

# Nouvelles réactions multicomposants et ouverture de cycles contraints pour la synthèse d'hétérocycles

Aude Nyadanu

## ▶ To cite this version:

Aude Nyadanu. Nouvelles réactions multicomposants et ouverture de cycles contraints pour la synthèse d'hétérocycles. Chimie organique. Université Paris Saclay (COmUE), 2018. Français. NNT : 2018SACLX065 . tel-02012060

## HAL Id: tel-02012060 https://pastel.hal.science/tel-02012060

Submitted on 8 Feb 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers. L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.









Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay préparée à l'Ecole polytechnique

École doctorale n°573 : Interfaces : approches interdisciplinaires, fondements, applications et innovation (Interfaces) Spécialité de doctorat: Chimie

Thèse présentée et soutenue à Palaiseau, le 10 octobre 2018, par

## Aude Nyadanu

Président du jury

Directeur de thèse

Co-Directrice de thèse

Invité

ECOLE

Composition du Jury :

Isabelle Gillaizeau Professeur des Universités, Université d'Orléans (ICOA UMR7311) Rapporteur

Eric Fouquet Professeur des Universités, Université de Bordeaux 1 (ISM, UMR5255) Rapporteur

Samir Zard Professeur, École polytechnique (LSO)

Laurent El Kaïm Professeur, ENSTA (UCP)

Laurence Grimaud Directrice de recherche, ENS Paris (UMR8640)

Maxime Vitale Chargé de recherche, ENCSP (IRCP, équipe CSB2D)

## The Paradoxical Commandments

## Dr. Kent M. Keith (1968)

People are illogical, unreasonable, and self-centered. Love them anyway.

If you do good, people will accuse you of selfish ulterior motives. **Do good anyway.** 

If you are successful, you will win false friends and true enemies. **Succeed anyway.** 

The good you do today will be forgotten tomorrow. **Do good anyway.** 

Honesty and frankness make you vulnerable.

## Be honest and frank anyway.

The biggest men and women with the biggest ideas can be shot down by the smallest men and women with the smallest minds.

## Think big anyway.

People favor underdogs but follow only top dogs.

## Fight for a few underdogs anyway.

What you spend years building may be destroyed overnight. Build anyway.

People really need help but may attack you if you do help them. Help people anyway.

The molecules never behave the way you expect them to. **Do the experiments anyway.**\*

Give the world the best you have and you'll get kicked in the teeth. Give the world the best you have anyway.

\*Ce vers était bien évidemment absent du poème original.

#### Remerciements

Avant d'être une aventure scientifique, cette thèse a été une incroyable aventure humaine qui a clairement participé à faire de moi celle que je suis aujourd'hui. Merci à tous ceux sur mon chemin qui m'ont aidée à éclore, à apprendre et à grandir.

Tout d'abord, merci aux membres du jury d'avoir accepté d'évaluer mon travail. C'était un immense honneur pour moi d'avoir un jury présidé par le Pr Samir Zard, que j'ai eu comme professeur il y a quelques années à l'Ecole polytechnique. Pr Zard, c'est grâce à vous que j'ai compris à quel point la synthèse pouvait être belle. Merci au Pr Isabelle Gillaizeau d'avoir d'abord évalué ma soutenance de mi-thèse, et maintenant « la vraie » ! Merci également pour nos discussions qui m'ont beaucoup appris, notamment lors de nos échanges au congrès FloHet en Floride. Enfin, merci au Pr Eric Fouquet d'avoir quitté le soleil de Bordeaux pour se joindre à ce jury, et d'avoir détendu l'atmosphère grâce à son humour légendaire. Merci à tous pour le temps que vous avez accepté de me consacrer, pour vos commentaires pertinents et la discussion passionnante que nous avons pu partager.

#### Bien sûr, un immense, immense, immense merci à mes encadrants : « les Lolos ».

Quand j'ai décidé de quitter Singapour sur un coup de tête et que Laurent m'a proposé un stage dans son laboratoire, je n'imaginais pas que tout cela m'amènerait à aujourd'hui ! Merci Laurent de m'avoir recueillie, puis initiée à la merveilleuse chimie des réactions multicomposants ainsi qu'aux joies des restaurants d'altitude des Deux Alpes. Je garderai des souvenirs précieux des nombreuses idées que tu expliquais sur ton tableau Véléda ou sur les vitres des paillasses, de tes chutes sur les pistes noires, de tes fameuses crêpes dont tout le laboratoire raffole, de ton tiroir magique où un gâteau réconfortant attendait toujours le doctorant attristé par des réactifs récalcitrants. Merci d'être un professeur pédagogue et patient, ainsi qu'une personne incroyablement généreuse. Merci de m'avoir convaincue de faire une thèse, de postuler à la bourse L'Oréal, de croire en mon potentiel et de l'exploiter, bref de m'avoir instillé un peu de ton flegme et de ta sagesse.

Pour me convaincre de passer quelques années de plus sur le plateau de Saclay après le stage, Laurent avait un argument imparable : tu pourras aussi passer du temps chez Lolo n°2, bien au chaud dans le 5<sup>e</sup> arrondissement. Je n'avais pas non plus anticipé à quel point mes journées rue

Lhomond seraient déterminantes. Merci Laurence d'avoir compris avant moi qui j'étais et de m'avoir aidée à devenir cette personne. Merci pour ta patience quand mon *tert*-butanethiol empestait jusqu'en géosciences, quand je collais des QR codes partout sur les murs pour mon concours de vulgarisation scientifique, quand ma paillasse était aussi rangée qu'un souk marocain, quand je racontais encore des blagues dans le bureau au lieu d'avancer dans mes manips. Merci d'être à la fois une enseignante passionnée et la personne la plus bienveillante que je n'aie jamais rencontrée. Merci d'avoir soutenu tous mes projets même ceux qui n'avaient rien à voir avec la thèse, merci de m'avoir poussée à me dépasser, à apprendre, à produire, à transmettre.

Eternellement reconnaissante à vous, « les Lolos », car vous m'avez aidée à devenir qui je suis. Vous m'avez fait confiance en me laissant beaucoup de liberté, mais avez toujours été là quand j'avais besoin de vous aussi. J'espère que si je viens à diriger des équipes moi aussi, je saurai adopter la même posture de guide, installer la même relation de confiance et de respect et entretenir la même bonne ambiance de travail. Vous êtes inspirants.

Je n'oublie pas dans cette liste Maxime Vitale, qui a un peu été mon troisième directeur de thèse ! Merci pour nos discussions très riches concernant les isocoumarines et les thiophthalides, et aussi pour ton aide précieuse quand je me débattais avec les outils informatiques pendant la rédaction, sans oublier ta patience et tes commentaires toujours constructifs pendant les répétitions de soutenance. J'en profite pour remercier **Sudipta** pour la riche collaboration que nous avons mise en place.

J'ai également eu l'occasion de collaborer avec le Pr Mark Lautens et son équipe à l'University of Toronto pendant 6 mois. Je tiens à les remercier pour leur accueil et pour ce que j'ai pu y apprendre notamment en chimie organométallique. Au Canada, j'ai rencontré deux amies chères à mon cœur : Tamara et Morgane. Merci les filles de m'avoir soutenue pendant ces quelques mois où mon travail acharné n'a malheureusement pas donné les résultats escomptés.

Evidemment je remercie du fond du cœur tous mes collègues de labo avec qui j'ai passé de nombreux bons moments.

Ma **WonderNoisette** pour avoir été ma grande sœur de labo, avoir chanté à tue-tête avec moi en faisant des colonnes et en préparant les patates pour la raclette aux 2 Alpes, avoir écouté *Si tu écoutes, j'annule tout* dans le Taxi Noisette en me ramenant à la maison après de longues journées et surtout m'avoir rassurée à chaque moment de doute (et on sait toutes les deux qu'il y en a eu !). **Valentina et Mansour**, pour leurs sourires bien accrochés : des rayons de soleil dans le froid du plateau de Saclay. Et aussi **Abdelbari, Alaa, Jia, Sihem, Hachemia, Aurélie...** Sans oublier **Annie Jonquais**, toujours disponible et prête à rendre service (comment aurais-je géré mes impressions de manuscrit sans toi ?) et **Bruno Rimboux** (immense merci pour les vidéos).

A l'ENS, il y avait Luca, sa disponibilité, son savoir encyclopédique qu'il partageait en toute humilité (je n'oublierai jamais cette soirée à terminer mon dossier L'Oréal grâce à toi !!) ; Baptiste, sa patience, sa gentillesse à toute épreuve (merci pour la soupe maison quand j'étais clouée au lit !) ; Indira, un bel exemple de détermination, j'étais fière d'être ta partenaire d'interview L'Oréal. Sans oublier Pierre-Adrien (personne d'autre n'arrive à lever ses yeux si haut dans le ciel ;) !), Hakim (ton savoir encyclopédique sur le droit des locataires m'aura bien servi... entre autres !), Justine (ma Berckoise préférée), Nana, Adnan, Alexandra...

Merci aussi à mes élèves de l'X, mes élèves de MODAL (Valentin, Albane et Martin), mes petites Science Ac (Nedjma, Lydia, Grace, Tharmila) qui m'ont grandement aidée dans mon projet de thiocyclopropanes (et ouvert les yeux sur le pouvoir de l'ignorance !), mes élèves de tutorat (vous aider à préparer vos examens m'aura aussi été utile pour préparer la soutenance...).

Ma thèse a été aussi rythmée par ma participation à divers concours... qui ont parfois payé, grâce au soutien de mes Lolos et de mes collègues. Merci à la Cité internationale universitaire de Paris et à l'Université de Montréal pour mes 2 prix au concours Francosphères (en médiation scientifique). Merci à la fondation L'Oréal pour le prix « For Women in Science ». Ces deux prix m'ont permis de communiquer ma passion pour les sciences à un public très large.

Et puis merci à tous mes proches.... Merci ma petite marraine, **Helen**, qui m'a même trouvé un petit nid douillet pour rédiger dans les meilleures conditions. Merci à **Lydie**, **Dominique**, **Marie**-**Vorgan**, mes grandes marraines si j'ose dire, mes rôles modèles en tous cas.

Merci à la Fondation Ardian de m'avoir accordé une bourse pour me permettre de me concentrer sur ma recherche, merci à la Cité U de m'avoir non seulement hébergée mais aussi fait grandir comme nul autre endroit n'aurait pu le faire.

Merci à la chorale de PSL, celle du COGE, au Hart House Chorus, à Odd & Bold (Nicolas, Ricardo, Michael et Dominykas), Aubin, Benoit, José et mes profs de chant : la musique m'a nourrie et épaulée pendant toutes ces années.

Merci à M. Louchart et M. Roche : ils ont été les premiers professeurs à alimenter ma passion pour la chimie, il y a bien longtemps...

**Merci à mes amis**, qui ont été là, à chaque fois que j'en ai eu besoin, pour me soutenir ou me changer les idées : Camille, Constance, Claire J, Florette, Coco, Alexis, Blandine, Elise, Alice, Thomas, Samy, Helen, Mathilde B, Mathilde P, Cédric, Florent, Aude D, Aude LV, Louis, Elo, Juliette, Renaud, Lambert, Louis, Zineb... et j'en oublie sûrement, pardonnez-moi.

En particulier, très grand merci à Tiphaine, Dounia, Théo, Judith, Béné pour le soutien des **Procrastirédacteurs**, les séances de pomodoros chez les uns, chez les autres, dans les cafés et les bibliothèques : je ne sais pas si sans vous j'aurais fini ma rédaction !!

Ma mère et mes soeurs pour leur soutien inconditionnel pendant ces 3 ans et globalement l'ensemble de mes études. Merci pour votre patience, merci de ne jamais avoir remis en question mes choix professionnels incompréhensibles, merci de m'avoir remonté le moral quand j'en avais besoin. Mon père, pour m'avoir appris à croire en mes capacités & m'avoir toujours poussée plus loin dans un monde où les femmes sont habituellement encouragées à douter d'elles-mêmes. Toute ma famille pour leur amour et leur soutien (notamment mes grands-parents, Mathilde, Amah et Didier).

Merci à toutes les manips qui ont foiré, à toutes les molécules qui se sont dégradées avant que j'aie le temps de faire une RMN, à toutes les pâtes marron collantes qui se sont formées au fond des tubes micro-ondes : grâce à vous, j'ai appris à prendre du recul sur les petits échecs du quotidien, à continuer à avancer sans sourciller face aux difficultés, à persévérer, à rebondir. Car s'il n'y avait une seule chose que je devais retenir de cette expérience de thèse, c'est cela : **la résilience**.

## Table des matières

Liste des a	abréviations1	3
Introducti	on générale1	7
Partie A : N	Nouvelles réactions multicomposants à base d'isonitriles	9
Chapitre I	: Bibliographie générale : Réactions multicomposants et isonitriles 2	1
I.1) Les	réactions multicomposants2	3
a)	Présentation2	3
b)	Rapide historique des réactions multicomposants24	4
I.2) Les	isonitriles	6
a)	Synthèse des isonitriles	6
b)	Propriétés2	9
c)	Réactivité3	1
I.3) Réa	ctions multicomposants impliquant des isonitriles4	0
a)	La réaction de Passerini (P-3CR) 4	2
b)	La réaction de Ugi (U-4CR) : description4	4
c)	Variations autour de la réaction de Ugi50	0
Chapitre I	I : L'acide nitrique comme composant acide dans la réaction de Ugi59	9
II.1) Var	riations autour de la réaction de Ugi avec des acides6	1
a)	Rôle de l'acide dans le couplage de Ugi6	1
b)	Variantes de la réaction de Ugi impliquant un réarrangement de type Mumm 6	3
c)	Variantes de la réaction de Ugi impliquant un réarrangement de Smiles 6	6
d)	Utilisation d'acides associés à une cyclisation intramoléculaire en fin de réactio 68	n
e)	Couplages de Ugi avec des acides forts minéraux70	0
f)	Conclusion	5
II.2) Eva	aluation d'acides minéraux pour la synthèse d'amines fonctionnalisées	5

a)	Evaluation d'acides soufrés dans la réaction de Ugi	76
b)	Evaluation d'acides phosphorés dans la réaction de Ugi	79
II.3) S	Synthèse de nitramines par la réaction de « Ugi-nitro »	81
a)	Mise au point des conditions de la réaction	81
b)	Etude de la réaction de Ugi-nitro	84
c)	Les nitramines et leurs diverses applications	89
d)	Conclusion et perspectives	90
Chapitre	e III : Synthèse divergente d'hétérocycles soufrés <i>via</i> une réaction de Thio-Pass	erini 95
III.1) <b>`</b>	Variantes autour de la réaction de Passerini	97
a)	Variations autour de l'acide	97
b)	Variations autour du dérivé carbonylé	101
c)	Réactions intramoléculaires à partir de composés bifonctionnels	102
.2)	Réaction de Thio-Passerini et synthèse divergente d'hétérocycles soufrés	106
a)	Objectif et stratégie	106
b)	Etude de l'insertion d'un isonitrile dans un thiocarbénium : obtent	on des
isc	ocoumarines	110
c)	Mécanisme de la réaction	117
d)	Optimisation des conditions d'obtention des thiophthalides	120
e)	Versions monotopes de la transformation	123
f)	Conclusion : utilité de ces réactions et propriétés des produits obtenus	125
Partie B	: Ouverture de cycles contraints	133
Chapitre	e IV : Ouverture palladocatalysée de thiocyclopropanes	135
IV.1)	Etat de l'art	137
a)	Ouverture d'alkylidène- et de vinylcyclopropanes	138
b)	Ouvertures d'alcoxycyclopropanes	139
c)	Ouvertures d'aminocyclopropanes	146

d)	Ouverture de thiocyclopropanes			
IV.2) Résultats1				
a)	Mise au point des conditions de la réaction			
b)	Préparation des substrats			
c)	Domaine d'application de la réaction			
d)	Mécanisme de la réaction			
e)	Conclusion et perspectives			
Conclusio	n générale	168		
Références bibliographiques171				
Partie expérimentale				
Généralité	9S	191		
Chapitre II				
Chapitre III				
Chapitre I	۷			

## Liste des abréviations

Ac : acétyl

acac : acétylacétone

AIBN : azobisisobutyronitrile

AO : addition oxydante

aq.: aqueux

Ar : aryl

ARN : acide ribonucléique

Bn : benzyl

Boc : *tert*-butoxycarbonyle

Bu : butyl

Cat : catalyseur

Cbz : carboxybenzyl

CCM : chromatographie sur couche mince

CMD : déprotonation-métallation concertées

Cy : cyclohexyl

dba : dibenzylidèneacétone

DCE : dichloroéthane

DCM : dichlorométhane

DDQ: 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4benzoquinone

DEAD : azodicarboxylate de diéthyle

DFT : théorie de la fonctionnelle de la densité

DIPEA : N,N-diisopropyléthylamine

DMAc : diméthylacétamide

DMF : N,N-diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

dppe : 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane

esp : acide  $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -tétraméthyl-1,3-benzènedipropionique

équiv. : nombre d'équivalents

ER : élimination réductrice

Et : éthyl

HIF : facteur induit par l'hypoxie

HFIP : hexafluoropropan-2-ol

HRMS : spectrométrie de masse haute résolution

i-Bu : isobutyl

i-Pr : isopropyl

IMCR : réaction multicomposant à base d'isonitriles

*m*CPBA : acide *méta*-chloroperbenzoïque

MCR : réaction multicomposant

Me : méthyl

MS : tamis moléculaire

MW : micro-ondes

NBS : N-bromosuccinimide

NIS : *N*-iodosuccinimide

Ph : phényl

Piv : pivalate

PMB : para-méthoxybenzyl

Pr : propyl

RMN : résonnance magnétique nucléaire

t. a. : température ambiante

T3P : anhydride propylphosphonique

TBAB : bromure de tétra-*n*-butylammonium

TBAF : fluorure de tétra-*n*-butylammonium

TBS : tert-butyldiméthylsilyl

<sup>t</sup>Bu : *tert*-butyl

TEA : triéthylamine

TEBAC : chlorure de tétrabutylammonium

TEMPO : (2,2,6,6-tétramethylpipéridin-1-yl)oxyl

Tf : triflate

TFA : acide trifluoroacétique

THF : tétrahydrofurane

TMS : triméthylsilyl

UV : ultraviolet

 $\Delta: chauffage$ 

## Introduction générale

La chimie pharmaceutique se trouve aujourd'hui face à deux défis majeurs. D'une part, la découverte de nouvelles molécules thérapeutiques est indispensable pour soigner notre population vieillissante et souffrant de pathologies de plus en plus nombreuses. Couramment utilisé dans ce but, le criblage haut débit réclame la création de larges chimiothèques contenant une grande variété de composés. Parmi eux, les hétérocycles représentent plus de 90% des principes actifs.<sup>1</sup> D'autre part, ces médicaments doivent être produits à un coût raisonnable, dans le respect de l'environnement. Ce deuxième challenge a été théorisé sous le nom de « synthèse idéale ».<sup>2</sup> Tenant compte des préoccupations économiques (rapidité du processus, réactions quantitatives), sociales (sûreté des procédures) et environnementales (économie d'atomes, absence de déchets), la synthèse idéale constitue un grand défi de la chimie actuelle.

Les réactions multicomposants (MCR) s'inscrivent dans ce contexte de recherche de diversité moléculaire et d'une chimie plus efficace et plus verte, en ce qu'elles permettent de préparer des molécules complexes de façon monotope, dans un temps record et avec de bons rendements. Parmi elles, les MCR à base d'isonitriles ont le vent en poupe, grâce à la réactivité exceptionnellement riche de ces composés et à l'économie d'atomes associée à ces réactions.

Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes principalement intéressés à la mise au point de nouvelles réactions multicomposants impliquant des isonitriles. Tout d'abord, nous présenterons brièvement les réactions multicomposants et la chimie des isonitriles. Dans un deuxième temps, nous décrirons la première réaction multicomposant permettant la formation d'une liaison N-N, basée sur l'introduction de l'acide nitrique comme composant acide dans la réaction de Ugi. Le troisième volet détaillera la mise au point d'une synthèse divergente d'hétérocycles soufrés par une réaction de Thio-Passerini impliquant des dérivés thiocarbonylés. Enfin, une seconde partie sera dédiée à une nouvelle synthèse de thiovinyléthers. Dans la continuité de notre intérêt pour la chimie des dérivés thiocarbonylés, nous y décrirons l'ouverture palladocatalysée de cycle contraints soufrés.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Dua, R.; Shrivastava, S.; Sonwane, S. K.; Srivastava, S. K. Advan. Biol. Res., 2011, 5, 120–144.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Wender, P.A. ; Handy, S.T. ; Wright, D.L., *Chem. Ind.*, **1997**, *765*, 767–769.

Partie A : Nouvelles réactions multicomposants à base d'isonitriles

Chapitre I : Bibliographie générale : Réactions multicomposants et isonitriles

#### I.1) Les réactions multicomposants

#### a) Présentation

Définies comme des processus permettant de faire réagir en un seul pot au moins trois réactifs qui participent tous à la structure du produit final<sup>3</sup> (Schéma 1), les réactions multicomposants permettent de synthétiser des composés hautement fonctionnalisés. Economiques en atomes, simples à mettre en œuvre, utilisant des conditions de réactions très douces et sans recours à des métaux toxiques, ces réactions représentent une avancée certaine vers la synthèse idéale.



Schéma 1 - Représentation schématisée des réactions multicomposants

De plus, les réactions multicomposants offrent un accès rapide à une grande diversité de potentiels principes actifs.<sup>4</sup> De la même façon qu'un code à 4 chiffres offre 10 000 possibilités, les variations possibles pour chaque réactif donnent accès à un nombre impressionnant de composés apparentés. Très utiles en chimie combinatoire, les MCR permettent de constituer des chimiothèques pour le criblage haut débit en industrie pharmaceutique.<sup>5</sup> Si de nombreux développements de cette chimie ont été apportés ces dernières années, les premières MCR datent pourtant du XIXe siècle. Revenons sur les principales avancées historiques dans ce domaine.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Zhu, J. ; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*; eds. ; Wiley-VCH : Weinheim, 2005.

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> Revues : (a) Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083–3135. (b) Hulme, C.; Gore, V. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51–80. (c) Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Drug Discov. Today Technol.* **2013**, *10*, 1–6. (d) Akritopoulou-Zanze, I. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 324–331.

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> (a) Golebiowski, A.; Klopfenstein, S. R.; Portlock, D. E. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, *5*, 273–284. ; (b) Golebiowski, A.; Klopfenstein, S. R.; Portlock, D. E. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2003**, *7*, 308–325. ; (c) Abel, U.; Koch, C.; Speitling, M.; Hansske, F. G. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 453–458. (d) Liu, B.; Li, S.; Hu, J. *Am. J. PharmacoGenomics* **2004**, *4*, 263–276.

#### b) Rapide historique des réactions multicomposants

La synthèse d' $\alpha$ -aminoacides décrite par Strecker en 1850<sup>6</sup> est considérée comme la toute première réaction multicomposant (même si à l'époque, cette appellation, apparue dans les années 1960, n'existait pas encore). La condensation du chlorure d'ammonium et du cyanure de potassium sur un aldéhyde produit un  $\alpha$ -aminonitrile, qui est ensuite hydrolysé en  $\alpha$ -amino-acide (Schéma 2).



Schéma 2 - Réaction de Strecker

Une variante de cette réaction, la réaction de Bucherer-Bergs, a été décrite en 1929 (Schéma 3).<sup>7</sup> Elle est toujours largement utilisée dans l'industrie pour la synthèse d'hydantoïnes. Plusieurs molécules comportant ce motif ont montré une activité antiépileptique.<sup>8</sup>



Schéma 3 – Réaction de Bucherer-Bergs

La première synthèse multicomposant d'hétérocycles a été publiée par Hantzsch en 1855.<sup>9</sup> Elle permet la formation de 1,4-dihydropyridines en faisant réagir un aldéhyde avec deux équivalents de β-cétoester en présence d'ammoniaque (Schéma 4).



Schéma 4 – Synthèse de Hantzsch

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> (a) Strecker, A. Justus Liebigs Ann. Chem. **1850**, 75, 27–51. (b) Strecker, A. Justus Liebigs Ann. Chem. **1854**, 91, 349–351.

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> (a) Bergs, H. DE-B 566, 094, 1929. (b) Bucherer, H. T.; Barsch, H. J. Prakt. Chem. **1934**, 140, 151–171.

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> Janz, D. Nervenarzt **1950**, 21, 113–119.

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> Hantzsch, A. Justus Liebigs Ann. Chem. **1855**, 215, 1–82.

Encore couramment employée aujourd'hui, cette méthode permet par exemple de préparer la Nifépidine<sup>10</sup> (médicament utilisé pour soigner les maladies cardiovasculaires).



Schéma 5 - Structure de la Nifépidine

Inspiré par cette réaction, Biginelli proposa en 1891 la préparation de dihydropyridin-2-(1*H*)-ones à partir d'un  $\beta$ -cétoester, d'un aldéhyde et de l'urée (Schéma 6).<sup>11</sup>



Schéma 6 – Réaction de Biginelli

L'une des MCR les plus importantes en termes d'applications est la réaction de Mannich  $(1912)^{12}$  : par condensation d'un aldéhyde, d'un composé carbonylé énolisable et d'une amine secondaire, elle permet d'obtenir des  $\beta$ -aminocétones (Schéma 7).



Schéma 7 – Réaction de Mannich

Elle a notamment permis à Robinson de synthétiser en 1917 la tropinone<sup>13</sup>, un produit naturel, à partir de méthylamine, du dialdéhyde succinique et de 3-oxoglutarate de diméthyle (Schéma 8). La tropinone avait ainsi pu être utilisée comme précurseur de l'atropine, notamment utilisée comme antidote de certains gaz de combat neurotoxiques. L'atropine est

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup> Piergiorgio, A. U. S. Patent 4,880,623 ; **1989**.

<sup>&</sup>lt;sup>11</sup> (a) Biginelli, P. Ber. Dtsch. Chem. Ges. **1891**, 24, 2962–2965. (b) Biginelli, P. Ber. Dtsch. Chem. Ges. **1893**, 26.

<sup>&</sup>lt;sup>12</sup> Mannich, C. ; Krosche, W. Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **1912**, 250, 647.

<sup>&</sup>lt;sup>13</sup> Robinson, R. J. Chem. Soc. **1917**, 111, 762–768.

également employée en ophtalmologie pour faciliter les examens de fond de l'œil : administrée localement sous forme de collyre, elle provoque une mydriase (dilatation de la pupille).





Parmi les réactions multicomposants, celles qui font intervenir les isonitriles (notées IMCR) constituent une famille de réactions très importante en termes à la fois de structures accessibles et de volume de publications sur ce sujet. Nous présenterons les IMCR après avoir détaillé les propriétés de ces réactifs particuliers.

## I.2) Les isonitriles

### a) Synthèse des isonitriles

La première synthèse d'isonitrile est réalisée accidentellement par Lieke en 1859<sup>14</sup>, alors qu'il souhaite obtenir des nitriles par addition de cyanure d'argent sur des dérivés halogénés (Schéma 9). A l'époque, il ne sait pas identifier les composés à l'odeur nauséabonde qu'il a obtenus et est contraint de cesser ses analyses, ses collègues étant fortement incommodés. Ce n'est que 8 ans plus tard, en 1867, que Gautier reprend ces travaux et découvre les isonitriles.<sup>15</sup> C'est pourquoi la synthèse de Lieke porte également la dénomination de « synthèse de Gautier ».



Schéma 9 – Synthèse de Lieke

La même année, Hofmann met au point la méthode carbylamine, impliquant la formation *in situ* d'un dichlorocarbène qui réagit ensuite avec une amine primaire.<sup>16</sup>

Le mécanisme réactionnel a été proposé en 1897 par Nef (Schéma 10).<sup>17</sup> Il s'agit d'une addition d'une amine primaire sur le dichlorocarbène généré *in situ* à partir du chloroforme en

<sup>&</sup>lt;sup>14</sup> Lieke, W. Justus Liebigs Ann. Chem. **1859**, 112, 316.

<sup>&</sup>lt;sup>15</sup> Gautier, A. Justus Liebigs Ann. Chem. **1869**, 146, 119.

<sup>&</sup>lt;sup>16</sup> Hofmann, A. W. Justus Liebigs Ann. Chem. **1867**, 144, 114.

<sup>&</sup>lt;sup>17</sup> Nef, I. U. Justus Liebigs Ann. Chem. **1897**, 298, 202.

présence d'hydroxyde de potassium, suivie par l'élimination de deux molécules de chlorure d'hydrogène.



Schéma 10 – Synthèse d'Hofmann

Mais ces 2 premières méthodes présentent un domaine d'application limité et de faibles rendements. La plupart du temps, elles conduisent à l'obtention d'un mélange nitrile/isonitrile. A cause de ces difficultés de synthèse et de leur odeur désagréable, les isonitriles ont été peu étudiés pendant de nombreuses années. De premières avancées sont réalisées dans les années 20, par Passerini, qui se penche sur les interactions entre isonitriles, dérivés carbonylés et acides carboxyliques.<sup>18</sup> C'est finalement grâce à Ugi, qui développe de nouvelles méthodes plus efficaces de synthèse d'isonitriles dans les années 60, que s'ouvre alors un nouveau pan de la chimie des isonitriles.

La première voie de synthèse s'appuie sur les travaux d'Hofmann et propose de nouvelles conditions pour la méthode carbylamine. C'est en 1972 qu'Ugi propose de réaliser la réaction dans un mélange dichlorométhane/eau et en présence d'un agent de transfert de phase (un sel d'ammonium), afin de faciliter les étapes de déprotonation et améliorer la sélectivité de l'attaque du dichlorocarbène sur l'amine<sup>19</sup> (Schéma 11). C'est cette voie de synthèse qui est la plus utilisée dans notre laboratoire, notamment pour préparer le *t*-butylisonitrile pour lequel l'amine correspondante est très bon marché. Une variante utilisant un éther couronne comme catalyseur de transfert de phase et NaH comme base, dans le benzène, a été proposée récemment.<sup>20</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>18</sup> Passerini, M. ; Simone, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126–129.

<sup>&</sup>lt;sup>19</sup> Weber, W. P. ; Gokel, G. W. ; Ugi, I. *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 587.

<sup>&</sup>lt;sup>20</sup> Bardsley, K.; Hagigeorgiou, M.; Lengyel, I.; Cesare, V. Synth. Commun. **2013**, 43, 1727–1733.



#### Schéma 11 - Méthode carbylamine d'Hoffman améliorée par Ugi

La seconde méthode, proposée par Ugi en 1958, repose sur la déshydratation de formamides issus d'amines primaires. Dans sa version originelle, elle était réalisée en présence de phosgène et d'une base (Schéma 12).<sup>21</sup> Cette voie donne de bons résultats mais demande des précautions de manipulation particulières à cause de la toxicité de ce réactif.



Schéma 12 – Déshydratation par le phosgène

La même année, Corey propose de réaliser cette déshydratation avec du chlorure de *p*toluènesulfonyle et de pyridine.<sup>22</sup> Une autre alternative a ensuite été développée par Ugi, qui emploie le trichlorure de phosphoryle en présence d'une base (Schéma 13).<sup>23</sup> Il s'agit le plus souvent d'une amine telle que la pyridine ou la triéthylamine.<sup>24</sup>

#### Schéma 13 – Déshydratation de formamide par POCl₃ et une base

Cette chimie s'enrichit encore de nos jours, notamment avec de nouveaux développements autour de la déshydratation de formamides pour la synthèse d'isonitriles. Ainsi, l'utilisation d'autres agents déshydratants a été décrite dans ce but, par exemple :

- le réactif de Burgess<sup>25</sup> ;
- la trichlorotriazine en présence de triéthylamine ou de pyridine, par micro-ondes<sup>26</sup> ;

<sup>&</sup>lt;sup>21</sup> Ugi, I. ; Meyr, R. Angew. Chem. **1958**, 70, 702–703.

<sup>&</sup>lt;sup>22</sup> Hertler, W. ; Corey, E. J. J. Org. Chem. **1958**, 887, 1221–1222.

<sup>&</sup>lt;sup>23</sup> Ugi, I., Meyr, R. Chem. Ber. **1960**, *93*, 239.

<sup>&</sup>lt;sup>24</sup> Obrecht, R. ; Herrmann, R. ; Ugi, I. *Synthesis (Stuttg).* **1985**, 400–402.

<sup>&</sup>lt;sup>25</sup> Creedon, S. M.; Crowley, H. K.; McCarthy, D. G. J. Chem. Soc. Perkin Trans. **1998**, *16*, 1015–1018.

<sup>&</sup>lt;sup>26</sup> Porcheddu, A.; Giacomelli, G.; Salaris, M. J. Org. Chem. **2005**, 70, 2361–2363.

- un dichlorophosphate en présence d'une amine tertiaire<sup>27</sup> ;
- la triphénylphosphine et le diiode en présence d'une amine tertiaire<sup>28</sup> ;
- l'anhydride propylphosphonique (T3P).<sup>29</sup>

Une approche originale a été proposée en 2006 par le groupe de Pirrung à partir d'oxazoles (Schéma 14).<sup>30</sup> Ceux-ci sont facilement métallés en position 2 par un organolithien, l'anion obtenu est en équilibre avec un  $\alpha$ -isocyano énolate. Son addition sur un électrophile tel qu'un chlorure d'acyle donne accès à un isonitrile insaturé.



Schéma 14 – Synthèse d'isonitriles à partir d'oxazoles

Il est même possible de préparer des isonitriles énantiomériquement purs par substitution nucléophile du cyanure de triméthylsilyle sur un alcool tertiaire activé, assistée par un acide de Lewis (Schéma 15).<sup>31</sup>

$$\begin{array}{c} OH\\ R^1 \swarrow R^3\\ R^2 \end{array} \xrightarrow{1) (CF_3CO)_2O, Pyr} \\ \hline 2) Sc(OTf)_3, TMSCN \end{array} \xrightarrow{R^1} \begin{array}{c} R^2\\ NC \end{array}$$

Schéma 15 – Synthèse énantiosélective à partir d'un alcool tertiaire activé

#### b) Propriétés

Peu toxiques, les isonitriles dégagent néanmoins une odeur particulièrement nauséabonde. Pour citer Lieke : « [ce composé] a une odeur pénétrante, extrêmement déplaisante ; l'ouverture d'un ballon d'isonitrile allylique est suffisante pour empoisonner l'air d'une pièce pour plusieurs jours ». Hofmann et Gautier décrivent, eux, l'odeur comme « très

<sup>&</sup>lt;sup>27</sup> Kobayashi, G.; Saito, T.; Kitano, Y. *Synthesis*, **2011**, *20*, 3225–3234.

<sup>&</sup>lt;sup>28</sup> Alvarez-Rodríguez, N. V.; Dos Santos, A.; El Kaïm, L.; Gámez-Montaño, R. Synlett **2015**, 26, 2253–2256.

<sup>&</sup>lt;sup>29</sup> Besonov, A. U. S. Patent 2007/0161813 A1.

<sup>&</sup>lt;sup>30</sup> Pirrung, M. C.; Ghorai, S. J. Am. Chem. Soc. **2006**, 128, 11772–11773.

<sup>&</sup>lt;sup>31</sup> Pronin, S. V.; Reiher, C. A.; Shenvi, R. A. *Nature* **2013**, *501*, 195–199.

spécifique, presque accablante », « horrible » et « extrêmement pénible ». L'exploitation des isonitriles comme arme non létale a même fait l'objet d'un brevet !<sup>32</sup>

En revanche, quelques substances naturelles contenant un groupement isonitrile ont montré une activité biologique intéressante (Schéma 16).<sup>33</sup> Parmi elles, le Kalihinol-A, que l'on peut trouver dans des éponges marines<sup>34</sup>; la famille des mirabilènes, extraites de l'algue *Scytonema mirabile*<sup>35</sup> et l'aérocyanidine (extraite des fermentations d'un certain type de bactérie anaérobie)<sup>36</sup> présentent toutes trois une activité antibiotique.



Schéma 16 - Produits naturels comportant une fonction isonitrile

De manière générale, de nombreux isonitriles ont été identifiés dans les profondeurs marines, dans des milieux anaérobie et riches en azote.<sup>37</sup> A ce jour, environ 200 isonitriles issus de produits naturels ont été recensés, dont 63% proviennent de sources marines. Avec les isothiocyanates et formamides marins, qui découlent des mêmes schémas biosynthétiques, ils présentent diverses activités biologiques et constituent de potentiels *leads* pour la chimie médicinale. Contrairement aux isonitriles terrestres, qui sont pour la plupart dérivés d'acides aminés, la plupart des isonitriles marins ont une origine terpénoïde et trouvent l'azote de leur fonction isonitrile dans des cyanures minéraux.<sup>38</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>32</sup> Pinney, V. R. U. S. Patent 6,352,032; **2002.** 

<sup>&</sup>lt;sup>33</sup> Scheuer, P. J. Acc. Chem. Res. **1992**, 25, 433–439.

<sup>&</sup>lt;sup>34</sup> Chang, C. W. J.; Patra, A.; Roll, D. M.; Scheuer, P. J.; Matsumoto, G. K.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4644–4646.

<sup>&</sup>lt;sup>35</sup> Carmeli, S.; Moore, R. E.; Patterson, G. M. L.; Mori, Y.; Suzuki, M. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4431–4438.

<sup>&</sup>lt;sup>36</sup> (a) Parker, W. L.; Rathnum, M. L.; Johnson, J. H.; Wells, J. S.; Principe, P. A.; Sykes, R. B. *J. Antibiot. (Tokyo).* **1988**, *XLI*, 454–460. (b) Liu, W.-C. ; Parker, W. L. ; Singh, P. ; Sykes, R. B. Patent EP19870301085, **1987**.

<sup>&</sup>lt;sup>37</sup> Revues : (a) Garson, M. J.; Simpson, J. S. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 164. (b) Emsermann, J.; Kauhl, U.; Opatz, T. *Mar. Drugs* **2016**, *14*. (c) Chang, C.W.J.; Scheuer, P. J. Marine isocyano compounds ; *Studies in Natural Products Chemistry* ; Scheuer, P.J., Ed.; Springer-Verlag: **1993**; Volume 167, pp. 33–75.

<sup>&</sup>lt;sup>38</sup> (a) Karuso, P.; Scheuer, P. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2092–2095. (b) Schnermann, M. J.; Shenvi, R. A. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 543–577.

Il y a peu, des travaux menés par le groupe de Sutherland ont même montré que les isonitriles pouvaient être impliqués dans les toutes premières réactions chimiques, aux origines de la vie sur Terre.<sup>39</sup> Plusieurs études se sont intéressées aux mécanismes permettant la copie de l'ARN en l'absence d'enzymes afin de comprendre l'émergence de la vie à partir de la matière inorganique, avant même l'existence de protéines. Celles-ci convergent vers une même hypothèse : les nucléotides 5'-phosphorimidazolides seraient les nucléotides activés permettant cette oligomérisation non enzymatique. Cependant, aucune synthèse prébiotique plausible de ces composés n'avait été proposée. Dans leurs travaux, le groupe de Sutherland a montré que le méthyl isonitrile pouvait activer la conversion de nucléosides monophosphates en nucléosides phosphorimidazolides (Schéma 17). Avant l'existence des protéines, ce serait donc le méthyl isonitrile qui aurait activé les nucléotides pour faciliter leur polymérisation ! Ils ont également prouvé que le méthyl isonitrile peut être produit dans des conditions prébiotiques, à partir de méthylamine dans un environnement contenant du ferrocyanure et du nitroprussiate (apporté par les comètes). De plus, il serait libéré par irradiation, ce qui rend possible la contrôle spatial et temporel de cette activation des nucléosides monophosphates.



Schéma 17 – Activation de nucléotide prébiotique in situ grâce au méthyl isonitrile

#### c) Réactivité

Les isonitriles constituent une classe de composés particulièrement intéressants pour la synthèse organique, grâce à leurs propriétés uniques.<sup>40</sup> Leur potentiel réside essentiellement dans leur groupe fonctionnel comportant un carbone divalent, qui leur confère un caractère à

<sup>&</sup>lt;sup>39</sup> Mariani, A.; Russell, D. A.; Javelle, T.; Sutherland, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, DOI: 10.1021/jacs.8b05189.

 <sup>&</sup>lt;sup>40</sup> (a) Giustiniano, M.; Basso, A.; Mercalli, V.; Massarotti, A.; Novellino, E.; Tron, G. C.; Zhu, J. *Chem. Soc. Rev.* 2017, 46, 1295–1357. (b) I. Ugi, *Isonitrile Chemistry*, Academic Press, New York, 1971. (c) Nenajdenko V. G. *Isocyanide Chemistry*, ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2012. (d) Periasamy, M. P.; Walborsky, H. M. *Org. Prep. Proced. Int.* 1979, 11, 293–311. (e) Bode, M. L.; Gravestock, D.; Rousseau, A. L. *Org. Prep. Proced. Int.* 2016, 48, 89–221.

la fois électrophile et nucléophile.<sup>41</sup> C'est cette particularité qui en fait un réactif incontournable dans le développement de réactions multicomposants. Sensibles aux acides (capables de les hydrolyser en formamides) mais considérés comme stables en milieu basique, la plupart des isonitriles peuvent être conservés plusieurs semaines à 5°C sans se dégrader.

Les isonitriles peuvent être décrits sous deux formes mésomères : l'une carbénique, l'autre zwittérionique :



Schéma 18 – Représentations des isonitriles

Après des décennies de débat, les calculs théoriques ont récemment permis de montrer que la forme prédominante est la structure carbénique, avec un poids statistique environ deux fois supérieur à celui de la forme zwittérionique.<sup>42</sup> Ce comportement n'est que peu influencé par la nature du groupe R et par la présence ou non d'un solvant. La forme zwittérionique impose tout de même une géométrie linéaire, qui a d'ailleurs été démontrée expérimentalement il y a 60 ans, par diffraction des électrons.<sup>43</sup>

Le diagramme orbitalaire de ces composés très originaux permet d'expliquer leur réactivité particulière (Schéma 19). Concernant l'orbitale la plus basse vacante de l'isonitrile ( $\pi$ \*), le coefficient orbitalaire le plus important se situe sur l'atome de carbone. Ainsi, l'attaque d'un nucléophile sous contrôle orbitalaire aura préférentiellement lieu à cette position. D'autre part, l'orbitale la plus haute occupée ( $\sigma$ ) est développée uniquement sur ce même atome de carbone. Sous contrôle orbitalaire, une attaque électrophile sera donc également localisée sur cet atome. En somme, l'atome de carbone d'un isonitrile possède la capacité de se lier à la fois à un électrophile et à un nucléophile. D'autres molécules présentent un caractère à la fois nucléophile et électrophile, mais cela concerne alors deux atomes différents. Les nitriles, par exemple, possèdent un centre électrophile localisé sur l'atome de carbone et un centre

<sup>&</sup>lt;sup>41</sup> Giustiniano, M.; Basso, A.; Mercalli, V.; Massarotti, A.; Novellino, E.; Tron, G. C.; Zhu, J. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 1295–1357.

<sup>&</sup>lt;sup>42</sup> Etude théorique récente : Ramozzi, R.; Chéron, N.; Braïda, B.; Hiberty, P. C.; Fleurat-Lessard, P. *New J. Chem.* **2012**, *36*, 1137.

<sup>&</sup>lt;sup>43</sup> Bak B. ; Hansen-Nygaard L.; Rastrup-Andersen, J. J. Mol. Spectrosc., **1958**, 2, 54–57.

nucléophile situé sur l'atome d'azote. Au contraire, les isonitriles, possédant un caractère carbénique, concentrent ces propriétés sur un seul et même atome.<sup>44</sup>



Schéma 19 - Diagrammes orbitalaires partiels des isonitriles et des nitriles

La structure électronique originale des isonitriles leur confère une réactivité particulièrement intéressante. D'une part, dans le cas de la présence d'un groupe électroattracteur en  $\alpha$ , l'acidité des hydrogènes en  $\alpha$  permet d'envisager des cyclisations menant à la formation d'hétérocycles. D'autre part, le caractère divalent des isonitriles leur permet de prendre part soit à des réactions radicalaires, soit à des interactions avec à la fois des électrophiles et nucléophiles, telles que des  $\alpha$ -additions ou des cycloadditions. La tolérance fonctionnelle exceptionnelle de ces composés les a rendus très populaires en synthèse organique, notamment pour la préparation d'hétérocycles. Notons que les isonitriles sont également utiles en chimie des polymères<sup>45</sup> et en chimie organométallique<sup>46</sup> (en tant que ligands ou en tant que substrats), mais nous n'aborderons pas ces aspects ici.

#### <u>- Acidité du proton en α</u>

Le proton en  $\alpha$  de la fonction isonitrile est relativement acide, en raison de l'effet inductif attracteur de celle-ci. Cette acidité est plutôt modeste en l'absence d'autre groupement électro-attracteur. C'est pourquoi elle est surtout exploitée en cas de présence en

<sup>&</sup>lt;sup>44</sup> Tumanov, V. V.; Tishkov, A. A.; Mayr, H. Angew. Chem. Int. Ed. **2007**, 46, 3563–3566.

<sup>&</sup>lt;sup>45</sup> Llevot, A.; Boukis, A. C.; Oelmann, S.; Wetzel, K.; Meier, M. A. R. *Top. Curr. Chem.* **2017**, *375*, 1–29.

<sup>&</sup>lt;sup>46</sup> Boyarskiy, V. P.; Bokach, N. A.; Luzyanin, K. V.; Kukushkin, V. Y. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2698–2779.

*ipso* de fonctions telles qu'un ester, un nitrile, un phosphonate ou encore un groupement sulfonyle qui va accroître l'acidité du proton en α et ainsi permettre l'utilisation de bases faibles. Il est alors facile de former le carbanion correspondant, qui pourra réagir en tant que nucléophile sur un substrat adéquat : typiquement un réactif comportant une liaison multiple polarisée. L'espèce intermédiaire anionique obtenue peut alors cycliser sur le carbone de l'isonitrile. En s'appuyant sur cette méthodologie, Schöllkopf et Van Leusen<sup>47</sup> ont pu concevoir de nouvelles synthèses d'hétérocycles (Schéma 20). En fonction de la nature de l'électrophile employé, il est possible de préparer des oxazoles et oxazolines (cas Y=O), des thiazolines et thiazoles (cas Y=S), des imidazolines et imidazoles (cas Y=NR) et des pyrroles (cas Y=CH ou CR).



Schéma 20 – Synthèse d'hétérocycles exploitant l'acidité du proton en  $\alpha$  d'un isonitrile

En s'inspirant de ces travaux, le groupe d'Orru a pu développer une synthèse à 3 composants de 2-imidazolines (Schéma 21). Suite à la formation d'une imine *in situ*, le mécanisme proposé comporte une étape d'attaque de type aldolisation catalysée par l'amine de départ (présente à l'état de trace dans le milieu réactionnel). L'adduit obtenu cyclise dans une dernière étape pour donner la 2-imidazoline.<sup>48</sup>



Schéma 21 – Synthèse de 2-imidazolines par une réaction à 3 composants

<sup>&</sup>lt;sup>47</sup> (a) Hoppe, D.; Schöllkopf, U. *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, *763*, 1-16. (b) Van Leusen, A. M.; Wieldeman, J.; Oldenziel, O. H. J. Org. Chem. **1977**, *42*, 1153-1159. (c) Van Leusen, D., ; Van Leusen, A. M. Organic Reactions ; Overman, L. E.; Ed.; John Wiley & Sons, Inc. : New York, **2001**, 57, pp417-666.

<sup>&</sup>lt;sup>48</sup> Bon, R. S.; Hong, C.; Bouma, M. J.; Schmitz, R. F.; De Kanter, F. J. J.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Orru, R. V. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3759–3762.
Citons enfin la réaction de Barton-Zard permettant de préparer des pyrroles à partir d'isocyanoacétate et de nitroalcènes en présence d'une base<sup>49</sup> (Schéma 22). Cette transformation a ensuite été étendue au nitroarènes.<sup>50</sup>



Schéma 22 – Réaction de Barton-Zard

# - Interactions avec des radicaux

Les radicaux peuvent s'additionner sur le carbone divalent des isonitriles pour former un radical de type imidoyle.<sup>51</sup> Celui-ci peut ensuite réagir sur des systèmes insaturés intramoléculaires dans le cadre d'une cyclisation radicalaire et ainsi donner lieu à la synthèse d'hétérocycles. La plupart de ces réactions de cyclisation impliquent un isonitrile aromatique, et tirent profit de la réactivité du noyau aromatique pour provoquer des réactions en cascade.

L'une des applications les plus élégantes tirant profit de cette réactivité a été décrite par le groupe de Curran en 1991 : la réaction du 1-iodopentyne avec le phényl isonitrile à haute température permet de former des 2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinolines (Schéma 23).<sup>52</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>49</sup> Barton, D. H. R.; Zard, S. Z. J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1985**, *16*, 1098–1100.

<sup>&</sup>lt;sup>50</sup> Lash, T. D.; Wijesinghe, C.; Osuma, A. T.; Patel, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2031–2034.

<sup>&</sup>lt;sup>51</sup> Revues : (a) Ryu, I.; Sonoda, N.; Curran, D. P. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 177–194. (b) Zhang, B.; Studer, A. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3505–3521.

<sup>&</sup>lt;sup>52</sup> Curran, D. P.; Liu, H. J. Am. Chem. Soc. **1991**, 113, 2127–2132.



Schéma 23 – Synthèse de 2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]quinolines par réaction radicalaire

Cette démarche a inspiré de nombreux travaux de recherche. Citons quelques exemples d'applications dans la littérature récente.

Le groupe de Lei a proposé, en 2014, une synthèse de 6-acyl-phénanthridines *via* une cascade radicalaire décarboxylation/cyclisation de pyruvates avec des isonitriles aromatiques catalysée par des sels d'argent en milieu oxydant (Schéma 24).<sup>53</sup>



Schéma 24 – Préparation de 6-acyl-phénanthridines à partir d'isonitriles aromatiques

Il est également possible de réaliser des réactions de fluoroalkylation des isonitriles par voie radicalaire afin de synthétiser facilement des composés fluorés. Ceux-ci représentent une fraction importante des molécules thérapeutiques, car leurs propriétés physico-chimiques confèrent à ces molécules de meilleures solubilité et lipophilie, ce qui impacte fortement leur perméabilité membranaire et leur biodisponibilité.

Ainsi, comme cela a été décrit par le groupe de Studer en 2013, il est possible de préparer des 6-trifluorométhyl-phénanthridines par trifluorométhylation radicalaire des isonitriles, en utilisant le réactif de Togni comme source de radicaux CF<sub>3</sub>• (Schéma 25).<sup>54</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>53</sup> Liu, J.; Fan, C.; Yin, H.; Qin, C.; Zhang, G.; Zhang, X.; Yi, H.; Lei, A. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2145–2147.

<sup>&</sup>lt;sup>54</sup> Zhang, B.; Mück-Lichtenfeld, C.; Daniliuc, C. G.; Studer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10792–10795.



Schéma 25 – Synthèse de 6-trifluorométhyl-phénanthridines par trifluorométhylation radicalaire

En 2016, le groupe de Hu a développé une variante de la fluoroalkylation radicalaire des isonitriles en introduisant des sulfones fluorées et une catalyse photoredox UV-visible (Schéma 26).<sup>55</sup>



R<sub>f</sub> = CH<sub>2</sub>F, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>2</sub>Me, CF<sub>2</sub>Ph, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>COPh

Schéma 26 – Fluoroalkylation des isonitriles photocatalysée

Il existe un second pan de la réactivité des isonitriles en milieu radicalaire. En effet, l'intermédiaire imidoyle formé par attaque d'un radical sur un isonitrile peut également fragmenter en un nitrile et un radical alkyle (Schéma 27).<sup>56</sup> La  $\beta$ -fragmentation est alors favorisée par la formation de la triple liaison C-N, très stable, et a généralement lieu si le radical obtenu R<sup>1</sup>• est stabilisé.



Schéma 27 – Addition de radical sur un isonitrile provoquant une fragmentation

Dans ce cas, l'isonitrile est finalement équivalent à un synthon « nitrile accepteur de radicaux »<sup>57</sup>, comme observé dans le Schéma 28.

<sup>&</sup>lt;sup>55</sup> Rong, J.; Deng, L.; Tan, P.; Ni, C.; Gu, Y.; Hu, J. Angew. Chem. Int. Ed. **2016**, 55, 2743–2747.

<sup>&</sup>lt;sup>56</sup> Stork, G.; Sher, P. M.; Chen, H. J. Am. Chem. Soc. **1986**, 108, 6384–6385.

<sup>&</sup>lt;sup>57</sup> Stork, G.; Sher, P. M. J. Am. Chem. Soc. **1983**, 105, 6765–6766.



Schéma 28 – Synthèse de nitrile cyclique par addition d'un radical sur un isonitrile

# - <u>Réactions d'α-addition</u>

En raison de leurs caractéristiques structurelles décrites précédemment, les isonitriles sont susceptibles de subir des  $\alpha$ -additions d'électrophiles et de nucléophiles.<sup>58</sup> Généralement, on observe d'abord l'attaque du carbone de l'isonitrile sur un électrophile, ce qui conduit à un intermédiaire nitrilium pouvant lui-même subir une attaque nucléophile (Schéma 29). On obtient alors un adduit  $\alpha$  possédant un carbone trivalent, susceptible de subir ensuite d'autres réarrangements.



Schéma 29 – Réactions d' $\alpha$ -addition sur les isonitriles

Cette possibilité est explorée par Nef dès 1894, qui décrit l'addition d'un chlorure d'acide sur un isonitrile, produisant un chlorure d'imidoyle ensuite hydrolysé en  $\alpha$ -cétoamide (Schéma 30).<sup>59</sup>



Schéma 30 – Addition de chlorure d'acide sur les isonitriles

Il est également possible d'exploiter le caractère divalent des isonitriles pour réaliser des  $\alpha$ -additions de composés organométalliques (organolithiens ou organomagnésiens) conduisant à la formation d'intermédiaires imidoyles (Schéma 31). Ces adduits métalliques

<sup>&</sup>lt;sup>58</sup> Revue récente : Qiu, G.; Ding, Q.; Wu, J. Chem. Soc. Rev. **2013**, 42, 5257.

