



HAL
open science

Nouvelles réactions multicomposants avec des isonitriles

Didier Coffinier

► **To cite this version:**

Didier Coffinier. Nouvelles réactions multicomposants avec des isonitriles. Chimie organique. Ecole Polytechnique X, 2010. Français. NNT: . pastel-00559733

HAL Id: pastel-00559733

<https://pastel.hal.science/pastel-00559733>

Submitted on 26 Jan 2011

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

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



Thèse de doctorat
Spécialité : Chimie organique



Présentée par
Didier Coffinier

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE

Nouvelles réactions multicomposants avec des isonitriles

Soutenue le 10 novembre 2010, devant le jury composé de :

Dr Erwan Le Gall	Rapporteur
Dr Guillaume Prestat	Rapporteur
Pr Romano Orru	Examineur
Pr Jieping Zhu	Examineur
Dr Laurent El Kaïm	Examineur
Dr Laurence Grimaud	Examineur

Remerciements

Avant de présenter les travaux réalisés durant ma thèse, je tiens à remercier Laurence Grimaud et Laurent El Kaïm, mes deux directeurs de thèse, pour leur disponibilité, les nombreuses et enrichissantes conversations que nous avons eues ensemble (et pas seulement à propos de chimie...) et la confiance qu'ils m'ont accordée au cours des quatre très bonnes années que j'ai passées à leur contact au laboratoire de chimie de L'ENSTA. Je garderai un excellent souvenir de mon passage dans leur équipe.

Je remercie le professeur Orru et toute son équipe au laboratoire de l'université libre d'Amsterdam pour leur accueil lors de mon bref séjour aux Pays-Bas et pour le travail réalisé ensemble.

Je remercie également le professeur Zhu et les docteurs Le Gall et Prestat pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Je remercie Elise pour sa gentillesse, sa participation à la vie du laboratoire et, à travers elle, je remercie l'ensemble du laboratoire de Génie des Procédés pour leur aide en de multiples occasions.

Je remercie bien évidemment mes camarades de paillasse, que je citerai par ordre alphabétique, Anaëlle, Aurélie, Caroline, Luis, Marion, Martha, Nicolas, Patil, Romain, Simon, Srinivas, Tanya et ceux que je n'ai fait que croiser, Madjid, Vincent... Nous avons beaucoup partagé en quatre ans, les meilleurs moments et d'autres plus difficiles... pour ma part, ce ne seront que de bons souvenirs... et de quoi rire pour encore des années...

Enfin, *last but not least*, je veux dire merci et dire à quel point je les aime à la femme de ma vie, Natacha, à toute ma famille, mon frère et mes parents en particulier, à ma belle famille, à tous mes amis (je n'ai pas la place de mettre un petit mot pour chacun de vous mais le cœur y est) et à ma petite crotte que j'ai promis de ne pas oublier, pour leur soutien indéfectible dans les bons comme dans les mauvais moments... je n'en serais jamais arrivé à bout sans vous...

SOMMAIRE

Remerciements	3
Sommaire	5
Liste des abréviations	7
Introduction générale	8
Isonitriles et réactions multicomposants	
A.1 Isonitriles, généralités	9
A.2 Réaction de Nef	13
A.3 Réactions multicomposants	17
A.3.1 Définition, aperçu historique	17
A.3.2 Découverte de nouvelles réactions multicomposants	21
Réaction de Ugi-Smiles avec des équivalents d'ammoniaque	
1.0 Introduction	33
1.0.1 Retour sur la réaction de Ugi-Smiles	33
1.0.2 Utilisation d'équivalents d'ammoniaque dans la réaction de Ugi	34
1.0.3 Cadre de l'étude et objectifs	35
1.1 Utilisations d'amines convertibles – Equivalents d'ammoniaque	36
1.2 Post-condensations	43
1.2.0 Réaction de Ugi-Smiles et réactions de post-condensation	43
1.2.1 Réduction du groupement nitro	45
1.2.2 Benzotriazoles	46
1.2.3 Benzimidazoles	49
1.2.4 Hétérocycles à six chaînons	52
Phosphates et phosphonates	
B.1 Eléments de la chimie des phosphates et des phosphonates	53
B.2 Réaction de Michaelis-Arbuzov et réaction de Perkow	55
Réactions de Passerini sur les phosphonates d'acyle	
2.0 Cadre de l'étude, objectifs	60
2.1 Réactions de Passerini avec un phosphonate d'acyle	60
2.1.1 Formation des phosphonates d'acyle	60
2.1.2 Réaction de Passerini	62
2.1.3 Autres réactions de type Passerini	66

2.1.3.1 Passerini-Smiles	66
2.1.3.2 Réaction de Passerini avec un azoture	68
2.1.4 Conclusion sur la réaction de Passerini	71
2.2 Extension à la réaction de Ugi ? – Formation de phosphonates d'imidoyle	71
2.3 Obtention de phosphates	74
2.3.0 Réarrangement de phospho-Brook	74
2.3.1 Application du réarrangement de phospho-Brook aux produits de Passerini	77
2.3.2 Tentatives de piégeage de l'anion intermédiaire	81
2.4 Conclusion sur le chapitre	84
Séquence Nef / Perkow pour la synthèse de cétène-imines	
3.0 Introduction, cadre de l'étude et objectifs	85
3.1 Synthèse de cétène-imines	87
3.1.1 Réaction de Nef	87
3.1.2 Réaction de Perkow – Obtention de cétène-imines	88
3.1.3 Hydrolyse des cétène-imines	93
3.2 Applications en synthèse hétérocyclique	95
3.2.0 Réactivité des cétène-imines	95
3.2.1 Formation d'hétérocycles par réaction sur la liaison C=N	95
3.2.1.1 Synthèse de tétrazoles	95
3.2.1.2 Synthèse de triazoles	100
a – 1,2,3-triazoles	100
b – 1,2,4-triazoles	103
3.2.1.3 Autres essais d'activation de la partie imine	104
3.2.2 Synthèse d'hétérocycles par réaction sur la liaison C=C	106
3.2.2.1 Synthèse d'indolizines	106
3.2.2.2 N-oxyde de pyridinium	113
3.2.3 Compétition entre la liaison C=C et la liaison C=N – Synthèse de pyridines, de dihydropyridines et de dihydropyrimidines	114
3.3 Perspectives	123
3.3.1 Action d'un organomagnésien sur les cétène-imines	123
3.3.2 Réaction multicomposant sur les cétène-imines	125
3.4 Conclusion sur les chapitres 2 et 3	127
Partie expérimentale	128

Liste des abréviations

APTS : acide *para*-toluène sulfonique

DBU : 1,8-diazabicyclo[2.2.2]undec-7-ène

DEAD : diéthyl acétylène dicarboxylate

DMAD : diméthyl acétylène dicarboxylate

DMF : diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

IMCR : réaction multicomposant mettant en jeu un isonitrile

LDA : diisopropylamide de lithium

MCR : réaction multicomposant

OAc : acétate

SRR : Single Reactant Replacement – remplacement d'un unique réactif

TFA : acide trifluoroacétique

THF : tétrahydrofurane

TMS : triméthylsilyl

Introduction générale

L'ensemble des travaux décrits dans les pages qui suivent s'articulent autour de la réactivité des isonitriles, composés dont la réactivité est tout à fait originale.

Les isonitriles sont avant tout connus pour leur utilisation dans des réactions multicomposants (IMCR pour Isocyanide MultiComponent Reactions), les réactions de Ugi et de Passerini étant les plus fameuses d'entre elles. Ce ne sont cependant pas les seules applications des isonitriles à avoir été développées. La réaction de Nef, notamment, semble connaître un certain regain d'intérêt.

Dans ce manuscrit, nous apporterons tout d'abord quelques éléments bibliographiques portant sur la chimie des isonitriles et sur les réactions multicomposants. La réaction de Nef, les réactions de Passerini et de Ugi et leurs variantes y seront, entre autres, présentées.

Nous nous intéresserons ensuite aux travaux réalisés au cours de cette thèse concernant la réaction de Ugi-Smiles et, plus précisément, l'utilisation d'amines convertibles susceptibles d'être utilisées comme équivalents d'ammoniaque dans cette réaction. La question des applications en synthèse hétérocyclique sera également abordée.

Nous donnerons ensuite quelques éléments bibliographiques sur la chimie des phosphonates et des phosphates et les réactions de Michaelis-Arbuzov et de Perkow.

Nous décrirons alors la découverte de nouvelles versions de la réaction de type Passerini mettant en jeu des phosphonates d'acyle formés par réaction de Michaelis-Arbuzov. Nous montrerons que les produits de Passerini obtenus sont capables de subir un réarrangement de type phospha-Brook pour la formation de phosphates.

Enfin, nous présenterons une nouvelle synthèse de cétène-imines faisant appel à la réaction de Nef et à la réaction de Perkow et évaluerons le potentiel de ceux-ci en synthèse hétérocyclique.

Isonitriles et réactions multicomposants

0.1 Isonitriles, généralités

En 1859, Lieke est le premier à former un isonitrile, sans le savoir, à partir de cyanure d'argent et d'iodure d'allyle¹. (fig. A.1)



fig A.1 : Synthèse de Lieke d'allylisonitrile

Il faut ensuite attendre 8 ans pour que Gautier synthétise un deuxième isonitrile², deux de plus pour qu'il élucide la relation isomérique entre nitriles et isonitriles.³

La question de la structure exacte des isonitriles est d'ailleurs longtemps restée sujette à discussions pour aboutir aujourd'hui à une représentation sous forme de deux mésomères. (fig A.2)



fig. A.2 Formules de résonance des isonitriles

Hydrolyse mise à part, la première réaction d'intérêt mettant en jeu des isonitriles, leur insertion dans la liaison C-Cl d'un chlorure d'acyle, ne fut publiée par Nef qu'en 1892⁴ (cf A.2) et demeure, aujourd'hui encore, sous-exploitée.

Il faut attendre Passerini en 1921⁵ pour voir pleinement révélé le potentiel de ces composés à l'odeur nauséabonde par leur introduction dans des réactions multicomposants (cf A.3).

On estime le nombre d'isonitriles différents synthétisés en un siècle après la découverte de Lieke à une douzaine à peine⁶, et ce malgré l'introduction dès 1867 par

¹ W. Lieke, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, 112, 316.

² A. Gautier, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, 142, 289.

³ A. Gautier, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1869**, 146, 119.

⁴ J.U. Nef, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1892**, 270, 267-335.

⁵ M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 126 ; M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 180.

Hoffmann d'une méthode de préparation plus générale que celle de Lieke, la méthode dite carbylamine, à partir de chloroforme, de potasse et d'une amine primaire.⁷ (fig A.3)



fig. A.3 : Méthode carbylamine de synthèse des isonitriles

Les avancées s'accélèrent et s'accumulent sous l'impulsion d'Ugi, formidable défricheur du domaine, qui proposa, entre autres, une nouvelle méthode de formation des isonitriles par déshydratation des formamides correspondants⁸ (fig A.4), une amélioration de la méthode carbylamine – la réaction est conduite dans un système de solvant biphasique eau-dichlorométhane en présence d'un catalyseur de transfert de phase – et, surtout, une nouvelle réaction multicomposant qui désormais porte son nom et qui suscita un véritable intérêt pour les isonitriles. (cf A.3)

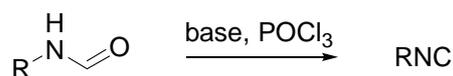


fig. A.4 : Formation d'isonitriles par déshydratation de formamides

La réactivité des isonitriles est aujourd'hui bien mieux connue et peut être résumée par trois caractéristiques principales :

- interaction avec les radicaux

Les espèces radicalaires s'additionnent aisément sur les isonitriles pour former un radical de type imidoyle. (fig. A.5)



fig. A.5 : Formation de radicaux imidoyles par addition d'une espèce radicalaire sur un isonitrile

⁶ I. Ugi in *Isonitrile Chemistry*, Academic Press, New York, 1971.

⁷ A.W. Hoffmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, 144, 114.

⁸ I. Ugi, R. Meyr, *Angew. Chem.* **1958**, 70, 702 ; I. Ugi, R. Meyr, *Chem. Ber.* **1960**, 93, 239 ; R. Obrecht, G.W. Gokel, I. Ugi, *Angew. Chem.* **1972**, 84, 587.

Nous ne nous appesantirons pas sur cette réactivité particulière qui se trouve bien loin des sujets traités dans cette thèse.

- acidité du proton en α de l'isonitrile

Cette acidité, qui peut être accrue par la présence de groupes électro-attracteurs, a été exploitée, entre autres, par Van Leusen,⁹ Schöllkopf¹⁰ et Orru¹¹ pour la formation d'hétérocycles azotés. (fig. A.6 et A.7)

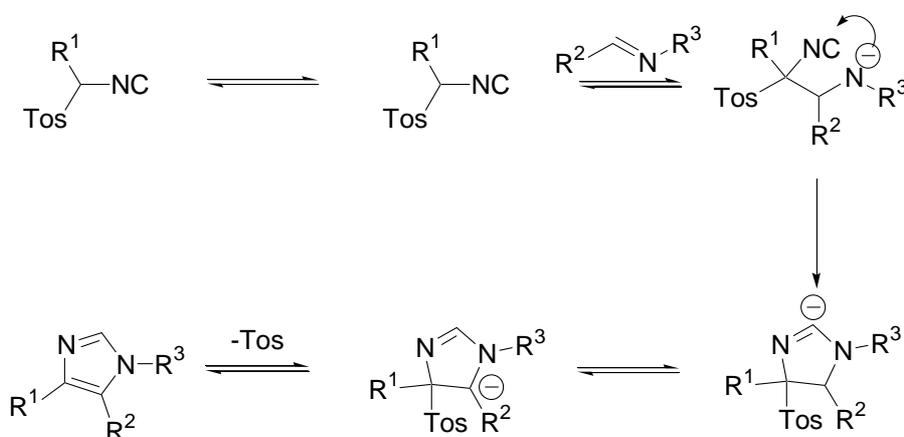


fig. A.6 : Synthèse d'imidazoles par Van Leusen

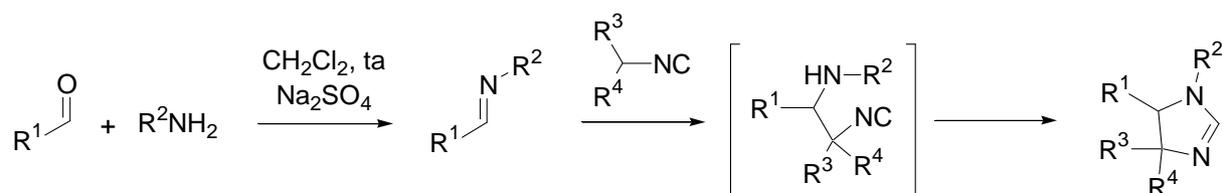


fig. A.7 : Synthèse d'imidazolines par Orru

⁹ A.M. Van Leusen, H. Siderius, B.E.Hoogenboom, D. Van Leusen, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 5337-5340 ; A.M. Van Leusen, J. Wildemann, O.H. Oldenziel, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1153-1159 ; A.M. Van Leusen, *Synthesis* **1991**, 531-532.

¹⁰ R. Schröder, U. Schöllkopf, E. Blume, I. Hoppe, *Ann.* **1975**, 533 ; U. Schöllkopf, P.H. Porsch, E. Blume, *Ann.* **1976**, 7122.

¹¹ R.S. Bon, B. Van Vliet, N.E. Sprenkels, R.F. Schmitz, F.J.J. De Kanter, C.V. Stevens, M. Swart, F.M. Bickelhaupt, M.B. Groen, R.V.A. Orru, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3542-3553 ; N. Elders, R.F. Schmitz, F.J.J. De Kanter, E. Ruijter, M.B. Groen, R.V.A. Orru, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6135-6142 ; N. Elders, E. Ruijter, F.J.J. De Kanter, M.B. Groen, R.V.A. Orru, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 4961-4973.

- réaction d' α -addition sur le carbone de l'isonitrile

En observant le mécanisme proposé ci-dessus pour la synthèse d'imidazoles par Van Leusen, on observe que l'acidité du proton en α n'est pas la seule propriété des isonitriles mise en jeu. En effet, la deuxième étape du processus consiste en une addition sur le carbone de l'isonitrile.

Une grande partie de la popularité des isonitriles tient en cette capacité de former des adduits α sur le carbone divalent par interaction avec des espèces anioniques et des espèces cationiques. (*fig. A.8*)

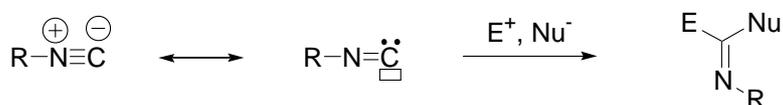


fig. A.8 : Formation d'adduits α sur les isonitriles

Ces réactions d' α -addition sont notamment mises en œuvre dans la réaction de Nef (*cf* A.2) et dans les réactions multicomposants parmi lesquelles les réactions de Passerini et de Ugi (*cf* A.3).

Les isonitriles ne sont pas seulement des composés de synthèse. Le premier isonitrile naturel – il s'agit en fait d'un diisonitrile –, la xanthocilline, fut isolé en 1957.¹² (*fig* A.9) La découverte d'autres isonitriles naturels (essentiellement extraits d'algues marines) a depuis été rapportée.¹³

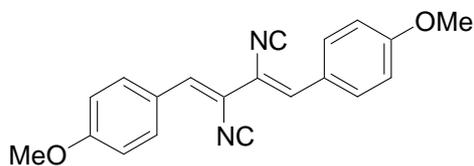


fig A.9 : Xanthocilline

¹² I. Hagedorn, H. Tonjes, *Pharmazie* **1957**, *12*, 567-580 ; I. Hagedorn, H. Tonjes, *Chem. Abstr.* **1958**, *52*, 6362c.

¹³ P.J. Scheuer, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 433-439.

