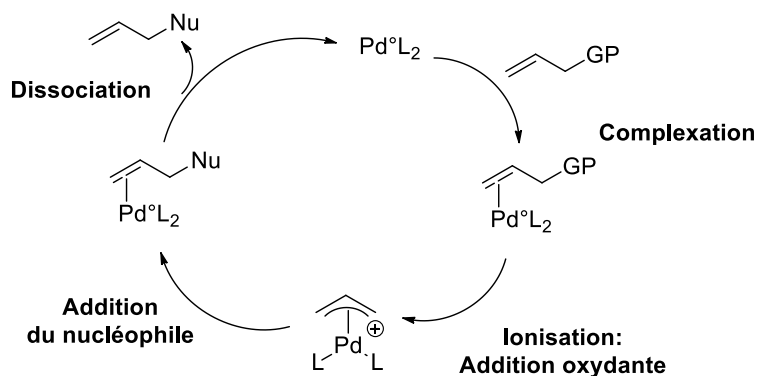


Schéma III.24

L'étude mécanistique a été proposée par Jutand *et al.* qui ont démontré que la réaction des carboxylates²⁶² ou des carbonates²⁶³ allyliques avec des complexes de palladium(0) liés à des phosphines monodentées ou bidentées était réversible et qu'elle se produit en deux étapes (Schéma III.25).

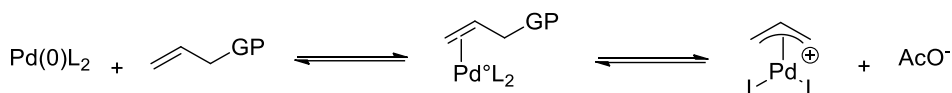


Schéma III.25

Toutefois, seules les études cinétiques ont pu prouver l'existence du complexe η^2 -allylique.²⁶⁴

Cette réaction très importante est largement exploitée en synthèse organique. Différents types de nucléophiles peuvent participer conduisant à la formation de liaisons C-N, C-O, C-H. En outre, c'est

²⁶⁰ Yamamoto, Y.; Akimoto, M.; Saito, O.; Yamamoto A. *Organometallics* **1986**, 5, 1559.

²⁶¹ Kurosawa H. *J. Organomet. Chem.* **1987**, 334, 243.

²⁶² a) Amatore, C.; Jutand, A.; Meyer, G.; Mottier, L. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 466. b) Amatore, C.; Gamez, S.; Jutand, A.; *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 1273. c) Amatore, C.; Gamez, S.; Jutand, A.; Meyer, G.; Mottier, L. *Electrochimica Acta*, 46, **2001**, 3237. d) Agenet, N.; Amatore, C.; Gamez, S.; Gérardin, H.; Jutand, A.; Meyer, G.; Orthwein, C. *ARKIVOC*, **2002**, 92.

²⁶³ Amatore, C.; Gamez, S.; Jutand, A.; Meyer, G.; Moreno-Mañas, M.; Morral, L.; Pleixats, R. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3372.

²⁶⁴ Amatore, C.; Gamez, S.; Jutand, A. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 1273.

une voie intéressante pour la synthèse asymétrique du fait qu'elle offre l'accès aux produits énantiomériquement enrichis jusqu'à 96%²⁶⁵ possédant la configuration souhaitée en partant de dérivés racémiques ou de substrats achiraux.

3. Les différents partenaires de la réaction

De multiples combinaisons sont possibles en variant les différents partenaires de la réaction :

3.1) Le substrat allylique

Il est possible qu'il soit acyclique ou cyclique. Les acétates allyliques sont les plus souvent impliqués. Cependant plusieurs nucléofuges sont susceptibles d'être exploités tels que des époxydes,²⁶⁶ des halogènes²⁶⁷ ou des carbonates.²⁶⁸ Concernant ce dernier il a été proposé qu'une décarboxylation de l'anion carbonate avait lieu en libérant l'anion RO⁻ qui peut donc jouer le rôle d'une base pour déprotoner le nucléophile (Schéma III.26).

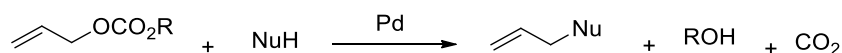


Schéma III.26

Il a été démontré que l'addition oxydante d'un carbonate allylique cyclique était réversible par Amatore et ses collaborateurs (Schéma III.27).²⁶⁹ Cela révèle que la décarboxylation de l'anion carbonate n'est pas si rapide, ce qui peut avoir une influence sur l'énantiosélectivité de la réaction.²⁷⁰

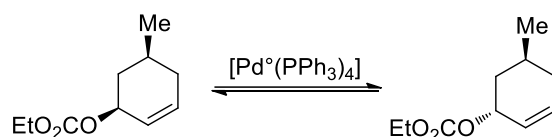


Schéma III.27

Quand le substrat allylique possède deux nucléofuges, l'un peut réagir plus vite que l'autre. Dans l'exemple suivant le carbonate réagit plus vite que l'acétate (Schéma III.28).

²⁶⁵ a) Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Hagihara, T.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 191. b) Hayashi, T. *Pure Appl. Chem.* **1988**, 60, 7.

²⁶⁶ Tsuji, J. *Tetrahedron* **1986**, 42, 4361.

²⁶⁷ Sheffy, F.K.; Stille, J.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7173.

²⁶⁸ Tsuji, J.; Shimizu, I.; Minami, I.; Ohashi, K.; Sugiura, T.; Takahashi, K. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1523.

²⁶⁹ Amatore, C.; Gamez, S.; Jutand, A.; Meyer, G.; Moreno-Mañas, M.; Morral, L.; Pleixats, R. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3372-3376.

²⁷⁰ Moreno-Mañas, M.; Morral, L.; Pleixats, R. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6160.

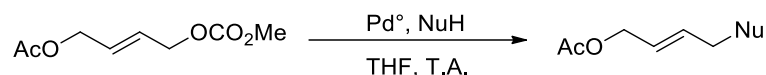


Schéma III.28 :

Des substrats naphtyles sont susceptibles aussi d'être introduits. L'intermédiaire cationique π -allylique exploite une des doubles liaisons du noyau aromatique (Schéma III.29).²⁷¹ Des substrats allényles²⁷² ou oléfiniques ont également été impliqués.

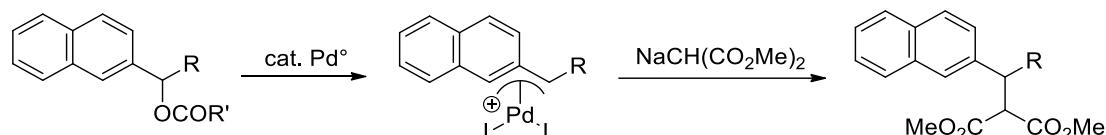


Schéma III.29

3.2) Le centre métallique du catalyseur

Une large diversité de complexes métalliques a été proposée pour ce type de réaction comme des dérivés du nickel, du palladium, d'iridium, du platine,²⁷³ du rhodium,²⁷⁴ du fer, du ruthénium,²⁷⁵ du molybdène et du tungstène.²⁷⁶

Le choix du métal a un effet sur la régiosélectivité. A titre d'exemple, la réaction d'acétate de 1-méthyl-2-propényle avec PhMgCl en présence de $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$ permet d'obtenir majoritairement la substitution au niveau du carbone le plus substitué tandis qu'avec un catalyseur au palladium ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$) on observe la substitution sur le carbone le moins substitué.

N'ayant exploré que des catalyseurs à base de palladium dans notre projet, nous limiterons cette présentation bibliographique à ces seuls catalyseurs.

3.3) Le ligand

Les ligands sont susceptibles d'être monodentés, bidentés et/ou chiraux, et ils peuvent influencer la vitesse de la réaction, le contrôle de la régiosélectivité et l'énantiosélectivité de la réaction.

²⁷¹ Thèse M. Toffano, Orsay, **1996**.

²⁷² Nokami, J.; Maihara, A.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5629.

²⁷³ Trost, B. M.; Chang, V. K. *Synthesis* **1993**, *8*, 824-32.

²⁷⁴ Evans, P. A.; Nelson, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5581-5582.

²⁷⁵ Zhang, S. W.; Mistsudo, T. A.; Kondo, T. Watanabe, Y. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *450*, 197-207.

²⁷⁶ Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921-2943.

3.4) Le nucléophile

Il peut être stabilisé (mou) tels que les anions dialkyl malonates ou non stabilisé (dur) tels que les réactifs de Grignards, cela conduit souvent à des attaques différentes du nucléophile sur le complexe π -allylique cationique (Schéma III.30).

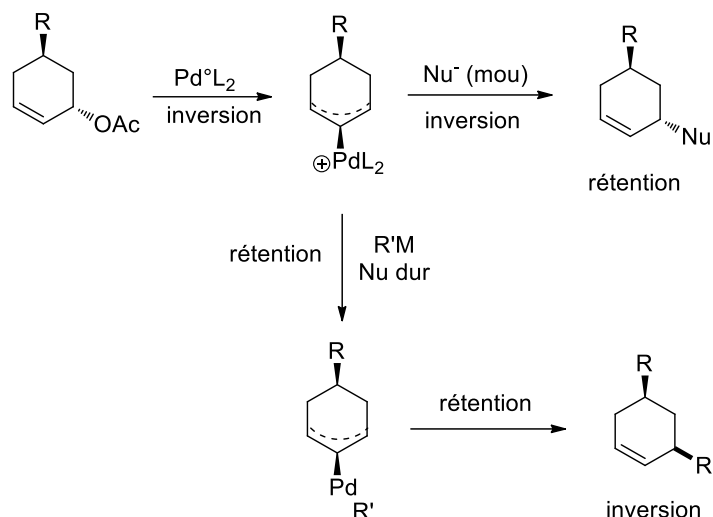


Schéma III.30

4. La stéréochimie

Une rétention de configuration avec les nucléophiles mous ou stabilisés est obtenue. En effet l'étape d'addition oxydante a lieu avec une inversion de configuration, ensuite le nucléophile attaque sur la face inverse vis-à-vis du palladium produisant une nouvelle inversion. Cela est illustré dans l'exemple suivant avec un substrat allylique cyclique (Schéma III.31).²⁷⁷

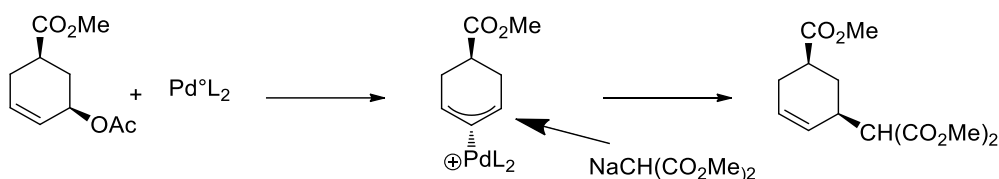
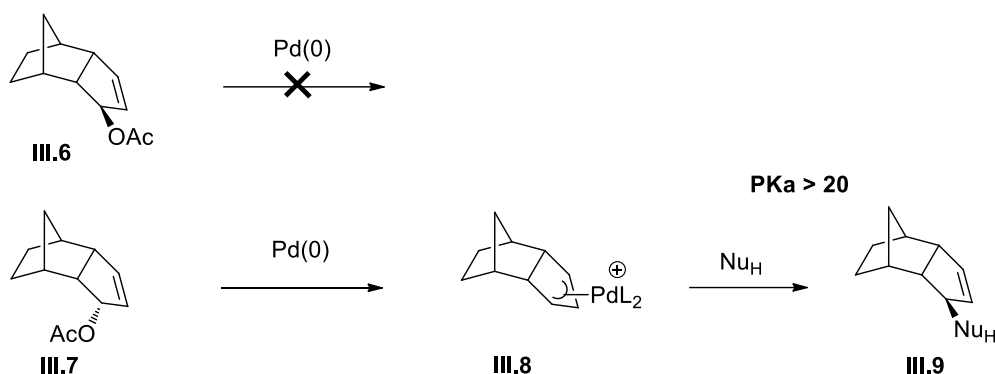


Schéma III.31

Par contre, la réaction avec les nucléophiles durs ou non-stabilisés a lieu avec une inversion de configuration. Dans ce cas-là le nucléophile se complexe au palladium ensuite le palladium (0) est régénéré et le produit est libéré par élimination réductrice avec génération du Pd (0).

²⁷⁷ Trost, B.M.; Weber, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1611.

Une stratégie pratique a été élaborée par l'équipe de Fiaud et Legros afin de classer ces nucléophiles.²⁷⁸ En partant d'un substrat allylique **III.6**, ils confirment qu'il n'y a aucune réaction probable avec l'espèce active Pd⁰L₂ vu que la face inverse au nucléofuge est trop encombrée. Après ils sélectionnent le diastéréomère **III.7** qui forme le complexe cationique π-allylique **III.8**. Seuls les nucléophiles qui se complexent auparavant avec le palladium sont susceptibles de réagir pour obtenir le produit **III.9** (Schéma III.32).

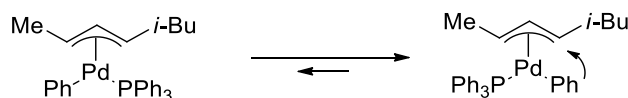


5. La Régiosélectivité

C'est un deuxième élément essentiel à prendre en considération, elle peut être influencée par de nombreux facteurs.

5.1) L'effet stérique

Comme nous l'avons indiqué précédemment, avec le palladium, les nucléophiles mous attaquent encore plus sur le carbone le moins substitué. Tandis qu'avec les nucléophiles durs, qui aboutissent à une inversion globale de configuration, l'attaque a lieu plus sur le carbone le plus substitué. Une justification raisonnable est généralement suggérée : une isomérisation du complexe obtenu se produit après l'attaque du nucléophile (Nu = Ph dans le schéma III.33) sur le palladium. De plus, quand la phosphine est plus encombrante, le nucléophile attaque en trans par rapport au substituant le plus volumineux. Le nucléophile s'additionne du côté le plus substitué *via* une élimination réductrice.



²⁷⁸ Fiaud, J. C.; Legros, J. Y. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1907.

Schéma III.33

5.2) L'effet électronique

L'exemple suivant illustre que l'effet stérique peut être moins important que l'effet électronique. Les substituants aryles possédant presque un encombrement stérique similaire, on peut supposer que dans ce cas seul l'effet électronique a un effet. La substitution nucléophile se produit sur le carbone accordé au phényle ayant le groupe électro-attracteur en para (Schéma III.34).²⁷⁹

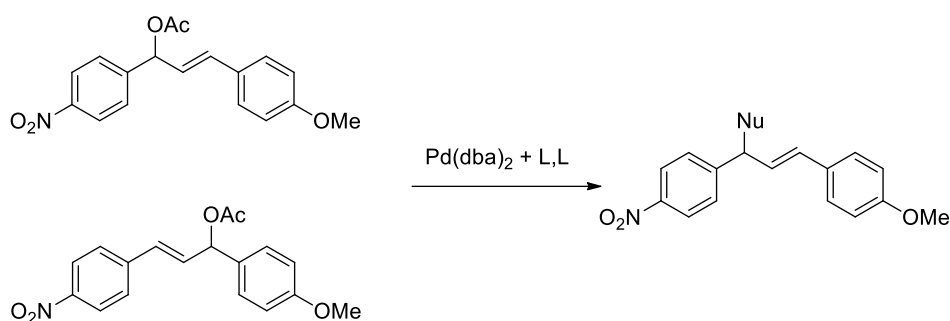


Schéma III.34

5.3) L'effet électronique est souvent lié au ligand

De façon globale, les ligands π -accepteurs tels que les phosphines favorisent la substitution nucléophile en attirant les électrons du métal ce qui augmente la charge positive de la partie allylique.

En outre, la charge partielle positive est plus forte sur le carbone le plus substitué car c'est la position la plus stable. L'attaque sur ce dernier est d'autant plus importante que le ligand sera π -accepteur.

6. Alkylation allylique asymétrique (processus énantiosélectif)

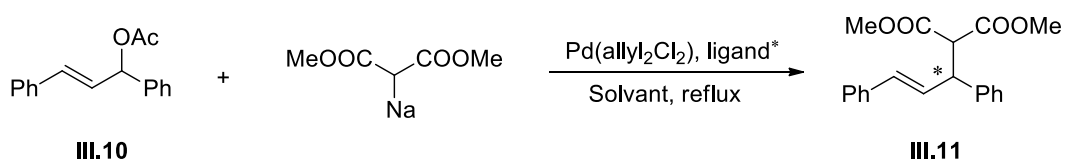
L'alkylation allylique asymétrique pallado-catalysée est une méthode efficace pour les synthèses asymétriques. Elle se distingue des autres voies catalytiques comme l'hydrogénation et l'oxydation par sa capacité à former des liaisons C-C. En outre, cette réaction a une large tolérance aux groupements fonctionnels et est réalisable dans des conditions de réactions douces. Elle constitue un outil idéal pour accéder à des composés énantiomériquement enrichis en utilisant une très faible quantité de complexes chiraux (souvent chers et difficilement accessibles).

²⁷⁹ a) Moreno-Mañas, M.; Ribas, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3109. b) Prat, M.; Moreno-Mañas, M. *Tetrahedron* **1992**, 48, 1695.

Trost *et al.* ont synthétisé différents ligands chiraux pour la substitution allylique.²⁸⁰ La plupart des ligands chiraux sont disponibles dans le commerce pour divers besoins synthétiques. Le substrat le plus largement étudié pour démontrer l'efficacité d'un ligand est l'acétate de 1,3-diphénylprop-2-ényle **III.10**.

Les ligands chiraux contenant de l'azote et de la phosphine ont été largement utilisés dans les réactions d'alkylation allylique asymétrique en raison de la nature de la liaison forte entre ces ligands et le palladium. La substitution allylique de l'acétate de 1,3-diphénylallyl **III.10** avec le malonate de méthyle comme nucléophile, catalysée par le palladium et avec différents ligands chiraux a été étudiée. Une grande variété de ligands bidentés 'bisphosphines'²⁸¹ (voir le tableau III.1, les entrées 1, 2, 10) sont capables d'induire une énantiosélectivité pour donner le produit **III.11** avec de bons rendements. Les ligands 'oxazolines'²⁸² conduisent à des énantiosélectivités élevées allant jusqu'à 99% et des rendements allant jusqu'à 99% (voir le tableau III.1, les entrées 5, 6, 7 et 9). Dans le cas d'une allylation avec le diméthylmalonate de sodium en utilisant le (*S*)-BINAP dans du THF, une sélectivité aussi basse que 34% a été observée (tableau III.1, entrée 10). Elle a été améliorée à 94% en utilisant le dichlorométhane comme solvant à la place du THF.²⁸³

Tableau III.1



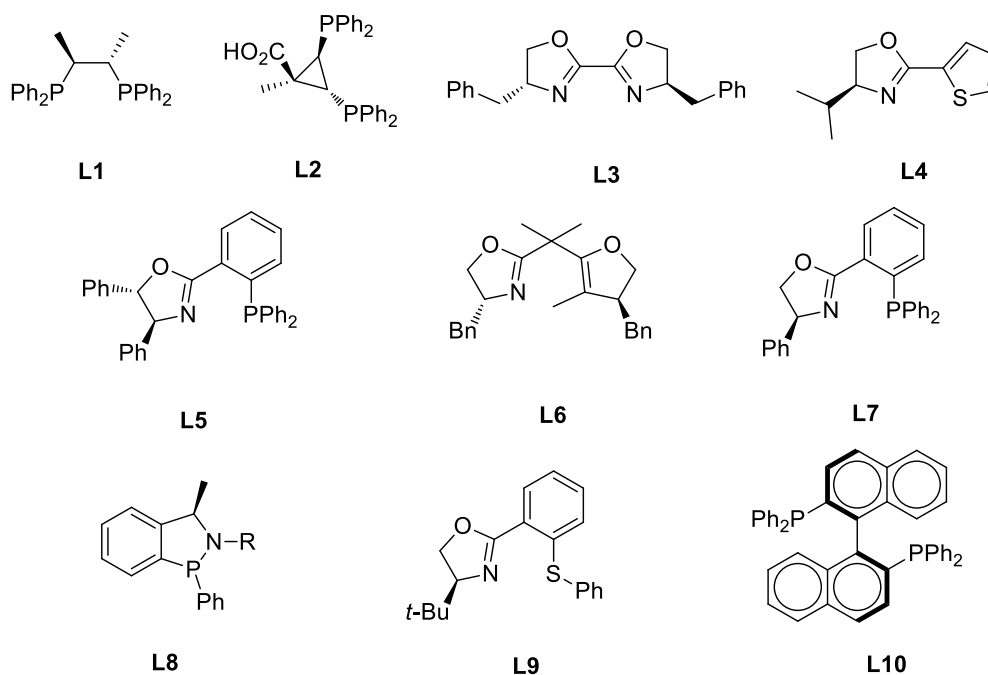
Entrée	Ligand	Rendement (%)	ee (%)
1	L1	86	90
2	L2	68	85
3	L3	86	77
4	L4	89	81
5	L5	85	85
6	L6	97	88
7	L7	99	99
8	L8	56	92
9	L9	92	96
10	L10	80	34

²⁸⁰ Trost, B. M.; Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395.

²⁸¹ Yamazaki, A.; Morimoto, T.; Achiwa, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2287.

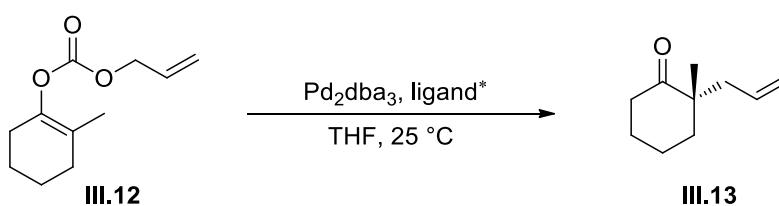
²⁸² Vonmatt, P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 566.

²⁸³ Yamaguchi, M.; Shima, T.; Yamagishi, T.; Hida, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5049.



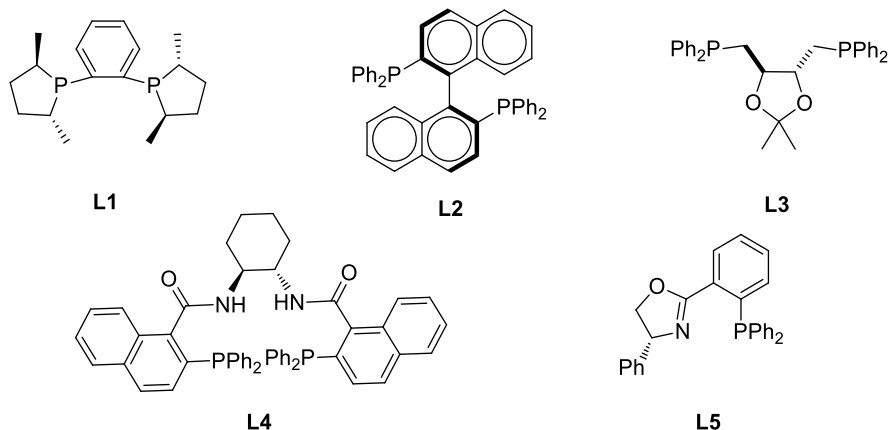
En 2004,²⁸⁴ le groupe de Stoltz a développé une nouvelle réaction d'alkylations allyliques asymétriques en faisant réagir le carbonate allylique **III.12** avec Pd₂dba₃ en présence d'un ligand chiral pour accéder aux produits optiquement actifs (Tableau III.2). Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le ligand (*S*)-*t*-Bu-PHOX avec lequel le produit **III.13** a été isolé avec 96% de rendement et avec un excès énantiomérique de 88% (Tableau III.2, entrée 5).

Tableau III.2



Entrée	Ligand	Rendement (%)	ee (%)
1	L1	66	0
2	L2	76	2
3	L3	59	2
4	L4	92	64
5	L5	96	88

²⁸⁴ Behenna, D. C.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15044.



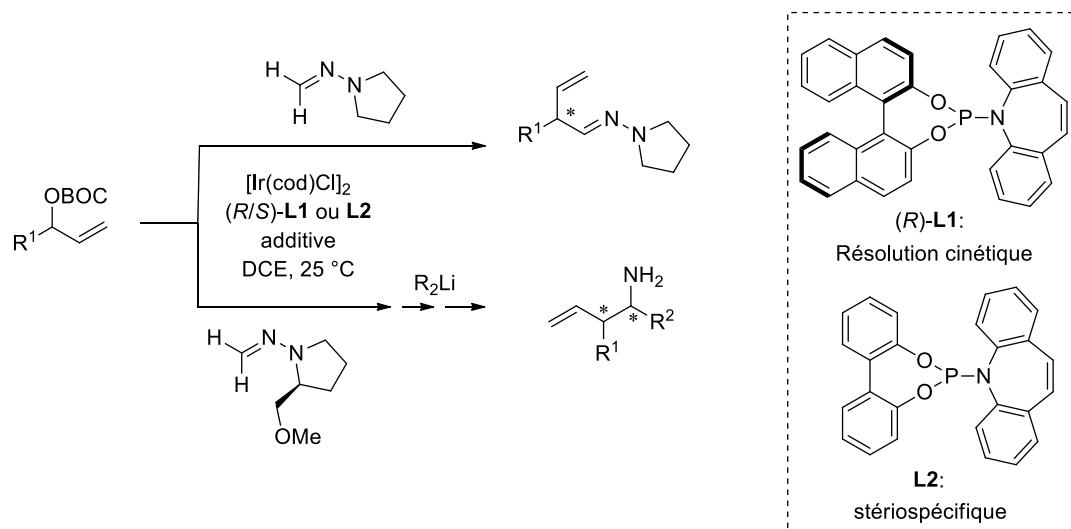
La substitution allylique asymétrique catalysée par les métaux de transition a fait l'objet de nombreuses études, généralement ce type de réaction est catalysé par le palladium.²⁸⁵ Mais plusieurs métaux de transition ont été exploités avec succès tels que le molybdène, le tungstène, l'iridium, le nickel et le platine.²⁸⁶ On cite dans le paragraphe suivant un exemple avec l'iridium.

En 2015,²⁸⁷ L'utilisation du formaldéhyde *N, N*-dialkylhydrazones comme C1-nucléophiles neutres dans la substitution irido-catalysée des carbonates allyliques a été décrite pour deux processus (Schéma III.35). La résolution cinétique ou, en variante, la substitution stéréospécifique offre configurationnellement des hydrazones aldéhydés stables α,α -disubstitués avec des excès énantiomériques et des rendements élevés. Cette approche permet la formation de nitriles et de dithiolanes allyliques optiquement actifs, ainsi que des α -aryle aldéhydes ramifiés. Une réaction contrôlée par le catalyseur avec des dérivés d'hydrazone chiraux de 'Enders', suivie par l'addition nucléophile diastéréosélective aux produits hydrazones constituent une synthèse en deux étapes stéréodivergente d'amines chirales.

²⁸⁵ Poli, G.; Prestat, G.; Liron, F.; Kammerer-Penter, C. *Top. Organomet. Chem.* **2011**, 38, 1-64.

²⁸⁶ Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921-2943.

²⁸⁷ Carreira, E. M.; Breitler, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 5296-5299.



V. Les 2-pyrazolines : Généralités

La 2-pyrazoline est une hydrazone cyclique à cinq chaînons (Figure III.3). On retrouve sur ces composés les caractéristiques chimiques évoquées précédemment pour les hydrazones : attaque électrophile sur les azotes ou le carbone C3 et d'autre part, attaque nucléophile sur ce dernier.

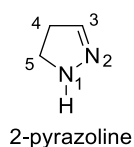
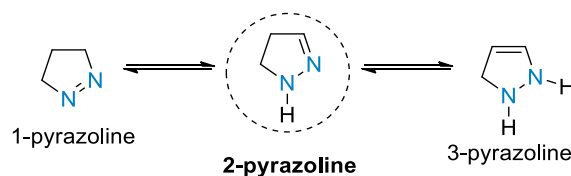


Figure III.3

Les 1-pyrazoline, 2-pyrazoline et 3-pyrazoline sont les trois formes partiellement réduites de la structure pyrazole avec différentes positions des doubles liaisons. Elles existent en équilibre les unes avec les autres (Schéma III.4). La 2-pyrazoline est la plus stable d'entre toutes.²⁸⁸



²⁸⁸ Loudon, J.D., in: *Chemistry of Carbon Compounds*, Elsevier Publishing Company, New York (1957).

1. Oxydation des 2-pyrazolines

Les 2-pyrazolines peuvent subir une oxydation pour former leurs pyrazoles correspondant (Schéma III.36). De nombreuses méthodes ont été développées dans la littérature en utilisant divers agents oxydants tels que L'oxyde de mercure, le dioxyde de plomb, l'oxyde de chrome, le dioxyde de manganèse, le permanganate de potassium, le nitrate d'argent, le tétraacétate de plomb, le brome, le N-bromosuccinimide, l'hexacyanoferrate de potassium (III) et le chloranil.²⁸⁹

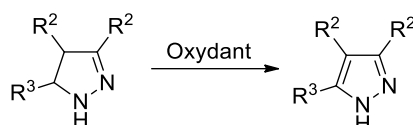


Schéma III.36

En 2015, une nouvelle méthode efficace a été développée permettant une aromatisation oxydative de 2-pyrazolines en leurs pyrazoles correspondants dans des conditions douces. Dans cette méthode, le trans-3,5-dihydroperoxy-3,5-diméthyl-1,2-dioxalane en présence de chlorure d'ammonium et d'acide acétique a été utilisé comme un nouvel oxydant efficace par la génération *in situ* de Cl⁺ à température ambiante. Les produits désirés ont été formés avec des bons rendements (Schéma III.37).²⁹⁰

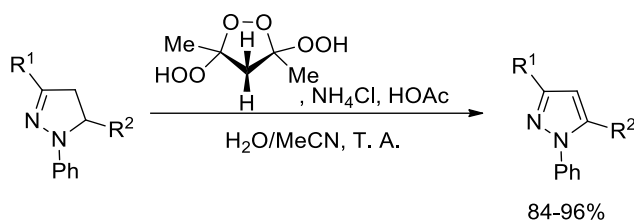


Schéma III.37

2. Intérêt des 2-pyrazolines

Les 2-pyrazolines substitués présentent un large éventail de propriétés biologiques antituberculeuses,²⁹¹ anticancéreuses,²⁹² anti-inflammatoires,²⁹³ antibactériennes,²⁹⁴ des activités

²⁸⁹ Ried, W.; Lantsch, R. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 378. (b) R. N. Butler, *Chem. Rev.*, *84*, 249 (1984).

²⁹⁰ Khosravi, K. *Res. Chem. Intermed.* **2015**, *41*, 5253-5260.

²⁹¹ Hipparagi, S. M.; Bhanushali, M. *J. Sci. Soc.* **2013**, *40*, 80-83.

²⁹² Johnson, M.; Younglove, B.; Lee, L.; LeBlanc, R.; Holt, H.; Hills, Jr. P.; Mackay, H.; Brown, T.; Mooberry, S. L.; Lee, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5897.

²⁹³ Chandra, T.; Garg, N.; Lata, S.; Saxena, K. K.; Kumar, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1772-1776.

²⁹⁴ Kini, S.; Gandhi, A. M. *Indian J. Pharm. Sci.* **2008**, *70*, 501-508.

antivirales²⁹⁵ et comme agent antidépresseur²⁹⁶ (Figure III.5), Elles ont également été utilisées comme activateurs de polymérisation,²⁹⁷ comme colorants pour la laine ou le nylon,²⁹⁸ et comme conducteurs électro-photographiques.²⁹⁹

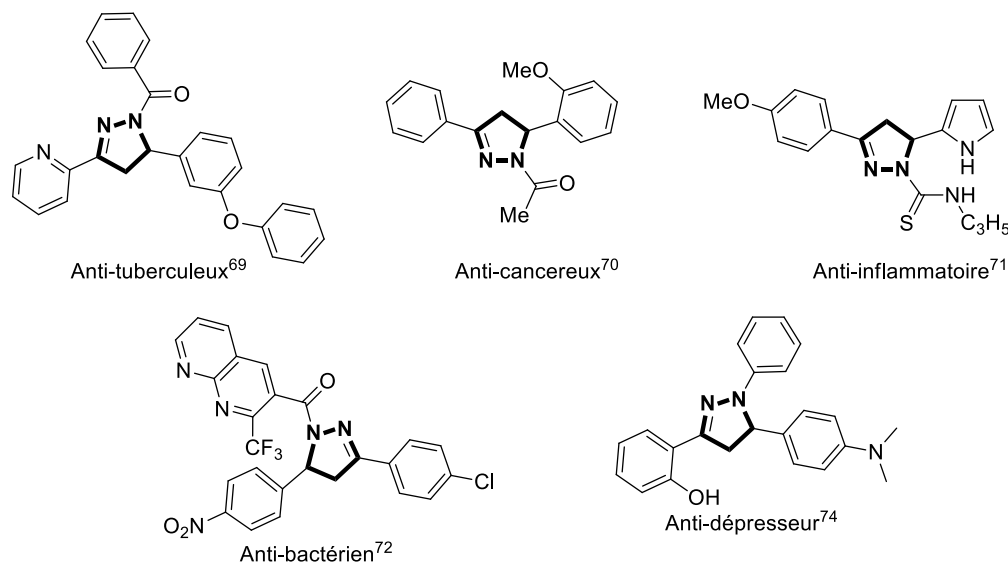


Figure III.5

3. Les méthodes de synthèse des 2-pyrazolines

De nombreuses stratégies différentes permettant l'accès au noyau 4,5-dihydro pyrazole ont été proposées depuis les premières synthèses réalisées par Knorr,³⁰⁰ Pechman,³⁰¹ ou Huisgen.³⁰² Les méthodes principales permettant d'accéder à ces structures sont les cyclocondensations de l'hydrazine ainsi que les cycloadditions dipolaires.

3.1) Cyclocondensation de l'hydrazine et de ses dérivés sur des systèmes carbonylés

C'est à la fin du XIXe siècle que Fischer et Knövenagel ont décrit la réaction de l'acroléine avec la phénylhydrazine³⁰³ pour fournir un composé de type pyrazoline. Leur expérience semble être le

²⁹⁵ Havrylyuk, D.; Zimenkovsky, B.; Vasylenko, O.; Lesyk, R. *J. Heterocyclic Chem.* **2013**, *50*, E55.

²⁹⁶ Prasad, Y. R.; Rao, A. L.; Prasoona, L.; Murali, K.; Kumar, P. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5030-5034.

²⁹⁷ Bauer, H.; Piatert, G. *German Patent, Chem. Abstract.* **1981**, *95*, 63146.

²⁹⁸ Evans, N. A.; Waters, P. J. *J. Soc. Dyers Colour.* **1978**, *94*, 252.

²⁹⁹ Murayama, T.; Mater, N. *New Processess Electrochem. Technol.* **1981**, *1*, 192.

³⁰⁰ Knorr, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2597.

³⁰¹ Pechmann, H. V. *Chem. Ber.* **1898**, *31*, 2950.

³⁰² (a) Huisgen, R.; Grashley, R.; Gotthardt, H.; Schmidt, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 48. (b) Clovis, J. S.; Fliege, W.; Huisgen, R. *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 3062.

³⁰³ Fischer, E.; Knövenagel, O. *Ann. Chem.* **1887**, *239*, 194.

premier exemple de formation de pyrazoline par la réaction d'une α,β -énone avec un dérivé d'hydrazine. Plus tard, Auwers *et al.*³⁰⁴ ont confirmé que le produit de cette réaction était la 1-phényl-2-pyrazoline. Au cours du dernier siècle, après ces études pionnières, de nombreuses 2-pyrazolines ont été synthétisées par la réaction des α, β -énones avec les hydrazines. Cette procédure simple et pratique est restée l'une des méthodes les plus populaires pour la préparation de 2-pyrazolines.

La réaction des chalcones avec des hydrazines constitue probablement une parmi les méthodes de synthèse des 2-pyrazolines la plus décrite dans la littérature (Schéma III.38). La réaction d'hydrazine avec les chalcones dans une solution d'acide acétique constitue le procédé le plus utilisé pour l'obtention des 2-pyrazolines avec des rendements élevés.³⁰⁵ Cette méthode est utilisée avec/ou sans l'isolation de l'intermédiaire hydrazone. La synthèse des 2-pyrazolines peut aussi être réalisée sous des conditions alcalines par l'utilisation de la pyridine comme catalyseur en solution éthanolique.³⁰⁶ Dans certains cas, les deux réactifs sont directement mis à reflux dans une solution alcoolique en l'absence de catalyseur pour donner les 2-pyrazolines.³⁰⁷

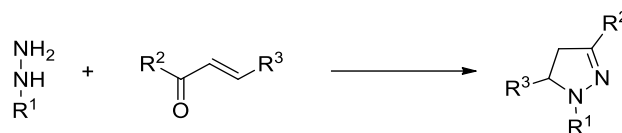


Schéma III.38

En 2008, l'équipe de Larock³⁰⁸ a décrit une synthèse sélective de 1-acyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1H-pyrazoles diversement substitués par une réaction de cyclocondensation des 2-alcyn-1-ones avec d'acétylhydrazines dans le toluène à chaud (Schéma III.39).

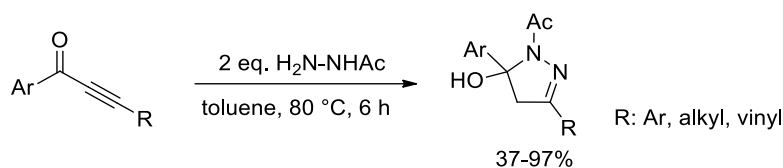


Schéma III.39

Des 3-ynol ont été ainsi impliqués dans la synthèse des 2-pyrazolines *via* une condensation avec des hydrazines. En 2008, Beller et son équipe ont développé une nouvelle synthèse régiosélective des

³⁰⁴ (a) Auwers, K.v.; Müller, K. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, *41*, 4230. (b) Auwers, K.v.; Kreuder, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1925**, *58*,1974.

³⁰⁵ (a) Raiford, L. C.; Entrikin, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 1125. (b) Auwers, K. V.; Voss, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ge.* **1909**, *42*, 4411. (c) Auwers, K. V.; Lammerhirt, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1921**, *54*, 1000.

³⁰⁶ Anjaneyulu, A. S. R.; Sudha Rani, G.; Gowri Annapura, K.; Mallavadhani, U.V.; Murthy, Y.L.N. *Indian J. Chem.* **1995**, *34*, 933.

³⁰⁷ (a) Auwers, K. V.; Heimke, P. *Ann. Chem.* **1927**, *458*, 186. (b) Habib, O.M.O.; Khalil, A.M.; Kandeel, E.M.; Abdalla, E.B. *Rev. Roum. Chim*, **1986**, *31*, 629.

³⁰⁸ Waldo, J. P.; Mehta, S.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 6666-6670.

2-pyrazolines par la réaction d'arylhiazine avec le 3-butynol en présence d'une quantité catalytique de $Zn(OTf)_2$ à reflux (Schéma III.40). Le mécanisme de la réaction passe d'abord par une hydrohydrazination de l'alcyne pour former l'arylhiazone intermédiaire.³⁰⁹

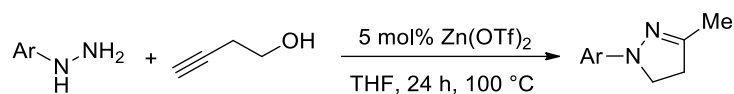


Schéma III.40

Les époxydes de chalcone sont des composés particulièrement importants et utiles. Le cycle oxirane des époxydes de chalcone peut être facilement ouvert en présence des réactifs nucléophiles, cette transformation peut être utilisée pour la préparation de composés hétérocycliques azotés. Lorsque les hydrazines sont utilisées comme nucléophiles, les 4-hydroxy-2-pyrazolines sont obtenues *via* l'intermédiaire hydrazone, celui-ci est formé comme produit initial à partir des époxydes de chalcone (Schéma III.41).³¹⁰

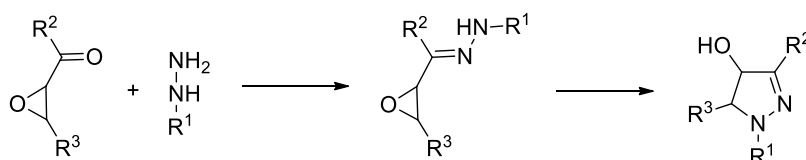


Schéma III.41

3.2) Les cycloadditions 1,3-dipolaires

La cycloaddition 1,3-dipolaire présente une autre méthode pour accéder au noyau 4,5-dihydropyrazole en exploitant la chimie des composés diazo ou les nitrilimines.³¹¹

3.2) 1. Les cycloadditions 1,3-dipolaires des composés diazo

En 1894,³¹² la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre un ester d'acide carboxylique α,β -insaturé et un composé de type diazo a été réalisée la première fois par Pechmann. Cette dernière aboutie initialement à la formation de l'intermédiaire 1-pyrazoline, lequel subit ensuite un

³⁰⁹ Alex, K.; Tillack, A.; Schwarz, N.; Beller, M. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2377-2379.

³¹⁰ (a) Widman, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, *49*, 477. (b) Jörlander, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, *49*, 2782. (c) Bodfors, S. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, *49*, 2795. (d) Freudenberg K.; Stoll, W. *Ann. Chem.* **1924**, *440*, 38. (e) Litkei, G.; Neubauer, A.; Bognár, R. *Magy. Kém. Foly.* **1972**, *78*, 359. (f) Neubauer, A.; Litkei, G.; Bognár, R. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 3241. (g) Ghoneim, K. M.; Badran, M. M.; Shaaban, M. A.; El-Meligie, S. *Egypt J. Pharm. Sci.* **1988**, *29*, 563. (h) Dupuy, C.; Luche, J. L. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3437.

³¹¹ Lévai, A. *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, *39*, 1.

³¹² Pechmann, H.V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 1890.

réarrangement afin d'accéder aux 2-pyrazolines correspondants, thermodynamiquement plus stables (Schéma III.42).

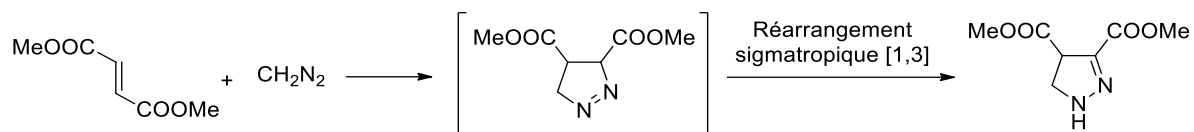


Schéma III.42

Les cétones α,β -insaturés ont été également utilisés dans une cycloaddition 1,3-dipolaire avec le diazométhane. En 1906, Azzarello³¹³ a effectué la première synthèse de 2-pyrazoline à partir de benzylidèneacétone et de diazométhane (Schéma III.43). Plus tard, cette réaction a été revisitée par Smith et Howard³¹⁴ en confirmant le travail d'Azzarello et en mettant en évidence que le mécanisme passe d'abord par la formation de 1-pyrazoline extrêmement labile qui s'isomérise rapidement en son isomère 2-pyrazoline. En 1989, cette réaction a été aussi réexaminée par Raju et Rao.³¹⁵

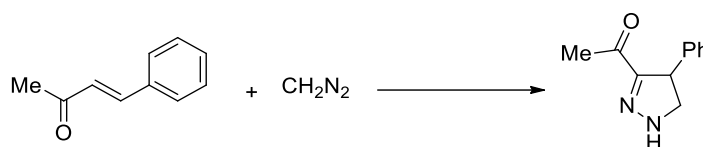


Schéma III.43

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire des chalcones avec du diazométhane a été d'abord étudiée par Smith et Pings en 1937 (Schéma III.44).³¹⁶ La 3-benzoyl-4-phényl-1-pyrazoline **III.14** a été préparée comme produit primaire qui a ensuite été isomérisé en 3-benzoyl- phényl-2-pyrazoline **III.15** par un chauffage doux.

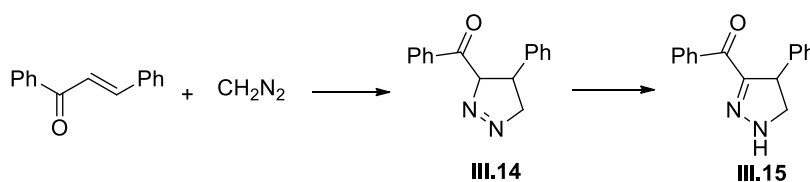


Schéma III.44

³¹³ Azzarello, J. *Gazz. Chim. Ital.* **1906**, 36, 50.

³¹⁴ Smith, L.I.; Howard, K.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 165.

³¹⁵ Raju, G.V.S.; Rao, K.S. *Curr. Sci.* **1989**, 58, 1030.

³¹⁶ Smith, L.I.; Pings, W.B. *J. Org. Chem.* **1937**, 2, 23.

Aleksandrova *et al.* ont préparé des 4-aryl-3-(2-furyl)-2-pyrazolines **III.17** par la cycloaddition de 2-furyle analogues des chalcones **III.16** avec le diazométhane sans la détection ou l'isolement des isomères 1-pyrazolines correspondants (Schéma III.45).³¹⁷

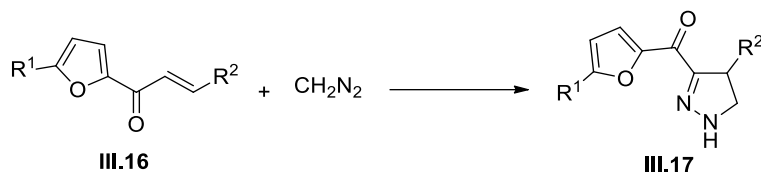


Schéma III.45

L'utilisation des composés diazosilylés dans les cycloadditions 1,3-dipolaires a été aussi documentée dans la littérature. Par exemple le groupe de Barluenga a présenté, en 1997, la synthèse des nouvelles 2-pyrazolines **III.20** et **III.21** *via* une réaction de cycloaddition entre le triméthylsilyldiazométhane et des complexes carbéniques de Fischer **III.18** (Schéma III.46). Les 1-pyrazolines carbéniques **III.19** sont initialement formées avec des diastéréosélectivités élevées (> 90%). Ensuite, ces dernières tautomérisent en complexes carbéniques de 2-pyrazolines **III.20** thermodynamiquement plus stables qui ont été obtenus avec des rendements modérés (29-52%). Ces rendements ont été améliorés (60-72%) par la *N*-protection de ces 2-pyrazolines avec le groupe *t*-butoxycarbonyle (Schéma III.46).

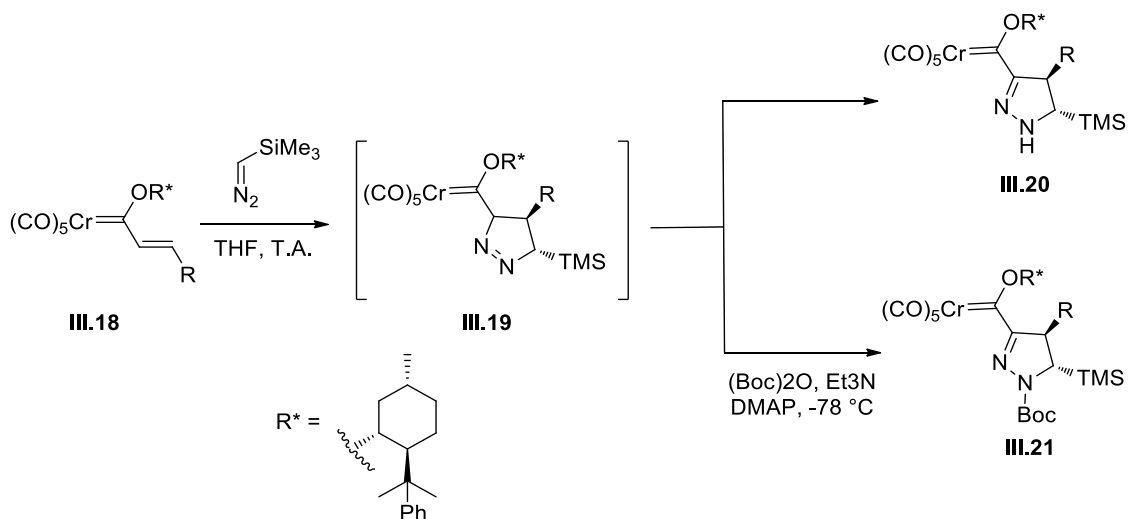


Schéma III.46

³¹⁷ Aleksandrova, I. A.; Dorofeeva, N. A.; Chernova A. V.; Khairullin, V. K. *Zh. Org. Khim.* **1978**, *14*, 1974.

3.2) 2. Les cycloadditions 1,3-dipolaires des nitrilimines

Les nitrilimines sont des 1,3-dipôles facilement générés *in situ* à partir de précurseurs stables. Il existe plusieurs procédures connues pour la génération de ces réactifs. La dénitrogenation thermique des tétrazoles 2,5-disubstitués est exploitée pour la génération *in situ* du nitrilimine.³¹⁸ Une autre procédure plus généralement utilisée repose sur la déshydrohalogénéation des chlorures d'hydrazide,³¹⁹ ou souvent issus d'oxydation d'hydrazones d'aldéhydes.³²⁰ Ces composés conduisent ensuite à la formation de 2-pyrazolines *via* une cycloaddition 1,3-dipolaire avec des composés insaturés. Cette réaction a fait l'objet de plusieurs revues³²¹ et d'un livre.³²²

La synthèse des 2-pyrazolines tricycliques par une cycloaddition intramoléculaire 1,3-dipolaire des nitrilimines est bien documentée dans la littérature. Les 2,3,3a,4-tétrahydro-2-aryl-[1]benzopyrano [4,3-c] pyrazoles ont été préparés par cycloaddition intramoléculaire 1,3-dipolaire de nitrilimines générées soit à partir du chlorure de 1-(O-Allyloxyphényl)-*N*-arylhyaazidoyl par traitement avec de la triéthylamine ou par irradiation de 2-aryl-5-(O-allyloxyphényl) tétrazole (Schéma III.47).³²³

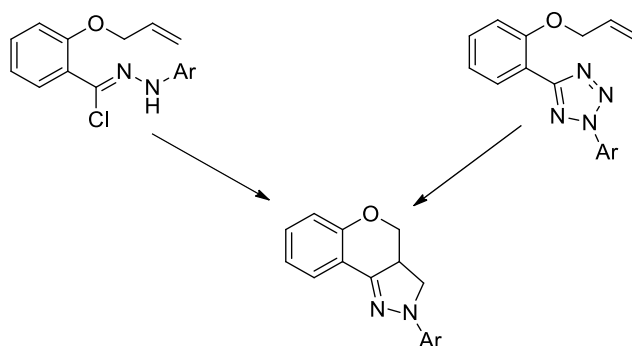


Schéma III.47

Des spiro-2-pyrazolines ont été synthétisées par Laude *et al.*³²⁴ *via* la cycloaddition 1,3-dipolaire de 2-arylidène-1-tétralones avec des imines de diarylnitrile (Schéma III.48). La structure et la stéréochimie des composés ont été élucidées par des analyses spectroscopiques RMN.

³¹⁸ (a) Huisgen, R.; Seidel, M.; Sauer, J.; McFarland J. W.; Wallbillich, G. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 892. (b) Huisgen, R.; Seidel, M.; Wallbillich, G.; Knupfer, H. *Tetrahedron* **1962**, *17*, 3. (c) Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604.

³¹⁹ (a) Huisgen, R.; Knupfer, H.; Sustmann, R.; Wallbillich, G.; Weberndörfer, V. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 1580. (b) Padwa, A. *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 131.

³²⁰ Gladstone, W. A. F.; Aylward, J. B.; Norman, R. O. C. *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 2587.

³²¹ Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 742.

³²² 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, Vols. **1** and **2**, A. Padwa, ed, John Wiley & Sons, Inc., New York, **1984**.

³²³ (a) Smitt, G.; Laude, B. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3727. (b) Padwa, A.; Nahm, S.; Sato, E. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1664. (c) Meier, H.; Heimgartner, H. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1283.

³²⁴ Kerbal, A.; Tshiamala, A.; Vebrel, J.; Laude, B.; Mercier, M. F. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1991**, *100*, 159.

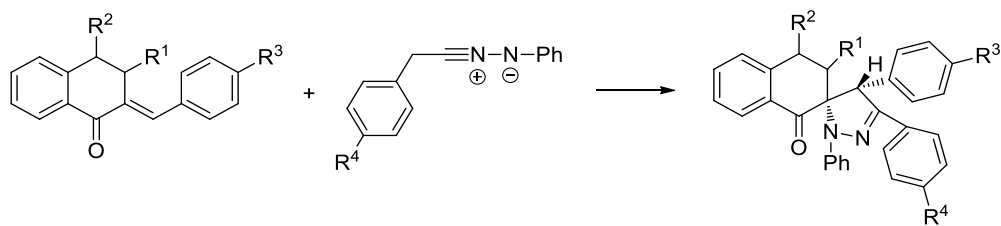


Schéma III.48

Ainsi, l'halogénure d'hydrazidoyle peut réagir avec des composés carbonylé facilement énolisables pour fournir en présence de base des 5-hydroxy pyrazolines (Schéma III.49).³²⁵

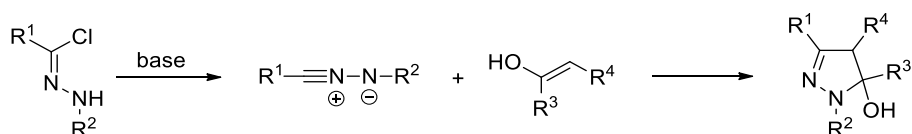


Schéma III.49

En 2013, Prabhashankar *et al.*³²⁶ ont développé une nouvelle méthode de préparation de 2-pyrazolines substitués *via* une cycloaddition 1,3-dipolaire entre les nitrilimines et un alcène. Ces nitrilimines sont générées par une déshydrogénation oxydative de phénylhydrazones aromatiques avec de la chloramine-T et piégées ensuite *in situ* par du 4-méthoxycinnamonnitrile, la réaction conduit à la formation des 3,4-diaryl-1-phényl-4, 5-dihydro-1*H*-pyrazole-5-carbonitriles avec des rendements variant entre 60 et 76% (Schéma III.50).

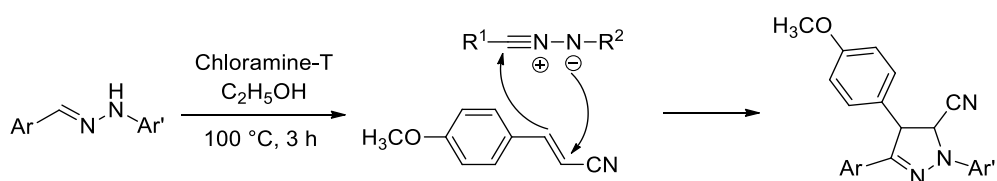


Schéma III.50

³²⁵ Shawali, A. S.; Párkányi, C. *J. Heterocyclic Chem.* **1980**, *17*, 833. La revue avec la référence 104.

³²⁶ Prabhashankar, J.; Govindappa, V. K.; Kariyappa, A. K. *Turk. J. Chem.* **2013**, *37*, 853-857.

VI. Nouvelle voie d'accès aux 2-pyrazolines

1. Les réactions de type Tsuji-Trost réalisées avec l'adduit de Passerini

En 2014,³²⁷ notre laboratoire a étudié la première réaction de type Tsuji-Trost avec les adduits de Passerini issues des aldéhydes α,β -insaturés et de l'acide formique *via* une cascade Passerini/Tsuji-Trost en présence de 5 mol% de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ permettant la réduction des adduits de Passerini en amides β,γ -insaturés avec des rendements allant de 69% à 89% (Schéma III.51). Le choix de l'acide formique permet la réduction directe de l'adduit de Passerini sans l'ajout supplémentaire d'un agent réducteur. Bien que le potentiel synthétique du procédé soit abaissé par les rendements modérés observés dans l'étape de Passerini avec l'acide formique, une extension en utilisant de l'acide acétique et en présence d'acide formique en tant qu'agent réducteur externe peut être envisagée.

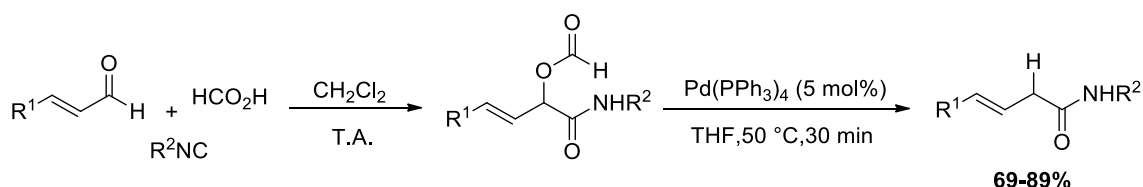


Schéma III.51

Cette réaction ouvre le chemin à d'autres stratégies proches utilisant des nucléophiles carbonés dans l'étape de Tsuji-Trost afin d'augmenter la diversité offerte par le tandem. Pour ce faire, notre laboratoire a fait réagir le malonate de diméthyle comme nucléophile avec l'adduit de Passerini en réaction de type Tsuji-Trost catalysée par 5 mol% de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ et en présence d'un équivalent de Cs_2CO_3 à 50 °C fournissant des dérivés de malonyle (Schéma III.52). Ces derniers sont ensuite cyclisés en lactames, avec des rendements allant de 43% à 87%, *via* une addition de Michael en présence de Cs_2CO_3 dans le méthanol sous irradiation micro-ondes à 100 °C. En outre, l'utilisation de l'ester de bis-malonyle comme bis-nucléophile sous les mêmes conditions précédentes offre directement la formation de cyclopentanes substitués *via* une cascade Tsuji-Trost/addition de Michael.³²⁸

³²⁷ Dos Santos, A.; El Kaïm, L. *Synlett* **2014**, 25, 1901.

³²⁸ Cordier, M.; Dos Santos, A.; El Kaïm, L.; Narboni, N. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 6411.

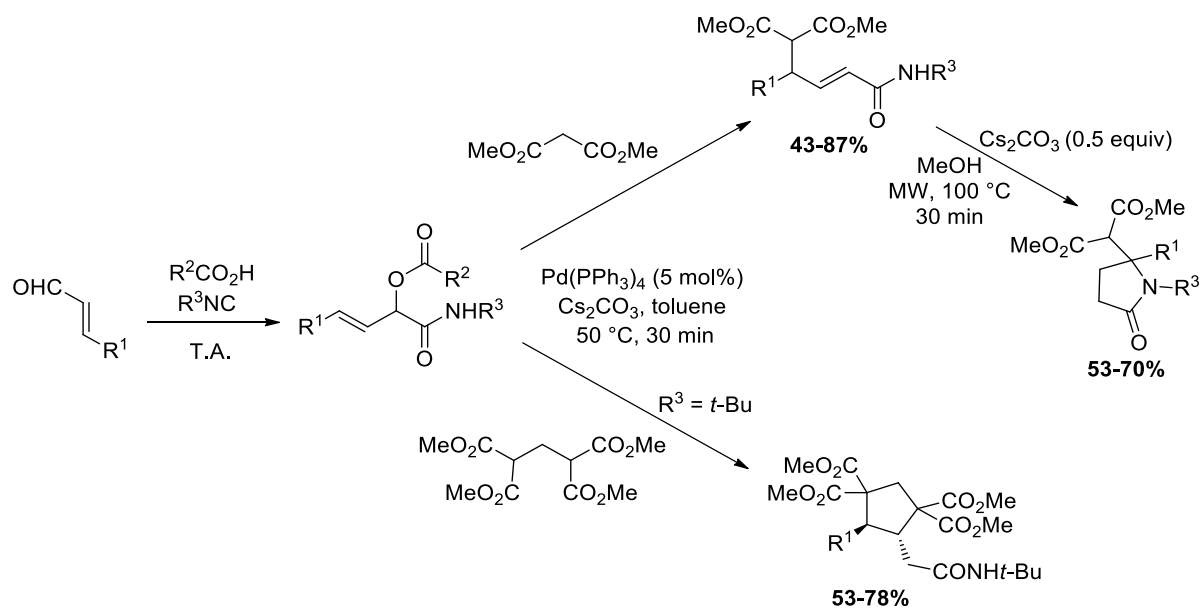


Schéma III.52

Par ailleurs, nous voulions tester d'autres bis-nucléophiles 1,3 dans la réaction de type Tsuji-Trost des adduits de Passerini et avons pensé aux NH-hydrazones comme des bis-nucléophiles potentiels.

2. Notre projet avec les NH-hydrazones comme bis-nucléophile 1,3

Une fois déprotonées, les hydrazones *N*-monosubstituées peuvent attaquer des électrophiles selon deux possibilités :

1- Attaque sur l'azote en premier : une fois la réaction effectuée, il n'est plus possible de déprotoner l'hydrazone et la double alkylation par un électrophile devient difficile (Schéma III.53).

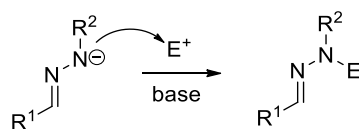


Schéma III.53

2- Attaque sur le C en premier : elle conduit à une voie susceptible de fournir une double addition électrophile : attaque sur le C puis sur l'azote après une tautomérisation azo-hydrazone (Schéma III.54).

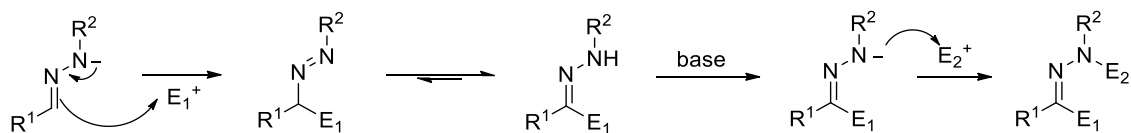


Schéma III.54

Cette possibilité nous a donné l'idée de tester les adduits de Passerini comme bis-électrophiles potentiels vis-à-vis des hydrazones *N*-monosubstitués. L'hypothèse principale est d'observer une alkylation de type Tsuji-Trost sur l'azote et le carbone de l'hydrazone en espérant que l'attaque sur l'azote soit réversible comme observé dans le cas des réactions de Mannich des hydrazones. Dans le cas des adduits de Passerini, cette voie peut conduire à la 2-pyrazoline finale par attaque de l'azote sur la double liaison activée (Schéma III.55).

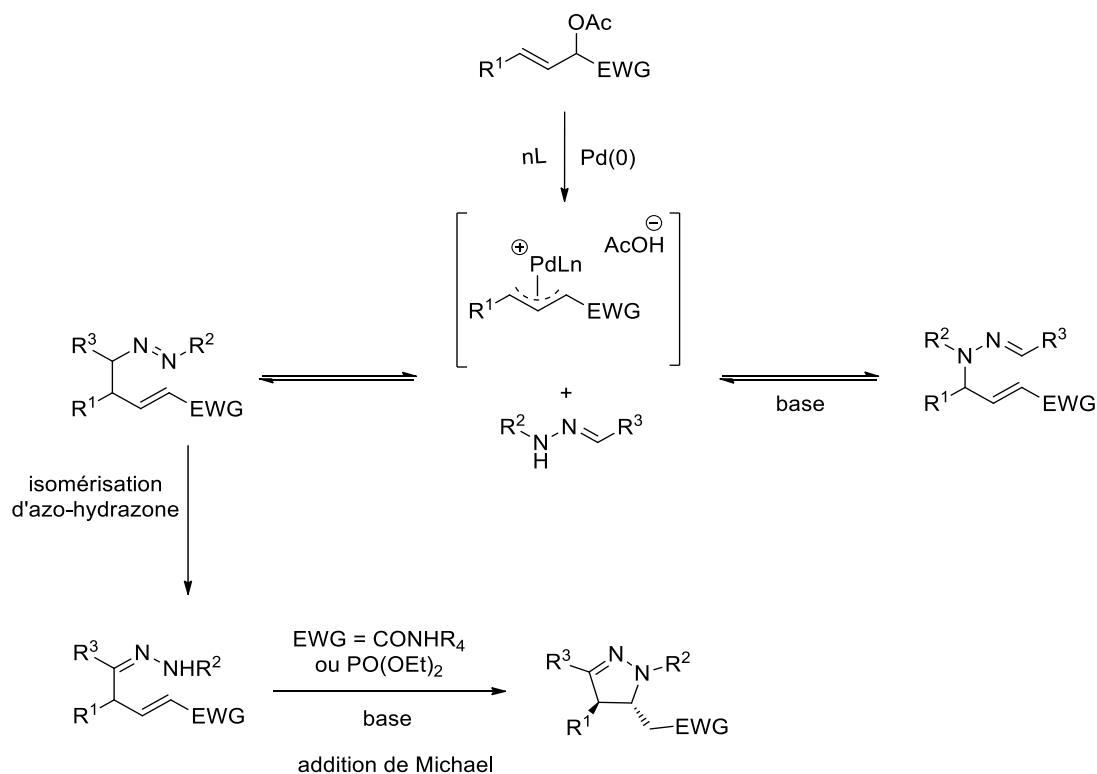


Schéma III.55

3. Essais préliminaires

Le premier essai a été réalisé avec l'hydrazone **III.23** et l'adduit de Passerini **III.22**, issu du cinnamaldéhyde, du cyclohexyl isonitrile et de l'acide acétique, en présence de Cs₂CO₃, 5 mol% de Pd(OAc)₂ et 5 mol% de dppe dans le toluène sous irradiation micro-ondes à 130 °C pendant 30 min. Cette réaction a permis d'obtenir deux diastéréoisomères du 4,5-dihydro pyrazoles **III.24** et **III.25** avec un ratio de 8:2 (Schéma III.56).