<sup>&</sup>lt;sup>59</sup> (a) Nef, J. U. *Justus Liebig Ann. Chem.* **1892**, *210*, 269. (b) Revue récente : La Spisa, F.; Tron, G. C.; El Kaïm, L. *Synthesis.* **2014**, *46*, 829–841. (c) Etude mécanistique : Chéron, N.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 10106–10112.

peuvent alors réagir avec un électrophile pour produire, après hydrolyse, des composés carbonylés.<sup>60</sup>



Schéma 31 – Addition de composés organométalliques sur les isonitriles

Plus récemment, le groupe de Kobayashi a proposé une synthèse d'indolols à partir de 2-isocyanophénylcétones et d'organomagnésiens : ici l'électrophile sur lequel l'intermédiaire imidoyle va réagir est un composé carbonylé déjà présent sur la molécule (Schéma 32).<sup>61</sup>



Schéma 32- Synthèse d'indolol par addition d'un organomagnésien sur un isonitrile

Un cas particulier d' $\alpha$ -additions permettant des synthèses efficaces d'hétérocycles est celui des cycloadditions de type [4+1]. En effet, d'un point de vue mécanistique, la cyclisation entre une molécule dipolaire et un isonitrile se fait probablement de manière non concertée : l'isonitrile réagit dans un premier temps avec le centre électrophile du dipôle, puis le fragment nucléophile attaque le nitrilium obtenu pour cycliser (Schéma 33).



Schéma 33 – Réactions de cycloadditions sur les isonitriles

Ces réactions de cycloadditions ont fait l'objet de nombreuses publications en synthèse hétérocyclique.<sup>62</sup> Notamment, une étude réalisée au laboratoire a permis d'accéder aux 5-aminoisoxazoles et aux 5-aminopyrazoles via des cycloadditions d'isonitriles avec des

<sup>&</sup>lt;sup>60</sup> Periasamy, M. P.; Walborsky, H. M. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 611–618.

<sup>&</sup>lt;sup>61</sup> Kobayashi, K.; Okamura, Y.; Fukamachi, S.; Konishi, H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7961–7964.

<sup>&</sup>lt;sup>62</sup> Revues : (a) Kruithof, A.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. Chem. - An Asian J. 2015, 10, 508–520. (b) Kaur, T.; Wadhwa,

P.; Bagchi, S.; Sharma, A. Chem. Commun. 2016, 52, 6958–6976.

nitrosoalcènes ou azoalcènes, générés *in situ* à partir d'oximes et d'hydrazones  $\alpha$ -halogénées (Schéma 34).<sup>63</sup>



Schéma 34 – Synthèse d'oxazoles et de pyrazoles par cycloaddition

Ces réactions d' $\alpha$ -additions, qui exploitent l'ambivalence du carbone terminal de l'isonitrile, ouvrent la voie au développement de réactions multicomposants. Les isonitriles étant des nucléophiles modérés, leur faible réactivité face aux aldéhydes simples, aux cétones ou aux imines constitue un avantage majeur dans cette perspective et a été largement exploitée.<sup>64</sup>

# I.3) Réactions multicomposants impliquant des isonitriles

La première MCR faisant appel à la réactivité unique des isonitriles a été décrite par Passerini en 1921.<sup>65</sup> Il s'agit de l'addition d'un isonitrile sur un dérivé carbonylé, activé par un acide carboxylique, conduisant à l'obtention d'amides  $\alpha$ -hydroxylés. Cette réaction est restée longtemps peu exploitée du fait de l'absence de synthèse simple et efficace d'isonitriles à cette époque. En 1958, la découverte de la méthode de synthèse des isonitriles par déshydratation de *N*-formylamides a permis un nouvel essor de la chimie de isonitriles. C'est à cette époque que Ugi a décrit la plus importante réaction en présentant une MCR à 4 composants mettant en jeu une amine, un aldéhyde, un acide carboxylique et un isonitrile pour former des  $\alpha$ -

<sup>&</sup>lt;sup>63</sup> (a) Buron, C.; El Kaïm, L.; Uslu, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8027–8030. (b) Atlan, V. ; EL Kaïm, L. ; Buron, C. Synlett, **2000**, 489-491.

<sup>&</sup>lt;sup>64</sup> Revues : (a) Dömling, A., Ugi, I. Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, 3168-3210. (b) Bienaymé, H. ; Hulme, C. ; Oddon, G. ; Schmitt, P. Chem. Eur. J. 2000, 6, 3321-3329. (c) Dömling, A. Curr. Opin. Chem. Biol. 2002, 6, 306–313. (d) Zhu, J. Eur. J. Org. Chem. 2003, 1133-1144. (e) Dömling, A. Chem Rev. 2006, 106, 17-89. (f) Váradi, A.; Palmer, T. C.; Dardashti, R. N.; Majumdar, S. Molecules 2016, 21, 19. (g) Sadjadi, S.; Heravib, M. M.; Nazari, N. RSC Adv. 2016, 6, 53203–53272. (h) Bode, M. L.; Gravestock, D.; Rousseau, A. L. Org. Prep. Proced. Int. 2016, 48, 89–221.

<sup>&</sup>lt;sup>65</sup> (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.

amidoamides.<sup>66</sup> La réaction de Ugi s'est rapidement étendue, et son évolution, liée au développement des isonitriles, profita également à la réaction de Passerini.<sup>67</sup>

En effet, le champ des réactions multicomposants impliquant des isonitriles (généralement abréviées IMCR) s'élargit constamment. Grâce à diverses stratégies d'innovation<sup>68</sup>, allant de la substitution de certains réactifs de départ par des composés ayant des propriétés similaires, à la mise en place de réactions de post-condensation, le développement des IMCR a permis, au fil des années, d'accéder à des structures de plus en plus complexes en un minimum d'étapes. En unifiant plusieurs MCR, il a même été possible de concevoir des réactions impliquant jusqu'à 8 composants !<sup>69</sup>

Ainsi, en combinant une réaction d'Asinger (A-4CR)<sup>70</sup> à une réaction de Ugi (U-4CR), il est possible de préparer des thiazolidines en *one pot* à partir de 7 réactifs<sup>71</sup> : la thiaoxazoline obtenue par réaction d'Asinger, une imine cyclique, prend ensuite part à un couplage de Ugi (Schéma 35).



Schéma 35 - Réaction à 7 composants

<sup>&</sup>lt;sup>66</sup> (a) Ugi, I. ; Meyr, R. ; Fetzer, U. ; Steinbrückner, C. Angew. Chem. **1959**, 71, 386. ; (b) Ugi, I. ; Steinbrückner, C. Angew. Chem. **1960**, 72, 267-268.

<sup>&</sup>lt;sup>67</sup> Revues (a) Banfi, L. ; Riva, R. *Org React* **2005**, *65*, 1-140. (b) Kazemizadeh, A. R.; Ramazani, A. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 418–450.

<sup>&</sup>lt;sup>68</sup> (a) Ganem, B. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 463–472. (b) Zhu, J.; Wang, Q.; Wang, M.-X. Handbook of Green Chemistry Volume 7 : Green Synthesis, First Ed. Wiley-VCH. **2012**.

<sup>&</sup>lt;sup>69</sup> (a) MCR à 8 composants : Elders, N.; Van Der Born, D.; Hendrickx, L. J. D.; Timmer, B. J. I.; Krause, A.; Janssen, E.; De Kanter, F. J. J.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5856–5859.

<sup>&</sup>lt;sup>70</sup> (a) Asinger, F. Angew. Chemie **1956**, 68, 413–413. (b) K. Drauz, H. G. Koban. *Liebigs Ann. Chem.*, **1985**, 3, 448–452.

<sup>&</sup>lt;sup>71</sup> (a) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 563–564. (b) Ugi, I.; Dömling, A.; Hörl, W. *Endeavour* **1994**, *18*, 155–122.

#### a) La réaction de Passerini (P-3CR)

Cette réaction implique un composé carbonylé, un acide carboxylique et un isonitrile, et permet d'obtenir des amides  $\alpha$ -hydroxylés en une seule étape (Schéma 36).



Schéma 36 - Réaction de Passerini

Ce couplage requiert une concentration élevée (comme la plupart des MCR) et se produit à température ambiante. Il est favorisé par l'utilisation de solvants non polaires, comme le toluène. Il peut également être réalisé sans solvant ou activé sous irradiation micro-ondes.<sup>72</sup>

En 1961, Ugi propose un mécanisme ne faisant apparaître aucun intermédiaire ionique<sup>73</sup> (Schéma 37). En effet, l'utilisation d'un solvant peu polaire ne parait pas cohérente avec la formation d'espèces chargées. Ugi suggère qu'un adduit se forme entre l'acide carboxylique et le composé carbonylé via des liaisons hydrogène. S'ensuivrait alors une  $\alpha$ addition du carbone électrophile du carbonyle et de l'oxygène nucléophile de l'acide carboxylique sur le carbone divalent de l'isonitrile. Grâce à la dernière étape, supposée irréversible, l'ensemble des équilibres serait déplacé vers la formation du produit. Il s'agit d'un transfert d'acyle intramoléculaire permettant de convertir l'imidoyle en amide. Cette transformation très favorable thermodynamiquement conduirait donc au produit final.



Schéma 37 – Mécanisme de la réaction de Passerini proposé par Ugi

Mais ce mécanisme, communément admis pendant 50 ans, a récemment été remis en question par des études théoriques réalisées par le groupe de Morokuma<sup>74</sup> (Schéma 38). Ces études ont permis de montrer que la réaction de Passerini implique formellement 4

<sup>&</sup>lt;sup>72</sup> De Fátima, A. A.; Vercillo, O. E.; Andrade, C. K. Z. J. Braz. Chem. Soc. **2011**, 22, 462–467.

<sup>&</sup>lt;sup>73</sup> Ugi, I. ; Meyr, R. Chem. Ber. **1961**, *94*, 2229-2233.

<sup>&</sup>lt;sup>74</sup> (a) Maeda, S.; Komagawa, S.; Uchiyama, M.; Morokuma, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 644–649. (b) Ramozzi, R.; Morokuma, K. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5652–5657.

composants, puisqu'une deuxième molécule d'acide carboxylique intervient et permet de stabiliser deux des états de transition. De plus, l'existence du nitrilium en solution a été démontrée. Contrairement à ce que l'on croyait jusqu'alors, la meilleure efficacité du couplage en solvant aprotique n'est pas la conséquence d'une absence d'espèce chargée mais plutôt de l'absence de liaisons hydrogène avec le solvant pendant la formation du nitrilium, ce qui diminuerait la réactivité des réactifs.



Schéma 38 – Mécanisme de la réaction de Passerini proposé par Morokuma

La réaction de Passerini a été utilisée dans de nombreuses synthèses de molécules thérapeutiques. Par exemple, elle a été un outil particulièrement puissant pour l'étude par Syngenta d'une nouvelle classe de fongicides hautement efficace.<sup>75</sup> En effet, elle leur a permis de préparer la mandélamide en une seule étape, qui a pu ensuite être facilement convertie en d'autres substances d'intérêt biologique telles que la mandipropamide, traitement notamment efficace contre le mildiou de la pomme de terre. Il s'agit ici d'une réaction de type Passerini, avec génération de l'isonitrile *in situ* à partir du formamide correspondant, catalysée par le tétrachlorure de titane (Schéma 39).

<sup>&</sup>lt;sup>75</sup> Lamberth, C.; Jeanguenat, A.; Cederbaum, F.; De Mesmaeker, A.; Zeller, M.; Kempf, H. J.; Zeun, R. *Bioorganic Med. Chem.* **2008**, *16*, 1531–1545.



#### Schéma 39 – Synthèse de la mandipropamide

Il est possible de réaliser la réaction à partir d'autres composés en générant certains des réactifs *in situ*. Par exemple, le groupe de Zhu a proposé de réaliser le couplage de Passerini à partir d'un alcool primaire, oxydé *in situ* en aldéhyde par un processus catalytique (Schéma 40).<sup>76</sup>



Schéma 40 – Couplage de Passerini à partir d'un alcool primaire oxydé in situ

Nous reviendrons plus en détails sur cette réaction de Passerini dans le chapitre III. Mais d'abord intéressons-nous à sa plus célèbre variante : la réaction de Ugi.

# b) La réaction de Ugi (U-4CR) : description

En 1959, Ugi introduit la réaction la plus importante et la plus utilisée impliquant des isonitriles, en ajoutant les amines comme 4<sup>e</sup> composant.<sup>66</sup> Il propose ainsi une voie d'accès en une seule étape à des  $\alpha$ -amidocarboxamides (Schéma 41). Le composé carbonylé se condense sur l'amine pour donner une imine. Les couplages efficaces d'isonitriles avec des imines

<sup>&</sup>lt;sup>76</sup> (a) Utilisation d'IBX : Ngouansavanh, T.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5775–5778. (b) Utilisation de CuCl<sub>2</sub>, TEMPO et NaNO<sub>2</sub> : Brioche, J.; Masson, G.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1432–1435. (c) Oxydation de Kornblum d'un dérivé benzylique : Adib, M.; Sheikhi, E.; Azimzadeh, M. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1933–1936.

requièrent une interaction avec un troisième composant, acide, pour convertir l'imine en dérivé iminium, beaucoup plus réactif. Ici, il s'agit de l'acide carboxylique. Le piégeage de l'iminium, plus électrophile qu'un dérivé carbonylé, permet un couplage beaucoup plus efficace que la réaction de Passerini.



Schéma 41 – Réaction de Ugi

Contrairement au couplage de Passerini, il est nécessaire d'utiliser des solvants polaires pour favoriser la réaction de Ugi. De plus, celle-ci est accélérée par les solvants protiques tels que des alcools (méthanol, éthanol, trifluoroéthanol) ou l'eau. Il est également possible de réaliser la réaction dans des solvants polaires aprotiques comme le DMF, le DMSO ou l'acétonitrile, même si cela est nettement moins courant. En tous les cas, le couplage de Ugi a généralement lieu à température ambiante et à forte concentration (généralement 1M).

Par conséquent, il est communément admis que le mécanisme du couplage fait intervenir des intermédiaires ioniques. Ugi lui-même a proposé un mécanisme<sup>77</sup> composé d'une série d'équilibres impliquant un nitrilium, qui est piégé par le carboxylate pour donner l'imidate correspondant (Schéma 42, voie A). Plus récemment, un mécanisme alternatif a été envisagé avec une formation de l'imidate par insertion de l'isonitrile dans un hémiaminal (Schéma 42, voie B).<sup>78,79</sup> Cet acylimidate n'est lui-même pas très stable, puisqu'il peut se décomposer en ses composants de départ... ou se réarranger en un dérivé plus stable : il s'agit d'un réarrangement de type Mumm.<sup>80</sup> La fonction acyle est transférée à l'atome d'oxygène depuis l'atome d'azote de l'imine de départ. La dernière étape, irréversible, est considérée

<sup>&</sup>lt;sup>77</sup> Ugi, I. ; Meyr, R. Chem. Ber. **1961**, *94*, 2229-2233.

<sup>&</sup>lt;sup>78</sup> (a) Bock, H.; Ugi, I. *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 385–389. (b) Banfi, L.; Basso, A.; Guanti, G.; Riva, R. Dans *Multicomponent Reactions*; Zhu, J., Bienaymé, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2005**; pp 1–32.

<sup>&</sup>lt;sup>79</sup> Ce type d'insertion a déjà été décrite en chimie des isonitriles. Pour des exemples, voir : (a) Nef, J. U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1892**, *270*, 267–335. (b) Chéron, N.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. J. Phys. Chem. A **2011**, *115*, 10106–10112.

<sup>&</sup>lt;sup>80</sup> (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.

comme l'étape-clé permettant de déplacer les équilibres. Mais de manière étonnante, il a été possible d'isoler l'imidate intermédiaire dans certains cas.<sup>81</sup>



Schéma 42 – Mécanismes possibles de la réaction de Ugi

Une étude théorique menée récemment au laboratoire, en collaboration avec le groupe de Fleurat-Lessard, a remis en question les assomptions concernant ce mécanisme (Schéma 43).<sup>82</sup> Tout d'abord, les calculs DFT ont montré que l'imine n'était pas activée par protonation mais par des liaisons hydrogène avec l'acide. De plus, cette étude suggère fortement que les étapes intermédiaires conduisant à la formation de l'imidate ne sont pas réversibles, et atténue l'importance de la dernière étape comme moteur de la réaction. Ainsi, l'étape d'addition de l'isonitrile sur l'imine, qui constitue l'étape cinétiquement déterminante, est un second moteur de la réaction.

<sup>&</sup>lt;sup>81</sup> Preuves expérimentales de la formation de l'imidate : (a) Faggi, C.; Garcia-Valverde, M.; Marcaccini, S.; Menchi, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 788–791. (b) Barthelon, A.; El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *35*, 5974–5987.

<sup>&</sup>lt;sup>82</sup> Chéron, N.; Ramozzi, R.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. J. Org. Chem. **2012**, 77, 1361–1366.



Schéma 43 – Mécanisme de la réaction de Ugi proposé par El Kaïm, Grimaud et Fleurat-Lessard

Plusieurs équipes ont mis au point des conditions permettant de générer l'isonitrile *in situ*, s'affranchissant ainsi à la fois de l'odeur désagréable et de certaines limitations au niveau de la diversité des produits accessibles.<sup>83</sup> En particulier, une de ces méthodes, élaborée dans notre laboratoire, permet de former des isonitriles benzyliques en traitant des halogénures benzyliques par du cyanure d'argent, puis de réaliser une réaction de Ugi, le tout de façon monotope (Schéma 44).<sup>84</sup>



Schéma 44 – Couplage de Ugi avec formation d'isonitrile in situ

Tout comme la Passerini, le couplage de Ugi donne accès à de nombreux produits naturels et composés d'intérêt biologique en très peu d'étapes. Par exemple, il est possible de synthétiser l'ustiloxine D, un peptide cyclique naturel hautement fonctionnalisé, en seulement 6 étapes dont une étape-clé de couplage de Ugi<sup>85</sup> (Schéma 45).

<sup>&</sup>lt;sup>83</sup> Quelques exemples : (a) Fédou, N. M.; Parsons, P. J.; Viseux, E. M. E.; Whittle, A. J. *Org. Lett.* 2005, *7*, 3179–3182.
(b) Neochoritis, C. G.; Stotani, S.; Mishra, B.; Dömling, A. *Org. Lett.* 2015, *17*, 2002–2005.

<sup>&</sup>lt;sup>84</sup> El Kaim, L.; Grimaud, L.; Schiltz, A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3024–3026.

<sup>&</sup>lt;sup>85</sup> Brown, A. L.; Churches, Q. I.; Hutton, C. A. J. Org. Chem. **2015**, 80, 9831–9837.



#### Schéma 45 – Synthèse de l'ustiloxine D

Mais l'un des grands enjeux de la synthèse de principes actifs et de produits naturels est la stéréochimie, qui n'est pas maîtrisée dans les versions originelles des couplages de Ugi et de Passerini. En effet, un centre stéréogène est créé dans les deux cas, dont le contrôle augmenterait considérablement l'intérêt synthétique des couplages. Ainsi, plusieurs équipes se sont penchées sur la possibilité d'induire une énantiosélectivité dans ces réactions.<sup>86</sup> Quelques exemples de P-3CR et U-4CR diastéréosélectives utilisant des substrats chiraux ont été décrits<sup>87</sup>, mais peu de méthodes permettent de réaliser des réactions asymétriques. Les différentes voies qui ont été explorées s'appuient sur l'utilisation catalytique d'acides de Lewis chiraux (dans le cas de la réaction de Passerini uniquement) ou d'acides de Brönsted chiraux. Notamment, les acides phosphoriques chiraux ont amené des résultats intéressants pour des couplages de Passerini<sup>88</sup> et de Ugi énantiosélectifs. Concernant la réaction de Ugi, les premiers développements concernaient l'utilisation d'organocatalyseurs pour des additions d'isonitriles asymétriques sur des imines, c'est-à-dire des couplages de Ugi interrompus, sans acide carboxylique<sup>89</sup>.

Le groupe de Zhu a récemment décrit le premier couplage de Ugi asymétrique impliquant un acide carboxylique<sup>90</sup> (Schéma 46). Etant donné que celui-ci joue habituellement le rôle de catalyseur pour activer l'imine, il est difficile de maîtriser la stéréochimie dans le cas de réactions intermoléculaires. Ici, l'utilisation d'acide 2-formylbenzoïque permet de former

<sup>&</sup>lt;sup>86</sup> Revues récentes : (a) Van Berkel, S. S.; Bögels, B. G. M.; Wijdeven, M. A.; Westermann, B.; Rutjes, F. P. J. T. *European J. Org. Chem.* **2012**, No. 19, 3543–3559. (b) Wang, Q.; Wang, D.-X.; Wang, M.-X.; Zhu, J. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1290–1300.

<sup>&</sup>lt;sup>87</sup> Revue : Banfi, L.; Basso, A.; Moni, L.; Riva, R. *European J. Org. Chem.* **2014**, 2005–2015.

<sup>&</sup>lt;sup>88</sup> Zhang, J.; Lin, S. X.; Cheng, D. J.; Liu, X. Y.; Tan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14039–14042.

<sup>&</sup>lt;sup>89</sup> Exemple récent : Su, Y.; Bouma, M. J.; Alcaraz, L.; Stocks, M.; Furber, M.; Masson, G.; Zhu, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12624–12627.

<sup>&</sup>lt;sup>90</sup> Zhang, Y.; Ao, Y. F.; Huang, Z. T.; Wang, D. X.; Wang, M. X.; Zhu, J. Angew. Chem. Int. Ed. **2016**, 55, 5282–5285.

intermédiairement des isocoumarines, qui évoluent ensuite vers des 3-oxoisoindoline-1carboxamides enrichis énantiomériquement.



Schéma 46 - Réaction de Ugi énantiosélective et mécanisme proposé par le groupe de Zhu

Les 3-oxoisoindoline-1-carboxamides obtenus sont connus pour leurs propriétés analgésiques, et se retrouvent dans de nombreux produits naturels bioactifs (par exemple, la (S)-(+)-lennoxamine<sup>91</sup>) et des molécules thérapeutiques comme la (R)-pazinaclone<sup>92</sup>, un sédatif.



Schéma 47 – Exemples de 3-oxoisoindoline-1-carboxamides bioactifs

<sup>&</sup>lt;sup>91</sup> E. Valencia, A. J. Freyer, M. Shamma, V. Fajardo, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 599 – 602.

<sup>&</sup>lt;sup>92</sup> J. R. Atack, *Expert Opin. Invest. Drugs* **2005**, *14*, 601 – 618.

Malheureusement, les méthodes connues aujourd'hui présentent un domaine d'application limité, des rendements insatisfaisants, ou des excès énantiomériques modérés : le développement de couplages multicomposants énantiosélectifs et efficaces reste donc un défi à relever !<sup>93</sup>

# c) Variations autour de la réaction de Ugi

Ces trois dernières décennies, l'utilisation fructueuse des réactions de Passerini et de Ugi pour la préparation de librairies de composés bioactifs a conduit à un regain d'intérêt pour la chimie des isonitriles. L'essor de la chimie combinatoire a propulsé ces réactions au rang d'incontournables et a lancé une tendance majeure en chimie organique. Dans de nombreuses études, la tolérance du couplage vis-à-vis de nombreuses fonctions chimiques a été exploitée pour accéder à de nouvelles structures. Pour cela, la stratégie consiste à substituer certains des composants de départ par d'autres réactifs aux propriétés similaires, et à ajouter des centres réactifs supplémentaires, susceptibles de cycliser dans une seconde étape de synthèse (on parle alors de post-condensation). Nous allons maintenant présenter quelques exemples choisis de ces développements autour de la réaction de Ugi.

# - Variations autour de l'amine

Comme nous l'avons vu, la réaction de Ugi est généralement réalisée avec des amines primaires ce qui conduit à la formation d' $\alpha$ -amidocarboxamides. De la même manière, l'ammoniac peut réagir dans les conditions habituelles de la réaction, ce qui peut permettre de préparer, entre autres, des peptides<sup>94</sup> (Schéma 48). Cependant, une réaction à 6 composants est en compétition avec le couplage décrit, et il est nécessaire d'utiliser un aldéhyde encombré pour avoir des rendements intéressants. Une étude menée au laboratoire a montré que l'utilisation des micro-ondes et d'un excès d'ammoniac pour réaliser cette transformation améliorait les rendements et supprimait le produit secondaire.<sup>95</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>93</sup> Quelques semaines après le premier dépôt de mon manuscrit, la publication suivante est venue relever le défi : Zhang, J.; Yu, P.; Li, S.-Y.; Sun, H.; Xiang, S.-H.; Wang, J.; Houk, K.; Tan, B. *Science* **2018**, *361*, eaas8707.

<sup>&</sup>lt;sup>94</sup> (a) Floyd, C. D.; Harnett, L. a.; Miller, A.; Patel, S.; Saroglou, L.; Whittaker, M. *Synlett* **1998**, 637–639. (b) Kazmaier, U.; Hebach, C. *Synlett* **2003**, *11*, 1591–1594. (c) Pick, R.; Bauer, M.; Kazmaier, U.; Hebach, C. *Synlett* **2005**, *5*, 757–760. (d) Patel, S.; Saroglou, L.; Floyd, C. D.; Miller, A.; Whittaker, M. *Tet. Lett.* **1998**, *39*, 8333–8334. (e) Thompson, M. J.; Chen, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7084.

<sup>&</sup>lt;sup>95</sup> Barthelon, A.; El Kaim, L.; Gizzi, M.; Grimaud, L. *Synlett* **2010**, No. 18, 2784–2788.



Schéma 48 – Synthèse de peptides par réaction de Ugi avec de l'ammoniac

Concernant les amines secondaires : puisque le transfert d'acyle final ne peut pas se produire sur l'azote de l'amine, un autre nucléophile peut terminer la réaction. Si c'est l'azote de l'isonitrile qui est impliqué dans le réarrangement de Mumm, on obtient des  $\alpha$ , $\alpha$ 'diacylimides<sup>96</sup> (Schéma 49). En cas de présence d'autres nucléophiles intramoléculaires pouvant intercepter la transacylation, d'autres motifs sont accessibles, ce qui ouvre la voie à de nombreuses applications en synthèse<sup>97</sup>.



Schéma 49 – Couplage de Ugi avec une amine secondaire

Quelques années après avoir décrit son célèbre couplage, Ugi a montré que les hydrazines et hydrazides aboutissent également au produit de couplage attendu (Schéma 50).<sup>98</sup>



Schéma 50 – Couplage de Ugi impliquant une hydrazine

 <sup>&</sup>lt;sup>96</sup> (a) McFarland, J.W. J. Org. Chem. 1963, 28, 2179. (b) Opitz, G. ; Merz, Justus Liebigs Ann. Chem. 1962, 652, 163.
 <sup>97</sup> Revue : Tron, G. C. Eur. J. Org. Chem. 2013, No. 10, 1849–1859.

<sup>&</sup>lt;sup>98</sup> (a) Ugi, I. ; Bodesheim, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *666*, 61. (b) Zinner, G. ; Kliegel, W. Arch. Pharm. **1966**, *299*, 746. (c) Zinner, G. ; Bock, W. Arch. Pharm. **1973**, *306*, 94.

Afin de préparer simplement une nouvelle famille de *N*-amino  $\delta$ -lactames comportant un motif nitrofurane et d'explorer leur potentiel thérapeutique en tant qu'antibiotiques, le groupe de Krasavin s'est récemment appuyé sur cette réaction (Schéma 51).<sup>99</sup> Cela leur a permis de synthétiser une série de molécules aux structures variées et à l'activité antibactérienne, dont certaines se sont notamment montrées efficaces contre des souches multi-résistantes de *M. tuberculosis*.



Schéma 51 – Préparation de N-amino  $\delta$ -lactames par réaction d'Ugi sur une hydrazine

De façon similaire, d'autres dérivés azotés peuvent se substituer à l'amine de départ : les urées et les hydroxylamines (en conditions basiques). Les oximes peuvent également remplacer l'imine habituellement formée *in situ.*<sup>100</sup> Elles donnent alors accès aux acides hydroxamiques (Schéma 52), très intéressants d'un point de vue pharmaceutique.<sup>101</sup> En effet, les hydroxamates sont d'excellents sidérophores, c'est-à-dire des chélateurs de fer qui permettent aux cellules d'internaliser le fer nécessaire à leur développement. Cette propriété leur confère à la fois une utilité dans le traitement des maladies de l'hémoglobine (comme la bêta-thalassémie) et une activité antibiotique (en étant capable de priver de fer certains microbes).



Schéma 52 – Synthèse d'acides hydroxamiques

<sup>&</sup>lt;sup>99</sup> Krasavin, M.; Parchinsky, V.; Kantin, G.; Manicheva, O.; Dogonadze, M.; Vinogradova, T.; Karge, B.; Brönstrup, M. *Bioorganic Med. Chem.* **2017**, *25*, 1867–1874.

 <sup>&</sup>lt;sup>100</sup> (a) Ugi, I.; Bodesheim, *Liebigs Ann. Chem.* 1963, 666, 61. (b) Zinner, G.; Kliegel, W. Arch. Pharm. 1966, 299, 746. (c) Zinner, G.; Bock, W. Arch Pharm. 1973, 306, 94. (d) Zychlinsk, S.; Ugi, I. *Heterocycles* 1998, 49, 29.

<sup>&</sup>lt;sup>101</sup> Revues : (a) Miller, M. J. Chem. Rev. **1989**, 89, 1563–1579. (b) Kovacic, P.; Edwards, C. L. J. Recept. Signal Transduct. **2011**, 31, 10–19.

Ainsi, une élégante synthèse de 5-amino-1,2,4-oxadioazoles en deux étapes a été proposée par le groupe de Tron en 2015<sup>102</sup> : un couplage de type Ugi permet de former un aminodioxime à partir de *Z*-chlorooximes (qui remplace l'imine du couplage classique), d'un isonitrile, et d'une hydroxylamine ; qui subit ensuite un réarrangement de Mitsunobu-Beckmann (Schéma 53).



Schéma 53 – Synthèse de 5-amino-1,2,4-oxadioazoles par une cascade Ugi-Mitsunobu

# Variations autour de l'isonitrile

L'emploi d'isonitriles fonctionnalisés permet d'introduire des nucléophiles qui peuvent piéger l'intermédiaire de manière intramoléculaire. Ainsi, le groupe de Zhu a décrit une synthèse de 5-aminooxazoles en employant des isocyanoacétamides dans une réaction de type Ugi (Schéma 54).<sup>103</sup> Le mécanisme proposé débute classiquement avec la formation d'une imine suivie de l'addition de l'isocyanoacétamide ce qui produit un nitrilium. L'addition de l'amide sur ce nitrilium conduit à la formation d'un 5-aminooxazole.



Schéma 54 – Synthèse de 5-aminooxazoles à partir d'isocyanoacétamides

Une autre variation intéressante concerne l'utilisation d'isonitriles convertibles : prompts à former de bons groupes partants, ils permettent de convertir d'adduit de Ugi en ester ou en  $\alpha$ -amino acides. Ainsi, Armstrong a montré la voie en impliquant le 1-

<sup>&</sup>lt;sup>102</sup> Mercalli, V.; Massarotti, A.; Varese, M.; Giustiniano, M.; Meneghetti, F.; Novellino, E.; Tron, G. C. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9652–9661.

<sup>&</sup>lt;sup>103</sup> (a) Sun, X.; Janvier, P.; Zhao, G.; Bienaymé, H.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 877–880. (b) Janvier, P.; Sun, X.; Bienayme, H.; Gif-sur-y, V.; Einstein, A. V. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*. (c) Xia, L.; Li, S.; Chen, R.; Liu, K.; Chen, X. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3120–3131.

isocyanocyclohexène dans des couplages de Ugi (Schéma 55).<sup>104</sup> En milieu acide, l'adduit ainsi obtenu génère une münchnone par cyclisation et départ d'une cyclohexèneimine.



Schéma 55 – Synthèse de münchnones via une réaction de Ugi

Cette münchnone est alors susceptible de subir une addition nucléophile ou une cycloaddition (Schéma 56). Dans le cas où le nucléophile choisi est l'acide *o*-aminobenzoïque, on a accès aux benzodiazépines, connues pour leurs propriétés anti-dépressives. Les cycloadditions, après décarboxylation, mènent à des pyrroles substitués.



Schéma 56 – Préparation de benzodiazépines et de pyrroles à partir de münchnones

S'il présente un intérêt synthétique évident, cet isonitrile convertible a aussi des inconvénients : il est très instable (on peut le conserver quelques semaines, à -30°C) et difficile à préparer. Il a donc rapidement été détrôné par d'autres isonitriles présentant des propriétés similaires<sup>105</sup>, tels que le ( $\beta$ -isocyanoéthyl)-alkylcarbonate<sup>106</sup>, le 2-isocyanophenyl ester<sup>107</sup> ou

 <sup>&</sup>lt;sup>104</sup> (a) Keating, T. A.; Armstrong, R. W. J. Am. Chem. Soc. **1995**, 117, 7842–7843. (b) Keating, T. A.; Armstrong, R. W. J. Org. Chem. **1996**, 61, 8935–8939. (c) Keating, T. A.; Armstrong, R. W. J. Am. Chem. Soc. **1996**, 118, 2574–2583.

<sup>&</sup>lt;sup>105</sup> Exemples récents : (a) Van Der Heijden, G.; Jong, J. A. W.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. Org. Lett. **2016**, *18*, 984–987.
(b) Chandgude, A. L.; Li, J.; Dömling, A. Asian J. Org. Chem. **2017**, *6*, 798–801.

<sup>&</sup>lt;sup>106</sup> Lindhorst, T. ; Bock, H. ; Ugi, I. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7411.

<sup>&</sup>lt;sup>107</sup> (a) Pirrung M. C. ; Ghorai S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11772. (b) Pirrung M. C. ; Ghorai S. ; Ibarra-Rivera, T. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4110

tout simplement le *tert*-butyl isonitrile<sup>108</sup>, qui est commercial. Ce type d'isonitriles a également été largement exploité pour réaliser des couplages d'Ugi en synthèse sur phase solide<sup>109</sup> et pour la préparation de polymères<sup>110</sup>.

#### - Exemples de post-condensations

Comme nous l'avons évoqué précédemment, les adduits de Passerini et de Ugi, s'ils comportent des groupements fonctionnels bien choisis que l'on a pu facilement introduire sur l'un ou l'autre des réactifs de départ, peuvent à leur tour subir une seconde transformation appelée post-condensation dans le but d'atteindre une complexité supérieure. Très souvent, la post-condensation consiste en une cyclisation et permet la synthèse d'un hétérocycle. Les publications abondent sur le sujet<sup>111</sup>, mais nous nous limiterons ici à la description de 2 exemples.

L'un des exemples les plus célèbres est la cascade Ugi-Heck. Si on introduit dans un adduit de Ugi à la fois un halogénure de vinyle ou d'aryle et une oléfine, il est possible de réaliser une réaction de Heck intramoléculaire pour former des hétérocycles azotés tels que des  $\varepsilon$ -lactames<sup>112</sup>, des isoquinolines<sup>113</sup> ou encore des indoles<sup>114</sup>.



Schéma 57 – Synthèse de *E*-lactames par une cascade Ugi/Heck

<sup>&</sup>lt;sup>108</sup> (a) Krasavin, M.; Tsirulnikov, S.; Nikulnikov M.; Sandulenko Y.; Bukhryakov K. *Tetrahedron Lett.* 2008, *49*, 7318.
(b) Guchhait S. K.; Madaan C. *Org. Biomol. Chem.* 2010, *8*, 3631. (c) Jida, M.; Soueidan, M.; Willand, N.; AgbossouNiedercorn, F.; Pelinski, L.; Laconde, G.; Deprez-Poulain, R.; Deprez, B. *Tetrahedron Lett.* 2011, *52*, 1705. (d) Le H. V.; Fan, L.; Ganem B. *Tetrahedron Lett.* 2011, *52*, 2209. (e) Neo A. G.; Bornadiego A.; Díaz, J.; Marcaccini, S.; Marcos, C. F. *Org. Biomol. Chem.* 2013, *11*, 6546.

<sup>&</sup>lt;sup>109</sup> (a) Strocker, A. M.; Keating, T. A.; Tempest, P. A.; Armstrong, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1149–1152. (b) Kennedy, A. L. ; Fryer, A. M. ; Josey, J. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1167. (c) Lin, Q.; Blackwell, H. E. *Chem. Commun.* **2006**, *17*, 2884.

<sup>&</sup>lt;sup>110</sup> Kreye, O.; Trefzger, C.; Sehlinger, A.; Meier, M. A. R. *Macromol. Chem. Phys.* **2014**, *215*, 2207–2220.

<sup>&</sup>lt;sup>111</sup> Revues : (a) Akritopoulou-Zanze, I. ; Djuric, S. W. *Heterocycles* **2007**, *73*, 125-147. (b) Sharma, U. K. ; Sharma, N. ; Vachhani, D. D. ; Van der Eycken, E. V. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 1836–1860.

<sup>&</sup>lt;sup>112</sup> Gracias, V. ; Moore, J. D. ; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *47*, 417-420.

<sup>&</sup>lt;sup>113</sup> Xiang, Z. ; Luo, T. ; Lu, K. ; Cui, J. ; Shi, X. ; Fathi, R. ; Chen, J. ; Yang, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3155-3158.

<sup>&</sup>lt;sup>114</sup> Umkehrer, M. ; Kalinski, C. ; Kolb, J. ; Burdack, C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2391-2393.

Le développement des post-condensations concerne bien sûr également la réaction de Passerini. Citons simplement un exemple réalisé au laboratoire : la cascade Passerini/Tsuji-Trost.<sup>115</sup> Elle permet de synthétiser des pyrroles, dont l'omniprésence dans de nombreux principes actifs de médicament témoigne de son importance en chimie thérapeutique.<sup>116</sup> En effet, il suffit pour cela de faire réagir une énamine sur un adduit de Passerini produit à partir de cinnamaldéhyde, selon une réaction de Tsuji-Trost (Schéma 58).



Schéma 58 – Synthèse de pyrroles par une cascade Passerini/Tsuji-Trost

Comme nous l'avons montré, les réactions multicomposants constituent un pan extrêmement riche de la chimie des hétérocycles. Au-delà du couplage initial de Ugi, de nombreux composés aux structures très variées peuvent être synthétisés grâce aux réactions qui en sont dérivées. Dans le chapitre suivant, nous nous attarderons sur les variantes du couplage de Ugi impliquant différents types d'acides et présenterons la réaction de Ugi-nitro, que nous avons développée.

<sup>&</sup>lt;sup>115</sup> Narboni, N.; El Kaim, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 4242–4246.

<sup>&</sup>lt;sup>116</sup> Gholap, S. S. Eur. J. Med. Chem. **2016**, 110, 13–31.

# Chapitre II : L'acide nitrique comme composant acide dans la réaction de Ugi Ces travaux ont fait l'objet d'une publication : Mercalli, V.; Nyadanu, A.; Cordier, M.; Tron, G. C.; Grimaud, L.; El Kaim, L. *Chem. Commun.* **2017**, *53*.

Dans le chapitre précédent, nous avons décrit quelques variantes de la réaction de Ugi. Parmi ces nombreuses études, différents groupes se sont intéressés à la substitution de l'acide carboxylique.<sup>117</sup> Dans un premier temps, nous proposerons un panorama de ces développements, que ce soit avec des acides organiques ou inorganiques. Dans un second temps, nous présenterons notre étude concernant l'utilisation de l'acide nitrique et le développement d'une nouvelle réaction, que nous avons nommée « Ugi-nitro », permettant la synthèse de nitramines.

### II.1) Variations autour de la réaction de Ugi avec des acides

# a) Rôle de l'acide dans le couplage de Ugi

Si la réaction de Ugi est surtout connue avec des acides carboxyliques, d'autres dérivés acides présentant les propriétés adéquates ont également été utilisés et ont conduit à diverses structures intéressantes. Afin de comprendre quelles caractéristiques doit présenter le composé acide de remplacement pour que la réaction se produise, il est nécessaire de saisir les enjeux de cette substitution.

Dans la réaction de Ugi, le composé acide joue deux rôles essentiels. D'une part, il participe à l'étape initiale d'activation électrophile de l'imine. D'autre part, le contre-ion de l'acide piège le nitrilium, permettant ainsi la formation de l'adduit  $\alpha$  qui évolue vers le produit final le plus souvent *via* un réarrangement (Schéma 59).



Schéma 59 – Mécanisme des variantes du couplage de Ugi avec différents acides et nucléophiles

Les imines ne sont généralement pas assez électrophiles pour interagir avec les isonitriles, modérément nucléophiles, et sont par conséquent traditionnellement activées par l'addition de composés acides. Comme nous l'avons vu précédemment, la nature de cette activation a été remise en question pour la réaction de Ugi classique : d'après l'étude DFT

<sup>&</sup>lt;sup>117</sup> Revue : El Kaim, L.; Grimaud, L. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2153–2171.

menée en collaboration avec le Pr Paul Fleurat-Lessard,<sup>118</sup> il ne s'agirait pas d'une protonation mais d'une liaison hydrogène. Dans le cas d'autres acides (notamment des acides forts), il parait tout de même cohérent de supposer qu'un iminium est formé, notamment dans un solvant polaire.

Une fois l'imine activée, l'addition de l'isonitrile est rendue possible et conduit à la formation du nitrilium. Le dérivé acide intervient à nouveau ici car le piégeage de cet intermédiaire est généralement réalisé par son contre-ion. Si celui-ci est aussi un bon groupe partant, cela va conduire à une stabilité limitée des adduits  $\alpha$ . Lorsque l'on s'intéresse à des variations du dérivé acide, il faut donc également prendre en considération les facteurs pouvant stabiliser l'adduit  $\alpha$  et imaginer une étape d'évolution possible de l'adduit. Ainsi, les variantes de la réaction de Ugi les plus efficaces impliquent un nucléophile pouvant encore réagir de façon intramoléculaire suite à la formation de l'imidate. Pour cette dernière étape, il peut s'agir de différents types de réactions (réarrangement, cyclisation...) que nous énumèrerons ci-après.

Enfin, il faut s'assurer de la stabilité de l'isonitrile en présence du dérivé acide. De manière assez surprenante, ce point n'a que peu d'influence sur le succès de la réaction. En effet, des études sur la cinétique et le mécanisme de l'hydrolyse du cyclohexyl isonitrile en conditions acides ont montré que la réaction impliquait un pré-équilibre rapide de C-protonation suivi d'une étape cinétiquement déterminante d'attaque de l'eau sur l'isonitrile protoné.<sup>119</sup> Le pKa très bas, de 0.86, obtenu pour l'ion cyclohexyl nitrilium est cohérent avec la faible réactivité des isonitriles avec des acides faibles tels que les acides carboxyliques aliphatiques. Habituellement, aucune réaction n'est observée à température ambiante. L'hydrolyse de l'isonitrile n'a lieu qu'en cas de chauffage à plus de 100°C. De plus, même avec les acides forts, le pH du milieu est généralement tamponné par la présence de l'amine et de son adduit imine avec le composé carbonylé dans les réactions de Ugi. La stabilité de l'isonitrile n'est donc généralement pas menacée par l'acidité du milieu.

En dehors de la réaction de Ugi « classique » impliquant un réarrangement de Mumm avec les acides carboxyliques et les amines primaires, il a été possible de substituer l'acide

<sup>&</sup>lt;sup>118</sup> Chéron, N.; Ramozzi, R.; Kaïm, L. El; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. J. Org. Chem. 2012, 77, 1361–1366.

<sup>&</sup>lt;sup>119</sup> Sung, K.; Chen, C. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4845–4848.

carboxylique avec succès par différents composés acides. Dans les années 60, Ugi lui-même reportait déjà des travaux majeurs à ce sujet.<sup>120</sup> De nombreux groupes de recherche ont ensuite suivi sa voie. Nous allons maintenant présenter une sélection d'extensions de la réaction du Ugi en faisant varier l'acide, classifiées selon la nature de la dernière étape de la réaction.

#### b) Variantes de la réaction de Ugi impliquant un réarrangement de type Mumm

Comme les acides carboxyliques, les autres acides possédant un groupement carboxyle peuvent intervenir dans un couplage de Ugi sans modification majeure du mécanisme. En effet, les imidates correspondants peuvent également être impliqués dans des réarrangements de type Mumm. Ainsi, les acides carboniques constituent les substrats les plus simples correspondant à cette description. Parmi les premières variantes décrites par Ugi se trouve la première utilisation de CO<sub>2</sub> dans une réaction multicomposant avec une imine et un isonitrile.<sup>121</sup> Lorsqu'une solution d'amine primaire, d'isonitrile et d'aldéhyde dans le méthanol, est placée sous pression de dioxyde de carbone, un ester méthylique d'acide carbonique est formé *in situ* puis un réarrangement de type Mumm conduit à la formation d'un carbamate (Schéma 60).



Schéma 60 – Réaction de Ugi avec le dioxyde de carbone

Lorsque Keating et Armstrong ont tenté d'étendre cette réaction à d'autres alcools que le méthanol<sup>122</sup>, leur étude a mis en lumière les limites du potentiel synthétique de cette réaction. En effet, le couplage n'a lieu qu'avec des alcools de faible poids moléculaire et les rendements sont inférieurs à 30% pour tous leurs essais avec des alcools autres que le méthanol. Cependant, le groupe de Hulme a valorisé cette réaction en développant des postcondensations sur ces produits.<sup>123</sup> En effet, il est possible de préparer des hydantoïnes par traitement basique de ces adduits. Des urées cycliques ont également pu être synthétisées en

<sup>&</sup>lt;sup>120</sup> (a) Ugi, I. Angew. Chem. Int. Ed. **1962**, *1*, 8–21. (b) Ugi, I. Angew. Chem. **1962**, 74, 9–22.

<sup>&</sup>lt;sup>121</sup> Ugi, I.; Steinbrückner, C. Chem. Ber. **1961**, *94*, 2802-2814.

<sup>&</sup>lt;sup>122</sup> Keating, T. A.; Armstrong, R. W. J. Org. Chem. **1998**, 63, 867–871.

<sup>&</sup>lt;sup>123</sup> Hulme, C.; Ma, L.; Romano, J. J.; Morton, G.; Tang, S. Y.; Cherrier, M. P.; Choi, S.; Salvino, J.; Labaudiniere, R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1889–1893.

introduisant une amine protégée sur l'amine ou l'aldéhyde de départ (Schéma 61). Diverses publications décrivent des activités biologiques pour les urées cycliques et pour les hydantoïnes, dont des applications en tant qu'inhibiteurs d'intégrines et de kinases, utiles dans les traitements contre le cancer.<sup>124</sup>



Schéma 61 – Préparation d'urées et hydantoïnes par post-condensation

Suite aux difficultés rencontrées avec l'acide carbonique, Keating et Armstrong se sont intéressés aux analogues du CO<sub>2</sub>. Les essais avec le disulfure de carbone (CS<sub>2</sub>) et le sulfure de carbonyle (COS) se sont révélés infructueux. Dans les deux cas, la formation indésirable de sulfure d'hydrogène H<sub>2</sub>S, due à l'interaction entre l'amine et le substrat soufré, conduit à une mauvaise sélectivité et empêche l'addition de l'alcool (Schéma 62).



Schéma 62 – Essais infructueux de réaction de Ugi avec le disulfure de carbone

Il est toutefois possible d'introduire d'autres acides soufrés dans le couplage de Ugi. En effet, Dömling et Heck ont rapporté de très bons résultats avec les acides thiocarboxyliques.<sup>125</sup> Ceux-ci réagissent comme leurs analogues oxygénés, avec un transfert d'acyle de l'atome de soufre vers l'atome d'azote lors du réarrangement final de type Mumm (Schéma 63). Notons que les acides thiocarboxyliques sont plus acides que les acides carboxyliques correspondants.<sup>126</sup> Ainsi, l'acide thioacétique a un pKa de 3,4 contre 4,8 pour l'acide acétique.

 <sup>&</sup>lt;sup>124</sup> (a) Karabelas, K.; Lepisto, M.; Sjo, P. WO9932483-A1. (b) Miller, K. E.; Carpenter, J. F.; Brooks, R. R. *Cardiovasc. Drugs Ther.* **1998**, *12*, 83-91. (c) Busch, A. E.; Eigenberger, B.; Jurkiewicz, N. K.; Salata, J. J.; Pica, A.; Suessbrich, H.; Lang, F. Br. *J. Pharmacol.* **1998**, *123*, 23-30. (d) Edmunds, J. J.; Klutchko, S.; Hamby, J. M.; Bunker, A. M.; Connolly, C. J. C.; Winters, R. T.; Quin, J.; Sircar, I.; Hodges, J. C. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3759-3771.

<sup>&</sup>lt;sup>125</sup> (a) Heck, S.; Dömling, A. *Synlett* **2000**, *3*, 424–426. (b) Protocole pour une synthèse en phase solide : Henkel, B.; Westner, B.; Dömling, A. *Synlett* **2003**, *15*, 2410–2412.

<sup>&</sup>lt;sup>126</sup> M. R. Crampton (**1974**). "Acidity and hydrogen-bonding". In Saul Patai. *The Chemistry of the Thiol Group*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd. p. 402.



Schéma 63 – Couplage de Ugi avec un acide thiocarboxylique

Même si ce couplage, surnommé « Thio-Ugi », est moins efficace que la réaction de Ugi classique, il présente un intérêt synthétique considérable en ce qu'il permet la formation simultanée d'un amide et d'un thioamide sur un même adduit. De nombreuses cascades réactionnelles à partir de ce substrat sont alors envisageables.<sup>127</sup> Ainsi, le groupe de Gong s'est appuyé sur cette réaction de Thio-Ugi pour créer des chimiothèques d'hétérocycles soufrés ayant une potentielle activité biologique.<sup>128,129</sup> En effet, il décrit la synthèse de bicycles tels que des benzo[*b*]thiophènes, des thiochromanes, des benzo[*b*][1,4]thiazines et des 1,4-benzothiazépines à partir d'adduits de Thio-Ugi *via* la formation d'une liaison C-S intramoléculaire catalysée au cuivre sous irradiation micro-ondes (Schéma 64). Pour cela, un noyau aromatique halogéné a préalablement été introduit soit sur l'amine, soit sur l'aldéhyde de départ.

<sup>&</sup>lt;sup>127</sup> Quelques exemples : (a) Gulevich, A. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7878–7885.
(b) Kazmaier, U.; Ackermann, S. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3184–3187. (c) Kolb, J.; Beck, B.; Dömling, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6897–6901. (d) Kolb, J.; Beck, B.; Almstetter, M.; Heck, S.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Mol. Divers.* **2003**, *6*, 297–313. (e) Umkehrer, M.; Kolb, J.; Burdack, C.; Hiller, W. Synlett **2005**, No. 1, 79–82.
<sup>128</sup> Kim, Y.; Kwak, S. H.; Gong, Y.; *ACS Comb. Sci.*, **2015**, *17*, 365–373.

<sup>&</sup>lt;sup>129</sup> Exemples de dérivés similaires à activité biologique : (a) Chonan, T.; Wakasugi, D.; Yamamoto, D.; Yashiro, M.; Oi, T.; Tanaka, H.; OhokaSugita, A.; Io, F.; Koretsune, H.; Hiratate, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 1580–1593. (b) Tréguier, B.; Lawson, M.; Bernadat, G.; Bignon, J.; Dubois, J.; Brion, J.-D.; Alami, M.; Hamze, A. ACS Comb. Sci. **2014**, *16*, 702–710.



Conditions : Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 équiv), Cul (0,2 équiv), o-phénanthroline (0,2 équiv), THF:H<sub>2</sub>O (95:5), 100°C, MW

Schéma 64 – Stratégie de synthèse d'hétérocycles soufrés à partir d'adduits de Thio-Ugi

### c) Variantes de la réaction de Ugi impliquant un réarrangement de Smiles

Le réarrangement de Smiles<sup>130,131</sup> consiste en une substitution nucléophile aromatique intramoléculaire, se traduisant formellement par le transfert du groupe aryle d'un atome X porté par le cycle vers un autre atome Y (Schéma 65). Ce transfert se produit généralement *via* la formation d'un intermédiaire *spiro*, qui consiste en un bicycle [6,6] ou [6,5].



Schéma 65- Mécanisme du réarrangement de Smiles

Les facteurs déterminants de cette réaction sont le caractère nucléofuge de X, le caractère nucléophile de Y et l'activation du système aromatique par la présence de groupements électroattracteurs placés en position *ortho* ou *para*. Divers nucléofuges X (tels que des alcoolates, des sulfones...) et divers nucléophiles Y (tels que des amines, des alcools...) peuvent convenir. Nous allons présenter ci-dessous des exemples de variantes du couplage de Ugi, avec différents acides en substitution de l'acide carboxylique, et impliquant ce réarrangement de Smiles en fin de mécanisme.

<sup>&</sup>lt;sup>130</sup> Premiers exemples décrits par Smiles : (a) Levy, A. A. ; Rains, H. C. ; Smiles, S. *J. Chem. Soc.* 1931, 3264-3269.
(b) Evans, W. J. ; Smiles, S. *J. Chem. Soc.* 1935, *181*, 1263-1265.

 <sup>&</sup>lt;sup>131</sup> Revues : (a) Bunnet, J. F. ; Zahler, R. R. Chem Rev. 1951, 49, 273-308. (b) Truce, W. E. ; Kreider, E. M. ; Brand, W. W. Org. React. 1970, 18, 99-215.

Le premier couplage à quatre composants impliquant un réarrangement de Smiles dans une réaction de type Ugi a été découvert dans notre laboratoire<sup>132</sup> puis a donné lieu à de très nombreuses applications.<sup>133</sup> Naturellement nommée Ugi-Smiles, cette réaction fait intervenir un phénol pauvre en électrons (typiquement, un nitrophénol), un aldéhyde, une amine et un isonitrile. Après activation de l'imine par le phénol, l'addition du phénolate sur le nitrilium conduit à un arylimidate. C'est alors que le réarrangement de Smiles intervient pour donner le produit final (Schéma 66). Contrairement à la réaction de Ugi classique qui se produit en quelques heures à température ambiante, le couplage de Ugi-Smiles requiert un chauffage prolongé. Il est généralement réalisé dans le méthanol à reflux ou dans le toluène à plus de 60°C.



Schéma 66 – Couplage de Ugi-Smiles

Cette réaction a ensuite été étendue avec succès à des hydroxy-hétérocycles<sup>134</sup> tels que des hydroxypyridines, substituées ou non par des groupements électroattracteurs (groupements nitro, trifluorométhyle, halogène) et des hydroxypyrimidines. De plus, l'utilisation de certains thiophénols et mercaptopyridines appauvris en électrons, les 2- et 4-mercaptopyrimidines ainsi que les benzothiazoles et benzoxazoles conduisent à la formation de thioamides substitués (Schéma 67).<sup>135</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>132</sup> El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7961–7964.

<sup>&</sup>lt;sup>133</sup> Revues : (a) El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Mol. Divers.* **2010**, *14*, 855–867. (b) El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7749–7762.

<sup>&</sup>lt;sup>134</sup> (a) El Kaim, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4019–4021. (b) El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Obie, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4169–4180.

<sup>&</sup>lt;sup>135</sup> El Kaim, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J. *Synlett* **2007**, No. 3, 465–469.