A.2 Réaction de Nef

Dans l'ensemble de ce manuscrit et contrairement à l'usage qui réserve la dénomination à la conversion de nitroalcanes en composés carbonylés¹⁴ (*fig. A.10*), nous appellerons réaction de Nef l'insertion d'un isonitrile dans la liaison C-X (X = Cl, Br, OCOCF₃...) d'un dérivé d'acide (halogénure d'acyle¹⁵, anhydride trifluoroacétique¹⁶...) (*fig. A.11*)

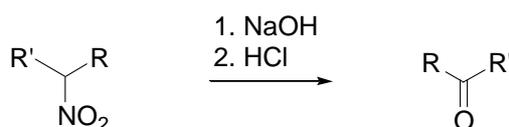


fig. A.10 : Réaction de Nef "classique"

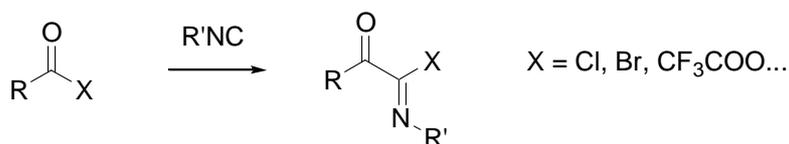


fig. A.11 : Réaction de Nef des isonitriles

Bien qu'elle soit, la première réaction connue mettant en jeu des isonitriles, elle fut longtemps négligée et il faut attendre 1961 pour que Ugi et Fetzer fassent paraître une étude plus approfondie.¹⁷ En plus de l'hydrolyse possible du chlorure d'imidoyle en α -céto-amide déjà publiée par Nef (*fig. A.12*), ils y exposent la formation de tétrazoles par ajout d'acide hydrazoïque, première utilisation de la réaction de Nef en synthèse hétérocyclique. (*fig. A.13*)

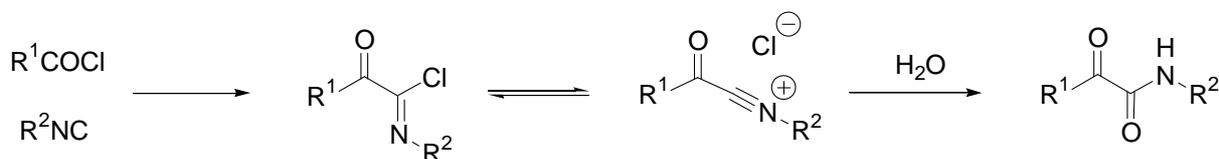


fig. A.12 : Réaction de Nef suivie d'hydrolyse

¹⁴ J.U. Nef, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, 280, 263-291.

¹⁵ J.U. Nef, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1892**, 270, 267-335.

¹⁶ L. El Kaïm, E. Pinot-Périgord, *Tetrahedron* **1998**, 54, 3799-3806.

¹⁷ I. Ugi, U. Fetzer, *Chem. Ber.* **1961**, 94, 1116-1121.

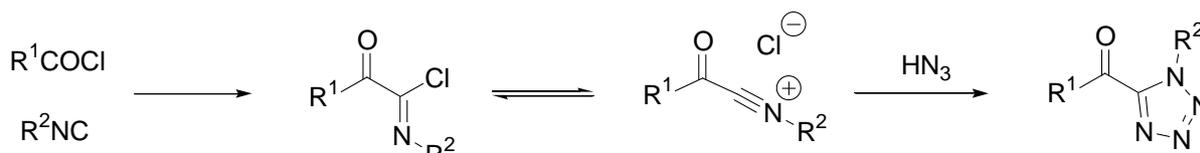


fig. A.13 : Réaction de Nef et formation de tétrazoles

Livinghouse étudia plus longuement les possibilités de synthèse hétérocyclique à partir de réactions de Nef.^{18,19} En traitant les chlorures d'imidoyle obtenus par des ions Ag^+ , des acylnitriliums très électrophiles sont générés et sont ensuite piégés de manière intramoléculaire – par une cycloaddition [3+2] ou une réaction de Pictet-Spengler (fig. A.14), par exemple – pour former des produits de cyclisation avec de très bons rendements.

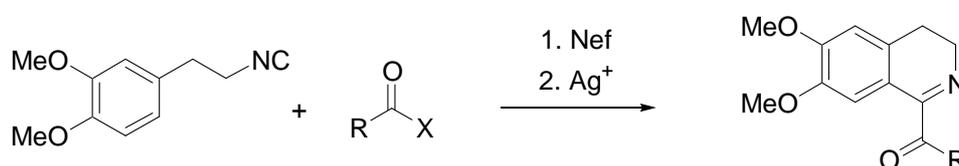


fig. A.14 : Séquence Nef / Pictet-Spengler en présence d'ions Ag^+

La réaction de Nef a été étendue à l'anhydride trifluoroacétique.²⁰ Les produits issus de cette réaction ne sont pas stables à température ambiante. Ils sont donc hydrolysés pour obtenir des trifluoro-pyruvamides. (fig. A.15)

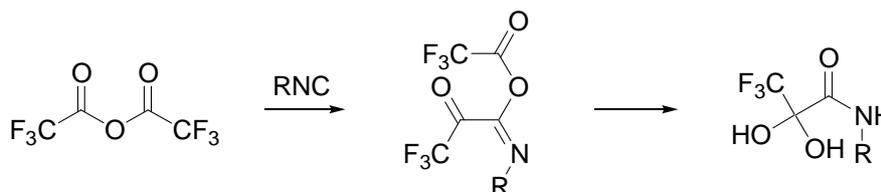


fig. A.15 : Obtention de pyruvamide par réaction de Nef sur des anhydrides trifluoroacétiques.

A partir de pyruvamides de ce type et de cétones, une synthèse de pyrrolidinones tricycliques a été développée.²¹ (fig. A.16)

¹⁸ Pour une revue : T. Livinghouse, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 9947-9978.

¹⁹ M. Westling, R. Smith, T. Livinghouse, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1159-1165 ; C.H. Lee, M. Westling, T. Livinghouse, A.C. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4089-4095.

²⁰ L. El Kaïm, E. Pinot-Périgord, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3799-3806.

²¹ L. El Kaïm, L. Gaultier, L. Grimaud, travaux non publiés ; L. Gaultier, thèse de doctorat, **2005**.

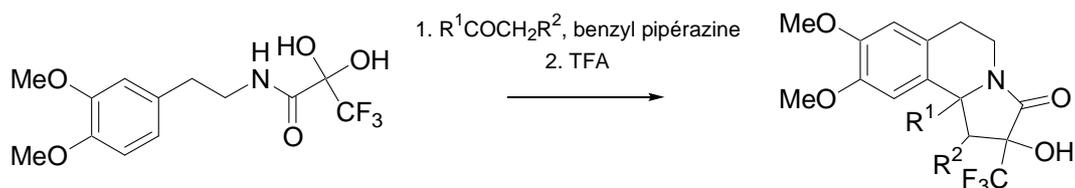


fig. A.16 : Obtention de pyrrolidinones à partir de pyruvamides

A partir d'un chlorure d'acyle et d'un isonitrile benzylique, des oxazoles ont été formés en présence d'une base.²² (fig. A.17)

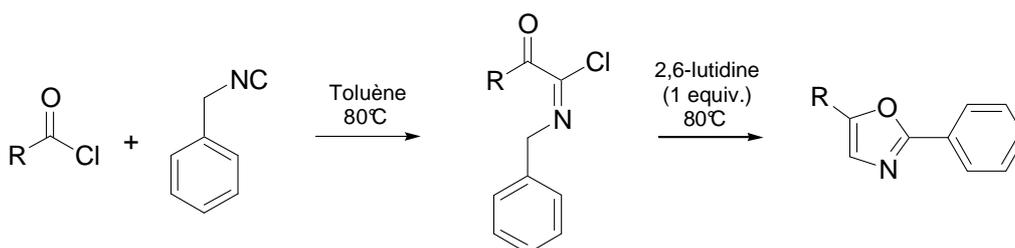


fig. A.17 : Formation d'oxazoles à partir de chlorures d'acyle et d'isonitriles benzyliques

Récemment, Pirali, Tron et Zhu ont proposé la synthèse d' α -céto-amides²³ via des amino-oxazoles formés par piégeage intramoléculaire d'un adduit de Nef. (fig. A.18)

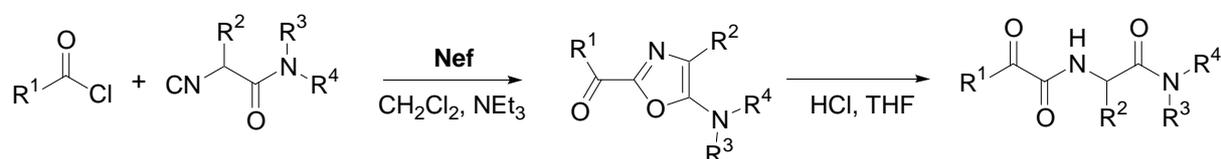


fig. A.18 : Synthèse d'un α -céto-amide via un amino-oxazole

Une séquence réaction de Nef / réaction de Huisgen aboutit à la formation de 1,2,4-triazoles.²⁴ (fig. A.19) Nous reparlerons de cette synthèse au paragraphe 3.2.1.2.

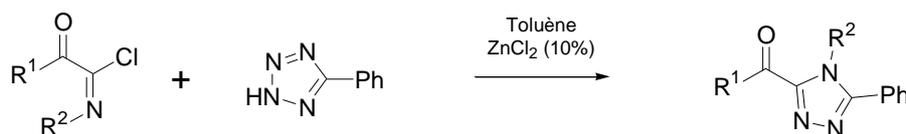


fig. A.19 : Synthèse de 1,2,4-triazoles par séquence Nef-Huisgen

²² A. Dos Santos, L. El Kaïm, L. Grimaud, C. Ronsseray, *Chem. Commun.* **2009**, 3907-3909.

²³ R. Mossetti, T. Pirali, G.C. Tron, J. Zhu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 820-823.

²⁴ L. El Kaïm, L. Grimaud, S. Wagschal, *Synlett* **2009**, 1315-1317.

Une nouvelle application de la réaction de Nef résultant en la formation de cétène-
imines sera présentée au chapitre 2.

A.3 Réactions multicomposants

A.3.1 Définition, aperçu historique

A l'heure où le terme "chimie" semble faire peur, accusé de nombre de maux (maladies, pollution...) de manière plus ou moins justifiée, le concept de synthèse idéale (fig A.20) est avancé pour répondre au défi d'une chimie plus compatible avec les inquiétudes de la société actuelle. La synthèse idéale tient compte des préoccupations économiques (rapidité du processus, rendements élevés...), sociales (sûreté des procédures...) et environnementales (réactions sans solvant, absence de déchets de réaction...).²⁵

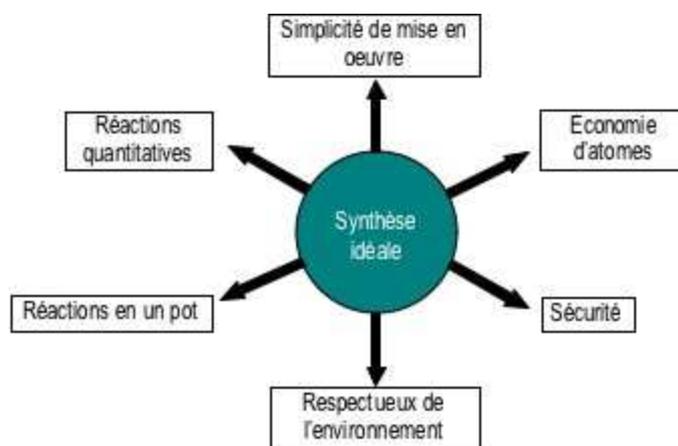


fig. A.20 : Concept de synthèse idéale²⁶

Les réactions multicomposants²⁷ (MCR), définies comme des réactions en un pot dans lesquelles 3 composés ou plus réagissent entre eux pour former un produit unique incorporant l'essentiel des atomes des réactifs de départ, sont une avancée certaine vers cette synthèse idéale puisqu'elles sont économiques en atomes, généralement simples à mettre en œuvre et permettent l'accès à des structures complexes en un minimum d'étapes. (fig. A.21)

²⁵ Towards the ideal synthesis, P.A. Wender, S.T. Handy, D.L. Wright, *Chem. Ind.* **1997**, 765.

²⁶ Schéma inspiré de : A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168-3210.

²⁷ Pour des revues sur les réactions multicomposants : M. Syamala, *Org. Prep. Proced. Int.* **2005**, 37, 103-171 ; J. Zhu, H. Bienaymé, *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH **2005**.

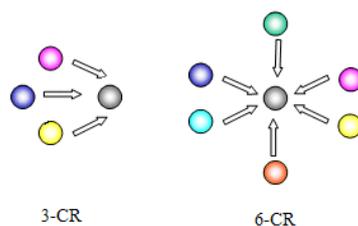


fig. A.21 : Principe des réactions multicomposants

La première réaction multicomposant est attribuée à Strecker. Il s'agit de la condensation d'ammoniaque, d'un aldéhyde et de cyanure de potassium pour obtenir, après hydrolyse, un acide α -aminé.²⁸ (fig. A.22)



fig. A.22 : réaction de Strecker

Hantzsch, en 1882, par condensation d'un aldéhyde, d'ammoniaque et de deux équivalents de β -cétosters pour la formation d'une dihydropyridine, propose ce qui est souvent considérée comme la première synthèse multicomposant d'un hétérocycle.²⁹ (fig. A.23)

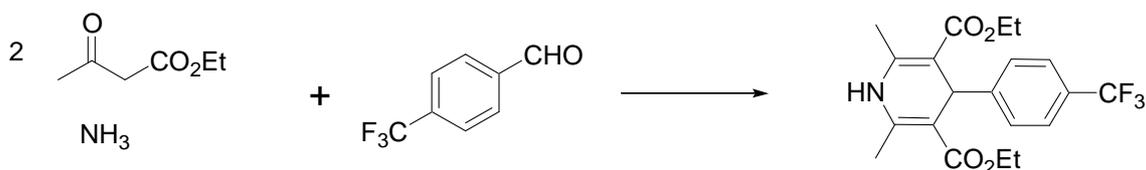


fig. A.23 : Synthèse de Hantzsch de dihydropyridines

La synthèse d'imidazole par Radziszewski est probablement la première réaction à plus de trois composants.³⁰ (fig. A.24)

²⁸ A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27 ; A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1854**, 91, 349.

²⁹ A. Hantzsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1 ; A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1474.

³⁰ B. Radziszewski, *Ber. Dtsch. Ges.* **1882**, 15, 1499.

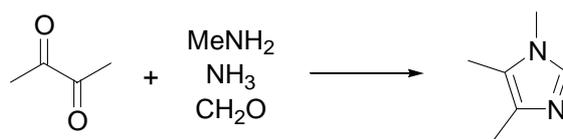


fig. A.24 : Synthèse d'imidazole de Radziszewski

La réaction de Mannich,³¹ condensation d'une cétone, d'une amine et de formaldéhyde (fig. A.25), est probablement l'une des réactions multicomposants les plus célèbres, notamment pour son utilisation dans la fameuse synthèse de la tropinone par Robinson.³²

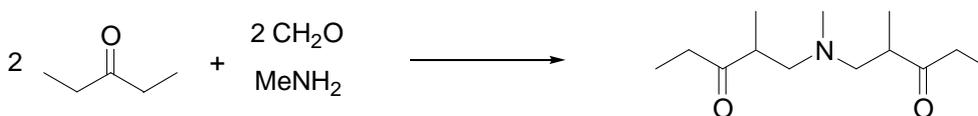


fig. A.25 : Réaction de Mannich

Parmi les réactions multicomposants les plus populaires figurent les réactions multicomposants mettant en jeu des isonitriles³³ (IMCR) et, parmi celles-ci, les réactions de Passerini et de Ugi.

Dans la réaction de Passerini³⁴, un aldéhyde, un acide carboxylique et un isonitrile interagissent pour former en une étape un amide α -hydroxylé.³⁵ (fig. A.26)

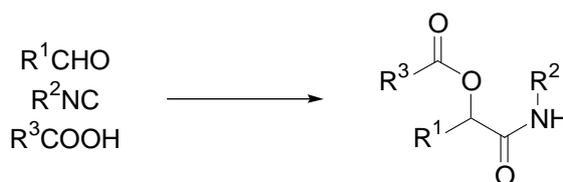


fig. A.26 : Réaction de Passerini

Dans le mécanisme généralement proposé, un intermédiaire imidate est formé lors d'un évènement trimoléculaire. L'interaction des trois réactifs est essentiellement due aux

³¹ C. Mannich, W. Krosche, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1912**, 250, 647.

³² R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1917**, 111, 876.

³³ Pour des revues sur les IMCR : A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168-3210 ; J ; Zhu, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133-1144 ; A. Dömling, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17-89.

³⁴ M. Passerini, L. Simone, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 126-129 ; M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 181-189 ; M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1922**, 52, 432-435.

³⁵ Pour des revues sur la réaction de Passerini : R.W. Armstrong, A.P. Combs, P.A. Tempest, S.D. Brown, T.A. Keating, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 123-131 ; A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3169-3210 ; L. Banfi, R. Riva, *Organic Reactions*, 65, L.E. Overman Ed. Wiley, **2005**.

liaisons hydrogènes et l'isonitrile subit alors une α -addition. Ce mécanisme tient compte du fait que la réaction est généralement menée dans un solvant apolaire, à forte concentration (1M). L'imidate subit alors un réarrangement de type Mumm³⁶ (transfert d'acyle) qui achève la réaction. (fig. A.27)

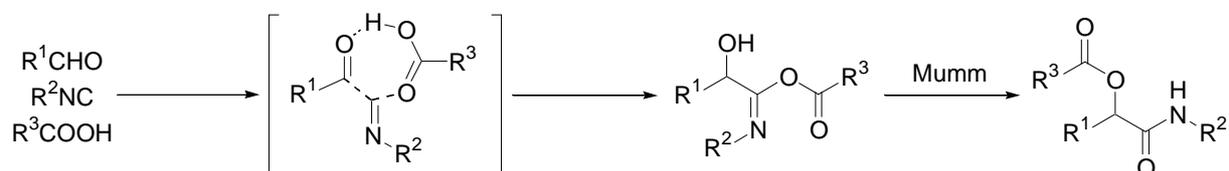


fig. A.27 : Réaction de Passerini

La réaction de Ugi^{37,38} ajoute une amine aux trois composants de la réaction de Passerini pour former un α -amido-carboxamide. Usuellement, la réaction est menée dans un solvant polaire protique ou aprotique à forte concentration (1M). (fig. A.28)

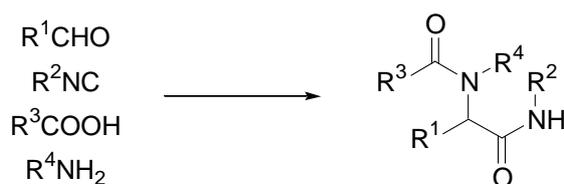


fig. A.28 : Réaction de Ugi

Le mécanisme proposé par Ugi voit la formation initiale d'une imine qui, une fois protonée subit l'addition nucléophile de l'isonitrile. L'imidate ainsi formé par l'addition ultérieure du carboxylate mène au produit final après un réarrangement de type Mumm. (fig. A.29)

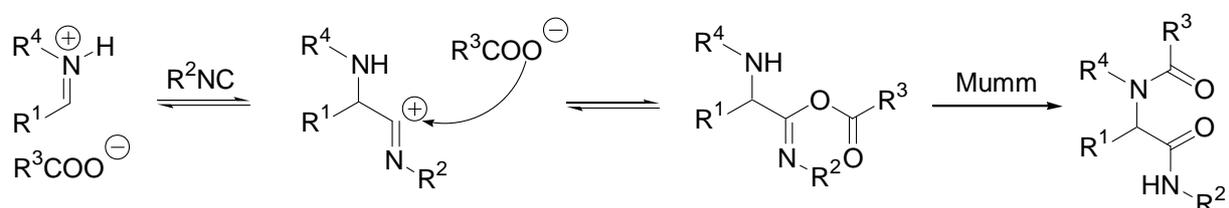


fig. A.29 : Réaction de Ugi

³⁶ O. Mumm, *O. Ber. Dstch, Chem. Ges.* **1910**, 43, 886-893.