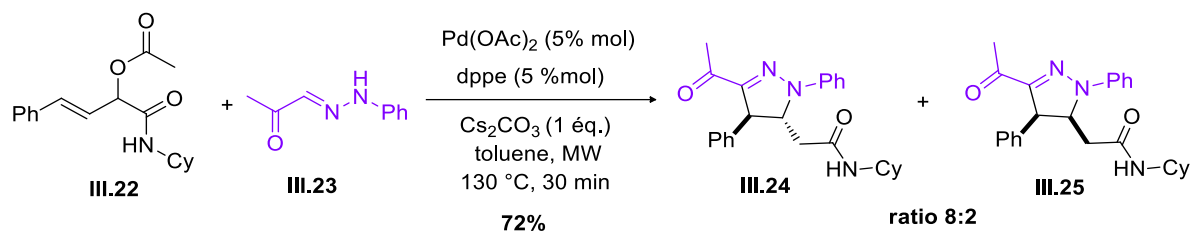


Schéma III.56

4. Optimisation des conditions

Après avoir trouvé ces résultats, il nous fallait donc optimiser la réaction et vérifier si nos conditions de départ étaient optimales. Pour ce faire, nous avons modifié les différents paramètres de la réaction (palladium/ligand, base, solvant...) (Schéma III.57).

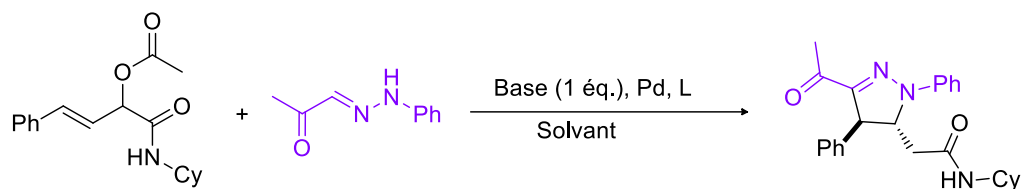
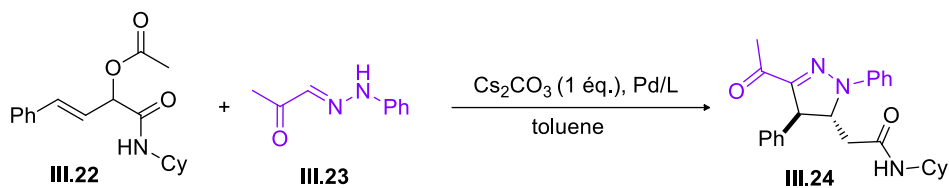


Schéma III.57

4.1) Optimisation du catalyseur (palladium/ligand)

Dans un premier temps, l'étude de l'influence du couple palladium/ligand a été réalisée en testant plusieurs sources du palladium (0) dans la réaction de l'additif de Passerini **III.22** avec l'hydrazone **III.23** en présence du Cs_2CO_3 sous irradiation micro-onde à 130 °C pendant 30 min ou par chauffage thermique et en utilisant le toluène comme solvant. Dans tous les cas, les produits désirés ont été formés avec des rendements allant de 45 à 72%. Les meilleurs résultats ont donc été obtenus avec le système catalytique $\text{Pd(OAc)}_2/\text{dppe}$ (tableau III.3, entrée 1) avec lequel nous avons observé une diastéréosélectivité de 8:2.

Tableau III.3



Entrée	Catalyseurs	T, t	Rendement	Ratio
1	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5%), dppe (5%)	MW, 130 °C, 15 min	72%	8:2
2	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5%)	Therm., 60 °C, 1 h	70%	8:2
3	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5%), dppf (5%)	MW, 130 °C, 15 min	45%	8:2
4	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5%), PPh_3 (10%)	MW, 130 °C, 15 min	60%	7:3
5	$\text{Pd}(\text{dba})_2$ (5%), dppe (5%)	Therm., 60 °C, 1 h	60%	9:1

4.2) Optimisation de la base

Après l'optimisation du système catalytique, nous avons testé d'autres bases organiques tels que le DBU et la DIPEA en gardant la dernière condition optimisée où nous avons eu le meilleur rendement (i.e avec $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{dppe}$). Cette optimisation a été réalisée avec les mêmes substrats de départ précédents sous irradiation micro-ondes à 130 °C pendant 30 min dans le toluène. Ces deux bases organiques n'ayant pas amélioré le rendement (tableau III.4, entrée 2 et 3), nous avons gardé le Cs_2CO_3 comme base de choix pour cette réaction.

Tableau III.4

Entrée	Base	Rendement	Ratio
1	Cs_2CO_3	72%	8:2
2	DBU	45%	8.5:1.5
3	DIPEA	42%	8:2

4.3) Optimisation du solvant

Nous avons réalisé la réaction dans d'autres solvants comme le THF et le DMF pour étudier l'influence du solvant en faisant réagir toujours les mêmes substrats de départ sous irradiation micro-ondes à 130 °C pendant 30 min et en gardant les paramètres déjà optimisés c.à.d. le système catalytique $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{dppe}$ et le Cs_2CO_3 . L'utilisation du THF ainsi du DMF n'ont pas amélioré les

rendements (tableau III.5, entrée 2 et 3) confirmant donc le choix du toluène comme solvant de la réaction.

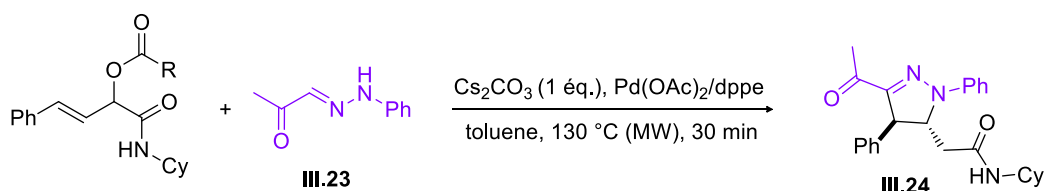
Tableau III.5

Entrée	Solvant	Rendement	Ratio
1	Toluène	72%	8:2
2	THF	54%	9.5:0.5
3	DMF	61%	10:0

4.4) Optimisation du nucléofuge

Il est très facile de modifier la nature du nucléofuge dans cette réaction par un choix approprié de l'acide carboxylique. Nous avons testé l'acide pivalique en préparant l'adduit de Passerini **II.47**, ensuite nous avons fait réagir ce dernier avec l'hydrazone **III.23** en présence du couple Pd(OAc)₂/dppe et de Cs₂CO₃ sous irradiation micro-ondes à 130 °C pendant 30 min dans le toluène. Les produits souhaités ont été obtenus mais avec un rendement modéré de 50% et un ratio de 7:3 (tableau III.6, entrée 2). Ce résultat est dû probablement à l'encombrement stérique du groupement pivalique. Dans les études précédentes,³²⁹ l'utilisation de l'acide benzoïque n'avait aussi rien apporté. Nous avons donc poursuivi l'étude avec l'acide acétique.

Tableau III.6



Entrée	Adduit de Passerini	Rdt	Produit formé	Rdt	Ratio
1		80%	III.24	72%	8:2
2		70%	III.24	50%	7:3

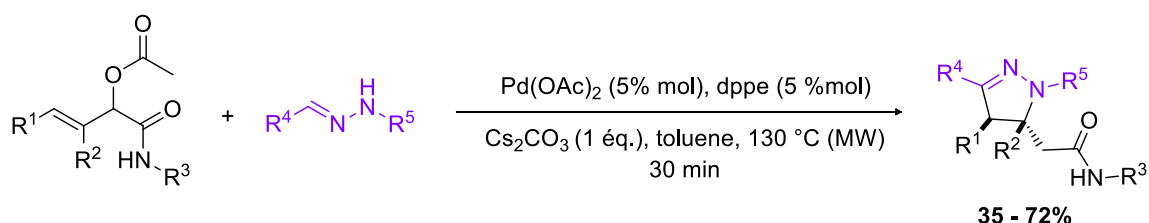
³²⁹ Cordier, M.; Dos Santos, A.; El Kaïm, L.; Narboni, N. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 6411.

5. Résultats et discussions

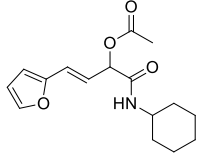
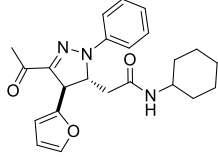
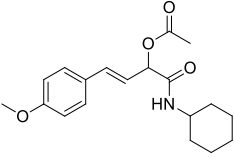
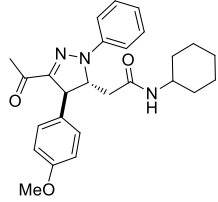
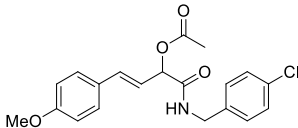
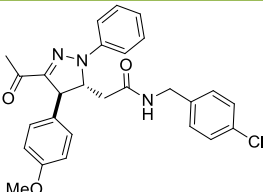
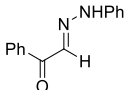
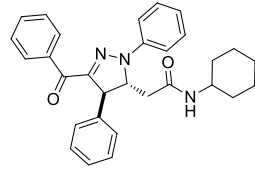
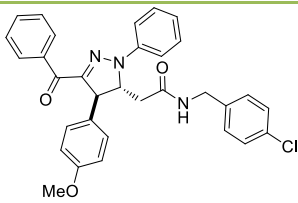
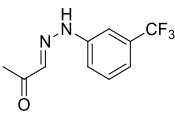
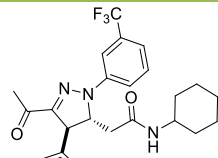
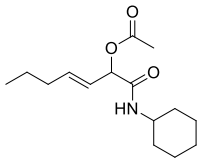
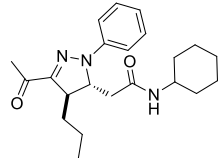
5.1) Résultats

Après avoir testé différentes conditions pour la réaction de Tsuji-Trost des adduits de Passerini avec l'hydrazone, nous avons sélectionné les conditions suivantes : le système catalytique Pd(OAc)₂/dppe (5 mol%/5 mol%), le carbonate de césium (1 équivalent) et le toluène comme solvant. Ces conditions ont été appliquées aux différents adduits de Passerini allyliques synthétisés précédemment avec des rendements allant de 70-80% (la réaction de Passerini est déjà décrite dans le chapitre II, titre N°III.2), avec divers hydrazones pour former des 2-pyrazolines diversement substituées, les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau III.7 ci-dessous.

Tableau III.7



Entrée	Adduit de Passerini	Rdt	Hydrazone	Produits formé	Rdt
1	 III.22	80%	 III.23	 III.24	72%
2	 III.26	75%	III.23	 III.27	71%
3	 III.28	74%	III.23	 III.29	50%
4	 III.30	79%	III.23	 III.31	53%

5	 III.32	80%	III.23	 III.33	51%
6	 III.34	75%	III.23	 III.35	54%
7	 III.36	76%	III.23	 III.37	70%
8	III.22	80%	 III.38	 III.39	70%
9	III.36	76%	III.38	 III.40	50%
10	III.22	80%	 III.41	 III.42	60%
11	 III.43	70%	III.23	 III.44	35%

5.2) Discussions

Nous pouvons constater que des variations sur la nature de l'isonitrile n'affectent pas les rendements de la réaction. Ainsi le *tert*-butylisonitrile et le *p*-chlorobenzylisonitrile donne à peu près les mêmes rendements que le cyclohexylisonitrile (tableau III.7, entrées 2-3).

Les oléfines trisubstituées peuvent également être utilisées (tableau III.7, entrée 4). Ainsi, la 2-pyrazoline **III.31** possédant un centre stéréogène quaternaire a été obtenue avec un rendement de 53%.

Le passage de l' α -acétyl hydrazone **III.23** à l' α -benzoyle hydrazone **III.38** ne gêne pas la réaction, donnant les 4,5-dihydropyrazoles correspondants **III.39** et **III.40** avec des rendements de 70% et de 50% respectivement (tableau III.7, entrée 8 et 9).

Le furfural et le *p*-méthoxycinnamaldéhyde ont été également utilisés dans cette cascade Passerini/Tsuji-Trost conduisant aux 2-pyrazolines **III.33** avec un rendement de 51% (tableau III., entrée 5) et **III.35** avec un rendement de 54% (tableau III.7, entrée 6) respectivement.

Enfin, les dérivés aliphatiques peuvent être convertis en 4,5-dihydro pyrazoles correspondants **III.44** mais avec un rendement un peu plus faible comme le montre l'exemple obtenu avec l'hexenal (tableau III.7, entrée 11).

5.3) Détermination de la stéréochimie et confirmation de la structure

➤ Attribution de la configuration absolue du diastéréomère majoritaire **III.27** par étude du spectre NOESY

En premier temps, nous avons fait l'analyse NOESY pour avoir une idée de la stéréochimie de nos produits synthétisés. Nous avons effectué l'analyse avec le diastéréomère majoritaire isolé **III.27** (il n'a pas été possible d'isoler l'isomère minoritaire). L'analyse par RMN de ce produit n'a pas permis de déterminer clairement la stéréochimie des deux centres asymétriques créés lors de la cyclisation.

Expérimentalement, nous n'observons sur le spectre NOESY ci-dessous du composé **III.27** aucune interaction entre les deux protons du CH₂ (notés H1 et H2) et les deux noyaux aromatiques sur la figure III.6. Cette absence d'interaction est en accord avec la stéréochimie *trans*. Malheureusement, il n'a pas été possible d'obtenir les spectres NOESY du composé minoritaire.

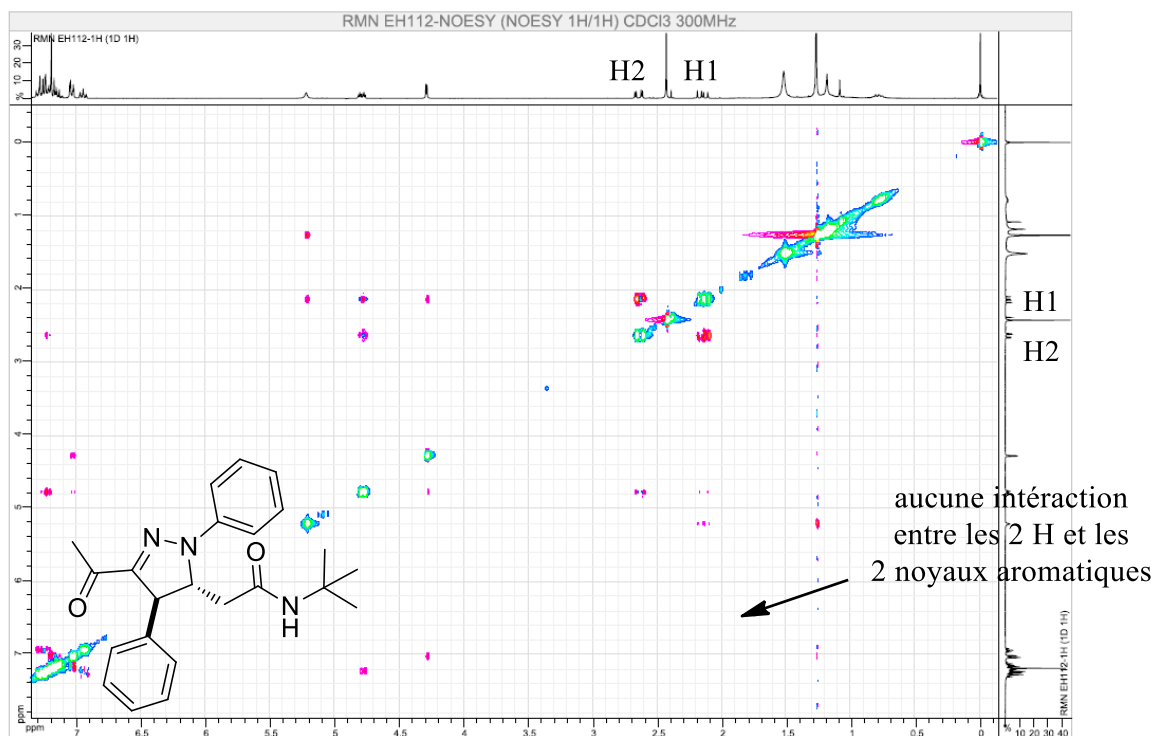
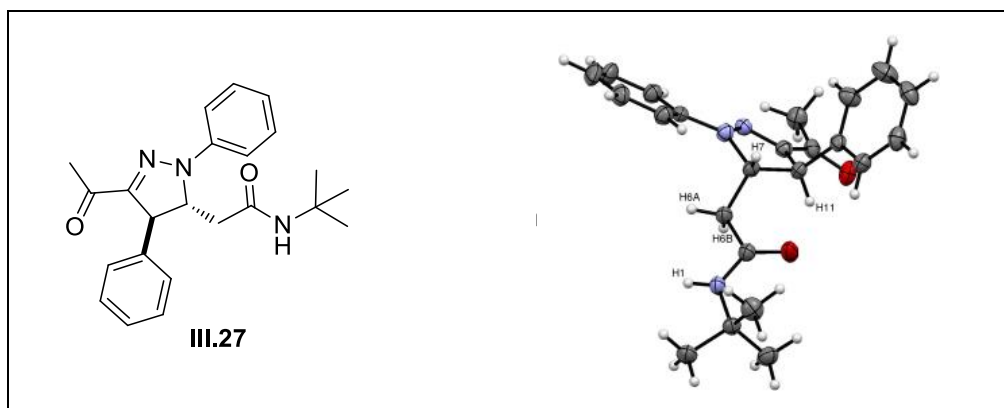


Figure III.6

Afin de confirmer cette stéréochimie *trans*, des analyses de diffraction des rayons X ont été réalisées.

➤ Attribution de la configuration absolue des diastéréomères majoritaires III.27 et III.31 par diffraction aux rayons X

Les produits cycliques III.27 et III.31 ont été cristallisés dans l'éthanol par évaporation lente à température ambiante et des mono-cristaux ont été obtenus et caractérisés ensuite par analyse de diffraction des rayons X (Figure III.7). Les analyses obtenues nous ont permis de confirmer les structures ainsi les configurations *trans* de ces produits.



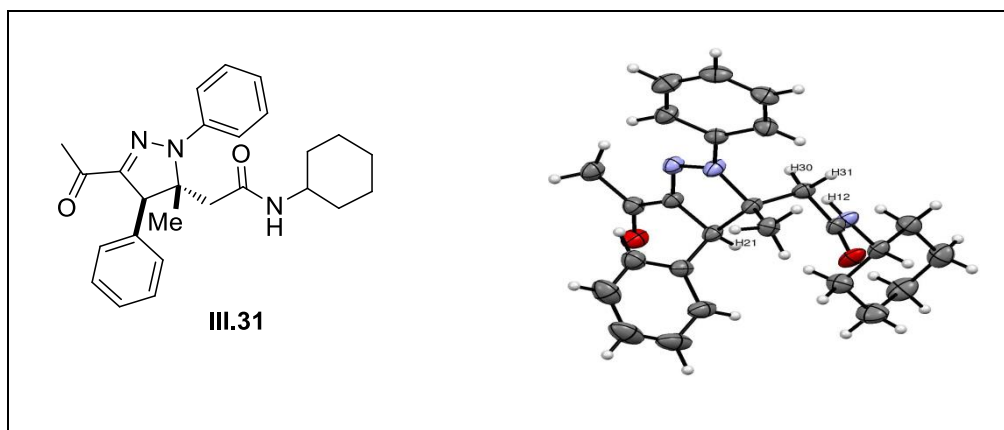


Figure III.7

Par la suite, nous avons souhaité étendre cette cascade Tsuji-Trost/cyclisation aux adduits phosphonates.

6. Application de cette nouvelle cascade Tsuji-Trost/cyclisation aux Phosphonates

Pour élargir le champ d'application de cette nouvelle synthèse de pyrrazoles, nous avons envisagé l'utilisation d'autres substrats allyliques de départ qui pourraient subir la même cascade Tsuji-Trost/cyclisation. Pour ce faire, nous avons préparé des α -acétoxyphosphonates **III.45** via une réaction simple et efficace, déjà décrite dans la littérature,³³⁰ ensuite nous avons mis en réaction ces derniers avec notre hydrazones en présence de palladium (0) et d'une base pour accéder aux 2-pyrazolines diversement substituées (Schéma III.58).

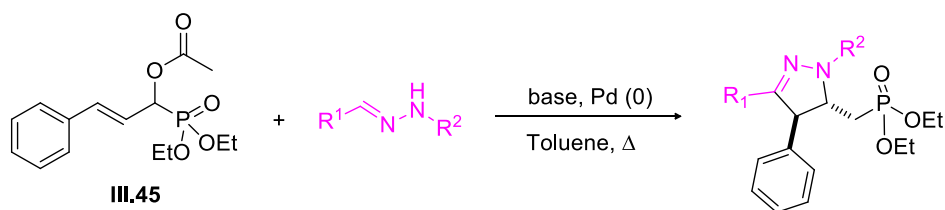


Schéma III.58

Avant de détailler les résultats, nous allons présentés les données connues sur ces phosphonates.

³³⁰ Kaboudin, B.; Karimi, M. *Arkivoc* **2007**, 13, 124-132.

6.1) Préparation d' α -acétoxyphosphonates

Nous avons préparé les α -acétoxyphosphonates en se basant sur la méthodologie présentée par Kaboudin et *al.*. Ils ont mis au point une méthode simple et efficace pour la synthèse de α -acétoxyphosphonates à partir d'aldéhydes par une réaction *one-pot* entre un aldéhyde, le diéthylphosphite en présence d'anhydride acétique dans des conditions sans solvant avec le carbonate de potassium comme base. Cette méthode permet de préparer ces produits avec des bons rendements (Schéma III.59).³³¹

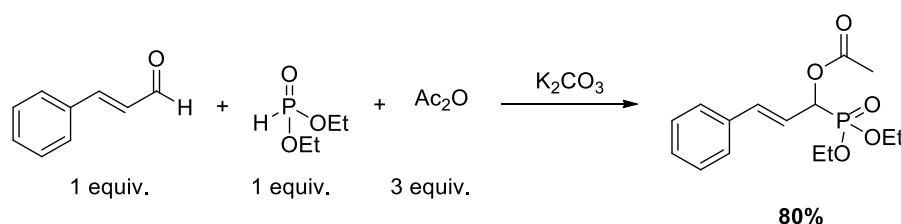


Schéma III.59

6.2) Les Alkylations allyliques des α -acétoxyphosphonates dans la littérature

En 1987, le groupe de Lu a réalisé la première réaction d'alkylation allylique des α -acétoxyphosphonates avec des malonates pour synthétiser régiosélectivement des phosphonates vinyliques avec des groupes fonctionnels. Cette réaction a été catalysée par du palladium (0) et en présence de bis-(triméthylsilyl)acétamide (BSA) permettant d'accéder aux produits désirés **III.46** avec des rendements allant de 43 à 88% (Schéma III.60).³³²

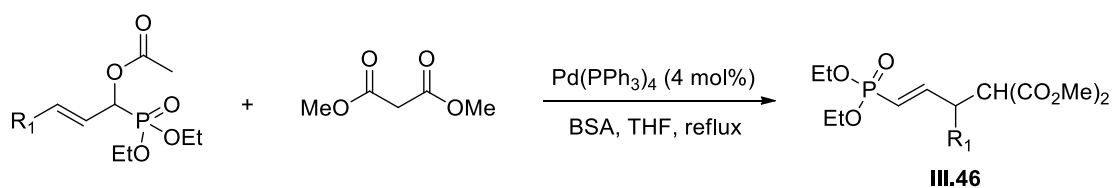


Schéma III.60

Le même groupe a exploité cette réaction allylique en remplaçant le malonate avec diverses amines secondaires, catalysée par le palladium (0) et en présence le triéthylamine pour former régio- et

³³¹ Kaboudin, B.; Karimi, M. *Arkivoc* **2007**, 13, 124-132.

³³² Zhu, J.; Lu, X. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1897-1900.

stéréo-sélectivement des γ -aminophosphonates α,β -insaturés avec des rendements élevés (Schéma III.61).³³³

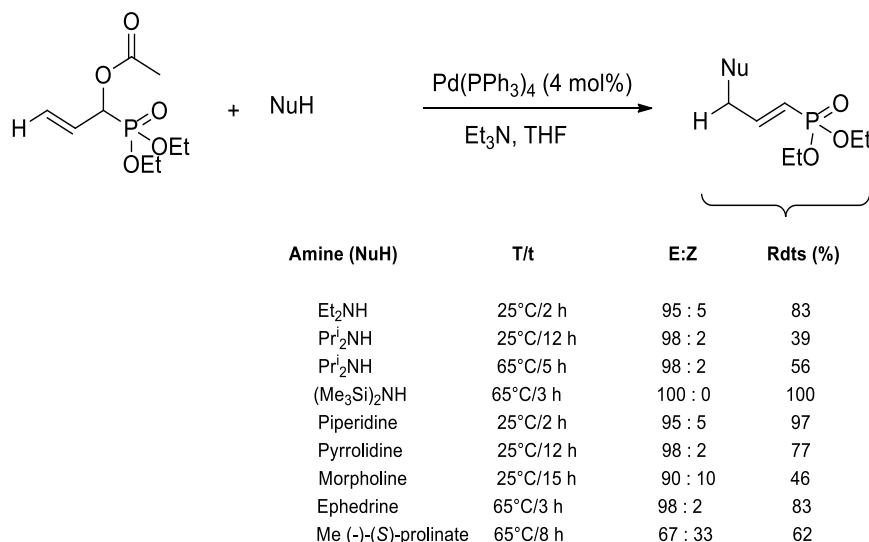
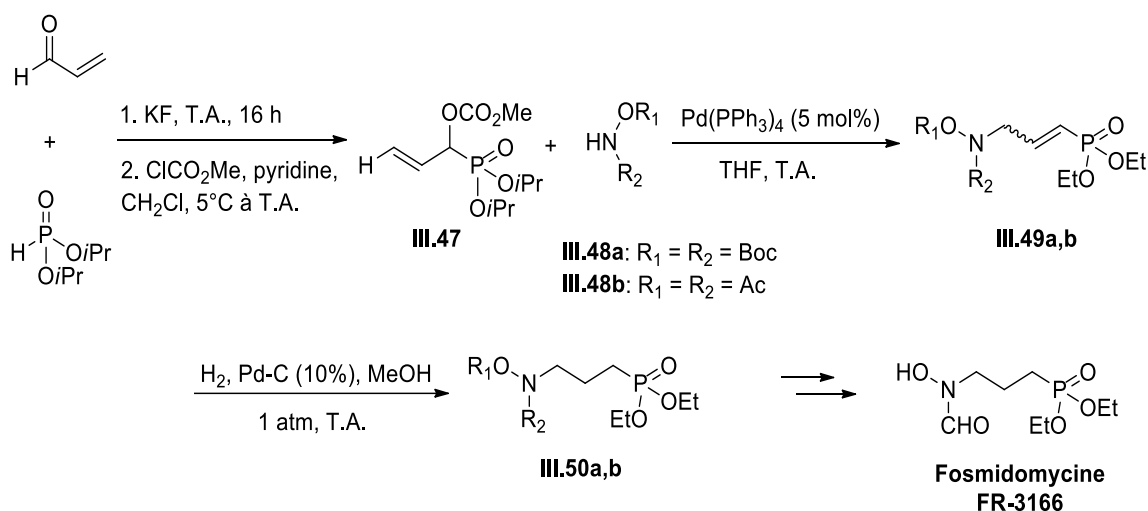


Schéma III.61

Huit ans après, l'équipe de Öhler³³⁴ a mis au point l'alkylation allylique du diisopropyl(1-méthoxycarboxyloxy-2-propenyl)phosphonate **III.47** avec le *tert*-butyl(*tert*-butoxy-carboxyloxy) carbamate (BocNHOBoc, **III.48a**), et le (*N*-acétyloxy)acétamide (AcNHOAc, **III.48b**) pour conduire régiospécifiquement et avec une (*E*)-stéréosélectivité élevée aux produits protégés **III.49a** et **III.49b**, respectivement, avec des rendements élevés (Schéma III.62). L'hydrogénation de ces deux derniers offre les propylphosphonates **III.50** correspondants. Les composés **III.49a,b** et **III.50a,b** sont ainsi convertis en précurseurs et analogues de l'antibiotique de type acide phosphonique, Fosmidomycine.



³³³ Zhu, J.; Lu, X. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1318-1319.

³³⁴ Öhler, E.; Kanzler, S. *Synthesis* **1995**, 539-543.

Schéma III.62

En 2009, la métathèse croisée de phosphonocarbonates dérivés de l'acroléine **III.51** et d'hydroxycalcènes a été effectuée en utilisant le catalyseur de Grubbs (II) et l'iodure de cuivre (I) pour former des phosphonates substitués **III.52** avec de bons rendements. La cyclisation stéréospécifique de ces derniers catalysée par du palladium (0) conduit à la formation des tétrahydrofurane et tétrahydropyranne phosphonates **III.53** (Schéma III.63).³³⁵

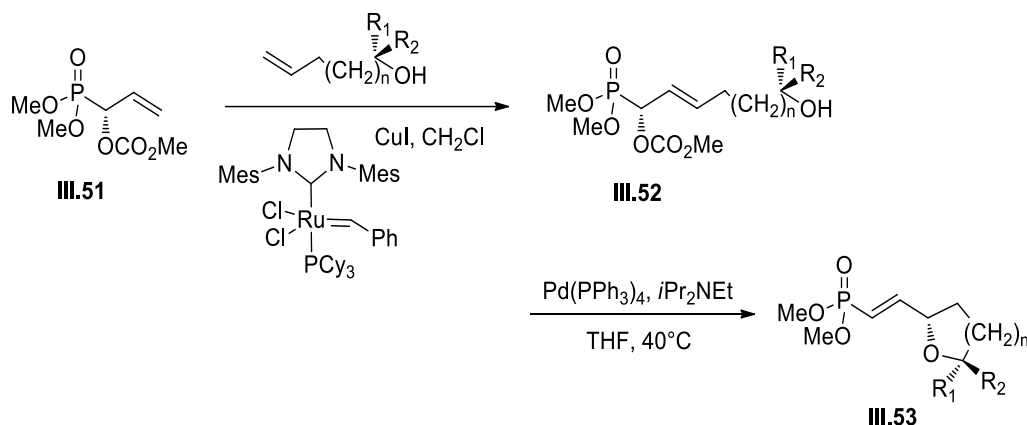


Schéma III.63

En 2003, le groupe de Spilling³³⁶ a étudié la réaction du (1*S*)- α -hydroxyphosphonate avec du chloroformiate de méthyle dans la pyridine pour préparer le phosphonocarbonate correspondant. Ensuite ce composé a subi une alkylation allylique catalysée par le palladium et en présence du *p*-tolyltributylstannane pour donner à la fois les phosphonates de vinyle **III.54Z** et **III.54E** (85:15) (Schéma III.64). L'isomère majoritaire (3*S*,1*E*) a été converti en (3*S*)-3-(*p*-tolyl)-butanal **III.55** complétant une synthèse³³⁷ totale formelle de (*S*)-Ar-turmérone. Ces phosphonocarbonates ont été également utilisés pour la synthèse de l'Enterolactone.³³⁸

³³⁵ He, A.; Sutivisedsak, N.; Spilling, C. D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3124-3127.

³³⁶ Roma, B. J.; Spilling, C. D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9502-9505.

³³⁷ Fuganti, C.; Serra, S.; Dulio, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1999**, 279.

³³⁸ Yan, B.; Spilling, C. D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2859-2862.

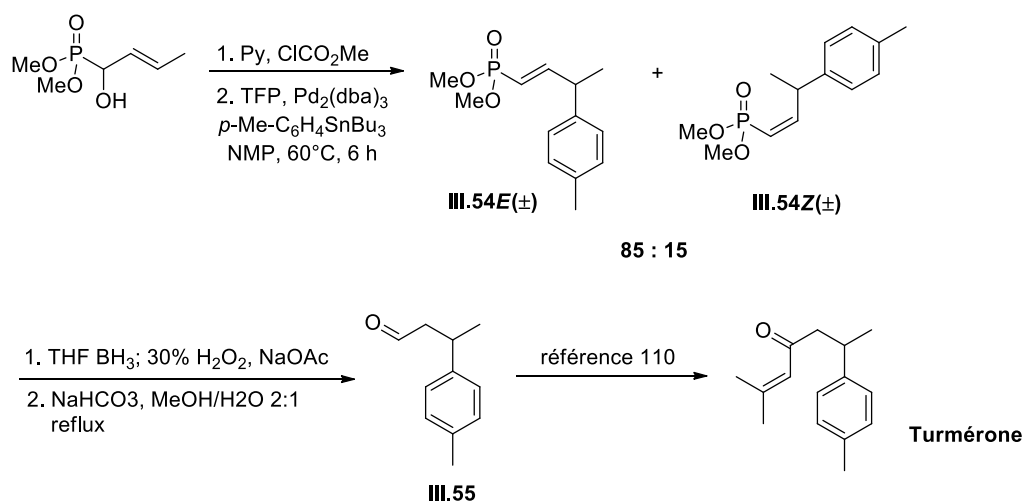
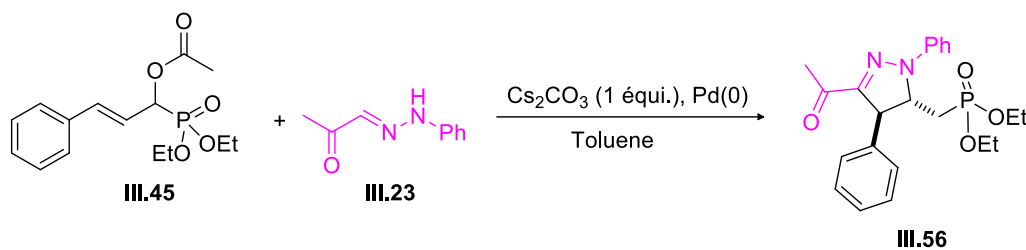


Schéma III.64

6.3) Optimisation des conditions

Dans un premier temps, l'adduit α -acétoxyphosphonate **III.45** a été soumis aux conditions déjà optimisées pour les adduits de Passerini à savoir l'utilisation de Pd(OAc)₂/dppe, CS₂CO₃ et le toluène à 130 °C (MW) pendant 30 min avec l'hydrazone **III.23**, nous avons été ravis d'observer la formation du nouveau phosphono 4,5-dihydropyrrazole **III.56** isolé avec 76% de rendement (tableau III.8, entrée 1). Par ailleurs, des rendements moyens ont été obtenus avec le système catalytique Pd(OAc)₂/dppf (tableau III.8, entrée 2). L'utilisation du xantphos a permis d'obtenir des résultats presque similaires à ceux obtenus avec le dppe (tableau III.8, entrée 3). Enfin, le rendement de la réaction a pu être augmenté à 87% en utilisant 5 mol% de Pd(PPh₃)₄, en chauffant à 60 °C pendant 1 h (tableau III.8, entrée 4). Dans ces conditions, la formation d'un seul isomère a été observée.

Tableau III.8



Entrée	Catalyseurs	T, t	Rendement
1	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5%), dppe (5%)	MW, 130 °C, 15 min	76%
2	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5%), dppf (5%)	MW, 130 °C, 15 min	50%
3	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5%), xantphos (5%)	MW, 130 °C, 15 min	72%
4	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5%)	Therm., 60 °C, 1 h	87%

Une fois les conditions sont optimisées, nous nous sommes intéressés au champ d'application de cette séquence réactionnelle.

6.4) Généralisation de la réaction

Dans le but de généraliser cette réaction, nous avons fait réagir l'adduit α -acétoxyphosphonate III.45 avec les diverses hydrazones déjà préparées sous les conditions optimisées à savoir l'utilisation de 5 mol% du $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, le Cs_2CO_3 et le toluène comme solvant à 60 °C pendant 1 h. Les résultats obtenus sont présentés dans le schéma III.65 ci-dessous.

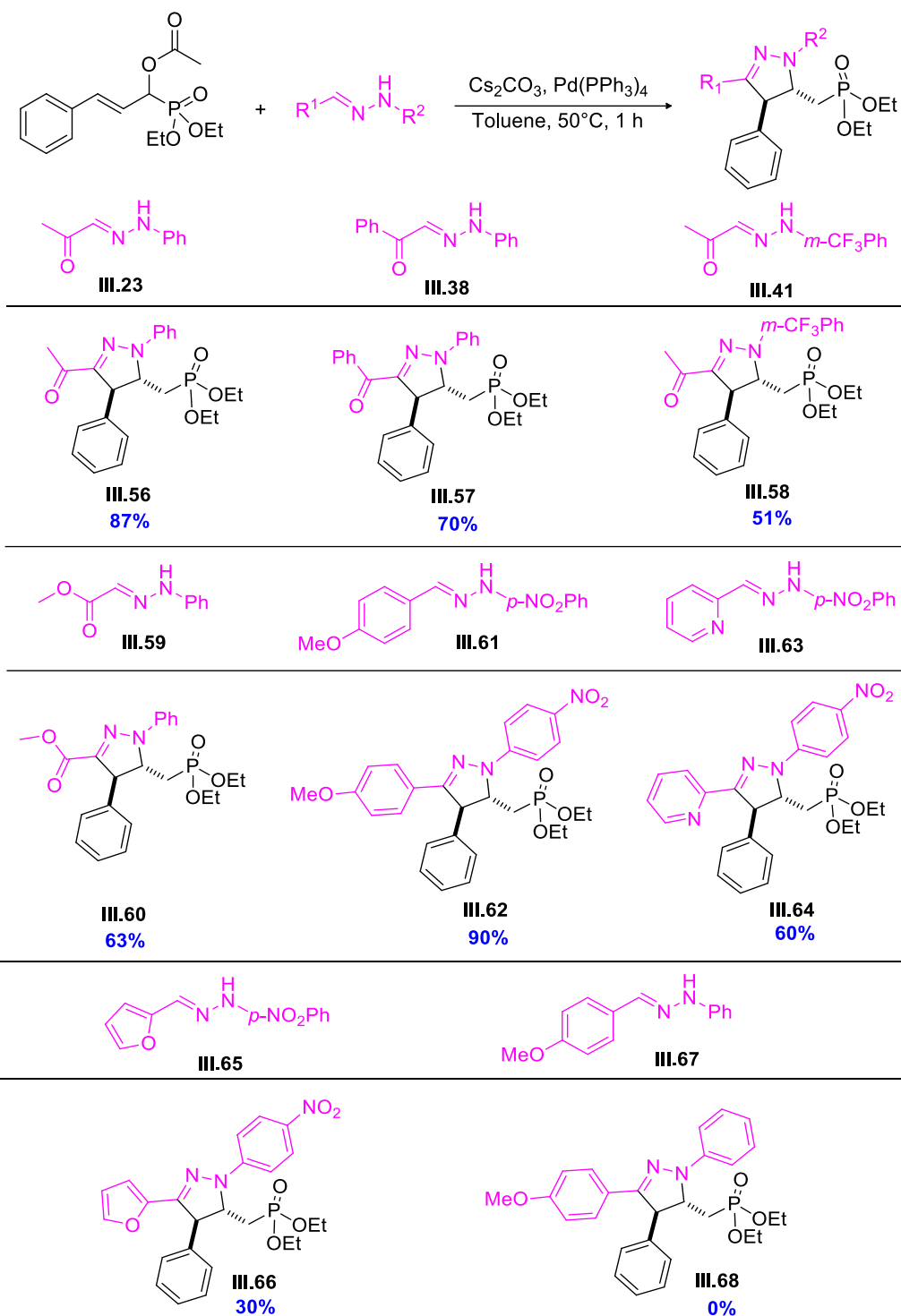


Schéma III.65

D'une manière générale, la réaction se déroule en douceur indépendamment de l'hydrazone utilisée permettant d'accéder aux 2-pyrazolines correspondants avec des rendements allant de 30% à 90%.

D'une manière générale, les phosphonates allyliques semblent mieux se comporter que les amides de Passerini dans cette réaction.

Le couplage réussi de l'hydrazone **III.59** avec l'adduit α -acétoxyphosphonate est en accord avec une réactivité plus élevée du phosphonate par rapport à l'amide analogue dans cette réaction.

Nous remarquons que le produit de couplage **III.66** a été obtenu avec un rendement faible (30%), ceci peut être probablement lié à la réactivité moins élevée de l'hydrazone **III.65**, mais cela reste incohérent avec l'exemple du produit **III.62**.

L'utilisation des hydrazones riches en électrons ne permet pas la formation des 2-pyrazolines correspondantes **III.68**.

La structure de produit de cyclisation **III.64** a été confirmée par l'obtention d'un cliché de diffraction des rayons X (Figure III.8).

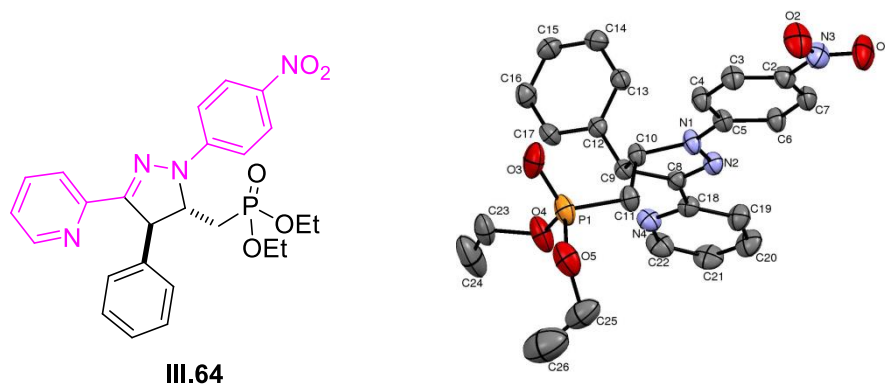
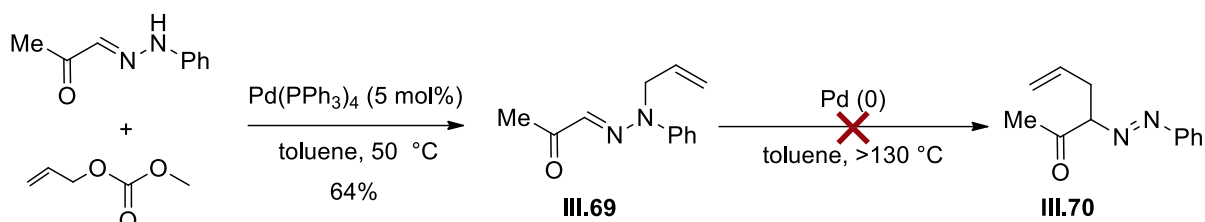


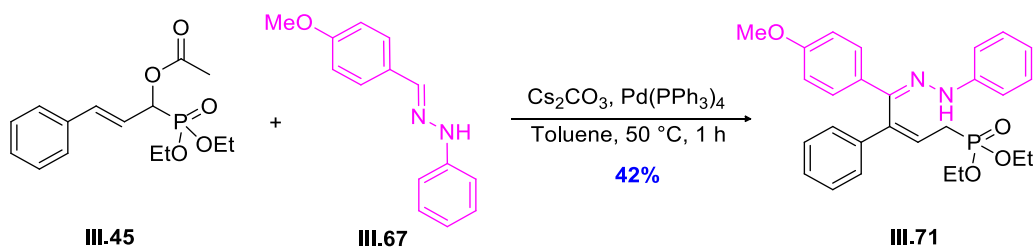
Figure III.8

7. Mécanisme de la réaction

Afin d'étudier la réversibilité de l'allylation des hydrazones sur l'azote, nous avons testé de former l'hydrazone *C*-allylé en faisant réagir le (*E*)-1-(2-phenylhydrazono)propan-2-one avec l'allyle méthyle carbonate en présence d'une quantité catalytique de Pd(PPh₃)₄ (Schéma III.66). Malheureusement, dans ces conditions, nous avons été incapables d'isoler le produit désiré **III.70**, mais seul le produit *N*-allylé **III.69** a été obtenu avec un rendement de 64% (Schéma III.66). Ensuite, nous avons chauffé ce dernier dans le but de réaliser le transfert d'allyl en présence de divers catalyseurs au palladium (Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂/dppe) à des températures allant jusqu'à 140 °C sous irradiation micro-ondes ou chauffage thermique, dans ces conditions, le transfert de l'allyle lié à l'azote à l'atome de carbone a échoué. Ce qui ne nous a pas permis de confirmer notre mécanisme proposé.



D'une manière intéressante, lorsque nous avons réalisé la cascade Tsuji-Trost/cyclisation en mettant en réaction l'adduit α -acétylphosphonate **III.45** avec l'hydrazone **III.67** sous les mêmes conditions précédentes déjà optimisées (c.à.d. 1 éq. de Cs_2CO_3 et 5 mol% de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ dans le toluène à 50 °C), le couplage ne fournit pas le produit 4,5-dihydro pyrazole souhaité, mais conduit à la formation de l'hydrazone α,β -insaturé **III.71** (Schéma III.67). Ce dernier résultat a donné une indication intéressante sur notre mécanisme.



En effet, comme les hydrazones de départ portant un groupe α -carbonylé ou un substituant nitro sur le groupe *N*-aryle sont plutôt acides, cela conduit à une déprotonation facile, ce qui est nécessaire pour l'étape d'alkylation, mais aussi pour l'isomérisation rapide subséquente du dérivé azo en hydrazone après la *C*-alkylation (produit **E**, schéma III.69). Ce dernier point est crucial pour l'efficacité de l'étape de *C*-alkylation comme cela a été démontré par Baldwin et ses collaborateurs³³⁹ (Schéma III.68).

³³⁹ Alington, R. M.; Baldwin, J. E.; Bottaro, J. C.; Perry, M. W. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1040.

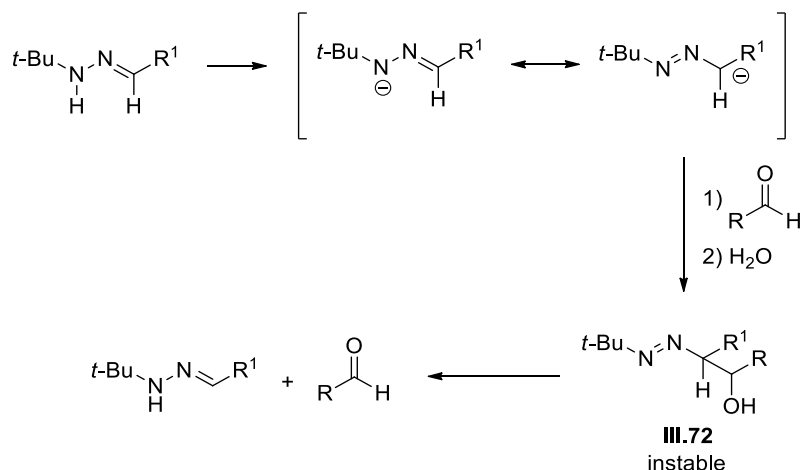
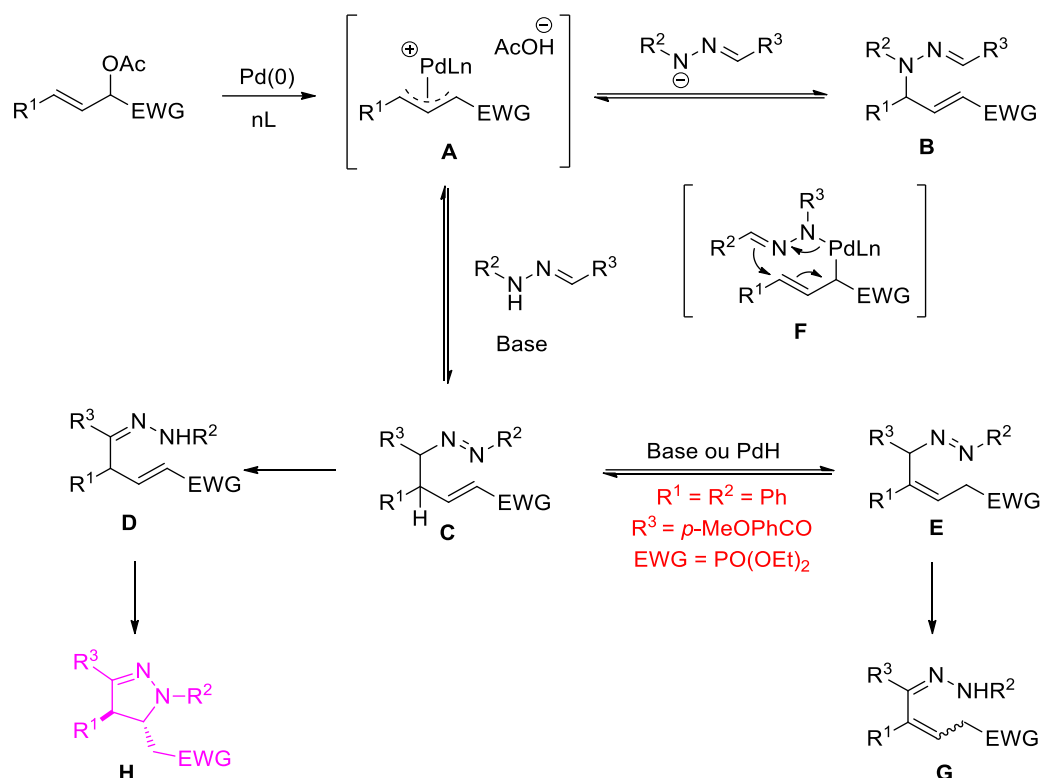


Schéma III.68

En effet, les azo intermédiaires faiblement acides ne peuvent pas se réarranger en hydrazones correspondants conduisant à la formation finale d'un produit d'aldolisation de type azo **III.72** instable qui redonne les produits de départ à température ambiante. Avec cette idée, nous proposons le mécanisme décrit dans le schéma III.69, où la formation de l'intermédiaire π -allyle **A** est suivie d'une attaque de l'anion de l'hydrazone, conduisant à la formation réversible de **B** et **C**. Le palladium peut aussi complexer l'hydrazone à la position NH initiale conduisant à l'intermédiaire **F**, qui peut être sélectivement converti en **C**. Ce dernier peut alors se réarranger selon deux voies en fonction de l'acidité de l'hydrazone. Ces hydrazones les plus acides subissent une tautomérie azo-hydrazono rapide permettant la formation de l'intermédiaire **D**, qui finira par cycliser en 4,5-dihydro pyrazole correspondant. En revanche, les hydrazones moins acides tels que l'hydrazone **III.67** possède une position benzylique plus acide ($R^1 = R^2 = \text{Ph}$, EWG = $\text{PO}(\text{OEt})_2$) susceptible de conduire à une isomérisation pour former **E**. Cette dernière isomérisation augmente l'acidité au pied du groupe azo et permet le réarrangement azo-hydrazone pour donner l'hydrazone α,β -insaturé **G**, qui ne peut plus cycliser (cyclisation 5-endo) dans les conditions de la réaction.

Vu les résultats obtenus sur des essais d'allylation réversible avec des dérivés *N*-allylés simples (Schéma III.66), il est possible que cette réaction ne fasse pas intervenir de produits de *N*-allylation mais qu'un produit de *C*-allylation soit obtenu directement *via* une cyclisation d'un complexe de type **F**.



8. Vers une version énantiosélective

La réaction d'alkylation allylique énantiosélective est très importante en chimie organique, elle permet de transformer des substrats racémiques ou prochiraux en produits optiquement actifs. Après avoir développé une nouvelle méthode efficace pour la synthèse des 2-pyrazolines substituées, nous nous sommes intéressés à la version asymétrique de cette réaction en utilisant des ligands chiraux afin d'aboutir aux 2-pyrazolines énantiomériquement enrichies. Cette étude s'est fait à l'ESPCI dans le cadre d'une collaboration avec le Dr. Stellios Arseniyadis et le Professeur Janine Cossy.

8.1) Présentation du processus énantiosélectif

Pour ce faire, nous avons réalisé la C-alkylation allylique asymétrique d'hydrazone avec l'adduit de Passerini catalysée par le $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (5 mol %) et différents ligands chiraux (Schéma III.70) inspirés par les travaux de Stoltz,³⁴⁰ Trost³⁴¹ et Tunge³⁴² dans ce domaine³⁴³.

³⁴⁰ Behenna, D. C.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15044.

³⁴¹ Trost, B. M.; Xu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2846.

³⁴² Burger, E. C.; Tunge, J. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4113.

³⁴³ Pour quelques exemples de Pd-AAA dans la synthèse de produits naturels pharmaceutiques, voir: a) Estipona, B. I.; Pritchett, B. P.; Craig II, R. A.; Stoltz, B. M. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 3707-3712; (b) Korch,

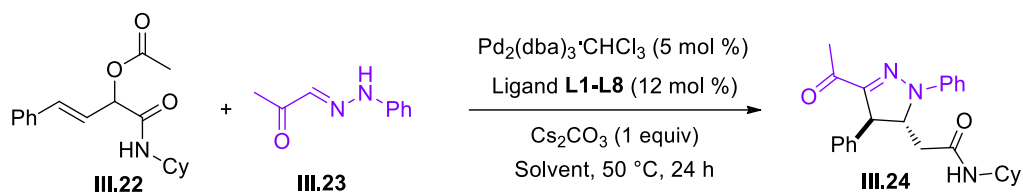


Schéma III.70

8.2) Analyse du mélange racémique en SFC

Avant d'entamer la synthèse énantiosélective, nous avons injecté en SFC le produit 2-pyrazoline **III.24** issu du couplage de l'adduit de Passerini **III.22** avec l'hydrazone **III.23** dans les conditions optimisées déjà décrites dans la page 35, après solubilisation dans l'isopropanol. Nous avons testé plusieurs conditions en SFC en changeant le débit du CO_2 , le pourcentage du MeOH,... etc. Les conditions suivantes ont permis une bonne séparation des deux énantiomères [DAICEL AS-H column; 100 bar; flow: 4.0 mL/min; 5% MeOH; $\lambda = 220$ nm]. En fin d'analyse, nous avons obtenu le chromatogramme présenté dans la figure III.8 du mélange racémique possédant une bonne séparation des deux énantiomères (le premier énantiomère $t_R = 10.74$ min; le deuxième énantiomère $t_R = 12.42$ min).

K. M.; Eidamshaus, C.; Behenna, D. C.; Nam, S.; Horne, D.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 179-183; (c) Liu, Y.; Liniger, M.; McFadden, R. M.; Roizen, J. L.; Malette, J.; Reeves, C. M.; Behenna, D. C.; Seto, M.; Kim, J.; Mohr, J. T.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2501-2512; (d) Shibuya, G. M.; Enquist Jr., J. A.; Stoltz, B. M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3480-3483.

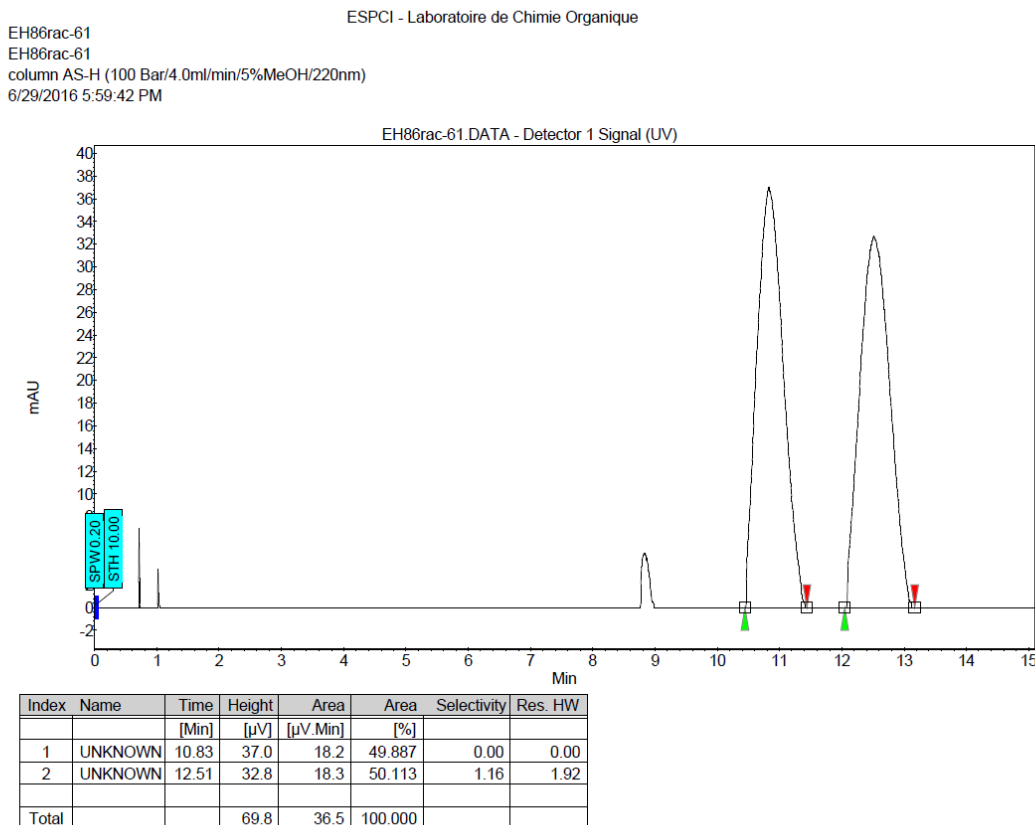


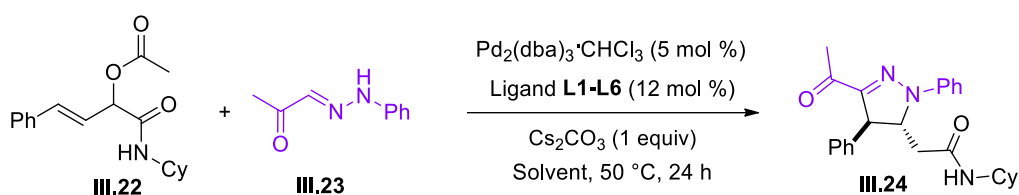
Figure III.8

8.3) Optimisation de conditions réactionnelles

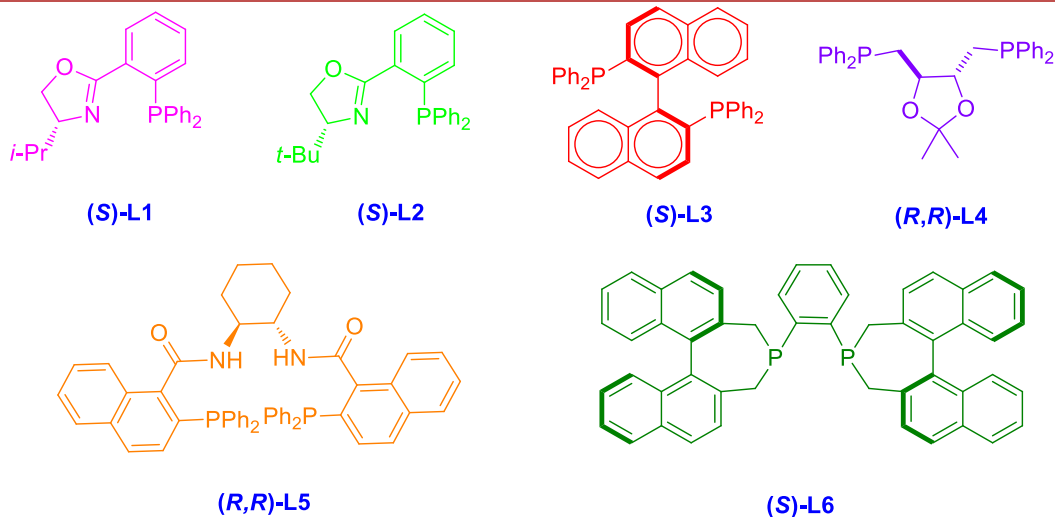
Dans le but de trouver un système catalytique efficace en terme d'énantiosélectivité, nous avons testé différents ligands chiraux. Toutes les réactions ont été effectuées à la fois dans le THF et le toluène en utilisant l'hydrazone **III.23** et l'adduit de Passerini **III.22** comme substrats modèles, et un système catalytique constitué de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (5 mol%) et divers ligands chiraux (**L1** à **L8**, 12 mol %) en chauffant à 50 °C pendant 24 h. Les résultats sont résumés dans le tableau III.9. D'une manière générale, l'ensemble des réactions ont donné le produit désiré **III.24** avec des rendements modérés à bons et des excès énantiomériques allant de 8% à 61%. La meilleure sélectivité a été obtenue avec le diphosphine C_2 -chirale axialement dissymétrique (*S*)-BINAPHANE (**L6**) (tableau III.9, entrée 11), tandis que le (*S*)-BINAP (**L3**) et le mélange des P/N ligands tels que la phosphine oxazoline **L2** ont aussi donné des sélectivités prometteuses (tableau III.9, les entrées 3-6).

Les excès énantiomériques ont été déterminés par la chromatographie en phase supercritique (SFC) au sein de l'ESPCI en utilisant la colonne chirale de type 'DAICEL AS-H column' sous les conditions suivantes : 100 bar ; flow : 4.0 mL/min ; 5% MeOH; $\lambda = 220$ nm.

Tableau III.9



Entrée	Solvant	Ligand	Rendement (%) ^a	ee (%) ^b
1	Toluène	(S)-L1	75	42
2	THF	(S)-L1	52	40
3	Toluène	(S)-L2	78	57
4	THF	(S)-L2	45	52
5	Toluène	(S)-L3	55	32
6	THF	(S)-L3	45	52
7	Toluène	(R,R)-L4	85	12
8	THF	(R,R)-L4	60	08
9	Toluène	(R,R)-L5	22	51
10	THF	(R,R)-L5	45	34
11	Toluène	(S)-L6	67	61
12	THF	(S)-L6	60	36



^a Rendement isolé. ^b Déterminé par analyse SFC

8.4) Chromatogramme des deux énantiomères avec le (S)-BINAPHANE (L6)

Le chromatogramme suivant (Figure III.9) présente la séparation des deux énantiomères issus après de l'utilisation du (S)-BINAPHANE L6 comme ligand chiral dans le couplage. L'excès

énantiomérique est de 57% (le premier énantiomère $t_R = 11.19$ min ; le deuxième énantiomère $t_R = 12.97$ min).

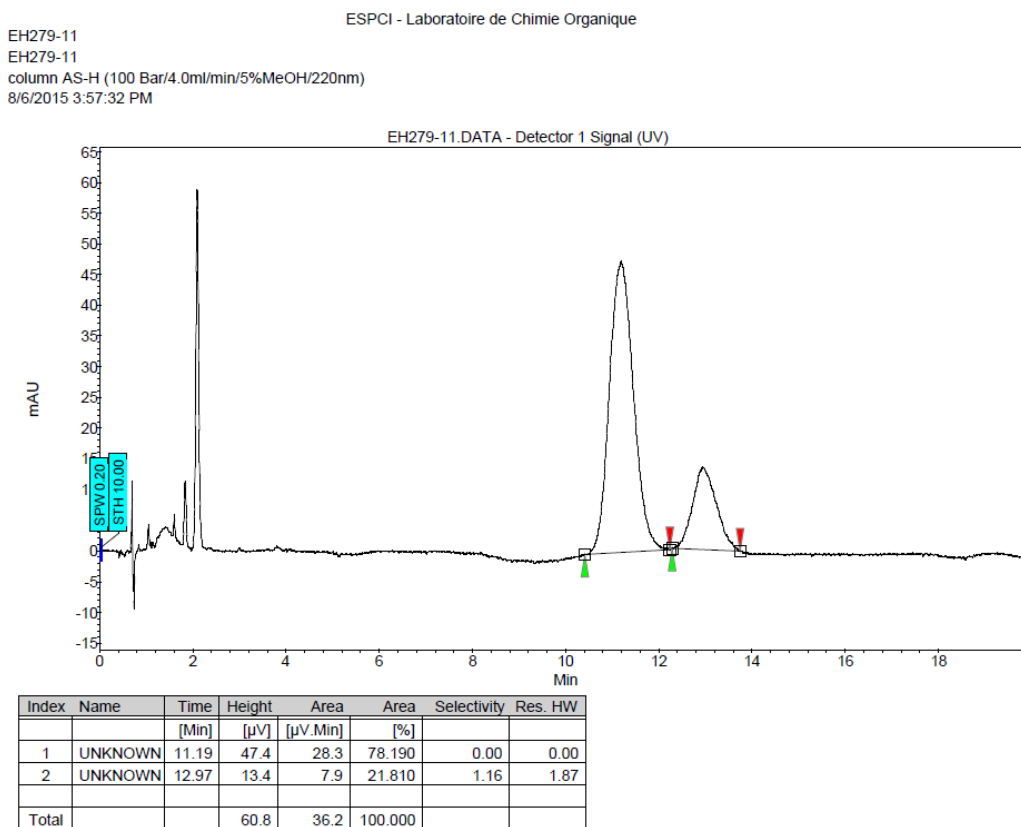


Figure III.9

Les oximes peuvent également être introduites comme des bis-nucléophiles potentiels avec des différents électrophiles.

9. Vers une extension avec les oximes

Comme nous nous sommes intéressés au bis-nucléophile 1,3, nous avons donc pensé d'engager des oximes avec les adduits de Passerini ou les phosphonates dans cette cascade Tsuji-Trost/Cyclisation à la place des hydrazones espérant d'obtenir des dérivés de 4,5-dihydroisoxazoles (Schéma III.71).