Schéma 67 – Couplage de Ugi-Smiles avec le benzo[d]thiazole-2-thiol

L'utilisation du réarrangement de Smiles dans des couplages de type Ugi a été récemment étendue à d'autres acides de type énol. Ainsi, l'acide squarique<sup>136</sup> et la 7-hydroxytropolone<sup>137</sup> réagissent de façon similaire aux phénols dans la réaction de Ugi-Smiles (Schéma 68).



Schéma 68 – Couplage de Ugi-Smiles avec la 7-hydroxytropolone

# d) Utilisation d'acides associés à une cyclisation intramoléculaire en fin de réaction

Parmi les extensions décrites par Ugi, l'utilisation originale des acides isocyanique et isothiocyanique donne accès à la famille des hydantoïnes.<sup>138</sup> Dans ce cas, la dernière étape du mécanisme est une cyclisation irréversible (Schéma 69). Les acides isocyanique et isothiocyanique étant instables, la réaction est généralement réalisée en utilisant leurs sels de potassium et le chlorhydrate de l'amine. Il est également possible de générer les acides *in situ* en mélangeant leurs sels avec le chlorhydrate de pyridinium.



Schéma 69 – Synthèse d'hydantoïnes et thiohydantoïnes

<sup>&</sup>lt;sup>136</sup> Aknin, K.; Gauriot, M.; Totobenazara, J.; Deguine, N.; Deprez-Poulain, R.; Deprez, B.; Charton, J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 458–461.

<sup>&</sup>lt;sup>137</sup> Massoudi, A.; Amini, I.; Ramazani, A.; Nasrabadi, F. Z.; Ahmadi, Y. Bull. Korean Chem. Soc. **2012**, 33, 39–42.

<sup>&</sup>lt;sup>138</sup> (a) Ugi, I. ; Rosendhal, F. K. ; Bodesheim, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *666*, 54-61. (b) Ugi, I. ;Offerman, K. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 2276-2281.

Les acides isocyanique et isothiocyanique, malgré leur structure très similaire, présentent des réactivités différentes. Avec l'acide isocyanique, le couplage donne de bons rendements uniquement avec les aldéhydes, les cétones étant très peu réactives. Au contraire, avec l'acide isothiocyanique, la formation de thiohydantoïne n'est possible qu'en présence d'une cétone. Les hydantoïnes ont démontré diverses activités biologiques et sont présentes dans divers médicaments présents sur le marché.<sup>139</sup> Les thiohydantoïnes présentent également un fort potentiel thérapeutique, notamment une activité anticancéreuse.<sup>140</sup>

L'acide hydrazoïque constitue également un partenaire acide particulièrement intéressant.<sup>141</sup> En effet, son introduction dans le couplage permet d'obtenir des tétrazoles 1,5disubstitués grâce à une électrocyclisation [1,5] intervenant en fin de mécanisme (Schéma 70). Etant donné la toxicité de l'acide hydrazoïque et son caractère explosif, il est généralement généré *in situ* à partir de réactifs moins dangereux : le plus souvent, le TMSN<sub>3</sub> en solution dans le méthanol.



Schéma 70 – Synthèse de tétrazoles

Parmi les variantes du couplage de Ugi couramment utilisées dans la recherche de composés bioactifs, cette version tétrazole/azide (souvent notée UT-4CR) tient une place de choix.<sup>142</sup> En effet, les tétrazoles 1,5-disubstitués constituent d'excellents bioisostères des *cis*-amides présents dans les peptides, ayant une activité biologique similaire et une meilleure stabilité métabolique.<sup>143</sup> Ainsi, ce motif est présent dans de nombreux composés aux propriétés

<sup>&</sup>lt;sup>139</sup> Revue récente : Konnert, L.; Lamaty, F.; Martinez, J.; Colacino, E. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13757–13809.

<sup>&</sup>lt;sup>140</sup> Majumdar, P.; Bathula, C.; Basu, S. M.; Das, S. K.; Agarwal, R.; Hati, S.; Singh, A.; Sen, S.; Das, B. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *102*, 540–551.

<sup>&</sup>lt;sup>141</sup> (a) Ugi,I. Angew. Chem. **1960**, 72, 639. (b) Ugi, I.; Steinbrückner, C. Chem. Ber. **1961**, 94, 734-742.

<sup>&</sup>lt;sup>142</sup> Quelques exemples d'application choisis : (a) Achatz, S.; Dömling, A. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 6360–6362. (b) Tukulula, M.; Njoroge, M.; Mugumbate, G. C.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Barteau, S.; Streckfuss, J.; Heudi, O.; Kameni-Tcheudji, J.; Chibale, K. *Bioorganic Med. Chem.* **2013**, *21*, 4904–4913. (c) Borisov, R. S.; Polyakov, A. I.; Medvedeva, L. A.; Khrustalev, V. N.; Guranova, N. I.; Voskressensky, L. G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3894–3897. (d) Gunawan, S.; Petit, J.; Hulme, C. *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 160–163.

<sup>&</sup>lt;sup>143</sup> Zabrocki, J.; Smith, G. D.; Dunbar, J. B.; Iijima, H.; Marshall, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5875–5880.

analgésiques, anti-inflammatoires, antivirales, anticancéreuses, entre autres.<sup>144</sup> La réaction tolère divers substrats tels que différents aldéhydes et cétones substitués, des formamides substitués, une multitude d'amines primaires et secondaires<sup>145</sup>, des hydrazines<sup>146</sup>, etc. Cette chimie extrêmement riche est associée à de nombreux exemples de post-condensations permettant par exemple de cliver le substituant en position 1<sup>147</sup> ou de faire évoluer les tétrazoles vers des composés bicycliques,<sup>148</sup> ou encore des triazoles.<sup>149</sup>

Parmi les exemples les plus récents, l'utilisation de chlorure d'ammonium dans un couplage UT-4CR suivie d'une cyclisation en milieu basique décrite par le groupe de Dömling en 2017 permet de préparer des tétrazolopipéridinones (Schéma 71).<sup>150</sup> Ces composés sont des bioisostères des dioxopipérazines, un motif présent de dans nombreux produits naturels/bioactifs.<sup>151</sup>



Schéma 71 – Synthèse de tétrazolopipéridinones

# e) Couplages de Ugi avec des acides forts minéraux

Les acides forts minéraux sont connus pour activer à la fois les réactions de Ugi et de Passerini en exacerbant l'électrophilie du composé carbonylé. Mais ces composés acides ont conduit à très peu d'applications directes en synthèse en raison de l'instabilité de l'isonitrile en présence d'acides forts et de la faible nucléophilie du contre-anion associé. Ce dernier point entraîne une forte compétition dans l'attaque du nitrilium intermédiaire par un autre

<sup>&</sup>lt;sup>144</sup> Revues récentes sur les tétrazoles : (a) Maleki, A.; Sarvary, A. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 60938–60955. (b) Nadu, T.; Nadu, T. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, **2017**, *46*, 110–114.

<sup>&</sup>lt;sup>145</sup> Version diastéréosélective avec une amine secondaire : Zarezin, D. P.; Khrustalev, V. N.; Nenajdenko, V. G. J. Org. Chem. **2017**, *82*, 6100–6107.

<sup>&</sup>lt;sup>146</sup> Revue : Zhang, J.; Patil, P.; Kurpiewskab, K.; Kalinowska-Tłuścikb, J.; Dömling, A. Synthesis 2016, 48, A-I.

<sup>&</sup>lt;sup>147</sup> Gunawan, S.; Petit, J.; Hulme, C. ACS Comb. Sci. **2012**, *14*, 160–163.

<sup>&</sup>lt;sup>148</sup> Exemples sélectionnés : (a) Borisov, R. S.; Polyakov, A. I.; Medvedeva, L. A.; Khrustalev, V. N.; Guranova, N. I.; Voskressensky, L. G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3894–3897. (b) Umkehrer, M.; Kolb, J.; Burdack, C.; Ross, G.; Hiller, W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6421–6424.

<sup>&</sup>lt;sup>149</sup> El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Pravin, P. Eur. J. Org. Chem. **2013**, No. 22, 4752–4755.

<sup>&</sup>lt;sup>150</sup> Patil, P.; Kurpiewska, K.; Kalinowska-Tłuścik, J.; Dömling, A. ACS Comb. Sci. **2017**, *19*, 343–350.

<sup>&</sup>lt;sup>151</sup> Revue sur les dioxopipérazines : Borthwick, A. D. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3641–3716.
nucléophile présent dans le milieu. Dans le cas de sels d'acides minéraux en solution aqueuse, il peut tout simplement s'agir de l'eau. On obtient alors des  $\alpha$ -aminocarboxamides *via* une tautomérie imidate-amide intervenant en fin de mécanisme (Schéma 72).<sup>141b</sup>



Schéma 72 – Synthèse d' $\alpha$ -aminocarboxamides

McFarland a montré que cette réaction pouvait aussi avoir lieu dans le méthanol absolu, la molécule d'eau provenant de la formation initiale de l'imine (Schéma 73).<sup>152</sup> L'amine est alors introduite sous forme de chlorhydrate d'ammonium ou d'acétate d'ammonium. Cette étude a mis en évidence une compétition entre la réaction de Ugi et la réaction de Passerini exacerbée en présence d'un acide fort en quantité stœchiométrique. En effet, dans le cas d'un mélange équimolaire de l'aldéhyde, de l'isonitrile et du chlorhydrate, on obtient 32% du produit de type Ugi et 32% du produit de type Passerini (l'eau jouant le rôle de l'acide). Dans le cas où c'est un équivalent d'acétate d'ammonium qui est introduit, une réaction parasite d'addition de l'acétate sur le nitrilium conduit à la formation de 41% du sous-produit correspondant contre 35% de l'aminocarboxamide désiré. Il est alors nécessaire d'introduire un excès du sel d'amine pour obtenir le produit désiré avec un bon rendement. En l'absence d'acide, aucune réaction n'est observée. Cet exemple illustre la difficulté de maîtriser la réactivité du nitrilium lors de l'ajout d'un acide fort en quantité stœchiométrique.

<sup>&</sup>lt;sup>152</sup> McFarland, J. W. J. Org. Chem. **1963**, 28, 2179–2181.



Schéma 73 – Réactions de l'isobutyraldéhyde et du cyclohexylisonitrile avec différents nucléophiles

L'eau n'est pas assez acide pour activer seule le couplage, mais la substitution de l'oxygène par un atome de soufre ou de sélénium abaisse le pKa des acides correspondants. Ainsi, Ugi a montré que le séléniure d'hydrogène (ayant un pKa de 3,8) pouvait être utilisé en tant que composant acide et donnait ainsi un accès original à des  $\alpha$ -aminosélénoamides complexes.<sup>153</sup> De façon similaire, l'acide thiosulfurique permet de préparer des  $\alpha$ aminothioamides (Schéma 74).



Schéma 74 – Synthèse d' $\alpha$ -aminothio- et  $\alpha$ -aminosélénoamides

Un moyen courant d'introduire un acide fort minéral de façon anhydre est d'utiliser l'amine sous la forme de son sel d'ammonium, généralement le chlorhydrate. Cela permet d'activer le couplage en limitant l'addition de l'eau sur le nitrilium. Le milieu est tamponné par la présence de l'amine, ce qui protège l'isonitrile d'une dégradation en milieu trop acide. On a alors une activation du couplage de l'isonitrile avec l'imine, avec la possibilité pour un nucléophile externe de piéger le nitrilium.

<sup>&</sup>lt;sup>153</sup> Ugi, I. ; Steinbrückner, C. Angew. Chem. **1960**, 72, 267-268.

Cette stratégie a été exploitée avec succès par McFarland pour synthétiser des amidines (Schéma 75).<sup>152</sup> Dans ce cas, c'est une amine qui piège le nitrilium. Afin d'éviter les difficultés liées à la compétition entre les deux amines introduites dans le milieu réactionnel, la même amine est utilisée pour les deux composants azotés.



Schéma 75 – Synthèse d'amidines

En l'absence d'amine libre, ces conditions donnent accès à des iminoesters *via* une addition de l'alcool sur le nitrilium (Schéma 76). Les sels d'iminoesters obtenus étant instables, on ne forme en réalité que des amides. Mais en remplaçant l'acide de Brönsted par un acide de Lewis tel que BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O, il est possible d'isoler les iminoesters attendus avec de bons rendements.



Schéma 76 – Synthèse d'iminoesters

En 1998, un nouveau couplage à 3 composants mettant en jeu des hétérocycles aminés, des aldéhydes et des isonitriles a été décrit simultanément par Bienaymé et Bouzid,<sup>154</sup> Groebke<sup>155</sup> et Blackburn.<sup>156</sup> La réaction a lieu en présence d'un acide de Brönsted (acide acétique,<sup>155</sup> acide perchlorique<sup>154</sup>) ou de Lewis (triflate de scandium<sup>156</sup>), dans un solvant polaire

<sup>&</sup>lt;sup>154</sup> Bienaymé, H.; Bouzid, K. Angew. Chem. Int. Ed. **1998**, 37, 2234–2237.

<sup>&</sup>lt;sup>155</sup> Groebke, K.; Weber, L.; Mehlin, F. *Synlett* **1998**, No. 6, 661–663.

<sup>&</sup>lt;sup>156</sup> Blackburn, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5469–5472.

(le méthanol). Elle donne un accès simple et efficace à une large gamme de 3-aminoimidazoles (Schéma 77).



Schéma 77 – Réaction de Groebke-Blackburn-Bienaymé

Le mécanisme communément admis implique une cycloaddition [4+1] non concertée entre l'iminium et l'isonitrile (Schéma 78). Une fois protoné, l'hétérocycle aminé (ici, la 2aminopyrimidine) joue à la fois le rôle de l'acide et de l'amine. Il fournit également le nucléophile qui va piéger le nitrilium pour former un adduit final stable.



Schéma 78 – Mécanisme de la réaction de Groebke-Blackburn-Bienaymé

Les bicycles incluant des imidazoles sont des motifs importants en chimie thérapeutique et sont présents dans de nombreux principes actifs ayant différentes applications pharmaceutiques.<sup>157</sup> Cette réaction présente donc un très grand intérêt synthétique et a fait l'objet de nombreuses variantes.<sup>158</sup> Ainsi, elle a été déclinée avec divers isonitriles (notamment des isonitriles convertibles<sup>159</sup>), une multitude d'aldéhydes (tel que l'acide glyoxylique<sup>160</sup> pour former des 3-aminoimidazoles non substitués en position 2) et différent types de 2aminoazines (2-aminopyridines, 2-aminotriazoles, 2-aminothiazoles, 2-aminooxazoles<sup>161</sup>...). La synthèse peut également être réalisée dans différents solvants (tels que des solvants apolaires, l'eau ou même sans solvant). Notamment, plusieurs groupes ont décrit l'utilisation de liquides ioniques jouant le rôle à la fois de solvant et de catalyseur.<sup>162</sup> De plus, l'utilisation de micro-

<sup>&</sup>lt;sup>157</sup> Hulme, C.; Lee, Y. S. *Mol. Divers.* **2008**, *12*, 1–15.

<sup>&</sup>lt;sup>158</sup> Revue récente : Shaaban, S.; Abdel-Wahab, B. F. *Mol. Divers.* **2016**, *20*, 233–254.

<sup>&</sup>lt;sup>159</sup> (a) Blackburn, C.; Guan, B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1495–1500. (b) Schwerkoske, J.; Masquelin, T.; Perun,

T.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8355–8357.

<sup>&</sup>lt;sup>160</sup> Lyon, M. A.; Kercher, T. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4989–4992.

<sup>&</sup>lt;sup>161</sup> (a) Parchinsky, V. Z.; Koleda, V. V.; Shuvalova, O.; Kravchenko, D. V.; Krasavin, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6891–6894. (b) Huang, Y.; Hu, X. Q.; Shen, D. P.; Chen, Y. F.; Xu, P. F. *Mol. Divers.* **2007**, *11*, 73–80.

<sup>&</sup>lt;sup>162</sup> Exemple récent avec un sel de guanidinium : Mert-Balci, F.; Conrad, J.; Beifuss, U. Arkivoc **2012**, *iii*, 243–256.

ondes permet d'obtenir de meilleurs rendements et de mieux maitriser la chimio-, régio- et stéréosélectivité.<sup>163</sup>

# f) Conclusion

Dans la réaction de Ugi classique, l'acide carboxylique est impliqué à la fois dans l'activation de l'imine et dans le piégeage du nitrilium généralement suivi d'un réarrangement irréversible. De nombreuses extensions du couplage ont été décrites avec d'autres acides pouvant jouer ce double rôle. Ces développements, très nombreux, nourrissent la richesse de la chimie des IMCR. Toutefois, les exemples d'utilisation stœchiométrique d'acides minéraux forts restent anecdotiques. En effet, la forte activation du composé carbonylé est contrebalancée par la faible nucléophilie du contre-anion associé. Ce dernier point entraîne une compétition dans l'attaque du nitrilium intermédiaire par l'anion stabilisé, le solvant, l'eau, ou même les amines intermédiaires dans le cas de la réaction de Ugi. La compétition importante avec la réaction de Passerini constitue un autre obstacle. Ces difficultés, ajoutées au haut potentiel synthétique des acides forts minéraux pour des adduits de Ugi N-S, N-P ou N-N inédits, ont constitué à nos yeux un beau défi à relever. Nous décrirons dans la partie suivante l'étude que nous avons menée concernant de nouvelles utilisations d'acides minéraux forts dans la réaction de Ugi.

## II.2) Evaluation d'acides minéraux pour la synthèse d'amines fonctionnalisées

Comme nous venons de le voir, la plupart des exemples d'utilisation d'acides forts dans la réaction d'Ugi conduisent à l'addition d'un nucléophile différent du contre-ion associé sur l'intermédiaire nitrilium. Dans l'espoir de proposer un accès simple et efficace à de nouvelles structures, nous avons décidé d'étudier des acides forts minéraux dont le contre-ion serait suffisamment nucléophile pour s'ajouter sur le nitrilium. Nous avons donc sélectionné pour cette étude les acides sulfonique, sulfinique, phosphonique, phosphinique et nitrique. L'implication de ces acides dans des réactions de Ugi permettrait d'accéder à des adduits inédits, comportant des liaisons N-S, N-P ou N-N, qui ont montré une grande utilité dans la préparation de composés bioactifs.

<sup>&</sup>lt;sup>163</sup> (a) Varma, R. S.; Kumar, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7665–7669. (b) Ireland, S. M.; Tye, H.; Whittaker, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4369–4371. (c) Rousseau, A. L.; Matlaba, P.; Parkinson, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4079–4082.

## a) Evaluation d'acides soufrés dans la réaction de Ugi

La fonction sulfonamide est présente dans de nombreux agents antibiotiques.<sup>164</sup> Depuis 50 ans, plus de 5000 sulfonamides ont été synthétisés, présentant une large diversité d'activités antimicrobiennes et différents profils pharmacocinétiques (Schéma 79). Parmi eux, le Prontosil,<sup>165</sup> découvert en 1931, a été le premier antibiotique antibactérien mis sur le marché. Environ 13 composés sont encore utilisés en médecine humaine, cependant leur utilisation est limitée à cause de l'émergence d'organismes résistants. La découverte de nouveaux antibiotiques de cette famille est donc un enjeu important en chimie thérapeutique.



Schéma 79 – Exemples d'antibiotiques sulfamidés

Dans l'optique de proposer de nouvelles voies de synthèse de sulfonamides, nous avons étudié la substitution de l'acide carboxylique du couplage du Ugi par un acide sulfonique. Le groupe de Lavilla a montré qu'il était possible d'impliquer un acide sulfonique dans une réaction très similaire au couplage de Ugi.<sup>166</sup> A partir d'une dihydropyridine (qui évolue vers un iminium en milieu acide), d'un isonitrile et d'acide sulfonique, agités dans le THF, ils génèrent après hydrolyse des tétrahydropyridines  $\alpha$ -carbamoylées (Schéma 80).

 <sup>&</sup>lt;sup>164</sup> (a) Daniel Bovet, Une chimie qui guérit : Histoire de la découverte des sulfamides, Paris, Payot, coll. « Médecine et sociétés » (nº 13), **1988**, 322 p. (b) Actor, P.; Chow, A. W.; Dutko, F. J.; McKinlay, M. A., **2005**, "Chemotherapeutics", Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Weinheim: Wiley-VCH

<sup>&</sup>lt;sup>165</sup> (a) Domagk G., *Dtsch Med Wchschr*, **1935**, *61*, 250. (b) Dunn, P. M. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2008**, *93*, 2006–2009.

<sup>&</sup>lt;sup>166</sup> Masdeu, C.; Díaz, J. L.; Miguel, M.; Jiménez, O.; Lavilla, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7907–7909.



Schéma 80 –  $\alpha$ -carbamoylation de dihydropyridines

Lorsque nous avons agité un mélange équimolaire d'isobutyraldéhyde, de cyclohexyl isonitrile, de benzylamine et d'acide méthanesulfonique dans le méthanol (1M) à température ambiante, aucun produit n'a pu être isolé après colonne (Schéma 81). Nous avons observé une dégradation du milieu réactionnel. Etant donné qu'une molécule d'eau est produite lors de la formation de l'imine en début de réaction, nous avons ajouté du tamis moléculaire pour la piéger et éviter que la réaction que nous avons vue au Schéma 72 prenne place.



Schéma 81 – Premier essai de réaction de type Ugi avec un acide sulfonique

Le chauffage du mélange à 40°C et l'ajout d'un léger excès d'amine (1,1 équivalent) ont conduit à nouveau à une dégradation du milieu réactionnel. Malheureusement, les essais réalisés avec d'autres réactifs (l'hydrocinnamaldéhyde et l'acide paratoluènesulfonique) et dans un autre solvant (DMF) ne se sont pas révélés plus fructueux.

N'obtenant pas de résultats positifs avec l'acide sulfonique, nous nous sommes tournés vers l'acide sulfinique. Ayant une configuration plus proche de celle du groupe carboxyle, cet acide nous a semblé un bon candidat pour notre étude.

De plus, l'acide sulfinique a déjà été utilisé avec succès dans des réactions de Passerini.<sup>167</sup> En effet, la réaction monotope d'un aldéhyde, un isonitrile et un acide sulfinique suivie d'une

<sup>&</sup>lt;sup>167</sup> Soeta, T.; Matsuzaki, S.; Ukaji, Y. J. Org. Chem. **2015**, 80, 3688–3694.

oxydation par le *m*CPBA conduit à la formation d' $\alpha$ -(sulfonyloxy)amides avec d'excellents rendements (Schéma 82). En l'absence d'oxydant, il est possible d'isoler l'intermédiaire.



Schéma 82 – Synthèse d' $\alpha$ -(sulfonyloxy)amides par une séquence one pot Passerini-Oxydation

Nous avons effectué un premier essai en mélangeant de l'isobutyraldéhyde, du cyclohexyl isonitrile, du chlorhydrate de benzylamine et du paratoluènesulfinate de sodium dans des quantités équimolaires, dans le DMF (1M) (Schéma 83). A la fin de la réaction, il n'a pas été possible d'isoler un produit.



Schéma 83 – Premier essai de réaction de Ugi avec un sel de sulfinate

Lorsque nous avons reproduit l'expérience dans l'acétonitrile ou le dichlorométhane à température ambiante en maintenant la concentration à 1M, nous avons à nouveau obtenu un mélange complexe duquel nous n'avons pas pu isoler un produit. Nous avons réitéré la manipulation dans le méthanol à une concentration de 0,5M (Schéma 84). Nous avons alors pu isoler deux produits : l'amine **II-1a** issue d'une réaction à 3 composants excluant le sulfinate, et le 4-méthylbenzènesulfinate de méthyle **II-1b** issu de l'addition du méthanol sur le sulfinate de départ.



Schéma 84 – Essai dans le méthanol (0,5M)

En répétant cette réaction dans le *tert*-butanol au lieu du méthanol, nous avons obtenu un mélange complexe dans lequel nous avons pu isoler uniquement des traces de 4méthylbenzènesulfinate de *tert*-butyle. Nous avons également évalué le THF en tant que solvant, à la fois à température ambiante et à 40°C mais n'avons pas pu isoler de produit du mélange complexe obtenu dans les deux cas. Enfin, l'utilisation de l'acide sulfinique plutôt que du sulfinate dans le DMF (1M) a conduit à la formation majoritaire de l'amine **II-1a** sans sousproduit isolable.

# b) Evaluation d'acides phosphorés dans la réaction de Ugi

Quelques équipes de recherches ont utilisé des acides phosphiniques comme catalyseurs dans des réactions de Passerini et de Ugi.<sup>168</sup> Si ces acides sont capables d'activer les IMCR, peut-on trouver des conditions dans lesquels leurs contre-ions peuvent s'ajouter sur le nitrilium pour donner de nouveaux produits comportant une liaison N-P ?

Le premier exemple d'emploi d'un acide phosphinique dans une IMCR a été décrit par le groupe d'Ukaji.<sup>169</sup> La réaction à 3 composants impliquant un aldéhyde, un isonitrile et un acide phosphinique conduit à un  $\alpha$ -(phosphinyloxy)-amide, qui peut ensuite subir une réaction de Pudovik pour donner un  $\alpha$ -hydroxyphosphinate. Ces 2 réactions peuvent être réalisées en un seul pot.



Schéma 85 – Synthèse d' $\alpha$ -(phosphinyloxyl)amides par une séquence one pot Passerini/Pudovik

Deux ans plus tard, la même équipe a étendu cette réaction à des oximes générés *in situ* à partir de chlorures de (*Z*)-arylhydroximoyle, se rapprochant ainsi du mécanisme d'une réaction de Ugi avec un acide phosphinique.<sup>170</sup> Une expérience de contrôle en l'absence d'acide

 <sup>&</sup>lt;sup>168</sup> Exemples récents : (a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Callejo, R.; Ruiz, M. P. J. Org. Chem. 2013, 78, 10154–10165. (b) Pan, S. C.; List, B. Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 3622–3625. (c) Milen, M.; Dancso, A.; Földesi, T.; Volk, B. Tetrahedron 2017, 73, 70–77.

<sup>&</sup>lt;sup>169</sup> Soeta, T.; Matsuzaki, S.; Ukaji, Y. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 5007–5012.

<sup>&</sup>lt;sup>170</sup> Soeta, T.; Takashita, S.; Sakata, Y.; Ukaji, Y. Org. Biomol. Chem. **2016**, *14*, 694–700.

phosphinique, n'ayant pas donné le produit désiré, a montré l'implication de cet acide dans le mécanisme, bien qu'il ne soit pas présent dans le produit final (Schéma 86).



Schéma 86 – Mécanisme proposé pour la synthèse d' $\alpha$ -(hydroxyimino)amides

Nous avons effectué deux essais de réaction en mélangeant l'isovaléraldéhyde, le cyclohexylisonitrile, la benzylamine et l'acide diphénylphosphinique dans des conditions stœchiométriques. Le premier essai a été réalisé dans le méthanol (Schéma 87) et le second dans le DMF (1M), en présence de tamis moléculaire 4Å dans les deux cas. Malheureusement, ces deux essais se sont révélés infructueux puisque nous avons observé une dégradation du milieu réactionnel et n'avons pu isoler aucun produit.



Schéma 87 – Essai de réaction de type Ugi avec un acide phosphinique

Nous avons également testé un acide phosphonique : l'acide *para*méthoxyphénylphosphonique, sans plus de succès (Schéma 88).



Schéma 88 – Essai de réaction de type Ugi avec un acide phosphonique

Obtenant, en parallèle de ces études, des résultats très intéressants avec l'acide nitrique, nous avons délaissé ces pistes pour nous concentrer sur la mise au point de la réaction d'Ugi-nitro, qui est présentée ci-dessous.

#### II.3) Synthèse de nitramines par la réaction de « Ugi-nitro »

Dans la plupart des extensions que nous avons citées dans la première partie de ce chapitre, une liaison C-N est formée avec l'amine à la fin de la réaction, comme dans l'étape de *N*-acylation du réarrangement de Mumm ou la *N*-arylation du réarrangement de Smiles. Nous présentons ici la première réaction de type Ugi menant à la formation d'une liaison N-N avec l'amine de départ, que nous avons développée au laboratoire. Il s'agit d'un couplage entre une amine, un aldéhyde, un isonitrile, et l'acide nitrique conduisant à la formation de nitramines. Ce travail a été réalisé en étroite collaboration avec le Dr Valentina Mercalli.

## a) Mise au point des conditions de la réaction

Lorsque des quantités équimolaires de *para*-chlorobenzylamine, de cyclohexyl isonitrile, d'isovaléraldéhyde et d'acide nitrique utilisé sous forme de solution aqueuse à 70% ont été agités dans le méthanol (0.3 M), nous avons observé la formation d'un précipité blanc. Celui-ci peut être isolé par filtration et lavé au diéthyl éther pour obtenir le nitrate d'ammonium **II-2a'** avec un rendement de 90%, ou le mélange réactionnel peut être traité directement par une solution d'hydrogénocarbonate de sodium pour obtenir, après extraction par le diéthyl éther, l'amine **II-2a** avec un rendement similaire (Schéma 89). On observe donc une réaction de type Ugi à 3 composants, avec addition d'une molécule d'eau sur l'intermédiaire nitrilium.



Schéma 89 – Premier essai de réaction de type Ugi avec l'acide nitrique

Les essais réalisés dans le dichlorométhane et dans l'acétonitrile n'ont pas non plus été couronnés de succès : après traitement basique, seule l'amine **II-2a** est isolée, avec des rendements similaires (Schéma 90).



Schéma 90 – Essais dans le dichlorométhane et l'acétonitrile

D'autres composants ont mené à des résultats comparables quand la réaction était réalisée dans le dichlorométhane avec de l'acide nitrique à 70% (Schéma 91). Dans ces expériences, les composés **II-2b** et **II-2c** ont été obtenus après un traitement basique sans observer de précipitation dans le milieu réactionnel.



Schéma 91 – Produits obtenus avec d'autres composants, dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> avec de l'acide nitrique à 70%

Dans le DMF, outre le composé **II-2a**, obtenu avec un rendement de 75%, la nitramine attendue **II-3a** a pu être isolée pour la première fois comme un sous-produit de la réaction, avec un faible rendement de 13%. L'ajout d'un agent déshydratant (ici, le sulfate de magnésium) au milieu réactionnel a eu pour effet une faible augmentation du rendement, et l'utilisation d'acide nitrique plus concentré (90%) nous a permis d'atteindre 20% de rendement.



Schéma 92 – Réaction de type Ugi avec l'acide nitrique dans le DMF

Ces résultats suggéraient que la diminution de la quantité d'eau présente dans le milieu favorisait la formation de la nitramine désirée. Nous avons alors envisagé d'introduire l'amine de départ sous forme de sel d'ammonium, et d'utiliser des nitrates plutôt qu'une solution aqueuse d'acide nitrique, pour optimiser les conditions de la réaction avec une quantité moindre d'eau dans le solvant. Nous avons tout d'abord préparé le chlorhydrate de *para*-

chlorobenzylamine **II-4a** par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 35% sur une solution d'amine dans le toluène, suivie d'un lavage à l'éther. Nous avons alors engagé le sel ainsi obtenu dans des couplages avec le cyclohexyl isonitrile, l'isovaléraldéhyde et différents sels de nitrate, dans le DMF à température ambiante (Schéma 93). Les rendements ont été significativement améliorés, jusqu'à atteindre 50% dans le cas du nitrate de sodium avec ajout de sulfate de magnésium.



Schéma 93 – Utilisation du chlorhydrate d'amine avec différents sels de nitrate

Nous avons ensuite préparé le nitrate d'ammonium **II-5a** de la même façon que le chlorhydrate, à partir d'une solution d'acide nitrique et d'une solution d'amine dans le toluène. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec ce sel, qui a conduit à la formation de la nitramine **II-3a** avec un rendement de 69% dans le DMF (Schéma 94). Un rendement encore meilleur, de 89%, a été obtenu quand la réaction est réalisée dans le méthanol.



Schéma 94 – Utilisation du nitrate d'ammonium dans différents solvants

La structure de la nitramine **II-3a** a été confirmée par la nitration de l'amine **II-2a** dans les conditions standards<sup>171</sup> (acide nitrique, anhydride acétique) (Schéma 95).

<sup>&</sup>lt;sup>171</sup> Stites, J. G.; McCarty, C. N.; Quill, L. L. J. Am. Chem. Soc. **1948**, 70, 3142–3143.



Schéma 95 – Vérification de la structure du produit par nitration directe de l'amine correspondante

# b) Etude de la réaction de Ugi-nitro

Avec ces conditions optimisées en main, le domaine d'application de cette nouvelle synthèse de nitramines a été étudié (Schéma 96). La réaction fonctionne à la fois avec les aldéhydes aliphatiques et aromatiques. L'éventail d'isonitriles qui ont pu être utilisés avec succès dans ce couplage est plutôt large. En effet, les dérivés aliphatiques, benzyliques, aromatiques ainsi que l'isocyanoacétate ont tous donné les produits attendus avec des rendements modérés à bons. De manière surprenante, il n'a pas été possible d'isoler le produit attendu pour la réaction avec le *tert*-butylisonitrile. Cela est probablement dû à son instabilité particulière en milieu acide, liée à la stabilité du cation *tert*-butyle favorisant des réactions parasites.<sup>172</sup> L'isolation et les analyses aux rayons X du composé **II-3I** ont permis de confirmer la structure des produits formés dans cette nouvelle réaction a eu lieu avec des amines aliphatiques, allyliques, ainsi que benzyliques. Cependant, aucune réaction n'a été observée en utilisant l'aniline, probablement en raison de sa plus faible nucléophilie.

<sup>&</sup>lt;sup>172</sup> Honzl, J.; Křivinka, P. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 2357–2360.



Schéma 96 – Résultats obtenus avec divers substrats de départ

Les amines secondaires telles que la pyrrolidine ont échoué à conduire au nitramide attendu, vraisemblablement à cause d'un transfert [1,3] du groupement nitro défavorable (Schéma 97). A la place, le pyruvamide **II-6** a pu être isolé avec un rendement faible.



Schéma 97 – Essais infructueux de réaction avec la pyrrolidine et la pipérazine

De la même façon, aucune nitration distale n'a pu être observée avec la pipérazine (Schéma 97). Ce substrat peut pourtant être utilisé dans la réaction de Ugi avec des acides carboxyliques (Schéma 98).<sup>173</sup> Dans ce cas, le transfert d'acyle final a lieu en position distale.



Schéma 98 – Réaction de Ugi avec la pipérazine

Nous avons également exploré diverses possibilités concernant le dérivé carbonylé : il semble que les aldéhydes insaturés et les cétones cycliques ne peuvent pas être employés dans cette réaction. Ainsi, nos essais avec le cinnamaldéhyde et la cyclobutanone ont conduit à une dégradation du milieu réactionnel (Schéma 99).



Schéma 99 – Essais infructueux avec le cinnamaldéhyde et la cyclobutanone

<sup>&</sup>lt;sup>173</sup> Giovenzana, G. B.; Tron, G. C.; Di Paola, S.; Menegotto, I. G.; Pirali, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1099–1102.

Par analogie avec le mécanisme de la réaction de Ugi classique, nous avons pu proposer un mécanisme plausible. Après formation de l'iminium et addition de l'isonitrile, le nitrilium obtenu est piégé par l'anion nitrate. Le nitro-imidate obtenu peut alors évoluer *via* un transfert [1,4] du groupement nitro, selon un réarrangement de type aza-Mumm, pour donner la nitramine correspondante (Schéma 100).



Schéma 100 – Mécanisme plausible pour la formation de la nitramine

Le groupe de Dömling a récemment décrit l'utilisation de *N*-hydroxysuccimides dans une réaction de type Passerini.<sup>174</sup> Couplés à des isonitriles et des aldéhydes, ils donnent accès à des  $\alpha$ -aminoxy-amides. Le mécanisme surprenant proposé dans la publication est reproduit dans le Schéma 101.



Schéma 101 – Synthèse de α-aminoxy-amides par une réaction de type Passerini (mécanisme proposé par le groupe de Dömling)

<sup>&</sup>lt;sup>174</sup> Chandgude, A. L.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6396–6399.

Peu convaincus par ce mécanisme, nous proposons dans le Schéma 102 une explication qui nous parait plus plausible. Nous pensons que la réaction implique une fragmentation N-O similaire à celle que nous suggérons pour la réaction de Ugi-nitro.



Schéma 102 – Mécanisme probable de la réaction décrite par le groupe de Dömling

Peu après notre publication, la même équipe a proposé une réaction de type Ugi où le composant acide est un *N*-hydroxy-imide.<sup>175</sup> En présence d'une quantité catalytique de ZnCl<sub>2</sub>, ils obtiennent des  $\alpha$ -hydrazino-amides (Schéma 103). Ici, le mécanisme proposé inclut un réarrangement consistant en un transfert [1,4] du groupement amino conduisant à la formation d'une liaison N-N, de façon très similaire à notre suggestion pour la réaction de Uginitro.



Schéma 103 – Synthèse d' $\alpha$ -hydrazino-amides par une réaction de type Ugi

<sup>&</sup>lt;sup>175</sup> Chandgude, A. L.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1228–1231.

## c) Les nitramines et leurs diverses applications

Les nitramines sont habituellement préparés par nitration de l'amine correspondante. Plusieurs agents nitrants ont été décrits dans la littérature pour cette réaction, tels que : l'acide nitrique, N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ou encore le nitrate de cyanhydrine.<sup>176</sup> Cependant, le nombre de méthodes disponibles est limité, notamment en ce qui concerne la préparation de nitramines primaires aliphatiques, pour lesquels il n'y a pas de méthode de nitration directe connue.

Les nitramines sont surtout connues pour leur utilisation en tant que matériaux énergétiques et explosifs.<sup>177</sup> Notamment, la cyclotriméthylènetrinitramine ou RDX, considérée comme l'un des explosifs militaires les plus puissants, a été couramment utilisée pendant la seconde guerre mondiale. Citons aussi le HMX (cyclotétraméthylène-tétranitramine) autre explosif très puissant qui a découvert accidentellement, comme sous-produit de la synthèse du RDX.



Schéma 104 – Exemple de nitramines ayant des propriétés explosives

Leur activité biologique a surtout été exploité en agrochimie, avec quelques activités prometteuses en tant qu'herbicide et fungicide (Schéma 105).<sup>178</sup>



Schéma 105 – Exemples de nitramines ayant une activité herbicide

<sup>&</sup>lt;sup>176</sup> Revue : McAteer, D.; Pons, J. F.; Wilson, I. I.; Cavaye, H. **2016**, Poster presentation, 19th Seminar on New Trends in Research of Energetic Materials (NTREM 2016); Pardubice, Czech Republic

<sup>&</sup>lt;sup>177</sup> (a) Wltuckl, E. F.; Wilson, E. R.; Flanagan, J. E.; Frankel, M.; Division, R.; Corporation, R. I.; Park, C. **1983**, 285–286. (b) Brill, T. B.; Oyumi, Y. *J. Phys. Chem.* **1986**, *90*, 6848–6853. (c) Song, J.; Zhou, Z.; Dong, X.; Huang, H.; Cao, D.; Liang, L.; Wang, K.; Zhang, J.; Chen, F.; Wu, Y. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 3201. (d) Zhang, J.; He, C.; Parrish, D. A.; Shreeve, J. M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8929–8936.

<sup>&</sup>lt;sup>178</sup> (a) Wang, Y.; Bai, Z.; Wei, Z.; Xu, S.; Li, X.; Li, J.; Cao, X.; Chen, C. *Res. Chem. Intermed.* **2011**, *37*, 1029–1039. (b) Cross. B.; Dawe, D.H. U. S. Patent 4,130,645 ; **1978**. (c) Cross. B.; Hill, R. ; Gastrock, W.H. U. S. Patent 3,844,762 ; **1974**.

#### d) Conclusion et perspectives

En conclusion, nous avons réexaminé l'utilisation d'acides forts minéraux dans des réactions multicomposants impliquant des isonitriles. L'utilisation de quantités stœchiométriques d'acide en absence d'eau assure un piégeage efficace du nitrilium intermédiaire par l'anion nitrate, modérément nucléophile, suivi par une nitration intramoléculaire.

Les nitramines présentent des applications intéressantes en tant qu'intermédiaires synthétiques. Notamment, leur réduction pourrait donner accès à des hydrazines. Cette famille de composés se prête à de multiples applications, allant du carburant de moteur de fusée à la synthèse de médicaments, en passant par les colorants textiles ! Certaines hydrazines présentent une activité biologique intéressante, comme l'hydralazine, un vasodilatateur (pour traiter l'hypertension artérielle) ou la phénelzine, un anti-dépresseurs (Schéma 106). Des composés très proches, les hydrazides, ont également des applications thérapeutiques : l'iproniazide est un anti-dépresseur et l'isoniazide, un antituberculeux.



Schéma 106 – Exemples d'hydrazines et hydrazides possédant une activité biologique

Les hydrazines possèdent également d'innombrables applications en synthèse, notamment en chimie hétérocyclique.<sup>179</sup> En effet, les hydrazines peuvent réagir avec divers substrats 1,3-bifonctionnels pour former des hétérocycles à 5 chaînons comme des pyrazoles,<sup>179</sup> des pyrazolones<sup>179</sup> ou des triazoles<sup>180</sup> (Schéma 107).

<sup>&</sup>lt;sup>179</sup> (a) Revue : Ragnarsson, U. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 205–213.

<sup>&</sup>lt;sup>180</sup> (a) Réaction d'Einhorn-Brunner avec les imides : Einhorn,A. ; Bischkopff, E. ; Szelinski, B. ; Schupp, G. ; Spröngerts, E. ; Ladisch, C. ; Mauermayer, T. Justus Lie*big Ann. Chem.* **1905**, *343*, 207–305. (b) Wiley R. H ; Hexner P. E. *Org. Synth.* **1951**, *31*, 43. (c) Méthode plus récente avec des nitriles : Bentiss, F.; Lagrenee, M.; Traisnel, M.; Mernari, B.; Elattari, H. *Journal of Heterocyclic Chemistry.* **1999**, *36*, 149–152.



Schéma 107 – Exemples de synthèses d'hétérocycles à partir d'hydrazines

Afin de valoriser les nitramines que nous avons produites, nous avons exploré quelques voies de réduction sur le substrat **II-3q**, dans l'espoir d'obtenir l'hydrazine correspondante **II-7q** (Schéma 108). Malheureusement, aucun de ces essais ne nous a permis d'isoler le produit attendu. Dans le cas d'une réduction par le zinc en présence de NH<sub>4</sub>Cl, nous avons observé un clivage de la liaison N-N et obtenu l'amine correspondante **II-2q**.



Schéma 108 – Essais de réduction de la nitramine II-3r

Enfin, l'utilisation du sélénium<sup>181</sup> nous a conduits à la formation surprenante de l'imine

II-8q.

<sup>&</sup>lt;sup>181</sup> Protocole tiré de : Yanada, K.; Yamaguchi, H.; Meguri, H.; Uchida, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, *22*, 1655-1656.



Schéma 109 – Formation d'une imine dans le cas d'une réduction par le sélénium

Il serait intéressant de poursuivre cette étude afin de proposer une voie de synthèse d'hydrazines hautement fonctionnalisées en seulement deux étapes, qui pourraient ensuite évoluer dans une 3<sup>e</sup> étape vers des hétérocycles azotés fonctionnalisés.

# Chapitre III : Synthèse divergente d'hétérocycles soufrés via une réaction de Thio-Passerini

Ces travaux ont fait l'objet de deux publications :

a) Ponra, S.; Nyadanu, A.; Kaïm, L. El; Grimaud, L.; Vitale, M. R. Org. Lett. 2016, 18, 4060–4063.

b) Ponra, S.; Nyadanu, A.; Maurin, S.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Vitale, M. R. *Synthesis*, **2018**, *50*, 1331-1342.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre I, la réaction de Passerini implique un acide carboxylique, un composé carbonylé et un isonitrile qui réagissent ensemble pour former des  $\alpha$ -acyloxycarboxamides de façon monotope (Schéma 110).



Schéma 110 – Equation-bilan de la réaction de Passerini

Comme pour la réaction de Ugi, il est possible d'étendre le domaine d'application de la réaction de Passerini en faisant varier l'un des composants de départ. Nous présenterons ciaprès quelques variantes décrites dans la littérature. Puis nous décrirons nos résultats concernant l'introduction d'un dérivé thiocarbonylé dans le couplage de Passerini, permettant la synthèse divergente de deux familles d'hétérocycles soufrés.

# III.1) Variantes autour de la réaction de Passerini

# a) Variations autour de l'acide

Plusieurs groupes de recherche ont remplacé avec succès l'acide carboxylique par un acide d'une autre nature. Nous avons évoqué dans le chapitre II l'utilisation d'acide sulfinique et d'acide phosphinique avec succès dans la réaction de Passerini. De nombreux autres exemples sont présents dans la littérature. Bien que le couplage de Passerini ait été découvert il y a presque un siècle, des extensions sont encore proposées aujourd'hui.

Ainsi, l'emploi de l'hexafluoroisopropanol en tant que composant acide a été décrit très récemment.<sup>182</sup> Il donne accès à des  $\beta$ -amino alcools de façon monotope. La première étape correspond à un couplage de Passerini interrompu, puisque le réarrangement de Mumm ne peut avoir lieu dans ce cas. La seconde étape de réduction conduit à la formation des  $\beta$ -amino alcools (Schéma 111).

<sup>&</sup>lt;sup>182</sup> Saya, J. M.; Berabez, R.; Broersen, P.; Schuringa, I.; Kruithof, A.; Orru, R. V. A.; Ruijter, E. *Org. Lett.* **2018**, doi: 10.1021/acs.orglett.8b01561.



Schéma 111 – Synthèse monotope de β-amino alcools

De la même façon que pour la réaction de Ugi, un phénol pauvre en électrons peut tout à fait jouer le rôle du composant acide dans la réaction de Passerini (Schéma 112). Le réarrangement final est alors de type Smiles, c'est pourquoi cette réaction découverte dans notre laboratoire a été baptisée « Passerini-Smiles ».<sup>183</sup>



Schéma 112 – Réaction de Passerini-Smiles

S'inspirant de cette transformation, le groupe de Marcos a proposé très récemment de condenser un énol avec un aldéhyde et un isonitrile pour préparer sélectivement des pyrrolidinones substituées en position 3 par un éther ou une énamine.<sup>184</sup> Pour une acidité exacerbée, les énols choisis comportent un groupement électro-attracteur  $\alpha$ , $\beta$ -insaturé : il s'agit de 4-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-3-carboxylates (Schéma 113). Dans le dichlorométhane, l'adduit primaire obtenu par addition  $\alpha$  de l'isonitrile sur l'aldéhyde et l'énol correspond à l'intermédiaire que l'on observe dans la réaction de Passerini classique. Il se réarrange cependant d'une manière originale pour donner l'amide final *via* une addition conjuguée de l'hydroxyle sur le noyau hétérocyclique suivie d'une  $\beta$ -élimination.

<sup>&</sup>lt;sup>183</sup> (a) El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Obie, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4169–4180. (b) Revue récente : El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 7749–7762.

<sup>&</sup>lt;sup>184</sup> Neo, A. G.; Marcos, C. F. **2018**, doi: 10.1021/acs.orglett.8b01462.



Schéma 113 – Condensation d'Enol-Passerini

Dans un solvant protique comme le méthanol, l'acidité de l'énol de départ est suffisante pour activer la formation d'une imine à partir de l'isonitrile et de l'aldéhyde,<sup>185</sup> ce qui conduit cette fois à la formation du produit de type Enol-Ugi à partir des mêmes substrats !

Une autre variation que nous avons présentée précédemment pour la réaction de Ugi est également adaptée à la réaction de Passerini : il s'agit de l'introduction de l'acide hydrazoïque en tant que composant acide. Proposé par Passerini lui-même dès 1924, ce couplage conduisant à la formation de tétrazoles *via* une électrocyclisation finale a fait l'objet de nombreux développements jusqu'à aujourd'hui.<sup>186</sup> Différentes sources d'azide moins dangereuses que HN<sub>3</sub> ont démontré leur efficacité, telles que Al(N<sub>3</sub>)<sub>3</sub> ou TMSN<sub>3</sub>. L'une des dernières avancées, s'appuyant sur la sonication, permet de réaliser la réaction à température ambiante en seulement 2h avec d'excellents rendements sans catalyseur (Schéma 114).<sup>187</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>185</sup> Dai, W.-M.; Li, H. Tetrahedron, **2007**, 63, 12866.

<sup>&</sup>lt;sup>186</sup> (a) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1924**, *54*, 529-540. (b) Ugi, I., Meyr, R. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2229-2233. (c) McFarland, J.W. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2179-2181. (d) Müller, E. ; Zeeh, B. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1966**, *696*, 72-80. (e) Müller, E. ; Zeeh, B. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *715*, 47-51. (f) Nixey, T. ; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 6833-6835. (g) Yue, T. ; Wang, M. X. ; Wang, D.-X. ; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 9454-9457.

<sup>&</sup>lt;sup>187</sup> Chandgude, A. L.; Domling, A. *Green Chem.* **2016**, *18*, 3718–3721.



Schéma 114 – Réaction de Passerini-Tétrazole (PT-3CR)

De plus, certains acides forts minéraux peuvent participer au couplage de Passerini, tels que les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique et nitrique.<sup>188</sup> Lorsqu'ils sont introduits en quantité stœchiométrique, ils permettent de préparer des  $\alpha$ -hydroxycarboxamides avec d'excellents rendements. La dernière étape de la réaction est alors une tautomérie de l'imidate en amide primaire (Schéma 115). Notons que ces produits peuvent aussi être formés en présence d'acides carboxyliques au pK<sub>a</sub> particulièrement bas, par exemple l'acide trifluoroacétique.<sup>189</sup>



Schéma 115 – Introduction d'un acide fort minéral dans le couplage de Passerini

Cette synthèse d'α-hydroxycarboxamides peut également être réalisée en présence d'un acide de Lewis, introduit en quantité stœchiométrique ou catalytique. Il y a pléthore d'exemples dans la littérature,<sup>190</sup> mais nous nous limiterons ici à l'étude de l'utilisation du tétrachlorure de titane (TiCl<sub>4</sub>). Lorsque cet acide est ajouté en quantité stœchiométrique, on assiste à la formation de complexes stables de titane et de chlorure d'imidoyle.<sup>191</sup> Les analyses aux rayons X réalisées par le groupe de Rizzoli ont montré l'existence de complexes de titane hexacoordinés intermédiaires, impliquant un ligand L présent sur l'un des composants de

 <sup>&</sup>lt;sup>188</sup> (a) Hagedorn, I.; Eholzer, U. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 936-940. (b) Hagedorn, I.; Eholzer, U.; Winkelmann, H. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 647. (c) Otsuka, S.; Mori, K.; Yamagami, K. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4170-4174.
<sup>189</sup> Lumma, W. C. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3668–3671.

<sup>&</sup>lt;sup>190</sup> (a) Revue : Banfi, L.; Riva, R. *Organic Reactions*, **2005**, 1–140. (b) Exemple avec SiCl<sub>4</sub> : Denmark, S. E.; Fan, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9667–9676.

<sup>&</sup>lt;sup>191</sup> (a) Schiess, M.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1618. (b) Seebach, D.; Beck, A.K.; Schiess, M.; Widler; L.; Wonnacott, A. *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1807. (c) Seebach, D.; Adam, G.; Gees, T.; Schiess, M.; Weigand, W. Chem. Ber. **1988**, *121*, 507–517.

départ.<sup>192</sup> De l'hydrolyse de ces complexes résulte l' $\alpha$ -hydroxycarboxamide correspondant (Schéma 116).



Schéma 116 – Réaction de Passerini activée par le tétrachlorure de titane

# b) Variations autour du dérivé carbonylé

Les aldéhydes aliphatiques et aromatiques constituent d'excellents partenaires pour la réaction de Passerini. Les cétones peuvent également convenir, mais elles requièrent des temps de réaction prolongés. De plus, les cétones trop encombrées stériquement conduisent à l'échec du couplage, surtout si l'isonitrile est lui aussi fortement encombré.

D'autres électrophiles peuvent réagir avec un acide carboxylique et un isonitrile dans une réaction à 3 composants. Ainsi, si l'on substitue le dérivé carbonylé par un arylisocyanate, une variante de la réaction de Passerini conduit à la formation de *N*-alkyl ou *N*-aryl *N*-*N'*diacyloxyamides *via* un transfert d'acyle de l'oxygène du carboxylate vers l'azote de l'isocyanate de départ (Schéma 117).<sup>193</sup>



Schéma 117 – Réaction de Passerini avec un arylisocyanate

De manière très similaire, la réaction entre un cétène, un acide carboxylique et un isonitrile permet la synthèse de dioxoamides (Schéma 118).<sup>194</sup> Ici, le réarrangement consiste en un transfert d'acyle de l'oxygène du carboxylate vers le carbone trisubstitué du cétène.

<sup>&</sup>lt;sup>192</sup> (a) Carofiglio, T.; Floriani, C.; Chiesi-Villa, A.; Rizzoli, C. **1991**, *10*, 1659–1660. (b) Carofiglio, T.; Cozzi, P. G.; Floriani, C.; Chiesi-Villa, A.; Rizzoli, C. *Organometallics* **1993**, *12*, 2726–2736.

<sup>&</sup>lt;sup>193</sup> Neidlein, R. *Naturforsch* **1964**, *19*, 1159.

<sup>&</sup>lt;sup>194</sup> (a) Ugi, I. ; Rosendahl, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2233. (b) El Gomati, T. ; Ugi, I. *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 1603.



Schéma 118 – Réaction de Passerini avec un cétène

Enfin, le dérivé carbonylé peut être généré *in situ* à partir d'un autre substrat. Par exemple, l'ouverture d'un époxyde en présence d'un acide de Lewis suivie de la migration d'un hydrure permet de former un carbonyle pouvant ensuite participer à une réaction de Passerini (Schéma 119).<sup>195</sup>



Schéma 119 – Réaction de Passerini avec un époxyde

# c) Réactions intramoléculaires à partir de composés bifonctionnels

Une version intramoléculaire de la réaction de Passerini requiert la présence d'au moins 2 des 3 fonctions réactives sur une seule et même molécule. Par exemple, il est possible de placer l'isonitrile et l'acide carboxylique sur le même substrat. Ainsi, la réaction de l'acide 1-isocyanocyclohexanoïque et de l'acétone permet de former un imidate de type *spiro*.<sup>196</sup> Ici le réarrangement de type Mumm ne peut avoir lieu à cause de la géométrie de l'adduit. (Schéma 120).



Schéma 120 – Réaction de Passerini interrompue avec l'acide 1-isocyanocyclohexanoïque

<sup>&</sup>lt;sup>195</sup> (a) Kern, O. T.; Motherwell, W. B. *Chem. Commun.* **2003**, *44*, 2988–2989. (b) Kern, O. T.; Motherwell, W. B. *Chem. Commun.* **2005**, 1787–1790.