³⁷ I. Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386 ; I. Ugi, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* **1960**, 72, 267-268.

³⁸ Pour des revues sur la réaction de Ugi : R.W. Armstrong, A.P. Combs, P.A. Tempest, S.D. Brown, T.A. Keating, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 123-131 ; A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3169-3210 ; J. Zhu, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 7, 1133-1144 ; A. Dömling, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17-89.

Plus récemment, un certain nombre de réactions multicomposants organométalliques ont vu le jour. On pourra citer, à titre d'exemples, une synthèse de tétrahydrofuranes catalysée par du palladium³⁹ (fig. A.30) ou encore une synthèse d'amides propargyliques catalysée par du cuivre.⁴⁰ (fig. A.31)

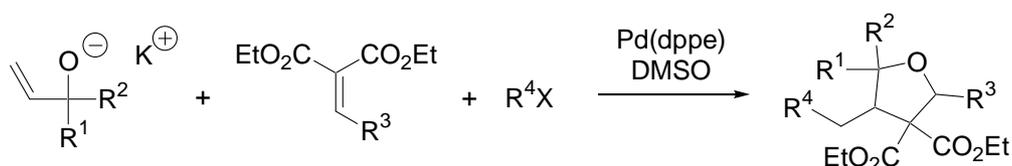


fig. A.30 : Exemple de réaction multicomposant catalysée au palladium

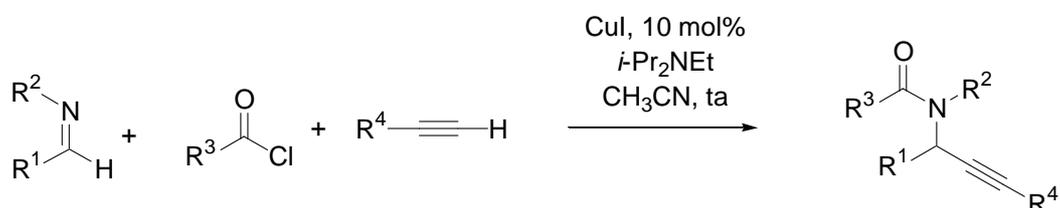


fig. A.31 : Exemple de réaction multicomposant catalysée au cuivre

Nous serons amenés à croiser, au fil de cette thèse d'autres réactions multicomposants qui viendront s'ajouter à ces quelques exemples.

0.3.2 Découverte de nouvelles réactions multicomposants

S'il est toujours possible de créer de nouvelles réactions multicomposants à partir de "rien", des approches plus systématiques peuvent en favoriser l'émergence.⁴¹ Une méthode possible consiste en la modification des réactions multicomposants préexistantes. Altération après altération, ce qui n'était que de simples variantes deviennent de véritables nouvelles réactions multicomposants.

Ces modifications peuvent être de plusieurs ordres : remplacement d'un réactif par un autre réactif, avec ou sans changement du mécanisme réactionnel, utilisation de réactifs multifonctionnels, combinaison de différentes réactions multicomposants... Ces approches,

³⁹ M. Cavicchioli, E. Sixdenier, A. Derrey, D. Bouyssi, G. Balme, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1763-1766.

⁴⁰ D. Black, B.A. Arndtsen, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1107-1110.

⁴¹ Pour des revues sur la découverte de nouvelles réactions multicomposants : A. Dömling in *Multicomponent Reactions*, J. Zhu, H. Bienaymé, Wiley-VCH **2005**, 76-94 ; B. Ganem, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 463-472.

bien entendu, peuvent se recouper et le classement que nous proposons pourra être considéré comme parfaitement arbitraire.

Nous allons dans ce paragraphe donner quelques exemples de cette approche à travers quelques variantes des réactions de Ugi et Passerini. L'exhaustivité en la matière étant probablement illusoire, nous n'y prétendons pas et nous ne choisirons, à chaque fois, que quelques exemples que nous espérons les plus éloquents possibles.

Remplacement d'un réactif par un réactif proche

Il s'agit ici de remplacer l'un des réactifs mis en jeu dans une réaction multicomposant par un autre réactif arborant une réactivité proche ou identique. Cette méthode a été théorisée par Ganem sous le sigle SRR (Single Reactant Replacement).

Ainsi, on peut notamment considérer que la réaction de Ugi est une sorte de réaction de Passerini où une imine prend la place d'un aldéhyde.

La réaction de Ugi à son tour fut l'objet d'un travail sur les différents composants y intervenant. Ainsi, des oximes pour aboutir à des acides hydroxamiques⁴² (fig. A.32), des hydrazides et hydrazines⁴³ et des urées⁴⁴ ont été impliquées avec succès dans des réactions de Ugi.

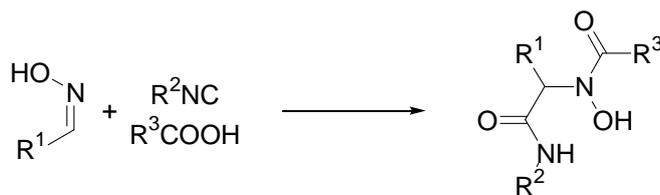


fig. A.32 : Utilisation d'oximes dans une réaction de Ugi

De même, des acides thiocarboxyliques ont été utilisés dans des réactions de Ugi pour aboutir à des α -amido-thioamides.⁴⁵ (fig. A.33)

⁴² P. Hoffmann, G. Gokel, D. Marquarding, I. Ugi, *Isonitrile Chemistry*, Academic Press, New York, **1971**, 9.

⁴³ I. Ugi, F. Bodesheim, *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 666, 61 ; G. Zinner, W. Kliegel, *Arch. Pharm.* **1966**, 299, 746 ; G. Zinner, W. Bock, *Arch. Pharm.* **1973**, 306, 94 ; M. Krasavin, E. Bushkova, V. Parchinsky, A. Shumsky, *Synthesis* **2010**, 933-942.

⁴⁴ S. Zychlinski, I. Ugi, *Heterocycles* **1998**, 49, 29.

⁴⁵ I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, 1, 8-21 ; S. Heck, A Dömling, *Synlett* **2000**, 424-426.

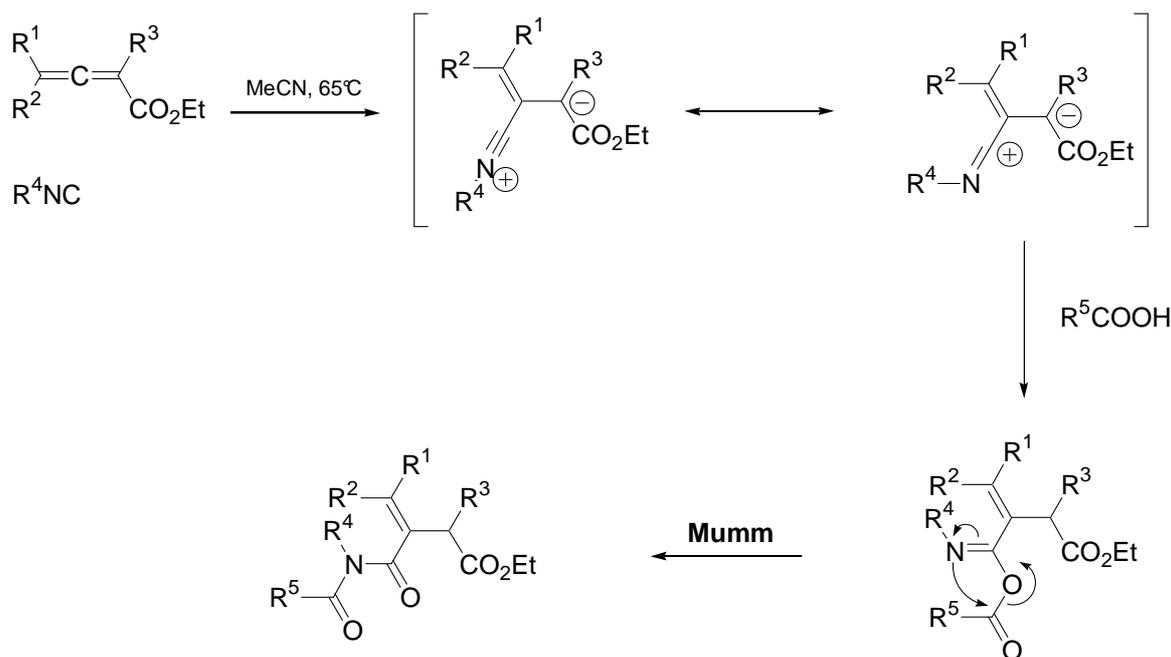


fig. A.35 : Réaction de type Passerini avec des allènes appauvris

Si un réarrangement final de type Mumm intervient dans le mécanisme de la réaction de Ugi, d'autres réarrangements ont été proposés pour achever les réactions de Ugi ou de Passerini.

L'utilisation d'acides minéraux dans des réactions de Passerini⁴⁹ ou de Ugi⁵⁰ est, par exemple, possible. Une tautomérie entre l'imidate obtenu après hydrolyse et l'amide correspondant tient lieu de réarrangement final. (fig. A.36)

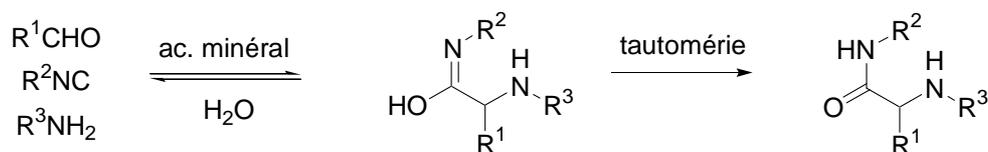


fig. A.36 : Utilisation d'acides minéraux dans une réaction de Ugi.

L'utilisation d'acide hydrazoïque^{51,52} ou d'azoture de triméthylsilyl⁵³ dans une réaction de Passerini ou de Ugi permet d'obtenir un tétrazole après une électro-cyclisation finale. (fig. A.37)

⁴⁹ I. Hagedorn, U. Eholzer, *Chem. Ber.* **1965**, 98, 936.

⁵⁰ G. Opitz, W. Merz, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 652, 163-175 ; N. Kreutzkamp, K. Lämmerhirt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, 7, 372-373.

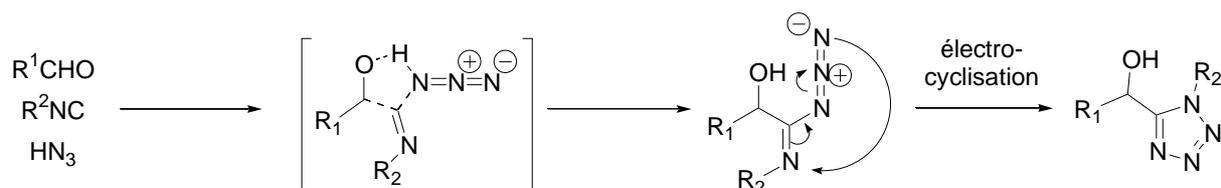


fig. A.37 : Utilisation d'acide hydrazoïque dans une réaction de Passerini

Des acides cyaniques (resp. thio-) ont été utilisés dans la synthèse d'iminohydantoïnes (resp. iminothio-) où l'étape irréversible est, là aussi, une cyclisation.⁵⁴ (fig. A.38)

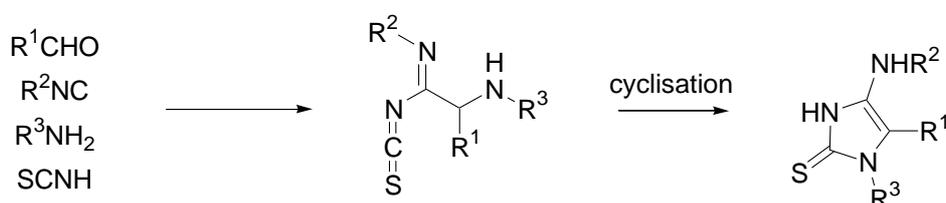


fig. A.38 : Réaction de Ugi mettant en jeu un acide thiocyanique

Un réarrangement de type Smiles^{55,56} (S_{NAr} intramoléculaire) a été observé dans les réactions de type Ugi et Passerini avec des phénols électroniquement appauvris, des hétérocycles azotés hydroxylés ou leurs homologues soufrés.⁵⁷ (fig. A.39)

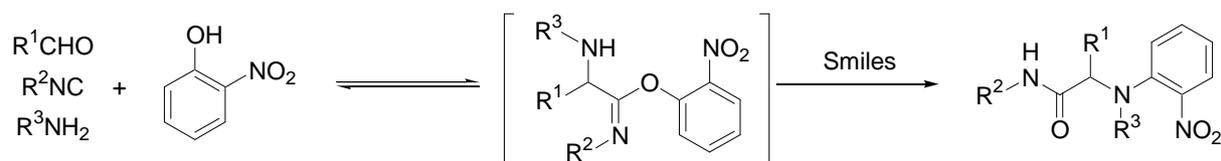


fig. A.39 : Réaction de Ugi-Smiles avec l'ortho-nitrophénol

⁵¹ M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1924**, 54, 529 ; E. Müller, B. Zeeh, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1966**, 696, 72 ; J.W. McFarland, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2179-2181.

⁵² I. Ugi, F. Bodesheim, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 666, 61 ; N. Kreutzkamp, K. Lämmerhirt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 372 ; G. Opitz, W. Merz, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 652, 158 ; R. Neidlein, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, 3, 382.

⁵³ T. Nixey, C. Hulme, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 6833-6835.

⁵⁴ I. Ugi, F.K. Rosendahl, F. Bodesheim, *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 666, 54

⁵⁵ A.A. Levy, H.C. Rains, S. Smiles, *J. Chem. Soc.* **1931**, 3264-3269 ; W.J. Evans, S. Smiles, *J. Chem. Soc.* **1935**, 181, 1263-1265.

⁵⁶ Pour des revues sur le réarrangement de Smiles : J.F. Bunnet, R.E. Zahler, *Chem. Rev.* **1951**, 49, 273-308 ; W.E. Truce, E.M. Kreider, W.W. Brand, *Org. React.* **1970**, 18, 99-215.

⁵⁷ L. El Kaïm, L. Grimaud, J. Obble, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 7165-7169 ; L. El Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, J. Obble, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4019-4021 ; L. El Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, J. Obble, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4169-4180 ; A. Barthelon, L. El Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5974-5987.

Utilisation de réactifs bifonctionnels

L'utilisation de réactifs bifonctionnels permet notamment d'obtenir des versions cycliques de réactions existantes.

Ainsi, des lactames ont été formés par une réaction de Ugi à trois composants entre un isonitrile, une amine et un céto-acide.⁵⁸ La réaction a depuis été adaptée à des conditions sans solvant sous irradiation micro-ondes (75W, 3 min, 100°C) avec de très bons rendements.⁵⁹ (fig. A.40)

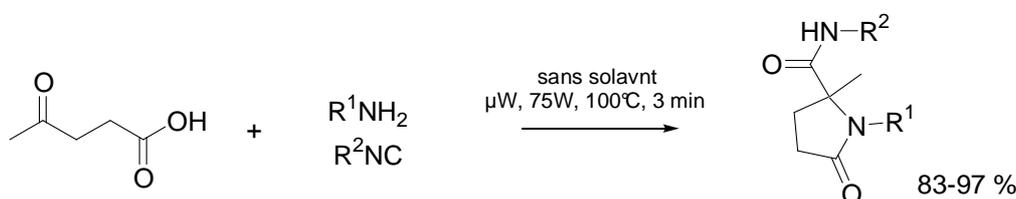


fig. A.40 : Exemple de formation de lactames à 5 chaînons par une U3-CR

Une hydrazine (protégée par un Boc) a également été utilisée avec succès à la place de l'amine primaire dans cette synthèse.⁶⁰

Zhu a utilisé la réactivité particulière des α -isocyano-acétamides et des α -isocyano-acétates pour former des oxazoles par une réaction 3-composants entre une amine, un aldéhyde et un α -isocyano-acétamide ou un α -isocyano-acétate.⁶¹ (fig. A.41)

⁵⁸ G.C.B. Harriman, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5591-5594 ; C. Hanusch-Kompa, I. Ugi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2725-2728.

⁵⁹ M. Jida, S. Malaquin, R. Deprez-Poulain, G. Laconde, B. Deprez, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5109-5111.

⁶⁰ M. Krasavin, V. Parchinsky, A. Shumsky, I. Konstantinov, A. Vantskul, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1367-1370.

⁶¹ Quelques exemples : G. Zhao, X. Sun, H. Bienaymé, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6700-6701 ; Q. Xia, B. Ganem, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1631-1634 ; P. Janvier, M. Bois-Choussy, H. Bienaymé, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 811-814 ; Q. Wang, Q. Xia, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6825-6827 ; Q. Wang, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6829-6832 ; D. Bonne, M. Dekhane, J. Zhu, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5285-5288 ; T. Pirali, G.C. Tron, J. Zhu, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4145-4148 ; D. Bonne, M. Dekhane, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2485-2488 ; T. Pirali, G.C. Tron, G. Masson, J. Zhu, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5275-5278.