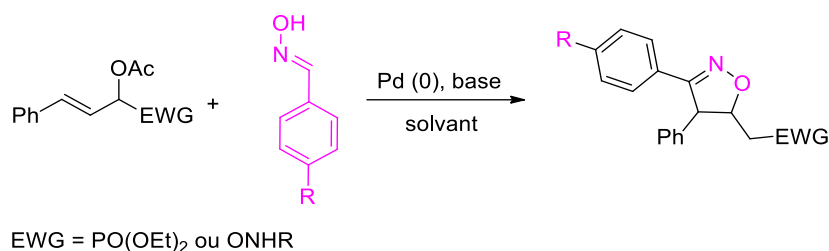


Schéma III.71

9.1) Les essais réalisés avec l'adduit de Passerini

9.1) 1. Obtention du produit d'alkylation

Le premier essai a été réalisé avec l'adduit de Passerini **III.22**, issu du cyclohexyl isonitrile, et le 2-oxo-2-phenylacétaldehyde oxime en présence de 5 mol% de Pd(OAc)₂, 5 mol% dppe et un équivalent de Cs₂CO₃ sous irradiations micro-ondes dans le toluène. Dans ces conditions, aucun nouveau produit n'a été obtenu (Schéma III.72, R¹ = Cy, R² = CPh). Ensuite, nous avons testé le 4-nitrobenzaldéhyde oxime dans ce couplage en gardant les autres conditions (Schéma III.72, R¹ = Cy, R² = 4-ClC₄H₄). A ce moment, nous n'avons pas observé toujours la formation de produit de cyclisation **III.73b** mais d'un nouveau produit **III.74b** avec un rendement faible. Après identification par analyse RMN, nous avons révélé qu'il est issu d'une alkylation de l'oxime par l'attaque de l'oxygène. En revanche, l'utilisation de l'adduit de Passerini **III.26** issu du tert-butyl isonitrile (Schéma III.72, R¹ = *t*-Bu, R² = 4-ClC₄H₄) a permis d'obtenir le produit d'alkylation **III.74c** avec un rendement de 40%.

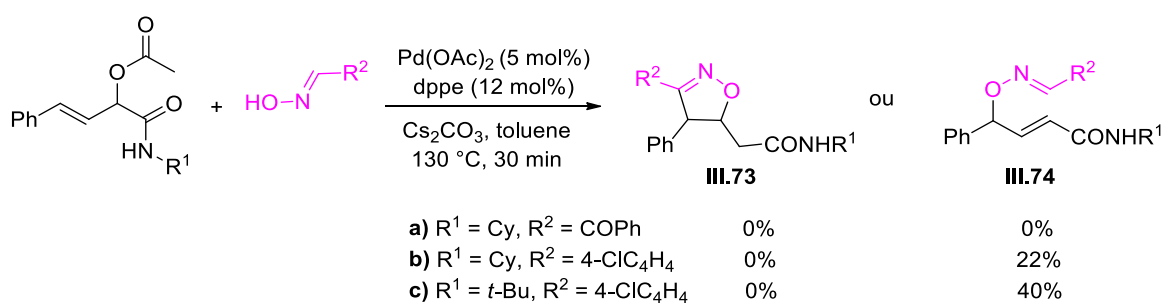


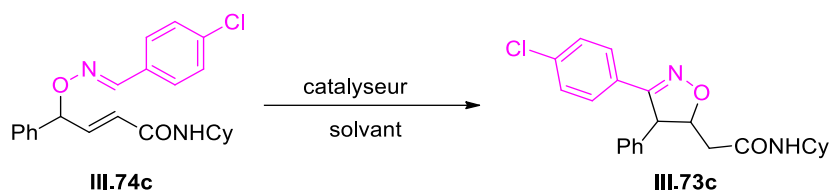
Schéma III.72

9.1) 2. Réaction avec le produit d'alkylation obtenu

Après avoir obtenu ce produit d'alkylation **III.74c**, nous avons donc pensé de faire cycliser ce dernier en dérive de 4,5-dihydroisoxazoles correspondants **III.73c**. Nous avons testé plusieurs

conditions en faisant varier la nature de la base, de solvant et le système catalytique (Pd/L ou acide de Lewis) a avec le produit d'alkylation **III.74c**. Les résultats sont rassemblés dans le tableau III.10 ci-dessous.

Tableau III.10



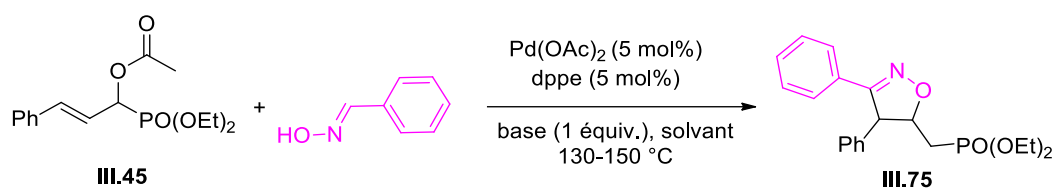
Entrée	Base	Solvant	Catalyseur	Rendement
1	Cs ₂ CO ₃	Toluène	Pd(OAc) ₂ (5%), dppe (5%)	0%
2	Cs ₂ CO ₃	MeOH	-	0%
3	<i>t</i> -BuOK	CH ₃ CN	Zn(OTf) ₂	0%
4	-	Xylène	Zn(OTf) ₂	0%

Dans un premier temps, nous avons réalisé la réaction avec le Cs₂CO₃ en présence de Pd(OAc)₂ et dppe dans le toluène (Tableau III.10, entrée 1). Malheureusement, le produit de cyclisation **III.73c** n'a pas été obtenu, juste le produit de départ qui a été récupéré. Ensuite, nous avons essayé de réaliser la réaction sans l'utilisation de palladium (0) dans le méthanol pensant que l'utilisation de la base suffira pour que la cyclisation ait lieu (Tableau III.10, entrée 2). Mais le même résultat a été obtenu, aucun nouveau produit n'a été observé. En revanche, l'utilisation d'un acide de Lewis comme le triflate de zinc avec le *t*-BuOK (ou sans) n'a rien apporté (Tableau III.10, entrée 3 et 4).

9.2) Les essais réalisés avec les phosphonates

Suite aux bons rendements obtenus entre hydrazone et phosphonate, nous avons testé aussi ces derniers vis-à-vis des oximes. Nous avons mis en réaction l' α -acétoxyphosphonates **III.45** avec benzaldehyde oxime en présence du système catalytique Pd(OAc)₂/dppe et de différentes bases espérant d'obtenir le produit de cyclisation **III.75** (Tableau III.11). Quelque soit la base utilisée, nous avons toujours récupéré le produit de départ. Le passage à un autre système catalytique (Pd(Ph₃)₄) n'a rien amélioré.

Tableau III.11



Entr\u00e9e	Base	Solvant	Rendements
1	Cs ₂ CO ₃	Tolu\u00e8ne	0%
2	DIPA	DMF	0%
3	Et ₃ N	DMF	0%

VII. Conclusion

Les pyrazoles sont des composés d'intérêt tant dans le domaine de l'agrochimie que dans le secteur pharmaceutique. En effet, ces composés présentent de très nombreuses propriétés biologiques. L'accès à ce type de motif hétérocyclique a suscité l'intérêt de nombreux chimistes, cherchant toujours à mettre au point des synthèses plus rapides et efficaces.

Nous avons développé une nouvelle voie d'accès au 4,5-dihydropyrazoles *via* une cascade Tsuji-Trost/Cyclisation en faisant réagir des hydrazones avec les adduits de Passerini issus des aldéhydes α,β -insaturés en présence du palladium et une base organique. Cette méthode constitue la première C-allylation de type Tsuji-Trost des hydrazones *N*-monosubstituées.

Par ailleurs, nous avons exploité cette nouvelle stratégie avec d'autres substrats allyliques à savoir les α -acétoxyphosphonates dans le but d'élargir le champ d'application de cette réaction. Les phosphono pyrazolines ont été formés avec des bons rendements (30-90%).

Par la suite, nous avons réalisé la version énantiosélective de cette réaction avec l'adduit de Passerini et l'hydrazone en utilisant 5 mol % de Pd₂(dba)₃ et des ligands chiraux permettant d'obtenir des pyrazoles énantiosélectivement enrichis avec des rendements modérés à bons et des excès énantiomériques allant de 8% à 61%.

Chapitre IV : Nouvelle Synthèse des oxazolidine-2,4-diones

Ce chapitre va faire l'objet d'une publication :

Elmamouni, E., El Kaïm, L., Grimaud, L.; Ilitki, H. *manuscrit en préparation.*

I. Présentation du projet

Les oxazolidine-2,4-diones constituent une classe importante de composés hétérocycliques. En raison de leurs activités biologiques intéressantes et variées, ces plateformes hétérocycliques ont attiré l'attention de nombreux chimistes de synthèse. Diverses stratégies permettant l'accès à ces molécules ont été réalisées. Pour notre part, nous avons développé une nouvelle voie efficace permettant d'accéder à ces composés à partir des adduits de Passerini issus des aldéhydes aromatiques et le carbonate d'allyle et de méthyle *via* une cascade Passerini/cyclisation en présence de palladium (0) (Schéma IV.1).

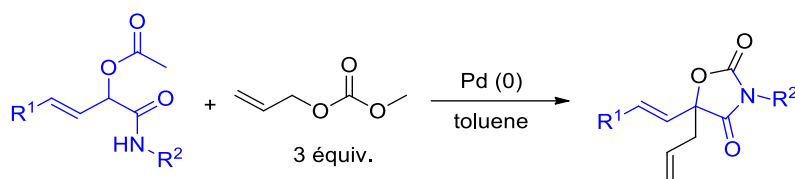


Schéma IV.1

Dans cette réaction, le dioxyde de carbone généré *in situ* à partir de le carbonate d'allyle et de méthyle est utilisé pour la construction de l'hétérocycle, ce qui constitue une des originalités majeures de cette réaction. A part l'accès à des molécules d'intérêt biologique, le grand avantage de cette méthode est de consommer ce gaz CO₂.

II. Introduction

Dans le monde actuel, le dioxyde de carbone (CO₂) est le déchet majoritaire issu de l'utilisation des ressources fossiles mais il est encore peu utilisé comme source de carbone dans la chimie fine.

Récemment, les contraintes environnementales et les enjeux sociétaux ont stimulé le développement de projets de recherche dans lesquels ce déchet industriel est exploité en chimie fine. Ainsi, de plus en plus de méthodes de transformation du CO₂ en composés organiques utiles ont été rapportées.³⁴⁴

Les réactions d'allylation dans lesquelles les carbonates sont utilisés s'accompagnent de la formation de dioxyde de carbone parallèlement à la libération d'une base forte dans le milieu réactionnel. Les carbonates d'allyle majoritairement exploités pour leur résidu allyle dans des réactions de Tsuji-Trost sont donc susceptibles d'être aussi une source utile de CO₂.

³⁴⁴ Sakakura, T.; Choi J.-C.; Yasuda, H. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2365.

III. Les carbonates allyliques

Les carbonates allyliques présentent des avantages importants par rapport aux acétates d'allyle et sont largement utilisés depuis 1982 comme substrats allyliques dans les substitutions allyliques pallado-catalysées. Ces réactions d'allylation s'accompagnent de la formation de dioxyde de carbone parallèlement à la libération d'une base forte dans le milieu réactionnel.

En 1982, Tsuji *et al.* ont découvert la première allylation pallado-catalysée avec des carbonates d'allyle comme substrats allyliques en faisant réagir ces derniers avec des nucléophiles.³⁴⁵ Trois ans plus tard, ce travail a été suivi par une étude complète.³⁴⁶ La réaction globale et le cycle catalytique sont représentés sur le schéma IV.2.

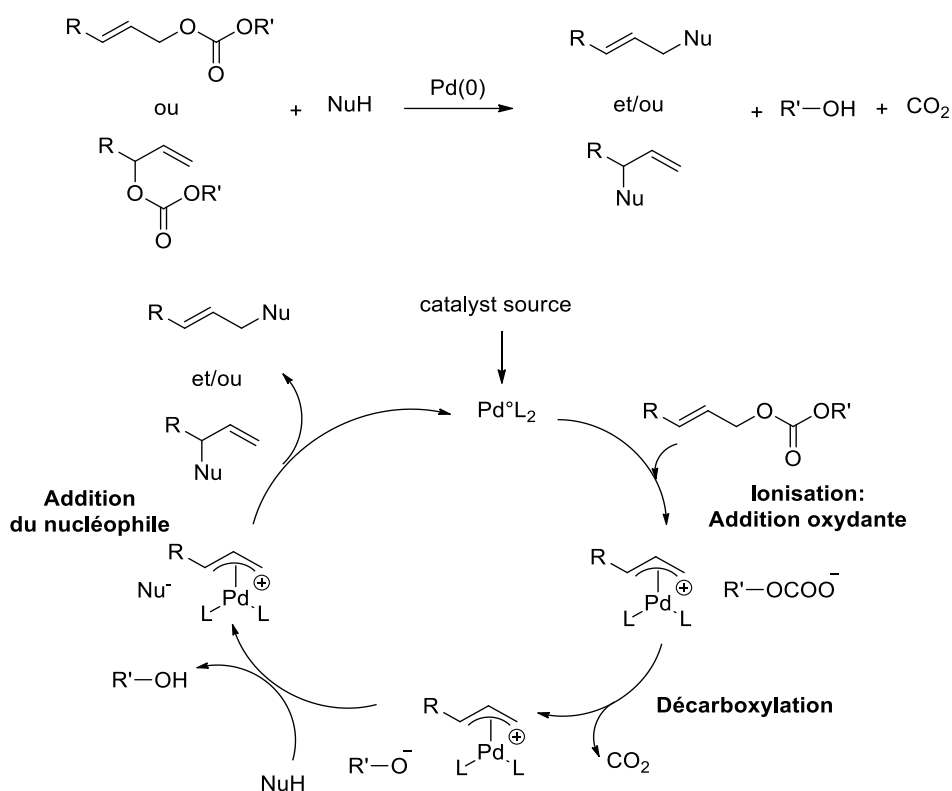


Schéma IV.2

L'un des avantages majeurs des carbonates d'allyle, par rapport aux acétates d'allyle, est qu'aucune addition de base externe n'est nécessaire pour effectuer la réaction d'allylation. En effet, le pronucléophile $Nu-H$ réagit avec l'alcoolate généré *in situ* par la décarboxylation de l'anion carbonate $ROCO_2^-$, qui libéré dans l'étape d'addition oxydante du catalyseur au palladium(0) au carbonate allylique, pour former le nucléophile Nu^- . La concentration maximale de base, dans le milieu

³⁴⁵ Tsuji, J.; Shimizu, I.; Minami, I.; Ohashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4809.

³⁴⁶ Tsuji, J.; Shimizu, I.; Minami, I.; Ohashi, Y.; Sugiura, T.; Takahashi, K. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1523.

réactionnel, dépend des vitesses relatives de chaque étape individuelle du cycle catalytique mais elle ne peut jamais dépasser la quantité d'espèce catalytique PdL₂ introduite. La réaction se déroule donc formellement dans un milieu neutre et permet la présence de groupements sensibles au sein de la molécule (Schéma IV.3).

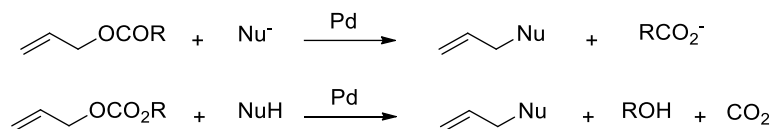


Schéma IV.3

Au début, l'addition oxydante de complexes de palladium(0) sur les carbonates d'allyles était considérée comme irréversible et rapide, l'anion carbonate RCO₂⁻ se décarboxylerait rapidement pour former un anion alcoolate RO⁻. Or l'équipe de Moreno-Mañas a montré que l'addition oxydante avec le complexe de palladium(0) est réversible par des études cinétiques.³⁴⁷ Ensuite une étude complémentaire de l'équipe de Jutand et Amatore a abouti à la même conclusion et a montré que cette première étape passe par un complexe cationique. D'après les résultats des études cinétiques obtenus, la décarboxylation n'est pas plus rapide que l'attaque du carbonate sur le complexe π-allyle cationique. En outre, il a été montré que l'addition oxydante conduit soit à l'isomérisation en position allylique en passant par l'isomérisation de l'intermédiaire cationique par un mécanisme S_N2 (Schéma IV.4).³⁴⁸

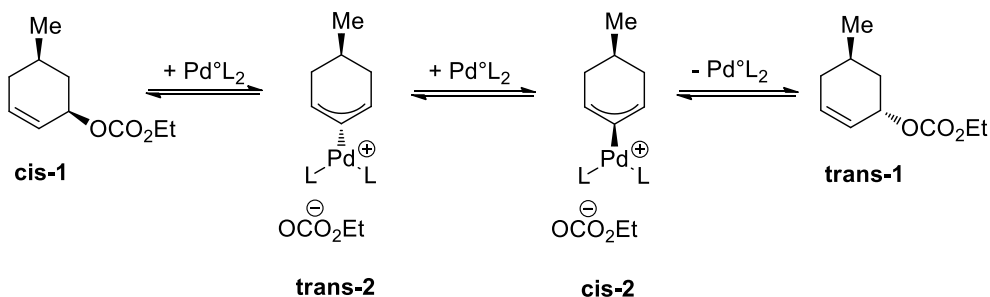


Schéma IV.4

En l'absence de tout complexe nucléophile, les complexes de palladium(0) catalysent la formation d'éthers allyliques à partir de carbonates allyliques, l'anion RO⁻ formé par la décarboxylation de l'anion carbonate d'alkyle réagit en tant que nucléophile (Schéma IV.5).³⁴⁹

³⁴⁷ Moreno-Mañas, M.; Morral, M.; Pleixats, R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6160-6166.

³⁴⁸ Amatore, C.; Gamez, S.; Jutand, A.; Meyer, G.; Moreno-Mañas, M.; Morral, L.; Pleixats, R. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3372-3376.

³⁴⁹ (a) Guibé, F.; Saint M'Leux, Y. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3591. (b) Bäckvall, J.-E.; Nordberg, R. E.; Vågberg, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 411. (c) Consiglo, G.; Scalone, M.; Rama, F.; *J. Mol. Catal.* **1989**, *50*, L11. (d) Larock, R. C.; Ho Lee, N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6315.

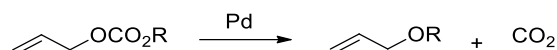


Schéma IV.5

En 2002, l'équipe de Amatore et de Jutand ont réalisé des études cinétiques montrant qu'avec de très bons groupes partants (carbonate, trifluoroacétate), l'étape d'addition oxydante est plus rapide que l'étape de complexation alors que l'étape d'addition oxydante est l'étape la plus lente pour des groupes partants moins bons (acétate, benzoate).³⁵⁰

Avant de présenter les résultats de nos travaux, nous allons faire un bref rappel bibliographique concernant les oxazolidine-2,4-diones.

IV. Les oxazolidine-2,4-diones

1. Généralités

Les oxazolidine-2,4-diones nommées aussi '2-hydroxy-4(5*H*)-oxazolones' sont des composés hétérocycliques à cinq chaînons de structures présentées dans la figure VI.1. Leurs structures possèdent deux groupes carbonyle en position 2 et 4.

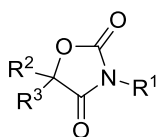


Figure IV.1

Les oxazolidine-2,4-diones sont des substances stables, similaires en termes de propriétés générales aux hydantoïnes³⁵¹ (**IV.1**) et peuvent être préparées par des protocoles analogues. En effet, les 2-imino-4-oxazolidinediones (pseudohydantoïnes) (**IV.2**) sont parfois formées à la place des hydantoïnes isomères et l'hydrolyse du groupe imino donne alors l'oxazolidine-2,4-dione correspondant. Le remplacement de l'atome de soufre de la 5,5-diméthyl-2-thio-4-oxazolidione³⁵² (**IV.3**) par l'oxygène a donné la 5,5-diméthyl-oxazolidine-2,4-dione et conduit à la reconnaissance du système cyclique de l'oxazolidinedione en 1878.³⁵³ De nombreuses 2,4-oxazolidinediones ont été à

³⁵⁰ Agenet, N.; Amatore, C.; Gamez, S.; Gérardin, H.; Jutand, A.; Meyer, G.; Orthwein, C. *ARKIVOC* **2002**, 92-101.

³⁵¹ Clark-Lewis, J. W. *Chem. Rev.* **1958**, 58, 63-99.

³⁵² Urech, F. *Chem. Rev.* **1873**, 6, 1113-1117.

³⁵³ (a) Urech, F. *Chem. Rev.* **1878**, 11, 4679. (b) Urech, F. *Chem. Rev.* **1880**, 13, 485-486.

l'origine considérés comme les tartronimides isomères (**IV.4**),³⁵⁴ mais à l'exception possible du triphénylmalonimide (**IV.5**: R = C₆H₅), il ne semble pas y avoir d'exemples authentiques du système cyclique de l'azétidine 2,4-dione (**IV.4** & **IV.5**) (Figure IV.2).³⁵⁵

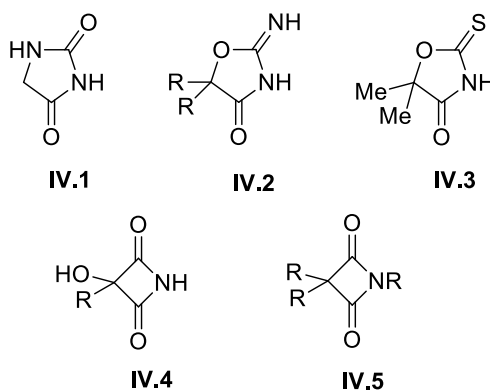


Figure IV.2

2. Intérêt des oxazolidine-2,4-diones

Les oxazolidine-2,4-diones sont des motifs structuraux importants fréquemment trouvés dans des molécules importantes en chimie médicinale et biologiquement actives. Ces composés ont été identifiés comme ayant des propriétés diverses telles qu'une activité antitumorale (**IV.6**),³⁵⁶ cardiotonique,³⁵⁷ antidiabétique,³⁵⁸ anti-inflammatoire³⁵⁹ (**IV.7**), antiépileptique (**IV.8**) et antibactérienne (**IV.9**) (Figure IV.3). Par exemple, la vinzolidine présente une activité inhibitrice contre de nombreuses lignées cellulaires cancéreuses. Les anticonvulsants 'Ethosuximide' et 'Triméthadione' se sont avérés présenter une activité étendant la durée de vie.³⁶⁰ La vinclozoline est depuis longtemps un fongicide courant utilisé pour lutter contre les maladies des fruits et légumes. Ce composé a été également utilisé en agriculture comme agent herbicide (**IV.10**) (Figure IV.3).³⁶¹

³⁵⁴ Chemische, F.E.; Sohne. German patent 107, 720 (October 23, 1899); Friedlander 6, 563-4. (book T-I,1).

³⁵⁵ Tsukamoto, S. I.; Ichihara, M.; Wanibuchi, F.; Usuda, S.; Hidaka, K. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2292-2299.

³⁵⁶ (a) Aapro, M. S.; Alberts D. S.; Salmon, S. E. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1983**, *10*, 161. (b) Takasugi, B. J.; Salmon, S. E.; Nelson, R. L.; Young L.; Liu, R. M. *Invest. New Drugs* **1984**, *2*, 49.

³⁵⁷ Cox, J. M.; Chu, H. D.; Yang, C.; Shen, H. C.; Wua, Z.; Balsells, J.; Crespo, A.; Brown, P.; Zamlynyy, B.; Wiltsie, J.; Clemas, J.; Gibson, J.; Contino, L.; Lisnock, J. M.; Zhou, G.; Garcia-Calvo, M.; Bateman, T.; Xu, L.; Tong, X.; Crook, M.; Sinclair, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1681.

³⁵⁸ (a) Schnur, R. C.; Morville, M. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 770. (b) Dow, R. L.; Bechle, B. M.; Chou, T. T.; Clark, D. A.; Hulin, B.; Stevenson, R. W. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1538. (c) Momose, Y.; Maekawa, T.; Yamano, T.; Kawada, M.; Odaka, H.; Ikeda, H.; Sohma, T. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1518.

³⁵⁹ Lewis, R. T.; Macleod, A. M.; Merchant, K. J.; Kelleher, F.; Sanderson, I.; Herbert, R. H.; Cascieri, M. A.; Sadowski, S.; Ball, R. G.; Hoogstee, K. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 923.

³⁶⁰ Evason, K.; Huang, C.; Yamben, I.; Covey, D. F.; Kornfeld, K. *Science* **2005**, *307*, 258.

³⁶¹ Li, Y.-L.; Song, Y.-X.; Guo, T.-J. *Cont. Chem. Indu.* **2003**, *32*, 18.

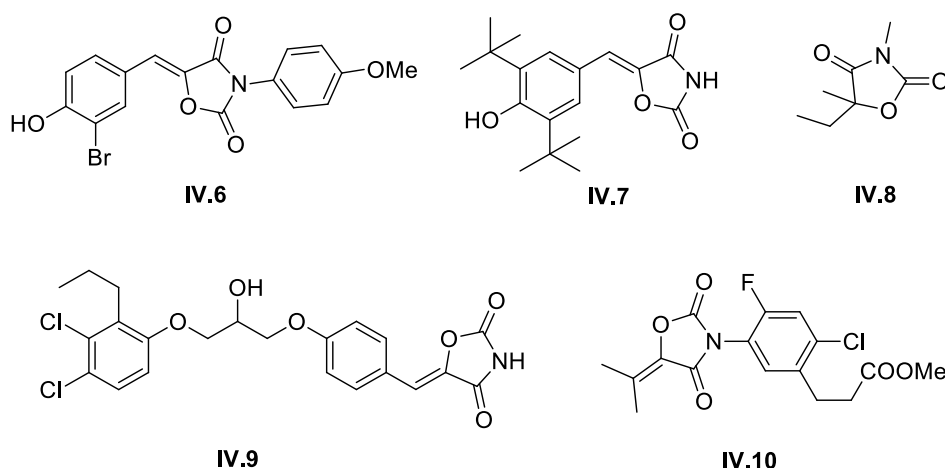


Figure IV.3

En raison de l'importance des 2,4-oxazolidinediones, un certain nombre de procédés de synthèse de ces composés ont été rapportés dans la littérature.³⁶²

3. Synthèse des oxazolidine-2,4-diones

3.1) Méthodes classiques

Les premières synthèses des 2,4-oxazolidinediones ont été réalisées à partir d'intermédiaires hétérocycliques. Nous allons donc étudier d'abord ces procédés, ensuite les synthèses plus directes à partir de composés acycliques. Ces derniers présentent deux des procédés les plus efficaces : les condensations d'esters d' α -hydroxy acides avec l'urée et d'amides dérivés d' α -hydroxy acides avec un carbonate de dialkyle.

3.1) 1. Oxydation de 2-thio-4-oxazolidinones

La première préparation des 2-thio-4-oxazolidinones a été réalisée par Urech³⁶³ en 1873 par la condensation d'une cétone, de cyanure de potassium et de thiocyanate de potassium en présence d'acide chlorhydrique concentré (Schéma IV.6 (1)). Ensuite, Ahlqvist³⁶⁴ a développé une nouvelle méthode de préparation des 2-thio-4-oxazolidinones avec de bons rendements (90%) à partir de l'acide thiocarbamoyl glycolique par chauffage à 115 °C pendant 30 min (Schéma IV.6 (2)).

³⁶² (a) Tsukamoto, S.; Ichihara, M.; Wanibuchi, F.; Usuda, S.; Hidaka, K.; Harada, M.; Tamura, T. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2292. (b) Dow, R. L.; Bechle, B. M.; Chou, Thomas T.; Clark, D. A.; Hulin, B.; Stevenson, R. W. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1538. (c) Nakamura, K.; Kamikawa, T. U.S. Patent 6,384,231, 2002. (d) Zha, C.; Brown, G. B.; Brouillette, W. J. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6519; (e) Schnur, R. C.; Morville, M. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 770.

³⁶³ Urech, F. *Chem. Ber.* **1873**, *6*, 1113-17.

³⁶⁴ Ahlqvist, A. *J. Prakt. Chem.* **1919**, *99*, 50-6.

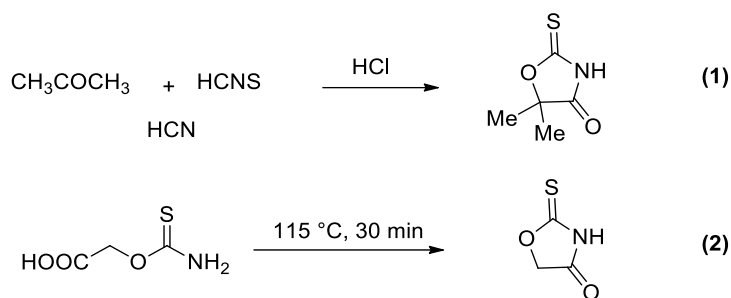


Schéma IV.6

L'alkylation de 2-thio-4-oxazolidinones **IV.11** donne un mélange des 2-thio-3-alkyl-4-oxazolidinones **IV.12** et des 2-alkylthio-oxazol-4-ones **IV.13** correspondantes. Les 2-thio-3-alkyl-4-oxazolidinones sont formées majoritairement, la *N*-alkylation (rendement de 30 à 50%) s'accompagne d'une *S*-alkylation, mais les produits sont facilement séparés car les 2-alkylthiooxazol-4-ones sont aisément hydrolysées par des acides en mercaptans et en 2,4-oxazolidinediones solubles dans l'ammoniaque (Schéma IV.7).³⁶⁵

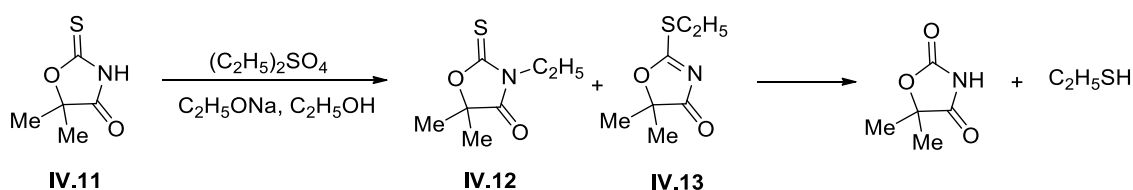


Schéma IV.7

La conversion de 2-thio-4-oxazolidinones en 2,4-oxazolidinediones est effectuée : (a) avec de l'eau de brome,³⁶⁶ (b) en faisant passer du chlore dans une solution du composé thio dans un mélange tétrachlorure carbone/eau,³⁶⁷ (c) par oxydation avec du peroxyde d'hydrogène à 70-100 °C,³⁶⁸ (d) par oxydation avec le permanganate,³⁶⁹ ou (e) par oxydation avec de l'acide nitrique,³⁷⁰ et (f) d'une manière moins satisfaisante en chauffant les composés thio avec de l'acétate de plomb aqueux³⁷¹.

³⁶⁵ Davies, J. S. H.; Fitzgerald, M. E. H.; Hook, W. H. *J. Chem. Soc.* **1950**, 36-41.

³⁶⁶ (a) Ahlqvist, A. *J. Prakt. Chem.* **1919**, 99, 45-84. (b) Davies, J. S. H.; Hook, W. H.: British patent 639,559 (June 28, **1950**); *Chem. Abstracts* **1952**, 46, 143. (c) Erlenmeyer, H.; Kleiber, A.; Loebenstein, A. *Helv. Chim. Acta* **1938**, 21, 1010-13.

³⁶⁷ Davies, J. S. H.; Hook, W. H. Long, F. *J. Chem. Soc.* **1950**, 36-41.

³⁶⁸ Centre d'études pour l'industrie: Brevet Français 978,109 (April 10, **1951**); *Chem. Abstracts* **1954**, 48, 2117.

³⁶⁹ Davies, J. S. H.; Hook, W. H. Long, F. *J. Chem. Soc.* **1950**, 36-41.

³⁷⁰ Söderquist, R.: *Svensk. Kem. Tidskr.* **1922**, 34, 189-92; *J. Chem. Soc.* **1924**, 126, AI, 207.

³⁷¹ (a) Erlenmeyer, H.; Kleiber, A.; Loebenstein, A. *Helv. Chim. Acta* **1938**, 21, 1010-13. (b) Iwaya, K.; Mitsuhashi, S. *Japan. J. Pharm. & Chem.* **1948**, 20, 85-7; *Chem. Abstracts* **1951**, 46, 5681.

3.1) 2. Hydrolyse des imino-4-oxazolidinones

Les 2,4-oxazolidinediones peuvent également être synthétisées par hydrolyse des imino-4-oxazolidinones. En 1913, Traube et Ascher ont réalisé la synthèse des 2-imino-4-oxazolidinones *via* la condensation des esters d'acides α -hydroxylés avec de la guanidine (solution à 50% dans de l'éthanol). Ces produits obtenus sont des isomères des hydantoïnes et sont fréquemment appelées pseudohydantoïnes, ces composés imino sont ensuite facilement hydrolysés en oxazolidine-2,4-diones correspondantes (Schéma IV.8).³⁷²

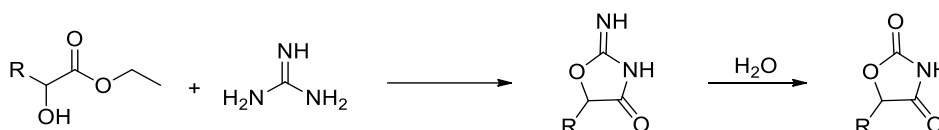


Schéma IV.8

Les cyanhydrines peuvent également être utilisées. Patton a décrit la réaction d'isocyanates avec des cyanhydrines catalysée par une base pour former des 1-cyanoalkyl carbamates instables qui se cyclisent immédiatement en 4-imino-2-oxazolidinones 3-substituées. Ces produits réagissent ensuite avec 1 mole supplémentaire d'isocyanate pour former des 4-carbamoylimino-2-oxazolidinones 3-substituées stables **IV.14**. Ces derniers s'hydrolysent facilement en présence d'un acide pour former quantitativement des 2,4-oxazolidinediones 3-substituées correspondantes **IV.15** (Schéma IV.9).³⁷³

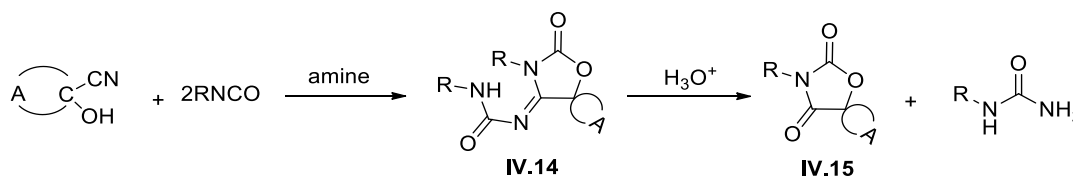


Schéma IV.9

En 1970, Kauffman³⁷⁴ a décrit une nouvelle voie de synthèse des oxazolidine-2,4-diones *via* une thermolyse d'un mélange d'azidoformiate d'éthyle et d'une céténimine à 100 °C. La réaction conduit à la formation de 4-*N*-(*p*-tolyl)imino-2-éthoxy-2-oxazoline **IV.16** avec 70% de rendement. Ensuite ce dernier composé a subi une hydrolyse acide douce pour donner l'imino oxazolidinone **IV.17**. Finalement, une hydrolyse acide forte conduit aux 5,5-diméthyl-2,4-oxazolidinediones **IV.18** (Schéma IV.10).

³⁷² Traube, W.; Ascher, R.: *Ber.* **1913**, 46, 2077-84.

³⁷³ Patton, T. L. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 383-388.

³⁷⁴ Kauffman, W. J. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 4244-4245.

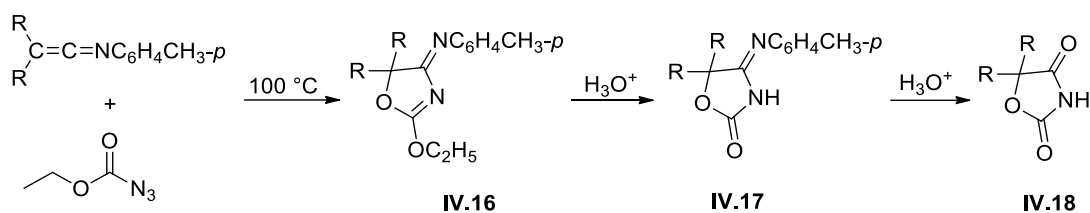


Schéma IV.10

En 1991,³⁷⁵ García *et al.* ont rapporté une extension efficace de cette approche pour la préparation monotopée des 2,4-oxazolidinediones 5,5-substituées par la réaction de cyanhydrines avec l'isocyanate de chlorosulfonyl (Schéma IV.11).

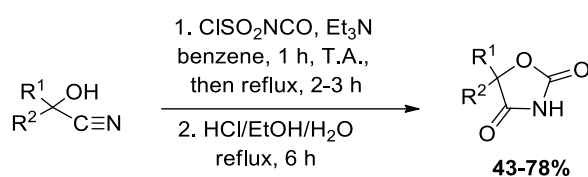


Schéma IV.11

3.1) 3. Condensation d'esters d'acides α -hydroxylés

a. Avec de l'urée

La condensation d'esters dérivés d'acides α -hydroxylés avec de l'urée est l'une des méthodes les plus utilisées pour la synthèse des 2,4-oxazolidinediones substituées. Ce procédé est pratique en raison de l'accessibilité des esters, il permet la préparation d'une large gamme d'oxazolidine-2,4-diones 5-monosubstituées et 5,5-disubstituées (Schéma IV.12). Des acétals dérivés d'acides α -hydroxylés (des 1,3-dioxolan-4-ones) peuvent être utilisés à la place des esters d'alkyle,³⁷⁶ et l'urée peut être remplacée par des uréthanes.³⁷⁷

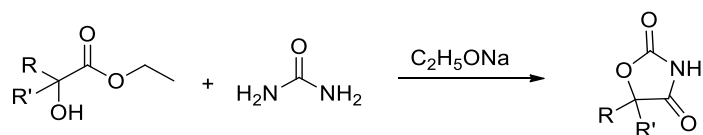


Schéma IV.12

³⁷⁵ García, M. V.; Menéndez, J. C.; Villacampa, M.; Söllhuber, M. M. *Synthesis* **1991**, 697-698

³⁷⁶ Gebauer, R.: German patent 729,850 (January 4, **1943**); *Chem. Abstracts* **1944**, 38, 556.

³⁷⁷ Iwaya, K.; Namikawa, Y.; Mitsuhashi, S.; Yoshida, K. *J. Pharm. Soc. Japan* **1949**, 69, 248-50; *Chem. Abstracts* **1950**, 44, 1958.

L'interaction de l'urée, des esters des acides α -hydroxy et de l'éthylate de sodium a été rapportée en 1908 pour donner la 1,3-di(α -hydroxyacyl)urée (Figure IV.4),³⁷⁸ trente ans plus tard, les produits ont été reconnus comme étant des oxazolidine-2,4-diones et les rendements ont été améliorés en utilisant des équivalents molaires des réactifs.³⁷⁹

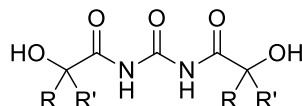


Figure IV.4

En 1978, l'équipe de Sánchez-Viesca³⁸⁰ a appliqué cette voie de synthèse pour préparer des oxazolidine-2,4-diones 5,5-disubstituées **IV.20** à partir de l'ester d'acide α -hydroxylés **IV.19** (Schéma IV.13).

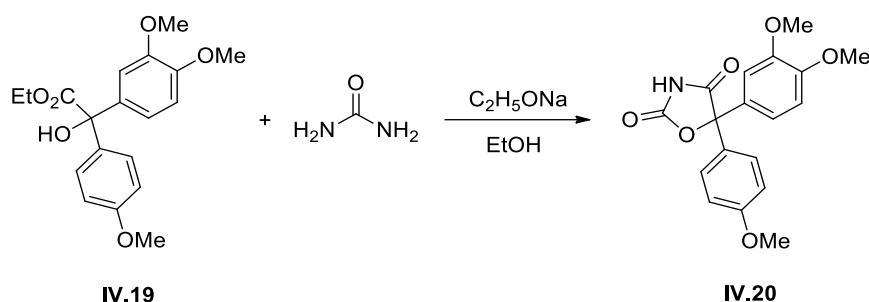


Schéma IV.13

De très nombreux exemples de cette approche synthétique sont décrits dans la littérature pour l'obtention d'oxazolidine-2,4-diones présentant des activités biologiques.

La cyclisation de **IV.21** a été utilisée pour préparer **IV.22**, un intermédiaire-clé dans la synthèse d'agents antihyperglycémiques potentiels tel que **IV.23** (Schéma IV.14).³⁸¹ Comme variante, l'équipe de Kawamatsu³⁸² a réalisé, à partir de **IV.24**, la cyclisation menant à **IV.25**, qui a été évalué également comme antidiabétique (Schéma IV.14).

³⁷⁸ (a) Clemmensen, E.; Heitman, A. H. *C. Am. Chem. J.* **1908**, *40*, 280-302. (b) Clemmensen, E.; Heitman, A. H. *C. Am. Chem. J.* **1909**, *42*, 319-40.

³⁷⁹ (a) Aspelund, H.: *Acta Acad. Aboensis, Math. et Phys.* **1938**, *11*, No. 7, 4 pp. ; *Chem. Abstracts* **1939**, *33*, 6802; Aspelund, H.: *Acta Acad. Aboensis, Math. et Phys.* **1938**, *11*, No. 14, 14 pp. ; *Chem. Abstracts* **1939**, *33*, 6802. (b) Stoughton, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2376-9.

³⁸⁰ Sánchez-Viesca, F.; Flores, J. M. *Rev. Latinoamer. Quim.* **1978**, *9*, 216-218; Sánchez-Viesca, F.; Gómez, Ma. R. *Rev. Latinoamer. Quim.* **1984**, *15*, 31-33.

³⁸¹ (a) Cantello, B. C. C.; Cawthorne, M. A.; Cottam, G. P.; Duff, P. T.; Haigh, D.; Hindley, R. M.; Lister, C. A.; Smith, S. A.; Thurlby, P. L. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3977-3985. (b) Andersson, K.; Boije, M.; Lindstedt, E-L.; Ljung, B.; Nordén, B. PCT Intl. Appl. WO 9857941, 1998; *Chem. Abstr.* **1999**, *130*, 66489.

³⁸² Shoda, T.; Mizuno, K.; Tawada, H.; Sugiyama, Y.; Fujita, T.; Kawamatsu, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 3563-3573.

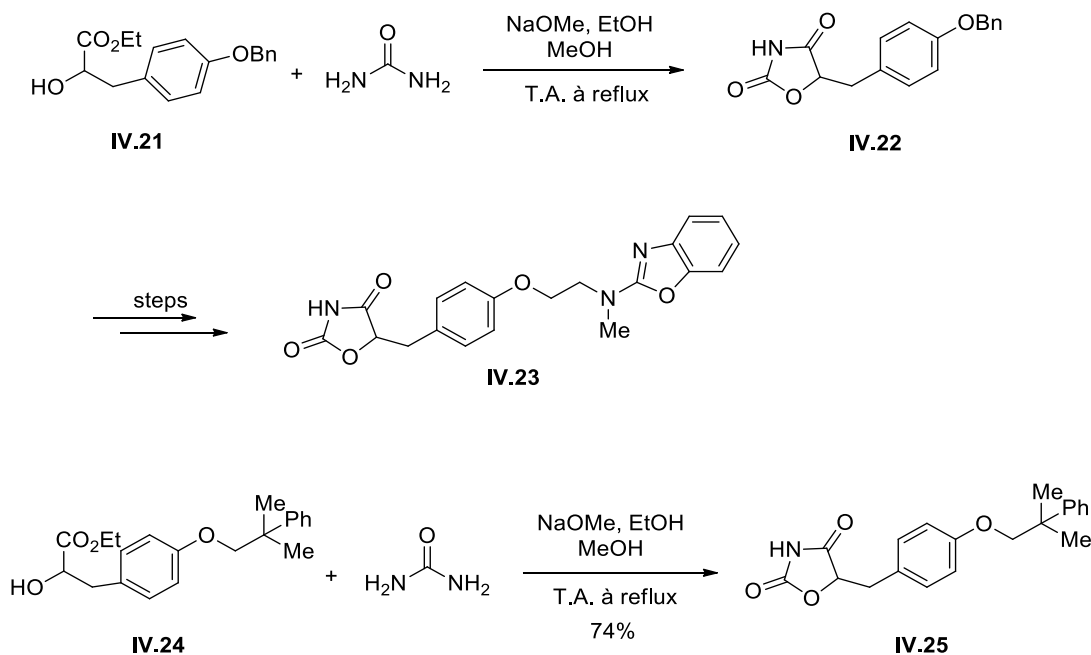
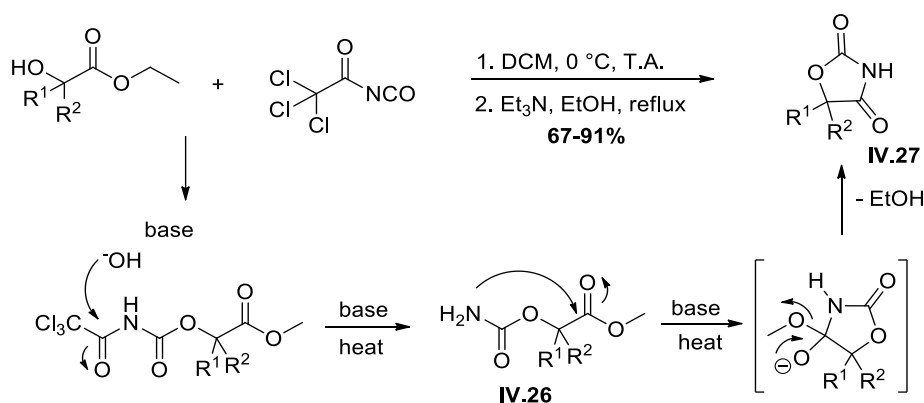


Schéma IV.14

b. Avec des isocyanates

La condensation d'esters d'acide α -hydroxylés avec un isocyanate est aussi connue pour la préparation des 2,4-oxazolidinediones.³⁸³

En 2009, une méthode pratique pour la synthèse de 2,4-oxazolidinediones pharmaceutiquement intéressantes a été décrite à partir d' α -hydroxyesters. Le carbamate primaire IV.26 a été généré *in situ* à partir de l' α -hydroxyester et de l'isocyanate de trichloroacétyle correspondants, puis converti en 2,4-oxazolidinedione désirée IV.27 par un traitement basique (Schéma IV.15).³⁸⁴



³⁸³ Tsukamoto, S.; Ichihara, M.; Wanibuchi, F.; Usuda, S.; Hidaka, K.; Harada, M.; Tamura, T. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2292.

³⁸⁴ Li, Y. H.; Zhang, L.; Tseng, P. S.; Zhang, Y.; Jin, Y.; Shen, J.; Jin, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 790-792.

Schéma IV.15

Jin *et al.* ont appliqué cette méthode à la synthèse des nouvelles 3-oxazolidinedione-6-aryl-pyridinones **IV.29**, antagonistes puissants et sélectifs du récepteur EP₃, à partir d'esters d'acide α -hydroxylés **IV.28** (Schéma IV.16).³⁸⁵

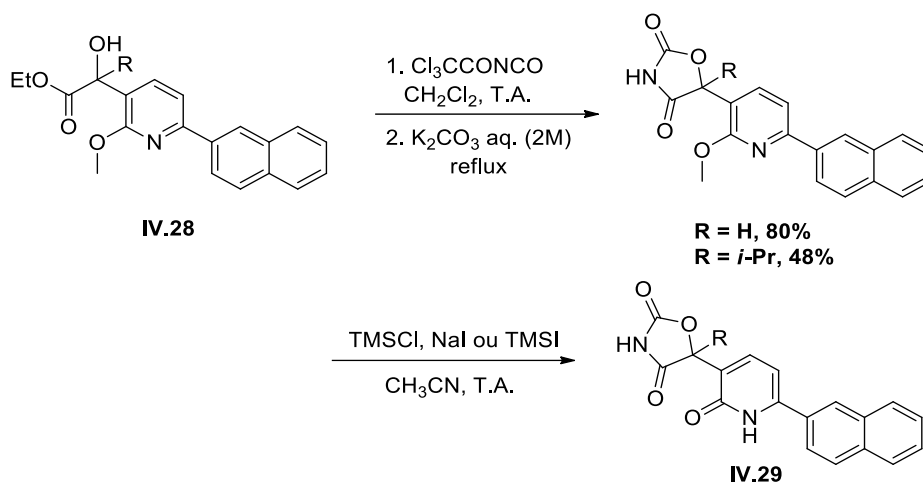


Schéma IV.16

3.1) 4. Condensation d'amides dérivés d'acides α -hydroxylés avec des carbonates d'alkyle ou des chloroformiates

Les amides dérivés d'acides α -hydroxylés peuvent être condensés avec des chloroformiates d'alkyle,³⁸⁶ ou avec des carbonates de dialkyle,³⁸⁷ pour donner des 2,4-oxazolidinediones. Cette méthode est plus particulièrement utilisée dans la synthèse des 2,4-oxazolidinediones non substituées en position 3 (Schéma IV.17).

³⁸⁵ Jin, J.; Morales-Ramos, A.; Eidam, P.; Mecom, J.; Li, Y.; Brooks, C.; Hilfiker, M.; Zhang, D.; Wang, N.; Shi, D.; Tseng, P. S.; Wheless, K.; Budzik, B.; Evans, K.; Jaworski, J. P.; Jugus, J.; Leon, L.; Wu, C.; Pullen, M.; Karamshi, B.; Rao, P.; Ward, E.; Laping, N.; Evans, C.; Leach, C.; Holt, D.; Su, X.; Morrow, D.; Fries, H.; Thorneloe, K.; Edwards, R.; *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 316-320.

³⁸⁶ (a) Altwegg, J.; Ebin, D.: U. S. patent 1,375,949 (April 26, 1921); *Chem. Abstracts* **1921**, *16*, 2641. (b) Société Chimique des Usines du Rhône, Anciennement Gilliard, P. Monnet et Cartier : British patent 159,153 (June 5, 1920); *Chem. Abstracts* **1921**, *16*, 1965; cf. référence 10.

³⁸⁷ (a) Wallingford V. H.: U. S. patent 2,338,220 (January 4, 1944); *Chem. Abstracts* **1944**, *98*, 3666; cf. référence 179. (b) Wallingford, V. H.; Thorpe, M. A.; Stoughton, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 522-3.

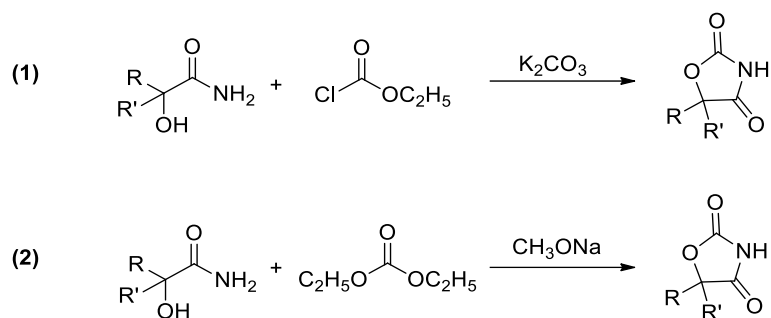


Schéma IV.17

Dans la première réaction, le chloroformiate d'alkyle est chauffé avec l'amide dérivé d'acide α -hydroxylés en présence de carbonate de potassium. La condensation des amides dérivés d'acides α -hydroxylés avec des carbonates de dialkyle (habituellement le carbonate d'éthyle) est effectuée en présence d'une base. La plupart du temps avec un alcoolate, le méthanolate de sodium donnant souvent les meilleurs rendements.

En 1984, des chimistes de Pfizer³⁸⁸ ont préparé une nouvelle série de 2,4-oxazolidinediones 5-substitués *via* la cyclisation d'amides α -hydroxylés correspondants avec le carbonate d'éthyle. Parmi les dérivés préparés, les produits **IV.30**, **IV.31** et **IV.32** ont révélé une activité hypoglycémique significative (Schéma IV.18).

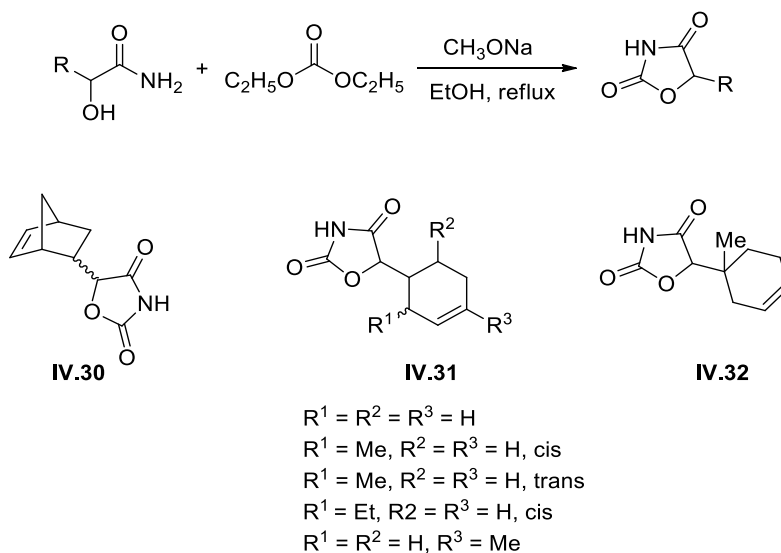


Schéma IV.18

Le phosgène a été également impliqué dans cette réaction. Diksic³⁸⁹ a montré que le [¹¹C] phosgène peut se condenser rapidement avec du 2-hydroxyisobutyramide **IV.33** en utilisant de

³⁸⁸ Holland, G. F. Eur. Pat. Appl. EP0097453, 1983; *Chem. Abstr.* **1984**, 100, 209791.

³⁸⁹ Diksic, M. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **1984**, 35, 1035-1037.

l'hydroxyde de potassium dans l'acétonitrile pour former la 2,4-oxazolidinedione **IV.34** avec un rendement élevé (98%). Cette approche était supérieure aux méthodes antérieures en ce sens qu'il n'y avait pas besoin de haute température (130-150 °C) ou d'une purification (Schéma IV.19).

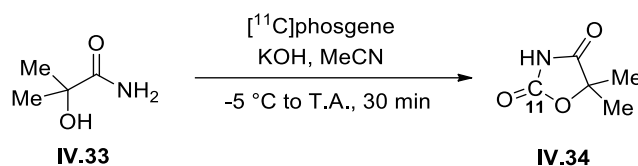


Schéma IV.19

Après avoir présenté ces méthodes classiques de synthèse des 2,4-oxazolidinediones, nous allons maintenant citer quelques méthodes plus récentes mais marginales.

3.2) Autres méthodes

En 2005, l'équipe de Johnston a réalisé la synthèse des oxazolidine-2,4-diones *via* une *anti*-aminohydroxylation de dérivés d'esters activés avec des azotures en présence d'acides de Brønsted dans l'acétonitrile. Les produits désirés ont été formés avec des régio- et stéréosélectivités élevées et de bons rendements (Schéma IV.20).³⁹⁰

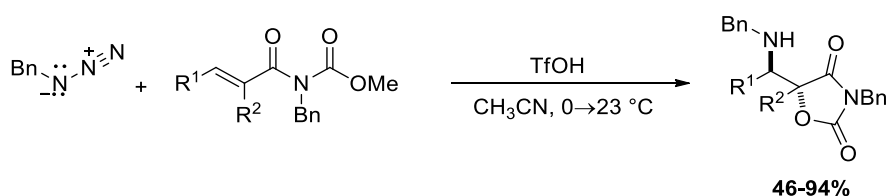


Schéma IV.20

En 2016, une nouvelle méthode d'oxothiolation des ynamides permettant la formation d'oxazolidine-2,4-diones portant des atomes de carbone quaternaires, substitués par un atome de soufre, a été développée. Cette méthode représente un clivage rare de la liaison C-O des ynamides, ainsi qu'une approche facile pour la formation de liaisons C-O, C-S, et C-Cl. Ce protocole rédox en milieu neutre peut être appliqué à la synthèse des oxazolidine-2,4-diones multisubstituées avec une bonne chimiosélectivité et de bons rendements dans des conditions douces (Schéma IV.21).³⁹¹

³⁹⁰ Mahoney, J. M.; Smith, C. R.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1354-1355.

³⁹¹ Huang, H.; Fan, J.; He, G.; Yang, Z.; Jin, X.; Liu, Q.; Zhu, H. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 2532-2538.

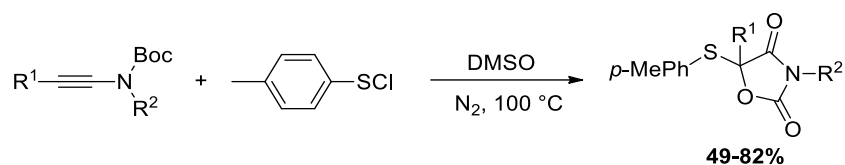


Schéma IV.21

En 2011, l'équipe de Ma a mis au point un protocole très doux pour la fixation du dioxyde de carbone avec des 2-alcynamides dans du DMSO à 30 °C en utilisant un ballon de CO₂ en présence de K₂CO₃, ce qui conduit à un assemblage efficace d'oxazolidine-2,4-diones. On observe que la régiosélectivité est contrôlée par le groupe aryle (Schéma IV.22).³⁹²

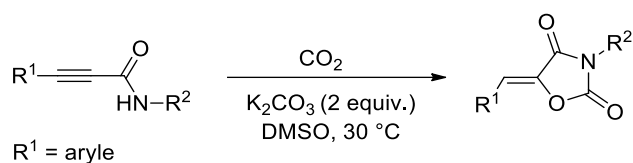


Schéma IV.22

Sharma *et al.*³⁹³ ont décrit une nouvelle utilisation du CO₂ pour la synthèse des oxazolidinediones dans une séquence multicomposante. En présence d'une quantité catalytique de Cu₂O, divers acides 2-bromo-3-anselacryliques **IV.35** réagissent avec du CO₂ et des amines permettant la formation des dérivés oxazolidinediones correspondants avec des rendements élevés (Schéma IV.23).

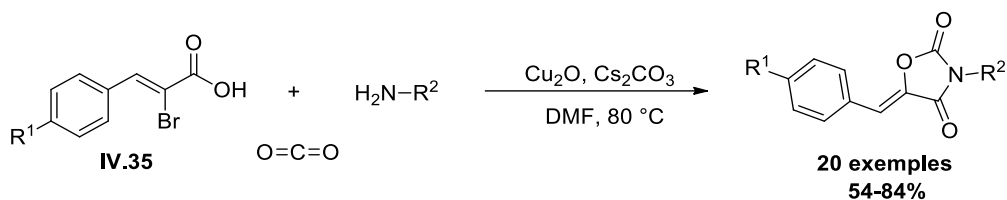


Schéma IV.23

³⁹² Chen, G.; Fu, C.; Ma, S. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 105-110.

³⁹³ Sharma, S.; Singh, A. K.; Singh, D. K.; Kim, D. P. *Green Chem.* **2015**, *17*, 1404-1407.

V. Nouvelle voie d'accès aux oxazolidine-2,4-diones

1. La réactivité des adduits d'Ugi et de Passerini

Les adduits d'Ugi et de Passerini issus des aldéhydes aromatiques sont des nucléophiles potentiels grâce à l'acidité de l'atome d'hydrogène en α de la fonction amide. Notre laboratoire et d'autres ont exploité la déprotonation facile de cette position pour la synthèse de certains hétérocycles azotés.

En 2014, Ben Abdesslem *et al.* ont réalisé la synthèse de pyrrolines avec de bons rendements à partir des adduits d'Ugi issus d'aldéhydes aromatiques et des accepteurs de Michael *via* une cycloaddition [3+2] en présence d'une base et sous irradiation par des micro-ondes. Ils ont proposé un mécanisme qui met en jeu un intermédiaire ylure d'azométhine **IV.36** (Schéma IV.24).³⁹⁴

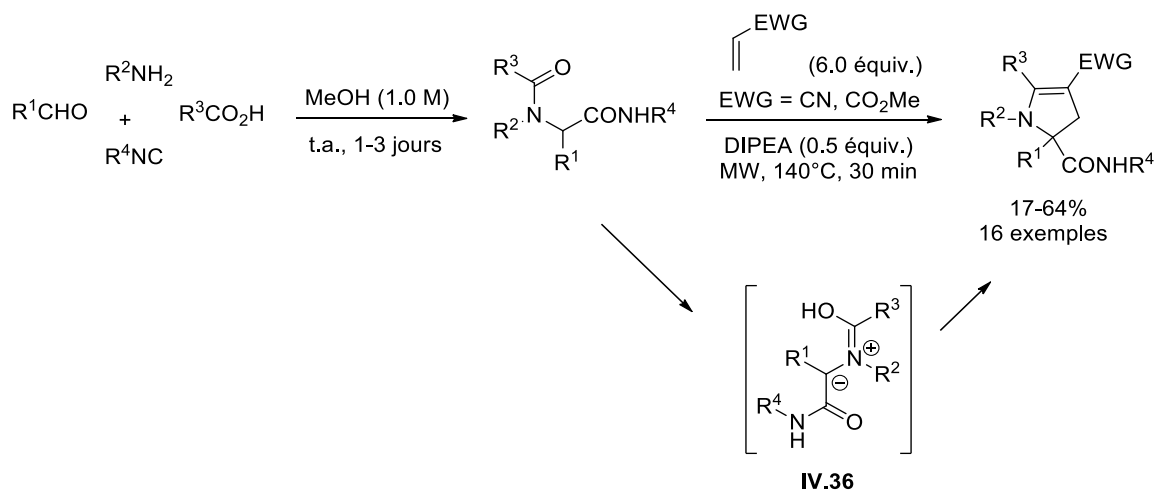


Schéma IV.24

Dans le cadre de ses travaux de thèse, Simon Wagschal a réalisé une cascade Ugi-Smiles/Sonogashira/Cyclisation qui permet d'atteindre plusieurs dérivés de pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines en choisissant simplement la nature de l'aldéhyde engagé dans le couplage 4-composants. Il a préparé l'adduit **IV.37** par une cascade Ugi-Smiles/Sonogashira, qui subit ensuite une cyclisation intramoléculaire en conditions basiques. Lorsque $\text{R}^1 = \text{aryle}$, il a obtenu des dérivés de pyrrolidinopyrimidines **IV.38** en présence de DBU ou *t*-BuOK. Dans ce cas, c'est la position C-H d'adduit d'Ugi **IV.37** qui est la plus acide, l'anion stabilisé **IV.39** peut réagir avec l'alcyne. Lorsque le formaldéhyde a été utilisé dans la réaction d'Ugi-Smiles, l'adduit **IV.37** n'a pas été cyclisé dans les conditions précédentes ni en présence de quantités stœchiométriques d'hydruure de sodium dans le

³⁹⁴ Ben Abdesslem, A.; Abderrahim, R.; Agrebi, A.; Dos Santos, A.; El Kaïm, L.; Komesky, A. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 1116-1119.

DMF. Ils ont constaté que le fait de remplacer l'aldéhyde aromatique par le formaldéhyde abaisse l'acidité de la liaison C-H peptidique et augmente celle du NH. Cependant, la cyclisation attendue s'est produite à température ambiante avec 2 équivalents de NaH conduit aux pyrrolo [2,3-d] pyrimidines **IV.40** avec de bons rendements. La nécessité d'employer cette quantité de base laisse supposer la formation d'un dianion énolate-amidure **IV.41** qui se cycliserait sur la triple liaison.³⁹⁵ Lorsque des aldéhydes aliphatiques ont été utilisés et $R^2 = \text{CH}_2\text{Ar}$, le produit **IV.42** a été formé d'une manière surprenante en présence de 1.2 équivalents de NaH. Ces auteurs ont proposé un mécanisme qui fait intervenir là encore un dianion **IV.43**.³⁹⁶

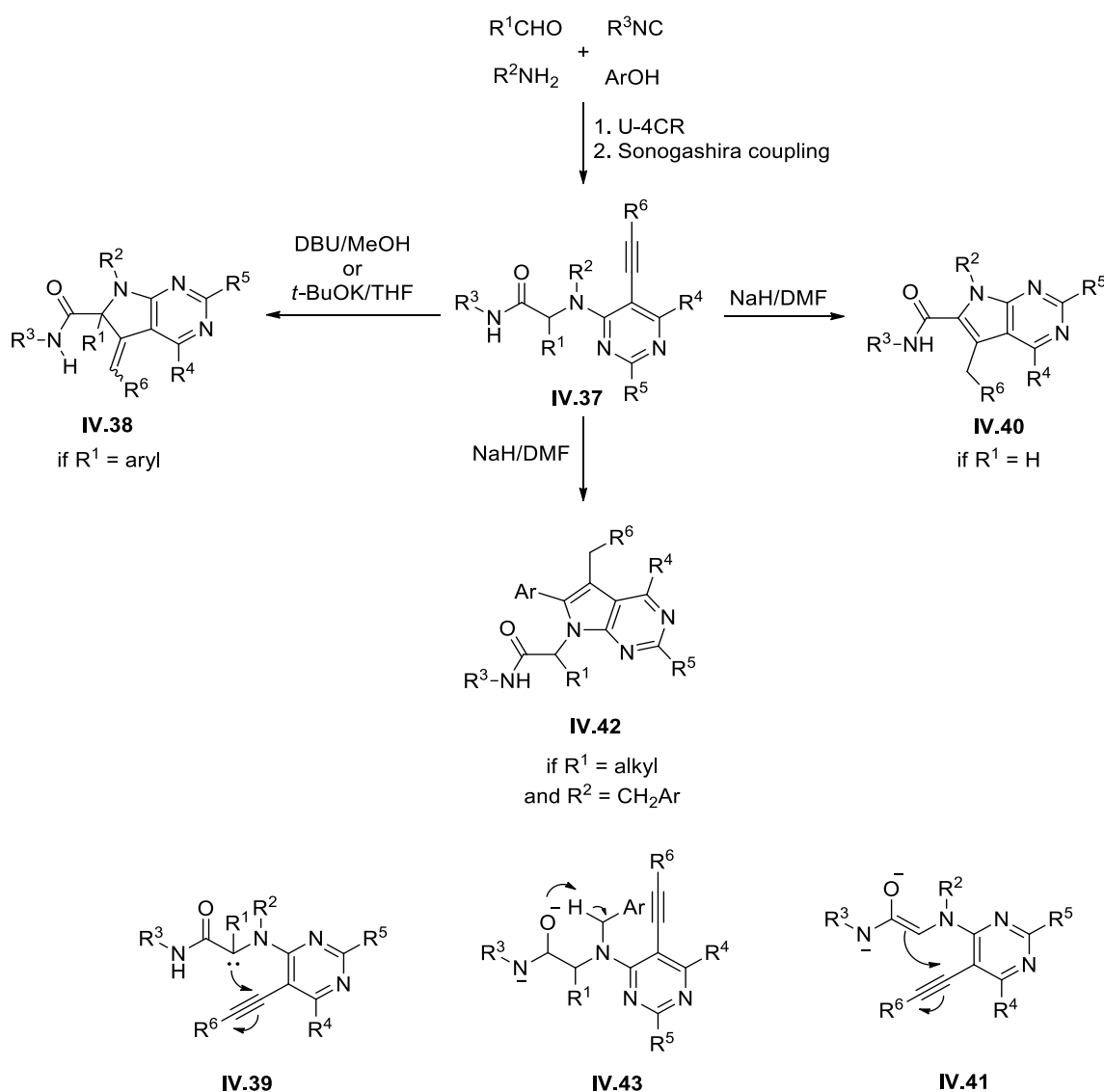


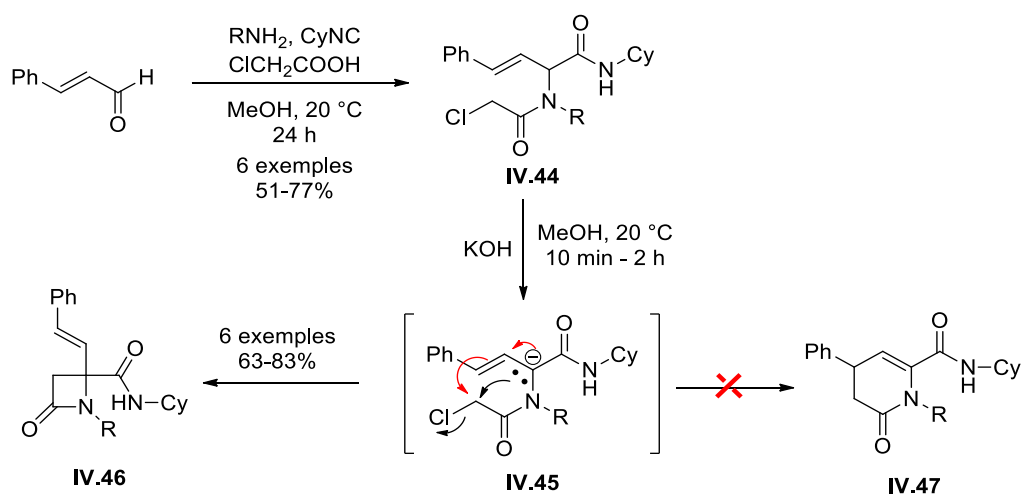
Schéma IV.25

³⁹⁵ El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Wagschal, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5343-5346.