<sup>&</sup>lt;sup>196</sup> Marquarding, D. ; Gokel, G. ; Hoffmann, P. ; Ugi, I. in *Isonitrile Chemistry* ; Ugi, I., Ed. ; Academic Press : New York, **1971**, p. 133.

Des 3 combinaisons possibles, celle qui a été le plus étudiée implique des substrats bifonctionnels comportant à la fois la fonction carbonyle et la fonction acide carboxylique, ce qui permet la formation de lactones. La formation de phthalides à partir d'isonitriles et d'acide 2-formylbenzoïque a d'abord été décrite par Passerini (Schéma 121).<sup>197</sup>



Schéma 121 – Formation de phthalides par une réaction de Passerini intramoléculaire

50 ans plus tard, l'équipe de Falck appliquait cette réaction à la synthèse totale de l'hydrastine, un composé naturel de la famille des alcaloïdes pouvant alors être obtenu en seulement 4 étapes (Schéma 122).<sup>198</sup> Cette molécule peut être extraite de *Corydalis stricta*, une plante canadienne également surnommée « sceau d'or ». L'hydrastine est notamment utilisée dans le traitement de maladies de la peau telles que l'eczéma.<sup>199</sup>



Schéma 122 – Synthèse totale de l'hydrastine en utilisant une réaction de Passerini intramoléculaire

<sup>&</sup>lt;sup>197</sup> Passerini, M.; Ragni, G. *Gazz. Chim. Ital.* **1931**, *61*, 964–969.

<sup>&</sup>lt;sup>198</sup> Falck, J. R.; Manna, S. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 619–620.

<sup>&</sup>lt;sup>199</sup> Hoffmann, D. *Medical Herbalism: The Science and Practice of Herbal Medicine*, **2003**, Ed. Healing Arts Press, 672p.

Le groupe de Riguet a également proposé de former à la fois l'acide et l'aldéhyde de départ *in situ*.<sup>200</sup> Pour cela, il réalise une addition de Michael sur la 5-hydroxyfuran-2-(5*H*)-one rendue énantiosélective grâce à une catalyse par une amine cyclique chirale. La réaction de Passerini diastéréosélective qui s'ensuit permet de former des  $\gamma$ -lactones chirales de façon monotope.



Schéma 123 – Synthèse de  $\gamma$ -lactones chirales par une séquence Michael-Passerini

L'utilisation de composés bifonctionnels facilite le contrôle de la stéréosélectivité, puisque l'état de transition associé est stériquement contraint. Récemment, le groupe d'Orru en a tiré profit pour proposer une synthèse stéréosélective de composés bicycliques fonctionnalisés.<sup>201</sup> Ainsi, le couplage entre l'acide 2-(2-oxocyclohexyl)acétique et un isonitrile conduit à la formation diastéréosélective d'un adduit de Passerini, qui peut se réarranger en milieu acide dans un second temps (Schéma 124).



Schéma 124 – Synthèse d' $\alpha$ -hydroxy imides bicycliques via une réaction de Passerini intramoléculaire

Le groupe de Marcaccini a également employé astucieusement des composés bifonctionnels dans un couplage de Passerini : les acides 6-oxo-4-thiacarboxyliques.<sup>202</sup> Engagés dans une réaction avec un isonitrile, catalysée par la tributylamine, ils offrent une voie de synthèse diastéréosélective de 1,4-benzothioxépines tétracycliques (Schéma 125). En milieu

<sup>&</sup>lt;sup>200</sup> Bos, M.; Riguet, E. J. Org. Chem. **2014**, 79, 10881–10889.

<sup>&</sup>lt;sup>201</sup> Cioc, R. C.; Estévez, V.; van der Niet, D. J.; Vande Velde, C. M. L.; Turrini, N. G.; Hall, M.; Faber, K.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 1262–1271.

<sup>&</sup>lt;sup>202</sup> Marcaccini, S.; Miguel, D.; Torroba, T.; García-Valverde, M. J. Org. Chem. **2003**, 68, 3315–3318.

basique, l'adduit de Passerini formé se réarrange *via* une addition de l'amide sur la lactone pour former une oxazolidinone.



Schéma 125 – Synthèse de 1,4-benzothioxépines tétracycliques

Cet article s'inscrit dans une tendance de fond en chimie pharmaceutique. En effet, l'intérêt croissant pour les hétérocycles soufrés, identifiés comme des constituants majeurs de nombreuses molécules thérapeutiques,<sup>203</sup> se reflète dans le nombre important de recherches s'y rapportant. En 2011, 25% des médicaments prescrits aux Etats-Unis contenaient un atome de soufre. Les hétérocycles soufrés se retrouvent dans quelques-unes des 20 molécules les plus prescrites telles que le Plavix<sup>®</sup> (un antiagrégant plaquettaire utilisé pour la prévention des infarctus), le Seroquel<sup>®</sup>, le Zyprexa<sup>®</sup> (deux antipsychotiques utilisés pour traiter la schizophrénie), l'amoxicilline (célèbre antibiotique) ou encore l'Actos<sup>®</sup> (un antidiabétique).



Schéma 126 – Exemples de médicaments parmi les 20 plus prescrits aux Etats-Unis, contenant des hétérocycles soufrés

<sup>&</sup>lt;sup>203</sup> Ilardi, E. A.; Vitaku, E.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 2832–2842.

Pourquoi le soufre ? Le groupe de Tantillo a mené une étude sur l'influence des interactions intramoléculaires des doublets non liant du soufre.<sup>204</sup> Celles-ci joueraient un rôleclé dans le contrôle de la conformation de la molécule, donc dans les interactions possibles avec des protéines et dans le contrôle de fonctions biologiques. En effet, grâce à des calculs théoriques, Tantillo et son équipe ont montré que, dans de nombreux cas, des interactions intramoléculaires favorables entre les doublets non liants du soufre et les doublets non liants d'autres hétéroatomes présents dans la molécule, tels que l'oxygène ou l'azote, stabilisent certaines conformations. Les interactions substrat-protéine dépendent fortement de la géométrie du substrat, lui permettant ou non de s'insérer dans le site actif de la protéine. Il est donc essentiel de contrôler la conformation d'une molécule pour prévoir et comprendre son activité biologique. Ainsi, l'introduction d'un ou plusieurs atome(s) de soufre se révèle un outil utile dans la conception de médicaments.

Dans ce contexte, nous avons souhaité proposer une extension de la réaction de Passerini permettant de préparer des hétérocycles soufrés à partir de substrats très simples. Suivant la logique de substitution de l'un des composants de départ de la Passerini, nous avons étudié la modification du composé carbonylé : était-il possible de le remplacer par un composé thiocarbonylé ? L'étude que nous avons menée, avec le Dr Sudipta Ponra, nous a conduits à développer une synthèse divergente de 3-amino-4-sulfanyl isocoumarines et de thiophthalides à partir des mêmes réactifs de départ.

# III.2) Réaction de Thio-Passerini et synthèse divergente d'hétérocycles soufrés

## a) Objectif et stratégie

Nous avons décidé d'étudier l'introduction d'un thioaldéhyde dans le couplage de Passerini. Couplé avec un acide carboxylique et un isonitrile, nous espérions qu'il nous donnerait accès à des adduits de Passerini soufrés.



Schéma 127 – Notre idée : introduire un thioaldéhyde dans le couplage de Passerini

<sup>&</sup>lt;sup>204</sup> Hudson, B. M.; Nguyen, E.; Tantillo, D. J. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3975–3980.
En réalité, atteindre ce but n'était pas trivial, étant donné le manque de dérivés thiocarbonylés stables connus.<sup>205</sup> En effet, ceux-ci sont généralement instables à température ambiante ou en solution : ils ont tendance à s'oligomériser.<sup>206</sup>

Mais cette fonction thiocarbonyle peut être stabilisée par des interactions électroniques ou stériques. Notamment, elle est stabilisée par la présence en  $\alpha$  de cycles aromatiques permettant une délocalisation des électrons. Ainsi, la synthèse de la thiocétone stable<sup>207</sup> la plus simple, la thiobenzophénone, a été décrite dès 1931 à partir d'hydrogénosulfure de sodium et de dichlorodiphénylméthane (Schéma 128).<sup>208</sup>



Schéma 128 - Première synthèse de la thiobenzophénone

Le premier thioaldéhyde hétérocyclique stable, substitué par un pyrrole, a été préparé en 1960 par Woodward et son équipe en tant qu'intermédiaire dans leur synthèse totale de la chlorophylle *a* (Schéma 129).<sup>209</sup> Il est obtenu par addition de H<sub>2</sub>S sur le bromhydrate de l'aldéhyde correspondant.

<sup>&</sup>lt;sup>205</sup> Revues sur les dérivés thiocarbonylés : (a) Molina, M. T.; Tanez, M.; Mo, O.; Notario, R.; Abboud, J.-L. *The Thiocarbonyl Group*; **2010**; Vol. 2. (b) Schaumann, E. *Top. Curr. Chem.* **2007**, *274*, 1–34. (c) Metzner, P. *Synthesis*. **1992**, 1185–1199. (d) Metzner, P. *Trends Curr. Chem.* **1999**, *204*, 127–181. (e) Katritzky A. R. ; Meth-Cohn O. ; Rees C.W. ; Moody C.J. ; Comprehensive organic functional group transformations, **1995**, Pergamon, Oxford, pp331-348. (f) Bryce M. R. ; Becher J. ; Falt-Hansen, B. ; *Advances in Heterocyclic Chem*istry, **1992**, vol. *55*, pp1-13.

<sup>&</sup>lt;sup>206</sup> (a) Mayer, R.; Morgenstern, J.; Fabian, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1964**, *3*, 277–286. (b) Dans le cas de thiocétones énolisables, l'isomérisation en thioénol peut précéder la polymérisation : Lipscomb, R. D.; Sharkey, W. H. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1970**, *8*, 2187–2196.

 <sup>&</sup>lt;sup>207</sup> Cette stabilité est relative, puisque la thiobenzophénone peut se photoxyder dans l'air pour donner de la benzophénone et du soufre : il convient donc de la conserver dans le CO<sub>2</sub> et dans l'obscurité.
 <sup>208</sup> Staudinger, H. ; Freudenberg, H. Org. Synth. **1931**, *11*, 94.

<sup>&</sup>lt;sup>209</sup> (a) Woodward, R. B.; Ayer, W. A.; Beaton, J. M.; Bickelhaupt, F.; Bonnet, R.; Buchschacher, P.; Closs, G. L.; Dutler, H.; Hannah, J.; Volz, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3800–3802. (b) Série de thioaldéhydes hétérocycliques stables synthétisés selon le même procédé : McKenzie, S.; Reid, D. H. *Chem. Commun.* **1966**, No. 13, 401–402.



Schéma 129 – Première synthèse de thioaldéhyde stable

La présence de substituants à fort encombrement stérique contribue également à une meilleure stabilité des dérivés thiocarbonylés, pour des raisons cinétiques. Ainsi, il est possible d'isoler des thiocétones polycycliques telles que le thiocamphre, la thiofenchone, la thioestrone et l'adamantanethione (Schéma 130).<sup>206a,210</sup>



Schéma 130 – Exemples de thiocétones stables

Le plus souvent, les dérivés thiocarbonylés sont obtenus à partir de leurs homologues carbonylés via une réaction de thionation. Si les méthodes les plus anciennes impliquaient le sulfure d'hydrogène<sup>211</sup> ou des dérivés phosphorés tels que le pentasulfure de diphosphore P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>,<sup>212</sup> d'autres procédés plus efficaces et plus faciles à mettre en œuvre ont ensuite été développés. Notamment, les précurseurs d'ylure de dithiophosphine tels que le réactif de Lawesson permet de former des thiocétones via une réaction dont le mécanisme communément admis est proche de la réaction de Wittig (Schéma 131).<sup>213</sup> De nombreuses autres méthodes existantes, mais moins courantes, ne sont pas citées ici.<sup>214</sup>

<sup>212</sup> (a) Brillon, D. *Sulfur Rep.*, **1992**, *12*, 297. (b) Scheeren, J. W. ; Ooms P. H. J. ; Nivard R. J. F., Synthesis, **1973**, 149.
 <sup>213</sup> (a) Revue sur le réactif de Lawesson : Jesberger, M.; Davis, T. P.; Barner, L. *Synthesis (Stuttg)*. **2003**, *13*, 1929–1958. (b) Revue sur les méthodes de thionation : Brillon, D. *Sulfur Reports*, **1992**, *12*, 297-332.

<sup>&</sup>lt;sup>210</sup> (a) Falk, K. J.; Steer, R. P. *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 575–577. (b) Bailey, W. F.; Wiberg, K. B.; Bartelson, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2014**, No. 34, 4807–4809.

<sup>&</sup>lt;sup>211</sup> (a) Campaigne, E. ; Reid, W. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, *68*, 769-770. (b) Portoghese, P. S. ; Garzon-Aburbeh, A. ; Nagase, H. ; Lin, C.-E. ; Takemori, A. E. J. Med. Chem., **1991**, *34*, 1292-1296.

<sup>&</sup>lt;sup>214</sup> Revue sur les méthodes de synthèse de dérivés thiocarbonylés : McGregor, W. M.; Sherrington, D. C. *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *22*, 199–204.



Schéma 131 – Synthèse de thiocétone avec le réactif de Lawesson

Pour les dérivés thiocarbonylés les plus réactifs, l'idéal est de les préparer puis de les engager directement dans une seconde réaction dans le même pot. Etant donné qu'ils réagissent facilement en tant que diénophiles dans la réaction de Diels-Alder,<sup>215</sup> ils sont couramment piégés de cette façon.<sup>216</sup> Ainsi, la réaction d'ylures de phosphore avec du soufre élémentaire<sup>217</sup> ou des polysulfures cycliques<sup>218</sup> permet de former des thioaldéhydes et thiocétones pouvant être piégés *in situ* par un diène (Schéma 132).



Schéma 132 – Formation de composés thiocarbonylés à partir d'ylures de phosphore et piégeage par une réaction de Diels-Alder

Le groupe de Chatani a décrit, en 2008, l'insertion d'un isonitrile dans un dithioacétal ou un thioacétal conduisant à la formation de thioimidates.<sup>219</sup> La rupture de la liaison C-S est

 <sup>&</sup>lt;sup>215</sup> Vedejs, E.; Eberlein, T. H.; Mazur, D. J.; McClure, C. K.; Perry, D. A.; Ruggeri, R.; Schwartz, E.; Stults, J. S.; Varie, D. L.; Wittenberger, S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1556–1562.

<sup>&</sup>lt;sup>216</sup> Quelques exemples : (a) Capperucci, A.; Innocenti, A.; Scafato, P.; Spagnolo, P. *Chem. Lett.* **1995**, 147–148. (b) Innocenti, A. D.; Capperucci, A.; Scafato, P.; Mecca, T.; Reginato, G. **1999**, No. 11, 1739–1742. (c) Nugiel, D. A.; Abelman, M. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3554–3556.

<sup>&</sup>lt;sup>217</sup> Okuma, K. ; Komiya, Y. ; Ohta, H. *Chem. Lett.*, **1988**, 1145.

<sup>&</sup>lt;sup>218</sup> Sato, R.; Satoh, S. *Synthesis (Stuttg)*. **1991**, 785–786.

<sup>&</sup>lt;sup>219</sup> (a) Tobisu, M.; Ito, S.; Kitajima, A.; Chatani, N. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5223–5225. (b) Revue générale sur les réactions d'insertion d'isonitriles : Qiu, G.; Ding, Q.; Wu, J. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5257.

activée par un acide de Lewis : le tétrachlorure de titane ou le trichlorure de gallium (Schéma 133).<sup>220</sup> Dans le cas du thioacétal, aucune insertion n'est observée dans la liaison C-O.



Schéma 133 – Insertion d'un isonitrile dans un dithioacétal ou un thioacétal

Inspirés par ces résultats, nous avons conçu une stratégie originale basée sur l'insertion d'un isonitrile dans la liaison C-O d'un thioacétal en présence d'un acide de Lewis (Schéma 134). Nous avons sélectionné les 3-sulfanyl-phthalides comme substrats de départ. Nous avons imaginé que la présence du groupement carbonyle orienterait, à la différence de la réaction présentée ci-avant, la réaction d'insertion de l'isonitrile vers la liaison C-O. L'imidate obtenu pourrait alors évoluer en son tautomère : une isocoumarine. La mise au point de cette réaction constituerait alors une première étape vers le développement d'une réaction de Thio-Passerini.



Schéma 134 – Premier objectif : l'insertion d'un isonitrile dans la liaison C-O d'un thioacétal

### b) Etude de l'insertion d'un isonitrile dans un thiocarbénium : obtention des isocoumarines

Afin de tester notre hypothèse, nous avons d'abord préparé le 3-phénylsulfanylphthalide **III-1a** à partir de l'acide 2-formylbenzoïque **III-2a** et du benzènethiol **III-3a** en nous appuyant sur un protocole décrit par le groupe de Mal<sup>221</sup>, que nous avons légèrement modifié (Schéma 135).

<sup>&</sup>lt;sup>220</sup> Ce type d'activation avait déjà été décrite, pour une revue voir : Gröbel, B. T.; Seebach, D. Synthesis (Stuttg). **1977**, 357–402.

<sup>&</sup>lt;sup>221</sup> Mal, D.; Ray, S. Eur. J. Org. Chem. 2008, 17, 3014–3020.



Schéma 135 – Synthèse de 3-sulfanyl phthalides

Ayant préparé ce premier substrat, nous avons pu étudier la réaction d'insertion d'un isonitrile. Nous avons évalué divers acides de Lewis. Pour cela, le 3-phénylsulfanylphthalide **III-1a** a été mis en présence d'une quantité stœchiométrique de différents acides de Lewis et d'un léger excès (1.2 équivalent) de *tert*-butylisonitrile **III-4a** dans le dichlorométhane, à température ambiante (Tableau 1).

Parmi les nombreux acides de Lewis que nous avons testés, seulement deux d'entre eux ont permis d'obtenir le produit désiré, sous la forme du tautomère thio-isochroménone **III-5aa**. Comme observé par le groupe de Chatani, les meilleurs rendements ont été atteints en utilisant TiCl<sub>4</sub> (Tableau 1, entrées 14 à 23). Cependant, contrairement aux résultats de Chatani, GaCl<sub>3</sub> n'a pas permis d'obtenir le produit d'insertion (Tableau 1, entrées 2 et 3).

D'autres solvants ont été testés mais aucun n'a permis d'obtenir de meilleurs résultats que le dichlorométhane, dans lequel l'utilisation de TiCl<sub>4</sub> a conduit à la formation du produit désiré **III-5aa** avec un très bon rendement de 76% (Tableau 1, entrée 14). Toutes les tentatives pour effectuer la réaction avec des quantités catalytiques d'acide de Lewis ont donné des rendements plus faibles, même après un chauffage prolongé du milieu réactionnel (Tableau 1, entrées 15 et 23). De la même manière, un excès de TiCl<sub>4</sub> s'est également montré délétère (Tableau 1, entrée 16).



Entrée	Solvant	Acide de Lewis	Quantité	Durée (h)	Rendement <sup>222</sup> (%)
1	$CH_2CI_2$	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	1 équiv	2	0
2	$CH_2CI_2$	GaCl₃	1 équiv	2	0
3	Toluène	GaCl₃	1 équiv	2	0
4	$CH_2CI_2$	In(OTf) <sub>3</sub>	1 équiv	2	0
5	$CH_2CI_2$	La(OTf)₃	1 équiv	2	0
6	$CH_2CI_2$	Cu(OTf) <sub>2</sub>	1 équiv	2	0
7	$CH_2CI_2$	Zn(OTf) <sub>2</sub>	1 équiv	2	0
8	$CH_2CI_2$	TfOH	1 équiv	2	0
9	$CH_2CI_2$	AICI <sub>3</sub>	1 équiv	2	13
10	$CH_2CI_2$	FeCl₃	1 équiv	2	0
11	$CH_2CI_2$	BiCl <sub>3</sub>	1 équiv	2	0
12	$CH_2CI_2$	Ti(O <i>i</i> -Pr) <sub>4</sub>	1 équiv	2	0
13	$CH_2CI_2$	TiCl(O <i>i</i> -Pr)₃	1 équiv	2	0
14	$CH_2Cl_2$	TiCl₄	1 équiv	1	76
15	$CH_2CI_2$	TiCl <sub>4</sub>	0,2 équiv	1	0
16	$CH_2CI_2$	TiCl <sub>4</sub>	1,5 équiv	1	34
17	CHCl₃	TiCl <sub>4</sub>	1 équiv	1	16
18	1,2-DCE	TiCl <sub>4</sub>	1 équiv	1	41
19	Et <sub>2</sub> O	TiCl <sub>4</sub>	1 équiv	1	18
20	THF	TiCl <sub>4</sub>	1 équiv	1	0
21	CH₃CN	TiCl <sub>4</sub>	1 équiv	1	0
22	Toluène	TiCl <sub>4</sub>	1 équiv	1	39
23	Toluène <sup>223</sup>	TiCl <sub>4</sub>	0,3 équiv	24	43

Tableau 1 - Optimisation des conditions de l'insertion de l'isonitrile

<sup>&</sup>lt;sup>222</sup> Les rendements ont été déterminés par RMN <sup>1</sup>H à partir du brut réactionnel, sauf pour l'entrée 14 où il s'agit du rendement obtenu après purification sur colonne.

<sup>&</sup>lt;sup>223</sup> La réaction a été réalisée à reflux, avec le CyNC à la place du <sup>t</sup>BuNC (point d'ébullition de 91°C)

Ayant optimisé les paramètres de la réaction, nous en avons étudié l'étendue et les limitations. Pour cela, nous avons fait réagir le 3-phénylsulfanyl-phthalide **III-1a** avec un panel d'isonitriles **III-4b-h** (1,2 équiv) et TiCl<sub>4</sub> (1 équiv) dans le dichlorométhane à température ambiante (Schéma 136). A notre grande satisfaction, les isocoumarines **III-5ab-ah** ont été obtenues avec des rendements bons à excellents, indépendamment de la nature aliphatique ou aromatique de l'isonitrile engagé dans la transformation. Ainsi, les isonitriles à chaîne alkyle **III-4b-e** ont permis d'obtenir les isocoumarines désirées **III-5ab-ae** avec un rendement allant jusqu'à 94%. Les isonitriles aromatiques **III-4f** et **III-4g** ont conduit aux produits **III-5af** et **III-5ag** avec des rendements respectifs de 86% et 79%. Probablement à cause d'un phénomène de polymérisation, le 2-méthoxyphénylisonitrile **III-4h**, riche en électrons, a conduit à un rendement faible de 14% pour le composé **III-5ah**.



Schéma 136 – Insertion de divers isonitriles sur le 3-phénylsulfanyl-phthalide

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'impact du substituant de l'atome de soufre sur l'efficacité de l'insertion. Nous avons donc préparé divers 3-sulfanylphthalides III-1a-s, III-1a', III-1I'', toujours avec la même méthode,<sup>221</sup> qui s'est avérée très robuste (Schéma 137). Elle nous a permis d'obtenir les composés désirés avec des rendements bons à excellents (de 42 à 98%), excepté le dérivé 1-naphthyl-substitué III-1k (18%), qui présentait probablement un encombrement stérique trop important. Différents thiols aliphatiques III-3m-s ont pu être engagés, qu'ils soient substitués par une longue chaine primaire comme le dodécanethiol **III-3m** ou au contraire par un groupement très ramifié comme le *tert*-butanethiol **III-3p**. De nombreux thiols aromatiques **III-3a-I** ont également pu être employés dans cette réaction, qu'ils soient enrichis par des groupements tels que le méthoxy **III-3c**, **III-3j**, ou appauvris par la présence d'halogènes **III-3e-h**. Enfin, la substitution du thiophthalide par un groupement R<sup>1</sup> n'a pas gêné la réaction des acides de départ **III-2b** et **III-2c**. Nous avons ainsi pu synthétiser des produits de départ variés pour étudier le domaine d'application de la réaction.



Schéma 137 – Préparation d'une grande variété de 3-sulfanyl phthalides

D'abord, les 3-sulfanyl-phthalides substitués par un groupement aromatique III-1b-l, III-1a' et III-1I'' ont été soumis à l'insertion du cyclohexylisonitrile 4b (Schéma 138). Les isocoumarines attendues III-5bb-lb, III-5a'b, III-5l''b ont été isolées avec des rendements bons à excellents (55 à 93%). Les substituants portés par le groupe aromatique influencent très peu l'efficacité de la transformation : les substrats comportant des substituants électro-donneurs tels que le méthoxy ou un alkyle (composés III-5bb-db, III-5ib-jb) ont conduit à des rendements similaires à ceux comportant des substituants électro-attracteurs tels que des halogènes (composés **III-5eb-hb**). La position *ortho, meta* ou *para* du substituant semble n'avoir aucun effet notable sur la transformation, comme le montrent les rendements obtenus pour les produits **III-5fb-hb**.



Schéma 138 – Insertion du cyclohexylisonitrile sur divers 3-arylsulfanyl-phthalides

Enfin, nous avons étudié les 3-sulfanyl-phthalides substitués par un groupement alkyle III-1m-n. En fonction de la nature du thiol de départ, différents résultats ont été observés. Les thiols primaires aux longues chaînes aliphatiques ont conduit aux isocoumarines désirées avec de bons rendements III-5ma-mb, III-5nb (50 à 93%) (Schéma 139). Dans le cas du *tert*butylisonitrile III-4a couplé avec le 3-dodécylsulfanyl-phthalide III-1m, la déprotection partielle de l'isocoumarine III-5ma a également été observée et nous avons pu isoler le produit III-5ma' (R<sup>2</sup>=H) avec un rendement de 12%.



Schéma 139 - Insertion du cyclohexylisonitrile sur des 3-alkylsulfanyl-phthalides issus de thiols primaires

Lors de la réaction d'insertion du cyclohexylisonitrile **III-4b** sur le 3-cyclohexylsulfanylphthalide **III-1o**, nous avons non seulement isolé l'isocoumarine attendue **III-5ob** (68%), mais également une quantité substantielle (32%) de N-cyclohexyl-3-oxo-1,3dihydrobenzo[c]thiophene-1-carboxamide **III-6b** (Schéma 140).



Schéma 140- Insertion du cyclohexylisonitrile sur le 3-cyclohexylsulfanyl-phthalide

Quel mécanisme réactionnel pourrait expliquer ces résultats ?

## c) Mécanisme de la réaction

Un tel réarrangement a déjà été décrit dans la littérature, pour le couplage de Ugi.<sup>224</sup> Lorsque l'on fait réagir l'acide 2-formylbenzoïque avec un isonitrile et une aniline, il est possible d'isoler l'isocoumarine issue de l'addition de l'isonitrile sur l'imine intermédiaire. En présence de traces d'acide (ou spontanément dans certains cas), cette isocoumarine se réarrange pour donner une amino-isochroménone (Schéma 141).



Schéma 141 - Réaction de Ugi intramoléculaire conduisant à la formation de phthalides

Une version asymétrique de cette réaction a récemment été proposée par le groupe de Zhu.<sup>225</sup> L'énantiosélectivité est assurée par la catalyse par un acide phosphorique chiral (Schéma 142).



Schéma 142 – Réaction de Ugi intramoléculaire asymétrique catalysée par un acide phosphorique chiral

Notons qu'une version à deux composants avait été préalablement étudiée : le produit attendu a également pu être préparé à partir d'un 3-aminophthalide et d'un isonitrile placés dans les mêmes conditions.

<sup>&</sup>lt;sup>224</sup> Faggi, C.; García-Valverde, M.; Marcaccini, S.; Menchi, G. Org. Lett. **2010**, *12*, 788–791.

<sup>&</sup>lt;sup>225</sup> Zhang, Y.; Ao, Y. F.; Huang, Z. T.; Wang, D. X.; Wang, M. X.; Zhu, J. Angew. Chem. Int. Ed. **2016**, 55, 5282–5285.



Schéma 143 – Réaction réalisée à partir d'un 3-aminophthalide

Ayant vérifié qu'il était possible d'obtenir l'isoindoline finale en partant de l'isocoumarine intermédiaire, placée dans les conditions de la réaction, le groupe de Zhu a proposé un mécanisme pour la transformation (Schéma 144). La condensation d'une amine sur l'acide 2-formylbenzoïque, ou l'ouverture du 3-aminophthalide, conduisent à un iminium prompt à subir une addition nucléophile de l'isonitrile. Le nitrilium obtenu est piégé par le carboxylate pour donner une imine. Celle-ci peut évoluer vers l'isoindoline finale *via* un réarrangement de type Mumm, ou s'isomériser en isocoumarine. D'après les auteurs de la publication, cette tautomérie aurait effectivement lieu, mais l'énantiosélectivité de la réaction serait préservée grâce à un dédoublement cinétique dynamique : en présence du catalyseur chiral, la formation de l'un des énantiomères est favorisée cinétiquement.



Schéma 144 – Mécanisme proposé pour la réaction de Ugi intramoléculaire asymétrique catalysée par un acide phosphorique chiral (le rôle du catalyseur n'est pas explicité afin de faciliter la lecture)

De la même façon, dans notre cas, la 3-amino-4-sulfanyl-isocoumarine, ou au moins son précurseur, pourrait constituer un intermédiaire menant ensuite au thiophthalide. Afin de valider cette hypothèse, nous avons étudié le passage de l'une à l'autre (Schéma 145). Ainsi, l'isocoumarine **III-5ob** a d'abord été traitée avec 0,6 équivalent d'acide triflique, sans mener au produit réarrangé **III-6b**. En revanche, agitée avec une quantité stœchiométrique de TiCl<sub>4</sub> à température ambiante pendant une journée, l'isocoumarine **III-5ob** a évolué vers le thiophthalide **III-6b** avec un rendement de 91%.



Schéma 145 – Réarrangement de l'isocoumarine III-50b en thiophthalide III-6b

Ces résultats expérimentaux ont confirmé que l'implication d'une fragmentation suivie d'un réarrangement de Mumm était envisageable. En effet, dans le cas d'un thiol secondaire comme le cyclohexanethiol **III-30**, la S-déprotection *in situ* de l'isocoumarine **III-50b** accompagnée de la formation d'un carbocation semble possible. Elle serait suivie d'un transfert d'acyle en [1,5], qui conduit à l'obtention du thiophthalide observé **III-6b**. Ainsi, nous avons pu proposer un mécanisme plausible expliquant la synthèse des isocoumarines et des thiophthalides (Schéma 146).



Schéma 146 - Mécanisme plausible

Tout comme d'autres acides de Lewis activent le couplage de Passerini classique, le phthalide III-1 est peut-être activé par TiCl<sub>4</sub> pour former un thiocarbénium intermédiaire III-A.

Celui-ci est alors suffisamment électrophile pour être attaqué par l'isonitrile. Le nitrilium résultant **III-B** est ensuite piégé de manière intramoléculaire par le groupement carboxylate, ce qui conduit à l'oxycarbénium **III-C**. Un équilibre tautomérique engendre vraisemblablement le pyrylium **III-D**, dont la relative stabilité pourrait expliquer la nécessité d'utiliser une quantité stœchiométrique de TiCl<sub>4</sub>. Ce pyrylium est vraisemblablement responsable de la couleur bleuvert foncé du mélange réactionnel observée, qui disparaît lors de l'hydrolyse. Selon le thiol de départ utilisé, on observe la formation des 3-amino-4-thio-isochromen-1-ones **III-5**, ou sous réserve d'une quantité suffisante de TiCl<sub>4</sub> dans le milieu et en utilisant un thiol adéquat, la déalkylation du thiol suivie d'un transfert d'acyle [1,5] de l'oxygène vers le soufre entrainant la formation des thiophthalides **III-6**.

Nous avons réitéré l'expérience avec un autre thiol aliphatique *a priori* encore plus favorable que le cyclohexanethiol à une déprotection : le *tert*-butanethiol **III-1p**. En effet, le carbocation correspondant, tertiaire, est plus stable que le cation cyclohexyle. Comme attendu, le thiophthalide **III-6b** est le produit majoritaire, obtenu avec un rendement de 70% (Schéma 147). La conversion n'est cependant pas complète avec un équivalent de TiCl<sub>4</sub>.



Schéma 147 - Obtention d'un thiophthalide à partir du tert-butanethiol

### d) Optimisation des conditions d'obtention des thiophthalides

Afin d'optimiser cette réaction de thio-Passerini et d'exploiter la capacité du TiCl<sub>4</sub> à activer à la fois l'étape d'insertion de l'isonitrile et le réarrangement des isocoumarines, nous avons testé différents groupements protecteurs de l'atome de soufre pour la préparation directe du thiophthalide III-6b. Pour cela, les 3-sulfanyl-phthalides III-1m-r et le cyclohexylisonitrile III-4b ont été mis en présence de 2 équivalents de TiCl<sub>4</sub> dans le dichlorométhane à température ambiante (Tableau 2). Au bout de 2h, le milieu réactionnel a été neutralisé et les rendements ont été mesurés après purification. Comme nous pouvions nous y attendre, l'efficacité globale de cette transformation repose sur la capacité du groupement S-protecteur à stabiliser la charge positive résultant de la rupture de la liaison

carbone-soufre. Alors que le phthalide III-1m, qui porte une chaine alkyle linéaire, n'a pas conduit à la formation de III-6b, son homologue substitué par un groupement cyclohexyle III-1o a conduit à une formation seulement partielle du thiophthalide désiré III-6b (31% de rendement). Au contraire, les phthalides substitués par des groupements *para*méthoxybenzyle III-1r, benzyle III-1q ou *tert*-butyle III-1p ont respectivement donné des rendements de 65%, 82% et 76%. Dans le cas du *para*-méthoxybenzylsulfanyl-phthalide III-1r, la formation incomplète du phthalide III-6b s'est accompagnée de celle du composé III-6b' avec un rendement de 24%. Etant donné que le benzyl mercaptan III-1q a conduit à une conversion incomplète, nous avons choisi le 3-*tert*-butylsulfanyl-phthalide III-1p pour poursuivre cette étude.



<sup>&</sup>lt;sup>226</sup> Rendements obtenus après purification sur colonne.



Tableau 2– Optimisation des conditions pour la réaction de Thio-Passerini

Cette préparation directe de thiophthalides **III-6** à partir du S-(tert-butyl)-phthalide **III-1p** a ensuite été efficacement étendue à l'utilisation d'une grande variété d'isonitriles. En effet, indépendamment de la nature aliphatique ou aromatique de l'isonitrile impliqué, les thiophthalides attendus ont été obtenus avec des rendements satisfaisants (Schéma 148). Notons que cette méthode autorise également la fonctionnalisation de la partie aromatique du phthalide de départ, puisque les composés **III-1p'** et **III-1p''** ont permis, de la même façon, d'obtenir les thiophthalides désirés **III-6b'** et **III-6b''** avec de bons rendements, de respectivement 74% et 80%.



Schéma 148 – Domaine d'application de la réaction de Thio-Passerini

# e) Versions monotopes de la transformation

Pour repousser les limites de ce procédé de Thio-Passerini, nous avons envisagé le développement d'une réaction monotope permettant de préparer les deux types d'hétérocycles soufrés, à partir de l'acide 2-formylbenzoïque III-2, du thiol III-3 et de l'isonitrile III-4. Malheureusement, nous n'avons pas pu obtenir de réaction en mélangeant directement tous ces réactifs. Toutes nos tentatives de réaction multicomposant ont échoué, cependant nous avons pu développer un procédé monotope en deux étapes.

Nous avons ainsi mis au point une méthode séquentielle pour la préparation des 4amino-3-sulfanyl isocoumarines **III-5** à partir d'acide 2-formylbenzoïque **III-2**, sans nécessité d'isoler le sulfanyl-phthalide intermédiaire. En effet, nous avons montré que le 3-sulfanylphthalide de départ **III-1** pouvait être facilement généré *in situ*, dans le dichlorométhane à température ambiante, en mélangeant l'acide 2-formylbenzoïque **III-2** (1.1 équivalent) avec un thiol **3** (1 équivalent) en présence de TiCl<sub>4</sub> (0.2 équivalent) et de tamis moléculaire 4Å (Schéma 149). Après une heure de réaction, un léger excès d'isonitrile **III-4** est ajouté au mélange réactionnel ainsi qu'un équivalent de TiCl<sub>4</sub>. Dans ces conditions, les isocoumarines **III-5** ont été isolées avec de bons rendements (34-73%).



Schéma 149 – Synthèse monotope d'isocoumarines à partir d'acide 2-formylbenzoïque

De la même façon, nous avons mis au point une préparation efficace des thiophthalides III-4 par une réaction séquentielle monotope. La préformation *in situ* du 3-sulfanyl-phthalide suivie de la cascade insertion de l'isonitrile/réarrangement conduit à la formation des thiophthalides désirés avec de très bons rendements (Schéma 150).



Schéma 150 - Synthèse monotope de thiophthalides à partir d'acide 2-formylbenzoïque

## f) Conclusion : utilité de ces réactions et propriétés des produits obtenus

Les isocoumarines, qu'elles soient synthétiques ou naturelles, présentent une large gamme d'activités biologiques, notamment antibiotiques, anticancéreuses et anti-VIH. Depuis plus de 50 ans, elles sont au centre de nombreux programmes de recherche en chimie organique et en chimie pharmaceutique.<sup>227</sup> Au sein de cette famille de molécules, certaines isocoumarines 3,4-disubstituées ont montré un potentiel thérapeutique, telles que l'oospsolactone, la polygonolide, et le céphalosol, ayant respectivement des propriétés antifongiques, anti-inflammatoires et antibiotiques (Schéma 151).<sup>228</sup> En particulier, certains dérivés 4-chloro-substitués sont de puissant inhibiteurs de protéase, permettant de traiter la maladie d'Alzheimer et plusieurs 3-amino-4-aryl isocoumarines présentent des activités anticholestérol et anti-artériosclérotiques encourageantes.<sup>229</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>227</sup> Revues sur les isocoumarines : (a) Barry, R. D. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 229–260. (b) Hill, R. A. in *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, ed. W. Herz, SpringerVerlag, New York, **1986**, *49*, 1. (c) Pochet, L.; Frederick, R.; Masereel, B. *Curr. Pharm. Des.* **2004**, *10*, 3781-3796. (d) Pal, S.; Chatare, V.; Pal, M. *Curr.Org. Chem.* **2011**, *15*, 782–800. (e) Saeed, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *116*, 290-317. (f) Ashraf, Z. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 149–151. (g) Hussain, H.; Green, I. R. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2017**, *11*, 1267–1275.

<sup>&</sup>lt;sup>228</sup> (a) Nozawa, K.; Yamada, M.; Tsuda, Y.; Kawai, K.; Nakajima, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 2689-2691. (b)
Furuta, T.; Fukuyama, Y.; Asakawa, Y. *Phytochemistry* **1986**, *25*, 517-520. (c) Yadav, P.; Purohit, N. V. *J. Chem. Sci.* **2013**, *125*, 165-173. (d) Purohit, N.; Yadav, P. *Indian J. Pharm. Sci.* **2011**, *73*, 171-178.

 <sup>&</sup>lt;sup>229</sup> (a) Natsugari, H.; Tawada, H.; Ikeda, H. *Eur. Pat. Appl.* **1992**, EP0481383A1. (b) Kerrigan, J. E.; Oleksyszyn, J.;
 Kam, C. M.; Selzler, J.; Powers, J. C. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 544-552. (c) Heynekamp, J. J.; Hunsaker, L. A.; Vander



Schéma 151 – Quelques isocoumarines 3,4-disubstituées et leurs activités biologiques

Par conséquent, le développement de nouvelles voies de synthèse d'isocoumarines 3,4disubstituées est devenu un domaine de recherche très actif.<sup>230</sup> La plupart des réactions décrites dans la littérature s'appuie sur l'utilisation d'alcynes : *via* des réactions inter- ou intramoléculaires catalysées par des métaux de transition<sup>231</sup> ou des réactions d'annélation électrophile<sup>232</sup> (Schéma 152). Néanmoins, peu de méthodes permettent l'introduction régiosélective d'hétéroatomes en position 3 et/ou en position 4.

Jagt, T. A.; Royer, R. E.; Deck, L. M.; Vander Jagt, D. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5285-5294. (d) Child, M. A.; Hall, C. I.; Beck, J. R.; Ofori, L. O.; Albrow, V. E.; Garland, M.; Bowyer, P. W.; Bradley, P. J.; Powers, J. C.; Boothroyd, J. C.; Weerapana, E.; Bogyo, M. *Nat. Chem. Biol.* **2013**, *9*, 651-656. (e) Peuchmaur, M.; Lacour, M. A.; Sévalle, J.; Lisowski, V.; Touati-Jallabe, Y.; Rodier, F.; Martinez, J.; Checler, F.; Hernandez, J. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 1018-1029.

<sup>&</sup>lt;sup>230</sup> Quelques exemples récents originaux : (a) Chen, B.; Ma, S. *Org. Lett.* 2013, *15*, 3884–3887. (b) Li, X. G.; Sun, M.; Liu, K.; Jin, Q.; Liu, P. N. *Chem. Commun.* 2015, *51*, 2380–2383. (c) Panda, N.; Mishra, P.; Mattan, I. *J. Org. Chem.* 2016, *81*, 1047–1056.

<sup>&</sup>lt;sup>231</sup> Quelques exemples récents : (a) Chinnagolla, R. K.; Jeganmohan, M. *Chem. Commun.* 2012, *48*, 2030–2032. (b)
Liu, H.; Yang, Y.; Wu, J.; Wang, X. N.; Chang, J. *Chem. Commun.* 2016, *52*, 6801–6804. (c) Prakash, R.; Shekarrao,
K.; Gogoi, S.; Boruah, R. C. *Chem. Commun.* 2015, *51*, 9972–9974. (d) Zhang, J.; Han, X.; Lu, X. *J. Org. Chem.* 2016, *81*, 3423–3429. (e) Warratz, S.; Kornhaaß, C.; Cajaraville, A.; Niepötter, B.; Stalke, D.; Ackermann, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, *54*, 5513–5517.

<sup>&</sup>lt;sup>232</sup> Quelques exemples récents : (a) Li, Z.; Hong, J.; Weng, L.; Zhou, X. *Tetrahedron* 2012, *68*, 1552–1559. (b) Faizi,
D. J.; Issaian, A.; Davis, A. J.; Blum, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2016, *138*, 2126–2129. (c) Verma, A. K.; Rustagi, V.;
Aggarwal, T.; Singh, A. P. *J. Org. Chem.* 2010, *75*, 7691–7703. (d) Peuchmaur, M.; Lisowski, V.; Gandreuil, C.;
Maillard, L. T.; Martinez, J.; Hernandez, J. F. *J. Org. Chem.* 2009, *74*, 4158–4165.



Schéma 152 – Voies de synthèse d'isocoumarines les plus décrites

Aujourd'hui, les stratégies les plus prometteuses impliquent des réactions d'insertion d'isonitrile. Dans la lignée des travaux de Marcaccini que nous avons vus dans première partie,<sup>224</sup> le groupe de Soleimani a proposé de remplacer l'amine partenaire de couplage de Ugi par le malononitrile pour réaliser une synthèse régiosélective de 3,4-pyrazolo-isocoumarines (Schéma 153).<sup>233</sup>



Schéma 153 – Synthèse régiosélective de 3,4-pyrazolo-isocoumarines

Cependant, les 3-amino-4-sulfanylisocoumarines restaient, avant nos travaux, des structures très peu décrites et très peu étudiées à notre connaissance. En effet, la seule voie de synthèse connue pour ce motif conduit à des lactones tricycliques, à partir de diméthyl  $\alpha$ -bromohomophthalate et d'un thioamide (Schéma 154).<sup>234</sup> Ces composés fortement conjugués présentent des propriétés de fluorescence, en solution comme à l'état solide. Cette dernière propriété est particulièrement intéressante pour des applications dans les dispositifs électroluminescents organiques (OLEDs), les lasers à colorant, et potentiellement dans la construction de dispositifs optoélectroniques.<sup>235</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>233</sup> Soleimani, E.; Zainali, M. J. Org. Chem. **2011**, 76, 10306–10311.

<sup>&</sup>lt;sup>234</sup> Calderón Ortiz, L. K.; Würfel, H.; Täuscher, E.; Wei, D.; Birckner, E.; Görls, H.; Beckert, R. *Synthesis*, **2014**, *46*, 126–134.

<sup>&</sup>lt;sup>235</sup> (a) Dong, B.; Wang, M.; Xu, C.; Feng, Q.; Wang, Y. *Cryst. Growth Des.* **2012**, 12, 5986-5993.



Schéma 154 – Synthèse de 3-amino-4-sulfanylisocoumarines tricycliques

Ayant remarqué que les 3-amino-4-sulfanylisocoumarines que nous avons synthétisées se présentaient sous la forme de cristaux de couleur jaune très intense (Schéma 155), nous en avons également étudié les propriétés de fluorescence.



Schéma 155 – Photos du composé **III-51"b** respectivement à l'état solide, en solution dans le dichlorométhane, et sous irradiation UV (254 nm)

Pour cela, nous avons préparé des solutions d'isocoumarine dans l'acétonitrile (30  $\mu$ M) et avons mesuré leurs intensités de fluorescence (

Schéma 156). Un substrat très simple comme **III-5aa** présente une faible intensité de fluorescence en comparaison de composés substitués et plus riches en électrons comme **III-5a'b** et **III-51''b**. En effet, l'introduction de substituants conduit à une intensité de fluorescence décuplée ainsi qu'un léger effet de déplacement bathochrome (on mesure une longueur d'onde d'émission maximale de 506 nm pour **III-3aa** contre 520 nm pour **III-31''b**).

<sup>(</sup>b) Park, S. Y.; Ebihara, M.; Kubota, Y.; Funabiki, K.; Masaki, K.; Matsui, M. *Dyes Pigments*, **2009**, *82*, 258-267. (c) Matsui, M.; Fukushima, M.; Kubota, Y.; Funabiki, K.; Shiro, M. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1931-1935. (d) Gupta, R.; Thomas, R.; Kulkarni, G. J. Mater. Chem. **2012**, *22*, 19139-19145.



Schéma 156 – Spectres de fluorescence de solutions à 30  $\mu$ M des composés III-5aa ( $\lambda_{ex}$  = 384 nm), III-5a'b ( $\lambda_{ex}$  = 391 nm) et III-5I"b ( $\lambda_{ex}$  = 406 nm).

Comparés aux isocoumarines, les thiophthalides ont attiré beaucoup moins d'attention, bien qu'ils aient été découverts il y a plus d'un siècle.<sup>236</sup> Les 1,3-dihydro-benzo[*c*]thiophènes comme leur analogues carbonylés, les thiophthalides, représentent une famille d'hétérocycles soufrés relativement peu étudiés en chimie médicinale. Pourtant, le talsupram (Lu 5-003), l'une des molécules les plus étudiées parmi les dérivés du benzo[*c*]thiophène, a été identifié comme un inhibiteur très puissant de recapture de la norépinéphrine.<sup>237</sup> Il constitue donc un antidépresseur très efficace. De plus, d'autres 1,3-dihydro-benzo[*c*]thiophènes ont également montré des activités psychotropes intéressantes, notamment les dérivés de la 3-méthyl-*3H-spiro*[benzo[*c*]thiophène-1,4'-pipéridine].<sup>238</sup> Les thiophthalides, de leur côté, sont également des cibles intéressantes, sachant que certains de ces composés possèdent des propriétés antithrombotiques, anticonvulsives, et analgésiques.<sup>239</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>236</sup> Arnold, R.; Hermann, H. Ber. Dtsch. Chem. Ges. **1912**, 44, 3027–3240.

<sup>&</sup>lt;sup>237</sup> (a) Carlsson, A.; Fuxe, K.; Hamberger, B.; Malmfors, T. *Br. J. Pharmacol.* **1969**, *36*, 18–28. (b) Lingjaerde, O. *Psychopharmacologia* **1970**, *17*, 94–99. (c) Atrens, D. M.; Ungerstedt, U.; Ljungberg, T. *Psychopharmacol.* **1977**, *52*, 177–180. (d) Maxwell, R. A.; Ferris, R. M.; Woodward, E. C.; Tang, F. L.; Eckhardt, S. B. *Mol. Pharmacol.* **1980**, *17*, 321–327. (e) Sinden, J. D.; Atrens, D. M. *Eur. J. Pharmacol.* **1983**, *86*, 237–246. (f) McConathy, J.; Owens, M. J.; Kilts, C. D.; Malveaux, E. J.; Camp, V. M.; Votaw, J. R.; Nemeroff, C. B.; Goodman, M. M. *Nucl. Med. Biol.* **2004**, *31*, 705–718.

<sup>&</sup>lt;sup>238</sup> (a) Petersen, P. V.; Lassenl, N.; Ammitzbelll, T.; Nielsen, I. M.; Nymarkz, M.; Pedersen, V.; Franck, K. F. *Acta pharmacol. toxicol.* **1970**, *28*, 241–248. (b) Ong, H. H.; Profitt, J. A.; Anderson, V. B. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 74–79. (c) Moltzen, E. K.; Smith, G. P.; Krog-Jensen, C.; Bogeso, K. P. U.S. Patent, US2003181445 (A1), **2003**. (d) Nishi, T.; Ishibashi, K.; Nakajima, K.; Fukazawa, T.; Kurata, H.; Yamaguchi, T.; Ito, K. U.S. Patent, US6159967, **2000**.

 <sup>&</sup>lt;sup>239</sup> (a) Wu, J.; Ling, J.; Wang, X.; Li, T.; Liu, J.; Lai, Y.; Ji, H.; Peng, S.; Tian, J.; Zhang, Y. *J. Med. Chem.* 2012, 55, 7173–7181. (b) Langlois, M.; Bucher, B.; Mocquet, G.; Royer, J. Fr. Patent, FR2548186-A1, 1985. (c) Jian, Y.; Ji, J.; Huang, Z.; Gao, Y.; Sheng, X.; Yin, W.; Zhang, D.; Ji, H.; Zhang, Y. *RSC Adv.* 2016, *6*, 36888–36897.



Schéma 157 - Quelques dérivés du benzo[c]thiophène et leurs activités biologiques

Ces composés sont le plus souvent synthétisés par des procédés multi-étapes<sup>240</sup> ou par addition nucléophile sur l'anhydride thiophthalique (Schéma 158).<sup>239a,241</sup> Une autre voie de synthèse plus originale implique une carbonylation radicalaire.<sup>242</sup> Mais globalement, le nombre restreint de méthodes simples disponibles pour la préparation de ces molécules a freiné leur utilisation en chimie médicinale. Ainsi, pour pouvoir mieux évaluer le potentiel pharmacologique de cette espèce chimique quelque peu négligée jusqu'ici, le développement de nouvelles méthodes de synthèse était nécessaire.

#### Addition d'un nucléophile sur l'anhydride thiophthalique



Schéma 158 – Exemples de méthodes connues pour la préparation de thiophthalides

Pour conclure, nous avons développé une méthode très simple pour la synthèse divergente, à partir de réactifs très faciles d'accès, de deux types d'hétérocycles soufrés : les thiophthalides et les 3-amino-4-sulfanyl isocoumarines, en nous appuyant sur la polyvalence du tétrachlorure de titane (Schéma 159). Formellement, la nouvelle voie de synthèse de

 <sup>&</sup>lt;sup>240</sup> (a) Pal, R.; Murty, K. V. S. N.; Mal, D. Synth. Commun. **1993**, 23, 1555–1560. (b) Kobayashi, K.; Kuroda, M.; Kanbe,
 Y. **2013**, 96, 1894–1904. (c) Kobayashi, K.; Shigemura, Y.; Ezaki, K. Heterocycles **2015**, 91, 526–536. (d) Veqh, D.;
 Morel, J.; Decroix, B.; Zalupsky, P. Synth. Commun., **1992**, 22, 2057-2061.

<sup>&</sup>lt;sup>241</sup> (a) Omran, S. M.; Harb, N. S. *J. fur Prakt. Chemie* **1973**, *315*, 353–361. (b) Paulussen, H.; Adriaensens, P.; Vanderzande, D.; Gelan, J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11867–11878. (c) Polec, I.; Lutsen, L.; Vanderzande, D.; Gelan, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, No. 6, 1033–1036.

<sup>&</sup>lt;sup>242</sup> Ryu, I.; Okuda, T.; Nagahara, K.; Kambe, N.; Komatsu, M.; Sonoda, N. J. Org. Chem. **1997**, 62, 7550–7551.

thiophthalide que nous avons proposée est basée sur un couplage entre l'équivalent d'un dérivé thiocarbonylé, un isonitrile et un acide carboxylique : elle constitue donc la première approche formelle de la réaction de Thio-Passerini.



Schéma 159 – Synthèse divergente d'hétérocycles soufrés

Ces transformations constituent de nouveaux outils permettant d'approfondir l'évaluation de ces deux familles de composés à haut potentiel pour différentes applications en chimie thérapeutique. Partie B : Ouverture de cycles contraints

Chapitre IV : Ouverture palladocatalysée de thiocyclopropanes

Dans la continuité de notre intérêt pour les dérivés thiocarbonylés, nous avons souhaité préparer d'autres composés à la structure proche. Nous avons ainsi mis au point une nouvelle synthèse de thiovinyléthers par ouverture palladocatalysée de thiocyclopropanes. Nous détaillerons la mise au point de cette réaction après avoir présenté un état de l'art concernant les cyclopropanes.

## IV.1) Etat de l'art

Les cyclopropanes constituent une classe unique d'alcanes réactifs, aux propriétés se rapprochant de celles des alcènes. En effet, les angles proches de 60° au lieu de la géométrie tétraédrique standard (angle de 109,5°) autour de l'atome de carbone entraînent une forte contrainte stérique de la structure. Les nombreuses méthodes disponibles pour construire et manipuler les cyclopropanes donnent ainsi accès à des intermédiaires synthétiques très utiles<sup>243</sup> ayant une réactivité modulable en fonction des substituants électro-donneurs et/ou électro-attracteurs placés à proximité du cycle.

Notamment, un grand nombre de publications s'intéressent aux cyclopropanes portant deux substituants, l'un donneur, l'autre accepteur, sur deux atomes adjacents du cycle. La forte polarisation de la liaison C-C qui en résulte facilite l'ouverture de ces cyclopropanes nommés « D/A » (Schéma 160).<sup>244</sup> On parle de logique « *push-pull* ».



Schéma 160 – Cyclopropanes substitués par des groupes attracteurs et donneurs

En effet, les effets électroniques de tels substituants peuvent favoriser l'ouverture du cycle en stabilisant des intermédiaires réactionnels ou des complexes activés. De nombreuses conditions expérimentales ont été décrites pour l'ouverture de cyclopropanes associée au piégeage par un nucléophile, un électrophile ou un dipolarophile. Parmi les nombreuses

<sup>&</sup>lt;sup>243</sup> Revues sur l'utilisation des cyclopropanes en synthèse : (a) Fustner, A. *Chem. Soc. Rev.* 2009, *38*, 3208–3221.
(b) Wong, H. N. C.; Hon, M. Y.; Tse, C. W.; Yip, Y. C.; Tanko, J.; Hudlicky, T. *Chem. Rev.* 1989, *89*, 165–198. (c) Ebner, C.; Carreira, E. M. *Chem. Rev.*, 2017, *117*, 11651-11679.