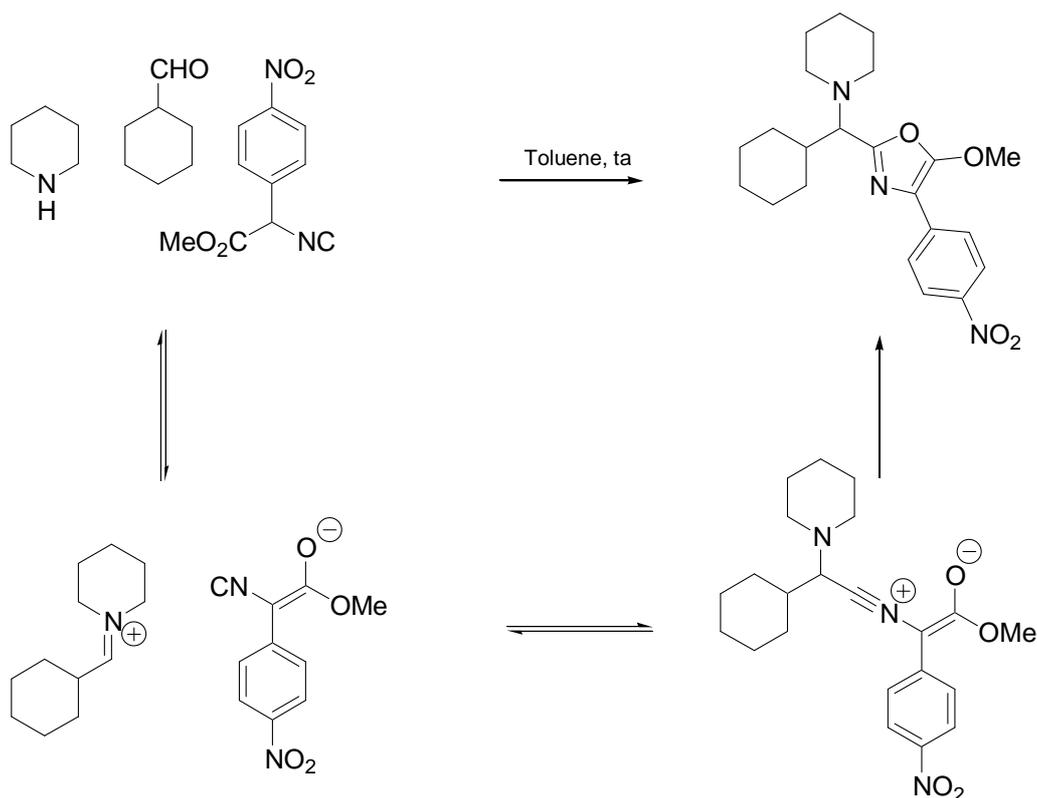


fig. A.41 : Exemple de synthèse d'oxazole à partir d' α -isocyano-acétate

Passer d'une réaction n-composants à une réaction n+1-composants

Certains réactifs mis en jeu dans une réaction multicomposant peuvent être formés directement dans le milieu réactionnel. On augmente alors le nombre de réactifs mis en jeu dans la réaction multicomposant et avec lui, le *degré de variabilité* du produit. Ceci est particulièrement intéressant dans le cas de réactifs insuffisamment stables pour être isolés.

Par exemple, des carbamates ont été synthétisés par une réaction de Ugi à cinq composants où l'acide carbonique est formé *in situ* par addition d'alcool (utilisé comme solvant) sur du dioxyde de carbone.⁶² (fig. A.42) La méthode a été étendue à CS₂ et à COS avec plus ou moins de réussite.

⁶² T.A. Keating, R.W. Armstrong, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 867-871.

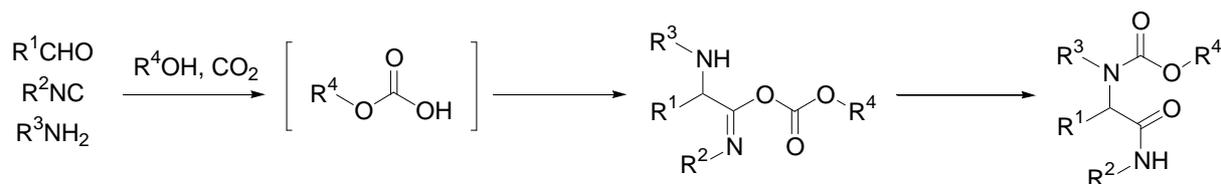


fig. A.42 : Réaction de Ugi avec formation *in situ* d'acide carbonique

Combinaison de réactions multicomposants

La méthode précédente peut être étendue à la formation par une réaction multicomposant d'un des réactifs mis en jeu dans une réaction multicomposant. Il est alors parfois possible, en mélangeant dès le départ les composés nécessaires aux deux réactions multicomposants d'obtenir une nouvelle réaction multicomposant.

Ainsi, le produit d'une réaction d'Asinger⁶³ (ou plutôt de l'une de ses variantes) à quatre composants est une thiazoline. La partie imine de cet hétérocycle peut ensuite être utilisée dans une réaction de Ugi à trois composants. On obtient ainsi une réaction à sept composants.⁶⁴ (fig. A.43)

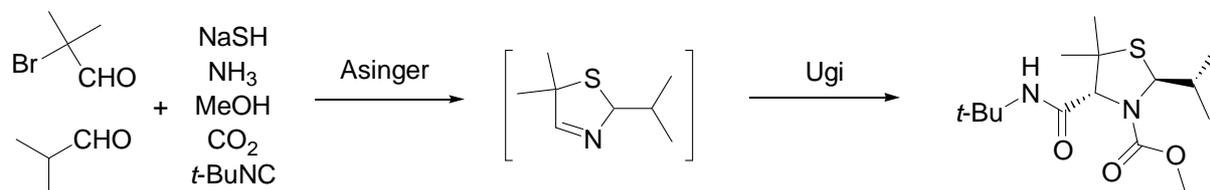


fig. A.43 : Combinaison Asinger-Ugi

Enchaînement de réactions multicomposants

S'il n'est évidemment pas toujours possible de combiner des réactions multicomposants, les réactifs de départ peuvent tout de même être formés par une réaction multicomposant et il est alors parfois possible d'enchaîner deux réactions multicomposants.

⁶³ Revue sur la réaction d'Asinger : F. Asinger, H. Offermanns, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, 6, 907-919.

⁶⁴ A. Domling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32, 563-564.

Ainsi, on peut enchaîner dans le même pot une réaction de Kabachnik-Fields⁶⁵ (formation d'un phosphonate α -aminé) et une réaction de Ugi.⁶⁶ (fig. A.44)

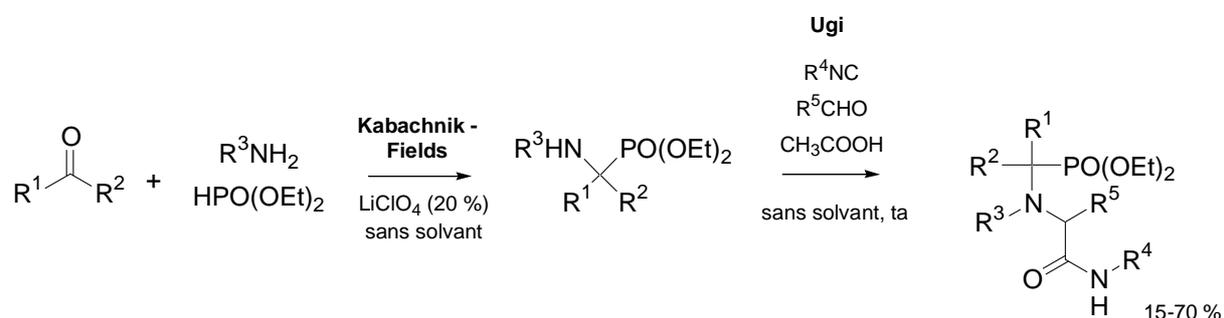


fig. A.44 : Séquence Kabachnik-Fields / Ugi

En combinant et en enchaînant des réactions multicomposants, Orru a atteint le chiffre impressionnant de 8 composants.⁶⁷ (fig. A.45)

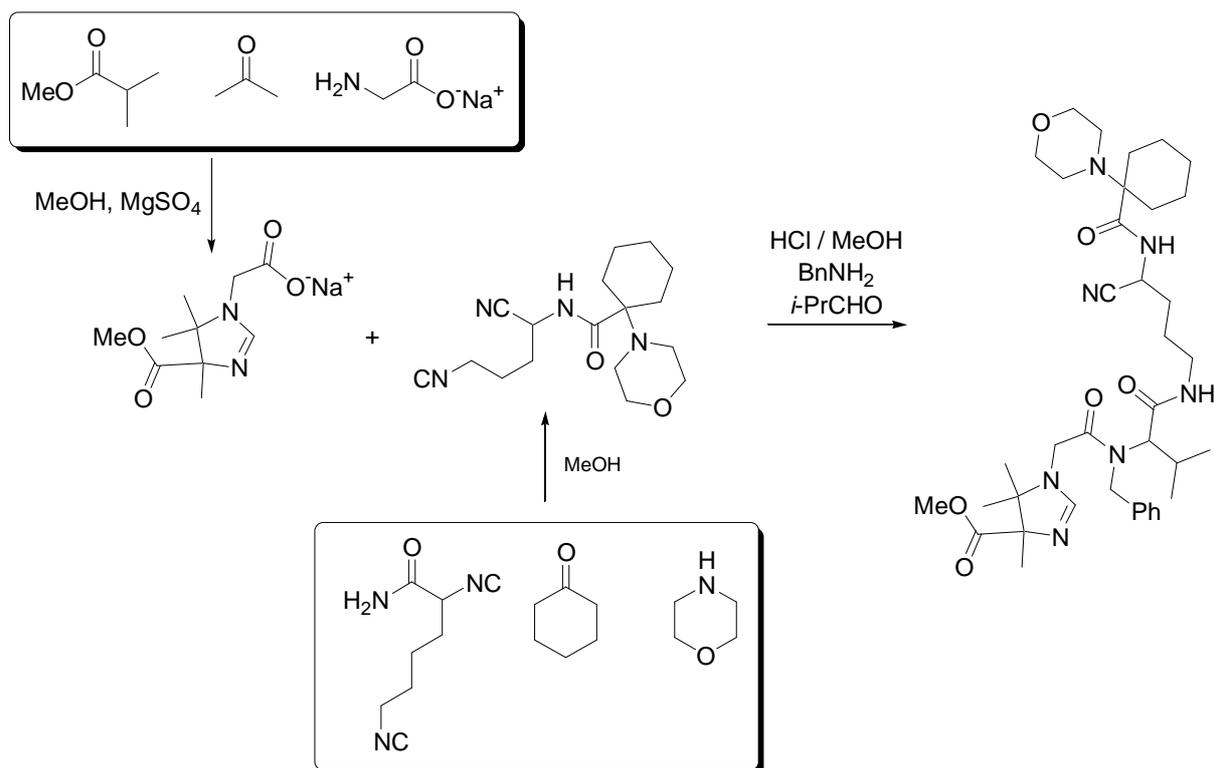


fig. A.45 : Combinaison de MCR pour atteindre 8 composants

⁶⁵ M.I. Kabachnik, T. Y. Medved, *Doklady Akademii Nauk SSSR* **1952**, 83, 689 ; E.K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1528-1531 ; X. Cheng, R. Goddard, G. Buth, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5079-5081.

⁶⁶ L. El Kaïm, L. Grimaud, S. Hadrot, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3945-3947.

⁶⁷ N. Elders, D. van der Born, L.J.D. Hendrickx, B.J.J. Timmer, A. Krause, E. Janssen, F.J.J. de Kanter, E. Ruijter, R.V.A. Orru, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5856-5859.

Post-Condensations

L'utilisation de réactifs portant un groupement fonctionnel n'intervenant pas directement dans le mécanisme de la réaction multicomposant ouvre la voie à de nombreuses post-condensations.

Les réactions de post-condensations sont des réactions où sont utilisés les groupements fonctionnels du produit de la réaction multicomposant afin de le transformer. Les post-condensations permettent ainsi d'élargir de manière considérable le champ d'application des réactions multicomposant et ont notamment prouvé leur efficacité dans le domaine de la synthèse hétérocyclique. Ce ne sont pas *stricto sensu* de nouvelles variantes de réactions multicomposants mais une mise en valeur de ces réactions.

Nous ne donnerons que quelques exemples parmi tant d'autres pour illustrer l'immense diversité des post-condensations possibles.⁶⁸

L'utilisation d'un acide α -phosphonaté et d'un α - ou d'un β -céto-aldéhyde permet d'envisager des réactions de Wittig comme post-condensations à la réaction de Ugi pour obtenir des composés cycliques à, respectivement, 5 ou 6 chaînons.⁶⁹ (fig. A.46)

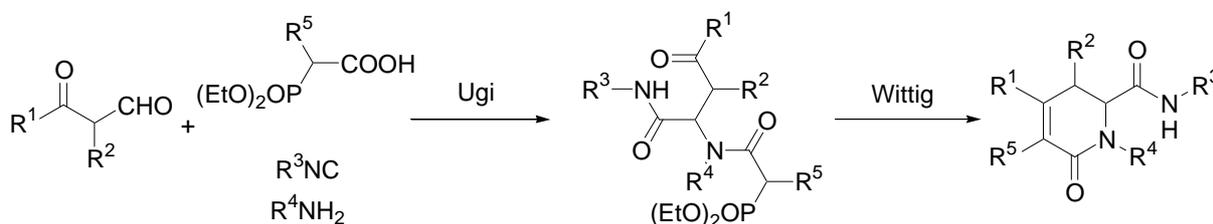


fig. A.46 : Séquence Ugi / Wittig

La présence d'un groupement azoture permet d'envisager une séquence Staudinger / aza-Wittig après la réaction multicomposant.⁷⁰ (fig. A.47)

⁶⁸ Revues sur les post-condensations des réactions de Passerini et Ugi : S. Marcaccini, T. Torroba in *Multicomponent Reactions*, J. Zhu, H. Bienaymé, Wiley-VCH **2005**, 33-75 ; A. Dömling, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17-89.

⁶⁹ B. Beck, A. Picard, E. Herdtweck, A. Dömling, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 39-42

⁷⁰ P. He, J. Wu, Y.-B. Nie, N.-W. Ding, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8563-8570 ; P. Lecinska, N. Corres, D. Moreno, M. Garcia-Valverde, S. Marcaccini, T. Torroba, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6783-6788.

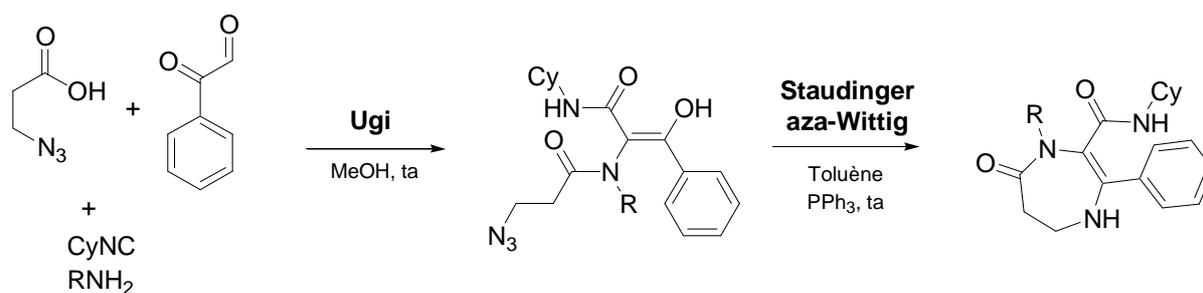


fig. A.47 : Séquence Ugi / Staudinger / aza-Wittig

Le groupement azoture permet également de former des triazoles par électrocyclisation.⁷¹ (fig. A.48)

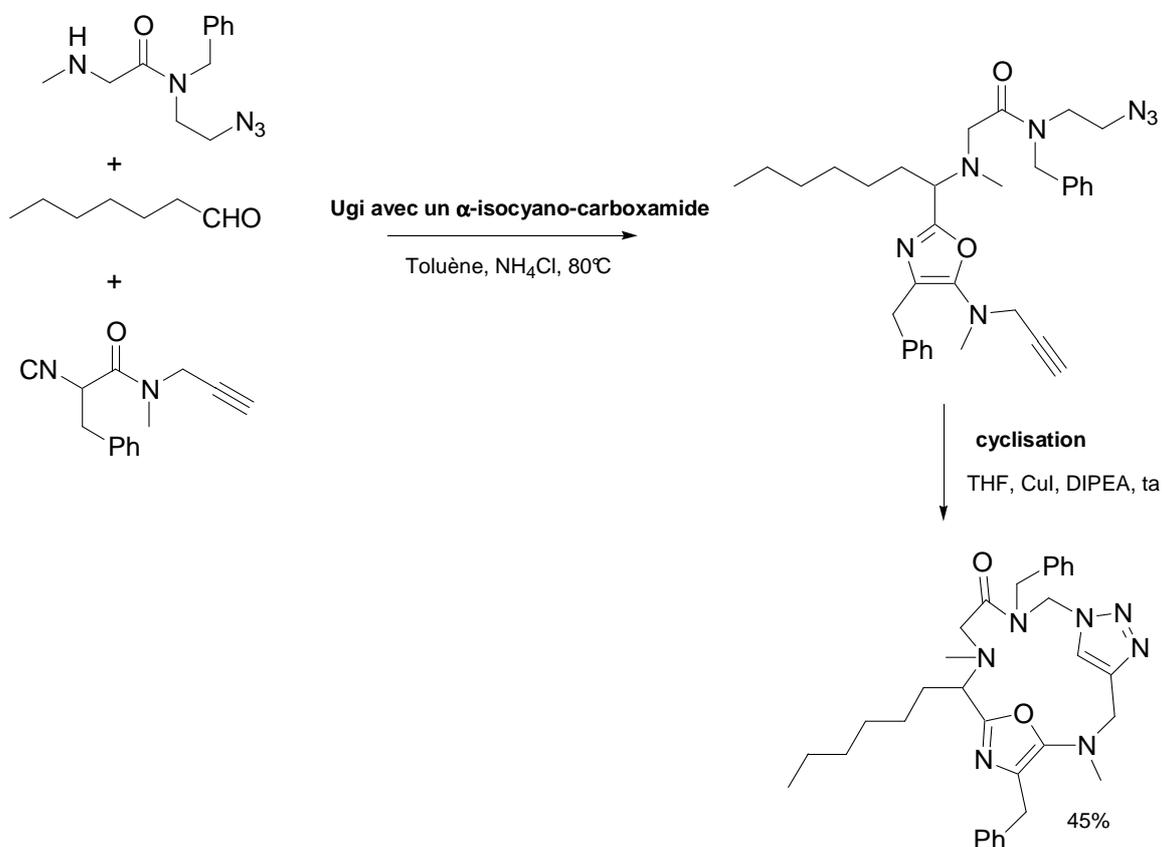


fig. A.48 : Séquence Ugi / formation de triazole pour la synthèse de macrocycles

Des post-condensations de type organo-métallique ont été proposées. Par exemple, une séquence Ugi / Heck permet d'obtenir des dérivés d'isoquinoline à partir d'allylamine.⁷² (fig. A.49)

⁷¹ T. Pirali, G.C. Tron, J. Zhu, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4145-4148 ; V.G. Nenajdenko, A.V. Gulevich, N.V. Sokolova, A.V. Mironov, E.S. Balenkova, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1445-1449

⁷² Z. Xiang, T. Luo, K. Lu, J. Cui, X. Shi, R. Fathi, J. Chen, Z. Yang, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3155-3158.