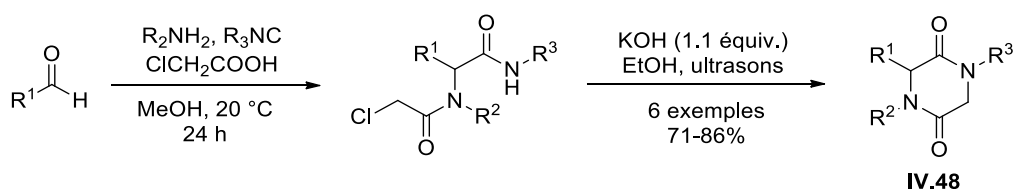
³⁹⁶ Thèse de Simon Wagschal, " Synthèse d'hétérocycles et réactions pallado-catalysées ", Ecole polytechnique, **2010**.

Marcaccini a observé un comportement similaire lors de l'étude de la cyclisation d'adduits d'Ugi obtenus à partir de l'acide chloroacétique

L'équipe de Marcaccini a travaillé sur la synthèse d'hétérocycles en engageant l'acide chloroacétique dans une réaction d'Ugi et en traitant l'adduit formé par une base. Lorsque le cinnamaldehyde est engagé dans la réaction multicomposant, le produit obtenu **IV.44** est déprotoné en α de l'amide par la potasse méthanolique. D'une manière surprenante, des β -lactames **IV.46** sont obtenus en piégeant cet anion stabilisé **IV.45** de façon intramoléculaire (Schéma IV.26), au lieu des cycles à 6 attendus **IV.47**.³⁹⁷



La même équipe a décrit une autre réaction en étudiant la cyclisation des adduits d'Ugi obtenus à partir de l'acide chloroacétique. Lorsqu'un aldéhyde aromatique est utilisé dans la réaction multicomposant, la formation de β -lactames n'est plus observée mais des pipérazines possédant trois degrés de diversité **IV.48** sont obtenues (Schéma IV.27). Les deux anions (déprotonation en α de l'amide ou au niveau l'azote) sont probablement formés mais la cyclisation vers un cycle à six chaînons semble favorisée par rapport au cycle à quatre. Dans ce cas, il semblerait que l'anion amidure soit suffisamment réactif pour attaquer la position α du chlore.³⁹⁸



³⁹⁷ Bossio, R.; Marcos, C. F.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2519.

³⁹⁸ Marcaccini, S.; Pepino, R.; Pozo, M. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2727.

2. Notre projet avec la double réactivité de l'adduit de Passerini

Si l'on analyse la réactivité potentielle des adduits de Passerini issus d'aldéhydes aromatiques α,β -insaturés, on constate que ces derniers sont susceptibles d'agir à la fois en tant d'électrophiles et en tant que nucléophiles. En effet, comme pour les adduits de Ugi précédents, l'hydrogène au pied de l'ester doit pouvoir être arraché par une base relativement faible pour donner un anion susceptible de réagir avec des électrophiles (Schéma VI.28 voie A). Par ailleurs, nous avons vu que ces adduits de Passerini sont des excellents électrophiles dans des réactions de Tsuji-Trost (Schéma VI.28 voie B). Est-il possible de combiner ces deux réactivités ? Les adduits de Passerini, peuvent-ils dimériser en présence de palladium(0) et de base ?

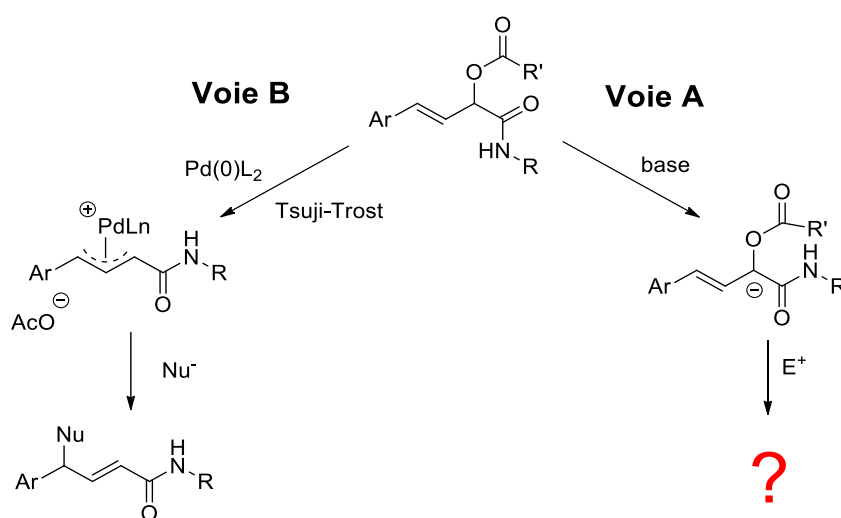
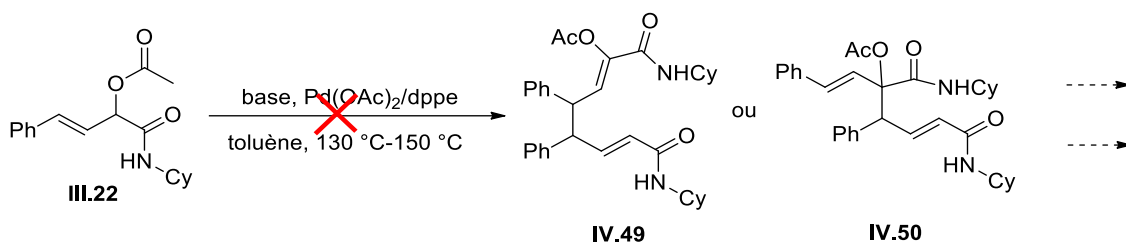


Schéma IV.28

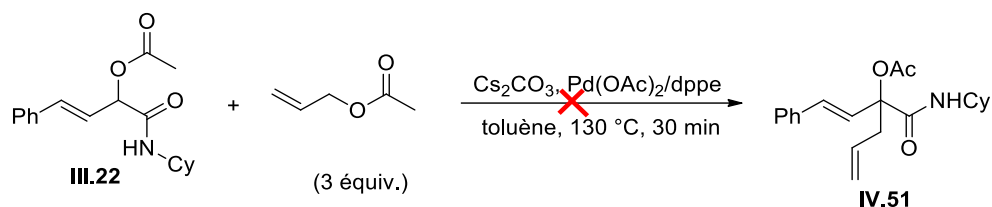
Afin de répondre à ces deux questions, nous avons réalisé les premiers essais décrits dans le paragraphe suivant.

3. Premiers essais

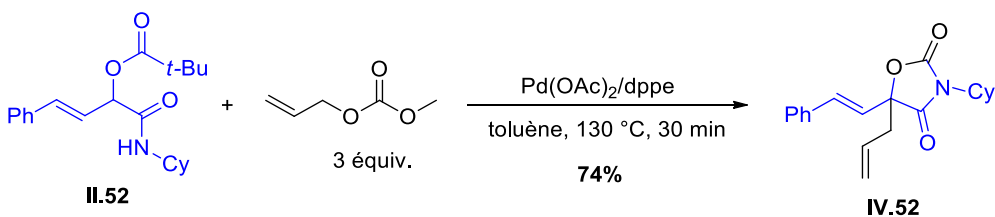
Au début, nous voulions réaliser la dimérisation d'adduits de Passerini pour former les produits **IV.49** ou **IV.50**. Pour cela, nous avons mis en réaction l'adduit de Passerini **III.22** en présence d'une base et du palladium(0) dans le toluène (Schéma IV.29). Malheureusement, aucune trace d'un nouveau produit n'a été observée, seul l'adduit de Passerini a été récupéré.



Afin de vérifier s'il était possible d'exploiter les adduits de Passerini en tant que nucléophiles dans une réaction de Tsuji-Trost, nous avons testé la réaction entre l'acétate d'allyle et le substrat **III.22** en présence de palladium(0) et d'un équivalent de Cs_2CO_3 pour former le produit d'allylation **IV.51** (Schéma IV.30). Mais malheureusement, nous n'avons récupéré que les substrats de départ.



Enfin, nous avons remplacé l'acétate d'allyle par du carbonate d'allyle et de méthyle dans cette réaction de type Tsuji-Trost, en faisant réagir ce dernier avec l'adduit de Passerini **II.52** en présence du palladium(0) dans le toluène et sous irradiation par des micro-ondes à 130 °C pendant 30 min. Dans ces conditions, nous avons été surpris par la formation d'un produit plus complexe à savoir l'oxazolidine-2,4-dione **IV.52** avec un rendement de 74% (Schéma IV.31).



Ces premiers résultats encourageants nous ont incités à optimiser les conditions réactionnelles de la réaction.

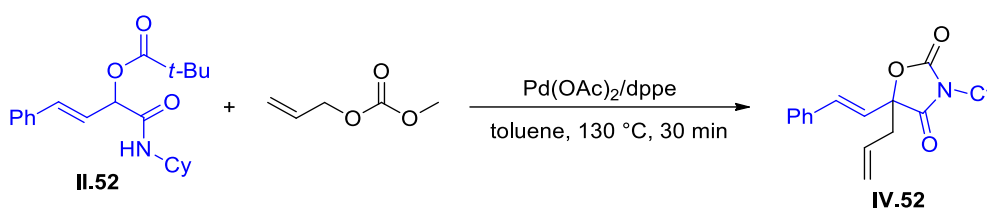
4. Mise au point des conditions opératoires

Nous avons réalisé l'optimisation des conditions opératoires avec l'adduit de Passerini **II.52** comme substrat modèle et l'allyle méthyle carbonate dans le toluène. Nous avons optimisé le nombre d'équivalents du carbonate d'allyle et de méthyle et le système catalytique de la réaction.

4.1) Optimisation du nombre d'équivalent d'allyle méthyle carbonate

Tout d'abord, nous avons commencé par étudier l'influence du nombre d'équivalents du carbonate d'allyle et de méthyle mis en jeu dans la réaction (Tableau IV.1).

Tableau IV.1



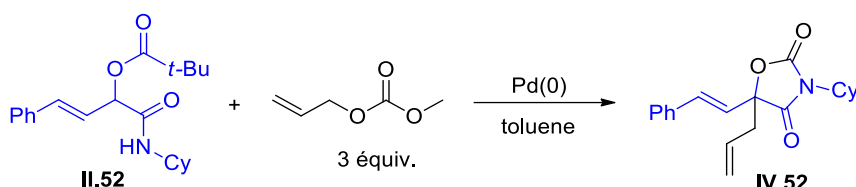
Entrée	Nombre d'équivalent	Rendement
1	1 équivalent	0%
2	2 équivalents	traces
3	3 équivalents	74%

En faisant réagir l'adduit de Passerini **II.52** avec un équivalent du carbonate d'allyle et de méthyle en présence de 5 mol% de Pd(OAc)₂ et 5 mol% de dppe dans le toluène sous irradiation par des micro-ondes à 130 °C pendant 30 min, aucune conversion n'a pu être observée et nous avons récupéré uniquement les substrats de départ (Tableau IV.1, entrée 1). Ensuite, nous avons augmenté le nombre d'équivalents du carbonate d'allyle et de méthyle à 2 équivalents. Nous avons observé par analyse du milieu réactionnel par CCM que l'adduit de Passerini était majoritaire et que des traces de produit de cyclisation **IV.52** étaient présentes (Tableau IV.1, entrée 2). Enfin, l'utilisation de 3 équivalents du carbonate d'allyle et de méthyle est nécessaire pour que la réaction ait lieu et que le produit désiré 'la 2,4-oxazolidinedione' **IV.52** se forme avec un bon rendement (Tableau IV.1, entrée 3).

4.2) Optimisation du système catalytique (Pd/L)

Afin d'optimiser le système catalytique de la réaction, nous avons testé différentes sources de palladium(0), en changeant éventuellement la nature du palladium (II) et du ligand pour accéder aux 2,4-oxazolidinediones (Tableau IV.2).

Tableau IV.2



Entrée	Système Catalytique (Pd/L)	T, t	Rendement
1	Pd(PPh ₃) ₄ (5%)	Therm., 50 °C, 1 h	56%
2	Pd(OAc) ₂ (5%), dppf (12%)	MW, 130 °C, 30 min	53%
3	Pd(OAc) ₂ (5%), Xantphos (12%)	MW, 130 °C, 30 min	60%
4	Pd(OAc) ₂ (5%), dppe (12%)	MW, 130 °C, 30 min	74%
5	Pd(dba) ₂ (5%), dppe (12%)	Therm., 80 °C, 1 h	73%

Dans tous les cas, le produit attendu 'la 2,4-oxazolidinedione **IV.52**' a été obtenu. L'utilisation de 5 mol% de Pd(PPh₃)₄ en chauffant à 50 °C pendant 1 heure a permis d'obtenir le produit désiré **IV.52** avec un rendement moyen (Tableau IV.2, entrée 1). Nous avons donc réalisé la réaction avec 5 mol% de Pd(OAc)₂ et 12 mol% de dppf à 130 °C sous irradiations par des micro-ondes pendant 30 min, mais ces dernières conditions n'ont pas permis d'améliorer le rendement de la réaction (Tableau IV.2, entrée 2). Par ailleurs, des rendements moyens ont été obtenus avec le Xantphos (Tableau IV.2, entrée 3). En réalisant la réaction avec le système catalytique Pd(OAc)₂ et dppe à 130 °C sous irradiation par des micro-ondes pendant 30 min, nous avons pu améliorer le rendement de la réaction ; celui-ci passe de 60% à 74% (Tableau IV.2, entrée 4). Des rendements similaires ont été obtenus avec 5 mol% de Pd(dba)₂ et de 12 mol% de dppe sous chauffage thermique à 80 °C pendant 1 heure (Tableau IV.2, entrée 5).

Cette étude d'optimisation a permis d'identifier les conditions optimales finales suivantes de la réaction : trois équivalents d'allyle méthyle carbonate, 5 mol% de Pd(OAc)₂, 12 mol% de dppe, à 130 °C sous irradiation par des micro-ondes pendant 30 min (Schéma IV.32).

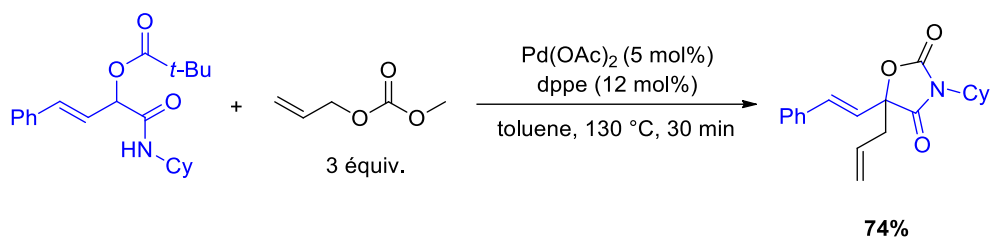


Schéma IV.32

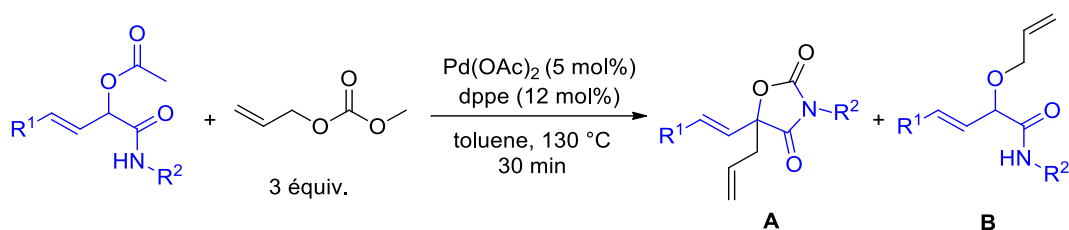
D'après l'étude d'optimisation des conditions réactionnelles (concernant le meilleur nucléofuge) de la cascade Tsuji-Trost/Cyclisation avec les hydrazones dans le travail précédent (Chapitre III, page 35-36), nous avons remplacé l'acide pivalique par l'acide acétique dans la réaction de Passerini pour la préparation des substrats de départ.

Une fois les conditions sont optimisées, nous nous sommes intéressés au champ d'application de cette séquence réactionnelle.

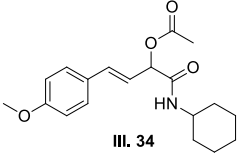
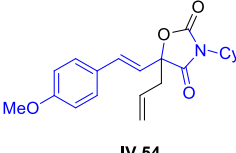
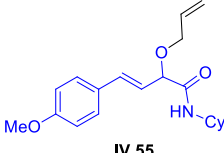
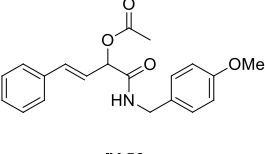
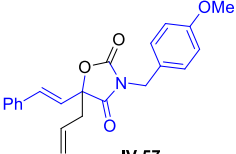
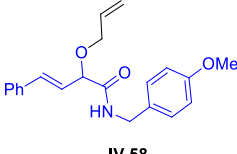
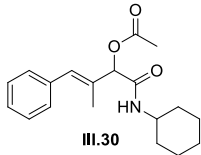
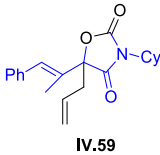
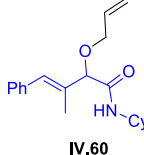
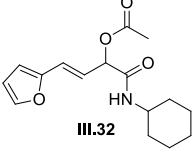
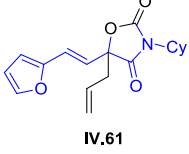
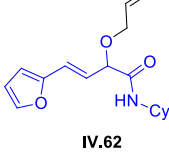
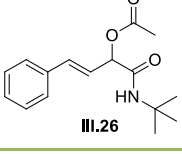
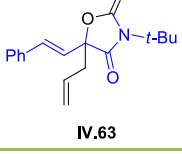
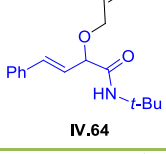
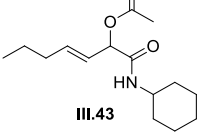
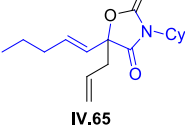
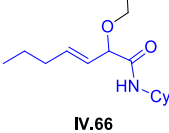
5. Étude du champ d'application

Après avoir préparé plusieurs adduits de Passerini selon la méthode précédemment décrite en changeant la nature d'aldéhyde aromatique et de l'isonitrile, nous avons fait réagir ces derniers avec l'allyle méthyle carbonate dans les conditions optimales obtenues précédemment. Les résultats sont rassemblés dans le tableau IV.3 ci-dessous. Nous avons constaté en travaillant sur une famille de substrat plus large la formation d'un deuxième produit de O-allylation **B** en proportion plus au moins importante.

Tableau IV.3



Entrée	Adduit de Passerini	Produit A	Rdt (A)	Produit B	Rdt (B)
1	 III.22	 IV.52	74%	 IV.53	0%

2	 III.34	 IV.54	75%	 IV.55	0%
3	 IV.56	 IV.57	35%	 IV.58	50%
4	 III.30	 IV.59	20%	 IV.60	traces
5	 III.32	 IV.61	40%	 IV.62	44%
6	 III.26	 IV.63	25%	 IV.64	50%
11	 III.43	 IV.65	0%	 IV.66	0%

D'une manière générale, les produits ont été obtenus avec des rendements moyens à bons.

Dans le cas de l'utilisation de l'adduit de Passerini **III.22** issu de cyclohexyl isonitrile et de cinnamaldéhyde, le produit souhaité **IV.52** a été formé avec un bon rendement (Tableau IV.3, entrée 1). L'utilisation de l'adduit de Passerini **III.34** issu de para-méthoxy cinnamaldéhyde a également permis d'obtenir le produit de cyclisation **IV.54** avec un bon rendement (Tableau IV.3, entrée 2). Dans ces deux cas, la formation du produit de O-allylation n'a pas été observée.

Le remplacement du cyclohexyl isonitrile par le para-méthoxybenzyl isonitrile ou le t-butyl isonitrile dans la réaction de Passerini a abouti aux produits de cyclisation **IV.57** et **IV.63** avec des rendements faibles (Tableau IV.3, entrée 3 et entrée 6 respectivement). Ces rendements faibles sont dûs à la formation d'autres produits indésirables, les produits O-allylés **IV.58** et **IV.64**, avec des rendements de 50% dans les deux cas (Tableau IV.3, entrée 3 et entrée 6 respectivement).

Dans le cas où le couplage a été réalisé avec l'adduit de Passerini issu de l' α -méthyl cinammaldéhyde **III.30** ou de la *trans*-3-(2-furyl)acroléine **III.32**, les produits de cyclisation **IV.59** et **IV.61** ont été également obtenus avec des rendements insatisfaisants (Tableau IV.3, entrée 4 et 5 respectivement), cela est dû à la formation des produits O-allylés **IV.60** et **IV.62** correspondants.

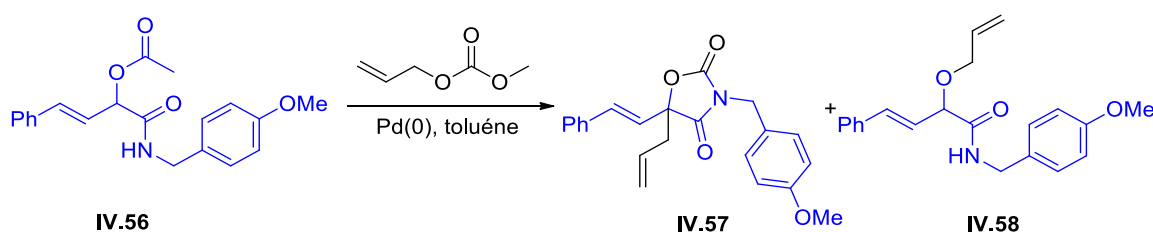
L'implication de l'adduit de Passerini **III.43** issu du 2-hexenal dans le couplage n'a pas permis d'accéder au produit de cyclisation **IV.65** ni au produit O-allylé **IV.66** (Tableau IV.3, entrée 11). Cet exemple démontre la nécessité d'un C-H relativement acide. Par conséquent, cette réaction reste limitée aux adduits de Passerini issus des aldéhydes aromatiques.

Dans le but d'améliorer ces rendements faibles en 2,4-oxazolidinediones et d'éliminer le produit O-allylé indésirablement formé, nous avons donc réalisé une deuxième optimisation.

6. Deuxième optimisation

Avant d'entamer cette deuxième optimisation, nous avons choisi comme substrat modèle un des adduits de Passerini dont le couplage avec l'allyle méthyle carbonate dans les conditions précédentes (5 mol% Pd(OAc)₂/12 mol% de dppe) a conduit au produit de cyclisation avec un rendement faible (35%), à savoir l'adduit de Passerini **IV.56** issu du para-méthoxybenzyl isonitrile. Nous avons fait varier notre système catalytique afin d'observer l'évolution du ratio entre le produit O-allylé / et le produit recherché. Les résultats de cette deuxième optimisation sont rassemblés dans le tableau IV.4 ci-dessous.

Tableau IV.4



Entrée	Catalyseurs	T, t	Rdt (IV.57)	Rdt (IV.58)
1	Pd(OAc) ₂ (5%), dppe (12%)	MW, 130 °C, 30 min	35%	50%
2	Pd(OAc) ₂ (5%), dppf (12%)	MW, 130 °C, 30 min	51%	20%
3	Pd(OAc) ₂ (5%), PPh ₃ (10%)	MW, 130 °C, 30 min	20%	32%
4	Pd(OAc) ₂ (5%), Xantphos (12%)	MW, 130 °C, 30 min	65%	trace
5	Pd(dba) ₂ (5%), PCy ₃ .HBF ₄ (12%)	Therm., 80 °C, 12 h	0% (SM)	0%
6	Pd(dba) ₂ (5%), Xantphos (12%)	Therm., 80 °C, 1 h	60%	trace

7	Pd(dba) ₂ (5%), Johnphos (12%)	Therm., 80 °C, 3 h	trace	75%
8	Pd(PPh ₃) ₄ (5%)	Therm., 50 °C, 1 h	84%	0%

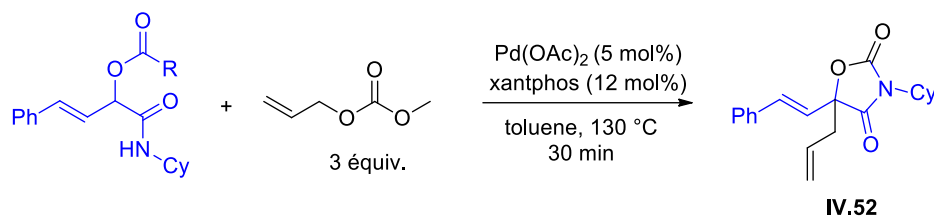
Dans un premier temps, nous avons réalisé le couplage avec 5 mol% de Pd(OAc)₂ et 12 mol% de dppf, ces dernières conditions ont permis d'obtenir le produit de cyclisation **IV.57** en améliorant le rendement de 35% à 51%, tandis que le rendement en produit O-allylé **IV.58** a été diminué (Tableau IV.4, entrée 2). Ce résultat a été encourageant mais le rendement reste insuffisant. Pour cela, nous avons testé le PPh₃ en tant que ligand en conservant le Pd(OAc)₂, qui a conduit à la formation du produit désiré **IV.58** mais avec un rendement très faible (20%) et un rendement de 32% en produit de O-allylation **IV.59** (Tableau IV.4, entrée 3). Par la suite, l'utilisation du Xantphos avec le Pd(OAc)₂ à 130 °C sous irradiation par des micro-ondes pendant 30 min a permis d'accéder à la 2,4-oxazolidinedione avec un bon rendement (65%) et d'éliminer le produit O-allylé **IV.59** (Tableau IV.4, entrée 4). En revanche, nous avons changé l'acétate de palladium(II) par le Pd(dba)₂ en utilisant le PCy₃.HBF₄ comme ligand, mais cela n'a pas abouti au produit de cyclisation, juste les produits de départ ont été récupérés (Tableau IV.4, entrée 5). L'utilisation du Pd(dba)₂ et le Xantphos a conduit à des rendements presque similaires à ceux obtenus avec le système catalytique Pd(OAc)₂/xantphos (Tableau IV.4, entrée 6). D'une manière surprenante, l'utilisation du ligand Johnphos avec le Pd(dba)₂ n'a abouti qu'à la formation du produit O-allylé **IV.59** avec un rendement de 75% (Tableau IV.4, entrée 7). Enfin, le produit de cyclisation **IV.58** a été formé avec un meilleur rendement en utilisant 5 mol% du Pd(PPh₃)₄ (Tableau IV.4, entrée 8).

Ce dernier résultat est limité à cet adduit de Passerini **IV.56**, car l'utilisation du Pd(PPh₃)₄ dans le cas de l'adduit de Passerini **III.22** a conduit aux rendements moyens (Tableau IV.2, entrée 1).

7. Confirmation du meilleur nucléofuge

Afin de confirmer que l'acétate est meilleur nucléofuge que le pivalate, nous avons mis en réaction l'adduit de Passerini issu de l'acide pivalique **II.52** et celui issu de l'acide acétique **III.22** avec l'allyle méthyle carbonate dans ces conditions optimisées. Dans le cas de l'acide pivalique, le produit attendu **IV.52** a été formé avec un rendement inférieur (Tableau IV., entrée 2) à celui obtenu avec l'adduit de Passerini **III.22** issu de l'acide acétique (Tableau IV., entrée 1). Pour cette raison, nous avons gardé l'acétate comme nucléofuge.

Tableau III.6



Entrée	Adduit de Passerini	Produit formé	Rdt
1	 III.22	IV.52	80%
2	 II.52	IV.52	60%

Par conséquent, les nouvelles conditions optimales finales pour la réaction en vu générale sont les suivants : 5 mol% de Pd(OAc)_2 , 12 mol% de xantphos, à 130 °C sous irradiations micro-ondes pendant 30 min (Schéma IV.33).

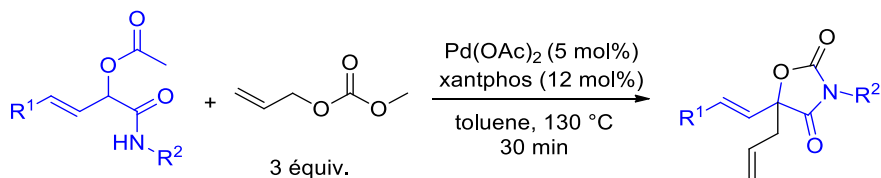


Schéma IV.33

Après avoir déterminé les nouvelles conditions optimales finales de la réaction, nous avons les utilisé avec différents adduits de Passerini pour voir si les rendements vont être améliorés avec ces conditions afin d'élargir le champ d'application de cette réaction.

8. Réétude du Champ d'application

Nous avons d'abord préparé deux nouveaux substrats de départ, l'adduit de Passerini **IV.67** issu de l'hexenal et de para-méthoxybenzyl isonitrile et **IV.68** issu 4-(2-isocyanoéthyl)-1,2-diméthoxybenzene. Les deux adduits ont été obtenus avec de bons rendements (71% et 81% respectivement) (Schéma IV.34).

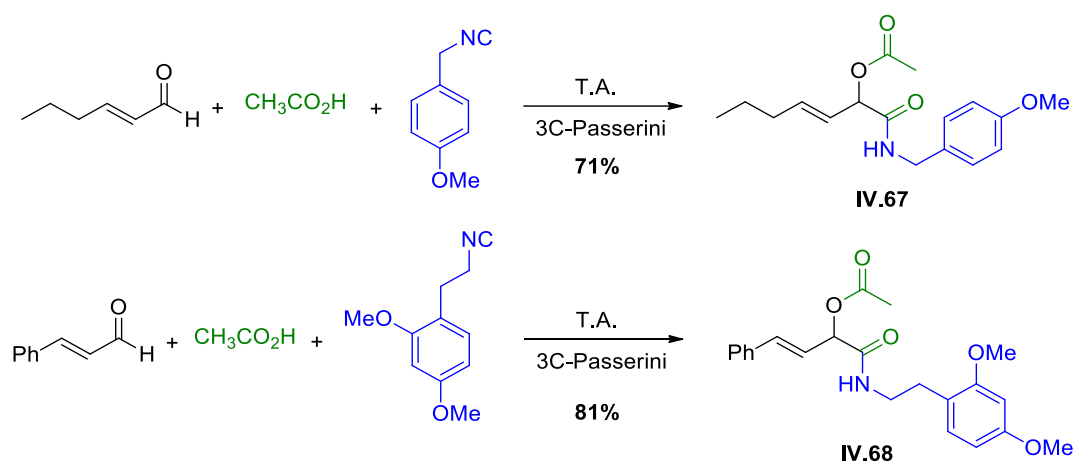


Schéma IV.34

Nous avons ensuite mis en réaction les adduits de Passerini diversement substitués déjà synthétisés avec l'allyle méthyle carbonate dans les nouvelles conditions optimisés pour accéder aux 2,4-oxazolidinediones en espérant qu'il n'aura pas la formation du produit O-allylé. Les résultats sont rassemblés au schéma IV.35 ci-dessous.

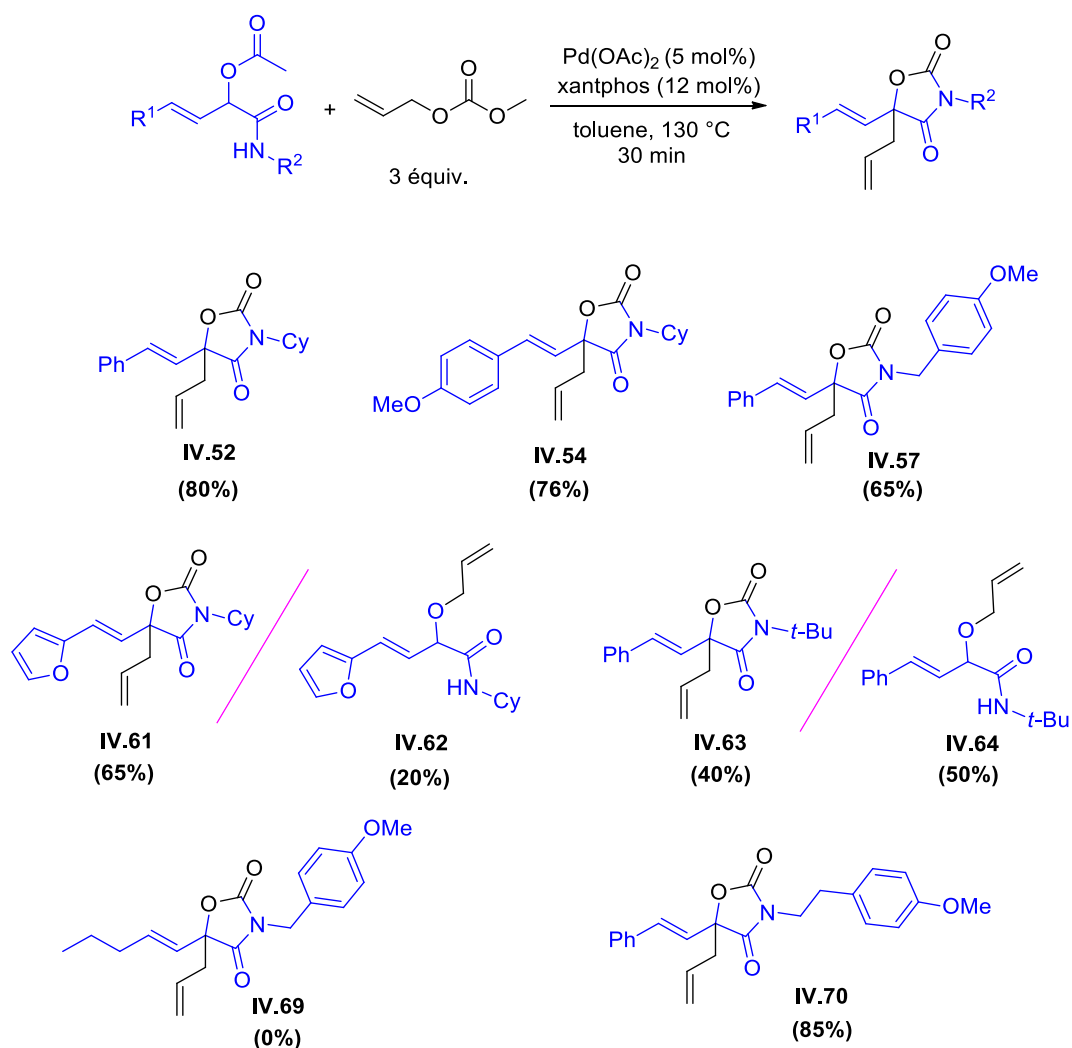


Schéma IV.35

D'une manière générale, les rendements ont pu être améliorés en utilisant ces nouvelles conditions optimisées par rapport aux précédentes (Tableau IV.3). Le rendement du produit de cyclisation **IV.52** a été amélioré de 74% à 80% (Schéma IV.35).

Dans le cas où le couplage a été réalisé avec l'adduit de Passerini issu du para-méthoxybenzyl isonitrile, le produit de cyclisation **IV.57** a été formé avec un bon rendement, passant de 35% avec les conditions précédentes à 65% (Schéma IV.35). La formation du produit d'O-allylation n'a pas été observée.

L'utilisation de l'adduit de Passerini **III.26** issu du tert-butyl isonitrile dans le couplage avec ces nouvelles conditions optimales a permis d'accéder au produit attendu **IV.63** en améliorant le rendement de 25% à 40%. Le produit O-allylé **IV.64** a été formé avec un rendement de 50% (Schéma IV.35). Le rendement du produit de cyclisation reste faible probablement en raisons de l'encombrement stérique plus important du groupement tert-butyl.

En revanche, le rendement du produit de cyclisation substitué par un furane **IV.61** a été bien amélioré d'une manière intéressante (de 40% à 65%) malgré la formation compétitive du produit O-allylé **IV.62** avec un rendement faible (20%) (Schéma IV.35).

L'utilisation de l'adduit de Passerini **IV.68** issu du 4-(2-isocyanoethyl)-1,2-diméthoxybenzene a permis d'obtenir le produit souhaité **IV.70** avec un bon rendement (85%) (Schéma IV.35).

La réaction reste toujours limitée aux adduits de Passerini issus des aldéhydes α,β -insaturés aromatiques même avec ces nouvelles conditions optimisées. Le couplage avec l'adduit de Passerini **IV.67** n'a pas permis d'aboutir au produit de cyclisation **IV.69** (Schéma IV.35).

9. Limites de la réaction

9.1) Autres carbonates allyliques

Dans le but d'étudier les limites de la réaction, nous avons pensé à tester d'autres types de carbonates d'allyle que le carbonate d'allyle et de méthyle dans le couplage. Au début, nous avons mis en réaction le carbonate de cinnamyle et de méthyle avec l'adduit de Passerini **II.52** dans les deuxièmes conditions optimisées (5 mol% de Pd(OAc)₂, 12 mol% de Xantphos, à 130 °C sous irradiation par des micro-ondes pendant 30 min) pour accéder au produit de cyclisation souhaité **IV.71** (Schéma IV.36). Malheureusement, aucun nouveau produit n'a été formé, nous n'avons récupéré que l'adduit de Passerini de départ.

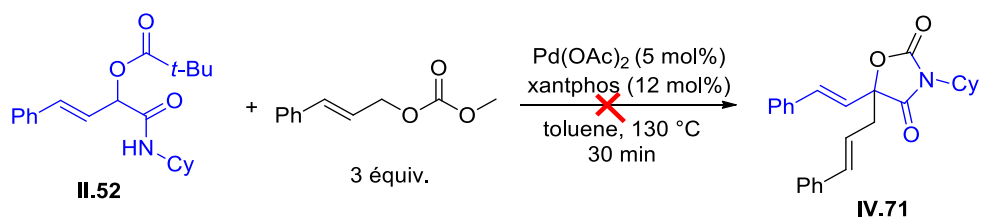


Schéma IV.36

Ensuite, nous avons testé le néryle méthyle carbonate dans le couplage avec le même adduit de Passerini **II.52** et sous les mêmes conditions (Schéma IV.37). Mais cette fois encore, nous n'avons pas obtenu le produit de cyclisation **IV.72**.

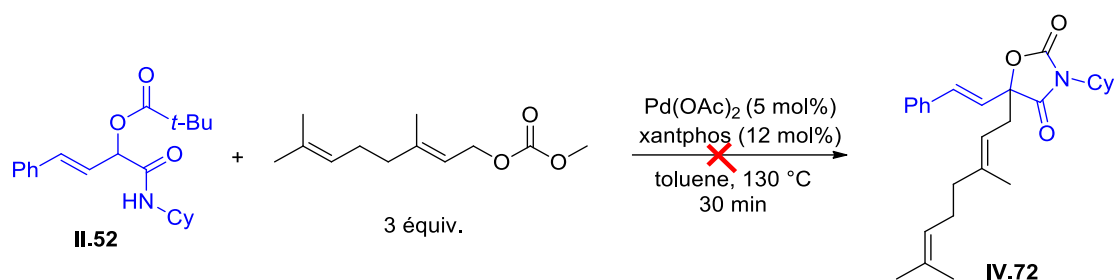


Schéma IV.37

Malheureusement, le temps limité en fin de thèse ne nous a pas permis de faire des essais complémentaires en testant notamment d'autres esters.

9.2) Avec des aldéhydes aromatiques non α,β -insaturés

Par ailleurs, nous voulons voir si la réaction pouvait avoir lieu avec des adduits de Passerini issus des aldéhydes aromatiques non α,β -insaturés. Au début, nous avons fait réagir l'adduit de Passerini **II.47** issu du p-anisaldéhyde et cyclohexyl isonitrile avec l'allyle méthyle carbonate en présence de 5 mol% de Pd(OAc)_2 et 12 mol% de dppe à 130 °C sous irradiation par des micro-ondes pendant 30 min (Schéma IV.38 (1)). Aucun nouveau produit n'a été formé, et nous avons récupéré l'adduit de Passerini de départ. Les mêmes résultats ont été obtenus avec l'adduit de Passerini **II.50** issu du para-chlorobenzaldéhyde (Schéma IV.38 (2)) et **II.48** issu du *tert*-butyl isonitrile (Schéma IV.38 (3)).

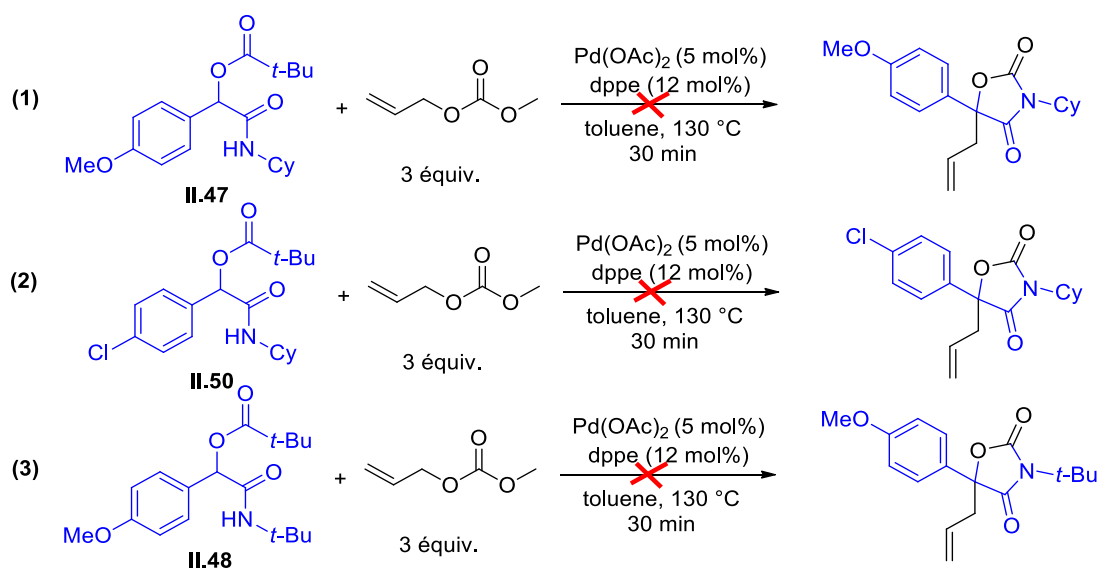


Schéma IV.38

Ces derniers résultats confirment que la réaction a lieu seulement avec les adduits de Passerini issus des aldéhydes aromatiques α,β -insaturés. Cela révèle l'importance de la double liaison et confirme l'implication d'une réaction de type Tsuji-Trost dans la séquence réactionnelle.

10. Etude Mécanistique

10.1) Formation du produit de cyclisation (la 2,4-oxazolidinedione)

Nous avons proposé le mécanisme suivant : dans un premier temps, le palladium se complexifie sur le carbonate d'allyle et de méthyle, suivie par l'étape d'addition oxydante. Ensuite, une décarboxylation aura lieu pour générer le CO_2 et la base MeO^- aussi que le complexe π -allyle. La base peut attaquer ce dernier en formant l'éther allylique (Schéma IV.39 (1)).³⁹⁹ La base peut également attaquer le complexe π -allylique issu de l'attaque du palladium sur l'adduit de Passerini en déprotonant l'azote de l'amide. Par la suite, l'intermédiaire formé **A** attaque le dioxyde de carbone généré *in situ* ce qui conduit à la formation de l'intermédiaire **C**. Une réaction de type Tsuji-Trost intramoléculaire de ce dernier aboutit alors au produit de cyclisation **D**. La base attaque ce dernier pour le déprotoner en position 5, en formant le nucléophile **E** qui attaque ensuite le complexe π -allyle issu de l'allyle méthyle carbonate. Cette dernière étape permet d'obtenir le produit 2,4-oxazolidinedione **F** (Schéma IV.39 (2)).

³⁹⁹ (a) Guibé, F.; Saint M'Leux, Y. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3591. (b) Bäckvall, J.-E.; Nordberg, R. E.; Vågberg, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 411. (c) Consiglo, G.; Scalone, M.; Rama, F.; *J. Mol. Catal.* **1989**, 50, L11. (d) Larock, R. C.; Ho Lee, N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6315.

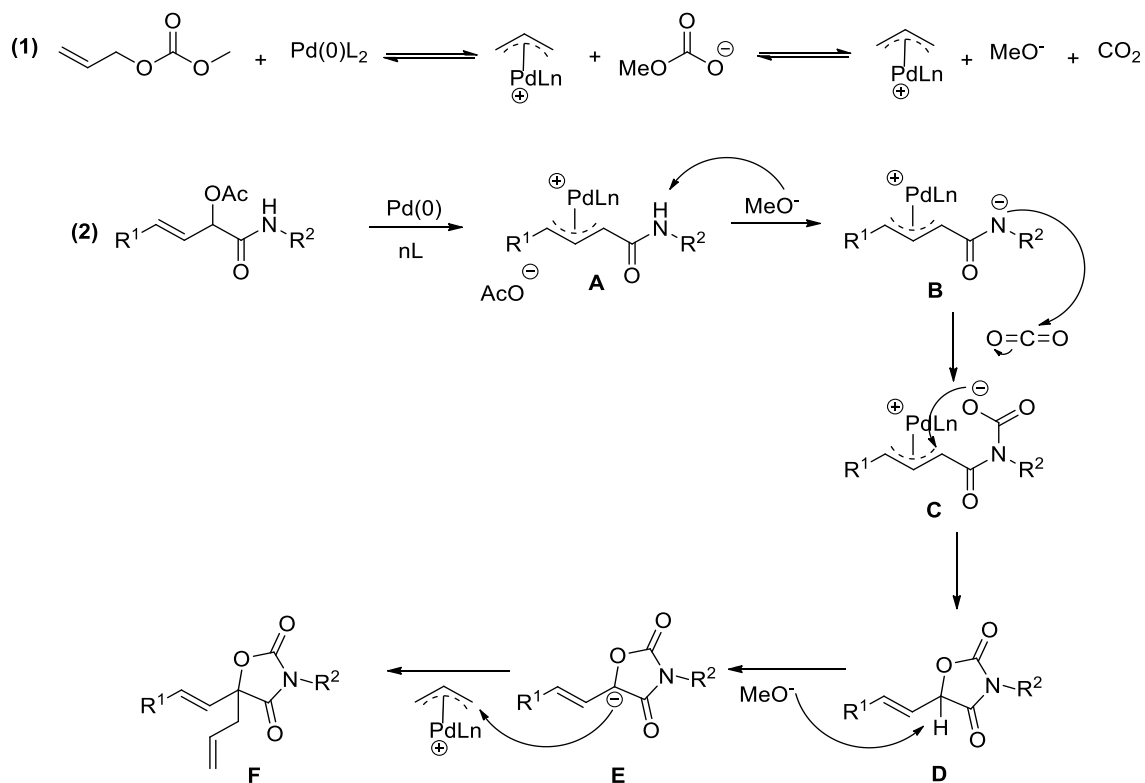


Schéma IV.39

Comme nous avons déjà indiqué, les oxazolidine-2,4-diones sont similaires en termes de propriétés générales aux hydantoïnes⁴⁰⁰ et peuvent être préparées par des protocoles analogues. Au début, Bergs⁴⁰¹ prépara un certain nombre d'hydantoïnes 5-substituées à partir de cétones et d'aldéhydes variés. Quatre ans après, Bucherer⁴⁰² optimisa cette méthode en utilisant des températures et des pressions plus basses. De plus, il mit en évidence la possibilité de former des hydantoïnes à partir de cyanhydrines par réaction avec le carbonate d'ammonium ou encore d' α -aminonitriles en présence de dioxyde de carbone. Le mécanisme suivant a été alors proposé (Schéma IV.40).

⁴⁰⁰ Clark-Lewis, J. W. *Chem. Rev.* **1958**, 58, 63-99.

⁴⁰¹ Bergs, H. *German Patent* **1929**, 566,094; *Chem. Abstr.* **1933**, 27, 1001.

⁴⁰² (a) Bucherer, H. T.; Barsch, H. *J. Prakt. Chem.* **1934**, 140, 151-171. (b) Bucherer, H. T.; Brandt, W. *J. Prakt. Chem.* **1934**, 140, 129-150. (c) Bucherer, H. T.; Fishbeck, H. *J. Prakt. Chem.* **1934**, 140, 69-89. (d) Bucherer, H. T.; Lieb, V. A. *J. Prakt. Chem.* **1934**, 141, 5-43. (e) Bucherer, H. T.; Steiner, W. *J. Prakt. Chem.* **1934**, 140, 291-316.

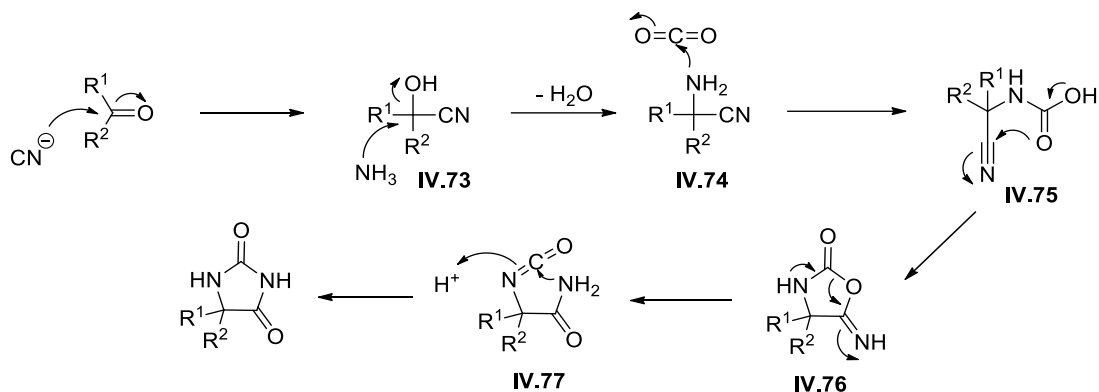


Schéma IV.40

Dans un premier temps, le KCN s'additionne sur le composé carbonyle pour former une cyanhydrine **IV.73**, ce qui est suivi d'une substitution nucléophile S_N2 par NH_3 pour former un aminonitrile **IV.74**. Ensuite, une addition nucléophile de ce dernier sur le CO_2 forme un acide cyanocarbamique **IV.75**, qui se cyclise en 5-amino-oxazolidin-2-one **IV.76**. Ce dernier intermédiaire subit alors un réarrangement en hydantoïne *via* par un intermédiaire isocyanate **IV.77**.

10.2) Formation du produit O-allylé

Dans le mécanisme que nous avons proposé pour cette réaction, la base déprotonne le NH de l'amide pour générer un amidure nucléophile. Elle peut cependant aussi être impliquée dans une réaction de transestérification pour former un nouvel alcoolate. Ce dernier peut ensuite attaquer le complexe π -allyle issu du carbonate d'allyle et de méthyle ce qui explique la formation du produit O-allylé (Schéma IV.41).

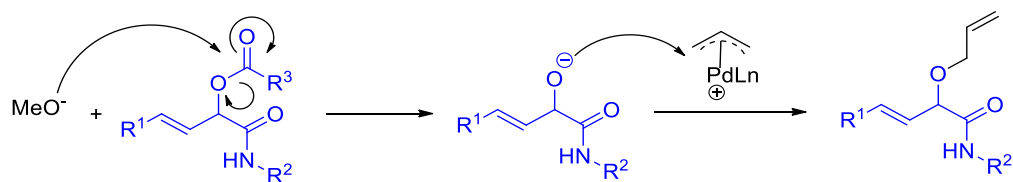
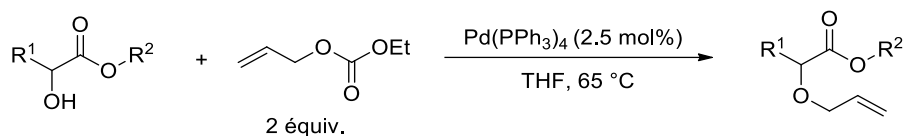


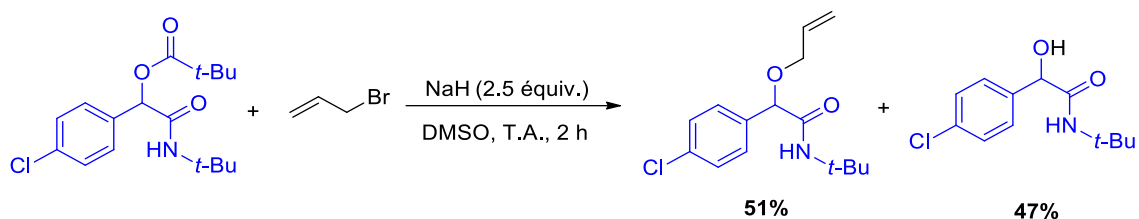
Schéma IV.41

Cette réaction conduit à des produits plus simples, le mécanisme proposé est compatible avec différentes O-allylations d' α -hydroxy esters déjà observées (Schéma IV.42).⁴⁰³

⁴⁰³ Schmidt, B.; Nave, S. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 531-537.



Au laboratoire, la formation de ce produit O-allylé a été également observée dans d'autres conditions, en travaillant avec du bromure d'allyle et des adduits de Passerini issus d'aldéhydes aromatiques en présence de NaH comme base, accompagnée par la formation de l'alcool (Schéma IV.43).



11. Application de cette réaction aux isocyanates

11.1) Présentation du projet

Après avoir déterminé le mécanisme de la réaction, nous avons pensé introduire des isocyanates à la place de l'allyle méthyle carbonate, dans le but qu'ils réagissent comme le dioxyde de carbone dans notre cascade développée afin d'accéder aux dérivés des hydantoïnes (Schéma IV.44).



L'objectif de ces essais est de piéger éventuellement ce composé π -allylique **B** issu de la déprotonation de l'amide (Schéma IV.45).

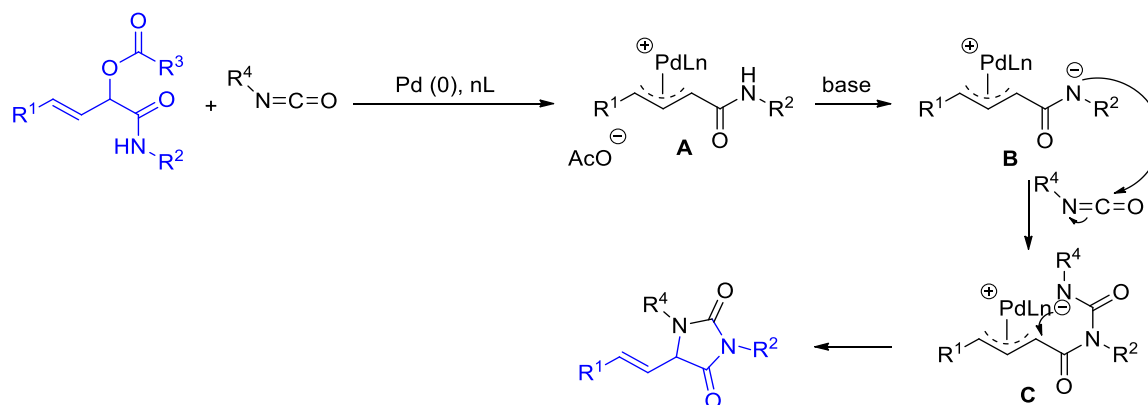


Schéma IV.45

11.2) Les essais réalisés

Le premier essai a été réalisé avec l'adduit de Passerini **III.22** issu du cinnamaldéhyde et du cyclohexyl isonitrile. Nous avons fait réagir ce dernier avec trois équivalents du para-chlorobenzyle isocyanate en présence de K_2CO_3 et du palladium (0) à 130 °C sous irradiation par des micro-ondes pendant 30 min (Schéma IV.46 (1)). Malheureusement, nous n'avons observé aucun nouveau produit majoritaire, les produits de départ se sont dégradés dans ces conditions. Ensuite, nous avons changé la base par le DBU en gardant toujours les mêmes autres réactifs (Schéma IV.46 (2)), et le même résultat a été obtenu. Enfin, nous avons pensé changer l'isocyanate en utilisant un alkyl isocyanate en présence de Cs_2CO_3 (Schéma IV.46 (3)). Mais nous n'avons pas observé aucune conversion.

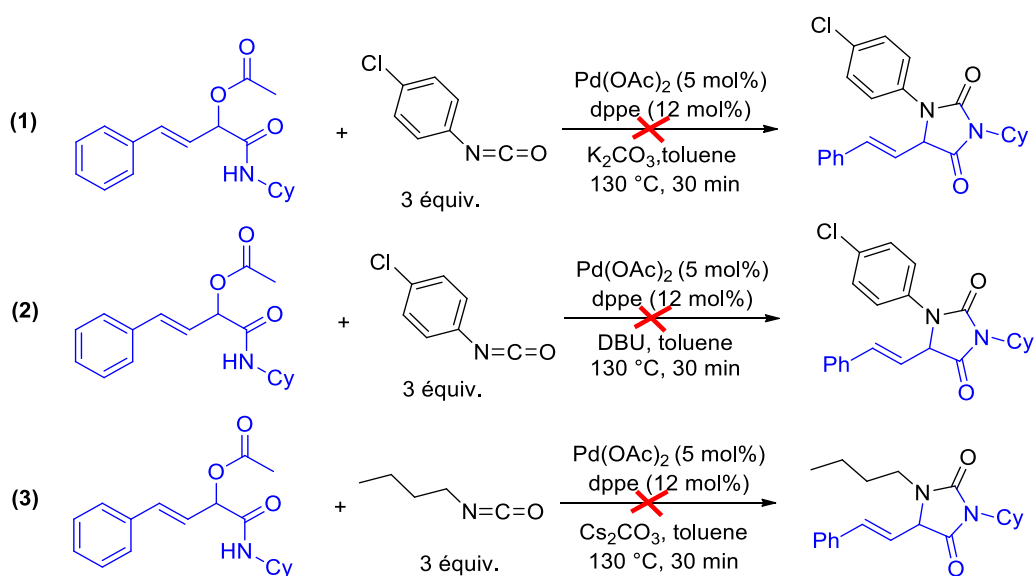


Schéma IV.46

Nous pensons que les conditions basiques choisies ne sont pas compatibles avec la réaction envisagée (comme observé dans les exemples d'allylation avec l'allyle acétate et la base) ; les fonctions ester des adduits de Passerini sont très sensibles aux milieux basiques et sont faciles à saponifier. Nous pensons revisiter cette réaction dans le futur en travaillant sur les carbonates allyliques issus des adduits de Passerini (Schéma IV.47).

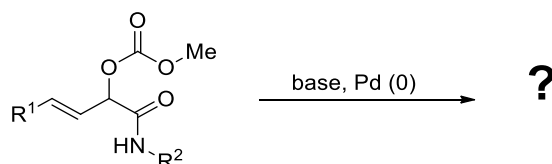


Schéma IV.47

Dans un deuxième temps, nous avons fait réagir l'oxazolidine-2,4-dione **IV.57**, issu de la cascade Passerini/Tsuji-Trost/Cyclisation déjà développée, avec l'isocyanate **IV.78** en présence du palladium (0) pour former des dérivés des hydantoïnes (Schéma IV.48). L'idée de cet essai est d'obtenir directement par addition oxydante de Pd (0) le complexe zwitterionique **IV.79** qui pourrait réagir avec l'isocyanate pour conduire au produit de cyclisation **IV.80**. Malheureusement, nous n'a pas observé la formation d'un nouveau produit, les produits de départ ont été dégradés.

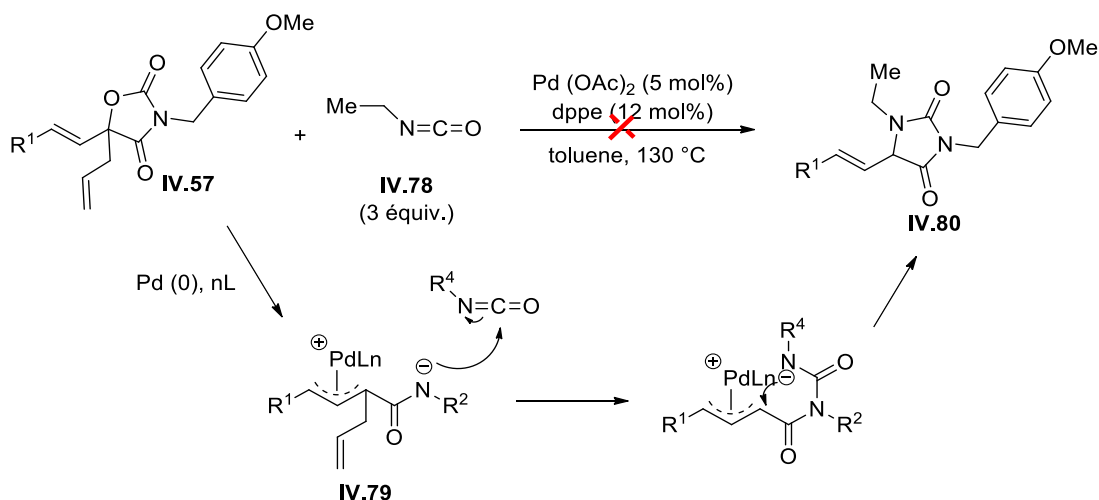


Schéma IV.48

VI. Conclusion

Dans le cadre de ces travaux de thèse, nous avons développé une nouvelle méthode efficace en faisant réagir les adduits de Passerini α,β -insaturés avec l'allyle méthyle carbonate en présence du palladium (0) *via* une cascade Tsuji-Trost/Cyclisation permettant d'accéder aux oxazolidine-2,4-diones (Schéma IV.49).

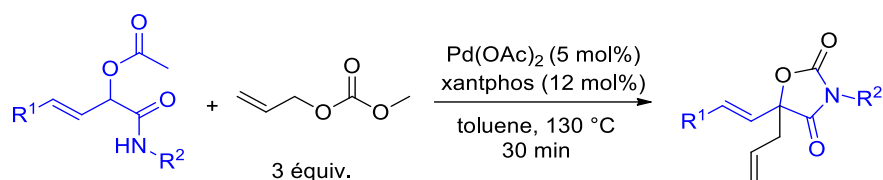


Schéma IV.49

Cette réaction fait intervenir un comportement très original de l'allyle méthyle carbonate dans une réaction de Tsuji-Trost. Le réactif apporte en effet aussi bien un résidu allyle qu'un groupe CO_2 au produit final. Au-delà de l'intérêt d'une nouvelle voie d'accès à des hétérocycles à haute valeur ajoutée dans le domaine pharmaceutique, cette étude apporte des éléments intéressants sur la chimie du palladium. Nous ne comprenons pas à l'heure actuelle le rôle du Xantphos dans la sélectivité observée ainsi que celui du Johnphos qui donne uniquement lieu à des réactions de O-allylation. Ces observations intéressantes nous ont amenés à poursuivre une étude plus complexe en collaboration avec l'équipe du Dr. Laurence Grimaud.

Conclusion Générale et Perspectives

Conclusion générale

Conclusion générale

Notre laboratoire s'intéresse depuis plusieurs années au développement de nouvelles réactions multicomposant impliquant des isonitriles ainsi qu'à la valorisation des adduits de couplage obtenus, *via* des transformations consécutives métallo-catalysées ou non, en vue de la préparation de composés organiques complexes ayant une forte valeur ajoutée.