<sup>&</sup>lt;sup>244</sup> Revues ciblées sur les cyclopropanes D/A : (a) Cavitt, M. A.; Phun, L. H.; France, S. *Chem. Soc. Rev.* 2014, *43*, 804–818. (b) Schneider, T. F.; Kaschel, J.; Werz, D. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, *53*, 5504–5523. (c) Reissig, H.-U.; Zimmer, R. *Chem. Rev.* 2003, *103*, 1151–1196. (d) Yu, M.; Pagenkopf, B. L. *Tetrahedron* 2005, *61*, 321–347.

méthodes existantes, les procédés catalysés par des métaux se sont montrés très efficaces. Ils seront au centre de ce chapitre.

## a) Ouverture d'alkylidène- et de vinylcyclopropanes

Les nombreux travaux décrivant l'ouverture d'alkylidène- ou de vinylcyclopropanes constituent un pan important de cette chimie.<sup>245</sup> Ainsi, le méthylènecyclopropane, plus petit carbocycle comportant un méthylène *exo*, présente une réactivité très intéressante.<sup>245b,c</sup> Prompt à interagir avec des métaux de transition, il peut évoluer par carbométallation de la double liaison méthylène *exo* ou vers des espèces de type métallacyclobutane particulièrement réactives dans des réactions de cycloaddition. Le groupe de Lautens a été l'un des leaders concernant ces transformations.<sup>246</sup> II a ainsi décrit, entre autres, une cycloaddition [3+2] intramoléculaire palladocatalysée et stéréosélective de méthylènecyclopropanes substitués par un groupement O-alkyle (Schéma 161).<sup>246a</sup> D'après le mécanisme proposé, l'insertion du palladium dans le cyclopropane conduit à la formation d'un métallacyclobutane dans lequel le palladium est également coordiné à l'alcyne. S'ensuit une étape de carbométallation permettant, après élimination, de former le produit bicyclique.



Schéma 161 – Cycloaddition intramoléculaire palladocatalysée sur un méthylènecyclopropane

Le vinylcyclopropane constitue un autre composé cyclique tendu très polyvalent.<sup>245d</sup> Notamment, le transfert d'électrons depuis la double liaison vers le cyclopropane facilite l'ouverture de celui-ci. Le dipôle [1,3] ainsi formé peut être stabilisé par un métal de transition.

<sup>&</sup>lt;sup>245</sup> Revues sur ces composés : (a) Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* 2007, *107*, 3117-3179. (b)
Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Adv. Synth. Catal.* 2002, *344*, 111–129. (c) Lautens, M.; Ren, Y.; Delanghe, P.; Chiu, P.;
Ma, S.; Colucci, J. *Can. J. Chem.* 1995, *73*. (d) Meazza, M.; Guo, H.; Rios, R. *Org. Biomol. Chem.* 2017, *15*, 2479–2490.

<sup>&</sup>lt;sup>246</sup> (a) Lautens, M.; Delanghe, P. H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8821–8822. (b) Lautens, M.; Ren, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9597–9605. (c) Lautens, M.; Meyer, C.; Lorenz, A.; Ms, O. C. **1996**, *7863*, 10676–10677.

Il est alors susceptible de subir une cycloaddition, une attaque nucléophile et/ou une attaque électrophile. Par exemple, le groupe de Vitale a récemment exploité cette réactivité pour proposer une dé-aromatisation palladocatalysée de 2-nitrobenzofuranes via une cycloaddition [3+2] avec des vinylcyclopropanes (Schéma 162).<sup>247</sup> Cette réaction originale permet la synthèse de cyclopenta[*b*]benzofuranes.



Schéma 162 - Dé-aromatisation palladocatalysée de 2-nitrobenzofuranes

Une autre manière d'activer l'ouverture du cycle est de placer un hétéroatome en position  $\alpha$  du cyclopropyle. Nous allons maintenant nous attarder sur la réactivité de ces composés, notamment dans le cadre d'ouvertures catalysées par des métaux de transition.

## b) Ouvertures d'alcoxycyclopropanes

Depuis les années 70, les alcoxycyclopropanes ont attiré beaucoup d'attention,<sup>248</sup> notamment grâce au travail de Nakamura et Kuwajima. En effet, ces derniers ont publié de nombreux travaux concernant l'interaction de silyloxycyclopropanes avec des complexes métalliques.<sup>249</sup> Ces espèces sont particulièrement intéressantes car elles sont synthétiquement équivalentes à des homoénolates (Schéma 163). Possédant une orbitale HO haute en énergie, elles interagissent facilement avec un complexe métallique pauvre en électrons, tel qu'un complexe arylpalladium cationique.

<sup>&</sup>lt;sup>247</sup> Ling, J.; Laugeois, M.; Michelet, V.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Vitale, M. R. Synlett **2018**, 29, 928–932.

<sup>&</sup>lt;sup>248</sup> Revues sur les alcoxycyclopropanes : (a) Kulinkovitch, O. G. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2597–2632. (b) Mack, D. J.; Njardarson, J. T. *ACS Catal.*, **2013**, *3*, 272-286. (c) Nikolaev, A.; Orellana, A. *Synthesis* **2016**, *48*, 1741-1768. (d) Fumagalli, G.; Stanton, S.; Bower, J. F. *Chem. Rev.*, **2017**, *117*, 9404-9432.

<sup>&</sup>lt;sup>249</sup> (a) Nakamura, E.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, *99*, 7360-7362 (b) Nakamura, E.; Shimada, J.; Kuwajima, I. *Organometallics* 1985, *4*, 641–646. (c) Aoki, S.; Fujimura, T.; Nakamura, E.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, *110*, 3296-3298. (d) Aoki, S.; Fujimura, T.; Nakamura, E.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* 1989, *30*, 6541–6544.(e) Fujimura, T.; Aoki, S.; Nakamura, E. *J. Org. Chem.* 1991, *56*, 2809–2821.

$$\mathsf{TMSO}_{\mathsf{R}} \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{R} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{O} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \\ \mathsf{O} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \left[ \begin{array}{c} \Theta \\ \mathsf{O} \end{array} \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \left[ \left[ \left[ \left[ \operatorname{O} \\ \mathsf{O} \end{array} \right] \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \left[ \left[ \left[ \left[ \left[ \left[ \operatorname{O} \\ \mathsf{O} \end{array} \right] \right] \right] \stackrel{\mathsf{O}}{=} \left[ \left[ \left[ \left[ \left[ \left[$$

Schéma 163 – Le silyloxycyclopropane, un équivalent d'homoénolate

Ainsi, Nakamura et Kuwajima ont proposé le premier couplage palladocatalysé d'un silyloxycyclopropane avec un triflate d'aryle (Schéma 164).<sup>249c,e</sup> L'addition oxydante du palladium(0) dans la liaison aryl-triflate donne lieu à la formation d'un intermédiaire arylpalladium cationique. Cet intermédiaire, fortement électrophile, provoque l'ouverture du cyclopropane, ce qui conduit à la formation de cétones  $\beta$ -arylées.



Schéma 164 - Couplage palladocatalysé d'un silyloxycyclopropane silylé avec un triflate d'aryle

Ils ont également proposé une variante de cette réaction permettant l'acylation de silyloxycyclopropanes à partir de chlorures d'acyles, catalysée par le palladium ou le platine (Schéma 165).<sup>249d,e</sup>



Schéma 165 - Couplage palladocatalysé d'un silyloxycyclopropane silylé avec un chlorure d'acyle

Une autre méthode, développée par le groupe de Cha, permet de réaliser l'ouverture palladocatalysée d'hydroxycyclopropanes non protégés.<sup>250</sup> Celle-ci, réalisée dans des conditions oxydantes, donne accès à des cétones  $\alpha$ , $\beta$ -insaturées (Schéma 166). Dans ce cas, la fonction hydroxyle, libre, se coordonne au complexe métallique dans un premier temps. Cette activation provoque ensuite l'ouverture régiosélective du cyclopropane et la formation d'un

<sup>&</sup>lt;sup>250</sup> Park, S. B.; Cha, J. K. Org. Lett. **2000**, *2*, 147–149.

homoénolate de palladium. Celui-ci évolue enfin vers l'énone finale *via* la  $\beta$ -élimination d'un hydrure.



Schéma 166 – Ouverture palladocatalysée d'hydroxycyclopropane non protégé

La découverte de cette réaction, présentant un mécanisme différent des études menées par Nakamura et Kuwajima, a ouvert la voie à de nouveaux développements avec des dérivés halogénés. Ainsi, le groupe d'Orellana a proposé le premier couplage palladocatalysé d'un silyloxycyclopropane avec un aryle iodé (Schéma 167).<sup>251</sup> Le système catalytique choisi est très simple : acétate de palladium et triphénylphosphine. Le Pd(0) est généré *in situ* par réduction du Pd(II) par la phosphine. Le TBAF, quant à lui, permet de déprotéger l'alcoxycyclopropane.



Schéma 167 – Couplage croisé d'aryles iodés avec des silyloxycyclopropanes

Puisqu'il est possible de générer le Pd(II) par une addition oxydante de Pd(O) dans une liaison carbone-halogène, un simple échange de ligands avec un alcoxycyclopropane conduirait à un intermédiaire pouvant évoluer vers un homoénolate (Schéma 168). L'élimination réductrice permettrait alors d'obtenir le produit désiré et de régénérer le Pd(O).

<sup>&</sup>lt;sup>251</sup> Rosa, D.; Orellana, A. Org. Lett. **2011**, *13*, 110–113.



Schéma 168 – Cycle catalytique proposé pour le couplage palladocatalysé d'alcoxycyclopropanes avec des halogénures d'aryles

Dans cette étude, les substrats ont été choisis de manière astucieuse pour éviter toute possibilité de  $\beta$ -élimination d'hydrure entrant en compétition avec l'élimination réductrice (R' et R'' représentés dans le Schéma 168 sont des chaînes alkyles).

Divers travaux faisant suite à cette publication ont permis d'étendre cette réaction à une grande diversité de substrats,<sup>252</sup> dont des homoénolates portant un atome d'hydrogène en position  $\beta$  du centre métallique, un choix judicieux de ligands bidentates permettant d'éviter la  $\beta$ -élimination d'hydrure.<sup>253</sup>

Parmi les développements les plus récents de cette chimie, une élégante réaction de C-H activation combinée à la génération d'un homoénolate de palladium permet de préparer des indanones (Schéma 169).<sup>254</sup> Une version intermoléculaire de cette réaction, catalysée par le rhodium(III) a également été publiée.<sup>255</sup>

 <sup>&</sup>lt;sup>252</sup> (a) Réaction avec des aryles chlorés : Nithiy, N.; Orellana, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5854–5857. (b) Réaction intramoléculaire pour former des cycloheptanones : Ydhyam, S.; Cha, J. K. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5820–5823.
 <sup>253</sup> (a) Rosa, D.; Orellana, A. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5420–5422. (b) Cheng, K.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*,

<sup>2298–2301.</sup> 

<sup>&</sup>lt;sup>254</sup> Rosa, D.; Orellana, A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1922–1924.

<sup>&</sup>lt;sup>255</sup> Zhou, X.; Yu, S.; Kong, L.; Li, X. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 647–651.


Schéma 169 – Ouverture d'alcoxycyclopropane et CH-activation catalysées par le palladium

Enfin, l'introduction récente de groupes directeurs dans ces procédés a permis de nouvelles avancées. Les groupes directeurs sont des groupes fonctionnels interagissant avec le métal de transition dans des réactions catalytiques, influençant ainsi les conformations adoptées par les intermédiaires réactionnels et états de transition.<sup>256</sup> Ils permettent ainsi d'améliorer l'efficacité de la transformation et/ou de maitriser sa régiosélectivité.

Ainsi, la réaction d'ouverture palladocatalysée d'alcoxycyclopropanes en présence d'un groupement oxazoline, lié au cycle *via* une chaîne de 2 atomes de carbone, conduit à la formation de produits inhabituels (Schéma 170).<sup>257</sup> En effet, l'ouverture du cycle en conditions oxydantes produit majoritairement des énones linéaires, contrairement à la régiosélectivité observée par Cha et al.<sup>250</sup> Cela peut s'expliquer par la formation intermédiaire d'un palladacycle impliquant l'oxazoline après ouverture du cyclopropane. Si ce cycle comporte 6 chaînons, il est stabilisé par rapport à un cycle à 7 chaînons : c'est pourquoi l'énone linéaire est obtenue de façon majoritaire (ratios compris entre 64:36 et 90 :10). En éloignant le groupe directeur d'un atome de carbone supplémentaire, on perd cet effet directeur : la cétone linéaire est uniquement observée à l'état de traces (ratio <1:99).

 <sup>&</sup>lt;sup>256</sup> Revues sur les groupes directeurs : (a) Chen, Z.; Wang, B.; Zhang, J.; Yu, W.; Liu, Z.; Zhang, Y. Org. Chem. Front.
 **2015**, 2, 1107–1295. (b) Rousseau, G.; Breit, B. Angew. Chem. Int. Ed. **2011**, 50, 2450–2494.
 <sup>257</sup> Novikau, I.; Hurski, A. Tetrahedron **2018**, 74, 1078–1084.



Schéma 170 – Ouvertures d'alcoxycyclopropanes dirigées par un groupement oxazoline

En dehors du palladium, d'autres métaux ont pu être utilisés avec succès pour catalyser l'ouverture d'alcoxycyclopropane tel que le cuivre,<sup>258</sup> le rhodium<sup>259</sup>, le ruthénium<sup>260</sup> et l'iridium.<sup>261</sup>

En l'absence de métal, l'homoénolate peut réagir directement sur un électrophile. Par exemple, l'interaction d'un silyloxycyclopropane avec un fluorure permet de générer un intermédiaire homoénolate pouvant s'ajouter sur un électrophile (Schéma 171).



Schéma 171 – Ouverture de silyloxycyclopropanes en présence de fluorure d'argent

<sup>&</sup>lt;sup>258</sup> Exemples récents : (a) Ye, Z.; Cai, X.; Li, J.; Dai, M. ACS Catal. 2018, 5907–5914. (b) Murali, R. V. N. S.; Rao, N. N.; Cha, J. K. Org. Lett. 2015, *17*, 3854–3856. (c) Kananovich, D. G.; Konik, Y. A.; Zubrytski, D. M.; Järving, I.; Lopp, M. Chem. Commun. 2015, *51*, 8349–8352. (d) Zhang, H.; Wu, G.; Yi, H.; Sun, T.; Wang, B.; Zhang, Y.; Dong, G.; Wang, J. Angew. Chem. Int. Ed. 2017, *56*, 3945–3950.

<sup>&</sup>lt;sup>259</sup> Exemple récent : Zhou, X.; Yu, S.; Kong, L.; Li, X. ACS Catal. **2016**, *6*, 647–651.

<sup>&</sup>lt;sup>260</sup> Exemple récent : Gyanchander, E.; Ydhyam, S.; Tumma, N.; Belmore, K.; Cha, J. K. Org. Lett. **2016**, *18*, 6098– 6101.

<sup>&</sup>lt;sup>261</sup> Ziegler, D. T.; Steffens, A. M.; Funk, T. W. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6726–6729.

Le groupe de Ryu a appliqué cette méthode avec du fluorure d'argent et des chlorures d'allyles pour préparer des cétones  $\delta_{,\epsilon}$ -insaturées (Schéma 172).<sup>262</sup>



Schéma 172 – Synthèse de cétones  $\delta_{,\varepsilon}$ -insaturées par ouverture de silyloxycyclopropanes

Une approche similaire a été utilisée par le groupe de Reissig pour proposer une synthèse monotope d'indanes substitués.<sup>263</sup> Suite à l'ouverture du silyloxycyclopropane grâce au fluorure de césium, un couplage de Heck permet de former le cycle à 5 chaînons (Schéma 173). Ici, le mécanisme proposé par Reissig suppose que l'homoénolate formé est stabilisé par la présence du groupement ester et que la réaction de Heck a lieu dans un second temps. Cette hypothèse est discutable, car un autre scénario crédible impliquerait une addition oxydante du palladium dans la liaison C-I antérieure à l'ouverture du cycle. Le Pd(II) pourrait alors participer à la stabilisation de l'homoénolate.



Schéma 173 – Synthèse monotope d'indane via une cascade ouverture de silyloxycyclopropane/Heck

<sup>&</sup>lt;sup>262</sup> Ryu, I.; Suzuki, H.; Ogawa, A.; Kambe, N.; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6137–6140.

<sup>&</sup>lt;sup>263</sup> Khan, F. A.; Czerwonka, R.; Reissig, H. Eur. J. Org. Chem. **2000**, 3607–3617.

Enfin, il est possible d'ouvrir les alcoxycyclopropanes par voie radicalaire en présence d'oxydants métalliques<sup>264</sup> ou par un transfert électronique photoinduit<sup>265</sup> mais nous ne détaillerons pas ces réactions ici.

## c) Ouvertures d'aminocyclopropanes

En comparaison des alcoxycyclopropanes, la chimie des aminocyclopropanes est moins riche à ce jour, mais elle se développe rapidement depuis quelques années, notamment en ce qui concerne les réactions catalysées par des métaux de transition.<sup>266</sup> En particulier, nombre de ces transformations permettent la synthèse efficace d'hétérocycles fusionnés avec un noyau benzénique.

L'assistance du doublet non liant de l'azote pour l'ouverture du cyclopropane est connue pour des additions électrophiles en conditions acides. En effet, le groupe de Six a décrit une synthèse de 2,3,3a,4-tétrahydro-6(5*H*)-indolones par cyclisation de cyclopropylamines avec des anhydrides carboxyliques s'appuyant sur cette réactivité (Schéma 174).<sup>267</sup>



Schéma 174 - Synthèse de 2,3,3a,4-tétrahydro-6(5H)-indolones

Le mécanisme proposé commence par la formation d'un iminium par protonation de l'aminocyclopropane par une trace d'acide, permettant l'ouverture du cycle (Schéma 175). Cet iminium est en équilibre avec les deux énamines correspondantes. Les acylations par l'anhydride acétique conduisent à la formation d'une énone obtenue, qui évolue vers le produit final *via* une aldolisation.

<sup>&</sup>lt;sup>264</sup> (a) Ito, Y.; Fujii, S.; Saegusa, T. *J. Org. Chem* **1976**, *41*, 2073–2074. (b) Tsuchida, H.; Tamura, M.; Hasegawa, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2467–2475.

<sup>&</sup>lt;sup>265</sup> Rinderhagen, H.; Waske, P. A.; Mattay, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6589–6593.

 <sup>&</sup>lt;sup>266</sup> Revues récentes sur les aminocyclopropanes : (a) Rassadin, V. A.; Six, Y. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 4701–4757. (b) De Nanteuil, F.; De Simone, F.; Frei, R.; Benfatti, F.; Serrano, E.; Waser, J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10912–10928.
 <sup>267</sup> Larquetoux, L.; Kowalska, J. A.; Six, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *6*, 3517–3525.



Schéma 175 – Mécanisme proposé par Six pour l'ouverture d'aminocyclopropanes en conditions acides

Une extension de ces travaux a été publiée l'année suivante, décrivant l'ouverture d'aminocyclopropanes par substitution électrophile aromatique pour la préparation d'indolizino[5,6,*b*]indoles.<sup>268</sup> Dans le mécanisme proposé, l'iminium formé par l'ouverture du cycle réalise la substitution électrophile aromatique intramoléculaire sur l'indole pour former le produit tétracyclique (Schéma 176). La réaction s'apparente donc fortement à une cyclisation de Pictet-Spengler, sauf que l'iminium intermédiaire n'est pas généré à partir d'une amine et d'un aldéhyde. Ce mécanisme s'appuie sur l'hypothèse de la présence de traces d'acide dans le milieu. En cas d'ajout d'une quantité catalytique d'acide, la réaction est accélérée.



Schéma 176 – Cyclisation de Pictet-Spengler sur des aminocyclopropanes

En conditions basique, un mécanisme anionique a été décrit par le groupe de Zircle pour l'ouverture d'aminocyclopropanes en présence de tétrahydruroaluminate de lithium (Schéma

<sup>&</sup>lt;sup>268</sup> Larquetoux, L.; Ouhamou, N.; Chiaroni, A.; Six, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, No. 21, 4654–4662.

177).<sup>269</sup> La déprotonation de l'amine renforçant son caractère donneur, l'ouverture du cycle conduit à un intermédiaire carbénique, lui-même stabilisé à la fois par les effets mésomères des noyaux aromatiques et par une interaction avec l'aluminium. L'hydrolyse de cet intermédiaire permet de former l'amine finale.



Schéma 177 – Ouverture d'aminocyclopropanes en conditions basiques

En 2012, Rousseaux et al. ont proposé la première ouverture palladocatalysée d'aminocyclopropanes.<sup>270</sup> Cette réaction permet la préparation de dihydroquinolines. Ces énamines étant peu stables, elles sont ensuite oxydées ou réduites, respectivement en quinolines ou tétrahydroquinolines (Schéma 178).



Schéma 178 – Ouverture d'aminocyclopropane palladocatalysée décrite par Rousseaux et al.

Le mécanisme proposé pour ce couplage (Schéma 179) commence par une addition oxydante du palladium(0) dans la liaison C-X du dérivé halogéné. Un échange de ligand conduit ensuite à un intermédiaire pivalate de palladium(II) **A**. Le centre métallique est alors idéalement placé pour provoquer la C-H activation sur le cyclopropane<sup>271</sup> *via* un mécanisme de type déprotonation-métallation concertées (CMD), ce qui produit le complexe **B**. Le caractère électro-donneur de l'atome d'azote facilite alors l'ouverture du cycle, éventuellement avec l'assistance de l'acide pivalique. Enfin, l'élimination réductrice sur l'intermédiaire **C** et la

<sup>&</sup>lt;sup>269</sup> Kaiser, C.; Burger, A.; Zirngibl, L.; Davis, C. S.; Zirkle, C. L. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 768–773.

<sup>&</sup>lt;sup>270</sup> Rousseaux, S.; Liegault, B.; Fagnou, K. Chemical Science **2012**, *3*, 244-248.

<sup>&</sup>lt;sup>271</sup> Revue sur les C-H activations des cyclopropanes : Sustac Roman D., Charette A.B. (2015) Catalytic C–H Bond Functionalization of Cyclopropane Derivatives. In: Dixneuf P., Doucet H. (eds) C-H Bond Activation and Catalytic Functionalization II. Topics in Organometallic Chemistry, vol 56, pp 91-113. Springer, Cham

déprotonation qui s'ensuit conduisent à la formation de la dihydroquinoline. Ce mécanisme est soutenu par deux observations expérimentales. D'une part, en l'absence de pivalate de césium, additif communément utilisé dans les réactions de C-H activation, le produit attendu n'est pas obtenu. D'autre part, l'hydrocyclopropa[*b*]indole **D** issu de l'élimination réductrice du complexe **B** a pu être identifiée à l'état de traces, ce qui corrobore l'hypothèse d'un mécanisme de type CMD.



Schéma 179 – Mécanisme proposé pour l'expansion de cycles d'aminocyclopropanes

Le groupe de Charrette s'est également intéressé à l'ouverture palladocatalysée d'aminocyclopropanes.<sup>272</sup> En présence de palladium et d'argent, l'ouverture d'*ortho*-halogénobenzamides cyclopropyles conduit à la formation de benzo[*c*]azépine-1-ones (Schéma 180).

<sup>&</sup>lt;sup>272</sup> Ladd, C. L.; Roman, D. S.; Charette, A. B. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4479–4487.



Schéma 180 – Ouverture d'aminocyclopropanes en présence de palladium et d'argent

Le mécanisme proposé est également de type CMD, très similaire à celui qui a été proposé par Rousseaux et al. (Schéma 181). La principale différence est que cette réaction n'implique pas d'acide pivalique, mais un équivalent de sel d'argent est ajouté. Les auteurs précisent que sa présence est nécessaire : sans argent, la réaction n'a pas lieu. Dans le mécanisme proposé, l'argent faciliterait l'échange de ligand entre le bromure et l'anion acétate, après l'étape d'addition oxydante, grâce à la formation d'un sel de bromure d'argent. L'acétate joue le rôle de base dans l'étape de CMD. Notons qu'à nouveau, le sous-produit correspondant à l'élimination réductrice de l'intermédiaire obtenu avant ouverture du cycle a pu être identifié, ce qui est cohérent avec un mécanisme de type CMD.



Schéma 181 – Cycle catalytique proposé par Charette

En parallèle de ces travaux, une réaction d'ouverture palladocatalysée d'aminocyclopropanes a été développée au laboratoire en 2012.<sup>273</sup> Les conditions de la réaction ont été optimisées sur un substrat très simple : une *N*-cyclopropylpyrimidine iodée. En présence de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> et d'une base (ici le carbonate de césium), l'ouverture du cycle a lieu avec un excellent rendement (Schéma 182). Le mécanisme proposé commence par une addition oxydante du Pd(0). Le complexe de Pd(II) obtenu peut alors activer l'ouverture du cycle. Le doublet non-liant de l'azote participerait à cette activation, de façon similaire aux travaux de Nakamura et Kuwajima. Le palladacycle obtenu évolue vers le produit final *via* une élimination réductrice suivie d'une réaction acido-basique. Dans cette étude, un mécanisme de type CMD ne parait pas cohérent avec les résultats expérimentaux. D'une part, la présence d'ions carboxylates n'est pas nécessaire pour obtenir des rendements corrects : le carbonate de césium peut être remplacé par la DIPEA sans impact majeur sur le rendement. D'autre part, aucun sous-produit de type cyclopropa[*b*]indole n'a été observé.



Schéma 182 – Mécanisme proposé pour l'ouverture d'aminocyclopropane

Cette réaction a également pu être réalisée sur des adduits de Ugi et Ugi-Smiles. En effet, ces couplages permettent d'introduire à la fois le noyau aromatique iodé et la fonction aminocyclopropane sur un même substrat hautement fonctionnalisé.

Par exemple, les adduits de Ugi-Smiles synthétisés à partir de cyclopropylamine et de 3iodopyridin-2-ols permet de préparer des dihydropyridopyridines (Schéma 183).

<sup>&</sup>lt;sup>273</sup> Dos Santos, A. ; El Kaïm, L. ; Grimaud, L. ; Ramozzi, R. *Synlett* **2012**, *23*, 438-442.



Schéma 183 – Synthèse de dihydropyridopyridines par une cascade Ugi-Smiles/ouverture palladocatalysée d'aminocyclopropane

Dans le cas d'adduits de Ugi préparés à partir de l'acide 2-iodobenzoïque, l'ouverture de l'aminocyclopropane donne ici accès à des dérivés benzoazépinones.<sup>273</sup> En choisissant judicieusement les réactifs, il est possible de réaliser une réaction de Heck suite à l'ouverture du cycle afin de préparer des tétracycles (Schéma 184).



Schéma 184 – Synthèse de benzoazépinones par une cascade Ugi/ouverture d'aminocyclopropane palladocatalysée

Lorsque le *o*-bromo-*N*-cyclopropylbenzène est placé dans les mêmes conditions, l'ouverture n'est pas observée (Tableau 3, entrée 1).<sup>274</sup> La transformation a cependant lieu avec un rendement de 53% si on ajoute une quantité d'eau substantielle (Tableau 3, entrée 2). Enfin, le meilleur résultat est obtenu, pour le dérivé bromé, dans les conditions décrites par Rousseaux (Tableau 3, entrée 3).

<sup>&</sup>lt;sup>274</sup>Romain Ramozzi, *Etude expérimentale et théorique des couplages de type Ugi et nouvelles réactions de post condensations,* Thèse de doctorat. Chimie organique. Ecole normale supérieure de Lyon – ENS LYON, **2013**. Français. <NNT: 2013ENSL0837>. <tel-00945920>



Entrée	Conditions	Rendement
1	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> CN, 130°C, 20 min, MW	0%
2	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O : 9/1, 130°C, 20 min, MW	53%
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> , PBu <sub>2</sub> Me.HBF <sub>4</sub> , K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , CsOPiv, 120°C, Mésitylène	87%

Tableau 3 – Comparaison entre plusieurs systèmes catalytiques pour l'ouverture de dérivés bromés

L'addition oxydante du Pd(0) dans la liaison carbone-halogène a fait l'objet d'une étude électrochimique par l'équipe de Jutand et Grimaud.<sup>275</sup> Celle-ci a montré que l'eau jouait un rôle important dans la cinétique de formation du Pd(0) à partir de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> induisant la réduction d'autant plus rapidement qu'elle est présente en quantité importante. Le mécanisme proposé pour cette réduction s'appuie sur l'action des ions hydroxyde, formés en milieu basique en présence d'eau (*a minima* à l'état de traces) (Schéma 185).



Schéma 185 – Génération de Pd(0) à partir de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> en présence d'eau en milieu basique

## *d)* Ouverture de thiocyclopropanes

Dans la continuité de ces travaux sur les aminocyclopropanes, il paraît naturel d'envisager des réactions similaires avec des thiocyclopropanes. Comme nous venons de le voir, l'ouverture de cyclopropanes substitués par un atome d'oxygène ou d'azote s'appuie sur le doublet non liant de l'hétéroatome : un atome de soufre devrait pouvoir provoquer la même activation. Pourtant, les ouvertures de thiocyclopropanes ont été très rarement décrites.

Il n'existe, à notre connaissance, qu'un seul exemple d'une telle réaction dans la littérature. Il s'appuie sur le caractère électro-donneur de l'atome de soufre associé à deux

<sup>&</sup>lt;sup>275</sup> Amatore, C.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Jutand, A.; Meignié, A.; Romanov, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4709-4713.

groupements électro-attracteurs dans une configuration *push-pull*.<sup>276</sup> Le thiocyclopropane, préparé *in situ*, évolue spontanément vers un nitronate cyclique (Schéma 186). Cette réaction a un champ d'application limité.



Schéma 186 – Ouverture d'un thiocyclopropane D/A

Pressentant le potentiel de ces dérivés, nous avons ainsi mis au point la première ouverture de thiocyclopropanes catalysée par un métal, en l'occurrence le palladium. Celle-ci conduit à la formation des 4*H*-thiochromènes correspondants.

## IV.2) Résultats

## a) Mise au point des conditions de la réaction

En nous appuyant sur l'étude réalisée au laboratoire sur l'ouverture d'aminocyclopropanes, nous avons examiné le couplage d'un thiocyclopropane avec un halogénure d'aryle. Le substrat le plus simple pour cette étude a semblé être le (2-bromophényl)cyclopropylthioéther **IV-1a**, synthétisé par alkylation du 2-bromothiophénol commercial en conditions basiques (Schéma 187).<sup>277</sup>



Schéma 187 – Synthèse du (2-bromophényl)cyclopropylthioéther

Les travaux exploratoires réalisés par Elodie Martinand-Lurin et Alexandra Savy ont permis d'optimiser les conditions de la réaction d'ouverture.<sup>278</sup> Une partie du tableau d'optimisation est reproduite ci-après (Tableau 4).

<sup>&</sup>lt;sup>276</sup> Schmidt, C. D.; Kaschel, J.; Schneider, T. F.; Kratzert, D.; Stalke, D.; Werz, D. B. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6098–6101.

<sup>&</sup>lt;sup>277</sup> Méthode adaptée de : Voronkov, M.G. ; Nikol'skii, N.S. *Russ. Chem. Bull.* **1983**, *32*, 1513-1515.

<sup>&</sup>lt;sup>278</sup> Élodie Martinand-Lurin. *Hétérocycles et réactions pallado-catalysées: développements méthodologiques, études mécanistiques et application en synthèse totale,* Thèse de doctorat. Chimie organique. Université Paris Sud - Paris XI, **2015**. Français. <NNT: 2015PA112018>. <tel-01359171>

Dans un premier temps, les conditions mises au point au laboratoire pour l'ouverture des aminocyclopropanes ont été testées. Le (2-bromophényl)cyclopropylthioéther a donc été traité par 2 équivalents de carbonate de césium en tant que base, en présence de 5 mol% de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> dans l'acétonitrile, sous irradiation micro-ondes à 130°C pendant 20 minutes (Tableau 4, entrée 1). Aucune réaction ne s'est produite dans ces conditions. L'augmentation de la température à 180°C n'a pas permis d'observer la réaction. Pour réaliser la réaction à plus haute température, le DMF a été choisi comme solvant. Il a été décidé d'utiliser une source de palladium(0) disponible dans le commerce : Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, avec différents ligands. Des conversions faibles ont été observées à 180°C avec des phosphines classiques telles que la triphénylphosphine ou la tri-ortho-tolylphosphine (Tableau 4, entrées 2-3). Ces résultats décevants ont été attribués à une addition oxydante difficile à cause de l'effet électro-donneur du thiocyclopropane adjacent à la liaison C-Br. Par conséquent, des conditions plus proches de celles décrites pour le couplage croisé de chlorures d'aryle<sup>279</sup> ont été testées (Tableau 4, entrée 4). L'utilisation de tri(*tert*-butyl)phosphine s'est révélée essentielle dans cette réaction avec une conversion de 66% après 20 minutes de réaction. Cependant, un temps de réaction plus long a entraîné une décomposition du brut réactionnel. Différentes bases ont été évaluées (Tableau 4, entrée 5 et 6) et le carbonate de potassium s'est révélé être la base conduisant aux meilleurs résultats, sans l'isomérisation observée pour certaines amines tertiaires (conduisant au produit IV-2a'). Finalement, des sources de Pd(II) ont été testées avec la tri(*tert*butyl)phosphine et la conversion complète a été obtenue avec le  $Pd(OAc)_2$  (Tableau 4, entrée 7). Dans ces conditions optimisées, le 4H-thiochromène désirée IV-2a a été isolé avec un rendement de 70%.

<sup>&</sup>lt;sup>279</sup> Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. J. Am. Chem. Soc. **2000**, 122, 4020–4028.

$\begin{array}{c c} Pd cat (5 mol\%) \\ \hline Ligand (10 mol\%) \\ Br \\ IV-1a \\ 20 min, 180 °C \end{array} \qquad \begin{array}{c} Urccccccccccccccccccccccccccccccccccc$							
Entrée	Catalyseur	Ligand	Base	Conversion <sup>[a]</sup>			
				(rendement après colonne %)			
1	$PdCl_2(PPh_3)_2$	-	$Cs_2CO_3$	0% <sup>[b]</sup>			
2	$Pd_2(dba)_3$	$PPh_3$	$K_2CO_3$	4%			
3	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	P(o-tol)₃	$K_2CO_3$	14%			
4	$Pd_2(dba)_3$	P( <sup>t</sup> Bu) <sub>3</sub> .HBF <sub>4</sub>	$K_2CO_3$	66%			
5	$Pd_2(dba)_3$	P( <sup>t</sup> Bu) <sub>3</sub> .HBF <sub>4</sub>		60% <sup>[c]</sup>			
6	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	P( <sup>t</sup> Bu) <sub>3</sub> .HBF <sub>4</sub>	<sup>i</sup> Pr <sub>2</sub> NEt	66% <sup>[d]</sup>			
7	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P( <sup>t</sup> Bu) <sub>3</sub> .HBF <sub>4</sub>	$K_2CO_3$	100% (70%)			

[a] Evalué par NMR<sup>1</sup>H. [b] réaction réalisée dans le MeCN à 130 °C. [c] Produit obtenu comme un mélange 1:1 de deux régioisomères. [d] Produit obtenu comme un mélange 2:1 de deux régioisomères.

### Tableau 4 - Optimisation des conditions de la réaction

Etonnamment, toutes les tentatives pour obtenir un rendement plus élevé de produit isolé ont échoué, malgré un spectre RMN du brut réactionnel très propre. Ceci est probablement dû à la sensibilité du produit à l'air, pouvant provoquer sa dégradation partielle au cours de la purification. En effet, après avoir laissé le produit 24h sur la paillasse, exposé à l'air, le spectre RMN <sup>1</sup>H indiquait clairement la présence de produits de décomposition.

Suite à ce travail exploratoire, j'ai pu continuer l'étude de cette transformation, en collaboration avec le Dr Sudipta Ponra. Afin d'évaluer le domaine d'application de cette nouvelle réaction d'ouverture de thiocyclopropanes palladocatalysée, nous avons préparé un éventail de substrats potentiels.

## b) Préparation des substrats

### - Introduction de substituants sur le noyau aromatique

Le premier axe de diversification choisi concerne l'introduction de substituants sur le noyau aromatique. Pour ce faire, nous avons travaillé avec des dérivés du thiophénol substitués commerciaux. Dans un premier temps, nous les avons alkylé avec le bromocyclopropane, selon le protocole présenté précédemment. Ensuite, les produits obtenus ont été bromés pour obtenir les substrats de la réaction d'ouverture (Schéma 188).



### Schéma 188 – Première voie de synthèse de substrats de départ

La première étape d'alkylation nous a permis de préparer une grande diversité de (2bromophényl)cyclopropylthioéthers substitués, avec des rendements moyens à excellents (Schéma 189). Le composé **IV-3i** a été préparé à partir du 2-bromo-5-chlorothiophénol, commercial.



Schéma 189 - Cyclopropylthioéthers préparés par alkylation des thiols correspondants

Nous avons ensuite placé ces molécules dans des conditions de bromation électrophile aromatique (Schéma 188).<sup>280</sup> Les substrats et rendements obtenus sont présentés dans le Schéma 190. La bromation en position 2 a pu être réalisée sur les composés **IV-3b-g**, aux noyaux

<sup>&</sup>lt;sup>280</sup> Protocole adapté de : Sankaranarayanan, A.; Chandalia, S. B. **2006**, *10*, 487–492.

benzéniques riches en électrons, avec des rendements corrects à très bons pour les substrats **IV-1b-g**. Le cyclopropylthioéther **IV-3h** dérivé du 1-naphtalènethiol a été bromé en position *para* par rapport au thioéther, ce qui *a priori* ne permettra pas de réaliser la cyclisation désirée.



Schéma 190 - Substrats préparés par bromation de cyclopropylthioéthers

Les essais de bromation n'ont pas fonctionné sur les composés appauvris **IV-3j** et **IV-3k**. Dans les deux cas, aucune réaction ne se produit dans les conditions (ii). Un second essai de bromation du composé fluoré **IV-3j**, traité par 1,2 équivalent de NBS et 1,2 équivalent de AlCl<sub>3</sub> dans le dichlorométhane, à température ambiante pendant 18h, a conduit à une dégradation du milieu réactionnel.

Enfin, l'acylation du (2-bromophényl)cyclopropylthioéther via une réaction de Friedel-Crafts a permis d'obtenir un substrat supplémentaire (Schéma 191).



Schéma 191 – Synthèse de substrats acylés

# - Introduction de substituants sur le cyclopropane

Nous nous sommes également intéressés à la possibilité d'introduire des substituants sur le cyclopropane. Pour cela, nous alors imaginé une voie de synthèse de substrats portant un substituant sur le cyclopropane. Nous appuyant sur la méthode d'alkylation du 2-bromothiophénol, ainsi que sur la cyclopropanation d'alcènes par le bromoforme,<sup>281</sup> nous avons décidé de préparer des bromocyclopropanes substitués **IV-5** (Schéma 192).

<sup>&</sup>lt;sup>281</sup> Villemin, D.; Labiad, B. Synth. Commun. **1992**, *22*, 2043–2052.



Schéma 192 – Synthèse de 2-bromophénylthiocyclopropanes substitués sur le cyclopropyle

Nous avons ainsi préparé quelques cyclopropanes dibromés **IV-4a-c** à partir d'alcènes commerciaux (Schéma 193). Nous avons notamment sélectionné deux alcènes cycliques afin d'obtenir des substrats symétriques pour éviter les difficultés liées à la régiosélectivité lors de la réaction d'ouverture du thiocyclopropane final.



Schéma 193 – Synthèse de cyclopropanes dibromés

Pour l'étape de réduction, nous avons effectué une première tentative avec le diéthylphosphite<sup>282</sup> : après 6h de réaction à 90°C, nous n'avons pas pu observer de nouvelle tâche sur la chromatographie sur couche mince (Schéma 194).



Schéma 194 – Essai de réduction du (2,2-dibromocyclopropyl)benzène

Au contraire, la réduction par BuLi a permis d'obtenir le (2-bromocyclopropyl)benzène IV-5a avec un rendement de 61%.<sup>283</sup> Quant aux composés IV-5b et IV-5c, leur purification s'est révélée très difficile. Bien que visible en RMN <sup>1</sup>H du brut, ils n'ont pas pu être séparés des

<sup>&</sup>lt;sup>282</sup> Hirao, T.; Masunaga, T.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. J. Org. Chem. **1981**, 46, 3745–3747.

<sup>&</sup>lt;sup>283</sup> Harada, T.; Katsuhira, T.; Hattori, K.; Oku, A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7987–8002.

substrats de départ par chromatographie sur colonne car les rapports frontaux étaient quasiidentiques. Nous n'avons pas non plus réussi à isoler des produits propres par distillation.



Schéma 195 – Réduction par le butyllithium

Ayant tout de même réussi à isoler le (2-bromocyclopropyl)benzène, nous avons tenté de préparer le (2-bromophenyl)(2-phenylcyclopropyl)thioéther **IV-6a** par alkylation du 2-bromothiophénol (Schéma 196). Malheureusement, nous n'avons pas pu isoler le produit désiré et avons obtenu 39% du dérivé **IV-7a**, possiblement issu de son ouverture spontanée<sup>284</sup>.



Schéma 196 – Essai d'alkylation

En effet, le cyclopropane du **IV-7a** a une structure de type donneur/accepteur où le donneur est l'atome de soufre et l'accepteur le groupement phényle. On peut donc imaginer une ouverture du cyclopropane assistée par le doublet non liant du soufre (Schéma 197). Celleci conduirait à un intermédiaire zwittérionique stabilisé par mésomérie grâce au groupe phényle.

<sup>&</sup>lt;sup>284</sup> Une telle ouverture a déjà été décrite avec un acétate au lieu du thioéther : Buchanan, D. H.; Mccomas, G. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4317–4320.



Schéma 197 – Mécanisme schématique pouvant expliquer l'obtention du composé IV-9a

Malgré tous les efforts déployés, nous n'avons ainsi pu préparer que 10 substrats supplémentaires pour étudier l'étendue de la réaction.

## c) Domaine d'application de la réaction

Ayant en main les conditions optimales et une variété de substrats de départ, nous avons étudié le domaine d'application et les limitations de cette réaction palladocatalysée (Schéma 198). Nous avons rencontré de nombreuses difficultés expérimentales lors de l'exemplification car les produits ont montré une tendance à se dégrader très rapidement, notamment pendant les purifications (elles-mêmes rendues complexes par la proximité du produit avec le substrat de départ en chromatographie). Nous avons tout de même pu isoler les thiochromènes attendues IV-2b-2f avec des rendements moyens à excellents à partir des arylthioéthers riches en électrons IV-1b-1f. Dans le cas du réactif chloré IV-1i, la réaction a conduit à un rendement très faible du thiochromène IV-2i.



Schéma 198 – Etude du domaine d'application de la réaction

Lorsque la réaction a été réalisée sur le produit **IV-1g** dérivé du 2-naphtalènethiol, aucune transformation n'a été observée (Schéma 199). Nous avons alors préparé son analogue iodé **IV-1g'** par iodation du naphthalèn-2-ylthiocyclopropane **IV-3g**.<sup>285</sup> Placé dans les conditions

<sup>&</sup>lt;sup>285</sup> Castanet, A. S.; Colobert, F.; Broutin, P. E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5047–5048.

de l'ouverture palladocatalysée, ce substrat conduit à un mélange complexe dans lequel nous avons pu identifier le produit désiré **IV-2g** par RMN et HRMS mais nous n'avons pas réussi à l'isoler. Malgré plusieurs tentatives, il a toujours été obtenu accompagné d'impuretés.



Schéma 199 – Réaction sur les dérivés du 2-napthanalènethiol

Dans le cas du composé **1**l, la présence d'un groupement acyle provoque l'isomérisation de la double liaison dans le produit final, le régioisomère obtenu majoritairement étant plus fortement conjugué (Schéma 200).



Schéma 200 – Ouverture palladocatalysée du (2-bromo-4-acylphényl)(cyclopropyl)thioéther

## d) Mécanisme de la réaction

Nous avons proposé un cycle catalytique permettant d'expliquer cette réaction d'ouverture palladocatalysée de thiocyclopropanes. Celui-ci est très similaire au mécanisme qui a été proposé pour l'ouverture d'aminocyclopropanes décrite au laboratoire en 2012. En effet, la première étape consisterait en une addition du Pd(0) dans la liaison C-Br du 2-bromothiophénylthiocyclopropane **IV-1a**. Ce Pd(0) serait généré *in situ* par réduction du Pd(II) par la phosphine. Grâce au caractère électro-donneur du soufre, on assisterait ensuite à une ouverture du cyclopropane de l'intermédiaire **IV-A** conduisant à la formation d'un palladacycle à 7 chaînons **IV-B**. Suite à l'élimination réductrice permettant de régénérer le Pd(0), on obtient

le 3,4-dihydrothiochromenylium IV-C qui évolue vers le 4*H*-thiochromène IV-2a par déprotonation.



Schéma 201 – Mécanisme proposé pour l'ouverture palladocatalysée de thiocyclopropane

## e) Conclusion et perspectives

A notre connaissance, cette réaction constitue le premier exemple d'ouverture de thiocyclopropanes non substitués. Cette réaction palladocatalysée s'est révélée moins générale que pour les alcoxycyclopropanes et aminocyclopropanes, mais il s'agit tout de même d'une nouvelle méthode pour accéder à des 4*H*-thiochromènes. Or, il n'existe, d'après nos recherches bibliographiques, qu'une seule méthode connue à ce jour pour synthétiser ce type de composés et elle nécessite 3 étapes (Schéma 202).<sup>286</sup> D'abord, la 4*H*-thiochromén-4-one est réduite par un mélange Zn/Hg, puis le résultant est oxydé en sulfoxyde. Celui-ci est enfin converti en 4*H*-thiochromène par un réarrangement de Pummerer. Le rendement global de ce procédé est de 47% sur 3 étapes.



Schéma 202 – Voie de synthèse connue pour les 4H-thiochromènes

<sup>&</sup>lt;sup>286</sup> Parham, W. E.; Koncos, R. J. Am. Chem. Soc. **1961**, 83, 4034–4038.

De nombreuses molécules comportant un motif apparenté au 4H-thiochromène, comme des thiochromanes ou des 4H-thiochromanon-4-ones, présentent un intérêt biologique (Schéma 203). Par exemple, le tertatolol est connu pour ses propriétés de βl'hypertension.<sup>287</sup> bloquant et utilisé soigner La famille pour des 3-(3/4hydroxyarylidène)thiochroman-4-ones a récemment démontré une activité anticancéreuse prometteuse.<sup>288</sup> Une série de dérivés du thiochromène a quant à elle été décrite pour son activité d'inhibition de l'hydroxylase HIF, ce qui la rend potentiellement utile dans le traitement de l'anémie.<sup>289</sup> Citons enfin les dérivés 6-alkyl-indolo[3,2-c]-2H-thiochromanes qui présentent une activité antifongique.<sup>290</sup>



Tertatolol



3-(3/4-hydroxyarylidène)thiochroman-4-ones



dérivés du thiochromène inhibiteurs de l'hydroxylase HIF



6-alkyl-indolo[3,2-*c*]-2*H*-thiochromanes

### Schéma 203 – Quelques exemples de molécules bioactives ayant un squelette de type thiochromène

La réaction que nous avons décrite offre donc un moyen de préparer simplement des dérivés 4*H*-thiochromènes pour en étudier les propriétés thérapeutiques, dont le potentiel ne semble pas encore avoir été complètement exploré.

Afin de compléter l'étude que nous avons menée, il serait intéressant de préparer et de tester d'autres produits de départ, notamment en introduisant des hétérocycles aromatiques ou en allongeant la chaîne reliant le thiocyclopropane au noyau aromatique pour tenter de former un cycle à 7 chaînons accolé à ce noyau (Schéma 204).

<sup>&</sup>lt;sup>287</sup> Jolas, T.; Lanfumey, L.; Fattaccini, C. M.; Kidd, E. J.; Adrien, J.; Gozlan, H.; Hamon, M. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1993**, *347*, 453–463.

<sup>&</sup>lt;sup>288</sup> Demirayak, S.; Yurttas, L.; Gundogdu-Karaburun, N.; Karaburun, A. C.; Kayagil, I. *Saudi Pharm. J.* **2017**, *25*, 1063–1072.

<sup>&</sup>lt;sup>289</sup>Ho, W.-B. ; Wright, L. R. ; Turtle, E. D.; Mossman, C. ; Flippin, L. A. U. S. Patent WO/2010/056767; **2010**.

<sup>&</sup>lt;sup>290</sup> Han, X.-Y.; Zhong, Y.-F.; Li, S.-B.; Liang, G.-C.; Zhou, G.; Wang, X.-K.; Chen, B.-H.; Song, Y.-L. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo).* **2016**, *64*, 1411–1416.



Schéma 204 – Exemples d'autres substrats à tester

Enfin, il serait très intéressant d'examiner la fonctionnalisation des 4*H*-thiochromènes obtenues, dont la réactivité se rapproche probablement de celle des énamines. Les réactions de fonctionnalisation des énamines ayant été abondamment décrites,<sup>291</sup> il n'est pas difficile d'imaginer de nombreux développements autour des 4*H*-thiochromènes. Notamment, le groupe de Lavilla a proposé d'activer des éthers d'énol par addition d'un électrophile, à commencer par le plus simple : H<sup>+</sup> (Schéma 205).<sup>292</sup> Un isonitrile peut alors piéger l'intermédiaire cationique obtenu pour former, après hydrolyse, un éther d'énol  $\alpha$ -carbamoylé. De la même manière, il est possible de réaliser l'hydrocarbamoylation de dihydropyridines.



Schéma 205 – Hydrocarbamoylation d'éthers d'énol cycliques et de dihydropyridines

Ainsi, dans la lignée de notre étude sur la réaction de Thio-Passerini, on pourrait envisager de générer des dérivés 3,4-dihydrothiochroménylium en milieu acide et d'engager ceux-ci dans une réaction multicomposant avec un isonitrile et un acide carboxylique (Schéma 206).

<sup>&</sup>lt;sup>291</sup> Revue récente : Gigant, N.; Chausset-Boissarie, L.; Gillaizeau, I. Chem. Eur. J. **2014**, 20, 7548–7564.

<sup>&</sup>lt;sup>292</sup> (a) Masdeu, C.; Gómez, E.; Williams, N. A.; Lavilla, R. *QSAR Comb. Sci.* **2006**, *25*, 465–473. (b) Masdeu, C.; Gómez, E.; Williams, N. A. O.; Lavilla, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3043–3046.



Schéma 206 – Réaction multicomposant envisageable avec un 4H-thiochromène

Faute de temps, je n'ai pas pu poursuivre cette étude, mais les résultats obtenus invitent à aller plus loin dans l'utilisation des thiocyclopropanes pour la synthèse d'hétérocycles et l'étude de leurs propriétés thérapeutiques.

## Conclusion générale

Tout au long de cette thèse, nous nous sommes attachés à proposer de nouvelles méthodes de synthèse de composés organiques fonctionnalisés. Centré sur les réactions multicomposants à base d'isonitriles, ce travail de recherche a pour but d'alimenter une nouvelle chimie, plus verte, pour permettre la préparation de molécules bioactives en un nombre limité d'étapes. Il s'appuie fortement sur les réactions de Passerini et de Ugi, respectivement découvertes en 1921 et 1959, qui répondent pourtant aux défis actuels de la chimie combinatoire.

Nous avons d'abord évalué l'utilisation d'acides forts dans la réaction de Ugi. Si les acides sulfonique, sulfinique, phosphonique et phosphinique n'ont pas mené à des résultats intéressants, il a cependant été possible d'engager l'acide nitrique dans une réaction à 4 composants avec un aldéhyde, un isonitrile et une amine (Schéma 207). Baptisée « Ugi-nitro », il s'agit d'une synthèse monotope de nitramines hautement fonctionnalisées, qui constitue la première réaction multicomposant conduisant à la formation d'une liaison N-N.



Schéma 207 – Synthèse de nitramines par la réaction de Ugi-nitro

Ensuite, nous avons étudié l'introduction de dérivés thiocarbonylés dans le couplage de Passerini. Ceux-ci étant généralement peu stables, nous avons adopté une stratégie permettant de générer un thiocarbénium *in situ* à partir de 3-sulfanyl-phthalides en présence de tétrachlorure de titane. L'insertion d'un isonitrile conduit, dans le cas de thiols aromatiques ou aliphatiques primaires, à la formation d'une 3-amino-4-sulfanyl isocoumarine (Schéma 208). Cependant, dans le cas de thiols dont la déprotection est facile, comme le *tert*-butanethiol, un réarrangement donne lieu à l'obtention d'un thiophthalide.



Schéma 208 – Réaction de Thio-Passerini : version à deux composants

Etant donné que le tétrachlorure de titane est également capable d'activer la formation du 3-sulfanyl-phthalide à partir d'acide 2-formylbenzoïque et d'un thiol, il a été possible de combiner cette réaction avec le couplage précédemment décrit en un seul pot (Schéma 209). Il s'agit là de la première approche formelle de la réaction de Thio-Passerini, permettant la synthèse divergente de deux types d'hétérocycles soufrés.



Schéma 209 – Réaction de Thio-Passerini : version à trois composants

Enfin, dans la continuité de notre intérêt pour la chimie des dérivés thiocarbonylés, nous avons décrit une nouvelle synthèse de thiovinyléthers, qui leur sont synthétiquement équivalents. Pour ce faire, la première ouverture palladocatalysée de thiocyclopropanes a été mise au point (Schéma 210).



Schéma 210 – Ouverture palladocatalysée de thiocyclopropanes

Ainsi, trois méthodologies originales ont été développées. Elles donnent accès à différents types de composés fonctionnalisés, potentiellement utiles en pharmacie et en agrochimie, et permettent de les produire à moindre coût dans le respect de l'environnement.

## Références bibliographiques

### Introduction générale

1. Dua, R.; Shrivastava, S.; Sonwane, S. K.; Srivastava, S. K. Advan. Biol. Res., 2011, 5, 120–144.

2. Wender, P.A.; Handy, S.T.; Wright, D.L., Chem. Ind., 1997, 765, 767–769.

#### Chapitre I

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

4. Revues : (a) Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* 2012, *112*, 3083–3135. (b) Hulme, C.; Gore,
V. *Curr. Med. Chem.* 2003, *10*, 51–80. (c) Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Drug Discov. Today Technol.* 2013, *10*, 1–6. (d) Akritopoulou-Zanze, I. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2008, *12*, 324–331.