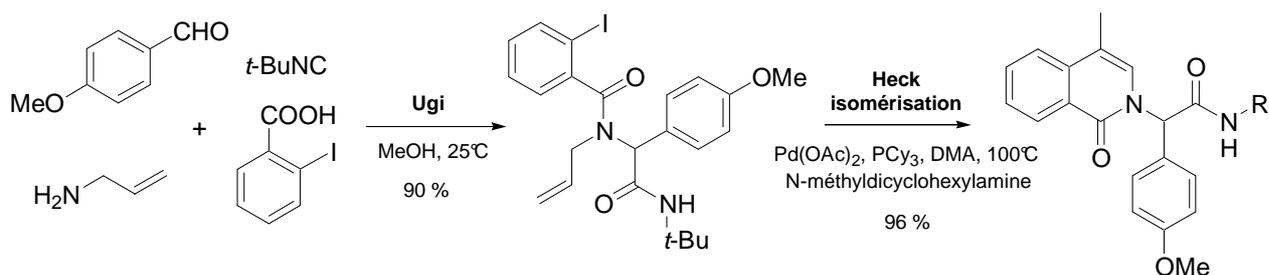


fig. A.49 : S\erquence Ugi / Heck

En partant d'acides carboxyliques α - β insatur\er et en se basant sur la m\eme strat\egie Ugi / Heck, d'autres isoquinolines⁷³ et des indol-2-ones⁷⁴ ont \ergalement \er form\ees.

Explorant une id\ee similaire, une double cyclisation $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Heck a \er r\eralis\ee sur des adduits de Ugi issus d'un isonitrile portant un carbonate allylique⁷⁵ et d'un benzald\ehyde brom\er en position *ortho*.⁷⁶ (fig. A.50)

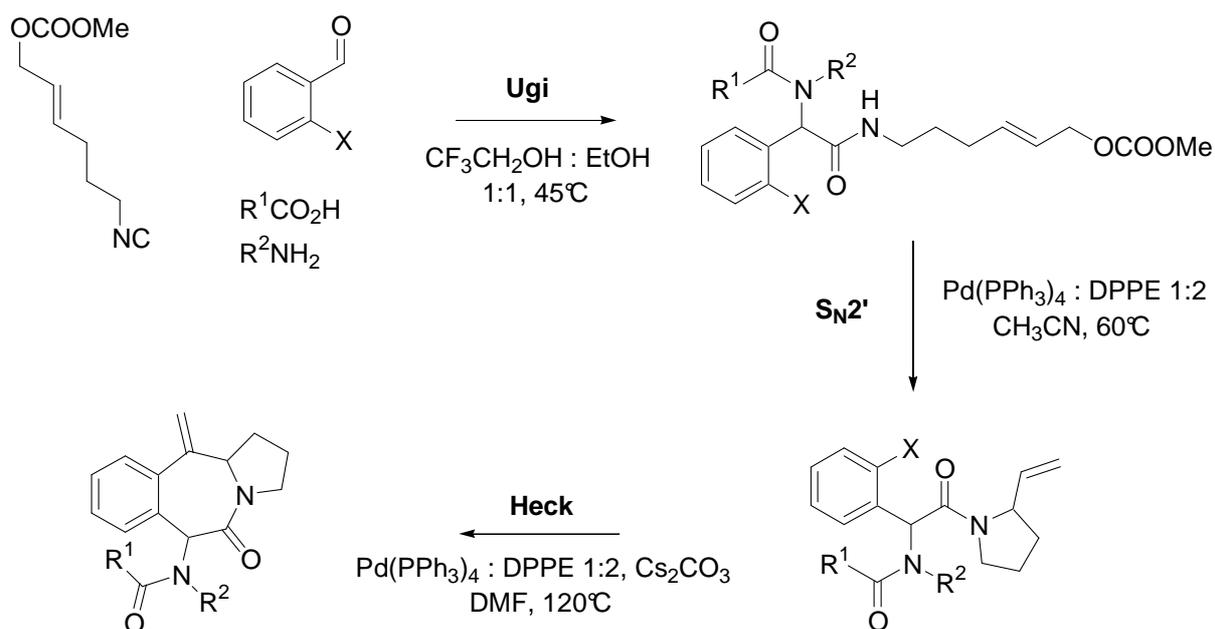


fig. A.50 : S\erquence Ugi / $\text{S}_{\text{N}}2'$ / Heck

⁷³ V. Gracias, J.D. Moore, S.W. Djuric, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 417-420.

⁷⁴ M. Umkehrer, C. Kalinski, J. Kolb, C. Burdack, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2391-2393.

⁷⁵ L. Banfi, A. Basso, V. Cerulli, G. Guani, R. Riva, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1608-1611.

⁷⁶ R. Riva, L. Banfi, A. Basso, V. Cerulli, G. Guanti, M. Pani, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5134-5143.

Réaction de Ugi-Smiles avec des équivalents d'ammoniaque

1.0 Introduction

1.0.1 Retour sur la réaction de Ugi-Smiles

Telle qu'initialement étudiée au laboratoire, la réaction de Ugi-Smiles met en jeu un aldéhyde – ou une cétone –, une amine, un isonitrile et un phénol électroniquement appauvri (nitro-phénol, salicylate de méthyl...). (*fig. 1.1*)

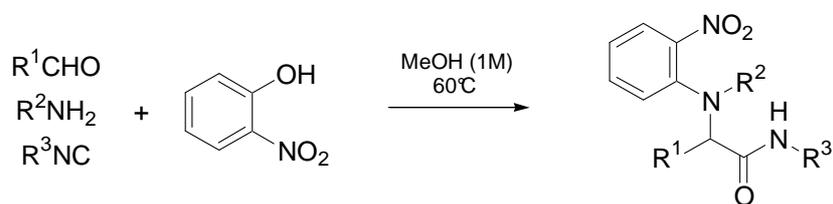


fig. 1.1 : Réaction de Ugi-Smiles avec l'*ortho* nitrophénol

Cette condensation a été développée avec une grande variété de substrats. En particulier, un énorme travail de diversification des hétérocycles hydroxylés a été effectué et il a été montré que la réaction est efficace avec des hydroxy-pyridines, des hydroxy-pyrimidines⁷⁷ et une grande partie de leurs homologues thiols.⁷⁸

De même, la capacité de plusieurs types d'amines à être inclus dans la réaction de Ugi-Smiles a été précédemment éprouvée au laboratoire. Si les amines primaires, aliphatiques et aromatiques se sont révélées de bons partenaires pour ce couplage, ce ne fut le cas ni des amines secondaires ni des amines aromatiques. L'incapacité supposée de ces dernières à participer au réarrangement de Smiles a été avancée comme explication à cette absence de réactivité.

Des travaux réalisés par certains de mes camarades de laboratoire ont montré à quel point l'utilisation directe d'ammoniaque dans des réactions de Ugi-Smiles était difficile. Les rendements restaient généralement faibles et les résultats peu généralisables au moment où les

⁷⁷ L. El Kaïm, L. Grimaud, J. Oble, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7165-7169 ; L. El Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, J. Oble, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4169-4180.

⁷⁸ A. Barthelon, L. El Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5974-5987.

travaux présentés dans ce chapitre ont été réalisés. Des progrès certains ont été depuis apportés, notamment par le recours à une irradiation micro-ondes.⁷⁹ Afin de ne pas interférer avec les travaux de mes camarades, je n'apporterai pas plus de détails sur cette étude à laquelle je n'ai aucunement participé.

1.0.2 Utilisation d'équivalents d'ammoniaque dans la réaction de Ugi

Les problèmes lors de l'utilisation d'équivalents d'ammoniaque ne sont évidemment pas spécifiques à la réaction de Ugi-Smiles et se sont déjà posés avec la réaction de Ugi (notamment la formation de produits secondaires qui diminue les rendements de la réaction) pour laquelle il n'existe, en effet, que relativement peu d'exemples d'utilisation directe d'ammoniaque.⁸⁰

Pour pallier ces limites, des amines primaires dont le radical pouvait ensuite être clivé ont été utilisées. Le clivage peut être de différentes natures : acide dans la majorité des cas (para-méthoxy benzylamine⁸¹, diméthoxybenzylamine⁸²), oxydant, photochimique (ortho-nitro benzylamine⁸³ - *fig. 1.2*)...

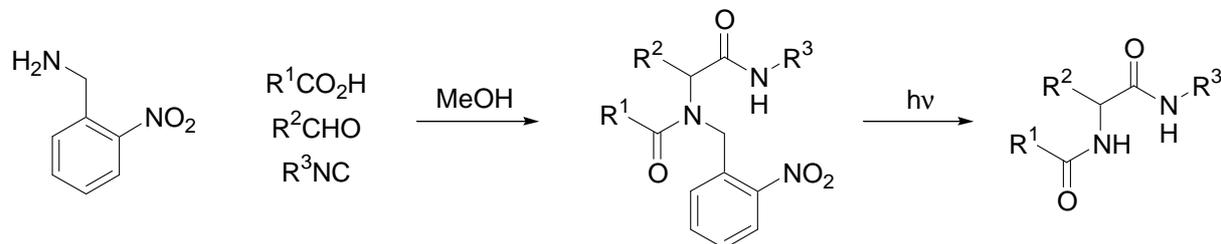


fig. 1.2 : Utilisation dans une réaction de Ugi d'une amine clivable par photochimie

La 2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosylamine a été utilisée comme source asymétrique d'ammoniaque.⁸⁴ (*fig. 1.3*) L'inconvénient principal de cette méthode réside dans la difficulté à préparer l'amine de départ.

⁷⁹ A. Barthelon, L. El Kaïm, M. Gizzi, L. Grimaud, *Synlett*, *Accepté*.

⁸⁰ I. Ugi, C. Steinbruckner, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2797 ; C.D. Floyd, L.A. Harnett, A. Miller, S. Patel, M. Whittaker, *Synlett*, **1998**, 637-639 ; S. Patel, L. Saroglou, C.D. Floyd, A. Miller, M. Whittaker, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8333-8334 ; U. Kazmaier, C. Hebach, *Synlett* **2003**, 1591-1594 ; R. Pick, M. Bauer, U. Kazmaier, C. Hebach, *Synlett* **2005**, 757-760.

⁸¹ S.P.G. Costa, H.I.S. Maia, S.M.M.A. Pereira-Lima, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1475-1479.

⁸² A. Plant, P. Thompson, D.M. Williams, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4870-4873.

⁸³ K. Sung, F.-L. Chen, P.-C. Huang, *Synlett* **2006**, 2667-2669.

⁸⁴ H. Kunz, W. Pfengle, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 651-652 ; K. Oertel, G. Zech, H. Kunz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1431-1433.

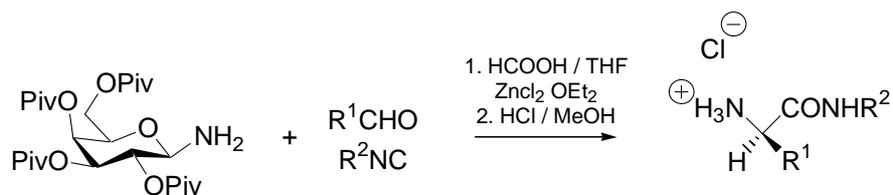


fig. 1.3 : Equivalent d'ammoniaque asymétrique

Une amine primaire fixée à une résine (résine Rink-NH₂) qui est ensuite clivée a également été utilisée comme équivalent d'ammoniaque.⁸⁵ (fig. 1.4)

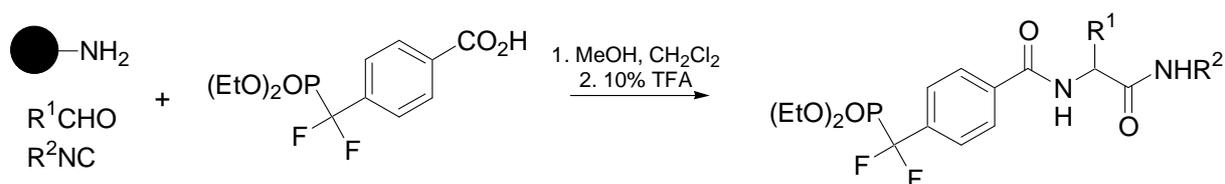


fig. 1.4 : Ugi avec une amine liée à une résine

1.0.3 Cadre de l'étude et objectifs

Dans ce chapitre, nous présenterons les travaux concernant l'utilisation d'équivalents d'ammoniaque dans des réactions de type Ugi-Smiles et la valorisation des produits obtenus. Dans un premier temps, nous considérerons différentes amines susceptibles d'être déprotégées après la condensation multicomposant.

Nous discuterons ensuite de l'application de cette méthodologie en synthèse hétérocyclique.

Ces travaux ont donné lieu à une publication.⁸⁶

⁸⁵ Z. Li, S.L. Yeo, C.J. Pallen, A. Ganesan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 2443-2446.

⁸⁶ D. Coffinier, L. El Kaïm, L. Grimaud, *Org. Lett.* **2009**, 11, 995-997.

1.1 Utilisations d'amines convertibles – Equivalents d'ammoniaque

Nous avons choisi de travailler avec les produits de Ugi-Smiles formés à partir d'*ortho* nitro-phénol, d'*iso*-valéraldéhyde et de cyclohexyl isonitrile comme modèles de référence.

En premier lieu, nous avons utilisé différentes benzylamines. Nous espérons ensuite, une fois le produit de Ugi-Smiles obtenu, pouvoir cliver la liaison C-N de la dite amine en présence de palladium sous atmosphère d'hydrogène.⁸⁷ (fig. 1.5)

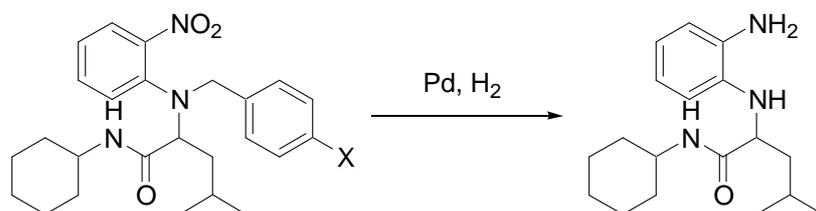


fig. 1.5 : Débenzylation envisagée de produits de Ugi-Smiles.

Plusieurs benzylamines et différentes sources de palladium ont été éprouvées pour la déprotection de l'amine. Les différentes conditions opératoires essayées sont résumées dans le tableau 1.1. Les réactions de déprotection étaient suivies par RMN ¹H du brut réactionnel (disparition – ou non – des protons en α de l'amine et du phényl).

Tableau 1.1 : Benzylamines et sources de palladium testées pour la déprotection de l'amine

Benzylamine	Solvant	Catalyseur	P(H ₂), t (°C)	Appareillage
p-Cl-Bz	MeOH	Pd / C	p. atm., t.a.	baudruche
p-Cl-Bz	MeOH	Pd / C	5 bars, t.a.	réacteur
p-Cl-Bz	MeOH	Pd / C	7 bars, 80°C	réacteur
p-OMe-Bz	MeOH	Pd(OH) ₂ / C	Full H ₂ , 80°C	H-Cube
p-OMe-Bz	MeOH / AcOH 1 : 1	Pd / C	Full H ₂ , 80°C	H-Cube
p-OMe-Bz	AcOH	Pd / C	Full H ₂ , 80°C	H-Cube

Le H-Cube est un appareil de laboratoire développé par Thalès. Le dihydrogène est produit par électrolyse de l'eau et envoyé vers une cartouche de catalyseur dans laquelle le

⁸⁷ par exemple : B.M. Trost, M.J. Krische, P. Radinov, G. Zanoni, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6297-6298.

produit soumis à la réaction est injecté sous pression. L'appareil étant de type micro-fluidique, le catalyseur n'est, au cours de la réaction, plus vraiment présent en quantité catalytique... Le mode intitulé Full H₂ est le mode de fonctionnement du H-Cube fournissant la plus forte pression en dihydrogène accessible par la machine.

Dans tous ces exemples, la seule réaction observée sur les spectres RMN ¹H des bruts réactionnels est la réduction du groupement nitro en amine.

Des essais ont été effectués avec la *tert*-butylamine. Nous envisagions de soumettre le produit de Ugi-Smiles résultant à une hydrolyse acide pour obtenir le départ du groupement *tert*-butyl.⁸⁸ Cependant, probablement pour des raisons stériques, nous n'avons jamais obtenu le produit de Ugi-Smiles avec cette amine et ce, quelles que soient les conditions testées (toluène, méthanol, sans solvant, avec ou sans irradiation micro-ondes...). De même, les amines protégés par un dérivé sulfonique comme les tosyl-amines⁸⁹ et les amines protégées par un N,N-diméthylsulfamoyle⁹⁰ dont les déprotections sont connues, ne réagissent pas dans des réactions de Ugi-Smiles.

Les amines allyliques tertiaires ou secondaires peuvent être clivées avec une catalyse au palladium. Le résidu allylique est alors piégé par un nucléophile du milieu qui peut éventuellement être le solvant lui-même.⁹¹ (*fig. 1.6*)

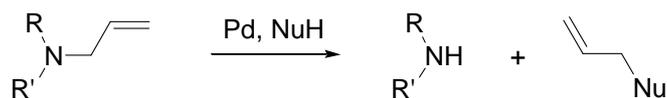


fig. 1.6 : déallylation d'amines secondaires ou tertiaires

Nous envisagions dès le départ la réduction ultérieure du groupement nitro pour la synthèse d'hétérocycles azotés lors de réactions de post-condensations (*cf infra*). Dès lors, nous avons choisi de conduire nos premiers essais de déallylation en présence de palladium

⁸⁸ E. Leclerc, E. Vrancken, P. Mangeney, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8928-8937.

⁸⁹ T. Ankner, G. Hilmersson, *Org. Lett.* **2009**, 503-506 et les références citées.

⁹⁰ A. Batch, R.H. Dodd, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 872-877.

⁹¹ F. Garro-Helion, A. Merzouk, F. Guibé, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6109-9113 ; M. Honda, H. Morita, I. Nagakura, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8932-8936 ; S. Jaime-Figueroa, Y. Liu, J.M. Muchowski, D.G. Putman, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1313-1316 ; N. Ohmura, A. Nakamura, A. Hamasaki, M. Tokunaga, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5042-5045.

sur charbon. En effet, lors d'études précédentes,⁹² des réductions de groupements nitro avaient été réalisées en présence de ce catalyseur. Nous espérons ainsi pouvoir enchaîner les étapes de déprotection et de réduction des produits de Ugi-Smiles en un pot.

A une solution du produit de Ugi-Smiles **I.0** dans le méthanol (0.5 M), du palladium sur charbon (10%) et un équivalent d'APTS ont été ajoutés. Le produit déallylé **I.1** a été obtenu de manière quantitative. (*fig. 1.7*)

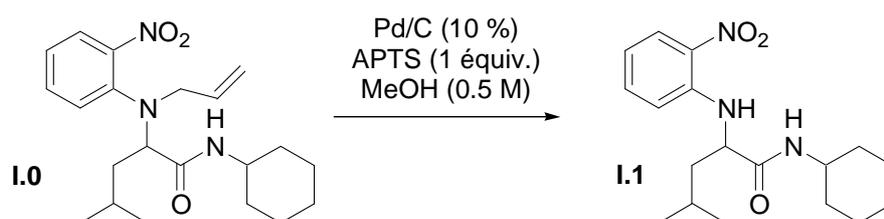


fig. 1.7 : Déallylation de produits de Ugi-Smiles avec l'ortho-nitrophénol

Il s'agit d'une réaction de Tsuji-Trost dont le mécanisme est présenté en *fig. 1.8*. Le solvant sert ici probablement de nucléophile. L'ajout d'un acide (ici l'APTS) sert à protoner l'amine et, par conséquent, à faciliter le départ du groupe allylique et à déplacer les équilibres.