Dans la première partie de ce manuscrit, nous avons développé une nouvelle voie de synthèse de dérivés d'indole *via* la cascade Passerini/Friedel-Crafts à partir des adduits de Passerini en présence d'une quantité catalytique d'acide de Lewis sous irradiation par des micro-ondes. Cette cascade permet d'obtenir des indolylacétamides diversément substitués, en changeant la nature de l'aldéhyde aromatique et de l'isonitrile, avec des rendements allant de 32 à 73% (Schéma 1). Nous avons observé que cette cascade est limitée aux aldéhydes aromatiques riches en électrons.

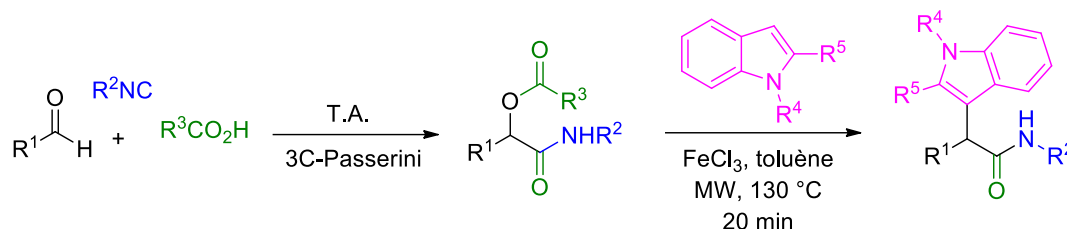


Schéma 1

Nous avons pu étendre cette séquence aux aldéhydes aromatiques α,β -insaturés. Les produits désirés ont cependant été obtenus avec des rendements faibles (Schéma 2).

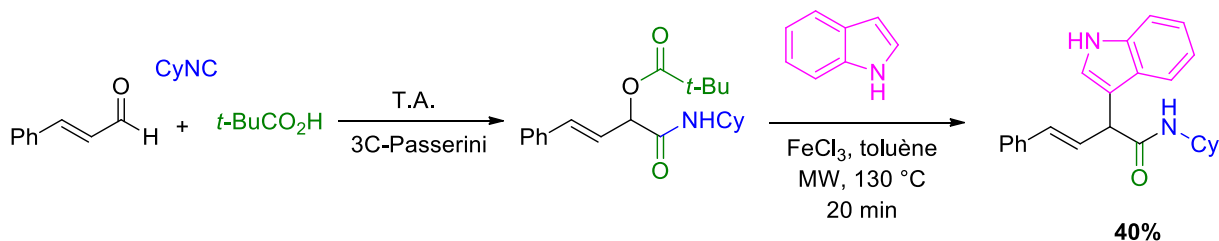


Schéma 2

Par ailleurs, nous avons rendu cette voie de synthèse des indolylacétamides encore plus efficace en développant une version monotope (Schéma 3).

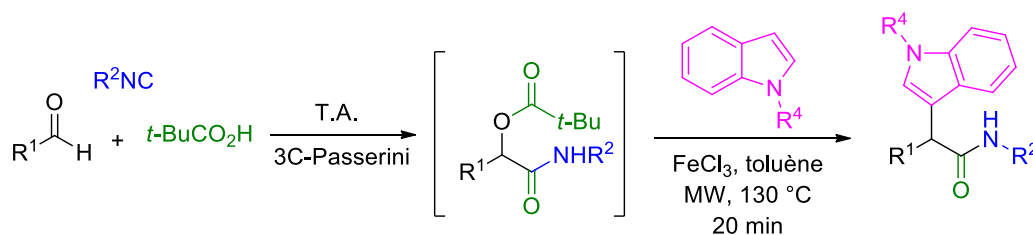


Schéma 3

Comme perspectives pour ce premier travail, nous pensons que les rendements faibles obtenus avec les aldéhydes aromatiques pauvres en électrons pouvaient être améliorés en appliquant les nouvelles conditions développées (utilisation de l'acide picolinique dans la réaction de Passerini et le triflate de cuivre comme acide de Lewis) (Schéma 4).

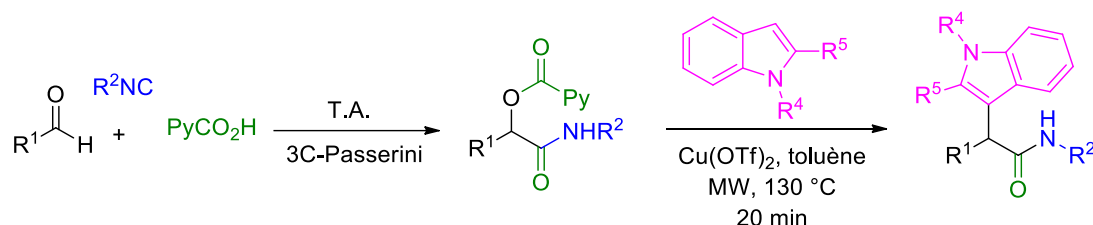


Schéma 4

De plus, différents nucléophiles autres que l'indole peuvent être envisagés dans ce couplage en appliquant ces nouvelles conditions, tels que les thiophénols, les alcools, etc. (Schéma 5).

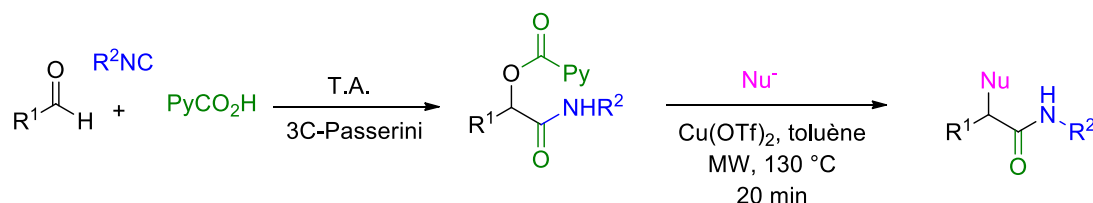


Schéma 5

Dans une deuxième partie, nous avons décrit la première *C*-allylation de type Tsuji-Trost des hydrazones *N*-monosubstituées permettant l'accès aux 4,5-dihydro pyrazoles *via* une cascade Tsuji-Trost/Cyclisation en faisant réagir des hydrazones avec les adduits de Passerini issus des aldéhydes α,β -insaturés en présence de palladium (0) et d'une base organique (Schéma 6).

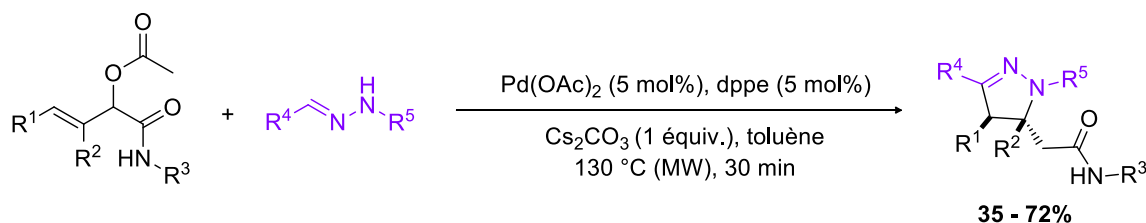
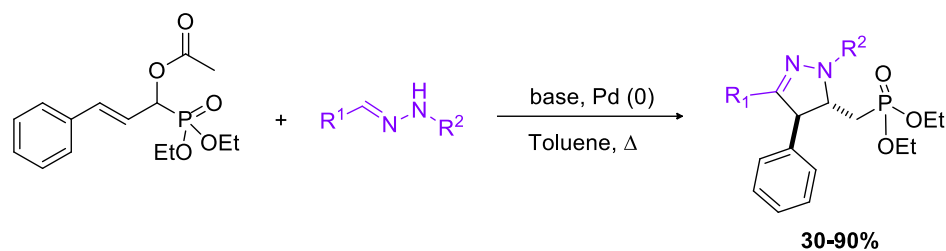


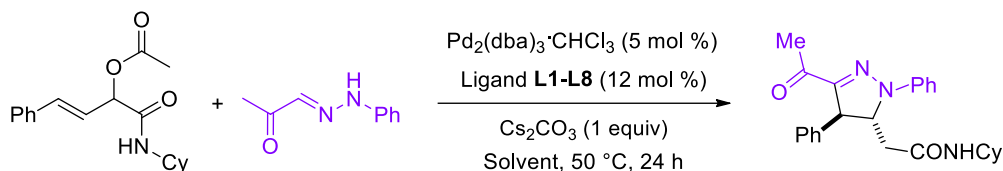
Schéma 6

Par ailleurs, il a également été possible d'engager les phosphonates dans cette cascade Tsuji-Trost/Cyclisation pour obtenir des phosphono 2-pyrazolines avec des bons rendements (Schéma 7).

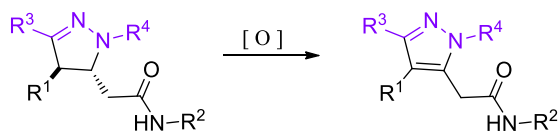
Conclusion générale



Par la suite, nous avons mis au point une version énantiosélective de cette réaction avec un adduit de Passerini et l'hydrazone comme substrats modèles en utilisant 5 mol % de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ et des ligands chiraux, permettant d'obtenir des 2-pyrazolines énantiosélectivement enrichies avec des rendements modestes à bons et des excès énantiomériques allant de 8% à 61% (Schéma 8).



Comme perspective pour ce travail, nous pensons que ces excès énantiomériques peuvent être améliorés en utilisant le rhodium à la place du palladium. Ainsi que l'oxydation des 2-pyrazolines peut être envisageable en présence d'un oxydant pour accéder aux noyaux pyrazoles diversement substitués (Schéma 9).



Par ailleurs, nous pensons aussi que cette cascade Tsuji-Trost/Passerini peut être réalisée avec les oximes comme nucléophiles en optimisant les conditions de ce couplage pour accéder aux dérivés de 4,5-dihydroisoxazoles (Schéma 10).

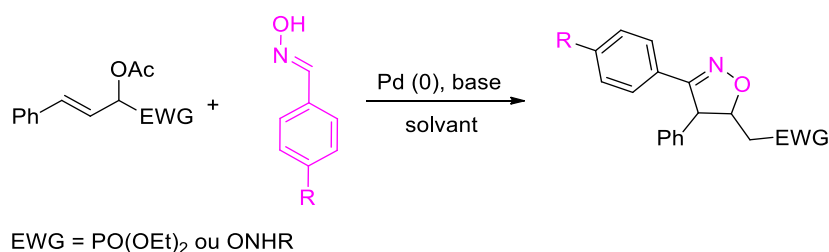


Schéma 10

Dans une troisième partie, nous avons développé une nouvelle méthode efficace en faisant réagir les adduits de Passerini issus des aldéhydes α,β -insaturés avec l'allyle méthyle carbonate en présence d'un complexe de palladium(0) *via* une cascade Tsuji-Trost/Cyclisation permettant d'accéder à des oxazolidine-2,4-diones (Schéma 11).

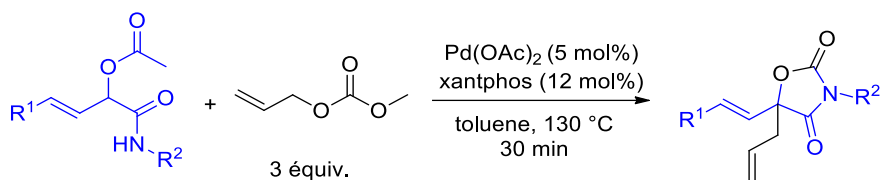


Schéma 11

Enfin, nous avons proposé un mécanisme pour cette réaction impliquant le dioxyde de carbone comme source de carbonate, qui est généré *in situ* à partir du carbonate d'allyle et de méthyle engagé dans la réaction.

Dans un deuxième temps, nous avons pensé introduire les isocyanates à la place du carbonate d'allyle et de méthyle, dans le but qu'ils réagissent comme le dioxyde de carbone dans notre cascade développée afin d'accéder à des hydantoïnes (Schéma 12). Malheureusement, ce couplage n'a pas eu lieu.

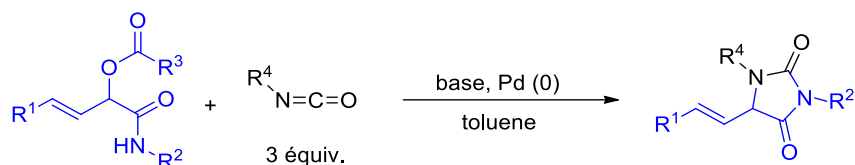


Schéma 12

Nous pensons que les conditions basiques choisies ne sont pas compatibles avec la transformation envisagée ; les fonctions esters des adduits de Passerini sont très sensibles aux milieux basiques et sont faciles à saponifier. Nous pensons revisiter cette réaction dans le futur en travaillant sur les carbonates allyliques issus des adduits de Passerini (Schéma 13).

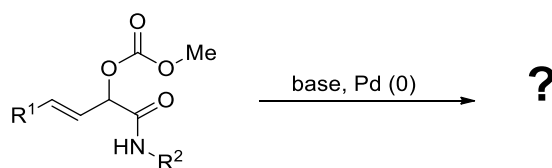


Schéma 13

Conclusion générale

Bibliographie

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. (a) Wender, P. A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1-2. (b) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210.
2. (a) Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 1133-1144. (b) Zhu, J.; Bienaymé, H., Eds. *Multicomponent Reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2005**. (c) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17-89.
3. Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27-51.
4. (a) Laurent, A.; Gerhardt, C. F. *Annal. Chim. Phys.* **1838**, *66*, 181. (b) Laurent, A.; Gerhardt, C. F. *Liebigs Ann. Chem.* **1838**, *28*, 265-269.
5. Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1-82.
6. (a) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 2962-2965. (b) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 447-450.
7. Mannich, C.; Krösche, W. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1912**, *250*, 647-667.
8. Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1917**, *111*, 762-768.
9. (a) Berge, H. DE-B 566,094, **1929**. (b) Bucherer, T.; Barsch, H. *J. Prakt. Chem.* **1934**, *140*, 151.
10. Lieke, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, *112*, 316.
11. (a) Gautier, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *142*, 289-294. (b) Gautier, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1869**, *146*, 119-124.
12. Hofmann, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *144*, 114-120.
13. (a) Rothe, W. *Pharmazie* **1950**, *5*, 190. (b) Chang, W. J.; Scheuer, P. J. *Topics in Current Chemistry*; Springer-Verlag-Berlin, 1993. *Revue récentes* : (a) Garson, M. J.; Simpson, J. S. *Nat. Prod. Rep.*, **2004**, *21*, 164-179. (b) Edenborough, M. S.; Herbert, R. B. *Nat. Prod. Rep.*, **1988**, *5*, 229-245.
14. Hofmann, A. W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *144*, 114.
15. Nef, I. U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1897**, *298*, 202.
16. (a) Weber, W.; Gokel, G. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *11*, 1637-1640. (b) Weber, W. P.; Gokel, G. W.; Ugi, I. *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 587.
17. (a) Hertler, W.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1221-1222. (b) Ugi, I.; Meyr, R. *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 702-703.
18. Ugi, I.; Fetzer, U.; Eholzer, U.; Knupfer, H.; Offermann, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 472.
19. Skorna, G.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 259-260.
20. Ugi, I.; Meyr, R. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 239-248.
21. Obrecht, R.; Hermann, R.; Ugi, I. *Synthesis* **1985**, 400-402.
22. (a) Mukaiyama, T.; Yokota, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1965**, *38*, 858-859. (b) Baldwin, J. E.; Bottaro, J. C.; Riordan, P. D.; Derome, A. E. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1982**, 942-943. (c) Baldwin, J. E.; Derome, A. E.; Riordan, P. D. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2989-2994.
23. Kitano, Y.; Manoda, T.; Miura, T.; Chiba, K.; Tada, M. *Synthesis* **2006**, 405-410.
24. (a) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Schiltz, A. *Synlett.* **2009**, 1401-1404. (b) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Schiltz, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5235-5237. (c) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Schiltz, A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3024-3026.
25. Okada, I.; Kitano, Y. *Synthesis* **2011**, 3997-4002.
26. Porcheddu, A.; Giacomelli, G.; Salaris, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2361.
27. Pirrung, M. C.; Ghorai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11772-11773.
28. Bienaymé, H. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 4255-4258.
29. Dömling, A.; Beck, B.; Fuchs, T.; Yazback, A. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 872-880.
30. Housseman, C.; Zhu, J. *Synlett* **2006**, *11*, 1777-1779.
31. (a) Schöllkopf, U.; Schröder, R., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1971**, *10*, 333. (b) Hoppe, D.; Schöllkopf, U. *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, *763*, 1-16.
32. Van Leusen, A.M.; Hoogenboom, B.E.; Siderius, H. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *23*, 2369-2372.
33. (a) Hoppe, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 789-804. (b) Schöllkopf, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, *16*, 339-348. (c) Schröder, R.; Schöllkopf, U.; Blume, E.; Hoppe, I. *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 533-546. (d)

- Schöllkopf, U.; Porsch, P.; Blume, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 7122. (e) Meyer, R.; Schöllkopf, U.; Böhme, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 1183-1193.
- 34.** (a) Leusen, A. M. V.; Siderius, H.; Hoogenboom, B. E.; Leusen, D. V. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 5337-5340. (b) Leusen, A. M. V.; Hoogenboom, B. E.; Houwing, H. A. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 711-713. (c) Leusen, A. M. V.; Weildeman, J.; Oldenziel, O. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1153-1159. (d) Leusen, A. M. V. *Synthesis* **1991**, 531-532.
- 35.** 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.
- 36.** Shaw, D. H.; Pritchard, H. *Can. J. Chem.* **1967**, *45*, 2749-2754.
- 37.** (a) Saegusa, T.; Kobayashi, S.; Ito, Y.; Yasuda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4182. (b) Saegusa, T.; Ito, Y.; Yasuda, N.; Hotaka, T. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 4238-4240.
- 38.** (a) Stork, G.; Sher, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6765. (b) Stork, G.; Sher, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 303.
- 39.** Stork, G.; Sher, P. M.; Chen, H.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6384-6385.
- 40.** Pour une revue récente : Boyarskiy, V. P.; Bokach, N. A.; Luzyanin, K. V.; Kukushkin, V. Y. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2698-2779.
- 41.** Periasamy, M. P.; Walborsky, H. M. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 611.
- 42.** Pour une revue récente : Vlaar, T.; Ruijter, E.; Maes, B. U.; Orru, R. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 7084-7097.
- 43.** Saluste, C. G.; Whitby, R. J.; Furber, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4156-4158.
- 44.** Baelen, G. V.; Kuijter, S.; Ryek, L.; Sergeev, S.; Janssen, E.; de Kanter, F. J. J.; Maes, B. U. W.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 15039-15044.
- 45.** Tyagi, V.; Khan, S.; Giri, A.; Gauniyal, H. M.; Sridhar, B.; Chauhan, P. M. S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3126-3129.
- 46.** Boissarie, P. J.; Hamilton, Z. E.; Lan, S.; Murphy, J. A.; Suckling, C. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6256-6259.
- 47.** Fukumoto, Y.; Hagihara, M.; Kinashi, F.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10014-10017.
- 48.** Groebke, K.; Weber, L.; Mehlin, F. *Synlett* **1998**, 661.
- 49.** Blackburn, C.; Guan, B.; Fleming, P.; Shiosaki, K.; Tsai, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3635.
- 50.** Bienaymé, H.; Bouzid, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2234.
- 51.** Atlan, V.; El Kaïm, L.; Buron, C. *Synlett*, **2000**, 489.
- 52.** Nair, V.; Rajesh, C.; Vinod, A.U.; Bindu, S.; Sreekanth, A.R.; Mathen, J.S.; Balagopal, L. *Acc. Chem. Res.*, **2003**, *36*, 899-907.
- 53.** (a) Oshita, M.; Yamashita, K.; Tobisu, M.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 761-766. (b) Chatani, N.; Oshita, M.; Tibisu, M.; Ishii, Y.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7812-7813.
- 54.** (a) Kühle, E.; Anders, B.; Klauke, E.; Tarnow, H.; Zumach, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 20-34. (b) Kühle, E.; Anders, B.; Zumach, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 649-665.
- 55.** El Kaim, L.; Grimaud, L.; Patil, P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1261-1263.
- 56.** Nef, J. U. *Justus Liebig Ann. Chem.* **1892**, *210*, 269.
- 57.** Ugi, I.; Fetzer, U. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 1116-1121.
- 58.** Chéron, N.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 10106-10112.
- 59.** Coffinier, D.; El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Org. Lett.*, 2009, *11*, 1825-1827.
- 60.** (a) Li, X. C.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5446. (b) Jones, G. O.; Li, X. C.; Hayden, A. E.; Houk, K. N.; Danishefsky, S. J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4093. (c) Li, X. C.; Yuan, Y.; Berkowitz, W. F.; Todaro, L. J.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13222. (d) Li, X. C.; Yuan, Y.; Kan, C.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13225. (e) Basso, A.; Banfi, L.; Galatini, A.; Guanti, G.; Rastrelli, F.; Riva, R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4068-4071.
- 61.** (a) Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386. (b) Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267.
- 62.** Chéron, N.; Ramozzi, R.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1361-1366.
- 63.** Faggi, C.; Garca-Valverde, M.; Marcaccini, S.; Menchi, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 788-791.
- 64.** (a) Hanush-Compa, C.; Ugi, I. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2725-2728. (b) Short, K. M.; Mjalli, A. M. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 359-362.
- 65.** Dömling, A.; Starnecker, M.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2238-2239.

66. Maison, W.; Lützen, A.; Kosten, M.; Schlemminger, I.; Westerhoff, O.; Saak, W.; Martens, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1867-1871.
67. Gedey, S.; Van der Eycken, J.; Fülöp, F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1967-1969.
68. (a) Janvier, P.; Sun, X.; Bienaymé, H.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2560-2567. (b) Bonne, D.; Dekhane, M.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 2485-2488.
69. Sun, X.; Janvier, P.; Zhao, G.; Bienaymé, H.; Zhu, J. *J. Org. Lett.* **2001**, *3*, 877.
70. Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2574.
71. Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8935.
72. Lindhorst, T.; Bock, H.; Ugi, I. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7411.
73. Ugi, I.; Steinbrücker, C. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2802-2814.
74. Giovenzana, G.; Tron, G.; Paola, D. D.; Menegotto, I.; Pirali, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *118*, 1099-1102.
75. (a) Floyd, C. D.; Harnett, L. A.; Miller, A.; Patel, S.; Saroglou, L.; Whittaker, M. *Synlett* **1998**, 637-653. (b) Kazmaier, U.; Hebach, C. *Synlett* **2003**, 1591-1594. (c) Pick, R.; Bauer, M.; Kazmaier, U.; Hebach, C. *Synlett* **2005**, 757-760. (d) Thompson, M. J.; Chen, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7084-7093.
76. El Kaïm, L.; Gizzi, M.; Grimaud, L. *Synlett*, **2010**, 1771-1774.
77. (a) Ugi, I.; Bodesheim, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *666*, 61-64. (b) Zinner, G.; Kliegel, W. *Arch. Pharm.* **1966**, *299*, 746-756. (c) Zinner, G.; Bock, W. *Arch. Pharm.* **1973**, *306*, 94-96. (d) Krasavin, M.; Bushkova, E.; Parchinsky, V.; Shumsky, A. *Synthesis* **2010**, 933-942.
78. Ugi, I. *Isonitrile Chemistry*; Academic Press, New York - London, 1971; Vol. 20.
79. (a) Dos Santos, A.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Ronsseray, C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1310-1314. (c) Failli, A.; Nelson, V.; Immer, H.; Götz, M. *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 2769-2775. (c) Zinner, G.; Bock, W. *Arch. Pharm.* **1971**, *304*, 933-943. (b) Zinner, G.; Kliegel, W. *Arch. Pharm.* **1966**, *299*, 746-756. (b) Ugi, I.; Bodesheim, F. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *666*, 61-64.
80. Zychlinski, S.; Ugi, I. *Heterocycles* **1998**, *49*, 29-32.
81. Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *1*, 8-20.
82. (a) Opitz, G.; Mer, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *652*, 163-175. (b) Mcfarland, J. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2179-2181. (c) Kreutzkamp, N.; Lämmerhirt, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 372-373. (d) Weber, L. *Drug Disc. Today* **1998**, *3*, 379-385.
83. Ugi, I.; Rosendahl, F.; Bodesheim, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *666*, 54-61.
84. (a) Ugi, I. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 639. (b) Ugi, I.; Steinbrücker, C. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 734-742. (c) Opitz, G.; Griesinger, A.; Schubert, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *665*, 91-101. (d) Neidlein, R. *Arch. Pharm.* **1965**, *298*, 491-497. (e) Bienaymé, H.; Bouzid, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2735-2738. (f) Nixey, T.; Kelly, M.; Semin, D.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3681. (g) Achatz, S.; Dömling, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 6360.
85. Marcos, C. F.; Marcaccini, S.; Menchi, G.; Pepino, R.; Torroba, T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 149.
86. (a) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7961. (b) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Gizolme, M.; Oble, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4019. (c) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Gizolme, M.; Oble, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4169. Revue récente : El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *35*, 7749-7762.
87. Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R.; Torroba, T. *Heterocycles* **1999**, *50*, 463-467.
88. Marcaccini, S.; Pepino, R.; Pozo, M. C.; Basurto, S.; García-Valverde, M.; Torroba, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3999-4001.
89. El Kaïm, L.; Gageat, M.; Gaultier, L.; Grimaud, L. *Synlett* **2007**, *3*, 500-502.
90. (a) Liu, H.; Dömling, A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6895-6898. (b) Wang, W.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 770-772. (c) Sinha, M. K.; Khoury, K.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Chem.—Eur. J.* **2013**, *19*, 8048-8052.
91. Znabet, A.; Zonneveld, J.; Janssen, E.; de Kanter, F.J.J.; Helliwell, M.; Turner, N.J.; Ruijter, E.; Orru, R.V.A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7706-7708.
92. Beck, B.; Picard, A.; Herdtweck, E. Dömling, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 39-42.
93. Hulme, C.; Cherrier, M.-P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5295-5299.
94. Tempest, P.; Ma, V.; Thomas, S.; Hua, Z.; Kelly, M. G.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4959-4962.
95. Nixey, T.; Tempest, P.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1637-1639.
96. Hulme, C.; Ma, L.; Romano, J.; Morrisette, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7925-7928.

97. Hulme, C.; Peng, J.; Louridas, B.; Menard, P.; Krolikowski, P.; Kumar, N. V. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8047-8050.
98. Wright, D. L.; Robotham, C. V.; Aboud, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 943-946.
99. (a) Paulvannan, K.; Jacobs, J.W. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7433-7440. (b) Paulvannan, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1851-1854.
100. Paulvannan, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1207-1214.
101. Akritopoulou-Zanze, I.; Gracias, V.; Djuric, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8439-8441.
102. Akritopoulou-Zanze, I.; Whitehead, A.; Waters, J.; Henry, R.; Djuric, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1299-1302.
103. Xiang, Z.; Luo, T.; Lu, K.; Cui, J.; Shi, X.; Fathi, R.; Chen, J.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3155-3158.
104. Gracias, V.; Moore, J. D.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 417-420.
105. Mori, K.; Rikimaru, K.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3095.
106. Endo, A.; Yanagisawa, A.; Abe, M.; Tohma, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6552-6554.
107. Dos Santos, A.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Ramozzi, R. *Synlett*, **2012**, 438-442.
108. (a) Banfi, L.; Basso, A.; Guanti, G.; Riva, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7655. (b) Beck, B.; Larbig, G.; Mejat, B.; Magnin-Lachaux, M.; Picard, A.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1047. (c) Hebach, C.; Kazmaier, U. *Chem. Commun.* **2003**, 596. (f) Piseopio, A. D.; Miller, J. F.; Koch, K. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8189. (d) Oikawa, M.; Naito, S.; Sasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4763.
109. Lee, D.; Sello, J. K.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 709. (f) Piseopio, A. D.; Miller, J. F.; Koch, K. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8189.
110. Ribelin, T. P.; Judd, A. S.; Akritopoulou-Zanze, I.; Henry, R. F.; Cross, J. L.; Whittern, D. N.; Djuric, S. W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5119-5122.
111. (a) Cuny, G.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4774-4777. (b) Cuny, G.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14475-14484. (c) Salcedo, A.; Neuville, L.; Rondot, C.; Retailleau, P.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 857-860.
112. Salcedo, A.; Neuville, L.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3600-3603.
113. Erb, W.; Neuville, L.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3109-3115.
114. (a) Passerini, M.; Simone, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126-129. (b) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 181-189. (c) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1922**, *52*, 432-435. Revues récentes : (a) Banfi, L.; Riva, R. *Org. React.* **2005**, *65*, 1-140. (b) Kazemizadeh, A. R.; Ramazani, A. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 418-450.
115. Ugi, I.; Meyr, R. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2229-2233.
116. Maeda, S.; Komagawa, S.; Uchiyama, M.; Morokuma, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 644-649.
117. (a) Mumm, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 886-893. (b) Mumm, O.; Hesse, H.; Volquartz, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1915**, *48*, 379-391.
118. Bousquet, T.; Jida, M.; Soueidan, M.; Deprez-Poulain, R.; Agbossou-Niedercorn, F.; Pelinski, L. *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 306-308.
119. Hagedorn, I.; Eholzer, U. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 936.
120. Carofiglio, T.; Floriani, C.; Chiesi-Villa, A.; Guastini, C. *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 4417. Carofiglio, T.; Floriani, C.; Chiesi-Villa, A.; Rizzoli, C. *Organometallics* **1991**, *10*, 1659. Carofiglio, T.; Cozzi, P.G.; Floriani, C.; Chiesi-Villa, A.; Rizzoli, C. *Organometallics* **1993**, *12*, 2726.
121. Kobayashi, K.; Matoba, T.; Susubu, I.; Takashi, M.; Morikawa, O.; Konishi, H. *Chem. Lett.* **1998**, 551.
122. (a) Saegusa, T.; Takaishi, N.; Fujii, H. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 3795. (b) Kabbe, H.J. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 1404. (c) Saegusa, T.; Takaishi, N.; Fujii, H. *Polymer Lett.* **1967**, *5*, 779.
123. (a) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1924**, *54*, 529. (b) Müller, E.; Zeeh, B. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1966**, *696*, 72. (c) Müller, E.; Zeeh, B. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *715*, 47. (d) McFarland, J.W. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2179.
124. Ugi, I.; Meyr, R. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2229. Hagedorn, I.; Eholzer, U. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 936.
125. Barrett, A.G.M.; Barton, D.H.R.; Falck, J.R.; Papaioannou, D.; Widdowson, D.A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1979**, 652.
126. Mukaiyama, T.; Watanabe, K.; Shiono, M. *Chem. Lett.* **1974**, 1457.
127. Ngouansavanh, T.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 3495.
128. Kern, O.T.; Motherwell, W.B. *Chem. Comm.* **2003**, 2988. Kern, O.T.; Motherwell, W.B. *Chem. Comm.* **2005**, 1787.
129. Neidlein, R. *Naturforsch* **1964**, *19*, 1159.

- 130.** (a) Ugi, I.; Rosendahl, F.K. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2233. (b) El Gomati, T.; Firl, J.; Ugi, I. *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 1603.
- 131.** (a) Falck, J.R.; Manna, S. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 619. (b) Passerini, M.; Ragni, G. *Gazz. Chim. Ital.* **1931**, *61*, 964. (c) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1923**, *53*, 331.
- 132.** Leon, F.; Rivera, D.G.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 1762-1767.
- 133.** (a) Frey, R.; Galbraith, S.G.; Guelfi, S.; Lamberth, C.; Zeller, M. *Synlett* **2003**, 1536. (b) Andreana, P.; Liu, C.C.; Schreiber, S.L. *Org. Lett.* **2004**, *5*, 4231.
- 1364.** (a) Denmark, S.; Fan, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7825. (b) Denmark, S.; Fan, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9667.
- 135.** Kusebauch, U.; Beck, B.; Messer, K.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4021-4024.
- 136.** Andreana P. R.; Liu, C. C.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4231-4233.
- 137.** Wang, S.-X.; Wang, M.-X.; Wang, D.-X.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, *47*, 388.
- 138.** Zhang, J.; Lin, S.-X.; Cheng, D.-J.; Liu, X.-Y.; Tan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14039-14042.
- 139.** Paravidino, M.; Scheffelaar, R.; Schmitz, R.F.; de Kanter, F.J.J.; Groen, M.B.; Ruijter, E.; Orru, R.V.A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10239-10242.
- 140.** (a) Sebti, S.; Foucaud, A. *Synthesis*, **1983**, 546-549. (b) Sebti, S.; Foucaud A. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 3223-3228.
- 141.** Banfi, L.; Guanti, G.; Riva, R. *Chem. Commun.* **2000**, 2000, 985.
- 142.** Owens, T. D.; Araldi, G. L.; Nutt, R. F.; Semple, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6271.
- 143.** Semple, J. E.; Owens, T. D.; Nguyen, K.; Levy, O. E. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2769-2772.
- 144.** (a) Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1107-1108. (b) Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *J. Chem. Res. (S)* **1991**, 320-321. (c) Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R.; Polo, C.; Torroba, T. *Org. Prep. Proc. Int.* **1992**, *24*, 188-191.
- 145.** Marcaccini, S.; Pepino, R.; Marcos, C. F.; Polo, C.; Torroba, T. *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, *37*, 1501-1503.
- 146.** Beck, B.; Magnin-Lachaux, M.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2875-2878.
- 147.** Wright, D. L.; Robotham, C. V.; Aboud, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 943-946.
- 148.** Beck, B.; Larbig, G.; Mejat, B.; Magnin-Lachaux, M.; Picard, A.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1047.
- 149.** Yehia, N. a. M.; Antuch, W.; Beck, B.; Hess, S.; Schauer-Vukasinovic, V.; Almstetter, M.; Furer, P.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3121.
- 150.** Kreye, O.; Westermann, B.; Wessjohann, L.A. *Synlett*, **2007**, 3188-3192.
- 151.** He, P.; Wu, J.; Nie, Y.-B.; Ding, M.-W. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8563-8570.
- 152.** (a) Wang, L.; Ren, Z. L.; Ding, M. W. *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 641-646. (b) Wang, L.; Guan, Z. R.; Ding, M. W. *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 2413-2420.
- 153.** Yu, H.; Gai, T.; Sun, W.L.; Zhang, M.S. *Chin. Chem. Lett.*, **2011**, *22*, 379-381.
- 154.** Dos Santos, A.; El Kaïm, L. *Synlett.*, **2014**, *25*, 1901-1903.
- 155.** Ben Abdesslem, A.; Abderrahim, R.; El Kaïm, L. *Synlett.*, **2015**, *26*, 2537-2540
- 156.** (a) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126. Pour des revues, voir: (b) Banfi, L.; Riva, R. *Org. React. (N. Y.)* **2005**, *65*, 1. (c) Kazemizadeh, A. R.; Ramazani, A. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 418.
- 157.** Pour des revues, voir: (a) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168. (b) Bienaymé, H.; Hulme, C.; Odon, G.; Schmitt, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321. (c) Dömling, A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 306. (d) Ugi, I.; Werner, B.; Dömling, A. *Molecules* **2003**, *8*, 53. (e) *Multicomponent Reactions*; Zhu, J.; Bienaymé, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**. (f) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17. (g) Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234. (h) *Isocyanide Chemistry: Applications in Synthesis and Material Science*; Nenajdenko, V. G., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2012**. (i) *Multicomponent Reactions in Organic Synthesis*; Zhu, J.; Wang, Q.; Wang, M.-X., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2014**.
- 158.** (a) Neo, A. G.; Delgado, J.; Polo, C.; Marcaccini, S.; Marcos, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 23. (b) Neo, A. G.; Carrillo, R. M.; Delgado, J.; Marcaccini, S.; Marcos, C. F. *Mol. Divers.* **2011**, *15*, 529. (c) Yu, H.; Gai, T.; Sun, W. L.; Zhang, M. S. *Chin. Chem. Lett.* **2011**, *22*, 379. (d) Dos Santos, A.; El Kaïm, L. *Synlett* **2014**, *25*, 1901. (e) Neo, A. G.; Lopez-Garcia, L.; Marcos, C. F. *RCS Adv.* **2014**, *4*, 40044.
- 159.** Cordier, M.; Dos Santos, A.; El Kaïm, L.; Narboni, N. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6411.
- 160.** Garnick, R.; Levery, S.; Quesne, P. W. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1226-1229 et references citées.
- 161.** Dujardin, G.; Poirier, J. M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, *131*, 900-909.

162. Shulgin, A.; Shulgin, A. *Tryptamines I Have Known And Loved, The Continuation*, Transform Press Ed., 1997.
163. Van Order, R. V.; Lindwall, H. G. *Chem. Rev.* **1942**, *30*, 69-96.
164. Hart, F. D.; Boardman, P. L. *Br. Med. J.* **1963**, *2*, 965-970.
165. Boriskin, Y. S.; Leneva, I. A.; Pecheur, E. I.; Polyak, S. J. Arbidol: a broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion, *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 997-1005.
166. Romero, D. L.; Olmsted, R. A.; Poel, T. J.; Morge, R. A.; Biles, C.; Keiser, B. J.; Kopta, L. A.; Friis, J. M.; Hosley, J. D.; Stefanski, K. J.; Wishka, D. G.; Evans, D. B.; Morris, J.; Stehle, R. G.; Sharma, S. K.; Yagi, Y.; Voorman, R. L.; Adams, W. J.; Tarpley, W. G.; Thomas, R. C.; Targeting delavirdine/atevirdine resistant HIV-1: identification of (alkylamino)piperidine-containing bis(heteroaryl)piperazines as broad spectrum HIV-1 reverse transcriptase inhibitors, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3769-3789.
167. Zhang, M.-Z.; Chen, Q.; Yang, G.-F. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *89*, 421-441.
168. (a) Fischer, E.; Hess, O. *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 559. (b) Fisher, E.; Kuzel, H. *Chem. Ber.* **1883**, *16*, 2239-2241.
169. Miller, F. M.; Schinske, W. N. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3384-3388.
170. (a) Smith, A. B.; Kürti, L.; Davulcu, A. H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2167-2170. (b) Smith, A. B.; Krti, L.; Davulcu, A. H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1665-1668. (c) Chen, C.-Y.; Senanayake, C. H.; Bill, T. J.; Larsen, R. D.; Verhoeven, R. T.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3738-3741.
171. Baudin, J. B.; Julia, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 837-840.
172. Bartholi, G.; Palmieri, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2129-2132; Bartholi, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R.; Palmieri, G.; Marcantoni, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, *1*, 2757-2761; Dobbs, A. P.; Voyle, M.; Whitall, N. *Synlett* **1999**, 1594-596; Dalpozzo, R.; Bartholi, G. *Curr. Org. Chem* **2005**, *9*, 163-178.
173. Reissert, A. *Ber.* **1909**, *41*, 3921-3931.
174. Houlihan, W. J.; Parrino, V. A.; Uike, Y. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4511-4515.
175. Kinugawa, M.; Arai, H.; Nishikawa, H.; Sakaguchi, A.; Ogasa, T.; Tomioka, S.; Kasai, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2677-2678.
176. Kizil, M.; Lampard, C.; Murphy, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2511-2514.
177. C. Valdès, J. Barluenga, in *Mod. Heterocycl. Chem.*, **2011**, 377-382.
178. Livre 'The Chemistry of Indoles', Par Richard Sundberg, 1970, *18*, 3.
179. Reinecke, M. G.; Sebastian, J. F.; Johnson Jr., H. W.; Pyun, C. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3066-3068.
180. (a) Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, PR215. (b) Bandini, M.; Eichholzer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608.
181. Sundberg, R. J. *Top. Heterocycl. Chem.* **2010**, *26*, 47-116.
182. Goverdhan, G.; Reddy, A. R.; Sampath, A.; Srinivas, K.; Himabindu, V.; Reddy, G. M. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 67-72.
183. Milcent, R. *Chimie Organique Hétérocyclique*, EDP Sciences, **2003**, p. 354-374.
184. Wang, Y.-Q.; Song, J.; Hong, R.; Li, H.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8156-8157.
185. An, L.; Zhang, L.; Zou, J. *Chin. J. Chem.* **2009**, *27*, 2223-2228.
186. Yadav, J. S.; Abraham, S.; Reddy, B. V. S.; Sabitha, G. *Synthesis* **2001**, 2165-2169.
187. Hosseini-Sarvari, M.; Parhizgar, G. *Green Chem. Lett. Rev.* **2012**, *05*, 439-449.
188. Wang, M.; Sun, S.; Liang, D.; Liu, B.; Dong, Y.; Liu, Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2466-2473.
189. Friedel, C.; Crafts, J. M. *J. Chem. Soc.* **1877**, *32*, 725-791. doi : 10.1039/JS8773200725.
190. Calloway, N. O. *Chem. Rev.* **1935**, *17*, 345. Voir aussi Réf. 122.
191. (a) Baran P. S.; Maimone T. J.; Richter J. M. *Nature* **2007**, *446*, 404-408. (b) Tayu, M.; Higuchi, K.; Inaba, M.; Kawasaki, T. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 496-502. (c) Zhang, B.; Wee, A. G. H. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4597-4608 (d) Richter, J. M.; Whitefield, B. W.; Maimone, T. J.; Lin D. W.; Pilar Castroviejo, M.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12857-12869.
192. Lai, P. S.; Dubland, J. A.; Sarwar, M. G.; Chudzinski, M. G.; Taylor, M. S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7586-7592.
193. Fraile, J. M.; Le Jeune, K.; Mayoral, J. A.; Ravasio, N.; Zaccheria, F. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4327-4332.
194. Qian, Y.; Jing, C.; Zhai, C.; Hu, W. H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 301-307.

195. Chen, L.; Zhou, J. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 2510-2515.
196. Malkov, A. V.; Davis, S. L.; Baxendale, I. R.; Mitchell, W. L.; Kočovský, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2751.
197. Bandini, M.; Melloni, A.; Umani-Ronchi, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3199.
198. Liu, Z.; Liu, L.; Shafiq, Z.; Wu, Y. C.; Wang, D.; Chen, Y. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3963-3967.
199. Liu, W. B.; He, H.; Dai, L. X.; You, S. L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1815-1818.
200. Ho, C. Y.; Roy, S.; Chen, Y. M.; Chen, K. *J. Chin. Chem. Soc.* **2012**, *59*, 940-946.
201. Subba Reddy, B. V.; Bramha Reddy, B.; Raghavendra Rao, K. V.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2500-2503.
202. Gerencser, J.; Dorman, G.; Darvas, F. *QSAR Comb. Sci.* **2006**, *25*, 439.
203. (a) Oikawa, Y.; Hirasawa, H.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *20*, 1759. (b) Oikawa, Y.; Hirasawa, H.; Yonemitsu, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 3092.
204. Oikawa, Y.; Tanaka, M.; Hirasawa, H.; Yonemitsu, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 1606.
205. Gerard, S.; Renzetti, A.; Lefevre, B.; Fontana, A.; de Maria, P.; Sapi, J. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3065.
206. Shanthi, G.; Perumal, P. T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6785.
207. Shanthi, G.; Perumal, P. T.; Rao, U.; Sehgal, P. K. *Indian J. Chem.* **2009**, *48B*, 1319.
208. Qu, Y.; Ke, F.; Zhou, L.; Li, Z.; Xiang, H.; Wuab, D.; Zhou, X. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3912.
209. Chen, W.; Cai, Y.; Fu, X.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4910.
210. Adamo, M. F. A.; Konda, V. R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 303.
211. Shiri, M.; Zolfigol, M. A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 587.
212. Shirakawa, S.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4939.
213. Olyaei, A.; Shams, B.; Sadeghpour, M.; Gesmati, F.; Razaziane, Z. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6086.
214. Desimoni, G.; Fatta, G.; Mella, M.; Toscanini, M.; Boiocchi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 2627.
215. Shang, H.; Hao, F.Y.; Pan, L.; Chen, H.; Cheng, M.S. *Heterocycles*, **2011**, *83*, 1757-1769.
216. Zhu, S.; Rueping, M. *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 11960-11962.
217. Huo, C.; Wang, C.; Sun, C.; Jia, X.; Wang, X.; Chang, W.; Wu, M. *Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1911-1916.
218. Huo, C.; Wang, C.; Wu, M.; Jia, X.; Xie, H.; Yuang, Y. *Synth. Catal.* **2014**, *356*, 411-415.
219. Zhan, Z.; Li, R.; Zheng, Y.; Zhou, Y.; Hai, L.; Wu, Y. *Synlett.*, **2015**, *26*, 2261-2266.
220. Zheng, Y.; Li, R.; Zhan, Z.; Zhou, Y.; Hai, L.; Wu, Y. *Chin. Chem. Lett.*, **2016**, *27*, 41-46.
221. Passerini, M.; Simone, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126-129; Passerini, M. R., *Gazz. Chim. Ital.* **1931**, *61*, 964-969; Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1922**, *52*, 432-435; Banfi, L.; Riva, R., *The Passerini Reaction*. John Wiley & Sons, Inc.: **2005**, *65*, 1-140.
222. Liu, Z.; Liu, L.; Shafiq, Z.; Wang, D.; Chen, Y.-J.; *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 256-260.
223. Kim, S.; Yoon, J.-Y. In *Science of Synthesis*; Padwa, A., Ed.; Georg Thieme: Stuttgart, Germany, New York, **2004**, 27.
224. (a) Fischer, E.; Jourdan, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1883**, *16*, 2241. (b) B. Robinson, *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 373-401.
225. Knorr, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2597.
226. Alington, R. M.; Baldwin, J. E.; Bottaro, J. C.; Perry, M. W. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1040.
227. (a) Ried, W.; Keil, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, *605*, 167. (b) El Kaïm, L.; Gautier, L.; Grimaud, L.; Harwood, L. M.; Michaut, V. *Green Chem.* **2003**, *5*, 477.
228. (a) Atlan, V.; Bienaymé, H.; El Kaïm, L.; Majee, A. *Chem. Commun.* **2000**, 1585. (b) Baille, V.; El Kaïm, L.; Michaut, V. *Synthetic Communication*, **2004**, *34*, 109-118.
229. El Mamouni, E. H.; Cattoen, M.; Cordier, M.; Cossy, J.; Arseniyadis, S.; Iitki, H.; El Kaïm, L. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 14490-14493.
230. Cui, X.; Vlahakis, J. Z.; Crandall, I. E.; Szarek, W. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 1927-1947.
231. R. R. Phillips *Organic Reactions*, ed. R. Adams, John Wiley & Sons **1959**, *10*, 144-178.
232. Voir la revue: The SAMP/RAMP-hydrazone methodology in asymmetric synthesis. Job, A.; Janeck, C. F.; Bettray, W.; Peters, R.; Enders, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253-2329.
233. Denmark, S. E.; Weber, T.; Piotrowski, D. W. *J. Amer. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2224-2225.
234. Enders, D.; Tiebes, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, *2*, 173-178.
235. Enders, D.; Chelain, E.; Raabe, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, *134*, 299-306.
236. Ogawa, C.; Sugiura, M.; Kobayashi, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5359-5364.

237. (a) El Khadem, H.; El-Shafei, Z. M.; Mohammed-Ali, M. M. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1565. (b) Sharma, S. D.; Pandhi, S. B. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2196.
238. Brehme, R. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 731-736.
239. Ried, W.; Keil, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1958**, *616*, 108-124.
240. Brehme, R. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1131-1134.
241. Brehme, R. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 1159-1163.
242. Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Ohara, S.; Yokoyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 129-135.
243. Lassaletta, J.-M.; Fernandez, R.; Martin-Zemora, E.; Diez, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7002-7003.
244. Enders, D.; Lassaletta, J.-M.; Fernandez, R.; Vazquez, J.; Prieto, A. *Chem. Comm.* **2002**, 498-499.
245. Fernandez, R.; Gasch, C.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 471.
246. Lassaletta, J.-M.; Fernandez, R.; Martin-Zemora, E.; Pareje, C. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 5201-5207.
247. Enders, D.; Fey, P.; Kipphardt, H. *Org. Synth.* **1987**, *65*, 173-182.
248. Ried, W.; Gick, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *581*, 29.
249. Ried, W.; Keil, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, *605*, 167; Ried, W.; Keil, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1958**, *616*, 108.
250. Atlan, V.; Bienaymé, H.; El Kaïm, L.; Majee, A. *Chem. Commun.* **2000**, 1585.
251. Atlan, V.; Buron, C.; El Kaïm, L. *Synlett* **2000**, 489.
252. El Kaïm, L.; Gautier, L.; Grimaud, L.; Harwood, L. M.; Michaut, V. *Green Chemistry* **2003**, *5*, 477.
253. Consiglio, G.; Robert, M.; Waymouth, M. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 257-276.
254. Frost, C.G.; Howarth, J.; Williams, J.M.J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1089-1122.
255. Trost, B.M.; Van Vranken, D.L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-422.
256. Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *49*, 4387-4388.
257. Atkins, K.E.; Walker, W.E.; Manyk, R.M. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3821-3824.
258. Trost, B.M.; Strege, P.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 1649.
259. Shimizu, I.; Yamada, T.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3199.
260. Yamamoto, Y.; Akimoto, M.; Saito, O.; Yamamoto A. *Organometallics* **1986**, *5*, 1559.
261. Kurosawa H. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *334*, 243.
262. (a) Amatore, C.; Jutand, A.; Meyer, G.; Mottier, L. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 466. (b) Amatore, C.; Gamez, S.; Jutand, A. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1273. (c) Amatore, C.; Gamez, S.; Jutand, A.; Meyer, G.; Mottier, L. *Electrochimica Acta* **2001**, *46*, 3237. (d) Agenet, N.; Amatore, C.; Gamez, S.; Gérardin, H.; Jutand, A.; Meyer, G.; Orthwein, C. *ARKIVOC* **2002**, 92.
263. Amatore, C.; Gamez, S.; Jutand, A.; Meyer, G.; Moreno-Mañas, M.; Morral, L.; Pleixats, R. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3372.
264. Amatore, C.; Gamez, S.; Jutand, A. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1273.
265. (a) Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Hagihara, T.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 191. (b) Hayashi, T. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 7.
266. Tsuji, J. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4361.
267. Sheffy, F.K.; Stille, J.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7173.
268. Tsuji, J.; Shimizu, I.; Minami, I.; Ohashi, K.; Sugiura, T.; Takahashi, K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1523.
269. Amatore, C.; Gamez, S.; Jutand, A.; Meyer, G.; Moreno-Mañas, M.; Morral, L.; Pleixats, R. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3372-3376.
270. Moreno-Mañas, M.; Morral, L.; Pleixats, R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6160.
271. Thèse M. Toffano, Orsay, **1996**.
272. Nokami, J.; Maihara, A.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5629.
273. Trost, B. M.; Chang, V. K. *Synthesis* **1993**, *8*, 824-32.
274. Evans, P. A.; Nelson, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5581-5582.
275. Zhang, S. W.; Mistsudo, T. A.; Kondo, T. Watanabe, Y. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *450*, 197-207.
276. Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921-2943.
277. Trost, B.M.; Weber, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1611.
278. Fiaud, J. C.; Legros, J. Y. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1907.
279. (a) Moreno-Mañas, M.; Ribas, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3109. (b) Prat, M.; Moreno-Mañas, M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1695.

280. Trost, B. M.; Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395.
281. Yamazaki, A.; Morimoto, T.; Achiwa, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2287.
282. Vonmatt, P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 566.
283. Yamaguchi, M.; Shima, T.; Yamagishi, T.; Hida, M. *TetrahedronLett.* **1990**, *31*, 5049.
284. Behenna, D. C.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15044.
285. Poli, G.; Prestat, G.; Liron, F.; Kammerer-Penter, C. *Top. Organomet. Chem.* **2011**, *38*, 1-64.
286. Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921-2943.
287. Carreira, E. M.; Breitler, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5296-5299.
288. Loudon, J.D., in: *Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Publishing Company, New York (1957)*.
289. (a) Ried, W.; Lantzsch, R. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 378. (b) R. N. Butler, *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 249.
290. Khosravi, K. *Res. Chem. Intermed.* **2015**, *41*, 5253-5260.
291. Hipparagi, S. M.; Bhanushali, M. *J. Sci. Soc.* **2013**, *40*, 80-83.
292. Johnson, M.; Younglove, B.; Lee, L.; LeBlanc, R.; Holt, H.; Hills, Jr. P.; Mackay, H.; Brown, T.; Mooberry, S. L.; Lee, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5897.
293. Chandra, T.; Garg, N.; Lata, S.; Saxena, K. K.; Kumar, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1772-1776.
294. Kini, S.; Gandhi, A. M. *Indian J. Pharm. Sci.* **2008**, *70*, 501-508.
295. Vasylenko, O.; Lesyk, R. *J. Heterocyclic Chem.* **2013**, *50*, E55.
296. Prasad, Y. R.; Rao, A. L.; Prasoon, L.; Murali, K.; Kumar, P. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5030-5034.
297. Bauer, H.; Piatert, G. *German Patent, Chem. Abstract.* **1981**, *95*, 63146.
298. Evans, N. A.; Waters, P. J. *J. Soc. Dyers Colour*, **1978**, *94*, 252.
299. Murayama, T.; Mater, N. *New Processes Electrochem. Technol.* **1981**, *1*, 192.
300. Knorr, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2597.
301. Pechmann, H. V. *Chem. Ber.* **1898**, *31*, 2950.
302. (a) Huisgen, R.; Grashley, R.; Gotthardt, H.; Schmidt, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 48. (b) Clovis, J. S.; Fliege, W.; Huisgen, R. *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 3062.
303. Fischer, E.; Knövenagel, O. *Ann. Chem.* **1887**, *239*, 194.
304. (a) Auwers, K.v.; Müller, K. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, *41*, 4230. (b) Auwers, K.v.; Kreuder, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1925**, *58*, 1974.
305. (a) Raiford, L. C.; Entrikin, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 1125. (b) Auwers, K. V.; Voss, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ge.* **1909**, *42*, 4411. (c) Auwers, K. V.; Lammerhirt, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1921**, *54*, 1000.
306. Anjaneyulu, A. S. R.; Sudha Rani, G.; Gowri Annapurna, K.; Mallavadhani, U.V.; Murthy, Y.L.N. *Indian J. Chem.* **1995**, *34*, 933.
307. (a) Auwers, K. V.; Heimke, P. *Ann. Chem.* **1927**, *458*, 186. (b) Habib, O.M.O.; Khalil, A.M.; Kandeel, E.M.; Abdalla, E.B. *Rev. Roum. Chim.* **1986**, *31*, 629.
308. Waldo, J. P.; Mehta, S.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 6666-6670.
309. Alex, K.; Tillack, A.; Schwarz, N.; Beller, M. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2377-2379.
310. (a) Widman, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, *49*, 477. (b) Jörländer, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, *49*, 2782. (c) Bodfors, S. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, *49*, 2795. (d) Freudenberg K.; Stoll, W. *Ann. Chem.* **1924**, *440*, 38. (e) Litkei, G.; Neubauer, A.; Bognár, R. *Magy. Kém. Foly.* **1972**, *78*, 359. (f) Neubauer, A.; Litkei, G.; Bognár, R. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 3241. (g) Ghoneim, K. M.; Badran, M. M.; Shaaban, M. A.; El-Meligie, S. *Egypt J. Pharm. Sci.* **1988**, *29*, 563. (h) Dupuy, C.; Luche, J. L. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3437.
311. Lévai, A. *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, *39*, 1.
312. Pechmann, H.V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges* **1894**, *27*, 1890.
313. Azzarello, J. *Gazz. Chim. Ital.* **1906**, *36*, 50.
314. Smith, L.I.; Howard, K.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 165.
315. Raju, G.V.S.; Rao, K.S. *Curr. Sci.* **1989**, *58*, 1030.
316. Smith, L.I.; Pings, W.B. *J. Org. Chem.* **1937**, *2*, 23.
317. Aleksandrova, I. A.; Dorofeeva, N. A.; Chernova A. V.; Khairullin, V. K. *Zh. Org. Khim.* **1978**, *14*, 1974.
318. (a) Huisgen, R.; Seidel, M.; Sauer, J.; McFarland J. W.; Wallbillich, G. *J. Org. Chem* **1959**, *24*, 892. (b) Huisgen, R.; Seidel, M.; Wallbillich, G.; Knupfer, H. *Tetrahedron* **1962**, *17*, 3. (c) Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604.

319. (a) Huisgen, R.; Knupfer, H.; Sustmann, R.; Wallbillich, G.; Weberndörfer, V. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 1580. (b) Padwa, A. *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 131.
320. Gladstone, W. A. F.; Aylward, J. B.; Norman, R. O. C. *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 2587.
321. Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 742.
322. 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, Vols. **1** and **2**, A. Padwa, ed, John Wiley & Sons, Inc., New York, **1984**.
323. (a) Smitt, G.; Laude, B. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3727. (b) Padwa, A.; Nahm, S.; Sato, E. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1664. (c) Meier, H.; Heimgartner, H. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1283.
324. Kerbal, A.; Tshiamala, A.; Vebrel, J.; Laude, B.; Mercier, M. F. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1991**, *100*, 159.
325. Shawali, A. S.; Párkányi, C. *J. Heterocyclic Chem.* **1980**, *17*, 833. La revue avec la référence 104.
326. Prabhashankar, J.; Govindappa, V. K.; Kariyappa, A. K. *Turk. J. Chem.* **2013**, *37*, 853-857.
327. Dos Santos, A.; El Kaïm, L. *Synlett* **2014**, *25*, 1901.
328. Cordier, M.; Dos Santos, A.; El Kaïm, L.; Narboni, N. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6411.
329. Cordier, M.; Dos Santos, A.; El Kaïm, L.; Narboni, N. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6411.
330. Kaboudin, B.; Karimi, M. *Arkivoc* **2007**, *13*, 124-132.
331. Kaboudin, B.; Karimi, M. *Arkivoc* **2007**, *13*, 124-132.
332. Zhu, J.; Lu, X. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1897-1900.
333. Zhu, J.; Lu, X. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1318-1319.
334. Öhler, E.; Kanzler, S. *Synthesis* **1995**, 539-543.
335. He, A.; Sutivisedsak, N.; Spilling, C. D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3124-3127.
336. Roma, B. J.; Spilling, C. D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9502-9505.
337. Fuganti, C.; Serra, S.; Dulio, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1999**, 279.
338. Yan, B.; Spilling, C. D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2859-2862.
339. Alington, R. M.; Baldwin, J. E.; Bottaro, J. C.; Perry, M. W. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1040.
340. Behenna, D. C.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15044.
341. Trost, B. M.; Xu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2846.
342. Burger, E. C.; Tunge, J. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4113.
343. Pour quelques exemples de Pd-AAA dans la synthèse de produits naturels pharmaceutiques, voir: a) Estipona, B. I.; Pritchett, B. P.; Craig II, R. A.; Stoltz, B. M. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 3707-3712; (b) Korch, K. M.; Eidamshaus, C.; Behenna, D. C.; Nam, S.; Horne, D.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 179-183; (c) Liu, Y.; Liniger, M.; McFadden, R. M.; Roizen, J. L.; Malette, J.; Reeves, C. M.; Behenna, D. C.; Seto, M.; Kim, J.; Mohr, J. T.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2501-2512; (d) Shibuya, G. M.; Enquist Jr., J. A.; Stoltz, B. M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3480-3483.
344. Sakakura, T.; Choi J.-C.; Yasuda, H. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2365.
345. Tsuji, J.; Shimizu, I.; Minami, I.; Ohashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4809.
346. Tsuji, J.; Shimizu, I.; Minami, I.; Ohashi, Y.; Sugiura, T.; Takahashi, K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1523.
347. Moreno-Mañas, M.; Morral, M.; Pleixats, R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6160-6166.
348. Amatore, C.; Gamez, S.; Jutand, A.; Meyer, G.; Moreno-Mañas, M.; Morral, L.; Pleixats, R. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3372-3376.
349. (a) Guibé, F.; Saint M'Leux, Y. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3591. (b) Bäckvall, J.-E.; Nordberg, R. E.; Vågberg, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 411. (c) Consiglo, G.; Scalone, M.; Rama, F.; *J. Mol. Catal.* **1989**, *50*, L11. (d) Larock, R. C.; Ho Lee, N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6315.
350. Agenet, N.; Amatore, C.; Gamez, S.; Gérardin, H.; Jutand, A.; Meyer, G.; Orthwein, C. *ARKIVOC*, **2002**, 92-101.
351. Clark-Lewis, J. W. *Chem. Revs.* **1958**, *58*, 63-99.
352. Urech, F. *Chem. Revs.* **1873**, *6*, 1113-1117.
353. (a) Urech, F. *Chem. Revs.* **1878**, *11*, 4679. (b) Urech, F. *Chem. Revs.* **1880**, *13*, 485-486.
354. Chemische, F.E.; Sohne. German patent 107, 720 (October 23, **1899**); Friedlander 6, 563-4. (book T-I,1).
355. Tsukamoto, S. I.; Ichihara, M.; Wanibuchi, F.; Usuda, S.; Hidaka, K. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2292-2299.
356. (a) Aapro, M. S.; Alberts D. S.; Salmon, S. E. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1983**, *10*, 161. (b) Takasugi, B. J.; Salmon, S. E.; Nelson, R. L.; Young L.; Liu, R. M. *Invest. New Drugs* **1984**, *2*, 49.