5. (a) Golebiowski, A.; Klopfenstein, S. R.; Portlock, D. E. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, *5*, 273–284. ; (b) Golebiowski, A.; Klopfenstein, S. R.; Portlock, D. E. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2003**, *7*, 308–325. ; (c) Abel, U.; Koch, C.; Speitling, M.; Hansske, F. G. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 453–458. (d) Liu, B.; Li, S.; Hu, J. *Am. J. PharmacoGenomics* **2004**, *4*, 263–276.

6. (a) Strecker, A. Justus Liebigs Ann. Chem. **1850**, 75, 27–51. (b) Strecker, A. Justus Liebigs Ann. Chem. **1854**, *91*, 349–351.

7. (a) Bergs, H. DE-B 566, 094, 1929. (b) Bucherer, H. T.; Barsch, H. J. Prakt. Chem. 1934, 140, 151–171.

8. Janz, D. Nervenarzt 1950, 21, 113–119.

9. Hantzsch, A. Justus Liebigs Ann. Chem. 1855, 215, 1-82.

10. Piergiorgio, A. U. S. Patent 4,880,623 ; 1989.

11. (a) Biginelli, P. Ber. Dtsch. Chem. Ges. **1891**, 24, 2962–2965. (b) Biginelli, P. Ber. Dtsch. Chem. Ges. **1893**, 26.

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

13. Robinson, R. J. Chem. Soc. 1917, 111, 762–768.

14. Lieke, W. Justus Liebigs Ann. Chem. 1859, 112, 316.

15. Gautier, A. Justus Liebigs Ann. Chem. 1869, 146, 119.

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

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

18. Passerini, M.; Simone, L. Gazz. Chim. Ital. 1921, 51, 126–129.

19. Weber, W. P. ; Gokel, G. W. ; Ugi, I. Angew. Chem. 1972, 84, 587.

- 20. Bardsley, K.; Hagigeorgiou, M.; Lengyel, I.; Cesare, V. Synth. Commun. 2013, 43, 1727–1733.
- 21. Ugi, I.; Meyr, R. Angew. Chem. 1958, 70, 702–703.
- 22. Hertler, W.; Corey, E. J. J. Org. Chem. 1958, 887, 1221–1222.
- 23. Ugi, I., Meyr, R. Chem. Ber. 1960, 93, 239.
- 24. Obrecht, R. ; Herrmann, R. ; Ugi, I. Synthesis (Stuttg). 1985, 400–402.
- 25. Creedon, S. M.; Crowley, H. K.; McCarthy, D. G. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1998, 16, 1015–1018.
- 26. Porcheddu, A.; Giacomelli, G.; Salaris, M. J. Org. Chem. 2005, 70, 2361–2363.

27. Kobayashi, G.; Saito, T.; Kitano, Y. Synthesis, 2011, 20, 3225–3234.

28. Alvarez-Rodríguez, N. V.; Dos Santos, A.; El Kaïm, L.; Gámez-Montaño, R. *Synlett* **2015**, *26*, 2253–2256.

- 29. Besonov, A. U. S. Patent 2007/0161813 A1.
- 30. Pirrung, M. C.; Ghorai, S. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 11772–11773.
- 31. Pronin, S. V.; Reiher, C. A.; Shenvi, R. A. Nature 2013, 501, 195–199.
- 32. Pinney, V. R. U. S. Patent 6,352,032; 2002.

33. Scheuer, P. J. Acc. Chem. Res. 1992, 25, 433-439.

34. Chang, C. W. J.; Patra, A.; Roll, D. M.; Scheuer, P. J.; Matsumoto, G. K.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4644–4646.

35. Carmeli, S.; Moore, R. E.; Patterson, G. M. L.; Mori, Y.; Suzuki, M. J. Org. Chem. 1990, 55, 4431–4438.

36. (a) Parker, W. L.; Rathnum, M. L.; Johnson, J. H.; Wells, J. S.; Principe, P. A.; Sykes, R. B. *J. Antibiot. (Tokyo).* **1988**, *XLI*, 454–460. (b) Liu, W.-C. ; Parker, W. L. ; Singh, P. ; Sykes, R. B. Patent EP19870301085, **1987**.

37. Revues : (a) Garson, M. J.; Simpson, J. S. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 164. (b) Emsermann, J.; Kauhl, U.; Opatz, T. *Mar. Drugs* **2016**, *14*. (c) Chang, C.W.J.; Scheuer, P. J. Marine isocyano compounds ; *Studies in Natural Products Chemistry* ; Scheuer, P.J., Ed.; Springer-Verlag: **1993**; Volume 167, pp. 33–75.

38. (a) Karuso, P.; Scheuer, P. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2092–2095. (b) Schnermann, M. J.; Shenvi, R. A. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 543–577.

39. Mariani, A.; Russell, D. A.; Javelle, T.; Sutherland, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, DOI: 10.1021/jacs.8b05189.

40. (a) Giustiniano, M.; Basso, A.; Mercalli, V.; Massarotti, A.; Novellino, E.; Tron, G. C.; Zhu, J. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 1295–1357. (b) I. Ugi, *Isonitrile Chemistry*, Academic Press, New York, **1971**. (c) Nenajdenko V. G. *Isocyanide Chemistry*, ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2012**. (d) Periasamy, M. P.;

Walborsky, H. M. Org. Prep. Proced. Int. **1979**, *11*, 293–311. (e) Bode, M. L.; Gravestock, D.; Rousseau, A. L. Org. Prep. Proced. Int. **2016**, *48*, 89–221.

41. Giustiniano, M.; Basso, A.; Mercalli, V.; Massarotti, A.; Novellino, E.; Tron, G. C.; Zhu, J. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 1295–1357.

42. Etude théorique récente : Ramozzi, R.; Chéron, N.; Braïda, B.; Hiberty, P. C.; Fleurat-Lessard, P. *New J. Chem.* **2012**, *36*, 1137.

43. Bak B. ; Hansen-Nygaard L.; Rastrup-Andersen, J. J. Mol. Spectrosc., 1958, 2, 54–57.

44. Tumanov, V. V.; Tishkov, A. A.; Mayr, H. Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 3563–3566.

45. Llevot, A.; Boukis, A. C.; Oelmann, S.; Wetzel, K.; Meier, M. A. R. Top. Curr. Chem. 2017, 375, 1–29.

46. Boyarskiy, V. P.; Bokach, N. A.; Luzyanin, K. V.; Kukushkin, V. Y. Chem. Rev. 2015, 115, 2698–2779.

47. (a) Hoppe, D. ; Schöllkopf, U. *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, *763*, 1-16. (b) Van Leusen, A. M. ; Wieldeman, J. ; Oldenziel, O. H. J. Org. Chem. **1977**, *42*, 1153-1159. (c) Van Leusen, D.. ; Van Leusen, A. M. Organic Reactions ; Overman, L. E. ; Ed. ; John Wiley & Sons, Inc. : New York, **2001**, 57, pp417-666.

48. Bon, R. S.; Hong, C.; Bouma, M. J.; Schmitz, R. F.; De Kanter, F. J. J.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Orru, R. V. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3759–3762.

49. Barton, D. H. R.; Zard, S. Z. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1985, 16, 1098–1100.

50. Lash, T. D.; Wijesinghe, C.; Osuma, A. T.; Patel, J. R. Tetrahedron Lett. **1997**, 38, 2031–2034.

51. Revues : (a) Ryu, I.; Sonoda, N.; Curran, D. P. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 177–194. (b) Zhang, B.; Studer, A. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3505–3521.

52. Curran, D. P.; Liu, H. J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 2127–2132.

53. Liu, J.; Fan, C.; Yin, H.; Qin, C.; Zhang, G.; Zhang, X.; Yi, H.; Lei, A. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2145–2147.

54. Zhang, B.; Mück-Lichtenfeld, C.; Daniliuc, C. G.; Studer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10792–10795.

55. Rong, J.; Deng, L.; Tan, P.; Ni, C.; Gu, Y.; Hu, J. Angew. Chem. Int. Ed. 2016, 55, 2743-2747.

56. Stork, G.; Sher, P. M.; Chen, H. J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 6384–6385.

57. Stork, G.; Sher, P. M. J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 6765-6766.

58. Revue récente : Qiu, G.; Ding, Q.; Wu, J. Chem. Soc. Rev. 2013, 42, 5257.

59. (a) Nef, J. U. *Justus Liebig Ann. Chem.* **1892**, *210*, 269. (b) Revue récente : La Spisa, F.; Tron, G. C.; El Kaïm, L. *Synthesis.* **2014**, *46*, 829–841. (c) Etude mécanistique : Chéron, N.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 10106–10112.

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

61. Kobayashi, K.; Okamura, Y.; Fukamachi, S.; Konishi, H. Tetrahedron 2010, 66, 7961–7964.

62. Revues : (a) Kruithof, A.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. - An Asian J.* **2015**, *10*, 508–520. (b) Kaur, T.; Wadhwa, P.; Bagchi, S.; Sharma, A. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6958–6976.

63. (a) Buron, C.; El Kaïm, L.; Uslu, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8027–8030. (b) Atlan, v ; EL Kaïm, L. ; Buron, C. Synlett, **2000**, 489-491.

64. Revues : (a) Dömling, A., Ugi, I. Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, 3168-3210. (b) Bienaymé, H. ; Hulme, C. ; Oddon, G. ; Schmitt, P. Chem. Eur. J. 2000, 6, 3321-3329. (c) Dömling, A. Curr. Opin. Chem. Biol. 2002, 6, 306–313. (d) Zhu, J. Eur. J. Org. Chem. 2003, 1133-1144. (e) Dömling, A. Chem Rev. 2006, 106, 17-89. (f) Váradi, A.; Palmer, T. C.; Dardashti, R. N.; Majumdar, S. Molecules 2016, 21, 19. (g) Sadjadi, S.; Heravib, M. M.; Nazari, N. RSC Adv. 2016, 6, 53203–53272. (h) Bode, M. L.; Gravestock, D.; Rousseau, A. L. Org. Prep. Proced. Int. 2016, 48, 89–221.

65. (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.

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

67. Revues (a) Banfi, L. ; Riva, R. *Org React* **2005**, *65*, 1-140. (b) Kazemizadeh, A. R.; Ramazani, A. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 418–450.

68. (a) Ganem, B. Acc. Chem. Res. **2009**, 42, 463–472. (b) Zhu, J.; Wang, Q.; Wang, M.-X. Handbook of Green Chemistry Volume 7 : Green Synthesis, First Ed. Wiley-VCH. **2012**.

69. (a) MCR à 8 composants : Elders, N.; Van Der Born, D.; Hendrickx, L. J. D.; Timmer, B. J. I.; Krause, A.; Janssen, E.; De Kanter, F. J. J.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5856–5859.

70. (a) Asinger, F. Angew. Chemie **1956**, 68, 413–413. (b) K. Drauz, H. G. Koban. *Liebigs Ann. Chem.*, **1985**, *3*, 448–452.

71. (a) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 563–564. (b) Ugi, I.; Dömling, A.; Hörl, W. *Endeavour* **1994**, *18*, 155–122.

72. De Fátima, A. A.; Vercillo, O. E.; Andrade, C. K. Z. J. Braz. Chem. Soc. 2011, 22, 462–467.

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

74. (a) Maeda, S.; Komagawa, S.; Uchiyama, M.; Morokuma, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 644–649. (b) Ramozzi, R.; Morokuma, K. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5652–5657.

75. Lamberth, C.; Jeanguenat, A.; Cederbaum, F.; De Mesmaeker, A.; Zeller, M.; Kempf, H. J.; Zeun, R. *Bioorganic Med. Chem.* **2008**, *16*, 1531–1545.

76. (a) Utilisation d'IBX : Ngouansavanh, T.; Zhu, J. Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 5775–5778. (b) Utilisation de CuCl<sub>2</sub>, TEMPO et NaNO<sub>2</sub> : Brioche, J.; Masson, G.; Zhu, J. Org. Lett. 2010, 12, 1432–1435. (c) Oxydation de Kornblum d'un dérivé benzylique : Adib, M.; Sheikhi, E.; Azimzadeh, M. Tetrahedron Lett. 2015, 56, 1933–1936.

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

78. (a) Bock, H.; Ugi, I. *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 385–389. (b) Banfi, L.; Basso, A.; Guanti, G.; Riva, R. Dans *Multicomponent Reactions*; Zhu, J., Bienaymé, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2005**; pp 1–32.

79. Ce type d'insertion a déjà été décrite en chimie des isonitriles. Pour des exemples, voir : (a) Nef, J. U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1892**, *270*, 267–335. (b) Chéron, N.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 10106–10112.

80. (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.

81. Preuves expérimentales de la formation de l'imidate : (a) Faggi, C.; Garcia-Valverde, M.; Marcaccini, S.; Menchi, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 788–791. (b) Barthelon, A.; El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *35*, 5974–5987.

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

83. Quelques exemples : (a) Fédou, N. M.; Parsons, P. J.; Viseux, E. M. E.; Whittle, A. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3179–3182. (b) Neochoritis, C. G.; Stotani, S.; Mishra, B.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2002–2005.

84. Kaim, L. El.; Grimaud, L.; Schiltz, A. Org. Biomol. Chem. 2009, 7, 3024–3026.

85. Brown, A. L.; Churches, Q. I.; Hutton, C. A. J. Org. Chem. 2015, 80, 9831–9837.

86. Revues récentes : (a) Van Berkel, S. S.; Bögels, B. G. M.; Wijdeven, M. A.; Westermann, B.; Rutjes, F. P. J. T. *European J. Org. Chem.* **2012**, No. 19, 3543–3559. (b) Wang, Q.; Wang, D.-X.; Wang, M.-X.; Zhu, J. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1290–1300.

87. Revue : Banfi, L.; Basso, A.; Moni, L.; Riva, R. European J. Org. Chem. 2014, 2005–2015.

88. Zhang, J.; Lin, S. X.; Cheng, D. J.; Liu, X. Y.; Tan, B. J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 14039–14042.

89. Exemple récent : Su, Y.; Bouma, M. J.; Alcaraz, L.; Stocks, M.; Furber, M.; Masson, G.; Zhu, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12624–12627.

90. Zhang, Y.; Ao, Y. F.; Huang, Z. T.; Wang, D. X.; Wang, M. X.; Zhu, J. Angew. Chem. Int. Ed. **2016**, 55, 5282–5285.

91. E. Valencia, A. J. Freyer, M. Shamma, V. Fajardo, Tetrahedron Lett. 1984, 25, 599 – 602.

92. J. R. Atack, *Expert Opin. Invest. Drugs* **2005**, *14*, 601 – 618.

93. Quelques semaines après le premier dépôt de mon manuscrit, la publication suivante est venue relever le défi : Zhang, J.; Yu, P.; Li, S.-Y.; Sun, H.; Xiang, S.-H.; Wang, J.; Houk, K.; Tan, B. *Science* **2018**, *361*, eaas8707.

94. (a) Floyd, C. D.; Harnett, L. a.; Miller, A.; Patel, S.; Saroglou, L.; Whittaker, M. *Synlett* **1998**, 637–639.
(b) Kazmaier, U.; Hebach, C. *Synlett* **2003**, *11*, 1591–1594. (c) Pick, R.; Bauer, M.; Kazmaier, U.; Hebach,

C. *Synlett* **2005**, *5*, 757–760. (d) Patel, S.; Saroglou, L.; Floyd, C. D.; Miller, A.; Whittaker, M. *Tet. Lett.* **1998**, *39*, 8333–8334. (e) Thompson, M. J. ; Chen, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7084.

95. Barthelon, A.; El Kaim, L.; Gizzi, M.; Grimaud, L. Synlett 2010, No. 18, 2784–2788.

96. (a) McFarland, J.W. J. Org. Chem. **1963**, 28, 2179. (b) Opitz, G. ; Merz, Justus Liebigs Ann. Chem. **1962**, 652, 163.

97. Revue : Tron, G. C. Eur. J. Org. Chem. 2013, No. 10, 1849–1859.

98. (a) Ugi, I. ; Bodesheim, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *666*, 61. (b) Zinner, G. ; Kliegel, W. Arch. Pharm. **1966**, *299*, 746. (c) Zinner, G. ; Bock, W. Arch. Pharm. **1973**, *306*, 94.

99. Krasavin, M.; Parchinsky, V.; Kantin, G.; Manicheva, O.; Dogonadze, M.; Vinogradova, T.; Karge, B.; Brönstrup, M. *Bioorganic Med. Chem.* **2017**, *25*, 1867–1874.

100. (a) Ugi, I. ; Bodesheim, *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *666*, 61. (b) Zinner, G. ; Kliegel, W. Arch. Pharm. **1966**, *299*, 746. (c) Zinner, G. ; Bock, W. Arch Pharm. **1973**, *306*, 94. (d) Zychlinsk, S. ; Ugi, I. *Heterocycles* **1998**, *49*, 29.

101. Revues : (a) Miller, M. J. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1563–1579. (b) Kovacic, P.; Edwards, C. L. *J. Recept. Signal Transduct.* **2011**, *31*, 10–19.

102. Mercalli, V.; Massarotti, A.; Varese, M.; Giustiniano, M.; Meneghetti, F.; Novellino, E.; Tron, G. C. J. Org. Chem. 2015, 80, 9652–9661.

103. (a) Sun, X.; Janvier, P.; Zhao, G.; Bienaymé, H.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 877–880. (b) Janvier, P.; Sun, X.; Bienayme, H.; Gif-sur-y, V.; Einstein, A. V. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*. (c) Xia, L.; Li, S.; Chen, R.; Liu, K.; Chen, X. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3120–3131.

104. (a) Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7842–7843. (b) Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8935–8939. (c) Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2574–2583.

105. Exemples récents : (a) Van Der Heijden, G.; Jong, J. A. W.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 984–987. (b) Chandgude, A. L.; Li, J.; Dömling, A. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 798–801.

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

107. (a) Pirrung M. C. ; Ghorai S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11772. (b) Pirrung M. C. ; Ghorai S. ; Ibarra-Rivera, T. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* , 4110

108. (a) Krasavin, M.; Tsirulnikov, S.; Nikulnikov M.; Sandulenko Y.; Bukhryakov K. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 7318. (b) Guchhait S. K.; Madaan C. *Org. Biomol. Chem.* 2010, *8*, 3631. (c) Jida, M.; Soueidan, M.; Willand, N.; AgbossouNiedercorn, F.; Pelinski, L.; Laconde, G.; Deprez-Poulain, R.; Deprez, B. *Tetrahedron Lett.* 2011, *52*, 1705. (d) Le H. V.; Fan, L.; Ganem B. *Tetrahedron Lett.* 2011, *52*, 2209. (e) Neo A. G.; Bornadiego A.; Díaz, J.; Marcaccini, S.; Marcos, C. F. *Org. Biomol. Chem.* 2013, *11*, 6546. 109. (a) Strocker, A. M.; Keating, T. A.; Tempest, P. A.; Armstrong, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1149–1152. (b) Kennedy, A. L. ; Fryer, A. M. ; Josey, J. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1167. (c) Lin, Q.; Blackwell, H. E. *Chem. Commun.* **2006**, *17*, 2884.

110. Kreye, O.; Trefzger, C.; Sehlinger, A.; Meier, M. A. R. Macromol. Chem. Phys. 2014, 215, 2207–2220.

111. Revues : (a) Akritopoulou-Zanze, I. ; Djuric, S. W. *Heterocycles* **2007**, *73*, 125-147. (b) Sharma, U. K. ; Sharma, N. ; Vachhani, D. D. ; Van der Eycken, E. V. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 1836–1860.

112. Gracias, V. ; Moore, J. D. ; Djuric, S. W. Tetrahedron Lett. 2004, 47, 417-420.

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

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

115. Narboni, N.; El Kaim, L. Eur. J. Org. Chem. 2017, 4242–4246.

116. Gholap, S. S. Eur. J. Med. Chem. 2016, 110, 13–31.

### Chapitre II

117. Revue : El Kaim, L.; Grimaud, L. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2153–2171.

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

119. Sung, K.; Chen, C. C. Tetrahedron Lett. 2001, 42, 4845–4848.

120. (a) Ugi, I. Angew. Chem. Int. Ed. 1962, 1, 8–21. (b) Ugi, I. Angew. Chem. 1962, 74, 9–22.

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

122. Keating, T. A.; Armstrong, R. W. J. Org. Chem. 1998, 63, 867–871.

123. Hulme, C.; Ma, L.; Romano, J. J.; Morton, G.; Tang, S. Y.; Cherrier, M. P.; Choi, S.; Salvino, J.; Labaudiniere, R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1889–1893.

124. (a) Karabelas, K.; Lepisto, M.; Sjo, P. WO9932483-A1. (b) Miller, K. E.; Carpenter, J. F.; Brooks, R. R. *Cardiovasc. Drugs Ther.* **1998**, *12*, 83-91. (c) Busch, A. E.; Eigenberger, B.; Jurkiewicz, N. K.; Salata, J. J.; Pica, A.; Suessbrich, H.; Lang, F. Br. *J. Pharmacol.* **1998**, *123*, 23-30. (d) Edmunds, J. J.; Klutchko, S.; Hamby, J. M.; Bunker, A. M.; Connolly, C. J. C.; Winters, R. T.; Quin, J.; Sircar, I.; Hodges, J. C. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3759-3771.

125. (a) Heck, S.; Dömling, A. *Synlett* **2000**, *3*, 424–426. (b) Protocole pour une synthèse en phase solide : Henkel, B.; Westner, B.; Dömling, A. *Synlett* **2003**, *15*, 2410–2412.

126. M. R. Crampton (**1974**). "Acidity and hydrogen-bonding". In Saul Patai. *The Chemistry of the Thiol Group*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd. p. 402.

127. Quelques exemples : (a) Gulevich, A. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7878–7885. (b) Kazmaier, U.; Ackermann, S. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3184–3187. (c) Kolb, J.; Beck, B.; Dömling, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6897–6901. (d) Kolb, J.; Beck, B.; Almstetter, M.; Heck, S.;

Herdtweck, E.; Dömling, A. *Mol. Divers.* **2003**, *6*, 297–313. (e) Umkehrer, M.; Kolb, J.; Burdack, C.; Hiller, W. Synlett **2005**, No. 1, 79–82.

128. Kim, Y.; Kwak, S. H.; Gong, Y.; ACS Comb. Sci., 2015, 17, 365–373.

129. Exemples de dérivés similaires à activité biologique : (a) Chonan, T.; Wakasugi, D.; Yamamoto, D.; Yashiro, M.; Oi, T.; Tanaka, H.; OhokaSugita, A.; Io, F.; Koretsune, H.; Hiratate, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 1580–1593. (b) Tréguier, B.; Lawson, M.; Bernadat, G.; Bignon, J.; Dubois, J.; Brion, J.-D.; Alami, M.; Hamze, A. ACS Comb. Sci. **2014**, *16*, 702–710.

130. Premiers exemples décrits par Smiles : (a) Levy, A. A. ; Rains, H. C. ; Smiles, S. *J. Chem. Soc.* **1931**, 3264-3269. (b) Evans, W. J. ; Smiles, S. *J. Chem. Soc.* **1935**, *181*, 1263-1265.

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

132. El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 7961–7964.

133. Revues : (a) El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Mol. Divers.* **2010**, *14*, 855–867. (b) El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7749–7762.

134. (a) El Kaim, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4019–4021. (b) El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Obie, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4169–4180.

135. El Kaim, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J. Synlett 2007, No. 3, 465–469.

136. Aknin, K.; Gauriot, M.; Totobenazara, J.; Deguine, N.; Deprez-Poulain, R.; Deprez, B.; Charton, J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 458–461.

137. Massoudi, A.; Amini, I.; Ramazani, A.; Nasrabadi, F. Z.; Ahmadi, Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 39–42.

138. (a) Ugi, I.; Rosendhal, F. K.; Bodesheim, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *666*, 54-61. (b) Ugi, I.;Offerman, K. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 2276-2281.

139. Revue récente : Konnert, L.; Lamaty, F.; Martinez, J.; Colacino, E. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13757–13809.

140. Majumdar, P.; Bathula, C.; Basu, S. M.; Das, S. K.; Agarwal, R.; Hati, S.; Singh, A.; Sen, S.; Das, B. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *102*, 540–551.

141. (a) Ugi, I. Angew. Chem. 1960, 72, 639. (b) Ugi, I.; Steinbrückner, C. Chem. Ber. 1961, 94, 734-742.

142. Quelques exemples d'application choisis : (a) Achatz, S.; Dömling, A. *Bioorganic Med. Chem. Lett.*2006, *16*, 6360–6362. (b) Tukulula, M.; Njoroge, M.; Mugumbate, G. C.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Barteau, S.; Streckfuss, J.; Heudi, O.; Kameni-Tcheudji, J.; Chibale, K. *Bioorganic Med. Chem.* 2013, *21*, 4904–4913.
(c) Borisov, R. S.; Polyakov, A. I.; Medvedeva, L. A.; Khrustalev, V. N.; Guranova, N. I.; Voskressensky, L. G. *Org. Lett.* 2010, *12*, 3894–3897. (d) Gunawan, S.; Petit, J.; Hulme, C. *ACS Comb. Sci.* 2012, *14*, 160–163.
143. Zabrocki, J.; Smith, G. D.; Dunbar, J. B.; Iijima, H.; Marshall, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5875–5880.

144. Revues récentes sur les tétrazoles : (a) Maleki, A.; Sarvary, A. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 60938–60955. (b) Nadu, T.; Nadu, T. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, **2017**, *46*, 110–114.

145. Version diastéréosélective avec une amine secondaire : Zarezin, D. P.; Khrustalev, V. N.; Nenajdenko, V. G. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6100–6107.

146. Revue : Zhang, J.; Patil, P.; Kurpiewskab, K.; Kalinowska-Tłuścikb, J.; Dömling, A. *Synthesis* **2016**, *48*, A-I.

147. Gunawan, S.; Petit, J.; Hulme, C. ACS Comb. Sci. 2012, 14, 160–163.

148. Exemples sélectionnés : (a) Borisov, R. S.; Polyakov, A. I.; Medvedeva, L. A.; Khrustalev, V. N.; Guranova, N. I.; Voskressensky, L. G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3894–3897. (b) Umkehrer, M.; Kolb, J.; Burdack, C.; Ross, G.; Hiller, W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6421–6424.

149. El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Pravin, P. Eur. J. Org. Chem. 2013, No. 22, 4752–4755.

150. Patil, P.; Kurpiewska, K.; Kalinowska-Tłuścik, J.; Dömling, A. ACS Comb. Sci. 2017, 19, 343–350.

151. Revue sur les dioxopipérazines : Borthwick, A. D. Chem. Rev. 2012, 112, 3641–3716.

152. McFarland, J. W. J. Org. Chem. 1963, 28, 2179–2181.

153. Ugi, I. ; Steinbrückner, C. Angew. Chem. 1960, 72, 267-268.

154. Bienaymé, H.; Bouzid, K. Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 2234–2237.

155. Groebke, K.; Weber, L.; Mehlin, F. Synlett 1998, No. 6, 661–663.

156. Blackburn, C. Tetrahedron Lett. **1998**, *39*, 5469–5472.

157. Hulme, C.; Lee, Y. S. Mol. Divers. 2008, 12, 1–15.

158. Revue récente : Shaaban, S.; Abdel-Wahab, B. F. Mol. Divers. 2016, 20, 233–254.

159. (a) Blackburn, C.; Guan, B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1495–1500. (b) Schwerkoske, J.; Masquelin, T.; Perun, T.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8355–8357.

160. Lyon, M. A.; Kercher, T. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4989–4992.

161. (a) Parchinsky, V. Z.; Koleda, V. V.; Shuvalova, O.; Kravchenko, D. V.; Krasavin, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6891–6894. (b) Huang, Y.; Hu, X. Q.; Shen, D. P.; Chen, Y. F.; Xu, P. F. *Mol. Divers.* **2007**, *11*, 73–80.

162. Exemple récent avec un sel de guanidinium : Mert-Balci, F.; Conrad, J.; Beifuss, U. *Arkivoc* **2012**, *iii*, 243–256.

163. (a) Varma, R. S.; Kumar, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7665–7669. (b) Ireland, S. M.; Tye, H.; Whittaker, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4369–4371. (c) Rousseau, A. L.; Matlaba, P.; Parkinson, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4079–4082.

164. (a) Daniel Bovet, Une chimie qui guérit : Histoire de la découverte des sulfamides, Paris, Payot, coll. « Médecine et sociétés » (n° 13), **1988**, 322 p. (b) Actor, P.; Chow, A. W.; Dutko, F. J.; McKinlay, M. A., **2005**, "Chemotherapeutics", Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Weinheim: Wiley-VCH

165. (a) Domagk G., *Dtsch Med Wchschr*, **1935**, *61*, 250. (b) Dunn, P. M. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2008**, *93*, 2006–2009.

166. Masdeu, C.; Díaz, J. L.; Miguel, M.; Jiménez, O.; Lavilla, R. Tetrahedron Lett. 2004, 45, 7907–7909.

167. Soeta, T.; Matsuzaki, S.; Ukaji, Y. J. Org. Chem. 2015, 80, 3688–3694.

168. Exemples récents : (a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Callejo, R.; Ruiz, M. P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10154–10165. (b) Pan, S. C.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3622–3625. (c) Milen, M.; Dancs�, A.; F�ldesi, T.; Volk, B. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 70–77.

169. Soeta, T.; Matsuzaki, S.; Ukaji, Y. Chem. Eur. J. 2014, 20, 5007–5012.

170. Soeta, T.; Takashita, S.; Sakata, Y.; Ukaji, Y. Org. Biomol. Chem. 2016, 14, 694–700.

171. Stites, J. G.; McCarty, C. N.; Quill, L. L. J. Am. Chem. Soc. 1948, 70, 3142–3143.

172. Honzl, J.; Křivinka, P. Tetrahedron Lett. 1970, 11, 2357–2360.

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

174. Chandgude, A. L.; Dömling, A. Org. Lett. 2016, 18, 6396–6399.

175. Chandgude, A. L.; Dömling, A. Org. Lett. **2017**, *19*, 1228–1231.

176. Revue : McAteer, D.; Pons, J. F.; Wilson, I. I.; Cavaye, H. **2016**, Poster presentation, 19th Seminar on New Trends in Research of Energetic Materials (NTREM 2016); Pardubice, Czech Republic

177. (a) Wltuckl, E. F.; Wilson, E. R.; Flanagan, J. E.; Frankel, M.; Division, R.; Corporation, R. I.; Park, C. **1983**, 285–286. (b) Brill, T. B.; Oyumi, Y. *J. Phys. Chem.* **1986**, *90*, 6848–6853. (c) Song, J.; Zhou, Z.; Dong, X.; Huang, H.; Cao, D.; Liang, L.; Wang, K.; Zhang, J.; Chen, F.; Wu, Y. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 3201. (d) Zhang, J.; He, C.; Parrish, D. A.; Shreeve, J. M. Chem. Eur. J. **2013**, *19*, 8929–8936.

178. (a) Wang, Y.; Bai, Z.; Wei, Z.; Xu, S.; Li, X.; Li, J.; Cao, X.; Chen, C. *Res. Chem. Intermed.* **2011**, *37*, 1029–1039. (b) Cross. B.; Dawe, D.H. U. S. Patent 4,130,645 ; **1978**. (c) Cross. B.; Hill, R. ; Gastrock, W.H. U. S. Patent 3,844,762 ; **1974**.

179. (a) Revue : Ragnarsson, U. Chem. Soc. Rev. 2001, 30, 205–213.

180. (a) Réaction d'Einhorn-Brunner avec les imides : Einhorn, A. ; Bischkopff, E. ; Szelinski, B. ; Schupp, G. ; Spröngerts, E. ; Ladisch, C. ; Mauermayer, T. Justus Lie*big Ann. Chem.* **1905**, *343*, 207–305. (b) Wiley

R. H; Hexner P. E. *Org. Synth.* **1951**, *31*, 43. (c) Méthode plus récente avec des nitriles : Bentiss, F.; Lagrenee, M.; Traisnel, M.; Mernari, B.; Elattari, H. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **1999**, *36*, 149–152.

181. Protocole tiré de : Yanada, K.; Yamaguchi, H.; Meguri, H.; Uchida, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, *22*, 1655-1656.

### Chapitre III

182. Saya, J. M.; Berabez, R.; Broersen, P.; Schuringa, I.; Kruithof, A.; Orru, R. V. A.; Ruijter, E. *Org. Lett.* **2018**, doi: 10.1021/acs.orglett.8b01561.

183. (a) El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Obie, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4169–4180. (b) Revue récente : El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 7749–7762.

184. Neo, A. G.; Marcos, C. F. **2018**, doi: 10.1021/acs.orglett.8b01462.

185. Dai, W.-M.; Li, H. Tetrahedron, 2007, 63, 12866.

186. (a) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1924**, *54*, 529-540. (b) Ugi, I., Meyr, R. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2229-2233. (c) McFarland, J.W. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2179-2181. (d) Müller, E. ; Zeeh, B. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1966**, *696*, 72-80. (e) Müller, E. ; Zeeh, B. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *715*, 47-51. (f) Nixey, T. ; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 6833-6835. (g) Yue, T. ; Wang, M. X. ; Wang, D.-X. ; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 9454-9457.

187. Chandgude, A. L.; Domling, A. *Green Chem.* **2016**, *18*, 3718–3721.

188. (a) Hagedorn, I.; Eholzer, U. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 936-940. (b) Hagedorn, I.; Eholzer, U.; Winkelmann, H. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 647. (c) Otsuka, S.; Mori, K.; Yamagami, K. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4170-4174.

189. Lumma, W. C. J. Org. Chem. 1981, 46, 3668-3671.

190. (a) Revue : Banfi, L.; Riva, R. *Organic Reactions*, **2005**, 1–140. (b) Exemple avec SiCl<sub>4</sub> : Denmark, S. E.; Fan, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9667–9676.

191. (a) Schiess, M.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1618. (b) Seebach, D.; Beck, A.K.; Schiess, M.; Widler; L.; Wonnacott, A. *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1807. (c) Seebach, D.; Adam, G.; Gees, T.; Schiess, M.; Weigand, W. *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 507–517.

192. (a) Carofiglio, T.; Floriani, C.; Chiesi-Villa, A.; Rizzoli, C. **1991**, *10*, 1659–1660. (b) Carofiglio, T.; Cozzi, P. G.; Floriani, C.; Chiesi-Villa, A.; Rizzoli, C. *Organometallics* **1993**, *12*, 2726–2736.

193. Neidlein, R. Naturforsch 1964, 19, 1159.

194. (a) Ugi, I. ; Rosendahl, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2233. (b) El Gomati, T. ; Ugi, I. *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 1603.

195. (a) Kern, O. T.; Motherwell, W. B. *Chem. Commun.* **2003**, *44*, 2988–2989. (b) Kern, O. T.; Motherwell, W. B. *Chem. Commun.* **2005**, 1787–1790.

196. Marquarding, D. ; Gokel, G. ; Hoffmann, P. ; Ugi, I. in *Isonitrile Chemistry* ; Ugi, I., Ed. ; Academic Press : New York, **1971**, p. 133.

197. Passerini, M.; Ragni, G. Gazz. Chim. Ital. 1931, 61, 964–969.

198. Falck, J. R.; Manna, S. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 619–620.

199. Hoffmann, D. *Medical Herbalism: The Science and Practice of Herbal Medicine*,**2003**, Ed. Healing Arts Press, 672p.

200. Bos, M.; Riguet, E. J. Org. Chem. 2014, 79, 10881–10889.

201. Cioc, R. C.; Estévez, V.; van der Niet, D. J.; Vande Velde, C. M. L.; Turrini, N. G.; Hall, M.; Faber, K.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1262–1271.

202. Marcaccini, S.; Miguel, D.; Torroba, T.; García-Valverde, M. J. Org. Chem. 2003, 68, 3315–3318.

203. Ilardi, E. A.; Vitaku, E.; Njardarson, J. T. J. Med. Chem. 2014, 57, 2832–2842.

204. Hudson, B. M.; Nguyen, E.; Tantillo, D. J. Org. Biomol. Chem. 2016, 14, 3975–3980.

205. Revues sur les dérivés thiocarbonylés : (a) Molina, M. T.; Tanez, M.; Mo, O.; Notario, R.; Abboud, J.-L. *The Thiocarbonyl Group*; **2010**; Vol. 2. (b) Schaumann, E. *Top. Curr. Chem.* **2007**, *274*, 1–34. (c) Metzner, P. *Synthesis*. **1992**, 1185–1199. (d) Metzner, P. *Trends Curr. Chem.* **1999**, *204*, 127–181. (e) Katritzky A. R. ; Meth-Cohn O. ; Rees C.W. ; Moody C.J. ; Comprehensive organic functional group transformations, **1995**, Pergamon, Oxford, pp331-348. (f) Bryce M. R. ; Becher J. ; Falt-Hansen, B. ; *Advances in Heterocyclic Chem*istry, **1992**, vol. *55*, pp1-13.

206. (a) Mayer, R.; Morgenstern, J.; Fabian, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1964**, *3*, 277–286. (b) Dans le cas de thiocétones énolisables, l'isomérisation en thioénol peut précéder la polymérisation : Lipscomb, R. D.; Sharkey, W. H. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1970**, *8*, 2187–2196.

207. Cette stabilité est relative, puisque la thiobenzophénone peut se photoxyder dans l'air pour donner de la benzophénone et du soufre : il convient donc de la conserver dans le CO<sub>2</sub> et dans l'obscurité.

208. Staudinger, H. ; Freudenberg, H. Org. Synth. 1931, 11, 94.

209. (a) Woodward, R. B.; Ayer, W. A.; Beaton, J. M.; Bickelhaupt, F.; Bonnet, R.; Buchschacher, P.; Closs, G. L.; Dutler, H.; Hannah, J.; Volz, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3800–3802. (b) Série de thioaldéhydes hétérocycliques stables synthétisés selon le même procédé : McKenzie, S.; Reid, D. H. *Chem. Commun.* **1966**, No. 13, 401–402.

210. (a) Falk, K. J.; Steer, R. P. *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 575–577. (b) Bailey, W. F.; Wiberg, K. B.; Bartelson, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2014**, No. 34, 4807–4809.

211. (a) Campaigne, E. ; Reid, W. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, *68*, 769-770. (b) Portoghese, P. S. ; Garzon-Aburbeh, A. ; Nagase, H. ; Lin, C.-E. ; Takemori, A. E. *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 1292-1296.

212. (a) Brillon, D. *Sulfur Rep.*, **1992**, *12*, 297. (b) Scheeren, J. W. ; Ooms P. H. J. ; Nivard R. J. F., *Synthesis*, **1973**, 149.

213. (a) Revue sur le réactif de Lawesson : Jesberger, M.; Davis, T. P.; Barner, L. *Synthesis (Stuttg).* **2003**, *13*, 1929–1958. (b) Revue sur les méthodes de thionation : Brillon, D. *Sulfur Reports*, **1992**, *12*, 297-332.

214. Revue sur les méthodes de synthèse de dérivés thiocarbonylés : McGregor, W. M.; Sherrington, D. C. *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *22*, 199–204.

215. Vedejs, E.; Eberlein, T. H.; Mazur, D. J.; McClure, C. K.; Perry, D. A.; Ruggeri, R.; Schwartz, E.; Stults, J. S.; Varie, D. L.; Wittenberger, S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1556–1562.

216. Quelques exemples : (a) Capperucci, A.; Innocenti, A.; Scafato, P.; Spagnolo, P. *Chem. Lett.* **1995**, 147–148. (b) Innocenti, A. D.; Capperucci, A.; Scafato, P.; Mecca, T.; Reginato, G. **1999**, No. 11, 1739–1742. (c) Nugiel, D. A.; Abelman, M. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3554–3556.

217. Okuma, K. ; Komiya, Y. ; Ohta, H. Chem. Lett., 1988, 1145.

218. Sato, R.; Satoh, S. Synthesis (Stuttg). 1991, 785–786.

219. (a) Tobisu, M.; Ito, S.; Kitajima, A.; Chatani, N. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5223–5225. (b) Revue générale sur les réactions d'insertion d'isonitriles : Qiu, G.; Ding, Q.; Wu, J. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5257.

220. Ce type d'activation avait déjà été décrite, pour une revue voir : Gröbel, B. T.; Seebach, D. *Synthesis (Stuttg).* **1977**, 357–402.

221. Mal, D.; Ray, S. Eur. J. Org. Chem. 2008, 17, 3014–3020.

222. Les rendements ont été déterminés par RMN <sup>1</sup>H à partir du brut réactionnel, sauf pour l'entrée 14 où il s'agit du rendement obtenu après purification sur colonne.

223. La réaction a été réalisée à reflux, avec le CyNC à la place du <sup>t</sup>BuNC (point d'ébullition de 91°C)

224. Faggi, C.; García-Valverde, M.; Marcaccini, S.; Menchi, G. Org. Lett. 2010, 12, 788–791.

225. Zhang, Y.; Ao, Y. F.; Huang, Z. T.; Wang, D. X.; Wang, M. X.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5282–5285.

226. Rendements obtenus après purification sur colonne.

227. Revues sur les isocoumarines : (a) Barry, R. D. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 229–260. (b) Hill, R. A. in *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, ed. W. Herz, SpringerVerlag, New York, **1986**, *49*, 1. (c) Pochet, L.; Frederick, R.; Masereel, B. *Curr. Pharm. Des.* **2004**, *10*, 3781-3796. (d) Pal, S.; Chatare, V.; Pal, M. *Curr.Org. Chem.* **2011**, *15*, 782–800. (e) Saeed, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *116*, 290-317. (f) Ashraf, Z. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 149–151. (g) Hussain, H.; Green, I. R. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2017**, *11*, 1267–1275.

228. (a) Nozawa, K.; Yamada, M.; Tsuda, Y.; Kawai, K.; Nakajima, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 2689-2691. (b) Furuta, T.; Fukuyama, Y.; Asakawa, Y. *Phytochemistry* **1986**, *25*, 517-520. (c) Yadav, P.; Purohit, N. V. *J. Chem. Sci.* **2013**, *125*, 165-173. (d) Purohit, N.; Yadav, P. *Indian J. Pharm. Sci.* **2011**, *73*, 171-178.

229. (a) Natsugari, H.; Tawada, H.; Ikeda, H. *Eur. Pat. Appl.* **1992**, EP0481383A1. (b) Kerrigan, J. E.; Oleksyszyn, J.; Kam, C. M.; Selzler, J.; Powers, J. C. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 544-552. (c) Heynekamp, J. J.; Hunsaker, L. A.; Vander Jagt, T. A.; Royer, R. E.; Deck, L. M.; Vander Jagt, D. L. *Bioorg. Med. Chem.* 

**2008**, *16*, 5285-5294. (d) Child, M. A.; Hall, C. I.; Beck, J. R.; Ofori, L. O.; Albrow, V. E.; Garland, M.; Bowyer, P. W.; Bradley, P. J.; Powers, J. C.; Boothroyd, J. C.; Weerapana, E.; Bogyo, M. *Nat. Chem. Biol.* **2013**, *9*, 651-656. (e) Peuchmaur, M.; Lacour, M. A.; Sévalle, J.; Lisowski, V.; Touati-Jallabe, Y.; Rodier, F.; Martinez, J.; Checler, F.; Hernandez, J. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 1018-1029.

230. Quelques exemples récents originaux : (a) Chen, B.; Ma, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3884–3887. (b) Li, X. G.; Sun, M.; Liu, K.; Jin, Q.; Liu, P. N. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2380–2383. (c) Panda, N.; Mishra, P.; Mattan, I. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1047–1056.

231. Quelques exemples récents : (a) Chinnagolla, R. K.; Jeganmohan, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2030–2032. (b) Liu, H.; Yang, Y.; Wu, J.; Wang, X. N.; Chang, J. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6801–6804. (c) Prakash, R.; Shekarrao, K.; Gogoi, S.; Boruah, R. C. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 9972–9974. (d) Zhang, J.; Han, X.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3423–3429. (e) Warratz, S.; Kornhaaß, C.; Cajaraville, A.; Niepötter, B.; Stalke, D.; Ackermann, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5513–5517.

232. Quelques exemples récents : (a) Li, Z.; Hong, J.; Weng, L.; Zhou, X. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1552–1559. (b) Faizi, D. J.; Issaian, A.; Davis, A. J.; Blum, S. A. J. Am. Chem. Soc. **2016**, *138*, 2126–2129. (c) Verma, A. K.; Rustagi, V.; Aggarwal, T.; Singh, A. P. J. Org. Chem. **2010**, *75*, 7691–7703. (d) Peuchmaur, M.; Lisowski, V.; Gandreuil, C.; Maillard, L. T.; Martinez, J.; Hernandez, J. F. J. Org. Chem. **2009**, *74*, 4158–4165.

233. Soleimani, E.; Zainali, M. J. Org. Chem. 2011, 76, 10306–10311.

234. Calderón Ortiz, L. K.; Würfel, H.; Täuscher, E.; Wei, D.; Birckner, E.; Görls, H.; Beckert, R. *Synthesis,* **2014**, *46*, 126–134.

235. (a) Dong, B.; Wang, M.; Xu, C.; Feng, Q.; Wang, Y. *Cryst. Growth Des.* **2012**, 12, 5986-5993. (b) Park, S. Y.; Ebihara, M.; Kubota, Y.; Funabiki, K.; Masaki, K.; Matsui, M. *Dyes Pigments*, **2009**, *82*, 258-267. (c) Matsui, M.; Fukushima, M.; Kubota, Y.; Funabiki, K.; Shiro, M. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1931-1935. (d) Gupta, R.; Thomas, R.; Kulkarni, G. J. Mater. Chem. **2012**, *22*, 19139-19145.

236. Arnold, R.; Hermann, H. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1912, 44, 3027–3240.

237. (a) Carlsson, A.; Fuxe, K.; Hamberger, B.; Malmfors, T. *Br. J. Pharmacol.* **1969**, *36*, 18–28. (b) Lingjaerde, O. *Psychopharmacologia* **1970**, *17*, 94–99. (c) Atrens, D. M.; Ungerstedt, U.; Ljungberg, T. *Psychopharmacol.* **1977**, *52*, 177–180. (d) Maxwell, R. a; Ferris, R. M.; Woodward, E. C.; Tang, F. L.; Eckhardt, S. B. *Mol. Pharmacol.* **1980**, *17*, 321–327. (e) Sinden, J. D.; Atrens, D. M. *Eur. J. Pharmacol.* **1983**, *86*, 237–246. (f) McConathy, J.; Owens, M. J.; Kilts, C. D.; Malveaux, E. J.; Camp, V. M.; Votaw, J. R.; Nemeroff, C. B.; Goodman, M. M. *Nucl. Med. Biol.* **2004**, *31*, 705–718.

238. (a) Petersen, P. V.; Lassenl, N.; Ammitzbelll, T.; Nielsen, I. M.; Nymarkz, M.; Pedersen, V.; Franck, K.
F. *Acta pharmacol. toxicol.* 1970, *28*, 241–248. (b) Ong, H. H.; Profitt, J. A.; Anderson, V. B. *J. Med. Chem.*1981, *24*, 74–79. (c) Moltzen, E. K.; Smith, G. P.; Krog-Jensen, C.; Bogeso, K. P. U.S. Patent, US2003181445 (A1), 2003. (d) Nishi, T.; Ishibashi, K.; Nakajima, K.; Fukazawa, T.; Kurata, H.; Yamaguchi, T.; Ito, K. U.S. Patent, US6159967, 2000.

239. (a) Wu, J.; Ling, J.; Wang, X.; Li, T.; Liu, J.; Lai, Y.; Ji, H.; Peng, S.; Tian, J.; Zhang, Y. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 7173–7181. (b) Langlois, M.; Bucher, B.; Mocquet, G.; Royer, J. Fr. Patent, FR2548186-A1,

**1985**. (c) Jian, Y.; Ji, J.; Huang, Z.; Gao, Y.; Sheng, X.; Yin, W.; Zhang, D.; Ji, H.; Zhang, Y. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 36888–36897.

240. (a) Pal, R.; Murty, K. V. S. N.; Mal, D. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 1555–1560. (b) Kobayashi, K.; Kuroda, M.; Kanbe, Y. **2013**, *96*, 1894–1904. (c) Kobayashi, K.; Shigemura, Y.; Ezaki, K. *Heterocycles* **2015**, *91*, 526–536. (d) Veqh, D.; Morel, J.; Decroix, B.; Zalupsky, P. *Synth. Commun.*, **1992**, *22*, 2057-2061.

241. (a) Omran, S. M.; Harb, N. S. *J. fur Prakt. Chemie* **1973**, *315*, 353–361. (b) Paulussen, H.; Adriaensens, P.; Vanderzande, D.; Gelan, J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11867–11878. (c) Polec, I.; Lutsen, L.; Vanderzande, D.; Gelan, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, No. 6, 1033–1036.

242. Ryu, I.; Okuda, T.; Nagahara, K.; Kambe, N.; Komatsu, M.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7550–7551.

## Chapitre IV

243. Revues sur l'utilisation des cyclopropanes en synthèse : (a) Fustner, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208–3221. (b) Wong, H. N. C.; Hon, M. Y.; Tse, C. W.; Yip, Y. C.; Tanko, J.; Hudlicky, T. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165–198. (c) Ebner, C.; Carreira, E. M. *Chem. Rev.*, **2017**, *117*, 11651-11679.

244. Revues ciblées sur les cyclopropanes D/A : (a) Cavitt, M. A.; Phun, L. H.; France, S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 804–818. (b) Schneider, T. F.; Kaschel, J.; Werz, D. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5504– 5523. (c) Reissig, H.-U.; Zimmer, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151–1196. (d) Yu, M.; Pagenkopf, B. L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 321–347.

245. Revues sur ces composés : (a) Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3117-3179. (b) Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 111–129. (c) Lautens, M.; Ren, Y.; Delanghe, P.; Chiu, P.; Ma, S.; Colucci, J. *Can. J. Chem.* **1995**, *73*. (d) Meazza, M.; Guo, H.; Rios, R. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2479–2490.

246. (a) Lautens, M.; Delanghe, P. H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8821–8822. (b) Lautens, M.; Ren, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9597–9605. (c) Lautens, M.; Meyer, C.; Lorenz, A.; Ms, O. C. **1996**, *7863*, 10676–10677.

247. Ling, J.; Laugeois, M.; Michelet, V.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Vitale, M. R. *Synlett* **2018**, *29*, 928–932.

248. Revues sur les alcoxycyclopropanes : (a) Kulinkovitch, O. G. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 259722632. (b) Mack, D. J.; Njardarson, J. T. *ACS Catal.*, **2013**, *3*, 272-286. (c) Nikolaev, A.; Orellana, A. *Synthesis* **2016**, *48*, 1741-1768. (d) Fumagalli, G.; Stanton, S.; Bower, J. F. *Chem. Rev.*, **2017**, *117*, 9404-9432.

249. (a) Nakamura, E.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7360-7362 (b) Nakamura, E.; Shimada, J.; Kuwajima, I. *Organometallics* **1985**, *4*, 641–646. (c) Aoki, S.; Fujimura, T.; Nakamura, E.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3296-3298. (d) Aoki, S.; Fujimura, T.; Nakamura, E.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6541–6544.(e) Fujimura, T.; Aoki, S.; Nakamura, E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2809–2821.

250. Park, S. B.; Cha, J. K. Org. Lett. **2000**, *2*, 147–149.

251. Rosa, D.; Orellana, A. Org. Lett. **2011**, *13*, 110–113.

252. (a) Réaction avec des aryles chlorés : Nithiy, N.; Orellana, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5854–5857. (b) Réaction intramoléculaire pour former des cycloheptanones : Ydhyam, S.; Cha, J. K. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5820–5823.

253. (a) Rosa, D.; Orellana, A. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5420–5422. (b) Cheng, K.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2298–2301.

254. Rosa, D.; Orellana, A. Chem. Commun. 2012, 48, 1922–1924.

255. Zhou, X.; Yu, S.; Kong, L.; Li, X. ACS Catal. 2016, 6, 647–651.

256. Revues sur les groupes directeurs : (a) Chen, Z.; Wang, B.; Zhang, J.; Yu, W.; Liu, Z.; Zhang, Y. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1107–1295. (b) Rousseau, G.; Breit, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2450–2494.

257. Novikau, I.; Hurski, A. Tetrahedron 2018, 74, 1078–1084.

258. Exemples récents : (a) Ye, Z.; Cai, X.; Li, J.; Dai, M. ACS Catal. 2018, 5907–5914. (b) Murali, R. V. N.
S.; Rao, N. N.; Cha, J. K. Org. Lett. 2015, 17, 3854–3856. (c) Kananovich, D. G.; Konik, Y. A.; Zubrytski, D.
M.; Järving, I.; Lopp, M. Chem. Commun. 2015, 51, 8349–8352. (d) Zhang, H.; Wu, G.; Yi, H.; Sun, T.;
Wang, B.; Zhang, Y.; Dong, G.; Wang, J. Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 3945–3950.

259. Exemple récent : Zhou, X.; Yu, S.; Kong, L.; Li, X. ACS Catal. 2016, 6, 647–651.

260. Exemple récent : Gyanchander, E.; Ydhyam, S.; Tumma, N.; Belmore, K.; Cha, J. K. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6098–6101.

261. Ziegler, D. T.; Steffens, A. M.; Funk, T. W. Tetrahedron Lett. 2010, 51, 6726–6729.

262. Ryu, I.; Suzuki, H.; Ogawa, A.; Kambe, N.; Sonoda, N. Tetrahedron Lett. **1988**, 29, 6137–6140.

263. Khan, F. A.; Czerwonka, R.; Reissig, H. Eur. J. Org. Chem. 2000, 3607–3617.

264. (a) Ito, Y.; Fujii, S.; Saegusa, T. *J. Org. Chem* **1976**, *41*, 2073–2074. (b) Tsuchida, H.; Tamura, M.; Hasegawa, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2467–2475.

265. Rinderhagen, H.; Waske, P. A.; Mattay, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6589–6593.

266. Revues récentes sur les aminocyclopropanes : (a) Rassadin, V. A.; Six, Y. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 4701–4757. (b) De Nanteuil, F.; De Simone, F.; Frei, R.; Benfatti, F.; Serrano, E.; Waser, J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10912–10928.