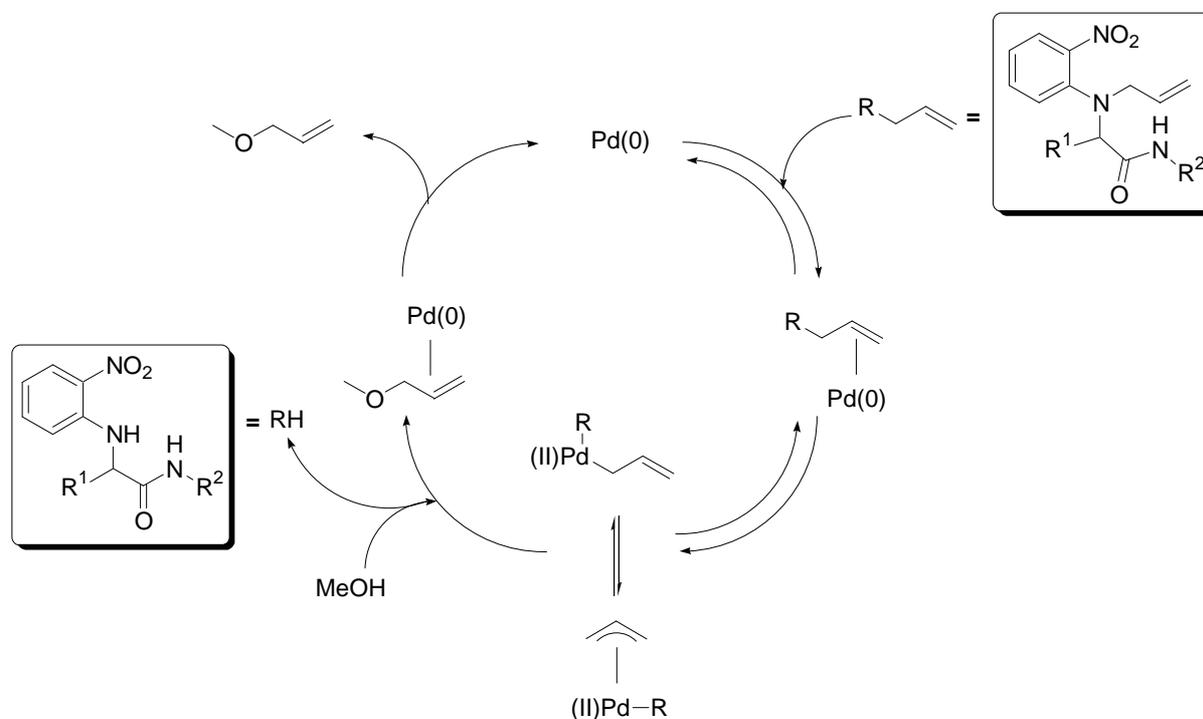


fig. 1.8 : Mécanisme de la déallylation catalysée au palladium

⁹² J. Oble, L. El Kaïm, M. Gizzi, L. Grimaud, *Heterocycles* **2007**, 73, 503-517.

Forts de ce résultat, nous avons alors tenté de réaliser les deux étapes – réaction de Ugi-Smiles et déallylation – en un pot. Si l'on ajoute un équivalent d'APTS et 10% de palladium sur charbon au milieu réactionnel dès que l'on a constaté que la réaction de Ugi-Smiles était achevée, on ne voit plus le milieu évoluer et on ne récupère que les produits de Ugi-Smiles.

Il semble que la présence résiduelle d'isonitrile inhibe le cycle catalytique du palladium. Cet effet a déjà été constaté lors d'autres travaux au laboratoire.⁹³ Ce résultat est assez logique lorsque l'on sait que des isonitriles ont été utilisés comme ligands de certains catalyseurs au palladium.⁹⁴

Pour remédier au problème, nous avons additionné au milieu l'acide seul. Celui-ci détruit les traces éventuelles d'isonitrile avant que le palladium sur charbon ne soit à son tour additionné. Dans ces conditions, la séquence Ugi-Smiles-déallylation s'est révélée parfaitement efficace et le produit **I.1** a été obtenu en un pot avec un rendement de 88%. (fig. 1.9)

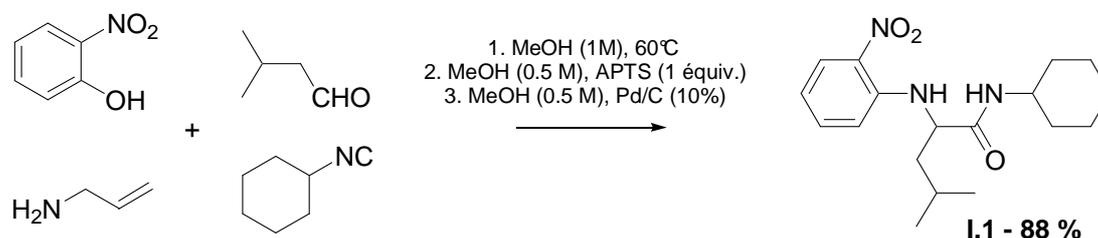


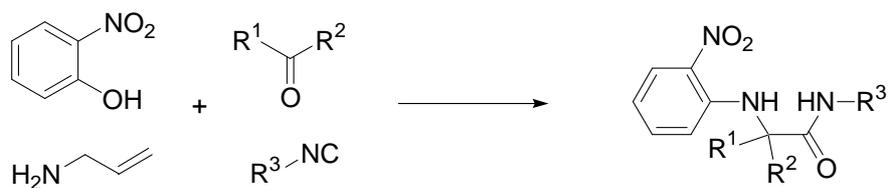
fig. 1.9 : Séquence Ugi-Smiles / déallylation

Le tableau 1.2 recense les différents produits synthétisés avec cette séquence.

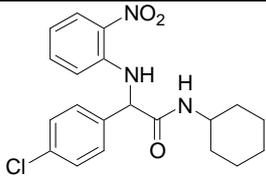
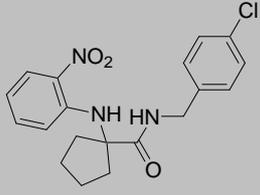
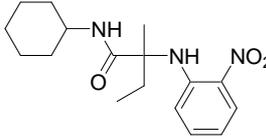
⁹³ L. El Kaïm, M. Gizzi, L. Grimaud, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3417-3419.

⁹⁴ K.V. Luzyanin, A.J.L. Pombeiro, M. haukka, V.Y. Kukushkin, *Organometallics* **2008**, *27*, 5379-5389 et les références citées.

Tableau 1.2 : Obtention de produits de Ugi déallylé avec l'*o*-nitrophénol



Entrée	R ¹ , R ²	R ³	R ⁴	Rdt (%)	Produit
1	<i>i</i> -butyl, H	<i>t</i> -butyl	H	55	<p>I.2</p>
2	<i>i</i> -butyl, H	<i>c</i> -hexyl	Me	78	<p>I.3</p>
3	ethyl, H	<i>c</i> -hexyl	Me	56	<p>I.4</p>
4	ethyl, H	<i>p</i> -Cl-benzyl	H	68	<p>I.5</p>
5	Ph, H	<i>t</i> -butyl	H	73	<p>I.6</p>

6	<i>p</i> -Cl-Ph, H	<i>c</i> -hexyl	H	85	 <p style="text-align: center;">I.7</p>
7	-(CH ₂) ₅ -	<i>p</i> -Cl-benzyl	H	40	 <p style="text-align: center;">I.8</p>
8	Et, Me	<i>c</i> -hexyl	H	36	 <p style="text-align: center;">I.9</p>

Les rendements obtenus sont très proches de ceux observés pour les produits correspondants sans l'étape de déallylation, que ce soit avec des aldéhydes aliphatiques, des aldéhydes aromatiques ou des cétones.

L'extension de cette méthode à d'autres phénols (para-nitro, salicylate de méthyle...) ou à des hétérocycles azotés (pyridines, pyrimidines...) ne va pas de soi. Placés dans des conditions identiques, aucun des produits de Ugi-Smiles autres que ceux obtenus avec les ortho-nitrophénols n'a connu de déallylation.

Dès lors, le rôle du nitro placé en position ortho semble prépondérant dans la déallylation des produits de Ugi-Smiles. A l'opposé, les azotes des hétérocycles (pyridines, pyrimidines) semblent inhiber la réaction. Il est d'ailleurs intéressant de constater que la déallylation n'a pas lieu dans les produits de Ugi-Smiles issus de la 2-hydroxy-3-nitro-pyridine.

On peut conjecturer que le palladium est complexé par le groupement nitro et se trouve ainsi en bonne position pour réaliser la réaction de Tsuji-Trost dans le cas de l'ortho-nitrophénol. Au contraire, les azotes des hétérocycles complexent le palladium (voire le groupement allylique) dans une position telle que la réaction ne peut avoir lieu.

La solution n'a été trouvée que pour le *para*-nitrophénol. En remplaçant l'APTS par du $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, on obtient alors le produit -NH **L.10** avec un rendement de 67 %. (*fig.* 1.10)

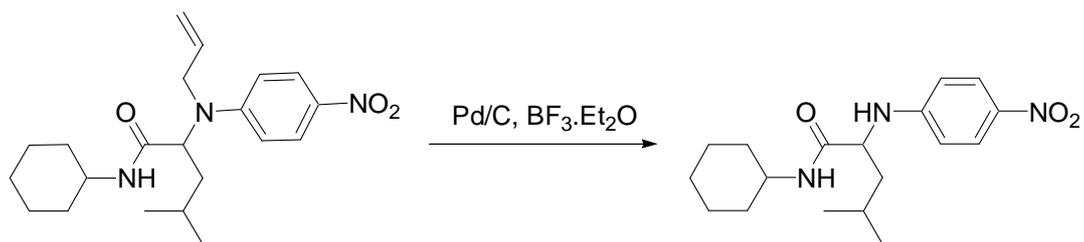


fig. 1.10 : Déallylation d'un produit de Ugi-Smiles issu du *para*-nitrophénol

1.2 Post-condensations

1.2.0 Ugi-Smiles et réactions de post-condensation

Dès la mise au point de la réaction de Ugi-Smiles, un certain nombre de post-condensations ont été proposées pour enrichir le catalogue de structures accessibles par le biais de celle-ci. Sans chercher à être exhaustif, nous en présentons quelques-unes ici.

Dans le cas d'une réaction de Ugi-Smiles avec des nitrophénols, la première idée développée a été de réduire les composés obtenus et d'utiliser l'amine obtenue pour former des 3,4-dihydroquinoxalines par cyclisation sur l'amide.⁹⁵ (*fig.* 1.11)

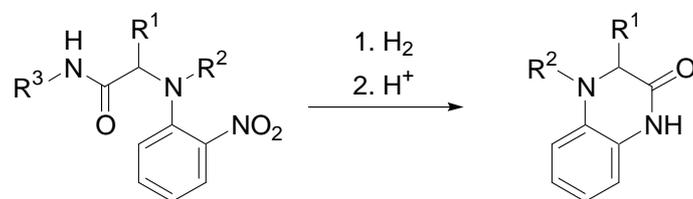


fig. 1.11 : Formation de 3,4-dihydroquinoxalines par réduction du nitro

D'autres 3,4-hydroquinoxalines ont été obtenus par couplage de Ullmann-Goldberg intramoléculaire catalysé au cuivre de produits de Ugi-Smiles obtenus à partir de nitrophénols iodés.⁹⁶ (*fig.* 1.12)

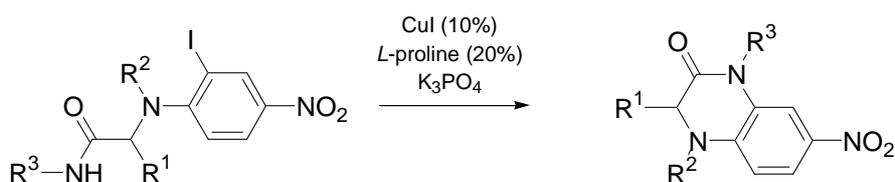


fig. 1.12 : 3,4-dihydroquinoxalines obtenues par amidation intramoléculaire

Toujours à partir de iodo-nitrophénols – et en utilisant l'allylamine – des couplages de Heck ont pu être réalisés sur des produits de Ugi-Smiles pour obtenir des indoles.⁹⁷ (*fig.* 1.13)

⁹⁵ L. El Kaïm, L. Grimaud, J. Oble, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7165-7169.

⁹⁶ J. Oble, L. El Kaïm, M. Gizzi, L. Grimaud, *Heterocycles* **2007**, *73*, 503-517.

⁹⁷ L. El Kaïm, M. Gizzi, L. Grimaud, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3417-3419.

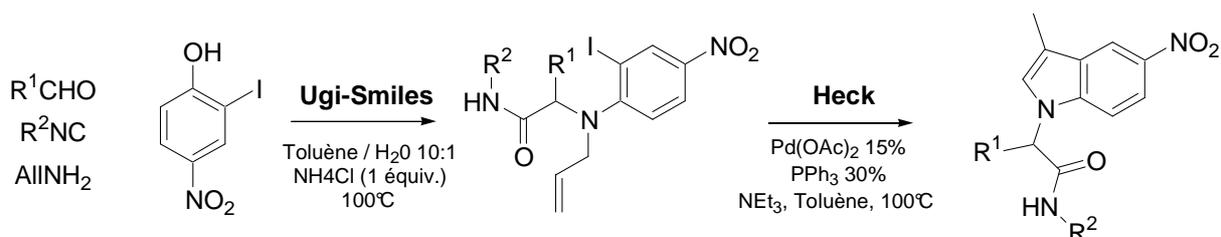


fig. 1.13 : Séquence Ugi-Smiles / Heck pour la formation d'indoles

Une séquence Sonogashira / cyclisation a également été proposée comme application de la réaction de Ugi-Smiles à partir de iodo-nitrophénols ou de iodo-pyrimidinols.⁹⁸ (fig. 1.14)

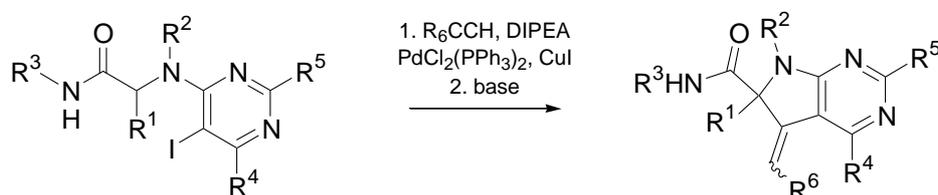


fig. 1.14 : séquence Sonogashira / cyclisation sur des produits de Ugi-Smiles

Les produits de Ugi-Smiles formés à partir de certains thiols hétérocycliques – notamment des triazines – forment des sels d'imidazolinium en présence de triflate de cuivre.⁹⁹ (fig. 1.15)

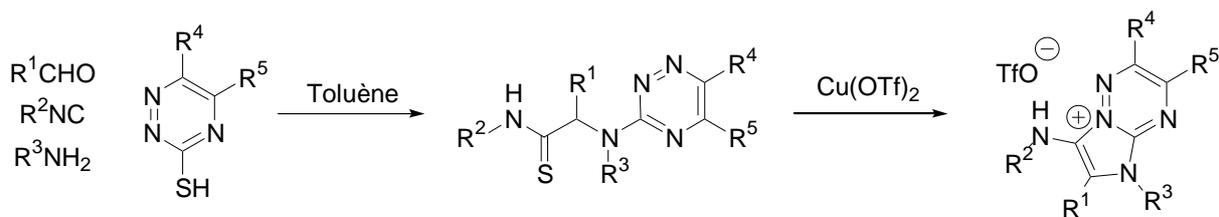


fig. 1.15 : Synthèse de sels d'imidazolinium

D'autres post-condensations sont en cours d'étude ou en cours de publication au sein du groupe.

⁹⁸ L. El Kaïm, L. Grimaud, S. Wagschal, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5343-5346.

⁹⁹ A. Barthelon, X.-F. Legoff, L. El Kaïm, L. Grimaud, *Synlett* **2010**, 153-157.

1.2.1 Réduction du groupement nitro

L'obtention de produits de Ugi-Smiles –NH avec l'ortho-nitrophénol permet d'envisager d'intéressantes post-condensations permettant d'accéder à des hétérocycles azotés accolés au phényl. Après réduction du groupement nitro, la formation de cycles peut, en effet, être envisagée sur les *ortho*-phénylène diamines. (fig. 1.16)

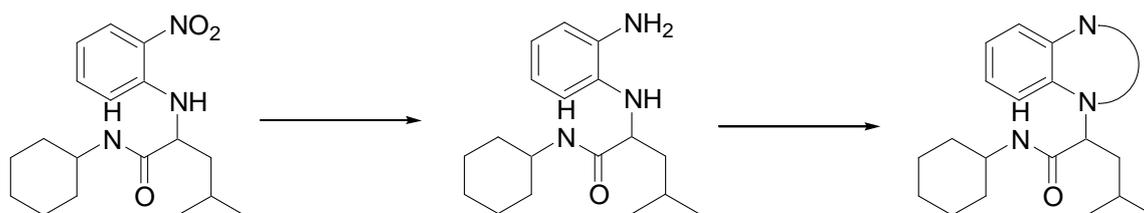


fig. 1.16 : Principe des post-condensations envisagées sur les produits de Ugi-Smiles –NH

Toutes les post-condensations présentées ici auront ainsi pour point de départ la réduction du groupement nitro en présence de palladium sur charbon et sous atmosphère d'hydrogène. Après filtration du palladium et évaporation des solvants, les produits de Ugi-Smiles réduits ont été utilisés sans autre purification.

La réduction peut avoir lieu dans un ballon équipé d'une baudruche remplie d'hydrogène. Le produit est alors en solution dans le méthanol (0.5 M) en présence de 10 % de palladium sur charbon.

Le recours au H-Cube, matériel déjà évoqué précédemment, est une solution alternative tout à fait viable.

L'une ou l'autre des deux méthodes a été utilisée indifféremment avec le même succès. Nous ne précisons pas par la suite de quelle manière tel produit ou tel autre a été réduit.

La réduction des produits de Ugi-Smiles –NH n'a pu avoir lieu que sur des produits purifiés. En effet, sous une atmosphère d'hydrogène, le milieu réactionnel issu d'une séquence Ugi-Smiles / déallylation prend une couleur verdâtre. Aucune réduction n'a lieu et les produits isolés arborent toujours leur groupement nitro.

Ainsi nous n'avons pu réaliser en un pot la séquence complète menant des réactifs mis en jeu dans la réaction de Ugi-Smiles à la diamine correspondante.