357. Cox, J. M.; Chu, H. D.; Yang, C.; Shen, H. C.; Wua, Z.; Balsells, J.; Crespo, A.; Brown, P.; Zamlyny, B.; Wiltsie, J.; Clemas, J.; Gibson, J.; Contino, L.; Lisnock, J. M.; Zhou, G.; Garcia-Calvo, M.; Bateman, T.; Xu, L.; Tong, X.; Crook, M.; Sinclair, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1681.
358. (a) Schnur, R. C.; Morville, M. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 770. (b) Dow, R. L.; Bechle, B. M.; Chou, T. T.; Clark, D. A.; Hulin, B.; Stevenson, R. W. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1538. (c) Momose, Y.; Maekawa, T.; Yamano, T.; Kawada, M.; Odaka, H.; Ikeda, H.; Sohda, T. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1518.
359. Lewis, R. T.; Macleod, A. M.; Merchant, K. J.; Kelleher, F.; Sanderson, I.; Herbert, R. H.; Cascieri, M. A.; Sadowski, S.; Ball, R. G.; Hoogstee, K. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 923.
360. Evason, K.; Huang, C.; Yamben, I.; Covey, D. F.; Kornfeld, K. *Science* **2005**, *307*, 258.
361. Li, Y.-L.; Song, Y.-X.; Guo, T.-J. *Cont. Chem. Indu.* **2003**, *32*, 18.
362. (a) Tsukamoto, S.; Ichihara, M.; Wanibuchi, F.; Usuda, S.; Hidaka, K.; Harada, M.; Tamura, T. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2292. (b) Dow, R. L.; Bechle, B. M.; Chou, Thomas T.; Clark, D. A.; Hulin, B.; Stevenson, R. W. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1538. (c) Nakamura, K.; Kamikawa, T. U.S. Patent 6,384,231, 2002. (d) Zha, C.; Brown, G. B.; Brouillette, W. J. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6519; (e) Schnur, R. C.; Morville, M. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 770.
363. Urech, F. *Ber.* **1873**, *6*, 1113-17.
364. Ahlqvist, A. *J. prakt. Chem.* **1919**, *99*, 50-6.
365. Davies, J. S. H.; Fitzgerald, M. E. H.; Hook, W. H. *J. Chem. soc.* **1950**, 36-41.
366. (a) Ahlqvist, A. *J. prakt. Chem.* **1919**, *99*, 45-84. (b) Davies, J. S. H.; Hook, W. H.: British patent 639,559 (June 28, **1950**); *Chem. Abstracts* **1952**, *46*, 143. (c) Erlenmeyer, H.; Kleiber, A.; Loebenstein, A.: *Helv. Chim. Acta* **1938**, *21*, 1010-13.
367. Davies, J. S. H.; Hook, W. H. Long, F. *J. Chem. Soc.* **1950**, 36-41.
368. Centre d'études pour l'industrie: Brevet Français 978,109 (April 10, **1951**); *Chem. Abstracts* **1954**, *48*, 2117.
369. Davies, J. S. H.; Hook, W. H. Long, F. *J. Chem. Soc.* **1950**, 36-41.
370. Söderquist, R.: *Svensk. Kem. Tidskr.* **1922**, *34*, 189-92; *J. Chem. Soc.* **1924**, *126*, AI, 207.
371. (a) Erlenmeyer, H.; Kleiber, A.; Loebenstein, A.: *Helv. Chim. Acta* **1938**, *21*, 1010-13. (b) Iwaya, K.; Mitsuhashi, S. *Japan. J. Pharm. & Chem.* **1948**, *20*, 85-7; *Chem. Abstracts* **1951**, *46*, 5681.
372. Traube, W.; Ascher, R.: *Ber.* **1913**, *46*, 2077-84.
373. Patton, T. L. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 383-388.
374. Kauffman, W. J. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 4244-4245.
375. García, M. V.; Menéndez, J. C.; Villacampa, M.; Söllhuber, M. M. *Synthesis* **1991**, 697-698.
376. Gebauer, R.: German patent 729,850 (January 4, **1943**); *Chem. Abstracts* **1944**, *38*, 556.
377. Iwaya, K.; Namikawa, Y.; Mitsuhashi, S.; Yoshida, K. *J. Pharm. Soc. Japan* **1949**, *69*, 248-50; *Chem. Abstracts* **1950**, *44*, 1958.
378. (a) Clemmensen, E.; Heitman, A. H. C. *Am. Chem. J.* **1908**, *40*, 280-302. (b) Clemmensen, E.; Heitman, A. H. C. *Am. Chem. J.* **1909**, *42*, 319-40.
379. (a) Aspelund, H.: *Acta Acad. Aboensis, Math. et Phys.* **1938**, *11*, No. 7, 4 pp. ; *Chem. Abstracts* **1939**, *33*, 6802; Aspelund, H.: *Acta Acad. Aboensis, Math. et Phys.* **1938**, *11*, No. 14, 14 pp. ; *Chem. Abstracts* **1939**, *33*, 6802. (b) Stoughton, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2376-9.
380. Sánchez-Viesca, F.; Flores, J. M. *Rev. Latinoamer. Quim.* **1978**, *9*, 216-218; Sánchez-Viesca, F.; Gómez, Ma. R. *Rev. Latinoamer. Quim.* **1984**, *15*, 31-33.
381. (a) Cantello, B. C. C.; Cawthorne, M. A.; Cottam, G. P.; Duff, P. T.; Haigh, D.; Hindley, R. M.; Lister, C. A.; Smith, S. A.; Thurlby, P. L. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3977-3985. (b) Andersson, K.; Boije, M.; Lindstedt, E.-L.; Ljung, B.; Nordén, B. PCT Intl. Appl. WO 9857941, 1998; *Chem. Abstr.* **1999**, *130*, 66489.
382. Shoda, T.; Mizuno, K.; Tawada, H.; Sugiyama, Y.; Fujita, T.; Kawamatsu, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 3563-3573.
383. Tsukamoto, S.; Ichihara, M.; Wanibuchi, F.; Usuda, S.; Hidaka, K.; Harada, M.; Tamura, T. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2292.
384. Li, Y. H.; Zhang, L.; Tseng, P. S.; Zhang, Y.; Jin, Y.; Shen, J.; Jin, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 790-792.
385. Jin, J.; Morales-Ramos, A.; Eidam, P.; Mecom, J.; Li, Y.; Brooks, C.; Hilfiker, M.; Zhang, D.; Wang, N.; Shi, D.; Tseng, P. S.; Wheless, K.; Budzik, B.; Evans, K.; Jaworski, J. P.; Jugus, J.; Leon, L.; Wu, C.; Pullen,

- M.; Karamshi, B.; Rao, P.; Ward, E.; Laping, N.; Evans, C.; Leach, C.; Holt, D.; Su, X.; Morrow, D.; Fries, H.; Thorneloe, K.; Edwards, R.; *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 316-320.
- 386.** (a) Altwegg, J.; Ebin, D.: U. S. patent 1,375,949 (April 26,1921); *Chem. Abstracts* **1921**, *16*, 2641. (b) Société Chimique des Usines du Rhône, Anciennement Gilliard, P. Monnet et Cartier : British patent 159,153 (June 5, 1920); *Chem. Abstracts* **1921**, *16*, 1965; *cf.* référence 10.
- 387.** (a) Wallingford V. H.: U. S. patent 2,338,220 (January 4, 1944); *Chem. Abstracts* **1944**, *98*, 3666; *cf.* référence 179. (b) Wallingford, V. H.; Thorpe, M. A.; Stoughton, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 522-3.
- 388.** Holland, G. F. Eur. Pat. Appl. EP0097453, 1983; *Chem. Abstr.* **1984**, *100*, 209791.
- 389.** Diksic, M. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **1984**, *35*, 1035-1037.
- 390.** Mahoney, J. M.; Smith, C. R.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1354-1355.
- 391.** Huang, H.; Fan, J.; He, G.; Yang, Z.; Jin, X.; Liu, Q.; Zhu, H. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 2532-2538.
- 392.** Chen, G.; Fu, C.; Ma, S. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 105-110.
- 393.** Sharma, S.; Singh, A. K.; Singh, D. K.; Kim, D. P. *Green Chem.* **2015**, *17*, 1404-1407.
- 394.** Ben Abdessalem, A.; Abderrahim, R.; Agrebi, A.; Dos Santos, A.; El Kaïm, L.; Komesky, A. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1116-1119.
- 395.** El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Wagschal, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5343-5346.
- 396.** Thèse de Simon Wagschal, “ Synthèse d'hétérocycles et réactions pallado-catalysées ”, Ecole polytechnique, **2010**.
- 397.** Bossio, R.; Marcos, C. F.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2519.
- 398.** Marcaccini, S.; Pepino, R.; Pozo, M. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2727.
- 399.** (a) Guibé, F.; Saint M'Leux, Y. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3591. (b) Bäckvall, J.-E.; Nordberg, R. E.; Vågberg, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 411. (c) Consiglo, G.; Scalone, M.; Rama, F.; *J. Mol. Catal.* **1989**, *50*, L11. (d) Larock, R. C.; Ho Lee, N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6315.
- 400.** Clark-Lewis, J. W. *Chem. Revs.* **1958**, *58*, 63-99.
- 401.** Bergs, H. *German patent* **1929**, 566,094; *Chem. Abstr.* **1933**, *27*, 1001.
- 402.** (a) Bucherer, H. T.; Barsch, H. *J. Prakt. Chem.* **1934**, *140*, 151-171. (b) Bucherer, H. T.; Brandt, W. *J. Prakt. Chem.* **1934**, *140*, 129-150. (c) Bucherer, H. T.; Fishbeck, H. *J. Prakt. Chem.* **1934**, *140*, 69-89. (d) Bucherer, H. T.; Lieb, V. A. *J. Prakt. Chem.* **1934**, *141*, 5-43. (e) Bucherer, H. T.; Steiner, W. *J. Prakt. Chem.* **1934**, *140*, 291-316.
- 403.** Schmidt, B.; Nave, S. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 531-537.

Références bibliographiques

Partie expérimentale

General Experimental

¹H NMR spectra were recorded at 400 MHz, using a Bruker Avance 400 MHz spectrometer. ¹³C NMR spectra were recorded at 100.6 MHz, using a Bruker Avance 400 MHz spectrometer. The ¹H and ¹³C chemical shifts are reported in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane TMS using the residual solvent signal as an internal reference. Complete assignment of all NMR signals was performed using a combination of H,H-COSY, H,C-HSQC and H,C-HMBC experiments. Coupling constant *J* is quoted in hertz Hz. Splitting patterns are abbreviated as follows: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (unresolved multiplet), br (broad).

The infrared IR spectra were acquired on a Bruker IFS 66 spectrophotometer by thin-film technique on KBr salt plate or as 5% solution in CHCl₃ using PerkinElmer Spectrum Two FT-IR Spectrometer. Wavelengths are reported in cm⁻¹.

High-resolution mass spectra (HRMS) were carried out with JEOL JMS-Gcmate II spectrometer. Melting points (mp) were measured using Stuart SMP3 melting point apparatus in an open capillary tube and are uncorrected. All the experiments involving microwave irradiation were performed on a CEM Discover instrument in sealed reaction tubes.

Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) was carried out using silica gel 60 F₂₅₄ plates and was visualized using UV-Light or by staining with CAM (Cerium-ammonium-molybdate: mixture of ammonium molybdate, cerium (IV) sulfate, sulfuric acid and water). Flash chromatography was performed using silicagel 60 (40-63 μm) obtained from Merck.

All commercially available reagents were purchased from Aldrich, Alfa-Aesar and were used without further purification. All solvents were thoroughly dried prior to the reactions. All volatile solvents were removed, in *vacuo*, under reduced pressure using a Büchi rotary evaporator. THF and toluene solvents were dried using a MBraun Solvent Purification System (model MB-SPS 800) equipped with alumina drying columns.

All reactions requiring anhydrous conditions or inert atmosphere were conducted under argon atmosphere in dried glassware.

All the isocyanides used in this experimental part were prepared from the corresponding amines according to the *carbylamines* procedure.⁴⁰⁴

⁴⁰⁴ Ugi, I.; Meyr, R. in *Organic Syntheses*; Baumgarten, H. E.; Ed.; John Wiley & Sons, **1988**, Collect. Vol. V, 1060-1063.

Experimental Part Chapter II

Experimental Part for Chapter II

General procedures

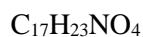
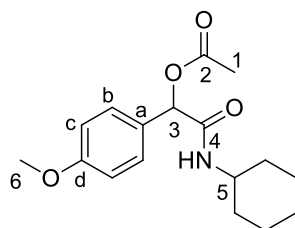
1) General procedure II-A : Passerini 3-component reactions (P-3CR)

A mixture of aldehyde (1.0 equiv), acetic acid (1.0 equiv) and isocyanide (1.0 equiv) was stirred at room temperature for 3 days. The progress of the reaction was monitored by TLC. After completion of reaction, the solvent was removed under vacuum and the obtained crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel to get the pure product.

2) General procedure II-B : Preparation of indole derivatives

To a 0.3 M solution of Passerini adduct (1.0 equiv) in toluene were added the indole (1.0 equiv) and Lewis acid (0.05 equiv). The resulting mixture was stirred at 120°C for 15 min under heating (CEM Discover microwave, 150 W). The solvent was removed afterwards under reduced pressure and the crude was purified by flash chromatography on silica gel to yield the desired product.

II.45 (cyclohexylcarbamoyl)(4-methoxyphenyl)methyl acetate



$$M=305.162 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

This compound was synthesized according to the general procedure **II-A**, using *p*-anisaldehyde (0.36 ml, 3.0 mmol), acetic acid (0.17 ml, 3.0 mmol), and cyclohexyl isocyanide (0.38 ml, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient AcOEt/EP (20/80 to 60/40) gave the desired product in 71% isolated yield (651 mg, 2.1 mmol).

Aspect: white solid

M.P. = 140-141 °C

R_f: 0.46 (50:50 ethyl acetate / petroleum ether)

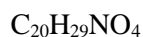
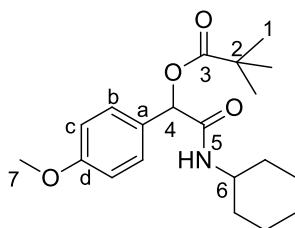
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-b), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-c), 6.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, NH), 5.98 (s, 1H, H-3), 3.82-3.74 (m, 4H, H-5, H-6), 2.14 (s, 3H, H-1), 1.93-1.85 (m, 2H, H-Cy), 1.70-1.85 (m, 3H, H-Cy), 1.36-1.29 (m, 2H, H-Cy), 1.18-1.10 (m, 3H, H-Cy).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 169.4 (C-2), 167.6 (C-4), 160.1 (C-d), 129.1 (C-b), 128.0 (C-a), 114.2 (C-c), 75.2 (C-3), 55.3 (C-6), 48.2 (C-5), 33.0 (C-Cy), 25.5 (C-Cy), 24.8 (C-Cy), 21.2 (C-1).

HRMS: calculated for C₁₇H₂₃NO₄: 305.1627, found: 305.1633.

I.R. (thin film): 3432, 3007, 2936, 2857, 1745, 1679, 1612, 1529, 1522, 1510, 1452, 1372, 1306, 1256, 1176, 1095, 1034, 834 cm⁻¹.

II.47 (cyclohexylcarbamoyl)(4-methoxyphenyl)methyl pivalate



$$M=374.209 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

This compound was synthesized according to the general procedure **II-A**, using *p*-anisaldehyde (0.36 ml, 3.0 mmol), pivalic acid (306 mg, 3.0 mmol), and cyclohexyl isocyanide (0.37 ml, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient Et₂O/EP (40/60 to 80/20) gave the desired product in 70% isolated yield (727 mg, 2.1 mmol).

Aspect: white solid

M.P. = 142-143 °C

R_f: 0.43 (70:30 diethyl ether / petroleum ether)

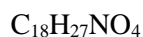
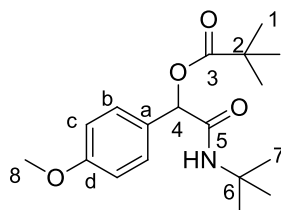
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-b), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-c), 6.03 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, NH), 5.96 (s, 1H, H-4), 3.86-3.70 (m, 4H, H-6, H-7), 1.91-1.80 (m, 2H, H-Cy), 1.69-1.52 (m, 3H, H-Cy), 1.40-1.29 (m, 2H, H-Cy), 1.23 (s, 9H, H-1), 1.19-1.04 (m, 3H, H-Cy).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 176.4 (C-3), 167.7 (C-5), 159.8 (C-d), 128.6 (C-b), 128.0 (C-a), 114.0 (C-c), 74.8 (C-4), 55.2 (C-7), 47.9 (C-6), 38.7 (C-2), 32.8 (C-Cy), 27.0 (C-1), 25.4 (C-Cy), 24.6 (C-Cy).

HRMS: calculated for C₂₀H₂₉NO₄: 374.2097, found: 374.2103.

I.R. (thin film): 3435, 3041, 3003, 2946, 2857, 1734, 1679, 1613, 1587, 1533, 1526, 1513, 1453, 1305, 1249, 1186, 1142, 1035, 941, 834 cm⁻¹.

II.48 (*tert*-butylcarbamoyl)(4-methoxyphenyl)methyl pivalate



$$M=321.194 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

This compound was synthesized according to the general procedure **II-A**, using *p*-anisaldehyde (0.36 ml, 3.0 mmol), pivalic acid (306 mg, 3.0 mmol), and *tert*-butyl isocyanide (0.34 ml, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient AcOEt/EP (20/80 to 60/40) gave the desired product in 75% isolated yield (723 mg, 2.2 mmol).

Aspect: white solid

M.P. = 136-137 °C

R_f: 0.70 (50:50 ethyl acetate / petroleum ether)

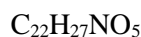
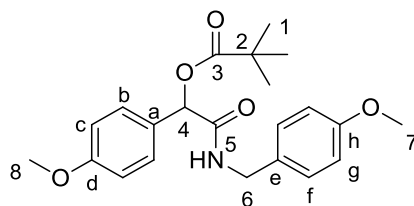
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.32 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-b), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-c), 5.96 (s, 1H, NH), 5.91 (s, 1H, H-4), 3.79 (s, 3H, H-8), 1.35 (s, 9H, H-7), 1.25 (s, 9H, H-1).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 176.4 (C-3), 167.9 (C-5), 159.9 (C-d), 128.6 (C-b), 128.4 (C-a), 114.1 (C-c), 75.1 (C-4), 55.3 (C-8), 51.4 (C-6), 38.8 (C-2), 28.7 (C-7), 27.1 (C-1).

HRMS: calculated for C₁₇H₂₃NO₄: 321.1940, found 321.1948.

I.R. (thin film): 3334, 2957, 2934, 2873, 1728, 1666, 1613, 1512, 1457, 1394, 1365, 1246, 1150, 1035, 838 cm⁻¹.

II.49 (4-methoxybenzylcarbamoyl)(4-methoxyphenyl)methyl pivalate



$$M=385.188 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

This compound was synthesized according to the general procedure **II-A**, using *p*-anisaldehyde (0.36 ml, 3.0 mmol), pivalic acid (306 mg, 3.0 mmol), and 1-(isocyanomethyl)-4-methoxybenzene (441 mg, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient AcOEt/EP (10/90 to 30/70) gave the desired product in 80% isolated yield (925 mg, 2.4 mmol).

Aspect: beige solid

M.P. = 92-93 °C

R_f: 0.52 (20:80 ethyl acetate / petroleum ether)

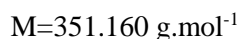
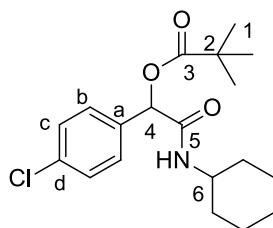
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-f), 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-b), 6.90-6.82 (m, 4H, H-c, H-g), 6.28 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, NH), 6.03 (s, 1H, H-4), 4.44-4.33 (m, 2H, H-6), 3.79 (s, 3H, H-7), 3.79 (s, 3H, H-8), 1.21 (s, 9H, H-1).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 176.7 (C-3), 168.7 (C-5), 160.0 (C-h), 159.1 (C-d), 129.9 (C-e), 129.0 (C-f), 128.6 (C-b), 127.9 (C-a), 114.2 (C-c), 114.2 (C-g), 75.0 (C-4), 55.3 (C-7, C-8), 42.9 (C-6), 38.8 (C-2), 27.1 (C-1).

HRMS: calculated for C₂₂H₂₇NO₅: 385.1889, found: 385.1888.

I.R. (thin film): 3292, 2960, 2933, 2872, 1729, 1660, 1612, 1510, 1461, 1301, 1244, 1145, 1031, 821 cm⁻¹.

II.50 1-(4-chlorophenyl)-2-(cyclohexylamino)-2-oxoethyl pivalate



This compound was synthesized according to the general procedure **II-A**, using 4-chlorobenzaldehyde (0.35 ml, 3.0 mmol), pivalic acid (306 mg, 3.0 mmol), and cyclohexyl isocyanide (0.37 ml, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient AcOEt/EP (20/80 to 60/40) gave the desired product in 71% isolated yield (651 mg, 2.1 mmol).

Aspect: white solid

M.P. = 138-139°C

R_f: 0.5 (50:50 ethyl acetate / petroleum ether)

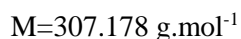
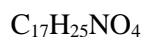
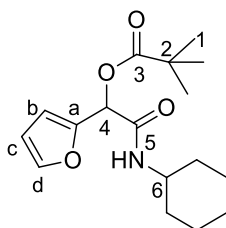
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.38-7.30 (m, 4H, H-b, H-c), 6.05-5.93 (m, 2H, NH, H-4), 3.83-3.72 (m, 1H, H-Cy), 1.93-1.84 (m, 2H, H-Cy), 1.72-1.56 (m, 3H, H-Cy), 1.43-1.31 (m, 2H, H-Cy), 1.27 (s, 9H, H-1), 1.22-1.09 (m, 3H, H-Cy).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 176.2 (C-3), 167.1 (C-5), 134.7 (C-a), 134.5 (C-b), 128.9 (C-b), 128.5 (C-c), 74.4 (C-4), 48.0 (C-6), 38.8 (C-2), 32.9 (C-Cy), 27.1 (C-1), 25.4 (C-Cy), 24.6 (C-Cy).

HRMS: calculated for C₁₉H₂₆ClNO: 351.1601, found: 351.1584.

I.R. (thin film): 3435, 3047, 2975, 2937, 2858, 1738, 1680, 1599, 1529, 1526, 1492, 1481, 1451, 1402, 1368, 1351, 1319, 1274, 1138, 1093, 1038, 1016, 944 cm⁻¹.

II.51 (cyclohexylcarbamoyl)(furan-2-yl)methyl pivalate



This compound was synthesized according to the general procedure **II-A**, using furfural (0.25 ml, 3.0 mmol), pivalic acid (306 mg, 3.0 mmol), and cyclohexyl isocyanide (0.37 ml, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient Et₂O/EP (30/70 to 60/40) gave the desired product in 70% isolated yield (645 mg, 2.1 mmol).

Aspect: yellow solid

M.P. = 82-83 °C

R_f: 0.41 (50:50 diethyl ether / petroleum ether)

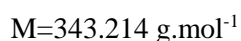
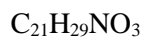
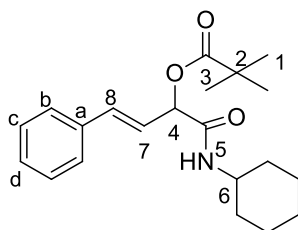
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.41-7.39 (m, 1H, H-d), 6.47 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H-b), 6.36 (dd, *J* = 3.3, 1.9 Hz, 1H, H-c), 6.15 (s, 1H, H-4), 6.00 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, NH), 3.88-3.79 (m, 1H, H-Cy), 2.00-1.86 (m, 2H, H-Cy), 1.75-1.59 (m, 3H, H-Cy), 1.43-1.34 (m, 2H, H-Cy), 1.25 (s, 9H, H-1), 1.22-1.14 (m, 3H, H-Cy).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 176.4 (C-3), 165.3 (C-5), 148.5 (C-a), 143.5 (C-d), 110.9 (C-b), 110.7 (C-c), 68.7 (C-4), 48.2 (C-Cy), 39.0 (C-2), 32.9 (C-Cy), 27.1 (C-1), 25.5 (C-Cy), 24.7 (C-Cy).

HRMS: calculated for C₁₇H₂₅NO₄: 307.1784, found: 307.1786.

I.R. (thin film): 3435, 3010, 2977, 2937, 2858, 1739, 1682, 1524, 1516, 1479, 1452, 1153, 1132, 1015, 984 cm⁻¹.

II.52 (*E*)-1-(cyclohexylcarbamoyl)-3-phenylallyl pivalate



This compound was synthesized according to the general procedure **II-A**, using *trans*-cinnamaldehyde (0.38 ml, 3.0 mmol), pivalic acid (306 mg, 3.0 mmol), and cyclohexyl isocyanide (0.37 ml, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient Et₂O/EP (30/70 to 70/30) gave the desired product in 70% isolated yield (717 mg, 2.1 mmol).

Aspect: white solid

M.P. = 97-98 °C

R_f: 0.50 (60:30 diethyl ether/ petroleum ether)

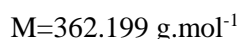
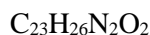
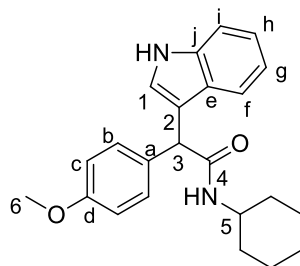
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.41-7.36 (m, 2H, H-b), 7.35-7.25 (m, 3H, H-c, H-d), 6.71 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-8), 6.31 (dd, *J* = 16.0, 6.4 Hz, 1H, H-7), 5.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, NH), 5.75-5.72 (m, 1H, H-4), 3.86-3.75 (m, 1H, H-Cy), 1.98-1.87 (m, 2H, H-Cy), 1.72-1.57 (m, 3H, H-Cy), 1.44-1.35 (m, 2H, H-Cy), 1.31 (s, 9H, H-1), 1.22-1.11 (m, 3H, H-Cy).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 176.5 (C-3), 167.4 (C-5), 135.9 (C-a), 134.0 (C-8), 128.7 (C-c), 128.4 (C-d), 126.9 (C-b), 123.0 (C-7), 74.0 (C-4), 48.0 (C-Cy), 39.0 (C-2), 33.0 (C-Cy), 27.2 (C-1), 25.5 (C-Cy), 24.7 (C-Cy).

HRMS: calculated for C₂₁H₂₉NO₃: 343.2147, found: 343.2135.

I.R. (thin film): 3435, 3010, 2976, 2937, 2858, 1739, 1677, 1524, 1516, 1479, 1451, 1275, 1137, 965 cm⁻¹.

II.46 *N*-cyclohexyl-2-(1*H*-indol-3-yl)-2-(4-methoxyphenyl)acetamide



This compound was synthesized according to the general procedure **II-B**, using Passerini adduct **II.47** (100 mg, 0.3 mmol) and indole (34 mg, 0.3 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient AcOEt/EP (40/60 to 50/50) gave the desired product in 70% isolated yield (73 mg, 0.2 mmol).

Aspect: red oil

R_f: 0.25 (40:60 ethyl acetate / petroleum ether)

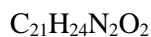
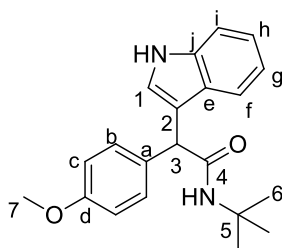
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.72 (s, 1H, NH), 7.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-f), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-i), 7.32-7.28 (m, 2H, H-b), 7.24-7.19 (m, 1H, H-h), 7.14-7.09 (m, 1H, H-g), 6.92-6.84 (m, 3H, H-c, H-1), 5.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, NH), 5.09 (s, 1H, H-3), 3.97-3.87 (m, 1H, H-Cy), 3.83 (s, 3H, H-6), 1.96-1.83 (m, 2H, H-Cy), 1.67-1.57 (m, 3H, H-Cy), 1.39-1.27 (m, 2H, H-Cy), 1.12-0.97 (m, 3H, H-Cy).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 171.9 (C-4), 158.6 (C-d), 136.7 (C-j), 131.8 (C-a), 129.6 (C-b), 126.5 (C-e), 124.1 (C-1), 122.3 (C-h), 119.7 (C-g), 119.1 (C-f), 114.8 (C-2), 114.1 (C-c), 111.5 (C-i), 55.3 (C-6), 50.5 (C-3), 48.4 (C-5), 33.0 (C-Cy), 25.4 (C-Cy), 24.8 (C-Cy).

HRMS: calculated for C₂₃H₂₆N₂O₂: 362.1994, found: 362.1985.

I.R. (thin film): 3478, 3406, 3009, 2936, 2857, 1652, 1611, 1514, 1457, 1416, 1338, 1303, 1250, 1179, 1095, 1035, 909 cm⁻¹.

II.53 *N*-tert-butyl-2-(1*H*-indol-3-yl)-2-(4-methoxyphenyl)acetamide



$$M=336.183 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

This compound was synthesized according to the general procedure **II-B**, using Passerini adduct **II.48** (100 mg, 0.2 mmol) and indole (30 mg, 0.2 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient AcOEt/EP (20/80 to 50/50) gave the desired product in 60% isolated yield (52 mg, 0.1 mmol).

Aspect: Brown oil

R_f : 0.28 (30:70 ethyl acetate / petroleum ether)

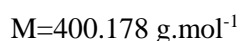
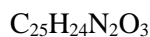
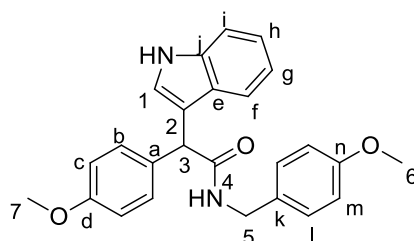
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.56 (s, 1H, NH), 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-f), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-i), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-b), 7.17 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-h), 7.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-g), 6.89-6.80 (m, 3H, H-c, H-1), 5.71 (s, 1H, NH), 4.96 (s, 1H, H-3), 3.78 (s, 3H, H-7), 1.31 (s, 9H, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 172.1 (C-4), 158.6 (C-d), 136.6 (C-j), 132.1 (C-a), 129.6 (C-b), 126.6 (C-e), 123.8 (C-1), 122.3 (C-h), 119.7 (C-g), 119.1 (C-f), 115.2 (C-2), 114.1 (C-c), 111.5 (C-i), 55.3 (C-7), 51.4 (C-3), 51.3 (C-5), 28.7 (C-6).

HRMS: calculated for C₂₁H₂₄N₂O₂: 336.1838, found: 336.1837.

I.R. (thin film): 3333, 3283, 2962, 2929, 2835, 1649, 1610, 1508, 1454, 1245, 1177, 1033, 835 cm⁻¹.

II.54 *N*-(4-methoxybenzyl)-2-(1*H*-indol-3-yl)-2-(4-methoxyphenyl)acetamide



This compound was synthesized according to the general procedure **II-B**, using Passerini adduct **II.49** (100 mg, 0.2 mmol) and indole (30 mg, 0.2 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient AcOEt/EP (50/50 to 90/10) gave the desired product in 70% isolated yield (73 mg, 0.2 mmol).

M.P. = 178-179 °C

Aspect: white solid

R_f: 0.16 (40:60 ethyl acetate / petroleum ether)

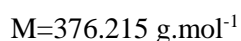
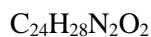
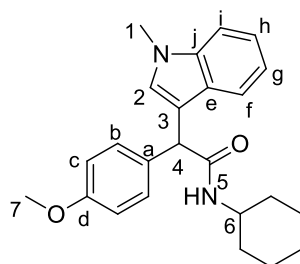
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.27 (s, 1H, NH), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-f), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-i), 7.28-7.24 (m, 2H, H-b), 7.21-7.15 (m, 1H, H-h), 7.11-7.04 (m, 3H, H-l, H-g), 6.91-6.88 (m, 1H, H-1), 6.87-6.82 (m, 2H, H-c), 6.81-6.77 (m, 2H, H-m), 6.10 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, NH), 5.09 (s, 1H, H-3), 4.39 (AB system, 2H, H-5), 3.78 (s, 3H, H-7), 3.77 (s, 3H, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 172.6 (C-4), 159.0 (C-n), 158.7 (C-d), 136.6 (C-j), 131.6 (C-a), 130.4 (C-k), 129.7 (C-b), 129.1 (C-l), 126.6 (C-e), 123.9 (C-1), 122.5 (C-h), 119.9 (C-g), 119.2 (C-f), 115.0 (C-2), 114.2 (C-c), 114.0 (C-m), 111.4 (C-i), 55.4 (C-7, C-6), 50.5 (C-3), 43.3 (C-5).

HRMS: calculated for C₂₅H₂₄N₂O₃: 400.1787, found: 400.1785.

I.R. (thin film): 3433, 3259, 3047, 1643, 1612, 1556, 1506, 1456, 1301, 1250, 1177, 1030, 822 cm⁻¹.

II.55 *N*-cyclohexyl-2-(4-methoxyphenyl)-2-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)acetamide



This compound was synthesized according to the general procedure **II-B**, using Passerini adduct **II.47** (100 mg, 0.3 mmol) and 1-methylindole (0.04 ml, 0.3 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient AcOEt/EP (30/70 to 60/40) gave the desired product in 73% isolated yield (79 mg, 0.2 mmol).

Aspect: brown oil

R_f: 0.28 (40:60 ethyl acetate / petroleum ether)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.43 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-i), 7.32-7.22 (m, 4H, H-f, H-b, H-h), 7.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-g), 6.90-6.84 (m, 2H, H-c), 6.77 (s, 1H, H-2), 5.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, NH), 5.02 (s, 1H, H-3), 3.91-3.83 (m, 1H, H-Cy), 3.80 (s, 3H, H-7), 3.73 (s, 3H, H-1), 1.92-1.81 (m, 2H, H-Cy), 1.65-1.53 (m, 3H, H-Cy), 1.37-1.27 (m, 2H, H-Cy), 1.09-0.94 (m, 3H, H-Cy).

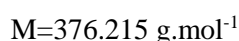
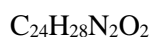
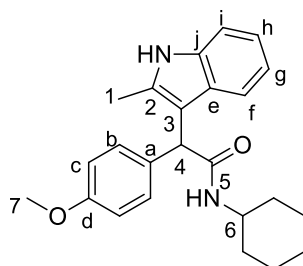
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 171.6 (C-5), 158.6 (C-d), 137.4 (C-j), 132.0 (C-a), 129.6 (C-b), 128.5 (C-e), 127.1 (C-2), 122.1 (C-h), 119.4 (C-g), 114.1 (C-c), 113.7 (C-f), 109.4 (C-i), 55.4 (C-7), 50.6 (C-4), 48.3 (C-6), 33.1 (C-Cy), 32.9 (C-1), 25.5 (C-Cy), 24.8 (C-Cy).

171.9 (C-4), 158.6 (C-d), 136.7 (C-j), 131.8 (C-a), 129.6 (C-b), 126.5 (C-e), 124.1 (C-1), 122.3 (C-h), 119.7 (C-g), 119.1 (C-f), 114.8 (C-2), 114.1 (C-c), 111.5 (C-i), 55.3 (C-6), 50.5 (C-3), 48.4 (C-5), 33.0 (C-Cy), 25.4 (C-Cy), 24.8 (C-Cy).

HRMS: calculated for C₂₄H₂₈N₂O₂: 376.2151, found: 376.2157.

I.R. (thin film): 3404, 3011, 2936, 2857, 1652, 1611, 1512, 1466, 1331, 1240, 1179, 1156, 1096, 1035, 804 cm⁻¹.

II.56 *N*-cyclohexyl-2-(4-methoxyphenyl)-2-(2-methyl-1*H*-indol-3-yl)acetamide



This compound was synthesized according to the general procedure **II-B**, using Passerini adduct **II.47** (100 mg, 0.3 mmol) and 2-methylindole (38 mg, 0.3 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient AcOEt/EP (70/30 to 50/50) gave the desired product in 52% isolated yield (56 mg, 0.1 mmol).

Aspect: brown yellow oil

R_f: 0.22 (90:10 diethyl ether/ petroleum ether)

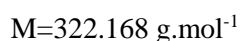
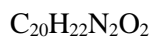
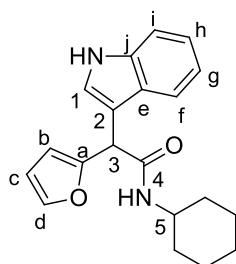
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.26 (s, 1H, NH), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-f), 7.25-7.18 (m, 3H, H-i, H-b), 7.11-7.06 (m, 1H, H-h), 7.02-6.96 (m, 1H, H-g), 6.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-c), 5.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, NH), 5.07 (s, 1H, H-3), 3.92-3.82 (m, 1H, H-Cy), 3.76 (s, 3H, H-7), 2.23 (s, 3H, H-1), 1.93-1.81 (m, 2H, H-Cy), 1.63-1.50 (m, 3H, H-Cy), 1.38-1.26 (m, 2H, H-Cy), 1.11-0.94 (m, 3H, H-Cy).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 171.8 (C-5), 158.4 (C-d), 135.5 (C-j), 133.2 (C-a), 131.9 (C-2), 129.9 (C-b), 127.6 (C-e), 121.2 (C-h), 119.6 (C-g), 118.9 (C-f), 113.9 (C-c), 110.6 (C-i), 109.7 (C-3), 55.3 (C-7), 49.4 (C-4), 48.4 (C-6), 33.1 (C-Cy), 25.5 (C-Cy), 24.8 (C-Cy), 12.2 (C-1).

HRMS: calculated for C₂₄H₂₈N₂O₂: 376.2151, found: 376.2136.

I.R. (thin film): 3469, 3411, 3010, 2936, 2857, 1651, 1611, 1519, 1461, 1303, 1245, 1180, 1155, 1035, 832 cm⁻¹.

II.57 *N*-cyclohexyl-2-(furan-2-yl)-2-(1*H*-indol-3-yl)acetamide



This compound was synthesized according to the general procedure **II-B**, using Passerini adduct **II.51** (100 mg, 0.3 mmol) and indole (38 mg, 0.3 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient AcOEt/EP (30/70 to 60/40) gave the desired product in 32% isolated yield (34 mg, 0.1 mmol).

Aspect: red oil

R_f: 0.24 (30:70 ethyl acetate / petroleum ether)

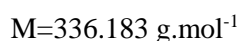
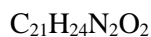
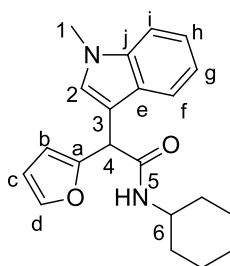
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.43 (s, 1H, NH), 7.50 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-f), 7.40-7.38 (m, 1H, H-d), 7.37-7.34 (m, 1H, H-i), 7.22-7.17 (m, 1H, H-h), 7.14-7.05 (m, 2H, H-g, H-1), 6.35-6.32 (m, 1H, H-c), 6.25-6.20 (m, 1H, H-b), 5.78 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, NH), 5.16 (s, 1H, H-3), 3.86-3.77 (m, 1H, H-5), 1.88-1.79 (m, 2H, H-Cy), 1.63-1.51 (m, 3H, H-Cy), 1.34-1.25 (m, 2H, H-Cy), 1.09-0.96 (m, 3H, H-Cy).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 169.3 (C-4), 152.8 (C-a), 142.1 (C-d), 136.5 (C-j), 126.4 (C-e), 123.6 (C-1), 122.5 (C-h), 120.0 (C-g), 119.2 (C-f), 112.1 (C-2), 111.5 (C-i), 110.6 (C-c), 108.0 (C-b), 48.5 (C-5), 45.5 (C-3), 32.8 (C-Cy), 25.5 (C-Cy), 24.7 (C-Cy).

HRMS: calculated for C₂₀H₂₂N₂O₂: 322.1681, found 322.1675.

I.R. (thin film): 3408, 3408, 3010, 2936, 2857, 1662, 1519, 1457, 1418, 1337, 1250, 1149, 1096, 1013, 892 cm⁻¹.

II.58 *N*-cyclohexyl-2-(furan-2-yl)-2-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)acetamide



This compound was synthesized according to the general procedure **II-B**, using Passerini adduct **II.51** (100 mg, 0.3 mmol) and 1-methylindole (0.04 ml, 0.3 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient Et₂O/EP (20/80 to 50/50) gave the desired product in 45% isolated yield (49 mg, 0.1 mmol).

Aspect: brown yellow oil

R_f: 0.42 (40:60 ethyl acetate / petroleum ether)

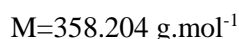
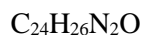
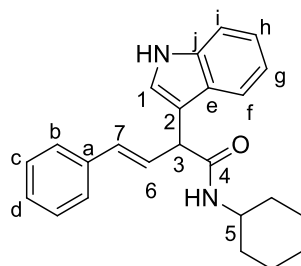
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.54 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-f), 7.43 (s, br 1H, H-d), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-i), 7.29 (m, 1H, H-h), 7.14 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-g), 7.02 (s, 1H, H-2), 6.38 (s, br 1H, H-c), 6.28 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H-b), 5.82 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, NH), 5.19 (s, 1H, H-4), 3.90-3.82 (m, 1H, H-6), 3.80 (s, 3H, H-1), 1.93-1.84 (m, 2H, H-Cy), 1.70-1.60 (m, 3H, H-Cy), 1.43-1.30 (m, 2H, H-Cy), 1.17-0.98 (m, 3H, H-Cy).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 169.3 (C-5), 152.9 (C-a), 142.0 (C-d), 137.2 (C-j), 128.1 (C-2), 126.9 (C-e), 122.1 (C-h), 119.6 (C-g), 119.3 (C-f), 110.6 (C-c), 110.6 (C-3), 109.5 (C-i), 107.8 (C-b), 48.5 (C-6), 45.4 (C-4), 32.9 (C-1), 32.9 (C-Cy), 25.5 (C-Cy), 24.8 (C-Cy).

HRMS: calculated for C₂₁H₂₄N₂O₂: 336.1838, found: 336.1843.

I.R. (thin film): 3405, 3010, 2936, 2857, 1660, 1519, 1484, 1451, 1374, 1332, 1241, 1197, 1013, 892 cm⁻¹.

II.60 (*E*)-*N*-cyclohexyl-2-(1*H*-indol-3-yl)-4-phenylbut-3-enamide



This compound was synthesized according to the general procedure **II-B**, using Passerini adduct **II.52** (100 mg, 0.3 mmol) and indole (34 mg, 0.3 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient AcOEt/EP (20/80 to 50/50) gave the desired product in 40% isolated yield (42 mg, 0.1 mmol).

Aspect: cabriolet oil

R_f: 0.48 (50:50 ethyl acetate / petroleum ether)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.32 (s, br 1H, NH), 7.39-7.33 (m, 3H, H-6, H-f, H-i), 7.30-7.22 (m, 5H, H-c, H-d, H-b), 7.19-7.14 (m, 1H, H-h), 7.05-6.99 (m, 1H, H-g), 6.85 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-1), 5.61 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H-7), 5.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, NH), 5.08 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, H-3), 3.87-3.76 (m, 1H, H-5), 1.95-1.86 (m, 2H, H-Cy), 1.71-1.64 (m, 3H, H-Cy), 1.38-1.27 (m, 2H, H-Cy), 1.14-1.06 (m, 3H, H-Cy).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 165.0 (C-4), 145.6 (C-6), 141.9 (C-a), 136.7 (C-j), 128.7 (C-b), 128.6 (C-c), 126.8 (C-d), 126.7 (C-e), 124.9 (C-7), 123.0 (C-1), 122.2 (C-g), 119.6 (C-f), 119.6 (C-h), 117.1 (C-2), 111.3 (C-i), 48.3 (C-5), 45.1 (C-3), 33.3 (C-Cy), 25.6 (C-Cy), 24.9 (C-Cy).

HRMS: calculated for C₂₇H₂₆ClN₃O₃: 358.2045, found 358.2044.

I.R. (thin film): 3478, 3432, 3008, 2936, 2857, 1669, 1637, 1519, 1452, 1337, 1252, 1182, 1095, 1013, 979, 892 cm⁻¹.

Experimental Part Chapter III

Experimental Part for Chapter III

General procedures

1) General procedure III-A : Passerini 3-component reactions (P-3CR)

A mixture of aldehyde (1.0 equiv), acetic acid (1.0 equiv) and isocyanide (1.0 equiv) was stirred at room temperature for 3 days. The progress of the reaction was monitored by TLC. After completion of reaction, the solvent was removed under vacuum and the obtained crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel to get the pure product.

2) General procedure III-B : Preparation of 2-pyrazoline acétamides

To a 0.2 M solution of Passerini adduct (1.0 equiv) in toluene were added the hydrazone (1.0 equiv), the Cs_2CO_3 (1.0 equiv), the $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.05 equiv) and the dppe (0.05 equiv). The resulting mixture was stirred at 130°C for 15 min under heating (Anton Paar, Monowave 300). The solvent was removed afterwards under reduced pressure and the crude was purified by flash chromatography on silica gel.

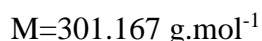
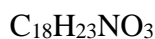
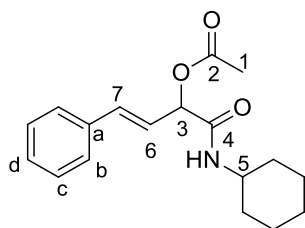
3) General procedure III-C : Preparation of phosphonate product

This solvent-free reaction is operationally simple. Potassium carbonate was added to a stirred mixture of diethylphosphite (1.0 equiv) and aldehyde (1.0 equiv) at room temperature and stirred for 10 min. Acetic anhydride (3.0 equiv) was added to this mixture which was then stirred for 4h at room temperature. The mixture was washed with ethyl acetate (4×50 ml), dried with MgSO_4 , and the solvent evaporated to give crude product. Chromatography on silica gel and evaporation of the solvent under pressure gave the pure product.

4) General procedure III-D : Preparation of 2-pyrazolines phosphonates

To a 0.2 M solution of phosphonate adduct (1.0 equiv) in toluene were added the hydrazone (1.1 equiv), the Cs_2CO_3 (1.0 equiv) and the $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.05 equiv). The resulting mixture was stirred at 50°C for 1 h. The solvent was removed afterwards under reduced pressure and the crude was purified by flash chromatography on silica gel.

III.22 (*E*)-1-(cyclohexylamino)-1-oxo-4-phenylbut-3-en-2-yl acetate



This compound was synthesized according to the general procedure **III-A**, using *trans*-cinnamaldehyde (0.38 ml, 3.0 mmol), acetic acid (0.17 ml, 3.0 mmol), and cyclohexyl isocyanide (0.37 ml, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient Et₂O/EP (40/60 to 100/0) gave the desired product in 80% isolated yield (720 mg, 2.4 mmol).

Aspect: white solid

M.P. = 129-130°C

R_f: 0.39 (70:30 diethyl ether / petroleum ether)

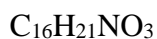
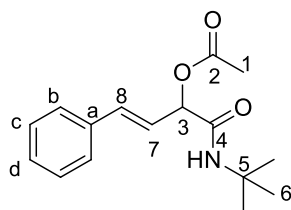
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.38 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-b), 7.33-7.24 (m, 3H H-c, H-d), 6.72 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-7), 6.27 (dd, *J* = 16.0, 6.9 Hz, 1H, H-6), 5.95 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, NH), 5.71 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-3), 3.84-3.75 (m, 1H, H-5), 2.20 (s, 3H, H-1), 1.94-1.91 (m, 2H, H-Cy), 1.72-1.60 (m, 3H, H-Cy), 1.41-1.32 (m, 2H, H-Cy), 1.20-1.10 (m, 3H, H-Cy).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 169.3 (C-2), 167.1 (C-4), 135.7 (C-a), 134.7 (C-7), 128.7 (C-c), 128.5 (C-d), 126.9 (C-b), 122.7 (C-6), 74.5 (C-3), 48.3 (C-5), 33.0 (C-Cy), 25.5 (C-Cy), 24.8 (C-Cy), 21.2 (C-1).

HRMS: calculated for C₁₈H₂₃NO₃ : 301.1678, found 301.1677.

I.R. (thin film): 3282, 2929, 2853, 1741, 1653, 1540, 1449, 1370, 1227, 1030 cm⁻¹.

III.26 (*E*)-1-(*tert*-butylamino)-1-oxo-4-phenylbut-3-en-2-yl acetate



$$M=275.152 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

This compound was synthesized according to the general procedure **III-A**, using *trans*-cinnamaldehyde (0.38 ml, 3.0 mmol), acetic acid (0.17 ml, 3.0 mmol), and *tert*-butyl isocyanide (0.34 ml, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient Et₂O/EP (40/60 to 100/0) gave the desired product in 75% isolated yield (620 mg, 2.2 mmol).

Aspect: white solid

M.P. = 116-118°C

R_f: 0.30 (60:40 diethyl ether / petroleum ether)

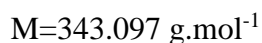
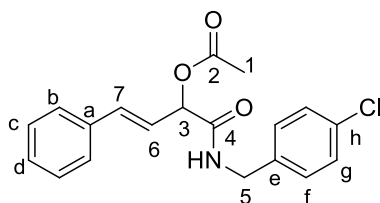
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-b), 7.35-7.25 (m, 3H, H-c, H-d), 6.71 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-8), 6.26 (dd, *J* = 16.0, 7.0 Hz, 1H, H-7), 5.84 (br s, 1H, NH), 5.62 (dd, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 1H, H-3), 2.20 (s, 3H, H-1), 1.37 (s, 9H, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 169.3 (C-2), 167.2 (C-4), 135.8 (C-a), 134.8 (C-8), 128.7 (C-c), 128.5 (C-d), 126.9 (C-b), 122.9 (C-7), 74.8 (C-3), 51.6 (C-5), 28.8 (C-6), 21.2 (C-1).

HRMS: calculated for C₁₆H₂₁NO₃: 275.1521, found: 275.1519.

I.R. (thin film): 3307, 2968, 1740, 1664, 1523, 1364, 1218, 1027 cm⁻¹.

III.28 (*E*)-1-((4-chlorobenzyl)amino)-1-oxo-4-phenylbut-3-en-2-yl acetate



This compound was synthesized according to the general procedure **III-A**, using *trans*-cinnamaldehyde (0.38 ml, 3.0 mmol), acetic acid (0.17 ml, 3.0 mmol), and 4-chlorobenzyl isocyanide (0.45 ml, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient Et₂O/EP (40/60 to 100/0) gave the desired product in 74% isolated yield (764 mg, 2.2 mmol).

Aspect: white solid

M.P. = 103-104°C

R_f: 0.36 (90:10 diethyl ether / petroleum ether)

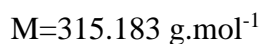
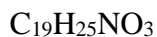
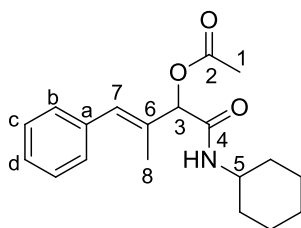
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.37-7.35 (m, 2H, H-b), 7.34-7.25 (m, 5H, H-c, H-d, H-g), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-f), 6.73 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H-7), 6.64 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, NH), 6.27 (dd, *J* = 15.9, 7.0 Hz, 1H, H-6), 5.75 (dd, *J* = 7.0, 1.0 Hz, 1H, H-3), 4.47-4.36 (m, 2H, H-5), 2.17 (s, 3H, H-1).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 169.4 (C-2), 168.3 (C-4), 136.3 (C-e), 135.5 (C-a), 135.1 (C-7), 133.4 (C-h), 129.0 (C-f), 128.9 (C-g), 128.7 (C-c), 128.6 (C-d), 126.8 (C-b), 122.2 (C-6), 74.5 (C-3), 42.6 (C-5), 21.0 (C-1).

HRMS: calculated for C₂₀H₂₀ClNO₄: 343.0975, found: 343.0957.

I.R. (thin film): 3450, 3030, 2934, 1769, 1752, 1696, 1514, 1494, 1371, 1215, 1094, 1017, 965 cm⁻¹.

III.30 (*E*)-1-(cyclohexylamino)-3-methyl-1-oxo-4-phenylbut-3-en-2-yl acetate



This compound was synthesized according to the general procedure **III-A**, using alpha-Methyl-*trans*-cinnamaldehyde (438 mg, 3.0 mmol), acetic acid (0.17 ml, 3.0 mmol), and cyclohexyl isocyanide (0.37 ml, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient Et₂O/EP (40/60 to 100/0) gave the desired product in 79% isolated yield (750 mg, 2.4 mmol).

Aspect: white solid

M.P. = 103-104°C

R_f: 0.38 (70:30 diethyl ether / petroleum ether)

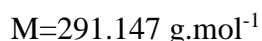
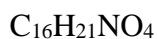
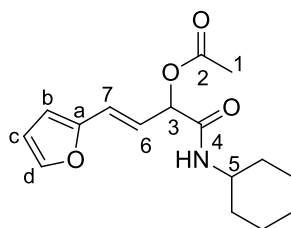
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.35-7.31 (m, 2H, H-c), 7.28 -7.22 (m, 3H, H-b, H-d), 6.68 (s, 1H, H-7), 5.93 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, NH), 5.61 (s, 1H, H-3), 3.87-3.78 (m, 1H H-5), 2.19 (s, 3H, H-1), 1.95-1.89 (m, 5H, H-8, H-Cy), 1.72-1.59 (m, 3H, H-Cy), 1.43 – 1.32 (m, 2H, H-Cy), 1.23 – 1.11 (m, 3H, H-Cy).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 169.3 (C-2), 166.9 (C-4), 136.5 (C-a), 132.3 (C-6), 131.6 (C-7), 129.1 (C-b), 128.2 (C-c), 127.2 (C-d), 79.2 (C-3), 48.3 (C-5), 33.1 (C-Cy), 33.0 (C-Cy), 25.5 (C-Cy), 24.8 (C-Cy), 21.2 (C-1), 14.0 (C-8).

HRMS: calculated for C₁₉H₂₅NO₃ : 315.1834, found 315.1827.

I.R. (thin film): 3303, 2934, 2819, 1745, 1652, 1540, 1448, 1371, 1228, 1022 cm⁻¹.

III.32 (*E*)-1-(cyclohexylamino)-4-(furan-2-yl)-1-oxobut-3-en-2-yl acetate



This compound was synthesized according to the general procedure **III-A**, using *trans*-3-(2-furyl)acrolein (366 mg, 3.0 mmol), acetic acid (0.17 ml, 3.0 mmol), and cyclohexyl isocyanide (0.37 ml, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient Et₂O/EP (40/60 to 100/0) gave the desired product in 80% isolated yield (700 mg, 2.4 mmol).

Aspect: beige solid

M.P. = 138-139°C

R_f: 0.34 (70:30 diethyl ether/ petroleum ether)

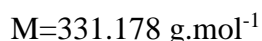
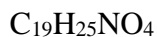
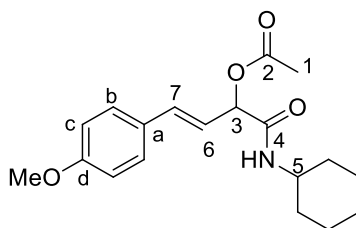
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.33 (s, 1H, H-d), 6.53 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H-7), 6.37-6.32 (m, 1H, H-c), 6.29 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H-b), 6.15 (dd, *J* = 15.8, 7.0 Hz, 1H, H-6), 5.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, NH), 5.65 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-3), 3.81-3.72 (m, 1H, H-5), 2.17 (s, 3H, H-1), 1.92-1.89 (m, 2H, H-Cy), 1.70-1.58 (m, 3H, H-Cy), 1.39-1.30 (m, 2H, H-Cy), 1.19-1.10 (m, 3H, H-Cy).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 169.2 (C-2), 167.0 (C-4), 151.4 (C-a), 142.7 (C-d), 122.8 (C-7), 121.0 (C-6), 111.5 (C-c), 109.8 (C-b), 74.2 (C-3), 48.3 (C-5), 33.0 (C-Cy), 33.0 (C-Cy), 25.5 (C-Cy), 24.8 (C-Cy), 21.1 (C-1).

HRMS: calculated for C₁₆H₂₁NO₄: 291.1471, found: 291.1475.

I.R. (thin film): 3282, 2930, 2854, 1741, 1651, 1537, 1449, 1370, 1222, 1151, 1089, 1013 cm⁻¹.

III.34 (*E*)-1-(cyclohexylamino)-4-(4-methoxyphenyl)-1-oxobut-3-en-2-yl acetate



This compound was synthesized according to the general procedure **III-A**, using *trans-p*-methoxycinnamaldehyde (486 mg, 3.0 mmol), acetic acid (0.17 ml, 3.0 mmol), and cyclohexyl isocyanide (0.37 ml, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient Et₂O/EP (40/60 to 100/0) gave the desired product in 75% isolated yield (750 mg, 2.2 mmol).

Aspect: white solid

M.P. = 134-135°C

R_f: 0.37 (90:10 diethyl ether/ petroleum ether)

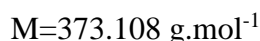
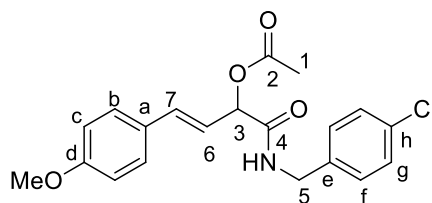
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.31 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-b), 6.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-c), 6.67 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H-7), 6.11 (dd, *J* = 15.9, 7.0 Hz, 1H, H-6), 5.93 (br s, 1H, NH), 5.66 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-3), 3.84-3.75 (m, 4H, H-5), 2.18 (s, 3H, OMe), 1.97-1.86 (m, 2H, H-Cy), 1.71-1.60 (m, 3H, H-Cy), 1.40-1.31 (m, 2H, H-Cy), 1.18-1.10 (m, 3H, H-Cy).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 169.4 (C-2), 167.3 (C-4), 159.9 (C-d), 134.7 (C-7), 128.5 (C-a), 128.2 (C-b), 120.3 (C-6), 114.1 (C-c), 74.8 (C-3), 55.4 (OMe), 48.3 (C-5), 33.1 (C-Cy), 25.5 (C-Cy), 24.8 (C-Cy), 21.2 (C-1).

HRMS: calculated for C₁₉H₂₅NO₄: 331.1784, found: 331.1784.

I.R. (thin film): 3278, 2930, 2853, 1741, 1651, 1510, 1449, 1370, 1226, 1174, 1028, 965 cm⁻¹.

III.36 *E*-1-((4-chlorobenzyl)amino)-4-(4-methoxyphenyl)-1-oxobut-3-en-2-yl acetate



This compound was synthesized according to the general procedure **III-A**, using *trans-p*-methoxycinnamaldehyde (486 mg, 3.0 mmol), acetic acid (0.17 ml, 3.0 mmol), and 4-chlorobenzyl isocyanide (0.45 ml, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient Et₂O/EP (40/60 to 100/0) gave the desired product in 76% isolated yield (850 mg, 2.3 mmol).

Aspect: cream solid

M.P. = 102-103°C

R_f: 0.36 (90:10 diethyl ether / petroleum ether)

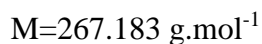
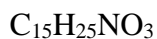
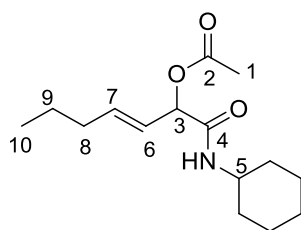
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.33-7.28 (m, 4H, H-b, H-g), 7.22-7.19 (m, 2H, H-f), 6.87-6.83 (m, 2H, H-c), 6.69 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H-7), 6.41 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, NH), 6.13 (dd, *J* = 15.9, 7.3 Hz, 1H, H-6), 5.73 (dd, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H, H-3), 4.45 (m, 2H, H-5), 3.81 (s, 3H, OMe), 2.17 (s, 3H, H-1).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 169.5 (C-2), 168.5 (C-4), 161.1 (C-a), 160.0 (C-d), 136.3 (C-e), 135.2 (C-7), 133.6 (C-h), 129.2 (C-f), 129.0 (C-g), 128.2 (C-b), 119.8 (C-6), 114.1 (C-c), 74.9 (C-3), 55.4 (OMe), 42.8 (C-5), 21.2 (C-1).

HRMS: calculated for C₂₀H₂₀ClNO₄: 373.1081, found: 373.1075.

I.R. (thin film): 3449, 2936, 2838, 1751, 1699, 1607, 1513, 1494, 1371, 1254, 1215, 1094, 1039, 1017, 966 cm⁻¹.

III.43 (*E*)-1-(cyclohexylamino)-1-oxohept-3-en-2-yl acetate



This compound was synthesized according to the general procedure **III-A**, using *trans*-2-hexenal (348 μl , 3.0 mmol), acetic acid (0.17 ml, 3.0 mmol), and cyclohexyl isocyanide (0.37 ml, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient Et₂O/EP (40/60 to 100/0) gave the desired product in 70% isolated yield (561 mg, 2.1 mmol).

Aspect: Colorless oil

R_f: 0.29 (50:50 diethyl ether/ petroleum ether)

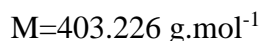
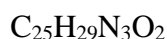
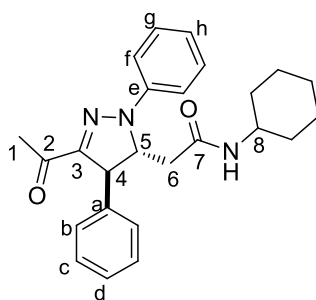
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.87-5.80 (m, 2H, NH, H-7), 5.54-5.48 (m, 1H, H-6), 5.44 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-3), 3.78-3.70 (m, 1H, H-5), 2.12 (s, 3H, H-1), 2.01 (q, $J = 7.08$ Hz, 2H, H-8), 1.90-1.88 (m, 2H, H-Cy), 1.68-1.57 (m, 3H, H-Cy), 1.41-1.28 (m, 4H, H-Cy, H-9), 1.18-1.09 (m, 3H, H-Cy), 0.86 (t, $J = 7.37$ Hz, 3H, H-10).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 169.3 (C-2), 167.5 (C-4), 137.3 (C-7), 123.7 (C-6), 74.6 (C-3), 48.1 (C-5), 34.3 (C-8), 33.0 (C-Cy), 25.5 (C-Cy), 24.8 (C-Cy), 21.8 (C-9), 21.1 (C-1), 13.6 (C-10).

HRMS: calculated for C₁₅H₂₅NO₃: 267.1834, found: 267.1838.

I.R. (thin film): 3441, 2959, 2934, 2857, 1754, 1689, 1512, 1451, 1371, 1220, 1044, 1022 966 cm⁻¹.

III.24 2-(3-acetyl-1,4-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)-N-cyclohexylacetamide



This compound was synthesized according to the general procedure **III-B**, using Passerini adduct **III.22** (100 mg, 0.3 mmol) and (*E*)-1-(2-phenylhydrazono)propan-2-one (43 mg, 0.3 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient Et₂O/EP (60/40 to 80/20) gave the desired product in 72% isolated yield (77 mg, 0.2 mmol).

Aspect: ocher solid

M.P. = 150-160°C

R_f: 0.2 (60:40 diethyl ether/ petroleum ether)

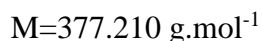
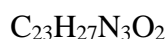
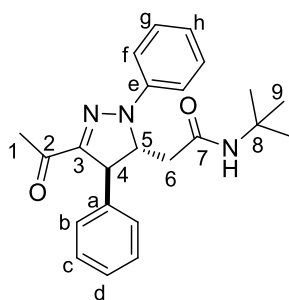
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.35-7.32 (m, 2H, H-g), 7.31-7.28 (m, 2H, H-f), 7.26-7.23 (m, 2H, H-c), 7.22-7.18 (m, 1H, H-d), 7.12-7.08 (m, 2H, H-b), 7.04-6.99 (m, 1H, H-h), 5.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, NH), 4.89-4.84 (m, 1H, H-5), 4.36 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-4), 3.80-3.71 (m, 1H, H-8), 2.74 (dd, *J* = 14.5, 3.5 Hz, 1H, H-6), 2.50 (s, 3H, H-1), 2.27 (dd, *J* = 14.5, 9.9 Hz, 1H, H-6), 1.95-1.78 (m, 2H, H-Cy), 1.69-1.58 (m, 3H, H-Cy), 1.39-1.27 (m, 2H, H-Cy), 1.14-1.00 (m, 3H, H-Cy).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 193.4 (C-2), 167.6 (C-7), 149.7 (C-3), 141.1 (C-e), 139.7 (C-a), 129.6 (C-g), 129.0 (C-c), 127.5 (C-d), 126.9 (C-b), 122.2 (C-h), 115.1 (C-f), 67.7 (C-5), 53.5 (C-4), 48.6 (C-8), 37.8 (C-6), 33.3 (C-Cy), 33.0 (C-Cy), 25.8 (C-1), 25.5 (C-Cy), 24.9 (C-Cy).

HRMS: calculated for C₂₅H₂₉N₃O₂: 403.2260, found: 403.2264.

I.R. (thin film): 3305, 2928, 1637, 1597, 1526, 1496, 1453, 1269, 1212, 1139 cm⁻¹.

III.27 2-(3-acetyl-1,4-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)-N-(tert-butyl)acetamide



This compound was synthesized according to the general procedure **III-B**, using Passerini adduct **III.26** (100 mg, 0.3 mmol) and (*E*)-1-(2-phenylhydrazono)propan-2-one (59 mg, 0.3 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient Et₂O/EP (60/40 to 80/20) gave the desired product in 71% isolated yield (98 mg, 0.2 mmol).

Aspect: ocher solid

M.P. = 180-190°C

R_f: 0.34 (60:40 diethyl ether/ petroleum ether)

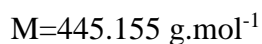
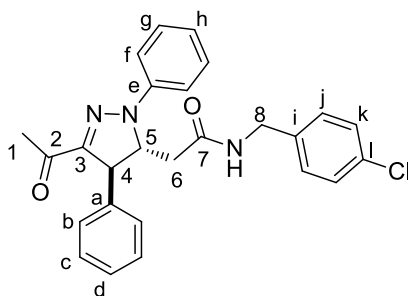
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.36-7.32 (m, 2H, H-g), 7.32-7.27 (m, 2H, H-f), 7.27-7.23 (m, 2H, H-b), 7.22-7.18 (m, 1H, H-d), 7.1167.08 (m, 2H, H-c), 7.03-6.99 (m, 1H, H-h), 5.40 (s, 1H, NH), 4.87-4.83 (m, 1H, H-5), 4.36 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-4), 2.71 (dd, *J* = 14.4, 3.3 Hz, 1H, H-6), 2.50 (s, 3H, H-1), 2.22 (dd, *J* = 14.4, 9.7 Hz, 1H, H-6), 1.33 (s, 9H, H-9).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 193.4 (C-2), 167.9 (C-7), 149.8 (C-5), 141.2 (C-e), 139.8 (C-a), 129.7 (C-g), 129.0 (C-c), 127.5 (C-d), 126.9 (C-b), 122.2 (C-h), 115.1 (C-f), 67.9 (C-5), 53.5 (C-4), 51.9 (C-8), 38.7 (C-6), 28.8 (C-9), 25.8 (C-1).

HRMS: calculated for C₂₃H₂₇N₃O₂: 377.2103, found: 377.2106.

I.R. (thin film): 3324, 2964, 1643, 1597, 1497, 1454, 1355, 1268, 1213, 1139 cm⁻¹.

III.29 2-(3-acetyl-1,4-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)-N-(4-chlorobenzyl)acetamide



This compound was synthesized according to the general procedure **III-B**, using Passerini adduct **III.28** (100 mg, 0.2 mmol) and (*E*)-1-(2-phenylhydrazono)propan-2-one (47 mg, 0.2 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient Et₂O/EP (60/40 to 80/20) gave the desired product in 50% isolated yield (65 mg, 0.1 mmol).

Aspect: Green yellow solid

M.P. = 134-135°C

R_f: 0.21 (70:30 diethyl ether/ petroleum ether)

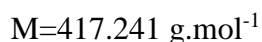
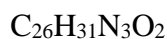
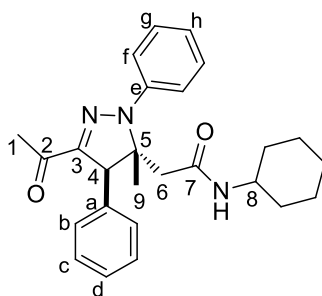
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.39-7.35 (m, 2H, , H-g), 7.32-7.23 (m, 7H, H-f, H-d, H-c, H-k), 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-j), 7.07-7.03 (m, 3H, H-h, H-b), 6.20 (br s, 1H, NH), 4.91-4.89 (m, 1H, H-5), 4.44-4.30 (m, 3H, H-8, H-4), 2.82 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, H-6), 2.49 (s, 3H, H-1), 2.36 (dd, *J* = 14.5, 9.9 Hz, 1H, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 193.5 (C-2), 168.7 (C-7), 149.7 (C-3), 141.1 (C-e), 139.6 (C-a), 136.4 (C-i), 133.5 (C-l), 129.7 (C-g), 129.4 (C-j), 129.1 (C-c), 129.0 (C-k), 127.6 (C-d), 126.9 (C-b), 122.3 (C-h), 115.1 (C-f), 67.6 (C-5), 53.7 (C-8), 43.1 (C-4), 37.8 (C-6), 25.8 (C-1).

HRMS: calculated for C₂₆H₂₄ClN₃O₂: 445.1557, found: 445.1558.

I.R. (thin film): 3448, 3067, 3033, 2931, 1685, 1669, 1600, 1500, 1458, 1356, 1270, 1212, 1139, 1095, 1017, 909 cm⁻¹.

III.31 2-(3-acetyl-5-methyl-1,4-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)-N-cyclohexylacetamide



This compound was synthesized according to the general procedure **III-B**, using Passerini adduct **III.30** (100 mg, 0.3 mmol) and (*E*)-1-(2-phenylhydrazono)propan-2-one (51 mg, 0.3 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient Et₂O/EP (40/60 to 80/20) gave the desired product in 53% isolated yield (70 mg, 0.2 mmol).