267. Larquetoux, L.; Kowalska, J. A.; Six, Y. Eur. J. Org. Chem. 2004, 6, 3517–3525.

268. Larquetoux, L.; Ouhamou, N.; Chiaroni, A.; Six, Y. Eur. J. Org. Chem. 2005, No. 21, 4654–4662.

269. Kaiser, C.; Burger, A.; Zirngibl, L.; Davis, C. S.; Zirkle, C. L. J. Org. Chem. 1962, 27, 768–773.

270. Rousseaux, S.; Liegault, B.; Fagnou, K. Chemical Science 2012, 3, 244-248,

271. Revue sur les C-H activations des cyclopropanes : Sustac Roman D., Charette A.B. (2015) Catalytic C–H Bond Functionalization of Cyclopropane Derivatives. In: Dixneuf P., Doucet H. (eds) C-H Bond Activation and Catalytic Functionalization II. Topics in Organometallic Chemistry, vol 56, pp 91-113. Springer, Cham

272. Ladd, C. L.; Roman, D. S.; Charette, A. B. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4479–4487.

273. Dos Santos, A. ; El Kaïm, L. ; Grimaud, L. ; Ramozzi, R. Synlett 2012, 23, 438-442.

274. Romain Ramozzi, *Etude expérimentale et théorique des couplages de type Ugi et nouvelles réactions de post condensations,* Thèse de doctorat. Chimie organique. Ecole normale supérieure de Lyon – ENS LYON, **2013**. Français. <NNT: 2013ENSL0837>. <tel-00945920>

275. Amatore, C.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Jutand, A.; Meignié, A.; Romanov, G. *Eur. J. Org. Chem*. 2014, 4709-4713.

276. Schmidt, C. D.; Kaschel, J.; Schneider, T. F.; Kratzert, D.; Stalke, D.; Werz, D. B. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6098–6101.

277. Méthode adaptée de : Voronkov, M.G. ; Nikol'skii, N.S. Russ. Chem. Bull. 1983, 32, 1513-1515.

278. Élodie Martinand-Lurin. *Hétérocycles et réactions pallado-catalysées: développements méthodologiques, études mécanistiques et application en synthèse totale,* Thèse de doctorat. Chimie organique. Université Paris Sud - Paris XI, **2015**. Français. <NNT: 2015PA112018>. <tel-01359171>

279. Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4020–4028.

280. Protocole adapté de : Sankaranarayanan, A.; Chandalia, S. B. 2006, 10, 487–492.

281. Villemin, D.; Labiad, B. Synth. Commun. **1992**, 22, 2043–2052.

282. Hirao, T.; Masunaga, T.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. J. Org. Chem. **1981**, 46, 3745–3747.

283. Harada, T.; Katsuhira, T.; Hattori, K.; Oku, A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7987–8002.

284. Une telle ouverture a déjà été décrite avec un acétate au lieu du thioéther : Buchanan, D. H.; Mccomas, G. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4317–4320.

285. Castanet, A. S.; Colobert, F.; Broutin, P. E. Tetrahedron Lett. 2002, 43, 5047–5048.

286. Parham, W. E.; Koncos, R. J. Am. Chem. Soc. 1961, 83, 4034–4038.

287. Jolas, T.; Lanfumey, L.; Fattaccini, C. M.; Kidd, E. J.; Adrien, J.; Gozlan, H.; Hamon, M. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1993**, *347*, 453–463.

288. Demirayak, S.; Yurttas, L.; Gundogdu-Karaburun, N.; Karaburun, A. C.; Kayagil, I. *Saudi Pharm. J.* **2017**, *25*, 1063–1072.

289. Ho, W.-B. ; Wright, L. R. ; Turtle, E. D.; Mossman, C. ; Flippin, L. A. U. S. Patent WO/2010/056767; **2010**.

290. Han, X.-Y.; Zhong, Y.-F.; Li, S.-B.; Liang, G.-C.; Zhou, G.; Wang, X.-K.; Chen, B.-H.; Song, Y.-L. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo).* **2016**, *64*, 1411–1416.

291. Revue récente : Gigant, N.; Chausset-Boissarie, L.; Gillaizeau, I. Chem. Eur. J. 2014, 20, 7548–7564.

292. (a) Masdeu, C.; Gómez, E.; Williams, N. A.; Lavilla, R. *QSAR Comb. Sci.* **2006**, *25*, 465–473. (b) Masdeu, C.; Gómez, E.; Williams, N. A. O.; Lavilla, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3043–3046.

Partie expérimentale

## Généralités

### Appareillage et techniques analytiques

Les spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C ont été enregistrés sur un appareil Brücker Avance 300 et 400 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par millions (ppm) et déterminés en prenant le solvant deutéré comme référence. Les constantes de couplage, notées *J*, sont exprimées en Hz. Les abréviations suivantes sont utilisées pour décrire les couplages observés : s pour singulet, d pour doublet, t pour triplet, q pour quadruplet, quint pour quintuplet, sept pour septuplet, m pour multiplet, br pour les pics larges. L'abréviation C<sub>q</sub> est utilisée pour préciser le caractère quaternaire de l'atome de carbone désigné.

Les spectres infra-rouge ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer FT 1600 à partir de composés en solution dans le dichlorométhane. Les longueurs d'onde obtenues sont exprimées en cm<sup>-1</sup>.

Les masses haute-résolution (HRMS) ont été enregistrées sur un spectromètre JEOL JMSGCmateII et ont été réalisées par Vincent Jactel à l'Ecole polytechnique. Les points de fusion (MP) ont été mesurés sur un appareil Stuart SMP3 et non corrigés. Le chauffage micro-ondes a été réalisé à l'aide d'un appareil Monowave 300 Anton Paar.

#### <u>Chromatographies</u>

Les chromatographies flash ont été réalisées en utilisant de la silice VWR (230-400 mesh). Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques de gel de silice Merck de type 60 F<sub>254</sub> et généralement révélées à la lampe UV et au CAM (Ceric Ammonium Molybdate : solution oxydante à base d'eau, de sulfate de cérium, de molybdate d'ammonium et d'acide sulfurique). D'autres révélateurs ont parfois été utilisés : la vanilline, le permanganate de potassium, ou la vapeur d'iode.

#### Purification des solvants

Les réactions délicates ont été réalisées sous atmosphère inerte (argon), avec des solvants fraîchement distillés. Le toluène, le THF et l'éther diéthylique ont été distillés sur sodium, le dichlorométhane sur hydrure de calcium.

191

# <u>Isonitriles</u>

Tous les isonitriles non commerciaux utilisés dans cette partie expérimentale ont été préparés selon la méthode carbylamine.<sup>293</sup>

# Molécules décrites

Les molécules décrites dans cette partie expérimentale sont les molécules soulignées dans le corps du texte de la thèse.

<sup>&</sup>lt;sup>293</sup> Ugi, I. ; Meyr, R. in *Organic Syntheses* ; Baumgarten, H. E. ; Ed. ; John Wiley & Sons, **1988**, Collect. Vol. V, 1060.

# Chapitre II

Procedure II-A for the four component reaction with a sulfinate salt



The ammonium chloride (1.0 equiv, 1.0 mmol) was dissolved in DCM (0.5 M) and sodium *para*toluenesulfinate (1.0 equiv, 1.0 mmol) was added. After 5 min at room temperature, aldehyde (1.0 equiv, 1.0 mmol) and isocyanide (1.0 equiv, 1.0 mmol) were added. The reaction was stirred at room temperature under argon overnight. The crude mixture was diluted with a saturated aqueous solution of hydrogenocarbonate and extracted three times with diethyl ether. The organic layer was then dessicated over magnesium sulfate, filtrated and evaporated under reduced pressure. The crude products were then purified by column chromatography (eluents PE/EtOAc 8:2) to give the amine **II-1a** (189 mg) and the methyl sulfinate **II-1b** (64 mg), both as white solids.

# 2-(benzylamino)-N-cyclohexyl-3-methylbutanamide (II-1a)



**Yield :** 62%

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.41-1.38 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = *8.6 Hz*, 1H), 3.87-3.77 (m, 2H), 3.68 (d, *J* = *12.9 Hz*, 1H), 3.18 (q, *J* = *4.3 Hz*, 1H), 1.95-1.92 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.69-1.59 (m, 3H), 1.48-1.39 (m, 3H), 1.31-1.15 (m, 3H), 0.97 (d, *J* = *6.4 Hz* 3H), 0.90 (d, *J* = *6.4 Hz*, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 173.6 (C<sub>q</sub>), 139.6 (C<sub>q</sub>), 128.6, 128.1, 127.3, 61.1, 52.9, 47.2, 43.0, 33.2, 25.5, 25.1, 24.8, 23.3, 21.7.

# methyl 4-methylbenzenesulfinate (II-1b)



**Yield :** 38%

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.51 (d, *J* = *8.0 Hz*, 2H), 7.27 (d, *J* = *8.0 Hz*, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 134.5 (C<sub>q</sub>), 130.1, 129.1, 126.4 (C<sub>q</sub>), 59.7, 21.1.





The amine (1.0 equiv, 1.0 mmol) was dissolved in DCM (0.25 M), aldehyde (1.0 equiv, 1.0 mmol), isocyanide (1.0 equiv, 1.0 mmol) and an aqueous 70% of HNO<sub>3</sub> (1.0 equiv, 1.0 mmol) were added. The reaction was stirred at room temperature under argon overnight. The crude mixture was diluted with a saturated aqueous solution of hydrogenocarbonate and extracted three times with diethyl ether. The organic layer was then dessicated over magnesium sulfate, filtrated and evaporated under reduced pressure. The crude product was then purified by column chromatography (eluents EP/EtOAc).





## **Yield :** 93%

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.37 – 7.33 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.03 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.85 – 3.77 (m, 1H), 3.74 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.16 – 3.12 (m, 1H), 1.96 – 1.87 (m, 2H), 1.76 – 1.59 (m, 6H), 1.47 – 1.37 (m, 3H), 1.28 – 1.14 (m, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 173.5, 138.2, 133.1, 129.5, 128.7, 61.1, 52.1, 47.4, 43.1, 33.2, 25.6, 25.1, 24.8, 23.3, 21.9.

**IR** (thin film) 3425, 3358, 3053, 1666, 1430, 1245, 900 v<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>.

**MP** (white solid): 105.1-106.0 °C.

**HRMS** *m*/*z*: [M]<sup>+•</sup>calcd for C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub>O: 336.1968 Found: 336.1963.

2-(butylamino)-*N*-(2,6-dimethylphenyl)-4-phenylbutanamide (II-2b)



**Yield :** 58%

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.35 – 7.22 (m, 3H), 7.21 – 7.11 (m, 3H), 7.08 – 6.96 (m, 3H), 5.18 – 5.13 (m, 1H), 3.73 – 3.62 (m, 2H), 2.75 – 2.64 (m, 2H), 2.51 – 2.33 (m, 1H), 2.20 – 2.03 (m, 7H), 1.82 – 1.66 (m, 1H), 1.65 – 1.46 (m, 1H), 1.28 (hex, J = 7.4 Hz, 2H), 0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 166.2, 139.8, 134.9, 132.9, 128.8, 128.3, 128.3, 127.7, 126.6, 62.3, 49.1, 32.3, 30.9, 29.4, 20.1, 18.5, 13.6.

ethyl (2-(benzylamino)-4-phenylbutanoyl)glycinate (II-2c)

**HRMS** *m*/*z*: [M]<sup>+•</sup> calcd for C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O 338.2358, found: 337.2402.



**Yield :** 82%

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.53 – 7.14 (m, 9H), 7.14 – 6.96 (m, 2H), 6.44 (br t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.03 (dd, J = 18.0, 6.0 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 18.0, 6.0 Hz, 1H), 2.74 – 2.50 (m, 2H), 2.47 – 2.30 (m, 1H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.1, 168.0, 139.8, 135.2, 128.8, 128.6, 128.3, 128.1, 127.8, 126.4, 62.3, 61.7, 52.8, 41.4, 32.1, 30.7, 14.1.

**HRMS** *m*/*z*: [M]<sup>+•</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 354.1943, found: 353.1735.

## General preparation of ammonium nitrate salt

The amine (1 equiv) was dissolved in the toluene (1 M) and  $HNO_3$  70% (1 equiv) was added dropwise. The reaction was stirred at room temperature under for 30 minutes. The white solid precipitate was filtrate, washed with Et<sub>2</sub>O, and used without further purifications. When the precipate does not form, the salt can be dried by azeotropic removal of water with toluene, followed by evaporation of the solvent under reduced pressure.

# General procedure II-C for Ugi reaction



The ammonium nitrate salt (1 equiv) was dissolved in MeOH (0.3 M), aldehyde (1 equiv) and isocyanide (1 equiv) were added. The reaction was stirred at room temperature under argon overnight. After evaporation of the solvent the crude was purified by column chromatography (usually eluents EP/EtOAc). When necessary the final product was crystallized in MeOH.

2-((4-chlorobenzyl)(nitro)amino)-*N*-cyclohexyl-4-phenylbutanamide (II-3b)



Starting material: ammonium nitrate salt (204 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv), aldehyde (132  $\mu$ L, 1.0 mmol, 1.0 equiv), and isocyanide (124  $\mu$ L, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The crude material was purified by column chromatography (eluents: PE/EtOAc 95:5, 9:1) to give the product as white solid (367 mg).

**Yield :** 93%

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.24 – 7.20 (m, 4H), 7.20 – 7.13 (m, 3H), 7.03 – 7.00 (m, 2H), 5.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.68 – 3.58 (m, 1H), 2.63 – 2.45 (m, 2H), 2.32 – 2.23 (m, 1H), 2.03 – 1.97 (m, 1H), 1.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.70 – 1.52 (m, 4H), 1.29 – 1.22 (m, 2H), 1.12 – 0.93 (m, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 166.5, 139.7, 134.0, 133.8, 129.4, 129.0, 128.8, 128.4, 126.7, 62.7, 51.7, 48.8, 32.8, 32.7, 32.1, 30.8, 25.4, 24.7.

**IR** (thin film) 3417, 3062, 2858, 1682, 1516, 1351, 1296, 899 v<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>.

MP (crystallized in MeOH) 152.2-153.5 °C.

**HRMS** m/z: [M]<sup>+•</sup>calcd for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 429.1819; calcd for [M-NO<sub>2</sub>]<sup>+•</sup>:383.1890 Found: 383.1901[M-NO<sub>2</sub>]<sup>+•</sup>.

2-(allyl(nitro)amino)-*N*-cyclohexyl-4-phenylbutanamide (II-3c)



Starting material: ammonium nitrate salt (120 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv), aldehyde (132  $\mu$ L, 1.0 mmol, 1.0 equiv), and isocyanide (124  $\mu$ L, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The crude material was purified by column chromatography (eluent: PE/EtOAc 9:1) to give the product as yellow solid (245 mg).

Yield 71%

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.25 – 7.20 (m, 2H), 7.18 – 7.14 (m, 1H), 7.11 – 7.07 (m, 2H), 5.87 – 5.76 (m, 2H), 5.22 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.94 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 16.0, 6.0 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 16.0, 6.0 Hz, 1H), 3.82 – 3.74 (m, 1H), 2.66 – 2.52 (m, 2H), 2.30 – 2.20 (m, 1H), 2.08 – 1.98 (m, 1H), 1.86 – 1.73 (m, 2H), 1.67 – 1.52 (m, 3H), 1.32 – 1.20 (m, 2H), 1.13 – 0.98 (m, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 166.6, 140.0, 130.6, 128.7, 128.4, 126.6, 119.7, 62.2, 50.9, 48.8, 32.9, 32.8, 32.2, 30.7, 25.4, 24.8, 24.7.

IR (thin film) 3417, 2935, 1679, 1518, 1414, 1351, 1236, 1050  $\nu_{max}/cm^{-1}.$ 

MP 130.6-131.8 °C.

**HRMS** m/z: [M]<sup>+•</sup>calcd for C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 345.2052; calcd for [M-NO<sub>2</sub>]<sup>+•</sup>:299.2123 Found:299.2122[M-NO<sub>2</sub>]<sup>+•</sup>. 2-((2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)(nitro)amino)-*N*-cyclohexyl-4-phenylbutanamide (II-3d)



Starting material: ammonium nitrate salt (223 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv), aldehyde (132  $\mu$ L, 1.0 mmol, 1.0 equiv), and isocyanide (124  $\mu$ L, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The crude material was purified by column chromatography (eluents: PE/EtOAc 9:1, 8:2) to give the product as yellow oil (194 mg)

**Yield :** 43%

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.20 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.43 – 7.40 (m, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.30 – 7.25 (m, 2H), 7.22 – 7.18 (m, 1H), 7.16 – 7.12 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.81 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.12 – 4.00 (m, 2H), 3.83 – 3.73 (m, 1H), 3.31 – 3.16 (m, 2H), 2.75 – 2.59 (m, 2H), 2.40– 2.34 (m, 1H), 2.07 – 1.96 (m, 1H), 1.87 – 1.80 (m, 2H), 1.79 – 1.60 (m, 4H), 1.43 – 1.33 (m, 3H), 1.23 – 1.10 (m, 3H), 1.02 – 0.92 (m, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 166.6, 140.0, 136.3, 128.7, 128.4, 127.2, 126.5, 122.5, 122.4, 119.8, 118.8, 111.8, 111.3, 62.3, 49.6, 48.8, 32.8, 32.0, 30.4, 25.4, 24.8, 24.7, 23.0.

**IR** (thin film) 3469, 3419, 3046, 1683, 1514, 1352, 1289, 1031 v<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** m/z: [M]<sup>+•</sup>calcd for C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 448.2474 calcd for [M-NO<sub>2</sub>]<sup>+•</sup>: 402.2574 Found: 402.2531 [M-NO<sub>2</sub>]<sup>+•</sup>.

2-(4-chlorophenyl)-*N*-cyclohexyl-2-(hexyl(nitro)amino)acetamide (II-3e)



Starting material: ammonium nitrate salt (164 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv), aldehyde (141 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv), and isocyanide (124  $\mu$ L, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The crude material was purified by column chromatography (eluent: PE/EtOAc 9:1) to give the product as white solid (191 mg).

**Yield :** 49%

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.39 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.74 – 3.64 (m, 2H), 3.44 – 3.32 (m, 1H), 1.86 – 1.61 (m, 2H), 1.58 – 1.52 (m, 4H), 1.28 – 1.27 (m, 2H), 1.26 – 1.18 (m, 10H), 0.74 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 165.9, 135.8, 131.3, 131.1, 129.6, 66.6, 50.1, 49.1, 32.8, 32.7, 31.0, 27.0, 26.2, 25.4, 24.8, 24.7, 22.4, 13.9.

IR (thin film) 3417, 3061, 2858, 1688, 1517, 1378, 1292, 891 v<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>.

**MP** 169.2-171.6 °C.

**HRMS** m/z: [M]<sup>+•</sup>calcd for C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 395.1976; calcd for [M-NO<sub>2</sub>]<sup>+•</sup>: 349.2047 Found: 349.2061 [M-NO<sub>2</sub>]<sup>+•</sup>.

2-((4-chlorobenzyl)(nitro)amino)-*N*-cyclohexyl-2-(4-methoxyphenyl)acetamide (II-3h)



Starting material: ammonium nitrate salt (204 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv), aldehyde (122  $\mu$ L, 1.0 mmol, 1.0 equiv), and isocyanide (124  $\mu$ L, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The crude material was purified by column chromatography (eluent: PE/EtOAc 8:2) to give the product as white solid (118 mg).

**Yield :** 27%

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.25 – 7.11 (m, 2H), 7.08 – 7.04 (m, 2H), 6.82 – 6.78 (m, 4H), 6.06 (s, 1H), 5.49 (d, *J* = 8.1 Hz, NH), 5.02 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 3.79 – 3.76 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.89 – 1.79 (m, 2H), 1.66 – 1.50 (m, 3H), 1.34 – 1.22 (m, 2H), 1.10 – 0.97 (m, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 166.6, 160.7, 134.5, 133.3, 131.5, 129.1, 128.4, 124.1, 114.8,
 67.3, 55.5, 52.2, 49.1, 32.8, 25.4, 24.8, 24.7.

IR (thin film) 3416, 3052, 2857, 1685, 1517, 1352, 1268, 990  $v_{max}/cm^{-1}.$ 

MP (crystallized in MeOH) 183.1-185.2 °C.

**HRMS** m/z: [M]<sup>+•</sup>calcd for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 431.1612; calcd for [M-NO<sub>2</sub>]<sup>+•</sup>: 385.1683 Found: 385.1686 [M-NO<sub>2</sub>]<sup>+•</sup>.

2-((4-chlorobenzyl)(nitro)amino)-*N*-cyclohexyl-2-(thiophen-3-yl)acetamide (II-3j)



Starting material: ammonium nitrate salt (204 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv), aldehyde (88  $\mu$ L, 1.0 mmol, 1.0 equiv), and isocyanide (124  $\mu$ L, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The crude material was purified by column chromatography (eluents: PE/EtOAc 9:1, 8:2) to give the product as white solid (172 mg).

**Yield :** 42%

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.35 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.94 (dd, *J* = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.09 (s, 1H), 5.54 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 3.80 – 3.70 (m, 1H), 1.87 – 1.83 (m, 2H), 1.65 – 1.51 (m, 3H), 1.34 – 1.22 (m, 2H), 1.11 – 1.01(m, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 166.2, 134.3, 133.5, 132.8, 129.1, 128.5, 128.2, 127.6, 127.5, 62.9, 52.7, 49.1, 32.8, 25.4, 24.8, 24.7.

**IR** (thin film) 3416, 3061, 2858, 1688, 1520, 1366, 1289, 845 v<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>.

MP (crystallized in MeOH) 199.5-201.2 °C.

**HRMS** m/z: [M]<sup>+•</sup>calcd for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 407.1070; calcd for [M-NO<sub>2</sub>]<sup>+•</sup>: 361.1141Found:361.1146[M-NO<sub>2</sub>]<sup>+•</sup>.

2-(4-chlorophenyl)-2-((2-cyclohexylethyl)(nitro)amino)-*N*-pentylacetamide (II-3m)



Starting material: ammonium nitrate salt (190 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv), aldehyde (140 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv), and isocyanide (126  $\mu$ L, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The crude material was purified by column chromatography (eluents: PE/EtOAc 95:5, 9:1) to give the product as white solid (191 mg).

**Yield :** 49%

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.38 – 7.33 (m, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.77 – 3.68 (m, 1H), 3.45 – 3.37 (m, 1H), 3.24 – 3.18 (m, 2H), 1.57 – 1.32 (m, 9H), 1.29 – 1.12 (m, 5H), 1.00 – 0.98 (m, 5H), 0.81 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 166.8, 135.9, 131.14, 129.6, 66.7, 48.4, 40.0, 35.4, 34.3, 32.8, 32.7, 29.0, 28.9, 26.3, 26.1, 26.0, 22.3, 14.0.

IR (thin film) 3430, 3047, 2928, 1693, 1519, 1330, 1267, 899  $\nu_{max}/cm^{-1}.$ 

MP 116.6-118.1 °C.

**HRMS** m/z: [M]<sup>+•</sup>calcd for C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 409.2132; calcd for [M-NO<sub>2</sub>]<sup>+•</sup>: 363.2203 Found: 363.2202[M-NO<sub>2</sub>]<sup>+•</sup>.

2-((4-chlorobenzyl)(nitro)amino)-N-(4-methoxybenzyl)-4-methylpentanamide

(II-3n)



Starting material: ammonium nitrate salt (204 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv), aldehyde (107  $\mu$ L, 1.0 mmol, 1.0 equiv), and isocyanide (147 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The crude material was purified by column chromatography (eluents: PE/EtOAc 8:2, 7:3) to give the product as white solid (326 mg).

# **Yield :** 78%

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.51 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.26 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 14.5, 7.2 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 14.5, 7.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.95 – 1.69 (m, 1H), 1.74 – 1.67 (m, 1H), 1.56 – 1.49 (m, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 167.9, 159.2, 133.8,129.3, 129.2, 129.1, 128.9, 114.2, 61.7, 55.3, 51.5, 43.3, 38.1, 25.0, 22.4 (2C).

**IR** (thin film) 3425, 3068, 2994, 1682, 1517, 1371, 1292, 901 v<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>.

**MP** 133.5-134.8 °C.

**HRMS** m/z: [M]<sup>+•</sup>calcd for C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 419.1612; calcd for [M-NO<sub>2</sub>]<sup>+•</sup>: 373.1683 Found: 373.1672[M-NO<sub>2</sub>]<sup>+•</sup>.

2-((4-chlorobenzyl)(nitro)amino)-*N*-(3,4-dimethoxyphenethyl)-4-methylpentanamide (II-3q)



Starting material: ammonium nitrate salt (204 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv), aldehyde (107  $\mu$ L, 1.0 mmol, 1.0 equiv), and isocyanide (191 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The crude material was purified by column chromatography (eluents: PE/EtOAc 9:1, 8:2) to give the product as yellow oil (391 mg).

**Yield :** 84%

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.09 (br s, 1H), 5.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.56 – 3.48 (m, 2H), 2.77 – 2.72 (m, 2H), 1.87 – 1.82 (m, 1H), 1.66 – 1.59 (m, 1H), 1.49 – 1.40 (m, 1H), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 168.0, 149.1, 147.8, 133.8, 130.7, 129.2, 128.9, 120.7, 111.8, 111.4, 61.6, 55.9(2C), 51.5, 40.9, 38.1, 35.1, 24.9, 22.3 (2C).

**IR** (thin film) 3427, 3005, 1684, 1517, 1434, 1271, 844 v<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** *m*/*z*: [M]<sup>+•</sup>calcd for C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 463.1874 Found: 463.1858.

2-(allyl(nitro)amino)-N-(3,4-dimethoxyphenethyl)-4-methylpentanamide

(II-3r)



Starting material: ammonium nitrate salt (216 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv), aldehyde (107  $\mu$ L, 1.0 mmol, 1.0 equiv), and isocyanide (191 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv). The crude material was purified by column chromatography (eluents: PE/EtOAc 8:2, 7:3) to give the product as colorless oil (196 mg).

# **Yield :** 52%

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 6.87 – 6.84 (m, 1H), 6.76 – 6.72 (m, 2H), 6.04 (br d, 1H), 5.87 – 5.83(m, 1H), 5.31 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* =12.0 Hz, 1H), 5.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 16.0, 6.0 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 16.0, 6.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.61 – 3.48 (m, 2H), 281 –2.77 (m, 2H), 1.86 – 1.77 (m, 1H), 1.72 –1.67 (m, 1H), 1.60 – 1.50 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), ), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 168.0, 149.1, 147.8, 130.8, 130.6, 120.7, 119.5, 111.8, 111.4,
 61.1, 55.9, 55.8 50.9, 40.9, 37.8, 35.1, 24.8, 22.5, 22.2.

**IR** (thin film) 3428, 3057, 2962, 1686, 1516, 1352, 1292, 898 v<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** *m*/*z*: [M]<sup>+</sup>•calcd for C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 379.2107 Found: 379.2106.

Procedure II-C for the reduction of nitramine II-3q into amine II-2q



The 2-((4-chlorobenzyl)(nitro)amino)-*N*-(3,4-dimethoxyphenethyl)-4-methylpentanamide **II-3q** (1.0 equiv, 0.22 mmol, 100 mg) was dissolved in MeOH (0.18 M). NH<sub>4</sub>Cl (20.0 equiv, 4.6 mmol, 0.75 mL of a saturated aqueous solution) was added, followed by zinc (5.0 equiv, 1.1 mmol, 72 mg) in 3 portions. The mixture was heated in the microwave and stirred during 10 min at 80°C. The cooled mixture was filtered on celite, then diluted with a saturated aqueous solution of potassium carbonate and extracted three times with DCM. The organic layer was then dessicated over magnesium sulfate, filtrated and evaporated under reduced pressure. The crude product was then purified by column chromatography (eluents petroleum ether : ethyl acetate 7:3) to afford the 2-((4-chlorobenzyl)amino)-N-(3,4-dimethoxyphenethyl)-4-methylpentanamide **II-2q** (29 mg, 31%).

# 2-((4-chlorobenzyl)amino)-N-(3,4-dimethoxyphenethyl)-4-methylpentanamide (II-2q)



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.18 (d, J = 8.3 Hz,2H), 7.07 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.65 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.51-3.41 (m, 4H), 3.02-3.00 (m, 1H), 2.71-2.68 (m, 2H), 1.56-1.46 (m, 2H), 1.32-1.24 (m, 1H), 0.81 (d,  $J_1$ =6.0 Hz, 3H), 0.76 (d,  $J_1$ =6.0 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 174.5 (C=O), 149.0 (C<sub>q</sub>), 147.6 (C<sub>q</sub>), 137.9 (C<sub>q</sub>), 132.9 (C<sub>q</sub>), 131.2 (C<sub>q</sub>), 129.4, 128.5, 120.6, 111.6, 111.1, 60.9, 55.8, 52.0, 43.0, 39.7, 35.2, 25.0, 23.2, 21.7.

Procedure II-D for the reduction of nitramine II-3q into imine II-8q



NaBH<sub>4</sub> (2.4 equiv, 0.53 mmol, 20 mg) and selenium (0.45 equiv, 0.10 mmol) were dissolved in EtOH (0.16 M). The 2-((4-chlorobenzyl)(nitro)amino)-*N*-(3,4-dimethoxyphenethyl)-4methylpentanamide **II-3q** (1.0 equiv, 0.22 mmol, 100 mg) was added. The mixture was stirred during 23 hours under argon at 40°C. The mixture was diluted with water and extracted three times with DCM. The organic layer was then dessicated over magnesium sulfate, filtrated and evaporated under reduced pressure. The crude product was then purified by column chromatography (eluents petroleum ether : ethyl acetate 6:4) to afford the (*Z*)-2-((4-chlorobenzylidene)amino)-*N*-(3,4-dimethoxyphenethyl)-4-methylpentanamide **II-8q** (30 mg, 33%).

(Z)-2-((4-chlorobenzylidene)amino)-N-(3,4-dimethoxyphenethyl)-4-methylpentanamide (II-8q)



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.10 (s, 1H, imine), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.69-6.66 (m, 4H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.52 (m, 2H), 2.74 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.48-1.43 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.88 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 173.1 (C=O), 160.3 (C=N), 149.0 (C<sub>q</sub>), 147.6 (C<sub>q</sub>), 137.3(C<sub>q</sub>), 133.8(C<sub>q</sub>), 131.3 (C<sub>q</sub>), 129.4, 128.9, 120.6, 111.8, 111.1, 72.2, 55.8, 55.7, 43.5, 40.0, 35.2, 24.1, 23.4, 21.2.

**HRMS** *m*/*z*: [M]<sup>+•</sup>calcd for C<sub>13</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 416.1867 Found: 416.1880.

# Chapitre III

Procedure III-A for the synthesis of 3-sulfanyl-phthalide III-1



To a stirred solution of 2-formylbenzoic acid (III-2) (1.1 mmol), *p*-toluenesulfonic acid (8 mg) and MgSO<sub>4</sub> (2.0 g) in dry toluene (5 mL) was added the adequate thiol III-3 (1.0 mmol). The mixture was heated at reflux for 3h before being cooled to room temperature and filtered on a small pad of silica. After washing with toluene (3 x 20 mL), the solvent was removed under reduced pressure to afford essentially pure 3-sulfanyl-phthalide III-1 or, if needed, submitted to purification by silica gel flash column chromatography.

# 3-((4-Methoxyphenyl)thio)isobenzofuran-1(3H)-one

(III-1c)



Starting from phthalaldehydic acid **III-4a** (400 mg, 2.7 mmol, 1.1 equiv) and 4-methoxythiophenol **III-5c** (300  $\mu$ L, 2.4 mmol, 1 equiv) and following the general procedure, **III-1c** was obtained as a white solid (498 mg).

**Yield :** 76%

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.71 – 7.66 (m, 1H), 7.63 (dd, *J* = 7.5, 0.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 6.75 – 6.71 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 3.74 (s, 3H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.1, 160.6, 146.3, 136.7, 134.1, 129.8, 126.2, 125.3, 123.3, 119.5, 114.4, 86.7, 55.2;

**MP** 112-114 °C.

**HRMS** (ESI) *m*/*z*: [M]<sup>+●</sup> calcd for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>S 272.0507, found: 272.0508.

3-(4-*tert*-Butylphenylthio)isobenzofuran-1(3*H*)-one (III-1d)



Starting from phthalaldehydic acid III-4a (165 mg, 1.1 mmol) and 4-*tert*-butylbenzenethiol III-5d (168  $\mu$ L, 1 mmol) and following the general procedure, III-1d was obtained as a white solid (284 mg).

**Yield :** 95%

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.65-7.40 (m, 2H), 7.46 − 7.34 (m, 3H), 7.24 − 7.19 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 1.19 (s, 9H);

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.3, 152.5, 146.3, 134.3, 133.7, 130.0, 127.1, 126.4, 126.2, 125.5, 123.5, 87.0, 34.7, 31.3;

**MP** 102-104 °C.

**HRMS** (ESI) m/z: [M]<sup>+•</sup> calcd for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>S 298.1028, found: 298.1033.

 $\label{eq:solution} 3-((4-Fluorophenyl) thio) is obenzofur an -1(3H)-one$ 

(III-1e)



Starting from phthalaldehydic acid III-4a (500 mg, 3.3 mmol, 1.1 equiv) and 4-fluorothiophenol III-5e (320  $\mu$ L, 3 mmol, 1 equiv) and following the general procedure, III-1e was obtained as a white solid (443 mg).

**Yield :** 57%

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 6.96 –6.91 (m, 2H), 6.65 (s, 1H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.0, 163.4 (d,  $J_{C-F}$  =250.2 Hz), 146.0, 136.7 (d,  $J_{C-F}$  = 8.7 Hz), 134.3, 130.0, 126.2, 125.5, 124.6 (d,  $J_{C-F}$  = 3.4 Hz), 123.3, 116.2 (d,  $J_{C-F}$  = 22.0 Hz), 86.3;

<sup>19</sup>F NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -111.2 ;

**MP** 112-114 °C.

**HRMS** (ESI) m/z: [M]<sup>+•</sup> calcd for C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>FO<sub>2</sub>S 260.0307, found: 260.0315.

3-(4-Bromophenylthio) isobenzofuran-1(3H)-one

(III-1f)



Starting from phthalaldehydic acid III-4a (165 mg, 1.1 mmol) and 4-bromobenzenethiol III-5f (189 mg, 1 mmol) and following the general procedure, III-1f was obtained as a white solid (313 mg).

**Yield :** 98%

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 1H), 7.64 (dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.42 – 7.32 (m, 4H), 6.68 (s, 1H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.0, 146.0, 135.4, 134.5, 132.4, 130.3, 129.4, 126.4, 125.7, 123.8, 123.4, 86.1;

**MP** 142-144 °C.

**HRMS** (ESI) m/z: [M]<sup>+•</sup> calcd for C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>BrO<sub>2</sub>S 319.9507, found: 319.9507.

3-(3-Bromophenylthio) isobenzofuran-1(3H)-one

(III-1g)



Starting from phthalaldehydic acid III-4a (165 mg, 1.1 mmol) and 3-bromobenzenethiol III-5g (118  $\mu$ L, 1 mmol) and following the general procedure, III-1g was obtained as a white solid (308 mg);

**Yield :** 96%

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.81 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.72 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 2H), 7.53 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.49 – 7.36 (m, 2H), 7.14 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H);

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.9, 145.7, 135.6, 134.5, 132.9, 131.9, 131.8, 130.5, 130.4, 126.2, 125.6, 123.5, 122.7, 86.1;

**MP** 114-116 °C.

**HRMS** (ESI) m/z: [M]<sup>+•</sup> calcd for C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>BrO<sub>2</sub>S 319.9507, found: 319.9508.
3-((3,4-Dimethoxyphenyl)thio)isobenzofuran-1(3H)-one

(III-1j)



Starting from phthalaldehydic acid III-4a (200 mg, 1.3 mmol) and 3,4-dimethoxythiophenol III-5j (173  $\mu$ L, 1.2 mmol) and following the general procedure, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using cyclohexane:ethyl acetate (7:3) as eluent to afford III-1j as a white solid (351 mg).

**Yield :** 97%

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (d, *J* = 7.7, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.1, 150.2, 148.7, 146.4, 134.1, 129.8, 128.4, 126.3, 125.4, 123.3, 119.6, 117.7, 111.1, 86.6, 56.0, 55.8;

**MP** 119-121 °C.

**HRMS** (ESI) m/z: [M]<sup>+•</sup> calcd for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>S 302.0613, found: 302.0618.

# 3-(Naphthalen-1-ylthio)isobenzofuran-1(3*H*)-one (III-1k)



Starting from phthalaldehydic acid III-4a (500 mg, 3.3 mmol) and 1-naphtalenethiol III-5k (420  $\mu$ L, 3.0 mmol) and following the general procedure, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using cyclohexane:ethyl acetate (9:1) as eluent to afford III-1k as a white solid (161 mg).

**Yield :** 18%

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.86 –7.77 (m, 3H), 7.74 –7.71 (m, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 2H), 7.57 – 7.38 (m, 3H), 6.74 (s, 1H) ;

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.0, 146.0, 134.1, 134.0, 133.9, 130.1, 130.0, 128.5, 128.0, 127.0, 126.4, 126.1, 125.5, 125.4, 125.3, 123.4, 86.8;

**MP** 103-105 °C.

**HRMS** (ESI) m/z: [M]<sup>+•</sup> calcd for C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>S, 292.0558 found: 292.0560.

3-(Naphthalen-2-ylthio)isobenzofuran-1(3*H*)-one (III-1I)



Starting from phthalaldehydic acid III-4a (165 mg, 1.1 mmol) and 2-naphtholthiol III-5I (160.2 mg, 1.0 mmol) and following the general procedure, III-1I was obtained as a white solid (208 mg).

**Yield :** 71%

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.80 – 7.66 (m, 6H), 7.57 – 7.44 (m, 4H), 6.77 (s, 1H);

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.2, 146.0, 134.4, 133.4, 133.0, 132.9, 130.1, 130.0, 128.8, 128.0, 127.8, 127.7, 126.9, 126.8, 126.2, 125.5, 123.5, 86.7;

**MP** 120-122 °C.

**HRMS** (ESI) m/z: [M]<sup>+•</sup> calcd for C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>S 292.0558, found: 292.0568.

# 3-(Hexylthio)isobenzofuran-1(3*H*)-one (III-1n)



Starting from phthalaldehydic acid III-4a (165 mg, 1.1 mmol) and hexane-1-thiol III-5n (141  $\mu$ L, 1.0 mmol) and following the general procedure, III-1n was obtained as a colourless oil (233 mg).

**Yield :** 93%

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 10.9, 4.1 Hz, 1H), 7.56 – 7.43 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 2.69 – 2.44 (m, 2H), 1.64 – 1.47 (m, 2H), 1.40-1.10 (m, 6H), 0.81 (dd, *J* = 6.8, 5.4 Hz, 3H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.3, 146.8, 134.3, 129.9, 126.2, 125.4, 123.1, 85.0, 31.2, 30.7, 29.5, 28.3, 22.4, 13.9;

**HRMS** (ESI) m/z: [M]<sup>+•</sup> calcd for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>S 250.1028, found: 250.1023.

Methyl 2-(3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-ylthio)acetate (III-1s)



Starting from phthalaldehydic acid III-4a (165 mg, 1.1 mmol) and methyl 2-mercaptoacetate III-5r (91  $\mu$ L, 1.0 mmol) and following the general procedure, III-1q was obtained as colourless oil (186 mg).

**Yield :** 78%

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 3.67 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 3.46 (dd, *J* = 15.4, 1.9 Hz, 1H), 3.25 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.8, 168.9, 145.8, 134.5, 130.3, 126.3, 125.7, 123.2, 83.5, 52.7, 31.6;

**HRMS** (ESI) m/z: [M]<sup>+•</sup> calcd for C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>S 238.0300, found: 238.0310.

#### Procedure III-B for the synthesis of isocoumarine III-5



In a screw cap vial under argon atmosphere were sequentially added 3-sulfanyl-phthalide III-1 (100 mg, 1 equiv), the isocyanide III-4 (1.2 equiv), dichloromethane (5 mL) and TiCl<sub>4</sub> (1M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour before dropwise addition of saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). After separation of the organic phase, the aqueous layer was extracted with dichloromethane (4 x 15 mL) and the combined organic extracts washed by water (40 mL) and brine (40 mL) before being dried over MgSO<sub>4</sub>. After filtration and evaporation of the solvents under reduced pressure, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel to afford the desired isocoumarin derivative III-5.

#### Procedure III-C for the one-pot synthesis of isocoumarine III-5



In a screw cap vial under argon atmosphere were sequentially added the desired 2-formyl benzoici acid III-2 (1.10 mmol, 1.1 equiv), the appropriate thiol III-3 (1.00 mmol, 1.0 equiv), dichloromethane (5 mL), activated molecular sieves (4Å, 2.00 g) and TiCl<sub>4</sub> (1M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 200  $\mu$ L, 0.2 equiv). After stirring the resulting mixture at room temperature for 1h, isocyanide III-4 (1.50 mmol, 1.5 equiv) and TiCl<sub>4</sub> (1 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1.00 mL, 1 equiv) were sequentially added. After 1 hour, the reaction mixture was poured into saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) and and the organic layer was separated. The aqueous phase was then extracted with dichloromethane (4 x 20 mL) and the combined organic extracts washed by water (50 mL) and brine (50 mL) before being dried over MgSO<sub>4</sub>. After filtration and evaporation of the solvents under reduced pressure, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel to afford the desired isocoumarin derivative III-5.

3-(4-Chlorophenylamino)-4-(phenylthio)-1*H*-isochromen-1-one (III-5ag)



Starting from 3-(phenylthio)isobenzofuran-1(3*H*)-one **III-1a** (100 mg, 0.41 mmol), 4-chlorophenylisocyanide **III-4g** (68.5 mg, 0.50 mmol), TiCl<sub>4</sub> (1M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 410  $\mu$ L, 0.41 mmol) and following the general procedure III-B, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using cyclohexane:ethyl acetate (98:2) as eluent to afford **III-5ag** as a yellow solid (123 mg);

**Yield :** 79% (III-B)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.09 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.55-7.40 (m, 1H), 7.24 – 7.02 (m, 10H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.5, 156.1, 141.0, 135.9, 135.2, 135.2, 130.3, 129.5, 126.2, 125.8, 124.8, 123.0, 122.1, 116.4, 80.0;

**MP** 130-132 °C.

**HRMS** (ESI) *m*/*z*: [M]<sup>+•</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>2</sub>S 379.0434, found: 379.0452.

3-(2-Methoxyphenylamino)-4-(phenylthio)-1*H*-isochromen-1-one (III-5ah)



Starting from 3-(phenylthio)isobenzofuran-1(3*H*)-one **III-1a** (100 mg, 0.41 mmol), 2methoxyphenylisocyanide **III-4h** (66.3 mg, 0.50 mmol), TiCl<sub>4</sub> (1M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 410  $\mu$ L, 0.41 mmol) and following the general procedure III-B, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using cyclohexane:ethyl acetate (98:2) as eluent to afford **III-5ah** as a yellow solid (21.9 mg).

**Yield :** 14% (III-B)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.46 (s, 1H), 8.24 – 8.19 (m, 1H), 7.97 – 7.92 (m, 1H), 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.31 – 7.14 (m, 6H), 7.10 – 7.00 (m, 2H), 6.92 – 6.87 (m, 1H), 3.83 (s, 3H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.9, 156.7, 149.0, 141.7, 135.8, 130.2, 129.3, 127.4, 126.4, 126.0, 124.3, 123.7, 122.9, 121.5, 119.7, 116.0, 110.7, 80.4, 56.1;

**MP** 100-102 °C.

**HRMS** (ESI) *m*/*z*: [M]<sup>+●</sup> calcd for C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>S 375.0929, found: 375.0929.

# 3-(Cyclohexylamino)-4-(*p*-tolylthio)-1*H*-isochromen-1-one (III-5bb)



Starting from 3-(*p*-tolylthio)isobenzofuran-1(3*H*)-one **III-1b** (100 mg, 0.39 mmol), cyclohexylisocyanide **III-4b** (58  $\mu$ L, 0.47 mmol), TiCl<sub>4</sub> (1M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 390  $\mu$ L, 0.39 mmol) and following the general procedure III-B, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using cyclohexane:ethyl acetate (9:1) as eluent to afford **III-5bb** as a yellow solid (98 mg)

Starting from 4-methylbenzenethiol **III-3b** (1.0 mmol) and following general procedure III-C for the one-pot synthesis, **III-5bb** was obtained as a white solid (204 mg).

Yield : 69% (III-B) 56% (III-C)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 4H), 5.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.92 - 3.69 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.77 - 1.53 (m, 3H), 1.38 - 1.34 (m, 2H), 1.27 - 1.14 (m, 3H) ;

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.6, 159.0, 142.2, 135.4, 135.3, 132.3, 129.9, 125.5, 123.0, 121.9, 114.8, 76.2, 50.6, 33.7, 25.3, 24.6, 20.8;

**MP** 142-144 °C.

**HRMS** (ESI) m/z: [M]<sup>+•</sup> calcd for C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>S : 365.1449 found 365.1442.

# 3-(Pentylamino)-4-(*p*-tolylthio)-1*H*-isochromen-1-one (III-5bc)



Starting from 2-carboxybenzaldehyde III-2a (165 mg, 1.1 mmol), 4-methylbenzenethiol III-3b (124 mg, 1.0 mmol), 1-pentylisocyanide III-4c (189 mg, 1.5 mmol), TiCl<sub>4</sub> (1M in  $CH_2Cl_2$ , 1.2 mL, 1.2 mmol) and following the general procedure for the one-pot synthesis III-C, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using petroleum ether:ethyl acetate (95:5) as eluent to afford III-5bc as a yellow solid (257 mg).

**Yield :** 73% (III-C)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 11.4, 3.9 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 11.0, 4.0 Hz, 1H), 7.03 (q, *J* = 8.0 Hz, 4H), 5.81 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 13.5, 6.7 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.61 – 1.51 (m, 2H), 1.33 – 1.24 (m, 4H), 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H);

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.54, 159.51, 142.33, 135.55, 135.40, 132.38, 129.95, 129.92, 125.44, 123.06, 121.90, 114.83, 75.90, 41.87, 29.87, 28.75, 22.29, 20.86, 13.92;

**HRMS** (ESI) m/z: [M]<sup>+•</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>S : 353.1449 found 353.1448.

## 3-((2,6-Dimethylphenyl)amino)-4-(*p*-tolylthio)-1*H*-isochromen-1-one (III-5bf)



Starting from 2-carboxybenzaldehyde III-2a (165 mg, 1.1 mmol), 4-methylbenzenethiol III-3b (124 mg, 1.0 mmol), 2,6-dimethylphenylisocyanide III-4f (197 mg, 1.5 mmol), TiCl<sub>4</sub> (1M in  $CH_2Cl_2$ , 1.2 mL, 1.2 mmol) and following the general procedure III-C for the one-pot synthesis, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using cyclohexane:ethyl acetate (8:2) as eluent to afford III-5bf as a yellow solid (190 mg).

**Yield :** 49% (III-C)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.78 – 7.72 (m, 1H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 2H), 7.13 – 7.06 (m, 7H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (s, 6H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 158.0, 141.9, 136.1, 135.7, 135.7, 133.6, 133.1, 132.0, 130.3, 130.1, 128.5, 128.2, 127.5, 125.7, 123.7, 122.2, 115.6, 20.9, 18.4;

**MP** 135-141 °C.

**HRMS** (ESI) *m*/*z*: [M]<sup>+●</sup> calcd for C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>S: 387.1293 found 387.1286.

# 3-(Cyclohexylamino)-4-((4-methoxyphenyl)thio)-1*H*-isochromen-1-one (III-5cb)



Starting from 3-((4-methoxyphenyl)thio)isobenzofuran-1(3*H*)-one **III-1c** (100 mg, 0.37 mmol), cyclohexylisocyanide **III-4b** (55  $\mu$ L, 0.44 mmol), TiCl<sub>4</sub> (1M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 370  $\mu$ L, 0.37 mmol) and following the general procedure III-B, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using cyclohexane:ethyl acetate (95:5) as eluent to afford **III-5cb** as a yellow solid (91 mg).

Yield : 65% (III-B)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.70 – 7.59 (m, 1H), 7.60 – 7.47 (m, 1H), 7.46 – 7.33 (m, 1H), 7.16 – 7.06 (m, 2H), 6.87 – 6.77 (m, 2H), 5.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.81 – 3.80 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.98 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.74 – 1.60 (m, 3H), 1.43 – 1.35 (m, 2H), 1.28 – 1.16 (m, 3H) ;

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.0, 158.2, 142.3, 135.5, 132.7, 129.9, 127.5, 126.6, 123.0, 122.0, 114.9, 114.6, 55.4, 50.6, 33.8, 25.4, 24.6;

**MP** 135-137 °C.

**HRMS** (ESI) *m*/*z*: [M]<sup>+•</sup> calcd for C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>S : 381.1399 found 381.1393.

## 4-((4-(*tert*-Butyl)phenyl)thio)-3-(cyclohexylamino)-1*H*-isochromen-1-one (III-5db)



Starting from 3-(4-*tert*-Butylphenylthio)isobenzofuran-1(3*H*)-one **III-1d** (100 mg, 0.34 mmol), cyclohexylisocyanide **III-4b** (50  $\mu$ L, 0.40 mmol), TiCl<sub>4</sub> (1M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 340  $\mu$ L, 0.34 mmol) and following the general procedure III-B, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using cyclohexane:ethylacetate (95:5) as eluent to afford **III-5db** as a yellow solid (105 mg).

**Yield** : 76% (III-B)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.2, 0.5 Hz, 1H), 7.55-7.45 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.91 – 3.74 (m, 1H), 2.02 – 1.92 (m, 2H), 1.74 – 1.68 (m, 2H), 1.64 – 1.57 (m, 1H), 1.45 – 1.34 (m, 2H), 1.27 (s, 9H), 1.24 – 1.15 (m, 3H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.6, 159.0, 148.7, 142.3, 135.5, 132.4, 129.9, 126.2, 125.3, 123.0, 122.1, 114.8, 76.3, 50.6, 34.4, 33.7, 31.2, 25.3, 24.6;

**MP** 109-111 °C.

**HRMS** (ESI) m/z: [M]<sup>+•</sup> calcd for C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>S : 407.1919 found 407.1933.

### 3-(Cyclohexylamino)-4-((4-fluorophenyl)thio)-1*H*-isochromen-1-one (III-5eb)



Starting from 3-((4-fluorophenyl)thio)isobenzofuran-1(3*H*)-one **III-1e** (100 mg, 0.38 mmol), cyclohexylisocyanide **III-4b** (57  $\mu$ l, 0.46 mmol), TiCl<sub>4</sub> (1M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 380  $\mu$ L, 0.38 mmol) and following the general procedure III-B, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using cyclohexane:ethyl acetate (9:1) as eluent to afford **III-5eb** as a yellow solid (96 mg).

**Yield :** 68% (III-B)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.18 – 8.04 (m, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 7.11 – 7.05 (m, 2H), 6.98 – 6.90 (m, 2H), 5.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.87 – 3.74 (m, 1H), 1.97 (dd, *J* = 12.6, 3.5 Hz, 2H), 1.74 – 1.66 (m, 2H), 1.65 – 1.58 (m, 1H), 1.46 – 1.35 (m, 2H), 1.26 – 1.15 (m, 3H) ;

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  161.2 (d,  $J_{C-F}$  = 244.0 Hz) 160.4, 159.1, 142.0, 135.6, 130.9 (d,  $J_{C-F}$  = 3.1 Hz), 130.0, 127.1 (d,  $J_{C-F}$  = 7.8 Hz), 123.2, 121.7, 116.3 (d,  $J_{C-F}$  = 22.1 Hz), 114.9, 76.1, 50.6, 33.7, 25.3, 24.6;

<sup>19</sup>F NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -117.1 ;

**MP** 140-142 °C.

**HRMS** (ESI) m/z: [M]<sup>+•</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>2</sub>S : 369.1199 found: 369.1207.

4-(4-Bromophenylthio)-3-(cyclohexylamino)-1*H*-isochromen-1-one (III-5fb)



Starting from 3-(4-bromophenylthio)isobenzofuran-1(3*H*)-one **III-1f** (100 mg, 0.31 mmol), cyclohexylisocyanide **III-4** (47  $\mu$ L, 0.37 mmol), TiCl<sub>4</sub> (1M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 310  $\mu$ L, 0.31 mmol) and following the general procedure III-B, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using cyclohexane:ethyl acetate (98:2) as eluent to afford **III-5fb** as a yellow solid (113 mg).

**Yield :** 84% (III-B)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.16 – 8.05 (m, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.16-7.09 (m, 1H), 7.00 – 6.92 (m, 2H), 5.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.90 – 3.72 (m, 1H), 2.03 – 1.91 (m, 2H), 1.77 – 1.55 (m, 3H), 1.48 – 1.11 (m, 5H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.4, 159.3, 141.9, 135.7, 135.4, 132.2, 130.1, 127.0, 123.3, 121.8, 119.2, 115.0, 75.1, 50.8, 33.8, 25.4, 24.7;

**MP** 150-152 °C.

**HRMS** (ESI) *m*/*z*: [M]<sup>+●</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>2</sub>S 429.0398, found: 429.0411.

## 4-((3-Bromophenyl)thio)-3-(cyclohexylamino)-1*H*-isochromen-1-one (III-5gb)



Starting from 3-((3-bromophenyl)thio)isobenzofuran-1(3*H*)-one **III-1g** (100 mg, 0.31 mmol), cyclohexylisocyanide **III-4b** (46  $\mu$ L, 0.37 mmol), TiCl<sub>4</sub> (1M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 310  $\mu$ L, 0.31 mmol) and following the general procedure III-B, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using cyclohexane:ethyl acetate (98:2) as eluent to afford **III-5gb** as a yellow solid (123 mg).

Yield : 92% (III-B)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 – 7.50 (m, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 7.20 – 7.04 (m, 2H), 7.04 – 6.95 (m, 1H), 5.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.91 – 3.75 (m, 1H), 2.00 – 1.95 (m, 2H), 1.78 – 1.57 (m, 3H), 1.50 – 1.31 (m, 2H), 1.31 – 1.13 (m, 3H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.4, 159.2, 141.8, 138.5, 135.7, 130.5, 130.1, 128.6, 127.9, 123.7, 123.3, 123.2, 121.7, 114.9, 74.6, 50.7, 33.7, 25.3, 24.6;

**HRMS** (ESI) m/z: [M]<sup>+•</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>2</sub>S : 429.0398 found 429.0409.

3-(Cyclohexylamino)-4-((3,4-dimethylphenyl)thio)-1*H*-isochromen-1-one (III-5ib)



Starting from 3-(3,4-Dimethylphenylthio)isobenzofuran-1(3*H*)-one III-1i (100 mg, 0.37 mmol), cyclohexylisocyanide III-4b (55  $\mu$ L, 0.44 mmol), TiCl<sub>4</sub> (1M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 370  $\mu$ L, 0.37 mmol) and following the general procedure III-B, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using cyclohexane:ethyl acetate (95:5) as eluent to afford III-5ib as a yellow solid (125 mg).