1.2.2 Benzotriazoles

Au-delà de leur importance biologique – les 1-alkyl-5-acide-benzotriazoles (*fig. 1.17*) sont, par exemple, des antagonistes d'un récepteur couplé aux protéines G¹⁰⁰ –, les benzotriazoles sont des hétérocycles d'un grand intérêt synthétique.¹⁰¹

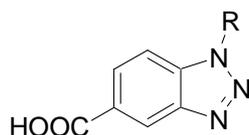


fig. 1.17 : 1-alkyl-5-acide-benzotriazoles

Ils sont notamment utilisés pour leur qualité de groupement partant. Parmi les nombreux exemples disponibles, celui des N- α -amido-benzotriazoles¹⁰² montre la variété des réactions et des structures accessibles à partir d'un benzotriazole. (*fig. 1.18*)

¹⁰⁰ G. Semple, P. Skinner, M. Cherrier, P. Webb, C. Sage, S. Tamura, R. Chen, J. Richman, D. Connolly, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1227-1230.

¹⁰¹ Pour une revue sur l'intérêt synthétique des benzotriazoles : A.R. Katritzky, X. Lan, J.Z. Yang, O.V. Denisko, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 409-548.

¹⁰² A.R. Katritzky, M. Drewniak, P. Lue, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5854-5856 ; A.R. Katritzky, J. Pemak, W.Q. Fan, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4439-4443 ; A.R. Katritzky, N. Shobana, P.A. Harris, *Org. Prep. Proceed Int.* **1992**, 121-126 ; A.R. Katritzky, I. Takahashi, W.Q. Fan, J. Pemak, *Synthesis* **1991**, 1147-1150 ; A.R. Katritzky, W.Q. Fan, M. Black, J. Pemak, *J. Org. Chem* **1992**, *57*, 547-549 ; A.R. Katritzky, J. Pemak, W.Q. Fan, *Synthesis* **1991**, 868-870 ; A.R. Katritzky, L. Urogdi, A. Mayence, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2206-2214 ; A.R. Katritzky, A.A.A. Abdel-Fattah, I. Celik, *ARKIVOC* **2007**, *xi*, 2040-2046 ; I. Celik, N. Kaniskan, S. Kökten, *Tetrahedron* **2009**, *66*, 328-335.

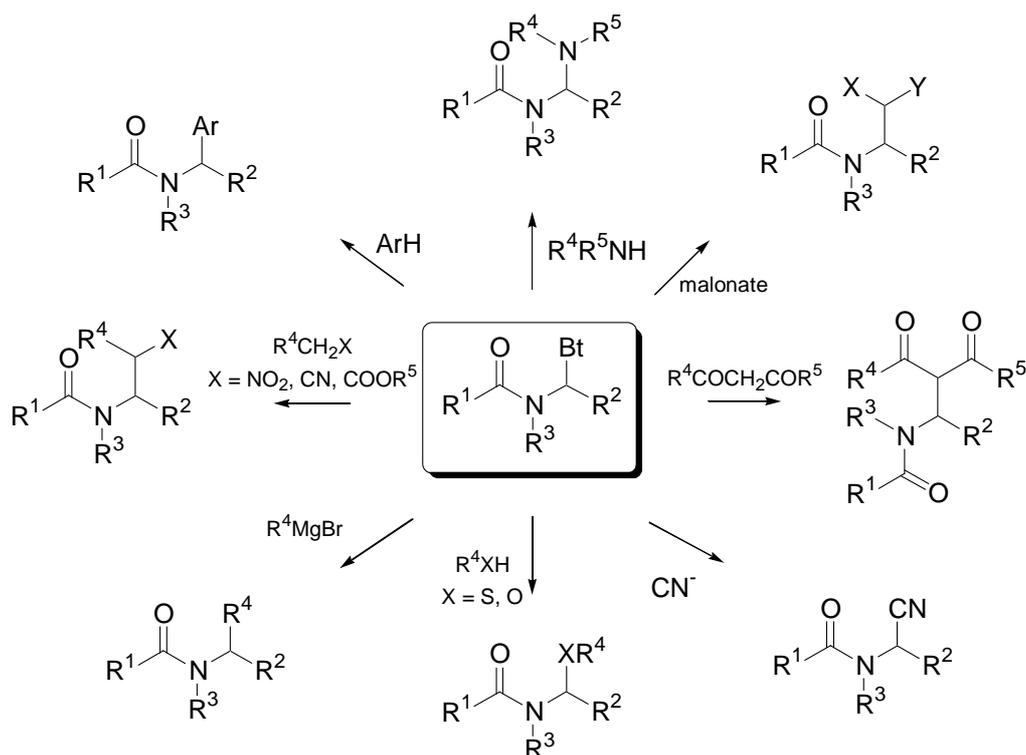


fig. 1.18 : Substitution du benzotriazole dans les N- α -amido-benzotriazoles

Les benzotriazoles sont également utilisés comme ligands.¹⁰³ Parmi les exemples les plus récents figure la catalyse à l'or de la synthèse de phénols de Hashmi où les benzotriazoles se sont révélés particulièrement efficaces en ce qui concerne la chimiosélectivité.¹⁰⁴ (fig. 1.19)

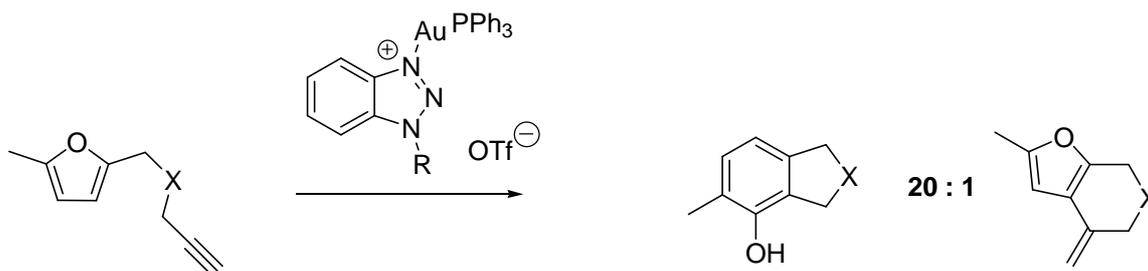


fig. 1.19 : Synthèse chimiosélective de phénols

¹⁰³ A.K. Verma, T. Kesharwani, J. Singh, V. Tandon, R.C. Larock, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1-7.

¹⁰⁴ Y. Chen, W. Yan, N.G. Akhmedov, X. Shi, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 344-347.

Usuellement, les benzotriazoles sont obtenus par diazotation de phénylène diamines,¹⁰⁵ réaction dont le mécanisme est donné en *fig. 1.20* (notons que la diazotation peut évidemment avoir lieu sur l'autre azote).

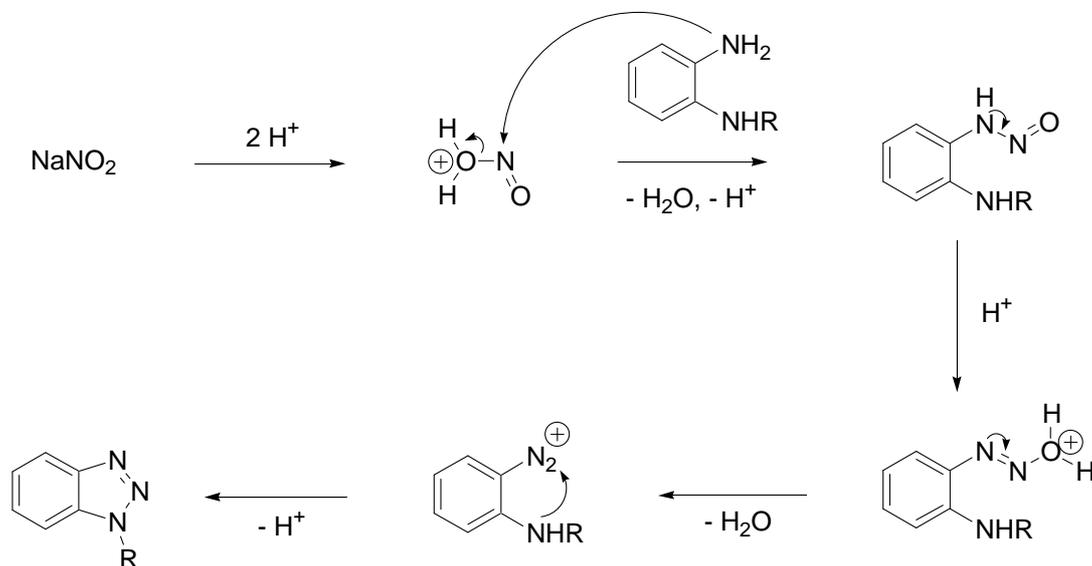
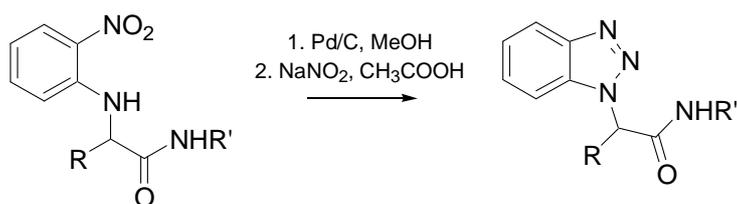


fig. 1.20 : Formation de benzotriazoles par diazotation d'une phénylène diamine

L'ajout de 1.1 équivalent de nitrite de sodium à une solution 0.2 M de produit de Ugi-Smiles-NH réduit dans l'acide acétique glacial donne les benzotriazoles avec de très bons rendements. Les résultats sont réunis dans le tableau 1.3.

Tableau 1.3 : Benzotriazoles



Entrée	Produit de Ugi	Rdt (%)	Produit
1	 I.1	64	 I.11

¹⁰⁵ G. Semple, P. Skinner, M. Cherrier, P. Webb, C. Sage, S. Tamura, R. Chen, J. Richman, D. Connolly, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1227-1230

2		91	
	I.2		I.12
3		89	
	I.5		I.13
4		95	
	I.7		I.14
5		74	
	I.9		I.15

Les benzotriazoles sont obtenus avec de très bons rendements aussi bien avec des produits de Ugi-Smiles issus d'un aldéhyde aliphatique (entrées **1** à **3**), d'une cétone (entrée **5**), que d'un aldéhyde aromatique (entrée **4**).

1.2.3 Benzimidazoles

Les benzimidazoles font partie de la classe des hétérocycles possédant des hétéroatomes en position 1 et 3, classe à laquelle appartiennent plus d'un cinquième des médicaments les plus vendus au monde.¹⁰⁶ Dès lors, de nombreuses synthèses permettant de constituer facilement des bibliothèques diversifiées de benzimidazoles ont vu le jour. Nombre d'entre elles ont pour produit de départ une ortho-phénylène diamine.¹⁰⁷

¹⁰⁶ E.J. Martin, R.E. Critchlow, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 32-45.

¹⁰⁷ Quelques exemples : F.M. Rivas, A.J. Giessert, S.T. Diver, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1708-1711 ; P.L. Beaulieu, Y. Bousquet, J. Gauthier, J. Gillard, M. Marquis, G. McKercher, C. Pellerin, S. Valois, G. Kukulj, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6884-6892 ; R.D. Carpenter, P.B. De Berdt, K.S. Lam, M.J. Kurth, *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 907-914.

Nous avons également formé des benzimidazoles par condensation d'aldéhydes avec des diamines issues de la réduction des produits de Ugi-Smiles –NH. Si les conditions exactes ne sont pas les mêmes en fonction de la nature de l'aldéhyde, la méthodologie mise en place repose, dans chaque cas, sur l'utilisation de palladium en conditions oxydantes. (fig. 1.21)

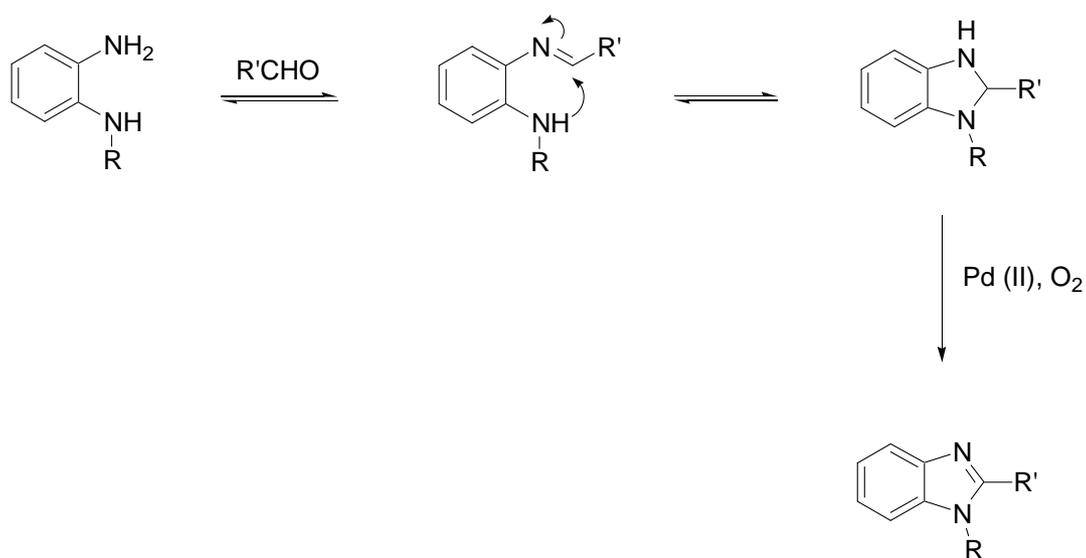
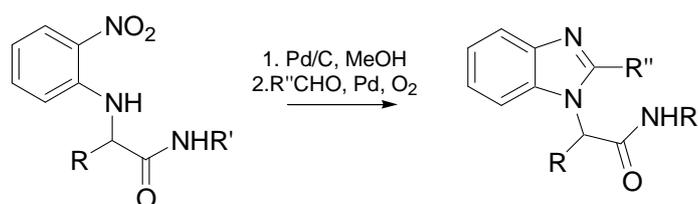


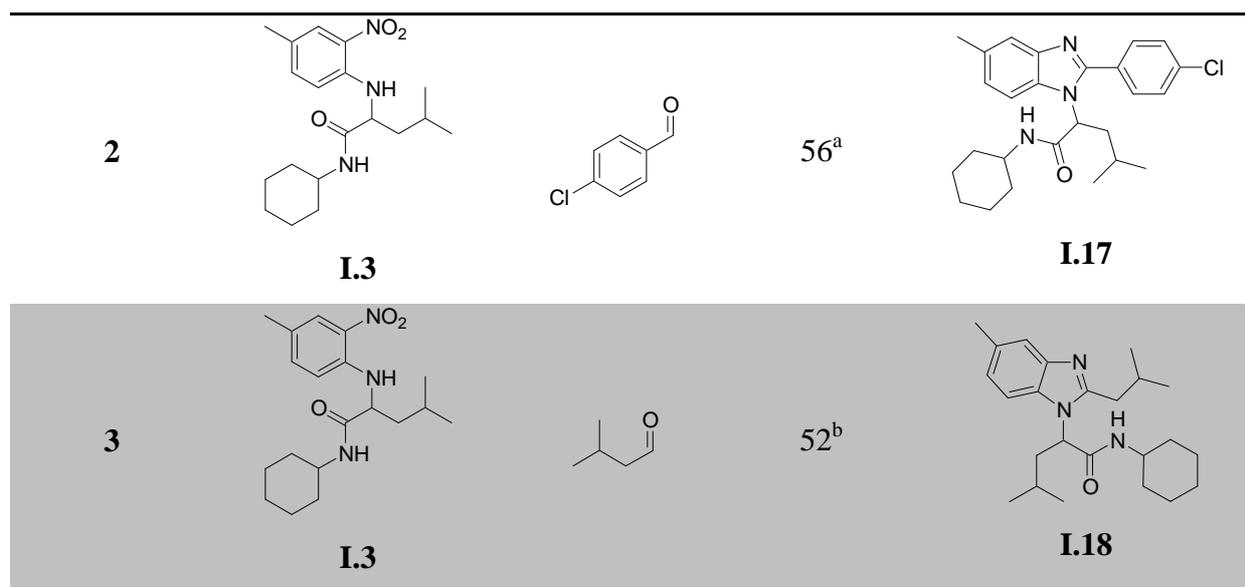
fig. 1.21 : Synthèse de benzimidazoles en conditions oxydantes

Les résultats sont réunis dans le tableau 1.4.

Tableau 1.4 : Benzimidazoles



Entrée	Produit de Ugi	Aldéhyde	Rdt (%)	Produit
1	 I.1		72 ^a	 I.16



^a DMF (0.25 M), Pd(OAc)₂ (10 %), 100°C

^b C₃H₅N (0.25 M), Pd(OAc)₂ (10 %), 100°C

Afin d'enrichir la gamme de benzimidazoles accessibles à partir des produits de Ugi-Smiles déallylés, nous avons envisagé la réaction entre les diamines issues de la réduction des produits de Ugi-Smiles déallylés et du disulfure de carbone. Usuellement, ces additions ont lieu dans le DMF à chaud¹⁰⁸ ou dans l'éthanol au reflux en présence d'une base.¹⁰⁹

Nous nous sommes interrogés sur la possibilité de réaliser cette addition sans additif dans le milieu. Dans un tube scellé, 2 équivalents de CS₂ furent ajoutés à une solution 0.3 M de diamine issue de la réduction de **I.1** dans l'éthanol. Le tube fut soumis aux micro-ondes (100 °C, 15 min) et le mercapto-benzimidazole **I.19** fut isolé avec un rendement de 61%. Passer à 3 équivalents et à une température de 120°C nous a permis d'optimiser le rendement à 84 %. (fig. 1.22)

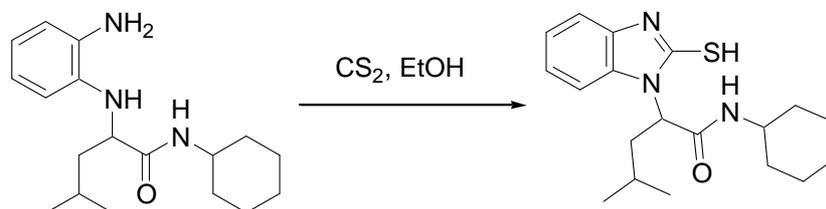


fig. 1.22 : Obtention du mercapto-benzimidazole **I.19**

¹⁰⁸ E.L. Ellsworth, J. Domagala, J.V.N. Vara Prasad, S. Hagen, D. Ferguson, T. Holler, D. Hupe, N. Graham, C. Nouhan, P.J. Tummino, G. Zeikus, E.A. Lunney, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 2019-2024.