Aspect: brown yellow oil

R_f: 0.27 (60:40 diethyl ether/ petroleum ether)

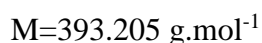
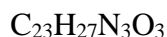
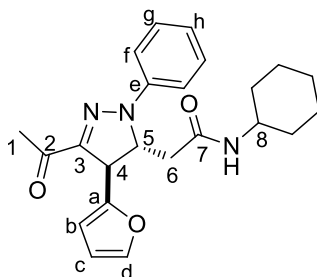
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.37-7.34 (m, 4H, H-g, H-f), 7.31-7.20 (m, 4H, H-b, H-c), 7.17-7.09 (m, 2H, H-h, H-d), 5.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, NH), 4.91 (s, 1H, H-4), 3.77-3.67 (m, 1H, H-8), 2.54 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, H-6), 2.48 (s, 3H, H-1), 2.35 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, H-6), 1.89-1.78 (m, 2H, H-Cy), 1.69-1.55 (m, 3H, H-Cy), 1.38-1.28 (m, 2H, H-Cy), 1.26 (s, 3H, H-9), 1.13-0.98 (m, 3H, H-Cy).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 193.3 (C-2), 167.8 (C-7), 151.1 (C-3), 142.1 (C-e), 136.2 (C-a), 129.3 (C-g), 128.7 (C-c, C-b), 127.5 (C-d), 124.4 (C-h), 120.5 (C-f), 74.1 (C-5), 57.2 (C-4), 48.4 (C-8), 43.4 (C-6), 33.1 (C-Cy), 25.8(C-1), 25.5(C-Cy), 24.9 (C-Cy), 22.3(C-9).

HRMS: calculated for C₂₆H₃₁N₃O₂: 417.2416, found: 417.2430.

I.R. (thin film): 3305, 2930, 2854, 1638, 1596, 1537, 1491, 1452, 1292, 1220, 1107, 731, 397cm⁻¹.

III.33 2-(3-acetyl-4-(furan-2-yl)-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)-N-cyclohexylacetamide



This compound was synthesized according to the general procedure **III-B**, using Passerini adduct **III.32** (100 mg, 0.3 mmol) and (*E*)-1-(2-phenylhydrazono)propan-2-one (56 mg, 0.3 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient Et₂O/EP (50/50 to 80/20) gave the desired product in 51% isolated yield (69 mg, 0.2 mmol).

Aspect: brown yellow oil

R_f: 0.26 (70:30 diethyl ether/ petroleum ether)

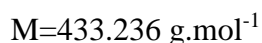
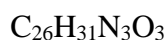
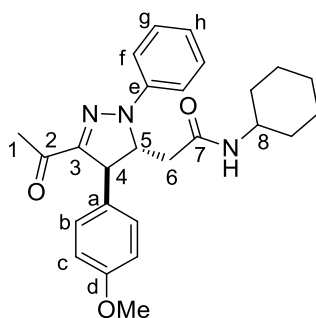
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.37-7.33 (m, 2H, H-g), 7.32-7.25 (m, 3H, H-f, H-d), 7.04-7.00 (m, 1H, H-h), 6.26-6.25 (m, 1H, H-c), 6.09 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H-b), 5.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, NH), 5.06-5.02 (m, 1H, H-5), 4.54 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H-4), 3.79-3.71 (m, 1H, H-8), 2.73 (dd, *J* = 14.6, 3.4 Hz, 1H, H-6), 2.51 (s, 3H, H-1), 2.27 (dd, *J* = 14.6, 9.4 Hz, 1H, H-6), 1.92-1.79 (m, 2H, H-Cy), 1.68-1.59 (m, 3H, H-Cy), 1.37-1.27 (m, 2H, H-Cy), 1.14-1.01 (m, 3H, H-Cy).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 193.2 (C-2), 167.4 (C-7), 151.5 (C-a), 146.3 (C-3), 142.1 (C-d), 141.1 (C-e), 129.6 (C-g), 122.4 (C-h), 115.1 (C-f), 110.7 (C-c), 106.5 (C-b), 64.9 (C-5), 48.6 (C-8), 47.2 (C-4), 37.7 (C-6), 33.3 (C-Cy), 33.0 (C-Cy), 25.8 (C-1), 25.5 (C-Cy), 24.9 (C-Cy).

HRMS: calculated for C₂₃H₂₇N₃O₃ 393.2052, found 393.2057.

I.R. (thin film): 3304, 2929, 2843, 1638, 1598, 1532, 1497, 1355, 1270, 1149 cm⁻¹.

III.35 2-(3-acetyl-4-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)-N-cyclohexylacetamide



This compound was synthesized according to the general procedure **III-B**, using Passerini adduct **III.34** (100 mg, 0.3 mmol) and (*E*)-1-(2-phenylhydrazono)propan-2-one (49 mg, 0.3 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient Et₂O/EP (50/50 to 80/20) gave the desired product in 54% isolated yield (70 mg, 0.2 mmol).

Aspect: brown yellow oil

R_f: 0.34 (80:20 diethyl ether/ petroleum ether)

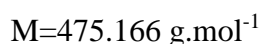
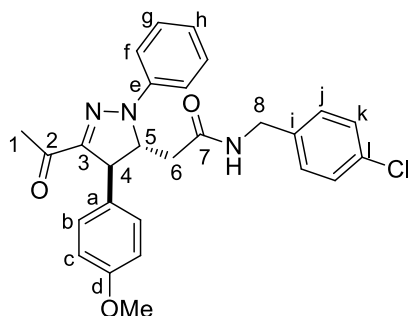
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.36-7.32 (m, 2H, H-g), 7.30-7.27 (m, 2H, H-f), 7.04-6.99 (m, 3H, H-b, H-h), 6.80-6.77 (m, 2H, H-c), 5.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, NH), 4.85-4.81 (m, 1H, H-5), 4.31 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-4), 3.77-3.79-3.75 (m, 1H, H-8), 3.74 (s, 3H, OMe), 2.73 (dd, *J* = 14.5, 3.5 Hz, 1H, H-6), 2.49 (s, 3H, H-1), 2.25 (dd, *J* = 14.5, 9.8 Hz, 1H, H-6), 1.94-1.78 (m, 2H, H-Cy), 1.69-1.58 (m, 3H, H-Cy), 1.39-1.28 (m, 2H, H-Cy), 1.14-1.00 (m, 3H, H-Cy).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 193.5 (C-2), 167.7 (C-7), 158.9 (C-d), 150.0 (C-3), 141.2 (C-e), 132.0 (C-a), 129.6 (C-g), 128.0 (C-b), 122.2 (C-h), 115.0 (C-f), 114.4 (C-c), 67.7 (C-5), 55.3 (OMe), 52.8 (C-4), 48.6 (C-8), 37.8 (C-6), 33.4 (C-Cy), 33.0 (C-Cy), 25.8 (C-1), 25.5 (C-Cy), 24.9 (C-Cy).

HRMS: calculated for C₂₆H₃₁N₃O₃: 433.2365, found: 433.2355.

I.R. (thin film): 3302, 2928, 2847, 1636, 1597, 1497, 1245, 1138, 1032, 824, 732, 688 cm⁻¹.

III.37 2-(3-acetyl-4-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)-N-(4-chlorobenzyl)acetamide



This compound was synthesized according to the general procedure **III-B**, using Passerini adduct **III.36** (100 mg, 0.3 mmol) and (*E*)-1-(2-phenylhydrazono)propan-2-one (43 mg, 0.3 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient Et₂O/EP (60/40 to 80/20) gave the desired product in 70% isolated yield (89 mg, 0.2 mmol).

Aspect: Green yellow oil

R_f: 0.25 (80:20 diethyl ether/ petroleum ether)

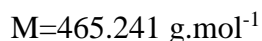
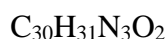
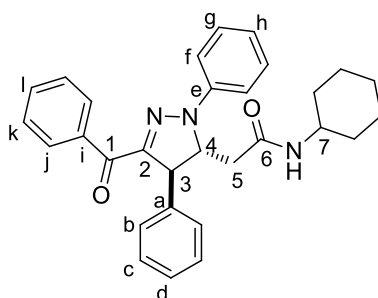
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.27-7.22 (m, 2H, H-g), 7.20-7.15 (m, 4H, H-f, H-), 7.05-7.00 (m, 2H, H-), 6.94-6.90 (m, 1H, H-h), 6.86-6.82 (m, 2H, H-b), 6.69-6.65 (m, 2H, H-c), 6.16 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, NH), 4.73 (dt, *J* = 9.8, 3.16 Hz, 1H, H-5), 4.26-4.21 (m, 2H, H-7), 4.19 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-4), 3.64 (s, 3H, OMe), 2.68 (dd, *J* = 14.5, 3.4 Hz, 1H, H-6), 2.36 (s, 3H, H-1), 2.22 (dd, *J* = 14.5, 9.8 Hz, 1H, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 193.6 (C-2), 168.8 (C-7), 158.9 (C-d), 149.9 (C-3), 141.1 (C-e), 136.5 (C-i), 133.5 (C-l), 131.8 (C-a), 129.7 (C-g), 129.4 (C-j), 128.9 (C-k), 127.9 (C-b), 122.3 (C-h), 115.0 (C-f), 114.4 (C-c), 67.6 (C-5), 55.3 (OMe), 53.0 (C-4), 43.1 (C-8), 37.7 (C-6), 25.8 (C-1).

HRMS: calculated for C₂₇H₂₆ClN₃O₃ 475.1663, found 475.1662.

I.R. (thin film): 3448, 2933, 2837, 1685, 1685, 1670, 1600, 1512, 1501, 1356, 1304, 1262, 1250, 1212, 1179, 1138, 1040, 1017, 964 cm⁻¹.

III.39 2-(3-benzoyl-1,4-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)-N-cyclohexylacetamide



This compound was synthesized according to the general procedure **III-B**, using Passerini adduct **III.22** (100 mg, 0.3 mmol) and (*E*)-1-phenyl-2-(2-phenylhydrazono)ethanone (74 mg, 0.3 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient Et₂O/EP (60/40 to 80/20) gave the desired product in 70% isolated yield (108 mg, 0.2 mmol).

Aspect: yellow oil

R_f: 0.30 (60:40 diethyl ether/ petroleum ether)

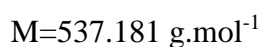
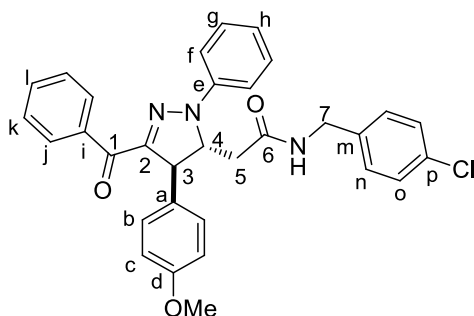
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.24-8.22 (m, 2H, H-j), 7.58-7.54 (m, 1H, H-l), 7.49-7.46 (m, 2H, H-k), 7.35-7.34 (m, 2H, H-g), 7.30-7.26 (m, 5H, H-f, H-c, H-d), 7.22-7.20 (m, 2H, H-b), 7.04-7.00 (m, 1H, H-h), 5.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, NH), 4.94-4.90 (m, 1H, H-4), 4.60 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-3), 3.83-3.74 (m, 1H, H-Cy), 2.80 (dd, *J* = 14.6, 3.4 Hz, 1H, H-5), 2.32 (dd, *J* = 14.6, 9.9 Hz, 1H, H-5), 1.99-1.80 (m, 2H, H-Cy), 1.73-1.63 (m, 3H, H-Cy), 1.40-1.29 (m, 2H, H-Cy), 1.14-1.02 (m, 3H, H-Cy).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 186.7 (C-1), 167.7 (C-6), 149.5 (C-2), 141.2 (C-e), 139.9 (C-a), 137.3 (C-i), 132.4 (C-l), 130.2 (C-j), 129.7 (C-g), 129.1 (C-c), 128.2 (C-k), 127.5 (C-d), 127.0 (C-b), 122.3 (C-h), 115.3 (C-f), 66.8 (C-4), 54.9 (C-3), 48.7 (C-7), 38.1 (C-5), 33.4 (C-Cy), 33.0 (C-Cy), 25.5 (C-Cy), 24.9 (C-Cy).

HRMS: calculated for C₃₀H₃₁N₃O₂ 465.2416, found 465.2413.

I.R. (thin film): 3439, 3362, 2934, 2857, 1678, 1633, 1599, 1532, 1500, 1457, 1330, 1273, 1223, 1160, 1148, 909 cm⁻¹.

III.40 2-(3-benzoyl-4-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)-N-(4-chlorobenzyl)acetamide



This compound was synthesized according to the general procedure **III-B**, using Passerini adduct **III.36** (100 mg, 0.3 mmol) and (*E*)-1-phenyl-2-(2-phenylhydrazono)ethanone (60 mg, 0.3 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient Et₂O/EP (60/40 to 80/20) gave the desired product in 50% isolated yield (72 mg, 0.1 mmol).

Aspect: yellow oil

R_f: 0.28 (80:20 diethyl ether/ petroleum ether)

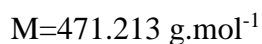
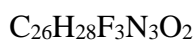
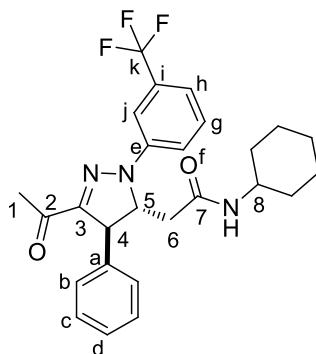
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.08-8.06 (m, 2H, H-j), 7.48-7.44 (m, 1H, H-l), 7.38-7.34 (m, 2H, H-k), 7.25-7.24 (m, 2H, H-g), 7.19-7.17 (m, 2H, H-f), 7.15-7.12 (m, 2H, H-o), 7.02-7.00 (m, 2H, H-n), 6.96-6.94 (m, 3H, H-b, H-h), 6.72-6.68 (m, 2H, H-c), 6.24 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, NH), 4.80-4.76 (m, 1H, H-4), 4.47 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-3), 4.23 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, H-7), 3.65 (s, 3H, OMe), 2.73 (dd, *J* = 14.5, 3.4 Hz, 1H, H-5), 2.30 (dd, *J* = 14.5, 9.8 Hz, 1H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 186.8 (C-1), 168.8 (C-7), 159.0 (C-d), 149.5 (C-2), 141.1 (C-e), 137.3 (C-i), 136.4 (C-m), 133.4 (C-p), 132.5 (C-l), 132.0 (C-a), 130.1 (C-j), 129.7 (C-g), 129.4 (C-n), 128.9 (C-o), 128.2 (C-k), 128.0 (C-b), 122.4 (C-h), 115.2 (C-f), 114.5 (C-c), 66.8 (C-4), 55.3 (OMe), 54.2 (C-3), 43.1 (C-7), 38.0 (C-5).

HRMS: calculated for C₃₂H₂₈ClN₃O₃ 537.1819, found 537.1808.

I.R. (thin film): 3448, 3362, 3068, 2954, 2935, 2836, 1684, 1632, 1599, 1512, 1500, 1337, 1322, 1266, 1249, 1224, 1179, 1147, 1095, 1039, 1017, 909 cm⁻¹.

III.42 2-(3-acetyl-4-phenyl-1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)-N-cyclohexylacetamide



This compound was synthesized according to the general procedure **III-B**, using Passerini adduct **III.22** (100 mg, 0.3 mmol) and (*E*)-1-(2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)hydrazone)propan-2-one (84 mg, 0.3 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient Et₂O/EP (50/50 to 80/20) gave the desired product in 60% isolated yield (94 mg, 0.2 mmol).

Aspect: brown yellow oil

R_f: 0.26 (60:40 diethyl ether/ petroleum ether)

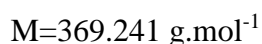
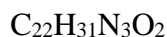
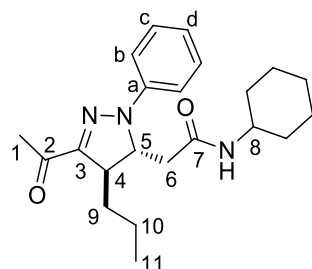
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.47 (br s, 1H, H-j), 7.32-7.28 (m, 1H, H-g), 7.22-7.18 (m, 1H, H-h), 7.15-7.11 (m, 3H, H-f, H-c), 7.09-7.07 (m, 1H, H-d), 6.96-6.93 (m, 2H, H-b), 5.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, NH), 4.75-4.71 (m, 1H, H-5), 4.25 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-4), 3.66-3.57 (m, 1H, H-8), 2.57 (dd, *J* = 14.6, 3.6 Hz, 1H, H-6), 2.38 (s, 3H, H-1), 2.14 (dd, *J* = 14.6, 9.8 Hz, 1H, H-6), 1.80-1.64 (m, 2H, H-Cy), 1.59-1.44 (m, 3H, H-Cy), 1.25-1.12 (m, 2H, H-Cy), 0.99-0.86 (m, 3H, H-Cy).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 193.5 (C-2), 167.4 (C-7), 150.8 (C-3), 141.7 (C-e), 139.2 (C-a), 132.6 (C-i), 132.3 (C-i), 132.0 (C-i), 131.6 (C-i), 130.2 (C-g), 129.1 (C-c), 128.0 (C-k), 127.7 (C-d), 126.8 (C-b), 125.3 (C-k), 122.6 (C-k), 119.9 (C-k), 118.3 (C-f), 117.6 (C-h), 111.8 (C-j), 67.5 (C-5), 54.0 (C-4), 48.7 (C-8), 37.8 (C-6), 33.3 (C-Cy), 32.9 (C-Cy), 26.0 (C-1), 25.4 (C-Cy), 24.8 (C-Cy).

HRMS: calculated for C₂₆H₂₈F₃N₃O₂: 471.2134, found: 471.2134.

I.R. (thin film): 3297, 2929, 2837, 1638, 1536, 1492, 1454, 1321, 1123, 790, 697 cm⁻¹.

III.44 2-(3-acetyl-1-phenyl-4-propyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)-N-cyclohexylacetamide



This compound was synthesized according to the general procedure **III-B**, using Passerini adduct **III.43** (100 mg, 0.3 mmol) and (*E*)-1-(2-phenylhydrazono)propan-2-one (60 mg, 0.3 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient Et₂O/EP (40/60 to 80/20) gave the desired product in 35% isolated yield (48 mg, 0.1 mmol).

Aspect: brown yellow oil

R_f: 0.38 (50:50 diethyl ether/ petroleum ether)

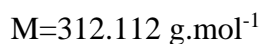
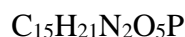
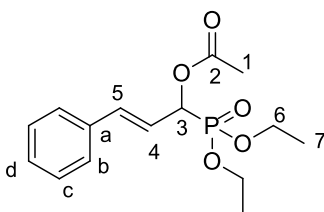
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.35-7.31 (m, 2H, H-c), 7.29-7.26 (m, 2H, H-b), 7.00-6.97 (m, 1H, H-d), 5.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, NH), 4.71 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-5), 3.77-3.69 (m, 1H, H-8), 3.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-4), 2.66 (dd, *J* = 14.3, 2.5 Hz, 1H, H-6), 2.47 (s, 3H, H-1), 2.04 (dd, *J* = 14.3, 10.0 Hz, 1H, H-6), 1.92-1.81 (m, 2H, H-Cy), 1.74-1.56 (m, 5H, H-Cy, H-9), 1.38-1.28 (m, 4H, H-Cy, H-10), 1.14-1.03 (m, 3H, H-Cy), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-10).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 194.1 (C-2), 167.8 (C-7), 150.4 (C-3), 141.3 (C-a), 129.6 (C-c), 121.9 (C-d), 114.8 (C-b), 63.7 (C-5), 48.7 (C-4), 48.6 (C-8), 37.8 (C-6), 33.4 (C-9), 33.3 (C-Cy), 33.0 (C-Cy), 25.7 (C-1), 25.5 (C-Cy), 24.9 (C-Cy), 19.5 (C-10), 14.0 (C-11).

HRMS: calculated for C₂₂H₃₁N₃O₂: 369.2416, found: 369.2412.

I.R. (thin film): 3259, 2928, 2853, 1650, 1601, 1548, 1493, 1356, 1230, 1166, 996 cm⁻¹.

III.45 (*E*)-1-(diethoxyphosphoryl)-3-phenylallyl acetate



This compound was synthesized according to the general procedure **III-C**, using diethylphosphite (0.38 ml, 3 mmol), cinnamaldehyde (0.38 ml, 3 mmol), acetic anhydride (0.84 ml, 9 mmol) and potassium carbonate (900 mg, 6.5 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient AcOEt/EP (40/60 to 70/30) gave the desired product in 80% isolated yield (750 mg, 2.4 mmol).

Aspect: white oil

R_f: 2.30 (70:30 ethyl acetate/ petroleum ether)

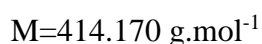
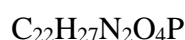
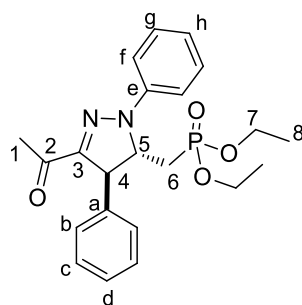
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.43 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-b), 7.38-7.32 (m, 2H, H-c), 7.23-7.27 (m, 1H, H-d), 6.77 (dd, *J* = 15.9, 3.7 Hz, 1H, H-5), 6.33-6.21 (m, 1H, H-4), 5.87 (dd, *J* = 14.0, 7.4 Hz, 1H, H-3), 4.27-4.16 (m, 4H, H-6), 2.21 (s, 3H, H-1), 1.35 (q, *J* = 6.5 Hz, 6H, H-7).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 169.4 (C-1), 135.7 (C-a), 135.3 (C-5), 135.1 (C-5), 128.6 (C-c), 128.4 (C-d), 126.8 (C-b), 120.1 (C-4), 70.3 (C-3), 68.6 (C-3), 63.3 (C-6), 20.9 (C-1), 16.5 (C-7).

HRMS: calculated for C₁₅H₂₁N₂O₅P: 312.1127, found: 312.1132.

I.R. (thin film): 3085, 3063, 3029, 2983, 2932, 2910, 1759, 1648, 1496, 1449, 1393, 1370, 1259, 1229, 1165, 1029, 968 cm⁻¹.

III.56 diethyl ((3-acetyl-1,4-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)methyl)phosphonate



This compound was synthesized according to the general procedure **III-D**, using phosphonate adduct **III.45** (100 mg, 0.3 mmol) and (*E*)-1-(2-phenylhydrazono)propan-2-one (58 mg, 0.3 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient AcOEt/EP (40/60 to 70/30) gave the desired product in 87% isolated yield (117 mg, 0.3 mmol).

Aspect: yellow oil

R_f: 0.25 (60:40 ethyl acetate/ petroleum ether)

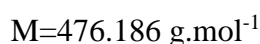
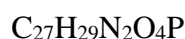
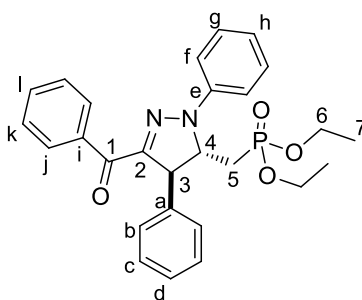
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.40-7.35 (m, 2H, H-g), 7.30-7.22 (m, 5H, H-c, H-d, H-f), 7.20-7.16 (m, 2H, H-b), 7.06-7.01 (m, 1H, H-h), 4.72 (ddt, *J* = 11.0, 8.5, 2.4 Hz, 1H, H-5), 4.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-4), 4.18-4.09 (m, 4H, H-7), 2.50 (s, 3H, H-1), 2.31 (ddd, *J* = 21.0, 15.3, 1.8 Hz, 1H, H-6), 2.01 (ddd, *J* = 16.6, 15.3, 11.0 Hz, 1H, H-6), 1.32 (dt, *J* = 10.6, 7.1 Hz, 6H, H-8).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 193.1 (C-2), 150.2 (C-3), 140.7 (C-e), 139.8 (C-a), 129.7 (C-g), 129.0 (C-c), 127.5 (C-d), 127.0 (C-b), 122.2 (C-h), 114.9 (C-f), 65.5 (C-5), 62.3 (C-7), 54.0 (C-4), 28.4 (C-6), 27.0 (C-6), 25.9 (C-1), 16.6 (C-8).

HRMS: calculated for C₂₂H₂₇N₂O₄P: 414.1708, found: 414.1706.

I.R. (thin film): 3067, 3034, 2983, 2909, 2932, 1670, 1600, 1536, 1501, 1457, 1356, 1275, 1260, 1215, 1160, 1056, 1027, 964 cm⁻¹.

III.57 diethyl ((3-benzoyl-1,4-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)methyl)phosphonate



This compound was synthesized according to the general procedure **III-D**, using phosphonate adduct **III.45** (100 mg, 0.3 mmol) and (*E*)-1-(2-phenylhydrazono)propan-2-one (79 mg, 0.3 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient AcOEt/EP (40/60 to 70/30) gave the desired product in 70% isolated yield (107 mg, 0.2 mmol).

Aspect: yellow oil

R_f: 0.29 (60:40 ethyl acetate / petroleum ether)

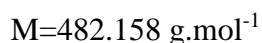
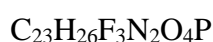
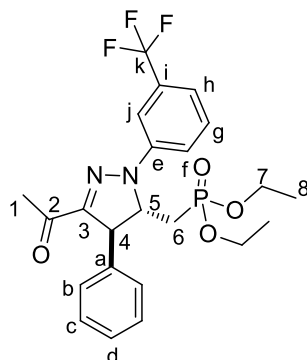
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.28-8.23 (m, 2H, H-j), 7.60-7.55 (m, 1H, H-i), 7.52-7.48 (m, 2H, H-k), 7.42-7.37 (m, 2H, H-g), 7.32-7.22 (m, 7H, H-b, H-c, H-d, H-f), 7.08-7.04 (m, 1H, H-h), 4.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-3), 4.77 (ddt, *J* = 11.0, 8.7, 2.0 Hz, 1H, H-4), 4.23-4.12 (m, 4H, H-6), 2.38 (ddd, *J* = 20.9, 15.3, 2.0 Hz, 1H, H-5), 2.11 (ddd, *J* = 16.4, 15.5, 11.0 Hz, 1H, H-5), 1.35 (dt, *J* = 10.5, 7.1 Hz, 6H, H-7).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 186.3 (C-1), 149.9 (C-2), 140.8 (C-e), 140.0 (C-a), 137.3 (C-i), 132.4 (C-l), 130.2 (C-j), 129.8 (C-g), 129.0 (C-c), 128.1 (C-k), 127.6 (C-d), 127.1 (C-b), 122.3 (C-h), 115.1 (C-f), 64.6 (C-4), 62.4 (C-6), 55.3 (C-3), 28.6 (C-5), 27.2 (C-5), 16.6 (C-7).

HRMS: calculated for C₂₇H₂₉N₂O₄P: 476.1865, found: 476.1861.

I.R. (thin film): 3067, 3033, 2983, 2909, 2834, 1634, 1599, 1536, 1500, 1457, 1448, 1326, 1276, 1222, 1160, 1144, 1027, 964 cm⁻¹.

III.58 diethyl ((3-acetyl-4-phenyl-1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)methyl)phosphonate



This compound was synthesized according to the general procedure **III-D**, using phosphonate adduct **III.45** (100 mg, 0.3 mmol) and (*E*)-1-(2-phenylhydrazono)propan-2-one (81 mg, 0.3 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient AcOEt/EP (30/70 to 70/30) gave the desired product in 51% isolated yield (101 mg, 0.2 mmol).

Aspect: yellow oil

R_f: 0.25 (60:40 ethyl acetate / petroleum ether)

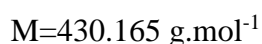
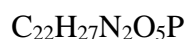
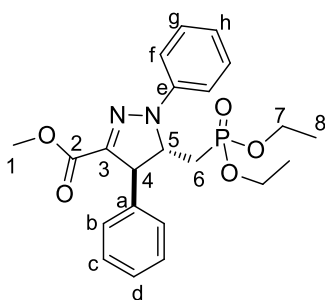
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.53-7.45 (m, 2H, H-j, H-g), 7.39-7.34 (m, 1H, H-h), 7.32-7.24 (m, 4H, H-c, H-d, H-f), 7.20-7.15 (m, 2H, H-b), 4.69 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H, H-5), 4.65 (br, 1H, H-4), 4.21-4.09 (m, 4H, H-7), 2.53 (s, 3H, H-1), 2.31-2.18 (m, 1H, H-6), 2.10-1.97 (m, 1H, H-6), 1.37-1.29 (m, 6H, H-8).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 193.1 (C-2), 151.3 (C-3), 141.3 (C-e), 139.2 (C-a), 132.7 (C-i), 132.3 (C-i), 132.0 (C-i), 131.7 (C-i), 130.3 (C-g), 129.1 (C-c), 128.0 (C-k), 127.8 (C-d), 127.0 (C-b), 125.3 (C-k), 122.6 (C-k), 119.9 (C-k), 118.3 (C-f), 117.6 (C-h), 111.5 (C-j), 65.4 (C-5), 62.3 (C-7), 54.5 (C-4), 28.4 (C-6), 27.0 (C-6), 26.0 (C-1), 16.6 (C-8).

HRMS: calculated for C₂₃H₂₆F₃N₂O₄P: 482.1582, found: 482.1590.

I.R. (thin film): 3067, 3033, 2983, 2938, 2909, 2834, 1675, 1614, 1594, 1544, 1496, 1458, 1358, 1325, 1258, 1216, 1171, 1135, 1055, 1026, 966 cm⁻¹.

III.60 methyl 5-((diethoxyphosphoryl)methyl)-1,4-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-3-carboxylate



This compound was synthesized according to the general procedure **III-D**, using phosphonate adduct **III.45** (100 mg, 0.3 mmol) and (*E*)-1-(2-phenylhydrazono)propan-2-one (63 mg, 0.3 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient AcOEt/EP (30/70 to 70/30) gave the desired product in 63% isolated yield (87 mg, 0.2 mmol).

Aspect: yellow oil

R_f: 0.39 (60:40 ethyl acetate / petroleum ether)

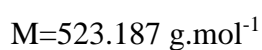
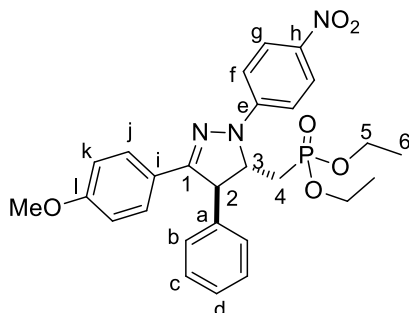
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.34-7.25 (m, 5H, H-g, H-c, H-d), 7.24-7.18 (m, 4H, H-b, H-f), 6.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.69 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H, H-5), 4.62 (s br, 1H, H-4), 4.16-4.07 (m, 4H, H-7), 3.77 (s, 3H, H-1), 2.39-2.23 (m, 1H, H-6), 2.11-1.94 (m, 1H, H-6), 1.35-1.26 (m, 6H, H-8).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 162.7 (C-2), 142.0 (C-3), 140.8 (C-e), 139.5 (C-a), 129.6 (C-g), 129.0 (C-c), 127.7 (C-d), 127.1 (C-b), 121.9 (C-h), 114.9 (C-f), 65.2 (C-5), 62.2 (C-7), 55.3 (C-4), 52.2 (C-1), 28.2 (C-6), 26.8 (C-6), 16.6 (C-8).

HRMS: calculated for C₂₂H₂₇N₂O₅P: 430.1658, found: 430.1651.

I.R. (thin film): 3066, 3033, 2983, 2952, 2908, 1732, 1713, 1600, 1551, 1501, 1457, 1444, 1258, 1218, 1161, 1101, 1057, 1028, 964 cm⁻¹.

III.62 diethyl ((3-(4-methoxyphenyl)-1-(4-nitrophenyl)-4-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)methyl)phosphonate



This compound was synthesized according to the general procedure **III-D**, using phosphonate adduct **III.45** (100 mg, 0.3 mmol) and (*E*)-1-(2-phenylhydrazono)propan-2-one (95 mg, 0.3 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient AcOEt/EP (30/70 to 70/30) gave the desired product in 90% isolated yield (153 mg, 0.3 mmol).

Aspect: yellow oil

R_f: 0.38 (60:40 ethyl acetate / petroleum ether)

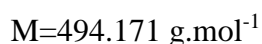
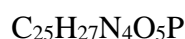
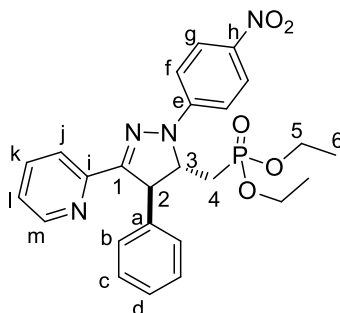
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.23-8.16 (m, 2H, H-g), 7.73-7.64 (m, 2H, H-J), 7.35-7.20 (m, 5H, H-b, H-c, H-d), 7.19-7.02 (m, 2H, H-f), 6.88 – 6.81 (m, 2H, H-K), 4.94 (s br, 1H, H-2), 4.54 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H, H-3), 4.25-4.11 (m, 4H, H-5), 3.79 (s, 3H, OMe), 2.36-2.26 (m, 1H, H-4), 2.12-2.01 (m, 1H, H-4), 1.35 (q, *J* = 7.0 Hz, 6H, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 160.9 (C-l), 154.7 (C-e), 147.3 (C-1), 139.0 (C-a), 138.7 (C-h), 129.3 (C-c), 128.6 (C-j), 127.9 (C-d), 127.2 (C-b), 126.3 (C-g), 123.4 (C-i), 114.1 (C-k), 111.8 (C-f), 63.6 (C-3), 62.3 (C-5), 57.3 (C-2), 55.3 (OMe), 28.3 (C-4), 26.9 (C-4), 16.6 (C-6).

HRMS: calculated for C₂₇H₃₀N₃O₆P: 523.1872, found: 523.1862.

I.R. (thin film): 3067, 3032, 2983, 2961, 2933, 2909, 2838, 1596, 1506, 1424, 1399, 1328, 1252, 1176, 1112, 1098, 1030, 965 cm⁻¹.

III.64 diethyl ((1-(4-nitrophenyl)-4-phenyl-3-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)methyl)phosphonate



This compound was synthesized according to the general procedure **III-D**, using phosphonate adduct **III.45** (100 mg, 0.3 mmol) and (*E*)-1-(2-phenylhydrazono)propan-2-one (85 mg, 0.3 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient AcOEt/EP (50/50 to 70/30) gave the desired product in 60% isolated yield (95 mg, 0.2 mmol).

Aspect: yellow oil

R_f: 0.18 (60:40 ethyl acetate / petroleum ether)

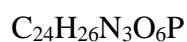
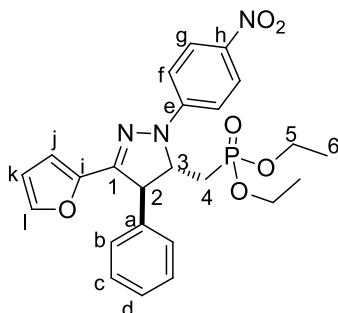
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.53 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H-m), 8.25-8.19 (m, 2H, H-g), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-j), 7.70-7.64 (m, 1H, H-k), 7.29-7.16 (m, 8H, H-l, H-b, H-c, H-d, H-f), 5.14 (s br, 1H, H-2), 4.67 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H, H-3), 4.25-4.10 (m, 4H, H-5), 2.30 (dd, *J* = 20.7, 15.3 Hz, 1H, H-4), 2.20-2.06 (m, 1H, H-4), 1.39-1.31 (m, 6H, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 155.9 (C-1), 150.2 (C-i), 149.8 (C-m), 147.0 (C-e), 139.9 (C-h), 139.2 (C-a), 136.2 (C-k), 129.0 (C-c), 127.6 (C-d), 127.4 (C-b), 126.3 (C-g), 123.8 (C-l), 121.8 (C-j), 112.5 (C-f), 64.0 (C-3), 62.3 (C-5), 56.8 (C-2), 28.6 (C-5), 27.3 (C-5), 16.6 (C-6).

HRMS: calculated for C₂₇H₃₀N₃O₆P: 494.1719, found: 494.1711.

I.R. (thin film): 3066, 2983, 2908, 1598, 1568, 1510, 1471, 1397, 1331, 1318, 1252, 1112, 1055, 1026, 964 cm⁻¹

III.66 diethyl ((3-(furan-2-yl)-1-(4-nitrophenyl)-4-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)methyl)phosphonate



$$M=483.155 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

This compound was synthesized according to the general procedure **III-D**, using phosphonate adduct **III.45** (100 mg, 0.3 mmol) and (*E*)-1-(2-phenylhydrazono)propan-2-one (81 mg, 0.3 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient AcOEt/EP (40/60 to 70/30) gave the desired product in 30% isolated yield (47 mg, 0.1 mmol).

Aspect: yellow oil

R_f: 0.30 (60:40 ethyl acetate / petroleum ether)

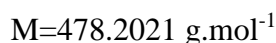
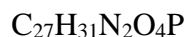
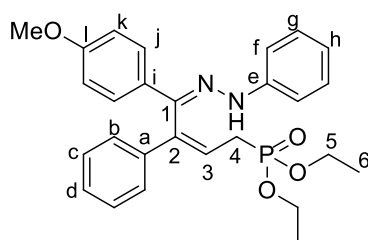
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.15-8.09 (m, 2H, H-g), 7.43-7.40 (s br, 1H, H-l), 7.24-7.16 (m, 5H, H-b, H-c, H-d), 7.05 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-f), 6.49 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H-j), 6.35-6.30 (m, 1H, H-k), 4.75 (s br, 1H, H-2), 4.52-4.43 (m, 1H, H-3), 4.14-4.03 (m, 4H, H-5), 2.24 (dd, *J* = 20.7, 15.2 Hz, 1H, H-4), 2.00 (td, *J* = 15.8, 11.2 Hz, 1H, H-4), 1.26 (dt, *J* = 14.3, 7.0 Hz, 6H, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 147.0 (C-1), 146.9 (C-e), 146.7 (C-i), 144.6 (C-l), 139.6 (C-h), 138.7 (C-a), 129.3 (C-c), 128.1 (C-d), 127.2 (C-b), 126.3 (C-g), 113.0 (C-j), 112.2 (C-f), 112.1 (C-k), 63.5 (C-3), 62.4 (C-5), 57.9 (C-2), 28.5 (C-5), 27.1 (C-5), 16.6 (C-6).

HRMS: calculated for C₂₄H₂₆N₃O₆P: 483.1559, found: 483.1557.

I.R. (thin film): 3067, 2983, 2930, 2909, 1597, 1508, 1393, 1378, 1330, 1252, 1162, 1112, 1052, 1027, 966 cm⁻¹.

III.71 diethyl ((2*Z*,4*Z*)-4-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-4-(2-phenylhydrazono)but-2-en-1-yl)phosphonate



This compound was synthesized according to the general procedure **III-D**, using phosphonate adduct **III.45** (100 mg, 0.3 mmol) and (*E*)-1-(4-methoxybenzylidene)-2-phenylhydrazine (80 mg, 0.3 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient AcOEt/EP (40/60 to 60/40) gave the desired product in 42% isolated yield (65 mg, 0.1 mmol).

Aspect: green oil

R_f: 0.23 (50:50 ethyl acetate / petroleum ether)

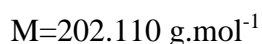
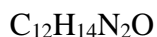
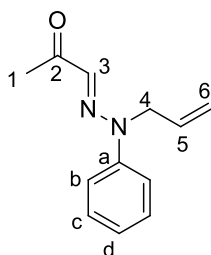
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.03 (s, 1H, NH), 7.69 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-j), 7.44-7.40 (m, 2H, H-c), 7.32-7.23 (m, 5H, H-g, H-d, H-b), 7.21-7.18 (m, 2H, H-f), 6.88-6.82 (m, 3H, H-k, H-h), 6.60 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-3), 4.09-3.93 (m, 4H, H-5), 3.79 (s, 3H, OMe), 2.69-2.59 (m, 2H, H-4), 1.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-6), 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 159.9 (C-1), 145.1 (C-e), 141.3 (C-1), 137.2 (C-a), 136.1 (C-2), 129.6 (C-i), 129.2 (C-c), 128.6 (C-d), 127.3 (C-j), 126.1 (C-b), 122.2 (C-3), 120.0 (C-h), 114.1 (C-k), 113.3 (C-f), 62.2 (C-5), 55.4 (OMe), 29.4 (C-4), 28.0 (C-4), 16.5 (C-6).

HRMS: calculated for C₂₇H₃₁N₂O₄P: 478.2021, found: 478.2002.

I.R. (thin film): 2983, 2934, 2908, 2836, 1601, 1503, 1436, 1367, 1248, 1029, 972 cm⁻¹.

III.69 (*E*)-1-(2-allyl-2-phenylhydrazono)propan-2-one



To a 0.2 M solution of (*E*)-1-(2-phenylhydrazin-1-ylidene)propan-2-one (100 mg, 0.61 mmol) in toluene were added the allyl methyl carbonate (0.07 ml, 0.61 mmol) and the $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (36 mg, 0.03 mmol). The resulting mixture was stirred at 50°C for 1 h. The solvent was removed afterwards under reduced pressure and the crude was purified by flash chromatography on silica gel with a gradient Et₂O/EP (20/80 to 40/60) gave the desired product in 64% isolated yield (80 mg, 0.4 mmol).

Aspect: red oil

R_f: 0.39 (50:50 diethyl ether / petroleum ether)

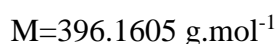
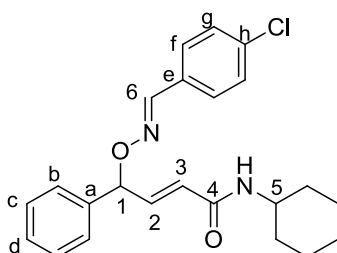
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.42-7.30 (m, 4H, H-b, H-c), 7.12-7.04 (m, 1H, H-d), 6.90 (s, 1H, H-3), 5.84-5.71 (m, 1H, H-5), 5.29-4.99 (m, 2H, H-6), 4.54-4.40 (m, 2H, H-4), 2.43 (s, 3H, H-1).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 198.0 (C-2), 146.2 (C-a), 131.5 (C-3), 129.2 (C-c), 127.9 (C-5), 123.4 (C-d), 117.7 (C-6), 116.3 (C-b), 49.7 (C-4), 24.6 (C-1).

HRMS: calculated for C₁₂H₁₄N₂O : 202.1106, found 202.1109.

I.R. (thin film): 3069, 3016, 2989, 2257, 1656, 1599, 1541, 1495, 1394, 1357, 1238, 1180, 1007cm⁻¹.

III.74c (E)-4-(((E)-(4-chlorobenzylidene)amino)oxy)-N-cyclohexyl-4-phenylbut-2-enamide



To a 0.2 M solution of Passerini adduct **III.22** (100 mg, 0.33 mmol) in toluene were added the (E)-N-((4-chlorophenyl)methylidene)hydroxylamine (52 mg, 0.33 mmol), the Cs_2CO_3 (108 mg, 0.33 mmol), the $Pd(OAc)_2$ (4 mg, 0.016 mmol) and the dppe (7 mg, 0.016 mmol). The resulting mixture was stirred at 130°C for 15 min under heating (Anton Paar, Monowave 300). The solvent was removed afterwards under reduced pressure and the crude was purified by flash chromatography on silica gel with a gradient Et_2O/EP (30/70 to 50/50) gave the desired product in 40% isolated yield (53 mg, 0.13 mmol).

Aspect: yellow oil

R_f: 0.25 (40:60 diethyl ether / petroleum ether)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.12 (s, 1H, H-6), 7.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-f), 7.37 (d, $J = 4.4$ Hz, 4H, H-b, H-c), 7.34-7.30 (m, 3H, H-g, H-d), 7.05 (dd, $J = 15.4, 5.3$ Hz, 1H, H-2), 5.95 (dd, $J = 15.4, 1.6$ Hz, 1H, H-3), 5.82 (dd, $J = 5.3, 1.6$ Hz, 1H, H-1), 5.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, NH), 3.88-3.78 (m, 1H, H-5), 1.98-1.88 (m, 2H, H-Cy), 1.74-1.64 (m, 3H, H-Cy), 1.42-1.30 (m, 2H, H-Cy), 1.17-1.08 (m, 3H, H-Cy).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 164.2 (C-4), 148.5 (C-6), 141.8 (C-2), 138.7 (C-a), 135.9 (C-h), 130.5 (C-e), 129.0 (C-g), 128.7 (C-c), 128.5 (C-d), 128.4 (C-f), 127.7 (C-b), 125.0 (C-3), 84.6 (C-1), 48.4 (C-5), 33.2 (C-Cy), 25.6 (C-Cy), 24.9 (C-Cy),

Enantioselectivity part

General procedure

Stirr $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.01 mmol, 0.05 eq) with chiral ligand (0.12 eq) in solvent (1 ml/0.2M) for 20 min at room temperature, followed by addition of **1a** (50 mg, 0.16 mmol), (1E)-1-(2-phenylhydrazin-1-ylidene)propan-2-one (29 mg, 0.18 mmol) and Cs_2CO_3 (54 mg, 0.16 mmol) and continue stirring for 24 hours at 50°C under argon. The solvent was removed afterwards under reduced pressure and the crude was purified by flash chromatography on silica gel (Schéma 14).

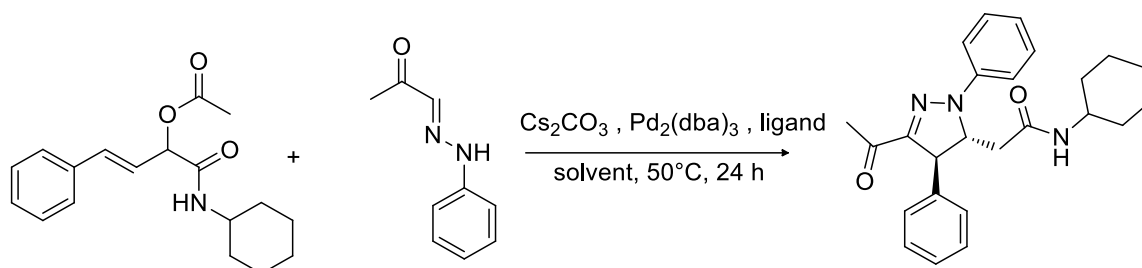
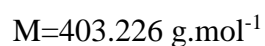
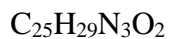
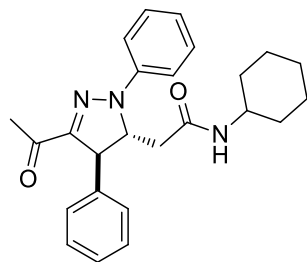


Schéma 14

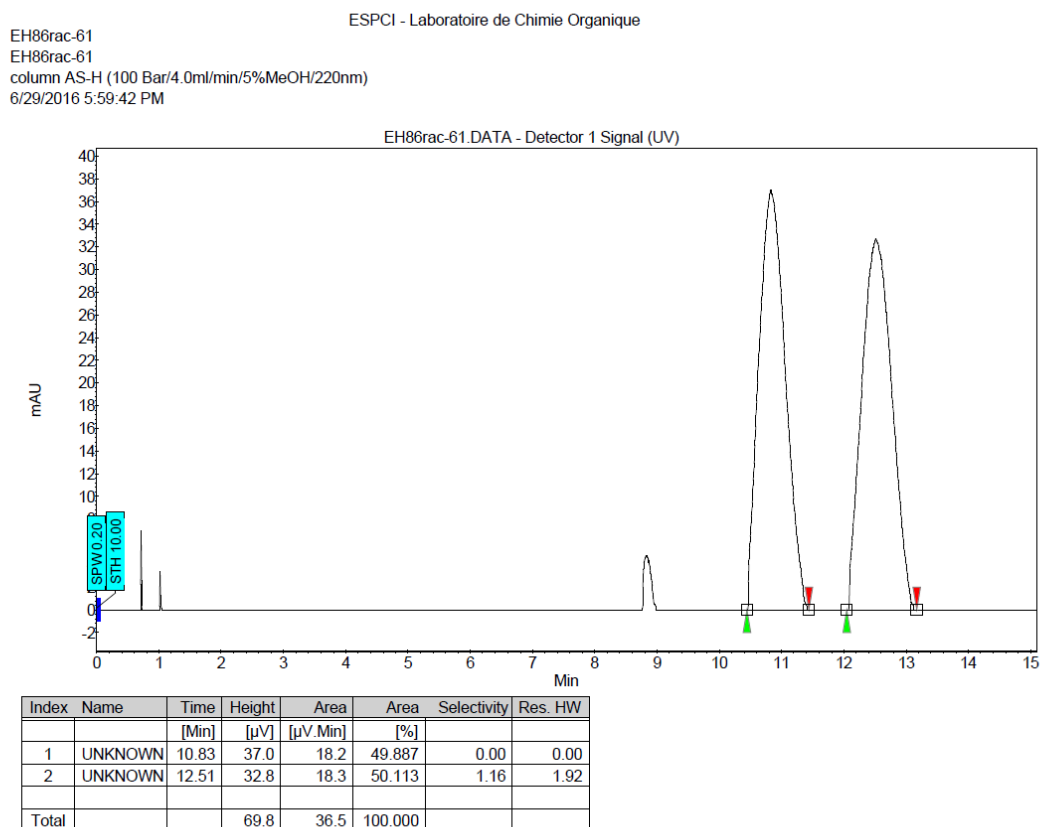
Ligand	Solvent	Yield	ee	Numbering
<i>(R)</i> -binaphane	toluene	67%	61%	1
	THF	60%	36%	2
<i>(S)</i> - <i>t</i> -Bu-PHOX	toluene	78%	57%	3
	THF	45%	52%	4
<i>(S)</i> -SEGPPOS	toluene	60%	42%	5
	THF	70%	50%	6
<i>(R)</i> -BINAP	toluene	55%	32%	7
	THF	45%	52%	8
<i>(S)</i> - <i>i</i> -Pr-PHOX	toluene	75%	42%	9
	THF	52%	40%	10
<i>(R)</i> -paracyclophane PHANPHOS	toluene	75%	20%	11
	THF	67%	10%	12
<i>(S)</i> -DIOP	toluene	85%	12%	13
	THF	60%	8%	14
DACH-naphthyl Trost	toluene	22%	51%	15
	THF	45%	34%	16

SFC conditions: [DAICEL AS-H column; 100 bar; flow: 4.0 mL/min; 5% MeOH; $\lambda = 220$ nm].

III.24 2-(3-acetyl-1,4-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-yl)-N-cyclohexylacetamide

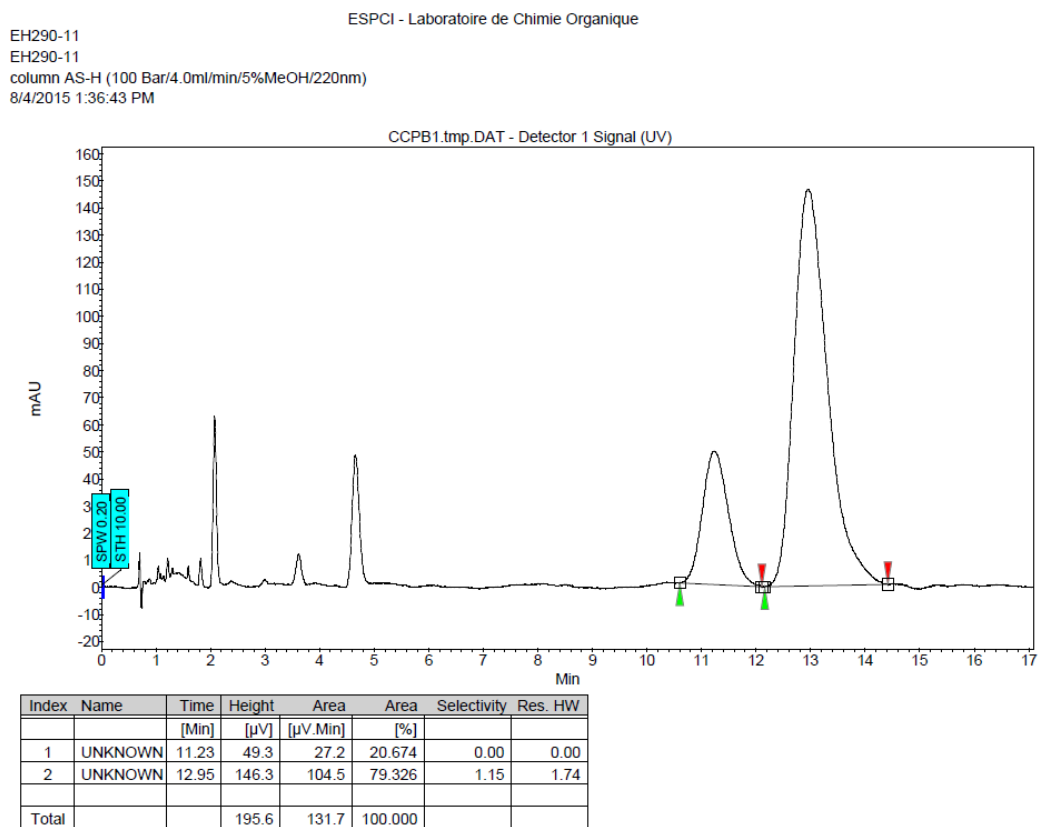


Racemic (2a) [DAICEL AS-H column; 100 bar; flow: 4.0 mL/min; 5% MeOH; $\lambda = 220 \text{ nm}$; first enantiomer $t_R = 10.74$; second enantiomer $t_R = 12.42 \text{ min}$].



Condition N°1

Following general procedure D [DAICEL AS-H column; 100 bar; flow: 4.0 mL/min; 5% MeOH; $\lambda = 220$ nm, major enantiomer $t_R = 12.95$ min; minor enantiomer $t_R = 11.23$ min].

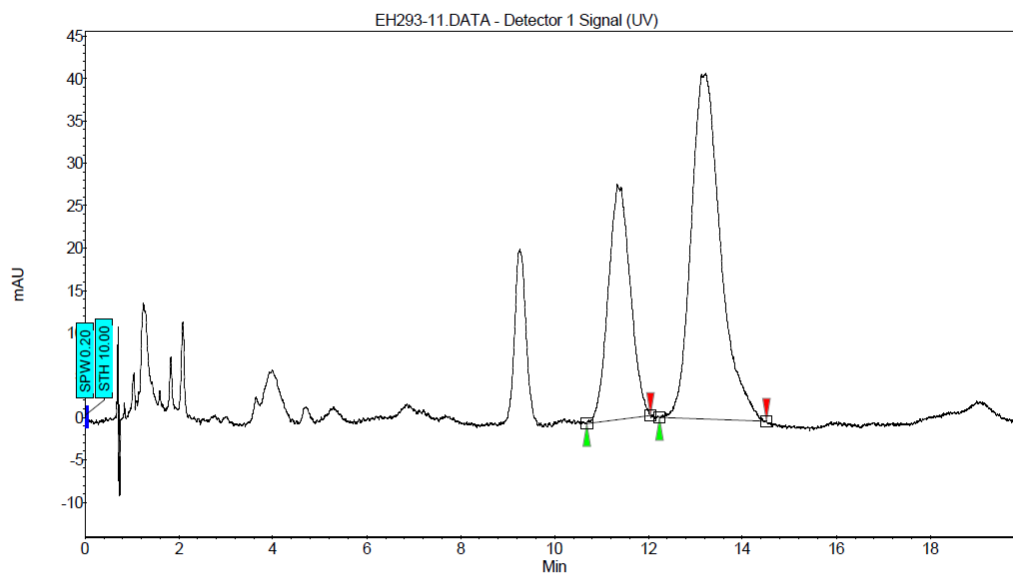


Condition N°2

Following general procedure D [DAICEL AS-H column; 100 bar; flow: 4.0 mL/min; 5% MeOH; $\lambda = 220$ nm, major enantiomer $t_R = 13.22$ min; minor enantiomer $t_R = 11.34$ min].

EH293-11
EH293-11
column AS-H (100 Bar/4.0ml/min/5%MeOH/220nm)
7/27/2015 6:04:05 PM

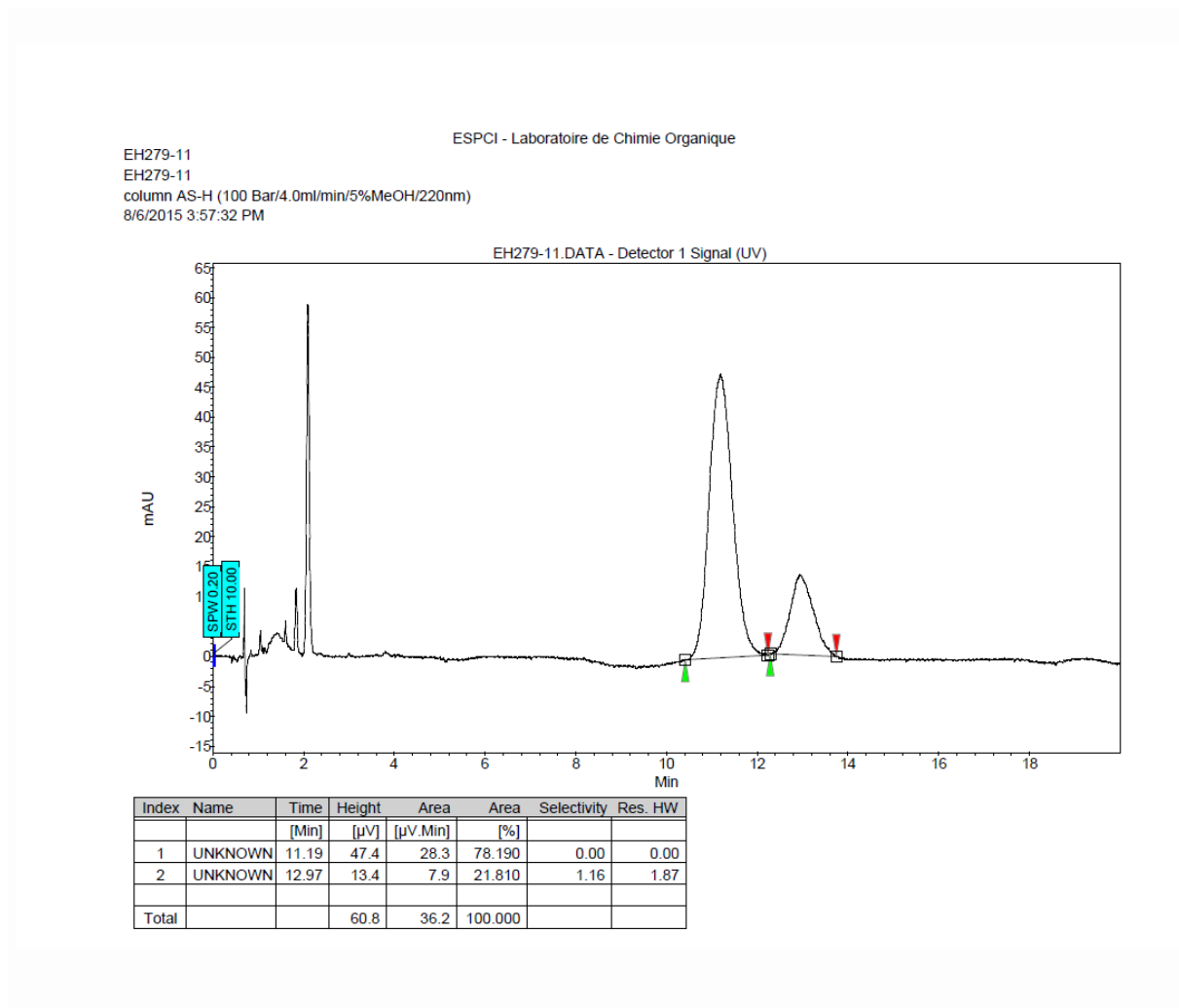
ESPCI - Laboratoire de Chimie Organique



Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[μ V]	[μ V.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	11.34	27.6	15.0	33.585	0.00	0.00
2	UNKNOWN	13.22	40.8	29.6	66.415	1.17	1.91
Total			68.5	44.6	100.000		

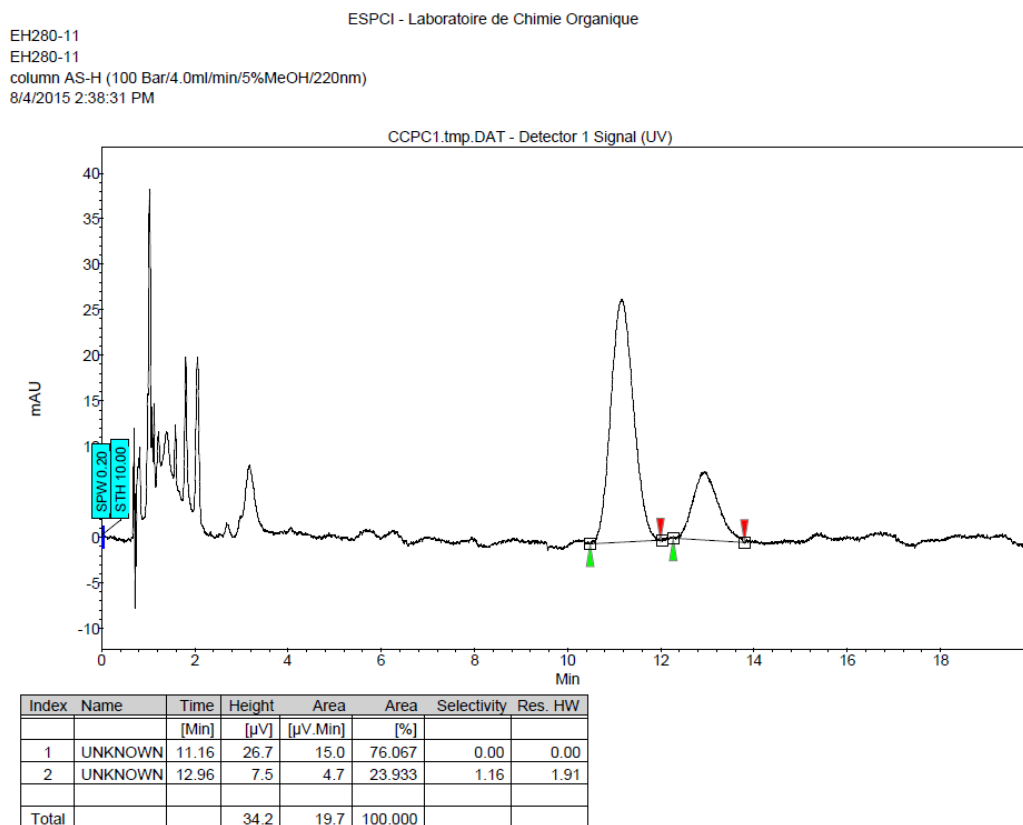
Condition N°3

Following general procedure D [DAICEL AS-H column; 100 bar; flow: 4.0 mL/min; 5% MeOH; $\lambda = 220$ nm, major enantiomer $t_R = 11.19$ min; minor enantiomer $t_R = 12.97$ min].



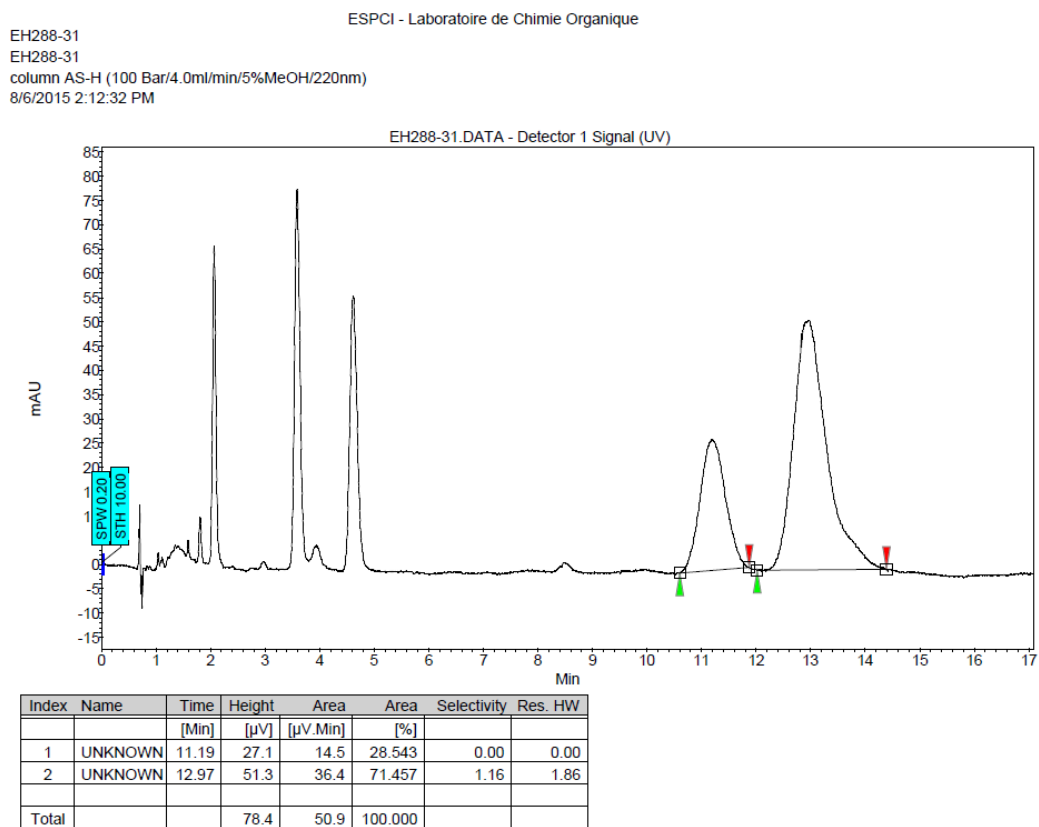
Condition N°4

Following general procedure D [DAICEL AS-H column; 100 bar; flow: 4.0 mL/min; 5% MeOH; $\lambda = 220$ nm, major enantiomer $t_R = 11.16$ min; minor enantiomer $t_R = 12.96$ min].