Starting from 3,4-dimethylbenzenethiol **III-3i** (1.0 mmol) and following general procedure III-C for the one-pot synthesis, **III-5ib** was obtained as a yellow solid (169 mg).

**Yield**: 89% (III-B) 45% (III-C)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.19 – 8.06 (m, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 1H), 7.16 – 7.07 (m, 1H), 6.97 (dd, *J* = 11.9, 4.7 Hz, 2H), 6.85 (dd, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.91 – 3.77 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.00 (dd, *J* = 12.2, 3.0 Hz, 2H), 1.79 – 1.57 (m, 3H), 1.51 – 1.14 (m, 5H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.6, 159.1, 142.4, 137.6, 135.5, 134.2, 132.6, 130.4, 129.9, 126.9, 123.0, 122.1, 115.0, 76.5, 50.7, 33.8, 25.4, 24.7, 19.8, 19.2;

**MP** 128-130 °C.

**HRMS** (ESI) m/z: [M]<sup>+•</sup> calcd for C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>S 379.1606, found: 379.1601.

# 3-(Cyclohexylamino)-4-((3,4-dimethoxyphenyl)thio)-1*H*-isochromen-1-one (III-5jb)



Starting from 3-(3,4-dimethoxyphenylthio)isobenzofuran-1(3*H*)-one III-1j (100 mg, 0.33 mmol), cyclohexylisocyanide III-4b (49  $\mu$ L, 0.40 mmol), TiCl<sub>4</sub> (1M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 330  $\mu$ L, 0.33 mmol) and following the general procedure III-B, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using cyclohexane:ethyl acetate (8:2) as eluent to afford III-5jb as a yellow amorphous solid (75 mg).

Yield : 55% (III-B)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.86 - 3.81 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.02 - 1.94 (m, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 2H), 1.66 - 1.58 (m, 1H), 1.49 - 1.32 (m, 2H), 1.30 - 1.12 (m, 3H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.6, 159.0, 149.5, 147.6, 142.2, 135.5, 129.9, 127.0, 123.1, 121.9, 118.0, 114.8, 112.0, 109.6, 77.0, 56.0, 55.9, 50.6, 33.7, 25.3, 24.6;

**HRMS** (ESI) *m*/*z*: [M]<sup>+●</sup> calcd for C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>S : 411.1504, found: 411.1515.

#### 3-(Cyclohexylamino)-4-(naphthalen-1-ylthio)-1*H*-isochromen-1-one (III-5kb)



Starting from 3-(naphthalen-2-ylthio)isobenzofuran-1(3*H*)-one **III-1k** (90 mg, 0.31 mmol), cyclohexylisocyanide **III-4b** (46  $\mu$ l, 0.37 mmol), TiCl<sub>4</sub> (1M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 310  $\mu$ L, 0.31 mmol) and following the general procedure III-B, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using cyclohexane:ethyl acetate (95:5) as eluent to afford **III-5kb** as a yellow solid (80 mg);

**Yield :** 68% (III-B)

**MP** 135-137 °C

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 2H), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.51 – 7.44 (m, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 7.16 – 7.11 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.89 – 3.78 (m, 1H), 2.01 – 1.91 (m, 2H), 1.73 – 1.64 (m, 2H), 1.63 – 1.56 (m, 1H), 1.43 – 1.32 (m, 2H), 1.22 – 1.08 (m, 3H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.6, 159.2, 142.1, 135.6, 134.0, 132.3, 130.9, 130.0, 128.7, 126.3, 126.2, 125.9, 125.6, 123.5, 123.2, 122.0, 121.0, 115.1, 74.0, 50.7, 33.7, 25.3, 24.6;

**HRMS** (ESI) *m*/*z*: [M]<sup>+●</sup> calcd for C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>S : 401.1449, found: 401.1450.

## 3-(Cyclohexylamino)-4-(naphthalen-2-ylthio)-1*H*-isochromen-1-one (III-5lb)



Starting from 3-(naphthalen-2-ylthio)isobenzofuran-1(3*H*)-one III-1I (100 mg, 0.34 mmol), cyclohexylisocyanide III-4b (51  $\mu$ L, 0.41 mmol), TiCl<sub>4</sub> (1M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 340  $\mu$ L, 0.34 mmol) and following the general procedure III-B, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using cyclohexane:ethyl acetate (98:2) as eluent to afford III-5Ib as a yellow solid (115 mg).

Starting from 2-naphthylthiol III-3I (1.0 mmol) and following general procedure III-C for the one-pot synthesis, III-5Ib was obtained as a yellow solid (137 mg);

Yield : 84% (III-B) 34% (III-C)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 13.4, 8.2 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 – 7.22 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.02 – 6.95 (m, 1H), 5.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.77 – 3.65 (m, 1H), 1.90 – 1.80 (m, 2H), 1.61 – 1.41 (m, 3H), 1.33 – 0.92 (m, 5H);

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.7, 159.2, 142.2, 135.6, 133.9, 133.4, 131.7, 130.0, 128.9, 127.8, 126.9, 126.7, 125.5, 124.0, 123.2, 123.0, 122.0, 115.0, 75.7, 50.7, 33.7, 25.3, 24.7;

**MP** 134-136 °C.

**HRMS** (ESI) *m*/*z*: [M]<sup>+•</sup> calcd for C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>S 401.1449, found: 401.1463.

#### 3-(*tert*-Butylamino)-4-(dodecylthio)-1*H*-isochromen-1-one (III-5ma) and 3-Amino-4-(dodecylthio)-1*H*-isochromen-1-one (III-5ma')

Starting from 3-(dodecylthio)isobenzofuran-1(3*H*)-one **III-1b** (100 mg, 0.30 mmol), *tert*butylisocyanide **III-4a** (41  $\mu$ L, 0.36 mmol), TiCl<sub>4</sub> (1M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 300  $\mu$ L, 0.30 mmol) and following the general procedure III-B, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using cyclohexane:ethyl acetate (98:2 to 80:20) as eluent. The desired 3-(*tert*butylamino)-4-(dodecylthio)-1*H*-isochromen-1-one **III-5ma** was obtained as yellow sticky solid (62.4 mg) and 3-Amino-4-(dodecylthio)-1*H*-isochromen-1-one **III-5ma'** was obtained as yellow solid (13.4 mg).

Starting from dodecane-1-thiol III-3m (1.0 mmol) and following general procedure III-C for the one-pot synthesis, III-5ma was obtained as a yellow solid (199 mg).

(III-5ma)



Yield : 50% (III-B) 48% (III-C)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.09 (ddd, *J* = 7.9, 1.4, 0.5 Hz, 1H), 7.77 (ddd, *J* = 8.3, 1.1, 0.6 Hz, 1H), 7.58 (ddd, *J* = 8.4, 7.1, 1.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 4.5, 3.5 Hz, 1H), 5.99 (br s, 1H), 2.59 – 2.46 (m, 2H), 1.60 – 1.44 (m, 11H), 1.44 – 1.17 (m, 18H), 0.87 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.6, 160.0, 142.6, 135.2, 130.0, 122.9, 122.2, 115.2, 80.0, 53.1, 34.8, 32.0, 30.3, 29.8, 29.7 (3C), 29.4, 29.0, 22.8, 14.2; HRMS (ESI) *m/z*: [M]<sup>+•</sup>calcd for C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>2</sub>S 417.2702, found: 417.2715.

(III-5ma')



**Yield :** 12% (III-B)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.86 – 7.79 (m, 1H), 7.65 (ddd, *J* = 8.3, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 5.14 (br s, 2H), 2.63 – 2.55 (m, 2H), 1.63 – 1.51 (m, 2H), 1.43 – 1.15 (m, 18H), 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.8, 158.4, 141.9, 135.5, 130.2, 124.0, 122.5, 116.5, 81.0, 34.7, 32.0, 30.0, 29.8, 29.7, 29.5, 29.4, 29.1, 22.8, 14.2;

**HRMS** (ESI) *m*/*z*: [M]<sup>+•</sup>calcd for C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>S 361.2075, found: 361.2082.

# 4-(Dodecylthio)-3-(pentylamino)-1*H*-isochromen-1-one (III-5mc)



Starting from 2-carboxybenzaldehyde III-2a (165 mg, 1.1 mmol), dodecane-1-thiol III-3m (240  $\mu$ L, 1.0 mmol), pentylisocyanide III-4c (189  $\mu$ L, 1.5 mmol), TiCl<sub>4</sub> (1M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1.2 mL, 1.2 mmol) and following the general procedure III-C for the one-pot synthesis, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using cyclohexane:ethyl acetate (99:1) as eluent to afford III-5mc as a yellow sticky gum (163 mg).

Yield : 38% (III-C)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11 – 8.01 (m, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.60-7.50 (m, 1H), 7.12-7.05 (m, 1H), 5.90 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 13.3, 6.9 Hz, 2H), 2.55 – 2.47 (m, 2H), 1.65-1.40 (m, 4H), 1.40 – 1.17 (m, 22H), 0.95-0.80 (m, 6H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.7, 159.1, 142.7, 135.2, 130.0, 122.7, 122.0, 115.0, 78.8, 41.9, 34.7, 32.0, 30.1, 29.8, 29.7 (3C), 29.6, 29.4, 29.3, 29.0(2C), 22.7, 22.4, 14.1, 14.0;

**HRMS** (ESI) m/z: [M]<sup>+•</sup> calcd for C<sub>26</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>2</sub>S 431.2858, found: 431.2849.

# 3-(Benzylamino)-4-(dodecylthio)-1*H*-isochromen-1-one (III-5md)



Starting from 2-carboxybenzaldehyde III-2a (165 mg, 1.1 mmol), 1-dodecanethiol III-3m (241  $\mu$ L, 1.0 mmol), benzylisocyanide III-4d (183  $\mu$ L, 1.5 mmol), TiCl<sub>4</sub> (1M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1.2 mL, 1.2 mmol) and following the general procedure III-C for the one-pot synthesis, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using cyclohexane:ethyl acetate (9:1) as eluent to afford III-5md as a yellow solid (277 mg).

Yield : 61% (III-C)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 4H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 1H), 6.18 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.51 (t, *J* = 7.4, 2H), 1.55 – 1.42 (m, 2H), 1.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 18H), 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.5, 158.4, 142.4, 138.2, 135.3, 130.0, 128.8, 127.7, 127.6, 123.1, 122.1, 115.3, 79.8, 45.9, 34.7, 31.9, 29.7, 29.6, 29.6, 29.5, 29.3, 29.2, 29.0, 22.7, 14.1;

**HRMS** (ESI) *m*/*z*: [M]<sup>+●</sup> calcd for C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>2</sub>S: 451.2545, found: 451.2544.

# 3-(Cyclohexylamino)-4-(hexylthio)-1*H*-isochromen-1-one (III-5nb)



Starting from 3-(hexylthio)isobenzofuran-1(3*H*)-one **III-1n** (100 mg, 0.40 mmol), cyclohexylisocyanide **III-4b** (60  $\mu$ L, 0.48 mmol), TiCl<sub>4</sub> (1M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 400  $\mu$ L, 0.4 mmol) and following the general procedure III-B, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using cyclohexane:ethyl acetate (98:2) as eluent to afford **III-5nb** as a yellow solid (133.8 mg).

Starting from hexane-1-thiol **III-3n** (1.0 mmol) and following general procedure III-C for the one-pot synthesis, **III-5nb** was obtained as a yellow solid (187 mg);

Yield : 93% (III-B) 52% (III-C)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.09 - 8.05 (m, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 5.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.86 - 3.69 (m, 1H), 2.57 - 2.48 (m, 2H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.82 - 1.15 (m, 16H), 0.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.9, 158.6, 142.8, 135.3, 130.1, 122.7, 122.0, 115.0, 78.9, 50.6, 34.8, 34.0, 31.5, 29.8, 28.7, 25.6, 24.8, 22.6, 14.1;

**MP** 58-60 °C.

**HRMS** (ESI) m/z: [M]<sup>+•</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>S 359.1919, found: 359.1929.



In a screw cap vial under argon atmosphere were sequentially added the 3-(*tert*-butylthio)isobenzofuran-1(3*H*)-one **III-1p** (100 mg, 0.45 mmol, 1.0 equiv), the isocyanide **III-4** (0.54 mmol, 1.2 equiv), dichloromethane (5 mL) and TiCl<sub>4</sub> (1M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 900  $\mu$ L, 2.0 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was then quenched by saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (20 mL) and transferred to a separating funnel. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (4 x 15 mL) and the combined organic extracts washed by water (40 mL) and brine (40 mL) before being dried over MgSO<sub>4</sub>. After filtration and evaporation of the solvents under reduced pressure, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel to afford the desired thiophthalide derivatives **III-6**.

#### Typical procedure III-E for the one-pot synthesis of thiophthalides III-6



In a screw cap vial under argon atmosphere were sequentially added the substituted 2-formyl benzoici acid **III-2** (1.10 mmol, 1.1 equiv), 2-methylpropane-2-thiol **III-3p** (1.00 mmol, 1 equiv), dichloromethane (5 mL), molecular sieves (4Å, 2.00 g) and TiCl<sub>4</sub> (1M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 200  $\mu$ L, 0.2 equiv). After stirring the resulting mixture at room temperature for 1h, isocyanide **III-4** (1.50 mmol, 1.5 equiv), TiCl<sub>4</sub> (1 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2.00 mL, 2 equiv) were added to the reaction mixture which was then stirred for further 2 hours. The reaction mixture was then poured to a saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (40 mL) and transferred to a separating funnel. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (4 x 40 mL) and the combined organic extracts washed by water (100 mL) and brine (100 mL) before being dried over MgSO<sub>4</sub>. After filtration and evaporation of the solvents under reduced pressure, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel to afford the desired thiophtalide derivative **III-6**.

# *N*-cyclohexyl-3-oxo-1,3-dihydrobenzo[*c*]thiophene-1-carboxamide (III-6b)



Starting from 3-(*tert*-butylthio)isobenzofuran-1(3*H*)-one **III-1p** (100 mg, 0.45 mmol), cyclohexylisocyanide **III-4b** (67  $\mu$ L, 0.54 mmol), TiCl<sub>4</sub> (1M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 900  $\mu$ L, 0.90 mmol) and following the general procedure III-D, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using cyclohexane:ethyl acetate (8:2) as eluent. The desired *N*-cyclohexyl-3-oxo-1,3-dihydrobenzo[*c*]thiophene-1-carboxamide **III-6b** was obtained as a white solid (93.5 mg).

Starting from 2-methylpropane-2-thiol **III-3p** (1.0 mmol) and following general procedure III-E for the one-pot synthesis, **III-6b** was obtained as a white solid (213.6 mg).

Yield : 76% (III-D) 78% (III-E)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89 (dd, *J* = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.80 – 3.55 (m, 1H), 1.96 – 1.84 (m, 1H), 1.77 – 1.51 (m, 4H), 1.42 – 0.92 (m, 5H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 195.5, 166.2, 146.2, 134.3, 134.1, 129.3, 126.5, 124.2, 53.9, 49.3, 32.7, 32.6, 25.4, 24.8, 24.7;

**HRMS** (ESI) *m*/*z*: [M]<sup>+●</sup>calcd for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S 275.0980, found: 275.0814.

*N*-benzyl-3-oxo-1,3-dihydrobenzo[*c*]thiophene-1-carboxamide (III-6d)



Starting from 3-(*tert*-butylthio)isobenzofuran-1(3*H*)-one **III-1p** (100 mg, 0.45 mmol), benzylisocyanide **III-4d** (66  $\mu$ L, 0.54 mmol), TiCl<sub>4</sub> (1M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 900  $\mu$ L, 0.90 mmol) and following the general procedure III-D, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using cyclohexane:ethyl acetate (8:2) as eluent. The desired *N*-benzyl-3-oxo-1,3-dihydrobenzo[*c*]thiophene-1-carboxamide **III-6d** was obtained as pale yellow solid (89.5 mg).

Starting from 2-methylpropane-2-thiol **III-3p** (1.0 mmol) and following general procedure III-E for the one-pot synthesis, **III-6d** was obtained as pale yellow solid (164.0 mg).

Yield : 70% (III-D) 58% (III-E)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 9.14 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.87 – 7.49 (m, 4H), 7.40 – 7.20 (m, 5H), 5.74 (s, 1H), 4.34 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H);

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 196.4, 167.1, 147.0, 138.7, 134.6, 134.1, 129.0, 128.4, 127.3, 127.0, 126.4, 123.3, 52.5, 42.9;

**HRMS** (ESI) *m*/*z*: [M]<sup>+•</sup> calcd forC<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S 283.0667, found: 283.0677.

Methyl 2-(3-oxo-1,3-dihydrobenzo[c]thiophene-1-carboxamido)acetate (III-6e)



Starting from 3-(*tert*-butylthio)isobenzofuran-1(3*H*)-one III-1p (100 mg, 0.45 mmol), methyl 2isocyanoacetate III-4e (49  $\mu$ L, 0.54 mmol), TiCl<sub>4</sub> (1M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 900  $\mu$ L, 0.90 mmol) and following the general procedure III-D, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using cyclohexane:ethyl acetate (8:2) as eluent. The desired methyl 2-(3-oxo-1,3dihydrobenzo[*c*]thiophene-1-carboxamido)acetate III-6e was obtained as yellow solid (52 mg).

**Yield :** 44% (III-D)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91 – 7.76 (m, 2H), 7.68 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.15 – 3.80 (m, 2H), 3.72 (s, 3H);

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 195.2, 169.6, 167.7, 145.4, 134.3, 129.5, 126.6, 124.3, 53.3, 52.6, 41.8;

**HRMS** (ESI) *m*/*z*: [M]<sup>+●</sup>calcd for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>S 265.0409, found: 265.0409.

# *N*-(4-chlorophenyl)-3-oxo-1,3-dihydrobenzo[*c*]thiophene-1-carboxamide (III-6g)



Starting from 3-(*tert*-butylthio)isobenzofuran-1(3*H*)-one **III-1p** (100 mg, 0.45 mmol), 4chlorophenylisocyanide **III-4g** (74.3 mg, 0.54 mmol), TiCl<sub>4</sub> (1M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 900  $\mu$ L, 0.90 mmol) and following the general procedure III-D, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using cyclohexane:ethyl acetate (8:2) as eluent. The desired *N*-(4chlorophenyl)-3-oxo-1,3-dihydrobenzo[*c*]thiophene-1-carboxamide **III-6g** was obtained as white amorphous solid (109.6 mg).

**Yield :** 80% (III-D)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 10.91 (s, 1H), 7.85 – 7.75 (m, 3H), 7.75 – 7.55 (m, 3H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 5.90 (s, 1H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 196.2, 166.0, 146.5, 137.4, 134.7, 134.1, 129.1, 128.8, 127.7, 126.7, 123.3, 121.1, 53.2;

**HRMS** (ESI) *m*/*z*: [M]<sup>+●</sup>calcd for C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub>S 303.0121, found: 303.0109.

3-Oxo-*N*-(2,4,4-trimethylpentan-2-yl)-1,3-dihydrobenzo[*c*]thiophene-1-carboxamide (III-6i)



Starting from 3-(*tert*-butylthio)isobenzofuran-1(3*H*)-one **III-1p** (100 mg, 0.45 mmol), 2isocyano-2,4,4-trimethylpentane **III-4i** (95  $\mu$ L, 0.54 mmol), TiCl<sub>4</sub> (1M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 900  $\mu$ L, 0.90 mmol) and following the general procedure III-D, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using cyclohexane:ethyl acetate (9:1) as eluent. The desired 3-oxo-*N*-(2,4,4-trimethylpentan-2-yl)-1,3-dihydrobenzo[*c*]thiophene-1-carboxamide **III-6i** was obtained as white solid (60.3 mg).

Starting from 2-methylpropane-2-thiol **III-3p** (1.0 mmol) and following general procedure III-E for the one-pot synthesis, **III-6i** was obtained as white solid (137.3 mg).

**Yield**: 44% (III-D) 45% (III-E)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.94 – 7.88 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.71 – 7.63 (m, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 1H), 6.14 (br s, 1H), 5.28 (s, 1H), 1.62 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 0.83 (s, 9H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 195.3, 165.6, 146.2, 134.2, 134.0, 129.2, 126.4, 124.1, 56.0, 54.7, 51.9, 31.6, 31.4, 28.7;

**HRMS** (ESI) m/z: [M]<sup>+•</sup>calcd for C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>S 305.1449, found: 150.0184 [M-CONHCMe<sub>2</sub>CH<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu]<sup>+•</sup>; MS (CI-NH<sub>3</sub>) m/z 306 (100) [MH]<sup>+</sup>.

*N*-(naphthalen-2-yl)-3-oxo-1,3-dihydrobenzo[*c*]thiophene-1-carboxamide (III-6j)



Starting from 3-(*tert*-butylthio)isobenzofuran-1(3*H*)-one **III-1p** (100 mg, 0.45 mmol), 2isocyanonaphthalene **III-4j** (82.7 mg, 0.54 mmol), TiCl<sub>4</sub> (1M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 900  $\mu$ L, 0.90 mmol) and following the general procedure III-D, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using cyclohexane:ethyl acetate (9:1) as eluent. The desired *N*-(naphthalen-2-yl)-3-oxo-1,3-dihydrobenzo[*c*]thiophene-1-carboxamide **III-6j** was obtained as grey solid (93.8 mg).

Starting from 2-methylpropane-2-thiol III-3p (1 mmol) and following general procedure III-E for the one-pot synthesis, III-6j was obtained as grey solid (204.0 mg).

**Yield**: 65% (III-D) 64% (III-E)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 8.28 (s, 1H), 8.00 − 7.70 (m, 7H), 7.69 − 7.58 (m, 2H), 7.52 − 7.38 (m, 2H), 5.95 (s, 1H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 197.3, 167.0, 147.7, 137.0, 135.7, 135.1, 134.2, 131.0, 130.0, 129.5, 128.4, 128.3, 127.7, 127.5, 125.9, 124.2, 120.8, 116.9, 54.2;

**HRMS** (ESI) *m*/*z*: [M]<sup>+•</sup>calcd for C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S 319.0667, found: 319.0668.

#### **Chapitre IV**

Procedure IV-A for thiol alkylation with bromocyclopropane



Potassium carbonate (1.5 equiv, 6.0 mmol) was dissolved in DMF (0.5 M) and the solution was stirred at 120°C under argon. After 20 min, thiol (1.0 equiv, 4.0 mmol) and cyclopropyl bromide (1.3 equiv, 5.2 mmol) were added. The reaction was stirred at 120°C under argon for 3 hours. The reaction mixture was then dissolved in diethyl ether. The crude mixture was diluted with a saturated aqueous solution of potassium carbonate and washed five times with water. The organic layer was then dessicated over magnesium sulfate, filtrated and evaporated under reduced pressure. The crude products were then purified by column chromatography (eluent pure pentane) to give the thiocyclopropane **IV-3**.



Starting from *p*-toluenethiol (500 mg, 4.03 mmol), cyclopropyl bromide (0.419 mL, 5.23 mmol),  $K_2CO_3$  (835 mg, 6.04 mmol) and following the general procedure IV-A, the desired cyclopropyl(p-tolyl)sulfane **IV-3b** was obtained as a yellow oil (590 mg) without further purification.

Yield : 89%

<sup>1</sup>H NRM (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 7.17 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.01 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 2.22 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 0.92 (m, 2H), 0.58 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NRM (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 134.8 (C<sub>q</sub>), 134.7 (C<sub>q</sub>), 129.4, 126.9, 20.8, 12.4, 8.4 (2C).

cyclopropyl(4-ethylphenyl)sulfane (IV-3c)



Starting from *p*-ethylbenzenethiol (1.00 g, 7.20 mmol), cyclopropyl bromide (0.750 mL, 9.40 mmol),  $K_2CO_3$  (1.49 g, 10.80 mmol) and following the general procedure IV-A, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using pure cyclohexane as eluent to afford the desired cyclopropyl(4-ethylphenyl)sulfane **IV-3c** as a colourless oil (785 mg).

#### **Yield :** 61%

<sup>1</sup>H NRM (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.64 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.20 (tt, *J* = 7.4, 4.4 Hz, 1H), 1.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.10 – 1.00 (m, 2H), 0.75 – 0.66 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NRM (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 141.3 (C<sub>q</sub>), 135.2 (C<sub>q</sub>), 128.3, 127.1, 28.3, 15.6, 12.5, 8.5 (2C).

**HRMS** (APPI) *m*/*z*: [M]<sup>+●</sup> calcd for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>S: 178.0816, found: 178.0813.

cyclopropyl(4-isopropylphenyl)sulfane (IV-3d)



Starting from *p*-isopropylbenzenethiol (1.00 g, 6.60 mmol), cyclopropyl bromide (1.020 mL, 8.50 mmol),  $K_2CO_3$  (1.37 g, 9.90 mmol) and following the general procedure IV-A, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using pure cyclohexane as eluent to afford the desired cyclopropyl(4-isopropylphenyl)sulfane **IV-3d** as a colourless oil (565 mg).

**Yield :** 45%

<sup>1</sup>H NRM (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.90 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.21 (tt, *J* = 7.4, 4.4 Hz, 1H), 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.10 – 1.01 (m, 2H), 0.76 – 0.68 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NRM (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 145.9 (C<sub>q</sub>), 135.3 (C<sub>q</sub>), 127.0, 126.8, 33.6, 24.0, 12.4, 8.4 (2C).

**HRMS** (APPI) *m*/*z*: [M]<sup>+•</sup> calcd for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>S: 192.0973, found: 192.0971.

(4-(*tert*-butyl)phenyl)(cyclopropyl)sulfane (IV-3e)



Starting from 4-*tert*-butylthiophénol (1.34 mL, 8.0 mmol), cyclopropyl bromide (0.83 mL, 10.4 mmol),  $K_2CO_3$  (1.66 g, 12.0 mmol) and following the general procedure IV-A, the desired (4-(*tert*-butyl)phenyl)(cyclopropyl)sulfane **IV-3e** was obtained as a yellow oil (1.28 g) without further purification.

**Yield :** 78%

<sup>1</sup>H NRM (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 7.23 (m, 4H), 2.08 (m, 1H), 1.22 (s, 9H), 0.95 (m, 2H), 0.59 (m, 2H)

<sup>13</sup>C NRM (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 148.0 (C<sub>q</sub>), 135.1 (C<sub>q</sub>), 126.5, 125.7, 34.3 (C<sub>q</sub>), 31.3 (3C), 12.2, 8.4 (2C).

cyclopropyl(naphthalen-2-yl)sulfane (IV-3g)



Starting from 2-naphtalenethiol (600 mg, 3.7 mmol), cyclopropyl bromide (0.39 mL, 4.9 mmol),  $K_2CO_3$  (776 mg, 5.6 mmol) and following the general procedure IV-A, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using pure petroleum ether as eluent to afford the desired cyclopropyl(naphthalen-2-yl)sulfane **IV-3g** as a brown oil (1.22 g).

**Yield :** 75%

<sup>1</sup>H NRM (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 7.85-7.76 (m, 4H), 7.49-7.44 (m, 3H), 2.32-2.30 (m, 1H), 1.17-1.15 (m, 2H), 0.80-0.78 (m, 2H)

<sup>13</sup>C NRM (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 136.4 (C<sub>q</sub>), 133.8 (C<sub>q</sub>), 131.3 (C<sub>q</sub>), 128.1, 127.7, 126.8, 126.4, 125.3, 125.1, 123.7, 12.0, 8.6 (2C) (ppm)
## cyclopropyl(4-fluorophenyl)sulfane (IV-3j)



Starting from 4-fluorothiophénol (0.85 mL, 8.0 mmol), cyclopropyl bromide (0.83 mL, 10.4 mmol),  $K_2CO_3$  (1.66 g, 12.0 mmol) and following the general procedure IV-A, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using pure pentane as eluent to afford the desired cyclopropyl(4-fluorophenyl)sulfane **IV-3j** as a white solid (1.22 g).

**Yield :** 91%

<sup>1</sup>H NRM (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 7.25 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 0.95 (m, 2H), 0.59 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NRM (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 159.9 (C<sub>q</sub>), 133.5 (C<sub>q</sub>), 128.9, 128.8, 115., 115.7, 13.0, 8.6 (2C).

#### General procedure IV-B for bromation



Thiocyclopropane IV-3 (1 equiv, 3.0 mmol) was dissolved in chloroform (0.25 M) and the solution was stirred at 0°C under argon for 15 min. Bromine (1.1 equiv, 3.3 mmol) was then added and the solution was stirred at 0°C under argon for 15 min. The reaction was then stirred at room temperature under argon for 4 hours. The reaction mixture was then quenched with a saturated aqueous solution of sodium sulfite and extracted three times with ethyl acetate. The organic layer was then dessicated over magnesium sulfate, filtrated and evaporated under reduced pressure. The crude products were then purified by column chromatography (eluent pure pentane) to give the thiocyclopropane IV-1.

# (2-bromo-4-methylphenyl)(cyclopropyl)sulfane (IV-1b)



Starting from cyclopropyl(p-tolyl)sulfane **IV-3b** (490 mg, 2.98 mmol) and bromine (0.169 mL, 3.28 mmol) and following the general procedure IV-B, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using pure petroleum ether as eluent to afford the desired (2-bromo-4-methylphenyl)(cyclopropyl)sulfane **IV-1b** as a colourless oil (453 mg).

### **Yield :** 62%

<sup>1</sup>H NRM (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 7.42 (d, *J* =7.6 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.14-1.09 (m, 2H), 0.75-0.71 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NRM (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 136.5, 135.9, 133.0, 128.5, 126.4, 120.6, 20.5, 12.0, 8.4 (2C).

**HRMS** (APPI) *m*/*z*: [M]<sup>+•</sup> calcd for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrS: 241,9765, found: 241.9769.

IR (thin film) 3006, 2863, 1462, 1283, 1256, 1117, 1054, 879, 844, 806  $\nu_{max}/cm^{-1}.$ 

(2-bromo-4-ethylphenyl)(cyclopropyl)sulfane (IV-1c)



Starting from cyclopropyl(4-ethylphenyl)sulfane **IV-3c** (763 mg, 4.28 mmol) and bromine (0.242 mL, 4.71 mmol) and following the general procedure IV-B, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using pure cyclohexane as eluent to afford the desired (2-bromo-4-ethylphenyl)(cyclopropyl)sulfane **IV-1c** as a colourless oil (471 mg).

## **Yield :** 43%

<sup>1</sup>H NRM (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (d, 1.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 2.60 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.16 – 1.07 (m, 2H), 0.78 – 0.69 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NRM (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 142.3 (C<sub>q</sub>), 136.8 (C<sub>q</sub>), 131.9, 127.3, 126.5, 120.7, 27.9, 15.4, 11.9, 8.4 (2C).

**HRMS** (APPI) m/z: [M]<sup>+•</sup> calcd for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>BrS : 255.9921, found : 255.9922.

(2-bromo-4-isopropylphenyl)(cyclopropyl)sulfane (IV-1d)



Starting from cyclopropyl(4-isopropylphenyl)sulfane **IV-3d** (487 mg, 2.53 mmol) and bromine (0.143 mL, 2.79 mmol) and following the general procedure IV-B, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using pure petroleum ether as eluent to afford the desired (2-bromo-4-isopropylphenyl)(cyclopropyl)sulfane **IV-1d** as a colourless oil (507 mg).

## **Yield :** 74%

<sup>1</sup>H NRM (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.9, 1H), 7.17 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 2.85 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 2.17 – 2.10 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.16 – 1.07 (m, 2H), 0.77 – 0.69 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NRM (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) 147.1 (C<sub>q</sub>), 136.9 (C<sub>q</sub>), 130.6, 126.5, 125.9, 120.7 (C<sub>q</sub>), 33.4, 23.8, 11.9, 8.4 (2C).

**HRMS** (APPI) *m*/*z*: [M]<sup>+•</sup> calcd for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>BrS : 270.0078, found:270.0082.

(2-bromo-4-(*tert*-butyl)phenyl)(cyclopropyl)sulfane (IV-1e)



Starting from cyclopropyl(4-*tert*-butylphenyl)sulfane **IV-3e** (400 mg, 1.94 mmol) and bromine (0.110 mL, 2.13 mmol) and following the general procedure IV-B, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using pure petroleum ether as eluent to afford the desired (2-bromo-4-(*tert*-buty)lphenyl)(cyclopropyl)sulfane **IV-1e** as a colourless oil (496 mg).

**Yield :** 90%

<sup>1</sup>H NRM (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 7.56 (d, 1H, *J*<sub>1</sub>=2.0 Hz), 7.51 (d, 1H, *J*<sub>2</sub>=8.4 Hz), 7.38 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub>=2.0 Hz, *J*<sub>2</sub>=8.4 Hz), 2.19 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.18 (m, 2H), 0.78 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NRM (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 149.4 (C<sub>q</sub>), 136.7 (C<sub>q</sub>), 129.7, 126.1, 124.9, 120.5 (C<sub>q</sub>), 34.4 (C), 31.2 (3C), 11.8, 8.4 (2C)

(2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)(cyclopropyl)sulfane (IV-1f)



Starting from cyclopropyl(3,4-dimethoxyphenyl)sulfane **IV-3f** (200 mg, 0.95 mmol) and bromine (0.054 mL, 1.05 mmol) and following the general procedure IV-B, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using petroleum ether:diethyl ether 9:1 as eluent to afford the desired (2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)(cyclopropyl)sulfane **IV-1f** as a colourless oil (496 mg).

Yield : 56%

<sup>1</sup>H NRM (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 6.95 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 0.93 (m, 2H), 0.59 (m, 2H)

<sup>13</sup>C NRM (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 148.7 (C<sub>q</sub>), 147.4 (C<sub>q</sub>), 130.5 (C<sub>q</sub>), 115.8, 112.0 (C<sub>q</sub>), 111.1, 56.2, 56.1, 12.8, 8.4 (2C)

**IR** (thin film) 2834, 1492, 1434, 1251, 1205, 1025, 846 v<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (APPI) *m*/*z*: [M]<sup>+•</sup> calcd for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>BrO<sub>2</sub>S : 287.9820, found: 287.9822.

(1-bromonaphthalen-2-yl)(cyclopropyl)sulfane (IV-1g)



Starting from cyclopropyl(naphthalen-2-yl)sulfane **IV-3g** (210 mg, 1.05 mmol) and bromine (0.059 mL, 1.15 mmol) and following the general procedure IV-B, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using petroleum ether:diethyl ether 95:5 as eluent to afford the desired (2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)(cyclopropyl)sulfane **IV-1f** as a brown oil (216 mg).

**Yield :** 74%

<sup>1</sup>H NRM (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 8,19 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.76 (m, 3H), 7.55 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.19 (m, 2H), 0.81 (m, 2H)

<sup>13</sup>C NRM (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 138.9 (C<sub>q</sub>), 132.6 (C<sub>q</sub>), 132.0 (C<sub>q</sub>), 128.3, 127.9, 126.1, 125.6, 123.9, 118.9 (C<sub>q</sub>), 12.2, 8.8 (2C)

#### Procedure IV-C for the iodation of cyclopropyl(naphthalen-2-yl)sulfane



Cyclopropyl(naphthalen-2-yl)sulfane **IV-3g** (1 equiv, 2.50 mmol, 500 mg) and trifluoroacetic acid (0.3 equiv, 0.75 mmol, 0.056 mL) were dissolved in acetonitrile (0.25 M) and the solution was stirred at room temperature under argon for 10 min. NIS (1.2 equiv, 3.0 mmol, 674 mg) was then added and the solution was stirred at 50°C under argon for 5 hours. The reaction mixture was then diluted with water and extracted three times with diethyl ether. The organic layer was then dessicated over magnesium sulfate, filtrated and evaporated under reduced pressure. The crude products were then purified by column chromatography (eluent pure petroleum ether) to give the cyclopropyl(1-iodonaphthalen-2-yl)sulfane **IV-1g'** (586 mg, 72%).





<sup>1</sup>H NRM (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 8.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.54 (dd, *J*<sub>1</sub>= 7.1 Hz, *J*<sub>2</sub>=1.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J*<sub>3</sub>= 6.9 Hz, *J*<sub>2</sub>=1.2 Hz, 1H), 2.32-2.26 (m, 1H), 1.22-1.20 (m, 2H), 0.85-0.82 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NRM (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 143.5 (C<sub>q</sub>), 135.1 (C<sub>q</sub>), 131.5 (C<sub>q</sub>), 131.3, 128.9, 128.4, 128.2, 125.5, 123.7, 99.3 (C<sub>q</sub>), 13.8, 8.6 (2C).

**IR** (thin film) 3051, 2922, 1494, 1310, 1249, 1113, 1028, 945, 805 v<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (APPI) *m*/*z*: [M]<sup>+•</sup> calcd for C13H11IS : 325.9626, found: 325.9637.

### Procedure IV-D for the cyclopropanation of alkene with CHBr<sub>3</sub>

To a mixture of alkene (1.0 equiv), bromoform (3.0 equiv) and TEBACI (0.02 equiv) was added a solution of NaOH in water at a rate such that temperature did not rise above 50°C. The resulting mixture was stirred for 2 hours at 60°C. The quantity of water necessary to dissolve the NaBr precipitate formed was added to the cooled reaction mixture. The solution was extracted three times with dichloromethane and the combined organic extracts were washed three times with water, then dessicated over magnesium sulfate, filtrated and evaporated under reduced pressure. The crude products were then purified by column chromatography (eluent petroleum ether:ethyl acetate 6:4) to give the desired dibromocyclopropane **IV-4**.







Starting from styrene (1.10 mL, 9.6 mmol) bromoform (2.52 mL, 28.8 mmol) and TEBACI (44 mg, 0.192 mmol) and following the general procedure IV-E, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using petroleum ether:diethyl ether 8:2 as eluent to afford the desired (2,2-dibromocyclopropyl)benzene **IV-4a** as a colourless oil (2.32 g).

### Yield : 88%

<sup>1</sup>H NRM (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 7.39-7.30 (m, 3H), 7.27-7.25 (m, 2H), 2.96 (dd, *J*<sub>1</sub>=10.4 Hz, *J*<sub>2</sub>=8.5 Hz, 1H), 2.14 (dd, *J*<sub>1</sub>=10.4 Hz, *J*<sub>3</sub>=7.7 Hz, 1H), 2.02 (dd, *J*<sub>3</sub>=7.7 Hz, *J*<sub>2</sub>=8.5 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NRM (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 136.0 (C<sub>q</sub>), 128.9, 128.3, 127.6, 35.9, 28.4 (C<sub>q</sub>), 27.2

# 7,7-dibromobicyclo[4.1.0]heptane (IV-4b)



Starting from cyclohexene (4.93 mmol, 0.50 mL), bromoform (16.1 mmol, 1.4 mL) and TEBACI (0.095 mmol, 22 mg) and following the general procedure IV-E, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using petroleum ether:diethyl ether 8:2 as eluent to afford the desired 7,7-dibromobicyclo[4.1.0]heptane **IV-4b** as a colourless oil (197 mg).

**Yield :** 17%

<sup>1</sup>H NRM (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 2.05-1.95 (m,2H), 1.86-1.81 (m,2H), 1.61-1.53 (m,2H), 1.41-1.32 (m,2H), 1.25-1.14 (m,2H).

<sup>13</sup>C NRM (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 40.89 (C<sub>q</sub>), 27.0, 20.7, 20.1 (2C).





Starting from cyclooctene (7.0 mmol, 0.91 mL), bromoform (21.0 mmol, 1.84 mL) and TEBACI (0.14 mmol, 32 mg) and following the general procedure IV-E, the crude material was purified by distillation in a Krügelrohr to afford the desired 9,9-dibromobicyclo[6.1.0]nonane **IV-4c** as a colourless oil (856 mg).

**Yield :** 43%

<sup>1</sup>H NRM (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 2.08-2.02 (m, 2H), 1.64-1.35 (m, 10H), 1.25-1.09 (m, 2H).

General procedure IV-E for reduction of dibrominated cyclopropanes



To a solution of dibrominated cyclopropane IV-5 (1 equiv) in anhydrous THF (0.2M), cooled at -90°C in a schlenk, under argon, is added a solution of BuLi (1.25 equiv). The mixture is stirred for 15 minutes at -90°C, then quenched with MeOH. The mixture is then diluted with water and extracted three times with diethyl ether. The combined organic extracts are washed two times with water, then dessicated over magnesium sulfate, filtrated and evaporated under reduced pressure. The crude products were then purified by column chromatography (eluent pure pentane) to give the desired bromocyclopropane IV-5.



Starting from (2,2-dibromocyclopropyl)benzene **IV-4a** (2.54 mmol, 700 mg) and BuLi solution (3.20 mmol, 2.00 mL of a 1.6M solution) and following the general procedure IV-F, the crude material was purified by column chromatography (eluent pure pentane) to afford the desired (2-bromocyclopropyl)benzene **IV-5a** as a colourless oil (856 mg).

### Yield : 61%

<sup>1</sup>H NRM (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 7.21-7.18 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.95-2.91 (m, 1H), 2.33-2.28 (m, 1H), 1.42-1.39 (m, 1H), 0.98-0.79 (m, 1H).

<sup>13</sup>C NRM (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 139.8, 128.5, 126.5, 125.9, 26.8, 21.6, 18.9.

Procedure IV-F for the synthesis of (E)-(2-bromophenyl)(3-phenylprop-1-en-1-yl)sulfane IV-7a



Potassium carbonate (1.5 equiv, 1.76 mmol, 243 mg) was dissolved in DMF (0.5 M) and the solution was stirred at 120°C under argon. After 20 min, 2-bromothiophénol **IV-3a** (1.0 equiv, 1.17 mmol, 0.140 mL) and (2-bromocyclopropyl)benzene **IV-5a** (1.3 equiv, 1.52 mmol, 300 mg) were added. The reaction was stirred at 120°C under argon for 3 hours. The reaction mixture was then dissolved in diethyl ether. The crude mixture was diluted with a saturated aqueous solution of potassium carbonate and washed five times with water. The organic layer was then dessicated over magnesium sulfate, filtrated and evaporated under reduced pressure. The crude products were then purified by column chromatography (eluent pure pentane) to give the (E)-(2-bromophenyl)(3-phenylprop-1-en-1-yl)sulfane **IV-7a** (141 mg, 39% yield).





<sup>1</sup>H NRM (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) 7.48 (dd,  $J_1 = 8.0$  Hz,  $J_2 = 1.3$  Hz, 1H), 7.27-7.26 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.19-7.15 (m, 2H), 6.96 (td,  $J_3 = 7.8$  Hz,  $J_4 = 1.5$  Hz, 1H), 6.45 (d,  $J_5 = 15.5$  Hz, 1H), 6.19 (dt,  $J_5 = 15.5$  Hz,  $J_6 = 7.1$  Hz, 1H), 3.68 (dd,  $J_6 = 7.1$  Hz,  $J_7 = 1.3$  Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NRM (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 137.3, 136.5, 133.5, 133.0, 129.3, 128.5, 127.7, 127.0, 126.3, 124.2, 123.9.

General procedure IV-G for thiocyclopropane ring opening



To a 0.35M solution of bromothiocyclopropane IV-1 (1.0 equiv) in DMF were added potassium carbonate (2 equiv), palladium acetate (5 mol%) and tri-*tert*-butylphosphonium tetrafluoroborate (10 mol%). The mixture was heated in the microwave and stirred during 20 min at 180°C. The crude was then washed with water and extracted three times with diethyl ether. The organic layer was then dessicated over magnesium sulfate, filtrated and evaporated under reduced pressure. The crude products were then purified by column chromatography (eluent pure pentane) to give the thiocyclopropane IV-2.





Starting from (2-bromo-4-méthylphenyl)(cyclopropyl)sulfane **IV-1b** (50 mg, 0.21 mmol), palladium acetate (2.3 mg, 0.010 mmol), tri-*tert*-butylphosphonium tetrafluoroborate (6 mg, 0.021 mmol), potassium carbonate (57 mg, 0.41 mmol) and following the general procedure IV-G, the crude material was purified by preparative chromatography on silica gel using pure pentane as eluent to afford the desired 6-ethyl-4H-thiochromene **IV-2c** as a colourless oil (17 mg).

**Yield :** 51%

<sup>1</sup>H NRM (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) 7.13 (d, J = 7.8 Hz,1H) 6.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.39 (dt,  $J_1 = 9.1$ Hz,  $J_2 = 1.0$  Hz, 1H), 6.02 (dt,  $J_1 = 9.1$  Hz,  $J_3 = 4.6$  Hz, 1H), 3.34 (d,  $J_3 = 4.6$  Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NRM (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 196.3 (C<sub>q</sub>), 132.4 (C<sub>q</sub>), 129.3, 128.5 (C<sub>q</sub>), 127.2, 126.2, 122.1, 120.9, 31.5, 20.9.

**HRMS** (APPI) m/z: [M]<sup>+•</sup> calcd for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>S : 162,0503, found: 162.0476.

**IR** (thin film) 2924, 2359, 1679, 1642, 1464, 1116, 1066, 813 v<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>.

6-ethyl-4H-thiochromene (IV-2c)



Starting from (2-bromo-4-éthylphenyl)(cyclopropyl)sulfane **IV-1c** (202 mg, 0.79 mmol), palladium acetate (8.8 mg, 0.039 mmol), tri-*tert*-butylphosphonium tetrafluoroborate (23 mg, 0.079 mmol), potassium carbonate (217 mg, 1.57 mmol) and following the general procedure IV-H, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using pure pentane as eluent to afford the desired 6-ethyl-4H-thiochromene **IV-2c** as a colourless oil (133 mg).

**Yield :** 95%

<sup>1</sup>H NRM (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 7.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.42 (dt, *J* = 9.0, 1.1 Hz, 1H), 6.04 (dt, *J* = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 2.63 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NRM (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 142.8, 132.4, 128.8, 128.1, 126.3, 126.0, 122.1, 120.9, 31.6, 28.3, 15.6.

**HRMS** (APPI) *m*/*z*: [M]<sup>+•</sup> calcd for C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>S : 176.0660, found: 176.0661.

6-isopropyl-4H-thiochromene (IV-2d)



Starting from (2-bromo-4-isopropylphenyl)(cyclopropyl)sulfane **IV-1d** (205 mg, 0.76 mmol), palladium acetate (8.5 mg, 0.038 mmol), tri-*tert*-butylphosphonium tetrafluoroborate (22 mg, 0.076 mmol), potassium carbonate (209 mg, 1.51 mmol) and following the general procedure IV-G, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using pure pentane as eluent to afford the desired 6-isopropyl-4H-thiochromene **IV-2d** as a colourless oil (130 mg).

Yield : 89%

<sup>1</sup>H NRM (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.40 (dt, *J* = 9.0, 1.1 Hz, 1H), 6.03 (dt, *J* = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 3.37 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 2.87 (dt, *J* = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

<sup>13</sup>C NRM (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 147.5, 132.3, 128.9, 126.7, 126.3, 124.6, 122.2, 120.9, 33.7, 31.7, 24.0.

**HRMS** (APPI) *m*/*z*: [M]<sup>+●</sup> calcd for C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>S : 190.0816, found:190.0824.

## (*tert*-butyl)-4H-thiochromene (IV-2e)



Starting from (2-bromo-4-*tert*-butylphenyl)(cyclopropyl)sulfane **IV-1e** (200 mg, 0.70 mmol), palladium acetate (7.9 mg, 0.035 mmol), tri-*tert*-butylphosphonium tetrafluoroborate (20 mg, 0.070 mmol), potassium carbonate (194 mg, 1.40 mmol) and following the general procedure IV-G, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using pure pentane as eluent to afford the desired 6-(*tert*-butyl)-4H-thiochromene **IV-2e** as a colourless oil (95 mg).

**Yield :** 66%

<sup>1</sup>H NRM (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 7.39 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.47 (d, 1H, *J*<sub>1</sub>=8.9 *Hz*), 6.10 (dt, 1H, *J*<sub>1</sub>=8.9 *Hz*, *J*<sub>2</sub>=4.8 *Hz*), 3.45 (d, 1H, *J*<sub>2</sub>=4.8 *Hz*), 1.38 (s, 9H)

<sup>13</sup>C NRM (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 149.9 (C<sub>q</sub>), 132.0 (C<sub>q</sub>), 128.7 (C<sub>q</sub>), 126.1, 125.6, 123.7, 122.25, 120.9, 34.5 (C<sub>q</sub>), 31.9, 31.4 (3 C)

**HRMS** (APPI) *m*/*z*: [M]<sup>+•</sup> calcd for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>S : 204,0973, found: 204.0428.

IR (thin film) 2960, 1641, 1478, 1462, 1119, 1025, 819  $v_{max}/cm^{-1}.$ 

# 6,7-dimethoxy-4*H*-thiochromene (IV-2f)



Starting from (2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)(cyclopropyl)sulfane **IV-1f** (231 mg, 0.8 mmol), palladium acetate (9.0 mg, 0.04 mmol), tri-*tert*-butylphosphonium tetrafluoroborate (23 mg, 0.08 mmol), potassium carbonate (220 mg, 1.6 mmol) and following the general procedure IV-G, the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using pure pentane as eluent to afford the desired 6,7-dimethoxy-4*H*-thiochromene **IV-2f** as a colourless oil (90 mg).

Yield : 54%

<sup>1</sup>H NRM (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 6.72 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.38 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.01-5.99 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.35-3.34 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NRM (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 148.0 (C<sub>q</sub>), 147.7 (C<sub>q</sub>), 124.0 (C<sub>q</sub>), 122.3 (C<sub>q</sub>), 121.8, 120.5, 111.8, 109.4, 56.0, 31.0.

**HRMS** (APPI) m/z: [M]<sup>+•</sup> calcd for C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>S : 208,0558, found: 208.0564.

IR (thin film) 2925, 1667, 1593, 1502, 1462, 1439, 1295, 1258, 1201, 1161, 1058, 1026, 862  $v_{max}/cm^{-1}.$ 



Titre : Nouvelles réactions multicomposants et ouverture de cycles contraints pour la synthèse d'hétérocycles

Mots clés : chimie organique, réactions multicomposants, catalyse au palladium, cyclopropanes, soufre, hétérocycles

**Résumé :** Les réactions multicomposants (MCR) constituent une réponse à deux grands défis rencontrés par la chimie pharmaceutique : la découverte de nouvelles molécules bioactives ainsi que leur production à moindre coût dans le respect de l'environnement. En effet, en combinant plusieurs réactifs de façon monotope, les MCR permettent de synthétiser une grande diversité de molécules complexes par des procédés simples et rapides, avec de bons rendements, et en limitant fortement les déchets de réaction. Dans le cadre de cette thèse, nous avons mis au point de nouvelles réactions multicomposants impliquant des isonitriles, composés à la réactivité exceptionnellement riche.

Nous nous sommes d'abord intéressés à l'utilisation d'acides forts dans la réaction de Ugi. Les premiers essais ont été réalisés avec des acides sulfiniques, sulfoniques, phosphiniques et phosphoniques, sans succès. Mais grâce à l'introduction de l'acide nitrique comme composant acide dans la réaction de Ugi, nous avons décrit une synthèse monotope de nitramines hautement fonctionnalisées à partir d'un aldéhyde, un isonitrile et un nitrate d'ammonium. Nous avons ainsi développé la première réaction multicomposant conduisant à la formation d'une liaison N-N.

Nous avons également proposé une nouvelle variante de la réaction de Passerini impliquant des dérivés

thiocarbonylés. Ces derniers étant généralement peu stables, nous avons mis au point une stratégie pour générer un thiocarbénium *in situ* à partir d'un 3-sulfanyl phthalide, en présence de tétrachlorure de titane. Le couplage de ce thiocarbénium avec un isonitrile et un acide carboxylique a conduit à la synthèse divergente de deux types d'hétérocycles soufrés : les thiophthalides et les 3-amino-4-sulfanyl isocoumarines. Cette étude constitue la première approche formelle de la réaction de Thio-Passerini.

Enfin, dans la continuité de notre intérêt pour les dérivés soufrés, nous avons décrit une nouvelle synthèse de thiovinyléthers. Ces composés, synthétiquement équivalents à des dérivés thiocarbonylés, ont été obtenus par l'ouverture palladocatalysée de thiocyclopropanes. Si le recours à des métaux de transition pour l'ouverture de cycles contraints est bien connue pour des dérivés oxygénés ou azotés, il s'agit de la première réaction de ce type pour des dérivés soufrés.

Ainsi, trois méthodologies originales ont été développées. Elles donnent accès à différents types de composés fonctionnalisés, potentiellement utiles en pharmacie et en agrochimie. Ces travaux s'appuient fortement sur la réactivité unique des isonitriles et viennent compléter cette chimie particulièrement riche.

Title : New multicomponent reactions and constrained rings opening towards heterocycles synthesis

Keywords : organic chemistry, multicomponent reactions, palladium catalysis, cyclopropanes, sulfur, heterocycles

**Abstract :** Multicomponent reactions (MCR) are a response to two big challenges faced by pharmaceutical chemistry : the discovery of new bioactive molecules and their production with reduced costs in a environmentally acceptable way. Indeed, by combining several reactants in one pot, MCR allow the synthesis of a wide diversity of complex molecules by simple and quick procedures, with good yields, and with limited amounts of reaction waste. In the framework of this thesis, we have developed new isocyanide-based multicomponent reactions, these compounds having an exceptionnaly rich reactivity.

First, we were interested in the use of strong acids in the Ugi reaction. The first trials were made with sulfinic, sulfonic, phosphinic and phosphonic acids, and they failed. Nevertheless, thanks to the introduction of nitric acid as the acid component in the Ugi reaction, we described a one-pot synthesis of highly functionalized nitramines starting from an aldehyde, an isocyanide and an ammonium nitrate. This transformation is the first multicomponent reaction leading to a N-N bond formation.

We also proposed a new variant for the Passerini reaction, involving thiocarbonyl derivatives.

These compounds generally being quite unstable, we imagined a strategy in order to generate a thiocarbenium *in situ* from a 3-sulfanyl phthalide, in the presence of titanium chloride. The coupling of this thiocarbenium with an isocyanide and a carboxylic acid leads to a divergent synthesis of two types of sulfur-containing heterocycles : thiophthalides and 3-amino-4sulfanyl isocoumarines. This study represents the first formal approach of a Thio-Passerini reaction.

Finally, as part of our continuing interest in in sulfurcontaining derivatives, we described a new synthesis of thiovinylethers. These compounds, synthetically equivalent to thiocarbonyl derivatives, were obtained by the palladiumcatalyzed ring opening of thiocyclopropanes. While the use of transition metals for constrained ring opening is well known for oxygen or nitrogen derivatives, this is the first reaction of this type for sulfur derivatives.

Overall, we developed three original methodologies that give access to different types of functionalized compounds, potentially useful in pharmacy and agrochemistry. This work relies on the unique reactivity of isocyanides and adds on this especially rich chemistry.