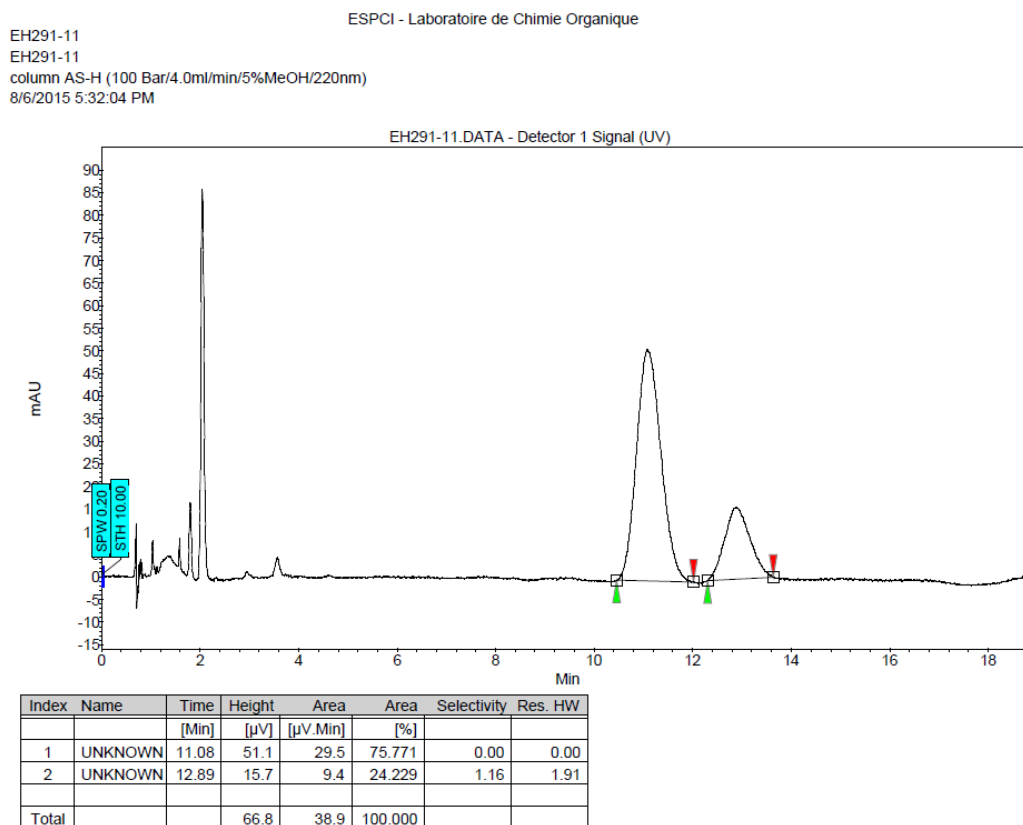
Condition N°5

Following general procedure D [DAICEL AS-H column; 100 bar; flow: 4.0 mL/min; 5% MeOH; $\lambda = 220$ nm, major enantiomer $t_R = 12.97$ min; minor enantiomer $t_R = 11.19$ min].



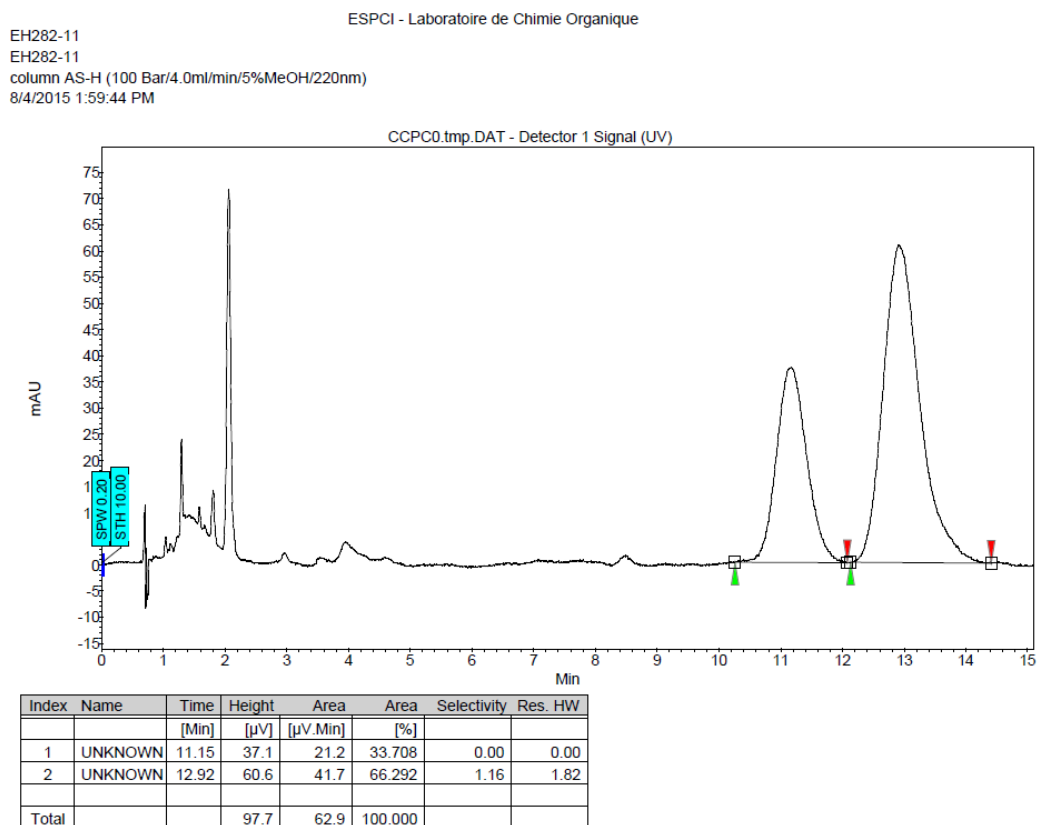
Condition N°6

Following general procedure D [DAICEL AS-H column; 100 bar; flow: 4.0 mL/min; 5% MeOH; $\lambda = 220$ nm, major enantiomer $t_R = 11.08$ min; minor enantiomer $t_R = 12.89$ min].



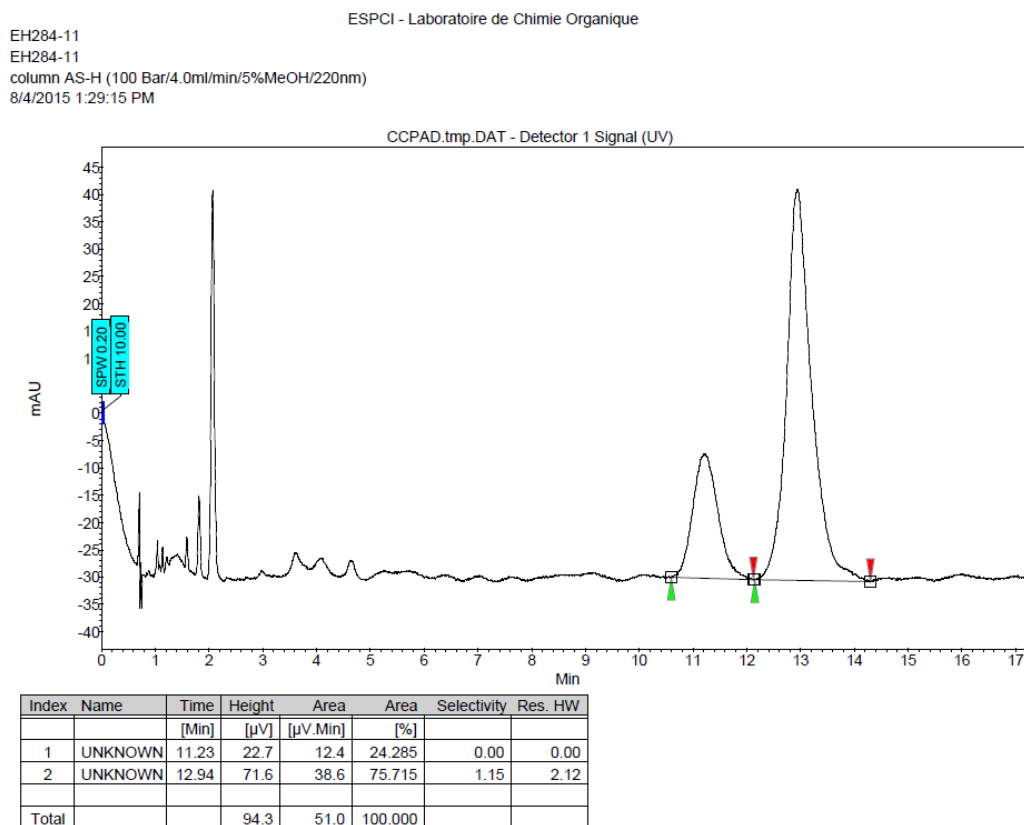
Condition N°7

Following general procedure D [DAICEL AS-H column; 100 bar; flow: 4.0 mL/min; 5% MeOH; $\lambda = 220$ nm, major enantiomer $t_R = 12.92$ min; minor enantiomer $t_R = 11.15$ min].



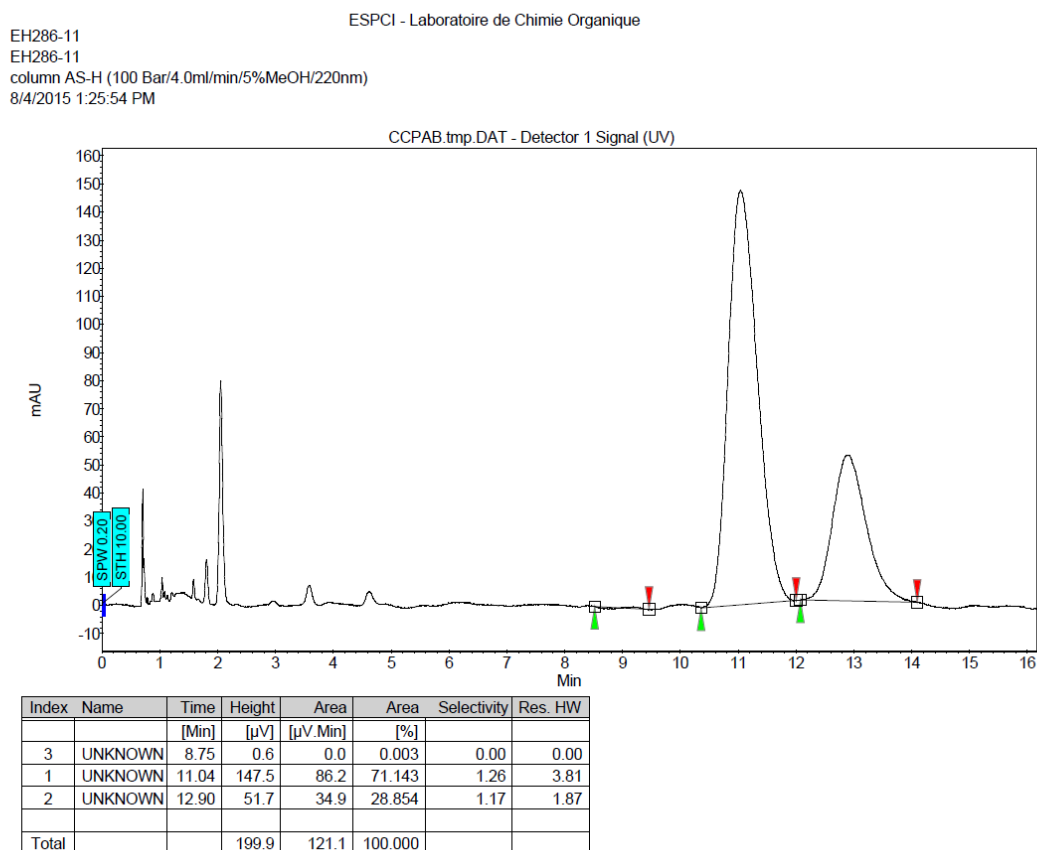
Condition N°8

Following general procedure D [DAICEL AS-H column; 100 bar; flow: 4.0 mL/min; 5% MeOH; $\lambda = 220$ nm, major enantiomer $t_R = 12.94$ min; minor enantiomer $t_R = 11.23$ min].



Condition N°9

Following general procedure D [DAICEL AS-H column; 100 bar; flow: 4.0 mL/min; 5% MeOH; $\lambda = 220$ nm, major enantiomer $t_R = 11.04$ min; minor enantiomer $t_R = 12.90$ min].

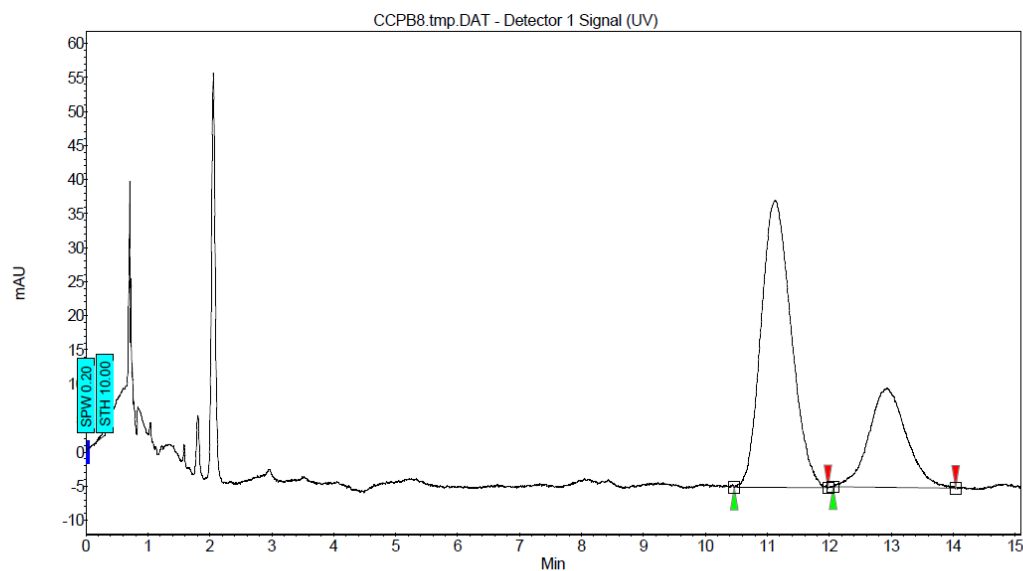


Condition N°10

Following general procedure D [DAICEL AS-H column; 100 bar; flow: 4.0 mL/min; 5% MeOH; $\lambda = 220$ nm, major enantiomer $t_R = 11.13$ min; minor enantiomer $t_R = 12.94$ min].

EH287-11
EH287-11
column AS-H (100 Bar/4.0ml/min/5%MeOH/220nm)
8/4/2015 1:42:36 PM

ESPCI - Laboratoire de Chimie Organique



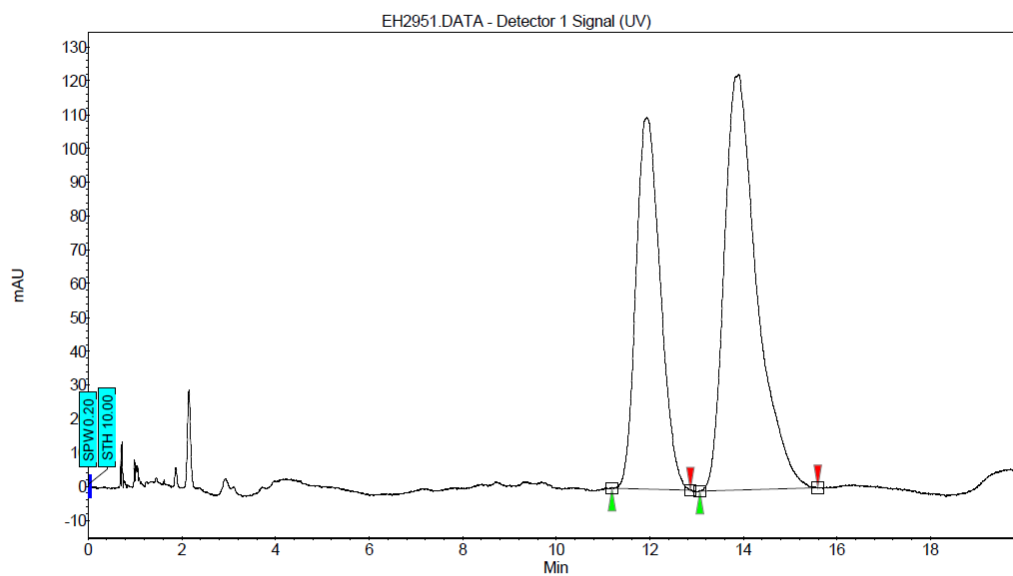
Index	Name	Time	Height	Area	Area	Selectivity	Res. HW
		[Min]	[μ V]	[μ V.Min]	[%]		
1	UNKNOWN	11.13	42.1	23.7	69.941	0.00	0.00
2	UNKNOWN	12.94	14.6	10.2	30.059	1.16	1.84
Total			56.6	33.9	100.000		

Condition N°11

Following general procedure D [DAICEL AS-H column; 100 bar; flow: 4.0 mL/min; 5% MeOH; $\lambda = 220$ nm, major enantiomer $t_R = 13.90$ min; minor enantiomer $t_R = 11.94$ min].

EH2951
EH2951
column AS-H (100 Bar/4.0ml/min/5%MeOH/220nm)
7/23/2015 10:55:17 AM

ESPCI - Laboratoire de Chimie Organique

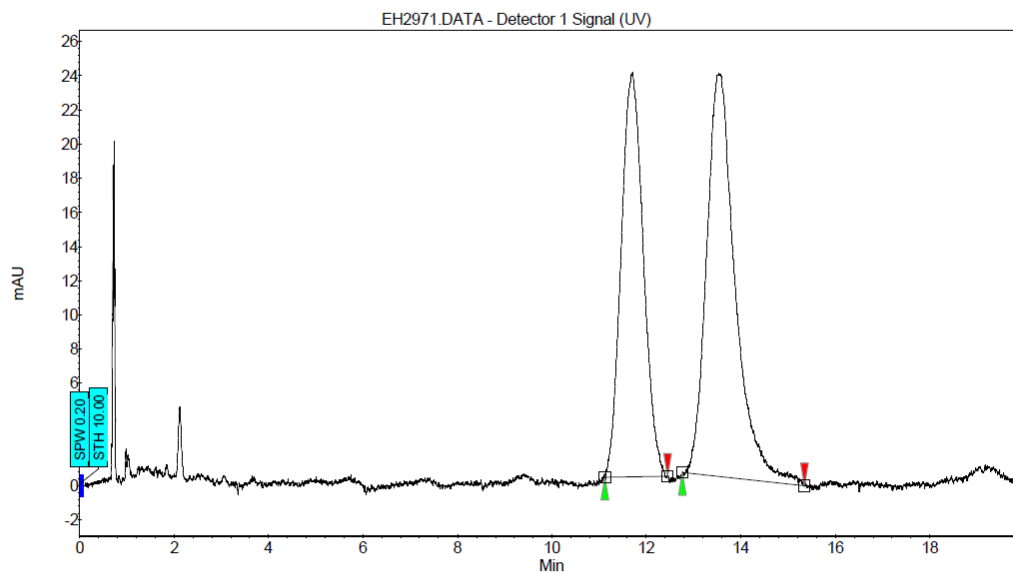


Index	Name	Time [Min]	Height [μ V]	Area [μ V.Min]	Area [%]	Selectivity	Res. HW
1	UNKNOWN	11.94	109.9	66.1	39.970	0.00	0.00
2	UNKNOWN	13.90	122.8	99.3	60.030	1.16	1.82
Total			232.7	165.4	100.000		

Condition N°12

Following general procedure D [DAICEL AS-H column; 100 bar; flow: 4.0 mL/min; 5% MeOH; $\lambda = 220$ nm, major enantiomer $t_R = 13.54$ min; minor enantiomer $t_R = 11.70$ min].

EH2971
 EH2971
 column AS-H (100 Bar/4.0ml/min/5%MeOH/220nm)
 7/24/2015 12:58:40 PM



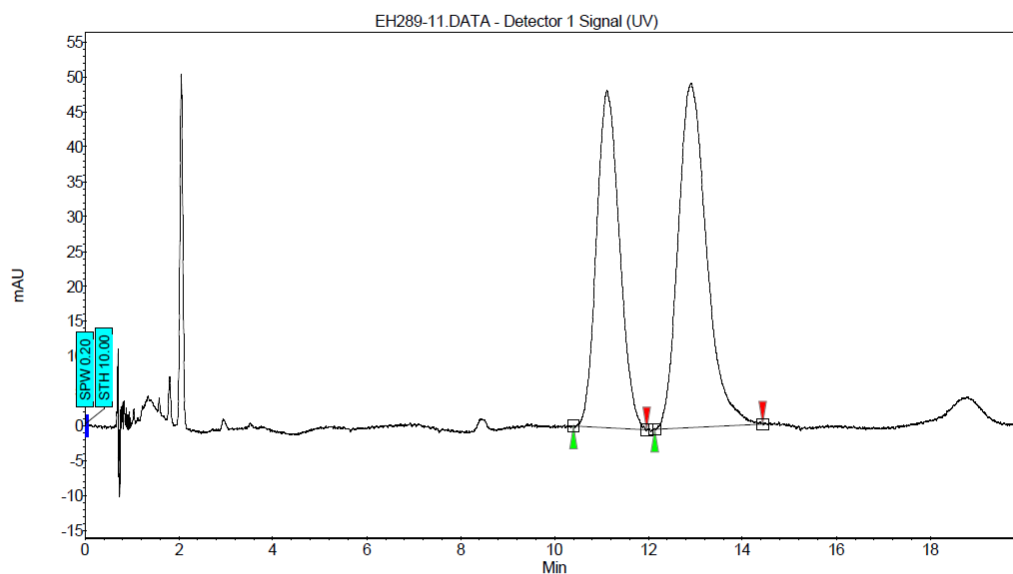
Index	Name	Time [Min]	Height [μ V]	Area [μ V.Min]	Area [%]	Selectivity	Res. HW
1	UNKNOWN	11.70	23.6	12.9	43.660	0.00	0.00
2	UNKNOWN	13.54	23.6	16.6	56.340	1.16	1.93
Total			47.2	29.5	100.000		

Condition N°13

Following general procedure D [DAICEL AS-H column; 100 bar; flow: 4.0 mL/min; 5% MeOH; $\lambda = 220$ nm, major enantiomer $t_R = 12.92$ min; minor enantiomer $t_R = 11.12$ min].

EH289-11
 EH289-11
 column AS-H (100 Bar/4.0ml/min/5%MeOH/220nm)
 8/6/2015 3:31:41 PM

ESPCI - Laboratoire de Chimie Organique



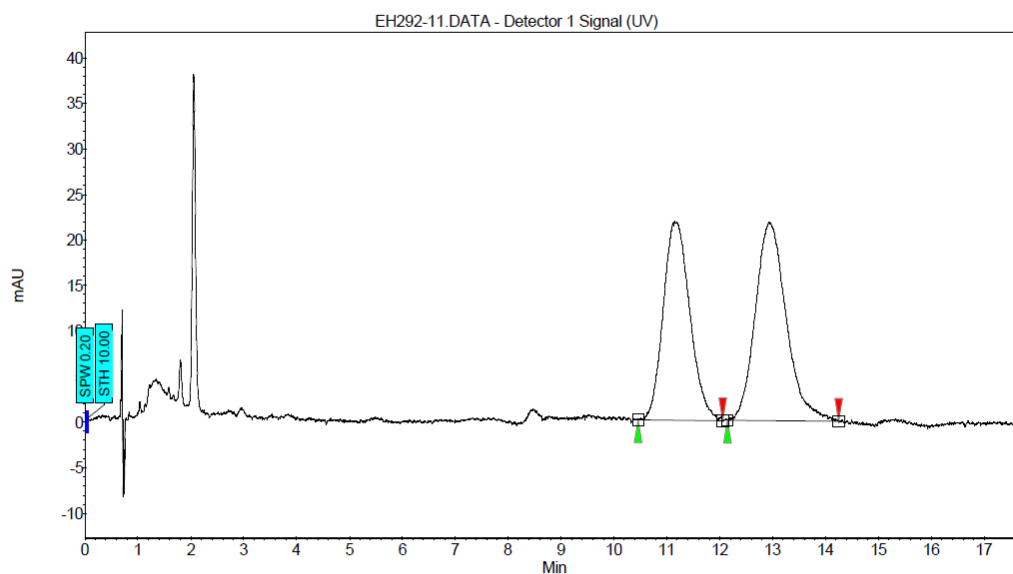
Index	Name	Time [Min]	Height [μ V]	Area [μ V.Min]	Area [%]	Selectivity	Res. HW
1	UNKNOWN	11.12	48.2	27.3	44.030	0.00	0.00
2	UNKNOWN	12.92	49.4	34.7	55.970	1.16	1.81
Total			97.6	62.0	100.000		

Condition N°14

Following general procedure D [DAICEL AS-H column; 100 bar; flow: 4.0 mL/min; 5% MeOH; $\lambda = 220$ nm, major enantiomer $t_R = 12.93$ min; minor enantiomer $t_R = 11.16$ min].

EH292-11
EH292-11
column AS-H (100 Bar/4.0ml/min/5%MeOH/220nm)
8/6/2015 2:30:27 PM

ESPCI - Laboratoire de Chimie Organique



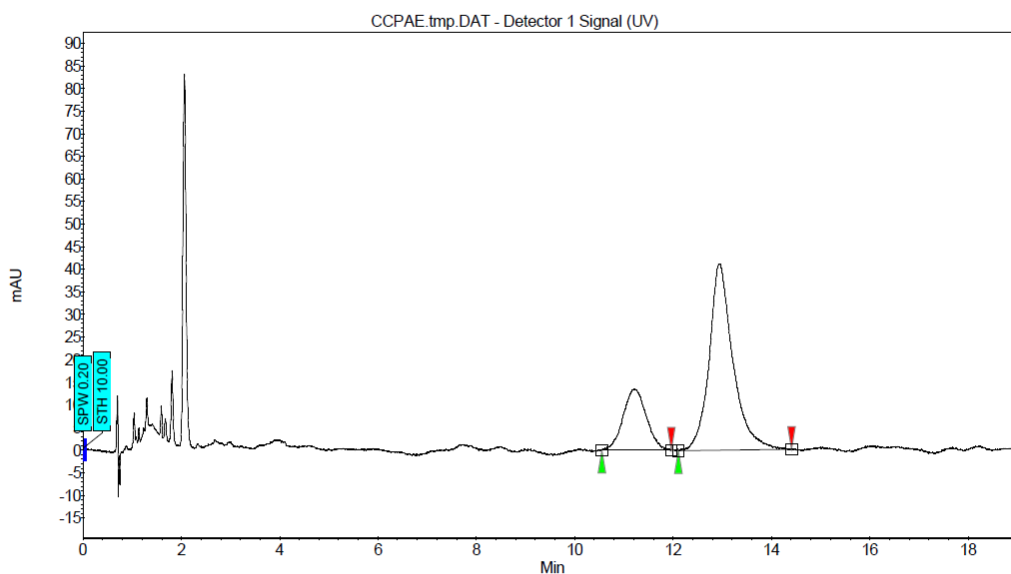
Index	Name	Time [Min]	Height [μ V]	Area [μ V.Min]	Area [%]	Selectivity	Res. HW
1	UNKNOWN	11.16	21.8	12.7	46.245	0.00	0.00
2	UNKNOWN	12.93	21.8	14.8	53.755	1.16	1.80
Total			43.6	27.5	100.000		

Condition N°15

Following general procedure D [DAICEL AS-H column; 100 bar; flow: 4.0 mL/min; 5% MeOH; $\lambda = 220$ nm, major enantiomer $t_R = 12.93$ min; minor enantiomer $t_R = 11.22$ min].

EH281-11
 EH281-11
 column AS-H (100 Bar/4.0ml/min/5%MeOH/220nm)
 8/4/2015 1:32:48 PM

ESPCI - Laboratoire de Chimie Organique



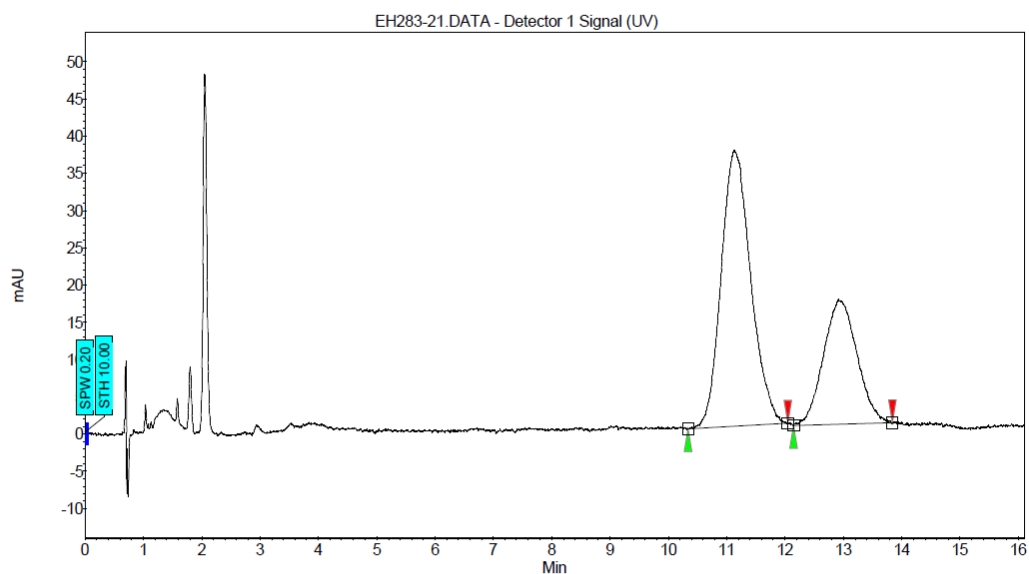
Index	Name	Time [Min]	Height [μ V]	Area [μ V.Min]	Area [%]	Selectivity	Res. HW
1	UNKNOWN	11.22	13.5	7.4	24.324	0.00	0.00
2	UNKNOWN	12.93	41.2	23.1	75.676	1.15	2.07
Total			54.7	30.5	100.000		

Condition N°16

Following general procedure D [DAICEL AS-H column; 100 bar; flow: 4.0 mL/min; 5% MeOH; $\lambda = 220$ nm, major enantiomer $t_R = 12.92$ min; minor enantiomer $t_R = 11.13$ min].

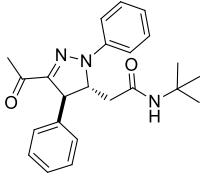
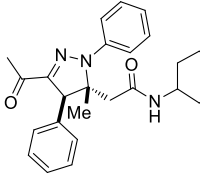
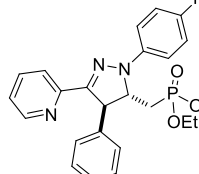
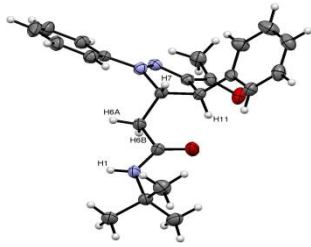
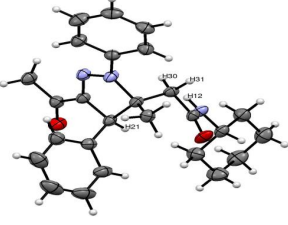
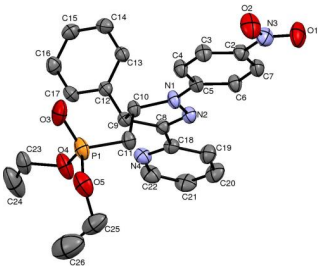
EH283-21
EH283-21
column AS-H (100 Bar/4.0ml/min/5%MeOH/220nm)
8/6/2015 4:34:34 PM

ESPCI - Laboratoire de Chimie Organique



Index	Name	Time [Min]	Height [μ V]	Area [μ V.Min]	Area [%]	Selectivity	Res. HW
1	UNKNOWN	11.13	37.1	21.7	66.232	0.00	0.00
2	UNKNOWN	12.92	16.8	11.1	33.768	1.16	1.80
Total			53.9	32.8	100.000		

X-ray Crystallography Data

Identification code	III.27	III.31	III.64
Structure			
View			
Empirical formula	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₂	C ₂₆ H ₃₁ N ₃ O ₂	C ₂₅ H ₂₇ N ₄ O ₅ P
Formula weight	377.47	417.54	494.47
Temperature (K)	150 (K)	150 (K)	150 (K)
Wavelength (Å)	0.71069	0.71069	0.71069
Crystal system	Triclinic	Triclinic	Monoclinic
Space groupe	P -1	P -1	C 2/c
a (Å)	8.2014(4)	9.3834(1)	29.5009(5)
b (Å)	10.9469(6)	11.8498(3)	7.6614(2)
c (Å)	12.2410(4)	22.2318(5)	21.6674(5)
α (°)	99.951(3)	87.603(1)	90
β (°)	94.490(3)	82.452(1)	92.924(1)
γ (°)	103.679(4)	71.900(1)	90
Volume (Å ³)	1043.58(8)	2329.30(8)	4890.85(19)
Z	2	4	8
Calc. density (Mg/m ³)	1.201	1.191	1.343
Abs. coefficient (cm ⁻¹)	0.078	0.076	0.156
F(000)	404	896	2080
Crystal size (mm)	0.160×0.120×0.020	0.400×0.140×0.120	0.200×0.140×0.100
Reflections collected / unique	12232 / 3654	31700 / 10592	34439 / 5582
Completeness to q _{max} (%)	99.3	98.7	99.6
Absorption correction max. / min.	1.074 / 0.937	1.063 / 0.921	1.076 / 0.953
Goodness-of-fit on F ²	1.097	1.028	1.062
R indices (all data)	R1 = 0.0597, wR2 = 0.1458	R1 = 0.0524, wR2 = 0.1425	R1 = 0.0737, wR2 = 0.2136
Largest diff. peak and hole (e. Å ⁻³)	0.284 and -0.207	0.259 and -0.220	2.455 and -0.619

Experimental Part Chapter IV

Experimental Part for Chapter IV

General procedures

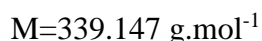
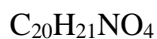
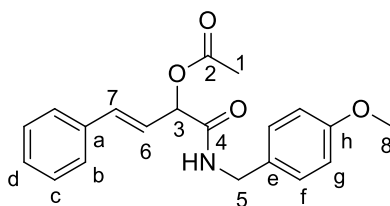
1) General procedure IV-A : Passerini 3-component reactions (P-3CR)

A mixture of aldehyde (1.0 equiv), acetic acid (1.0 equiv) and isocyanide (1.0 equiv) was stirred at room temperature for 3 days. The progress of the reaction was monitored by TLC. After completion of reaction, the solvent was removed under vacuum and the obtained crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel to get the pure product.

2) General procedure IV-B : Preparation of oxazolidine-2,4-dione derivatives

To a 0.2 M solution of Passerini adduct (1.0 equiv) in toluene were added the allyl methyl carbonate (3.0 equiv), the Pd (OAc)₂ (0.05 equiv) and the xantphos (0.12 equiv) . The resulting mixture was stirred at 130°C for 30 min under heating (Anton Paar, Monowave 300). The solvent was removed afterwards under reduced pressure and the crude was purified by flash chromatography on silica gel.

IV.56 E)-1-((4-methoxybenzyl)amino)-1-oxo-4-phenylbut-3-en-2-yl acetate



This compound was synthesized according to the general procedure **IV-A**, using trans-cinnamaldehyde (0.38 ml, 3.0 mmol), acetic acid (0.17 ml, 3.0 mmol), and 1-(isocyanomethyl)-4-methoxybenzene (441 mg, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient AcOEt/EP (20/80 to 40/60) gave the desired product in 80% isolated yield (815 mg, 2.4 mmol).

Aspect: cream solid

M.P. = 113-114 °C

R_f: 0.30 (40:60 ethyl acetate / petroleum ether)

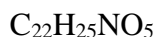
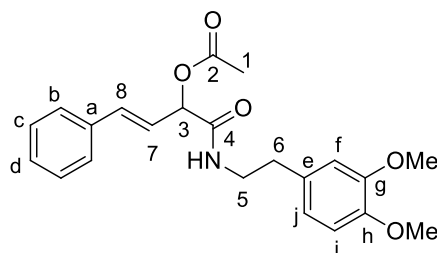
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.40-7.36 (m, 2H, H-b), 7.35-7.25 (m, 3H, H-c, H-d), 7.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-f), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-g), 6.73 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-7), 6.37 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, NH), 6.29 (dd, *J* = 16.0, 7.0 Hz, 1H, H-6), 5.77 (dd, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 1H, H-3), 4.48-4.36 (AB system, 2H, H-5), 3.79 (s, 3H, H-8), 2.17 (s, 3H, H-1).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 169.3 (C-2), 168.0 (C-4), 159.2 (C-h), 135.6 (C-a), 135.0 (C-7), 129.8 (C-e), 129.2 (C-f), 128.7 (C-c), 128.5 (C-d), 126.9 (C-b), 122.5 (C-6), 114.2 (C-g), 74.6 (C-3), 55.4 (C-8), 43.0 (C-5), 21.1 (C-1).

HRMS: calculated for C₂₀H₂₁NO₄: 339.1471, found: 339.1486.

I.R. (thin film): 3440, 3003, 2937, 1746, 1683, 1613, 1517, 1460, 1372, 1302, 1255, 1178, 1112, 1033, 967 cm⁻¹.

IV.68 (E)-1-((3,4-dimethoxyphenethyl)amino)-1-oxo-4-phenylbut-3-en-2-yl acetate



$$M=383.173 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

This compound was synthesized according to the general procedure **IV-A**, using *trans*-cinnamaldehyde (0.38 ml, 3.0 mmol), acetic acid (0.17 ml, 3.0 mmol), and 4-(2-isocyanoethyl)-1,2-dimethoxybenzene (574 mg, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient AcOEt/EP (40/60 to 80/20) gave the desired product in 80% isolated yield (920 mg, 2.4 mmol).

Aspect: white solid

M.P. = 120- 121 °C

R_f: 0.20 (50:50 ethyl acetate / petroleum ether)

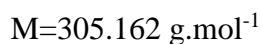
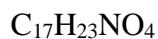
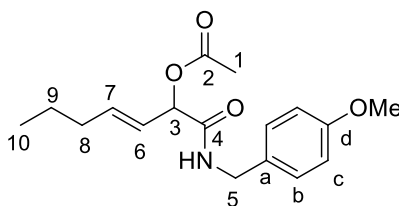
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.38-7.35 (m, 2H, H-b), 7.34-7.24 (m, 3H, H-c, H-d), 6.76-6.67 (m, 4H, H-8, H-f, H-i, H-j), 6.23 (dd, *J* = 16.0, 6.9 Hz, 1H, H-7), 6.10 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, NH), 5.69 (dd, *J* = 6.9, 1.2 Hz, 1H, H-3), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.62-3.45 (m, 2H, H-5), 2.78 (td, *J* = 6.8, 3.1 Hz, 2H, H-6), 2.12 (s, 3H, H-1).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 169.2 (C-2), 168.1 (C-4), 149.0 (C-g), 147.7 (C-h), 135.5 (C-a), 134.7 (C-8), 131.0 (C-e), 128.6 (C-c), 128.4 (C-d), 126.7 (C-b), 122.4 (C-7), 120.7 (C-j), 111.9 (C-f), 111.2 (C-i), 74.4 (C-3), 55.8 (OMe), 55.9 (OMe), 40.5 (C-5), 35.0 (C-6), 20.9 (C-1).

HRMS: calculated for C₂₂H₂₅NO₅: 383.1733, found: 383.1743.

I.R. (thin film): 3437, 3007, 3011, 2961, 1747, 1682, 1592, 1526, 1453, 1372, 1249, 1142, 1030, 967 cm⁻¹.

IV.67 (*E*)-1-((4-methoxybenzyl)amino)-1-oxohept-3-en-2-yl acetate



This compound was synthesized according to the general procedure **IV-A**, using (*E*)-hex-2-enal (0.35 ml, 3.0 mmol), acetic acid (0.17 ml, 3.0 mmol), and 1-(isocyanomethyl)-4-methoxybenzene (441 mg, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient Et₂O/EP (60/40 to 80/20) gave the desired product in 71% isolated yield (650 mg, 2.1 mmol).

Aspect: brown oil

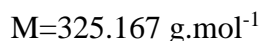
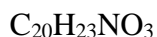
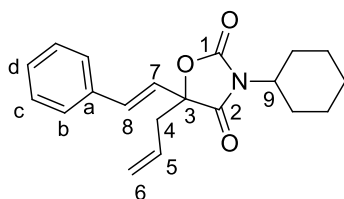
R_f: 0.10 (40:60 diethyl ether / petroleum ether)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-b), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-c), 6.36 (br, 1H, NH), 5.92-5.79 (m, 1H, H-7), 5.61-5.47 (m, 2H, H-3, H-6), 4.42-4.31 (AB system, 2H, H-5), 3.77 (s, 3H, OMe), 2.10 (s, 3H, H-1), 2.03 (dd, *J* = 14.2, 7.0 Hz, 2H, H-8), 1.44-1.34 (m, 2H, H-9), 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-10).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 169.4 (C-2), 168.5 (C-4), 159.1 (C-d), 137.5 (C-7), 129.9 (C-a), 129.1 (C-b), 123.5 (C-6), 114.1 (C-c), 74.7 (C-3), 55.3 (OMe), 42.8 (C-5), 34.3 (C-8), 21.8 (C-9), 21.0 (C-1), 13.6 (C-10).

I.R. (thin film): 3441, 3007, 2962, 2934, 2839, 1743, 1683, 1613, 1528, 1465, 1373, 1303, 1177, 1112, 1034, 968 cm⁻¹.

IV.52 (*E*)-5-allyl-3-cyclohexyl-5-styryloxazolidine-2,4-dione



This compound was synthesized according to the general procedure **IV-B**, using Passerini adduct **III.22** (50 mg, 0.16 mmol) and allyl methyl carbonate (0.06 ml, 0.49 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient Et₂O/EP (05/95 to 20/80) gave the desired product in 80% isolated yield (43 mg, 0.13 mmol).

Aspect: yellow oil

R_f: 0.73 (20:80 diethyl ether/ petroleum ether)

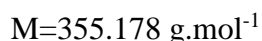
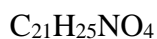
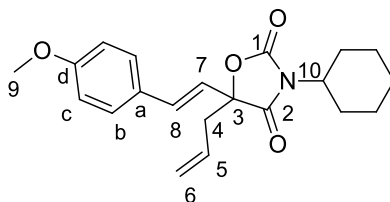
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.41-7.25 (m, 5H, H-b, H-c, H-d), 6.81 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H-8), 6.25 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H-7), 5.69 (ddt, *J* = 17.3, 10.1, 7.3 Hz, 1H, H-5), 5.27 (dd, *J* = 17.4, 1.4 Hz, 1H, H-6), 5.23 (dd, *J* = 10.3, 1.4 Hz, 1H, H-6), 3.87 (tt, *J* = 12.4, 3.8 Hz, 1H, H-9), 2.77 (dd, *J* = 14.4, 7.4 Hz, 1H, H-4), 2.69 (dd, *J* = 14.4, 7.4 Hz, 1H, H-4), 2.14-2.01 (m, 2H, H-Cy), 1.89-1.80 (m, 2H, H-Cy), 1.72-1.62 (m, 3H, H-Cy), 1.35-1.18 (m, 3H, H-Cy).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 173.1 (C-2), 154.3 (C-1), 135.2 (C-a), 132.0 (C-8), 128.8 (C-c), 128.8 (C-d), 128.7 (C-5), 127.0 (C-b), 123.1 (C-7), 122.2 (C-6), 86.1 (C-3), 53.1 (C-9), 41.0 (C-4), 29.1 (C-Cy), 29.0 (C-Cy), 25.7 (C-Cy), 24.9 (C-Cy).

HRMS: calculated for C₂₀H₂₃NO₃: 325.1678, found: 325.1671.

I.R. (thin film): 3017, 2938, 2862, 1809, 1734, 1643, 1496, 1451, 1409, 1382, 1348, 1237, 1189, 1125, 1088, 998 cm⁻¹.

IV.54 (*E*)-5-allyl-3-cyclohexyl-5-(4-methoxystyryl)oxazolidine-2,4-dione



This compound was synthesized according to the general procedure **IV-B**, using Passerini adduct **III.34** (50 mg, 0.15 mmol) and allyl methyl carbonate (0.05 ml, 0.45 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient Et₂O/EP (05/95 to 20/80) gave the desired product in 76% isolated yield (41 mg, 0.11 mmol).

Aspect: yellow oil

R_f: 0.28 (10:90 diethyl ether/ petroleum ether)

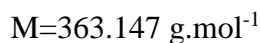
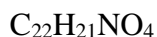
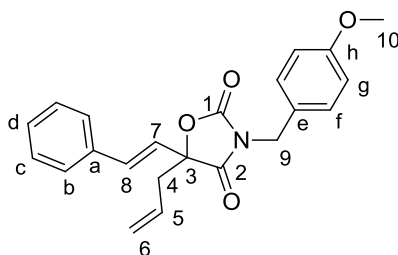
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.32 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-b), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-c), 6.74 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H-8), 6.09 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H-7), 5.68 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 7.3 Hz, 1H, H-5), 5.29-5.18 (m, 2H, H-6), 3.91-3.82 (m, 1H, H-10), 3.81 (s, 3H, H-9), 2.76 (dd, *J* = 14.3, 7.3 Hz, 1H, H-4), 2.68 (dd, *J* = 14.3, 7.3 Hz, 1H, H-4), 2.13-2.01 (m, 2H, H-Cy), 1.88-1.78 (m, 2H, H-Cy), 1.71-1.62 (m, 3H, H-Cy), 1.37-1.17 (m, 3H, H-Cy).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 173.3 (C-2), 160.1 (C-d), 154.4 (C-1), 131.5 (C-8), 128.8 (C-5), 128.3 (C-b), 127.9 (C-a), 122.1 (C-6), 120.7 (C-7), 114.2 (C-c), 86.2 (C-3), 55.4 (C-9), 53.0 (C-10), 41.0 (C-4), 29.1 (C-Cy), 25.7 (C-Cy), 24.9 (C-Cy).

HRMS: calculated for C₂₁H₂₅NO₄: 355.1784, found: 355.1790.

I.R. (thin film): 3028, 2938, 2861, 1808, 1733, 1608, 1513, 1410, 1382, 1348, 1249, 1176, 1089, 1034, 998, 971 cm⁻¹.

IV.57 (*E*)-5-allyl-3-(4-methoxybenzyl)-5-styryloxazolidine-2,4-dione



This compound was synthesized according to the general procedure **IV-B**, using Passerini adduct **IV.56** (50 mg, 0.14 mmol) and allyl methyl carbonate (0.05 ml, 0.44 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient Et₂O/EP (10/90 to 30/70) gave the desired product in 65% isolated yield (35 mg, 0.09 mmol).

Aspect: yellow oil

R_f: 0.28 (20:80 diethyl ether/ petroleum ether)

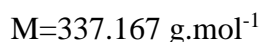
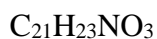
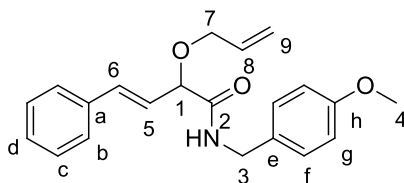
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.39-7.28 (m, 7H, H-f, H-b, H-c, H-d), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-g), 6.79 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H-8), 6.24 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H-7), 5.56 (ddt, *J* = 17.3, 10.1, 7.2 Hz, 1H, H-5), 5.19 (dd, *J* = 17.1, 1.2 Hz, 1H, H-6), 5.08 (dd, *J* = 10.1, 1.2 Hz, 1H, H-6), 4.66-4.55 (AB system, 2H, H-9), 3.78 (s, 3H, H-10), 2.76 (dd, *J* = 14.3, 7.2 Hz, 1H, H-4), 2.70 (dd, *J* = 14.3, 7.2 Hz, 1H, H-4).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 172.8 (C-2), 159.7 (C-h), 154.5 (C-1), 135.1 (C-a), 132.4 (C-8), 130.3 (C-f), 128.8 (C-b), 128.4 (C-d), 127.0 (C-c), 126.9 (C-e), 122.7 (C-7), 122.2 (C-6), 114.1 (C-g), 87.4 (C-3), 55.3 (C-10), 43.4 (C-9), 40.9 (C-4).

HRMS: calculated for C₂₃H₂₇N₃O₂: 363,1471 found: 363.1471.

I.R. (thin film): 3059, 3021, 3007, 2944, 1814, 1739, 1614, 1514, 1440, 1409, 1347, 1303, 1254, 1182, 1102, 1034, 970 cm⁻¹.

IV.58 (*E*)-2-(allyloxy)-*N*-(4-methoxybenzyl)-4-phenylbut-3-enamide



This compound was synthesized according to the general procedure **IV-B**, using Passerini adduct **IV.56** (50 mg, 0.14 mmol), allyl methyl carbonate (0.05 ml, 0.44 mmol), Pd(dba)₂ (4 mg, 5% mmol) and 2-(Di-tert-butylphosphino)biphenyl (5 mg, 12% mmol). Purification by flash chromatography with a gradient Et₂O/EP (10/90 to 30/70) gave the desired product in 74% isolated yield (35 mg, 0.1 mmol).

Aspect: yellow oil

R_f: 0.35 (60:40 diethyl ether/ petroleum ether)

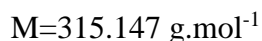
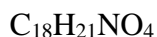
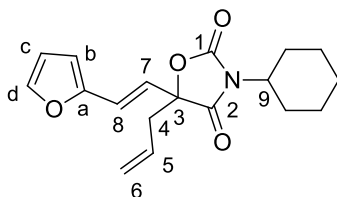
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.42-7.38 (m, 2H, H-b), 7.35-7.29 (m, 2H, H-c), 7.28-7.25 (m, 1H, H-d), 7.22 (d, *J* = 8.66 Hz, 2H, H-f), 6.94 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, NH), 6.87 (d, *J* = 8.66 Hz, 2H, H-g), 6.74 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H-6), 6.22 (dd, *J* = 15.9, 6.5 Hz, 1H, H-5), 5.96-5.83 (m, 1H, H-8), 5.32-5.19 (m, 2H, H-9), 4.51 (dd, *J* = 6.5, 1.2 Hz, 1H, H-1), 4.42 (AB system, 2H, H-3), 4.18-3.99 (m, 2H, H-7), 3.80 (s, 3H, H-4).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 170.4 (C-2), 159.1 (C-h), 136.1 (C-a), 133.7 (C-8), 133.6 (C-6), 130.2 (C-e), 129.2 (C-f), 128.6 (C-c), 128.1 (C-d), 126.8 (C-b), 124.9 (C-5), 118.2 (C-9), 114.1 (C-g), 80.2 (C-1), 70.5 (C-7), 55.4 (C-4), 42.6 (C-3),

HRMS: calculated for C₂₁H₂₃NO₃: 337.1678 found: 337.1687.

I.R. (thin film): 3417, 3061, 3004, 2960, 1670, 1612, 1518, 1457, 1359, 1302, 1250, 1178, 1115, 1037, 936 cm⁻¹.

IV.61 (*E*)-5-allyl-3-cyclohexyl-5-(2-(furan-2-yl)vinyl)oxazolidine-2,4-dione



This compound was synthesized according to the general procedure **IV-B**, using Passerini adduct **III.32** (50 mg, 0.17 mmol) and allyl methyl carbonate (0.06 ml, 0.51 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient Et₂O/EP (05/95 to 20/80) gave the desired product in 65% isolated yield (35 mg, 0.11 mmol).

Aspect: yellow oil

R_f: 0.26 (0.5:95 diethyl ether/ petroleum ether)

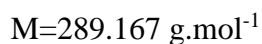
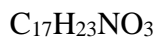
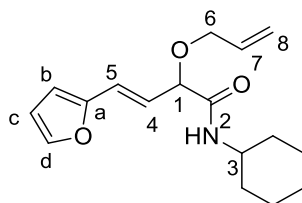
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.41-7.34 (m, 1H, H-d), 6.60 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H-8), 6.42-6.36 (m, 1H, H-c), 6.36-6.28 (m, 1H, H-b), 6.18 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H-7), 5.67 (ddt, *J* = 17.3, 10.1, 7.3 Hz, 1H, H-5), 5.29-5.18 (m, 2H, H-6), 3.85 (tt, *J* = 12.4, 3.8 Hz, 1H, H-9), 2.74 (dd, *J* = 14.3, 7.3 Hz, 1H, H-4), 2.66 (dd, *J* = 14.3, 7.3 Hz, 1H, H-4), 2.14-1.98 (m, 2H, H-Cy), 1.90-1.76 (m, 2H, H-Cy), 1.71-1.60 (m, 3H, H-Cy), 1.37-1.15 (m, 3H, H-Cy).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 172.9 (C-2), 154.3 (C-1), 151.0 (C-a), 143.1 (C-d), 128.7 (C-5), 122.2 (C-6), 121.4 (C-7), 120.1 (C-8), 111.7 (C-c), 110.7 (C-b), 85.9 (C-3), 53.1 (C-9), 40.9 (C-4), 29.1 (C-Cy), 25.7 (C-Cy), 24.9 (C-Cy).

HRMS: calculated for C₁₈H₂₁NO₄ 315.1471, found 315.1471.

I.R. (thin film): 3042, 2938, 2862, 1810, 1736, 1452, 1409, 1382, 1348, 1261, 1181, 1087, 998 cm⁻¹.

IV.62 (*E*)-2-(allyloxy)-*N*-cyclohexyl-4-(furan-2-yl)but-3-enamide



This compound was synthesized according to the general procedure **IV-B**, using Passerini adduct **III.32** (50 mg, 0.17 mmol) and allyl methyl carbonate (0.06 ml, 0.51 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient Et₂O/EP (05/95 to 20/80) gave the desired product in 20% isolated yield (10 mg, 0.03 mmol).

Aspect: yellow oil

R_f: 0.25 (40:60 diethyl ether/ petroleum ether)

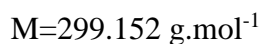
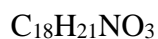
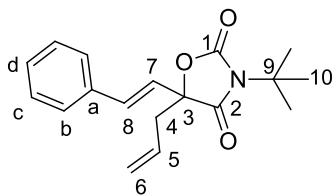
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.33 (s, br 1H, H-d), 6.57-6.46 (m, 2H, NH, H-5), 6.37-6.32 (m, 1H, H-c), 6.26 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H-b), 6.12 (dd, *J* = 15.9, 6.3 Hz, 1H, H-4), 5.91 (ddt, *J* = 16.1, 10.8, 5.6 Hz, 1H, H-7), 5.35-5.21 (m, 2H, H-8), 4.37 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, H-1), 4.13 (dd, *J* = 13.0, 6.0 Hz, 1H, H-6), 4.02 (dd, *J* = 13.0, 6.0 Hz, 1H, H-6), 3.82-3.71 (m, 1H, H-3), 1.90 (t, *J* = 13.2 Hz, 2H, H-Cy), 1.74-1.56 (m, 2H, H-Cy), 1.41-1.29 (m, 3H, H-Cy), 1.23-1.11 (m, 3H, H-Cy).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 169.3 (C-2), 152.0 (C-a), 142.3 (C-d), 133.8 (C-7), 123.8 (C-4), 121.3 (C-5), 118.0 (C-8), 111.4 (C-c), 108.9 (C-b), 79.9 (C-1), 70.6 (C-4), 47.8 (C-3), 33.2 (C-Cy), 33.0 (C-Cy), 25.6 (C-Cy), 24.9 (C-Cy).

HRMS: calculated for C₁₇H₂₃NO₃: 289.1678, found 289.1674.

I.R. (thin film): 3406, 3008, 2934, 2858, 1668, 1524, 1451, 1248, 1153, 1099, 1014, 936 cm⁻¹.

IV.63 (*E*)-5-allyl-3-(tert-butyl)-5-styryloxazolidine-2,4-dione



This compound was synthesized according to the general procedure **IV-B**, using Passerini adduct **III.26** (50 mg, 0.18 mmol) and allyl methyl carbonate (0.06 ml, 0.54 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient Et₂O/EP (05/95 to 30/70) gave the desired product in 40% isolated yield (22 mg, 0.07 mmol).

Aspect: yellow oil

R_f: 0.45 (10:90 diethyl ether/ petroleum ether)

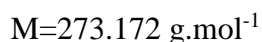
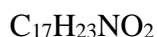
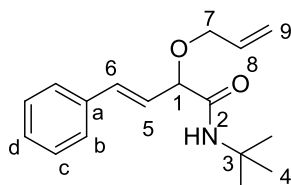
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.42-7.25 (m, 5H, H-b, H-c, H-d), 6.80 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H-8), 6.24 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H-7), 5.71 (ddt, *J* = 17.2, 10.1, 7.4 Hz, 1H, H-5), 5.30-5.21 (m, 2H, H-6), 2.75 (dd, *J* = 14.4, 7.1 Hz, 1H, H-4), 2.66 (dd, *J* = 14.4, 7.1 Hz, 1H, H-4), 1.59 (s, 9H, H-10).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 174.0 (C-2), 154.3 (C-1), 135.3 (C-a), 131.7 (C-8), 128.9 (C-d), 128.8 (C-c), 128.7 (C-5), 127.0 (C-b), 123.6 (C-7), 122.0 (C-6), 84.9 (C-3), 59.2 (C-9), 41.1 (C-4), 28.2 (C-10).

HRMS: calculated for C₁₈H₂₁NO₃: 299.1521, found: 299.1513.

I.R. (thin film): 2983, 1808, 1732, 1642, 1480, 1461, 1450, 1432, 1365, 1312, 1267, 1185, 1071, 1035, 971 cm⁻¹.

IV.64 (E)-2-(allyloxy)-N-(tert-butyl)-4-phenylbut-3-enamide



This compound was synthesized according to the general procedure **IV-B**, using Passerini adduct **III.26** (50 mg, 0.18 mmol) and allyl methyl carbonate (0.06 ml, 0.54 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient Et₂O/EP (05/95 to 30/70) gave the desired product in 50% isolated yield (25 mg, 0.09 mmol).

Aspect: yellow oil

R_f: 0.60 (50:50 diethyl ether/ petroleum ether)

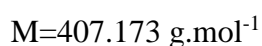
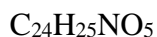
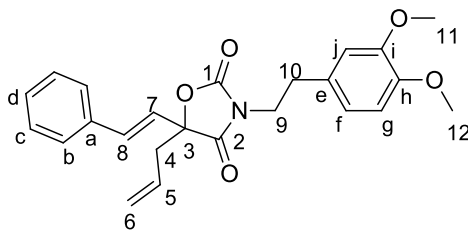
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.40 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-b), 7.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-c), 7.25 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-d), 6.70 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-6), 6.50 (s, 1H, NH), 6.19 (dd, *J* = 16.0, 6.3 Hz, 1H, H-5), 5.94 (ddt, *J* = 17.1, 10.8, 5.5 Hz, 1H, H-8), 5.32 (dd, *J* = 17.4, 1.2 Hz, 1H, H-9), 5.25 (dd, *J* = 10.3, 1.2 Hz, 1H, H-9), 4.33 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, H-1), 4.15 (dd, *J* = 13.0, 5.6 Hz, 1H, H-7), 4.03 (dd, *J* = 13.0, 5.6 Hz, 1H, H-7), 1.37 (s, 9H, H-4).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 169.7 (C-2), 136.3 (C-a), 133.9 (C-8), 133.2 (C-6), 128.6 (C-c), 128.0 (C-d), 126.8 (C-b), 125.3 (C-5), 117.9 (C-9), 80.7 (C-1), 70.5 (C-7), 51.0 (C-3), 28.9 (C-4).

HRMS: calculated for C₁₇H₂₃NO₂: 273.1729, found: 273.1727.

I.R. (thin film): 3405, 2973, 2871, 1672, 1522, 1455, 1366, 1118, 1073, 967 cm⁻¹.

IV.70 (*E*)-5-allyl-3-(3,4-dimethoxyphenethyl)-5-styryloxazolidine-2,4-dione



This compound was synthesized according to the general procedure **IV-B**, using Passerini adduct **IV.68** (50 mg, 0.13 mmol) and allyl methyl carbonate (0.05 ml, 0.39 mmol). Purification by flash chromatography with a gradient Et₂O/EP (40/60 to 60/40) gave the desired product in 85% isolated yield (45 mg, 0.11 mmol).

Aspect: yellow oil

R_f: 0.56 (70:30 diethyl ether/ petroleum ether)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.38-7.28 (m, 5H, H-b, H-c, H-d), 6.75-6.63 (m, 4H, H-8, H-f, H-g, H-j), 6.15 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H-7), 5.57 (ddt, *J* = 17.3, 10.1, 7.2 Hz, 1H, H-5), 5.24-5.14 (m, 2H, H-6), 3.84 (s, 3H, H-11), 3.80-3.75 (m, 2H, H-9), 3.71 (s, 3H, H-12), 2.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-10), 2.73-2.61 (m, 2H, H-4).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 172.8 (C-2), 154.5 (C-1), 149.0 (C-i), 148.0 (C-h), 135.1 (C-a), 132.2 (C-8), 129.2 (C-d), 128.8 (C-c), 128.6 (C-5), 127.0 (C-b), 122.7 (C-7), 122.1 (C-6), 121.2 (C-f), 111.8 (C-j), 111.1 (C-g), 87.2 (C-3), 55.9 (C-11), 55.8 (C-12), 41.0 (C-9), 40.8 (C-4), 32.8 (C-10).

HRMS: calculated for C₂₄H₂₅NO₅ 407.1733, found 407.1738.

I.R. (thin film): 3029, 2939, 2839, 1813, 1737, 1643, 1594, 1520, 1448, 1411, 1355, 1257, 1158, 1106, 1029, 970 cm⁻¹.

Titre : Nouvelles applications de la réaction de Passerini dans des réactions de type Friedel-Crafts et Tsuji-Trost.

Mots clés : adduit de Passerini, Friedel-Crafts, indole, Tsuji-Trost, 2-pyrazolines.

Résumé : L'élaboration de synthèses rapides et efficaces de molécules complexes à partir de substrats de départ simples en utilisant un minimum d'étapes constitue un véritable enjeu de la chimie organique contemporaine. Dans ce contexte, les réactions multicomposant, grâce à leur capacité à créer plusieurs liaisons en une étape, offrent une grande efficacité pour synthétiser des structures d'une grande complexité moléculaire.

Dans ce contexte, les réactions multicomposant, grâce à leur capacité à créer plusieurs liaisons en une étape, offrent une grande efficacité pour synthétiser des structures d'une grande complexité moléculaire.

Tout d'abord, nous avons développé une nouvelle voie efficace de synthèse des indolylacétamides *via* la cascade Passerini/Friedel-Crafts à partir des adduits de Passerini et l'indole en présence un acide de Lewis.

Une version monotope de cette cascade a été ainsi développée. Par ailleurs, nous avons exploité la réactivité des hydrazones *N*-monosubstitués en tant que bis-nucléophile 1,3 en vue de préparer divers dérivés de 2-pyrazolines *via* une cascade Tsuji-Trost/Cyclisation pallado-catalysée à partir des adduits de Passerini ou des phosphonates. Dans le but de préparer des 2-pyrazolines énantiosélectivement enrichis, la version énantiosélective de cette cascade a été également réalisée à partir de l'adduit de Passerini.

Enfin, la mise au point d'une nouvelle cascade Tsuji-Trost/Cyclisation à partir des adduits de Passerini et l'allyle méthyle carbonate permet un accès rapide et efficace à des motifs hétérocycliques de type oxazolidine-2,4-diones en exploitant le dioxyde de carbone généré *in situ*.

Title : New applications of Passerini reaction in Friedel-Crafts and Tsuji-Trost reactions.

Keywords : Passerini adduct, Friedel-Crafts, indole, Tsuji-Trost, 2-pyrazolines.

Abstract : The development of rapid and efficient syntheses of complex molecules from simple starting substrates using a minimum of steps is a real challenge of contemporary organic chemistry. In this context, multicomponent reactions, thanks to their ability to create several one-step bonds, offer a high efficiency in synthesizing structures of great molecular complexity.

In this thesis, the discovery of the original post-condensations from the adducts obtained by multicomponent reactions involving isonitrile is the major axis of our research. These reactions allow efficient access to a wide range of heterocyclic compounds.

First, we have developed a new efficient pathway for the synthesis of indolylacetamides *via* the Passerini/

Friedel-Crafts cascade from the Passerini adducts and indole in the presence of a Lewis acid. A monotope version of this cascade has been also developed. Furthermore, we have exploited the reactivity of *N*-monosubstituted hydrazones as 1,3-bis-nucleophile in order to prepare various 2-pyrazoline derivatives *via* a pallado-catalyzed Tsuji-Trost/Cyclisation cascade from the Passerini adducts or Phosphonates. In order to prepare enantioselectively enriched 2-pyrazolines, the enantioselective version of this cascade was also realized from the Passerini adduct.

Finally, the development of a new Tsuji-Trost/Cyclization cascade from the Passerini adducts and the allyl methyl carbonate provide straight fast and efficient access to oxazolidine-2,4-diones heterocyclic units by exploiting the carbon dioxide generated *in situ*.