¹⁰⁹ R.V. Devivar, E. Kawashima, G.R. Revankar, J.M. Breitenbach, E.D. Kreske, J.C. Drach, L.B. Townsend, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 2942-2949 ; M. Tatsuta, M. Kataoka, K. Yasoshima, S. Sakakibara, Y. Shogase, M. Shimazaki, T. Yura, Y. Li, N. Yamamoto, J. Gupta, K. Urbahns, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2265-2269.

Le composé **I.6** s'est révélé moins enclin à réagir, ne donnant que 40 % du produit **I.20**, probablement à cause de l'encombrement stérique. (*fig.* 1.23)

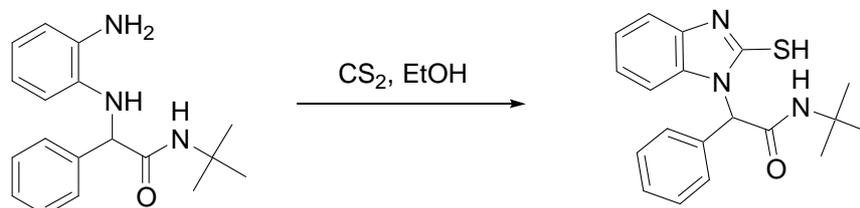


fig. 1.23 : Obtention du mercapto-benzimidazole **I.20**

1.2.4 Hétérocycles à six chaînons.

Les diamines résultant de la réduction des produits de Ugi-Smiles déallylés, mises en réaction avec une α -dicétone, un α -céto-ester, un chlorure d'oxalyle ou un chlorure d'éthyle oxalyle, ne donne aucun produit de cyclisation sauf, parfois, les quinoxalines issues de l'attaque de l'amine primaire sur l'amide de même type que celles déjà décrites (cf 3.4.0). (*fig.* 1.24)

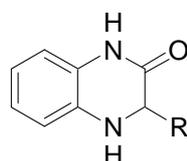


fig. 1.24 : Quinoxaline obtenue par réaction de l'amine primaire sur l'amide

Etant donné que le passage par des diamines a été largement exploité pour la constitution d'hétérocycles azotés à six chaînons comme des quinoxalines,¹¹⁰ ces résultats sont assez surprenants et décevants.

¹¹⁰ Quelques exemples : D.S. Lawrence, J.E. Copper, C.D. Smith, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 594-601 ; J. Dupash Jr., Y. Zhang, J.B. Moore, R. Look, Y. Liang, M.P. Beavers, B.R. Conway, P.J. Rybczynski, K.T. Demarest, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4790-4793 ; J.-J. Cai, J.-P. Zou, X.-Q. Pan, W. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7386-7390 ; M.M. Heravi, B. Baghernejad, H.A. Oskooie, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 767-769.

Phosphates et phosphonates

B.1 Eléments de la chimie des phosphates et des phosphonates

Les travaux décrits dans les chapitres suivants reposent sur l'observation suivante : un chlorure d'acyle est capable d'interagir directement avec un isonitrile (réaction de Nef – cf A.2) tandis qu'un aldéhyde (ou une cétone) ne peut réagir qu'en présence d'un acide (réaction de Passerini – cf A.3). D'autre part, on ne connaît pas de réaction d'addition d'isonitriles sur les esters ou les amides

Il est raisonnable de penser qu'il existe des composés à la réactivité intermédiaire (i.e. possédant un groupement moins nucléofuge qu'un halogénure) capables d'interagir avec un isonitrile dans une réaction multicomposant de type Ugi ou Passerini. (*fig. B.1*)

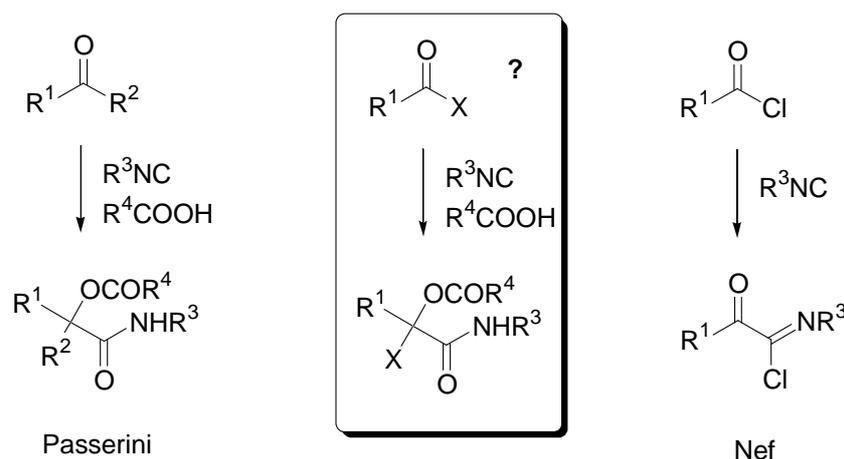


fig. B.1 : Réactivité des cétones et des chlorures d'acyle vis-à-vis des isonitriles, recherche de réactifs intermédiaires

Les cyanures d'acyle sont un exemple de tels composés.¹¹¹ Les produits alors obtenus peuvent ensuite subir un second réarrangement de type Mumm après réduction du groupement cyano. (*fig. B.2*)

¹¹¹ J.M. Oaksmith, U. Peters, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13606-13607.

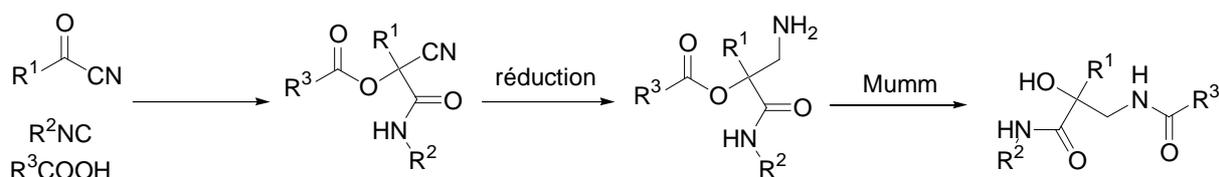


fig. B.2 : Utilisation de cyanures d'acyle dans une réaction de Passerini

Dans un premier chapitre, nous nous sommes proposé d'étudier le comportement des phosphonates d'acyle dans différentes variantes des réactions de Passerini et de Ugi. Les phosphonates d'acyle sont facilement obtenus par une réaction de Michaelis-Arbuzov entre un chlorure d'acyle et un phosphite de trialkyle, réaction qui sera présentée dans un préliminaire bibliographique.

Nous verrons également que les produits de Passerini obtenus sont capables de subir un réarrangement de phospha-Brook – qui sera alors présenté – permettant la formation de phosphates.

Dans un second chapitre, nous montrerons que la réaction de Perkow – pendant de la réaction de Michaelis-Arbuzov pour les α -chloro-cétones également succinctement présentée en préliminaire – permet de former des cétène-imines de façon aisée à partir d'adduit de Nef.

Ces cétène-imines seront ensuite utilisés dans la synthèse de différents hétérocycles azotés à 5 ou 6 chaînons.

B.2 Réaction de Michaelis-Arbuzov et réaction de Perkow

La réaction de Michaelis-Arbuzov^{112,113} permet la formation directe de phosphonates à partir d'halogénures d'alkyle et de phosphites de trialkyle. (*fig. B.3*)

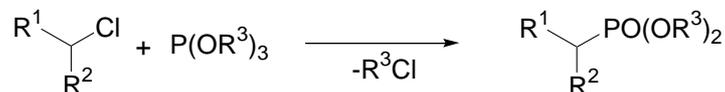


fig. B.3 : Réaction de Michaelis-Arbuzov : ajouter l'expulsion d'halogénure d'alkyle

Le mécanisme généralement proposé voit une substitution nucléophile de l'halogénure par le phosphite de trialkyle. L'halogénure libéré vient capter un des alkyles. (*fig. B.4*)

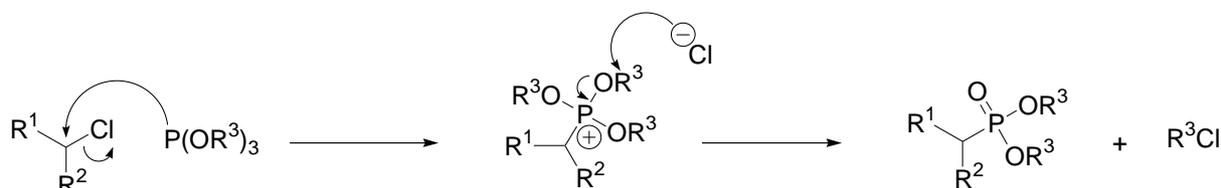


fig. B.4 : Mécanisme de la réaction de Michaelis -Arbuzov

La réaction de Michaelis-Arbuzov a été décrite sur un grand nombre de composés halogénés : halogénures aliphatiques, aromatiques, chlorures d'acyle... mais aussi sur des complexes de métaux de transition.¹¹⁴ (*fig. B.5*)



fig. B.5 : Réaction de Michaelis-Arbuzov sur des complexes de métaux de transition

Eventuellement, la réaction peut nécessiter une catalyse, par exemple au nickel.¹¹⁵ (*fig. B.6*)

¹¹² A. Michaelis, *Chem. Ber.* **1898**, *31*, 1048 ; A. Arbuzov, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1906**, *38*, 687.

¹¹³ Pour une revue sur la réaction de Michaelis-Arbuzov : A.K. Bhattacharya, G. Thyagarajan, *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 415-430.

¹¹⁴ Pour une revue sur la réaction de Michaelis-Arbuzov sur les complexes de métaux de transition : T.B. Bill, S.J. Landon, *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 577-585.

¹¹⁵ T.M. Balthazor, R.C. Grabiak, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5425-5426.

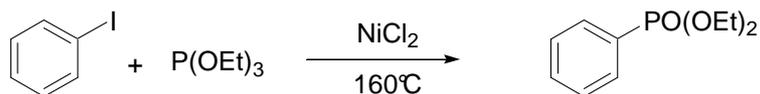


fig. B.6 : Exemple de réaction de Michaelis-Arbuzov catalysée au nickel

Longtemps, on a cru que les phosphites de trialkyles réagissaient avec les α -chloro-cétones selon une réaction de Michaelis-Arbuzov pour former un α -céto-phosphonate. (*fig. B.7*) Nombre de publications sur le sujet comporte des erreurs.

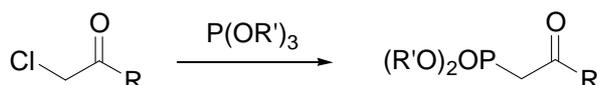


fig. B.7 : Réaction (erronée) de Michaelis-Arbuzov sur les α -chloro-cétones

En réalité, dans une telle configuration, une réaction de Perkow^{116,117} a lieu pour former un phosphate d'énol. (*fig. B.8*)

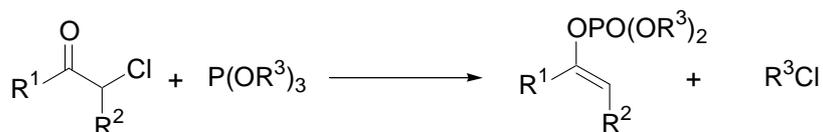


fig. B.8 : Réaction de Perkow

Le mécanisme de la réaction est toujours sujet à controverse. Un mécanisme de type Michaelis-Arbuzov suivi d'un réarrangement a été proposé. (*fig. B.9*)

¹¹⁶ W. Perkow, K. Ullerich, F. Meyer, *Naturwissenschaften* **1952**, 39, 353 ; W. Perkow, K. Ullerich, F. Meyer, *Chem. Abstracts* **1953**, 47, 8248.

¹¹⁷ Pour une revue sur la réaction de Perkow : F.W. Lichtenthaler, *Chem. Rev.* **1961**, 61, 607-649.

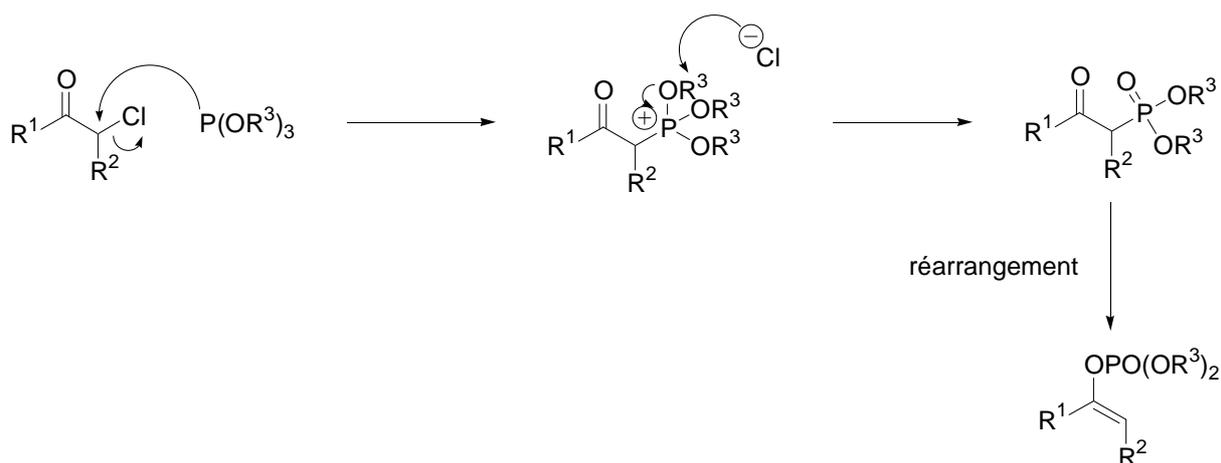


fig. B.9 : Mécanisme de Perkow - Michaelis-Arbuzov suivi de réarrangement

L'autre possibilité est une attaque directe du phosphite de trialkyle sur l'oxygène avec élimination en α de l'halogénure qui vient ensuite capter un des alkyles. (fig. B.10)

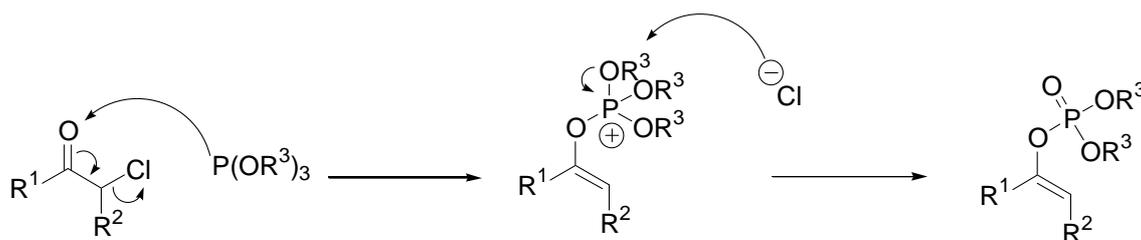


fig. B.10 : Mécanisme de Perkow - attaque directe du phosphore sur l'oxygène

La réaction de Perkow a été réalisée sur des α -halogéno-aldéhydes, -cétones et -esters. (fig. B.11)

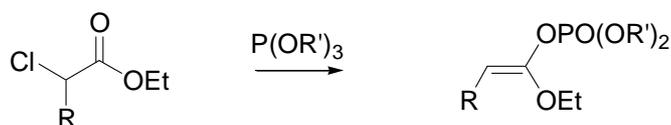


fig. B.11 : Réaction de Perkow sur des esters α -halogénés

Sur les α -halogéno-nitro-paraffines, une réaction de Perkow peut également avoir lieu par addition de deux équivalents de phosphite de trialkyle. On obtient alors un ester phosphorique d'oxime.¹¹⁸ (fig. B.12)

¹¹⁸ J.F. Allen, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 3071-3073.

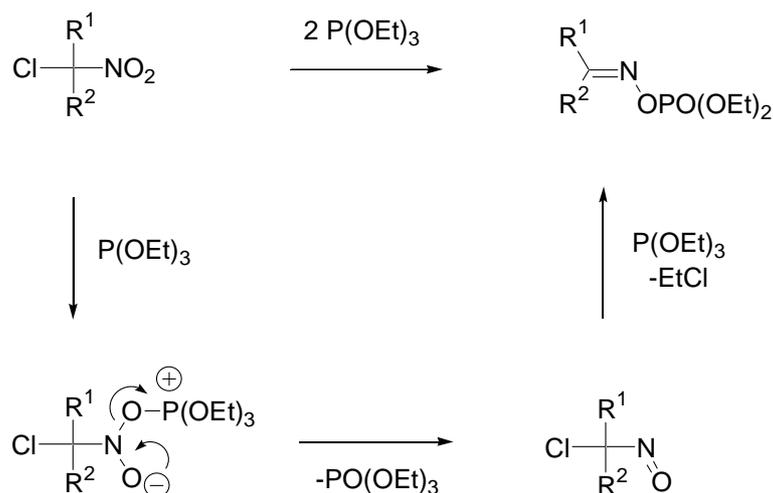


fig. B.12 : Réaction de Perkow sur des nitro-paraffines α -halogénés

Récemment des exemples de réaction de Perkow utilisant des anions halo-carboxylates (CF_3COO^- , $\text{CHFICOO}^- \dots$) comme groupement partant ont été également publiés.¹¹⁹ (fig. B.13)

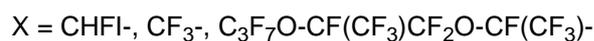
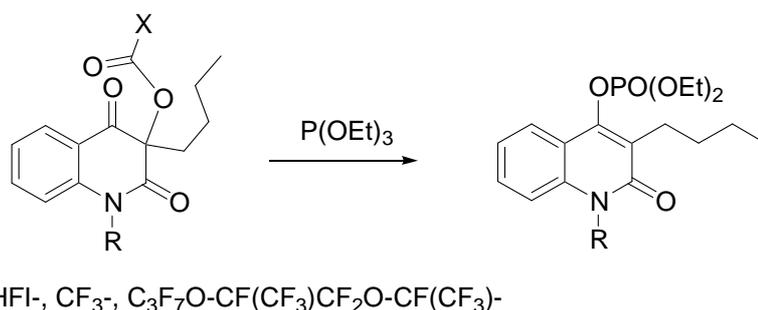


fig. B.13 : Réaction de Perkow avec des anions halo-carboxylates comme groupe partant

Seul le cas des α -halogéno-amides est à mettre à part puisque, par ajout d'un équivalent de phosphite de trialkyle, c'est une réaction de Michaelis –Arbuzov qui a lieu pour aboutir à l' α -amido-phosphonate. (fig. B.14)

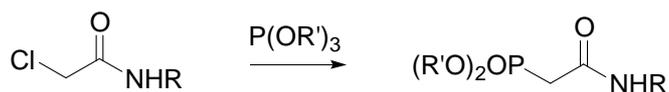


fig. B.14 : Réaction de Michaelis-Arbuzov sur des amides α -halogénés

¹¹⁹ O. Paleta, K. Pomeisl, S. Kafka, A. Klasek, V. Kubelka, *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2005**, *1*, 17.

La réaction entre un chlorure d'acyle α -halogéné et un phosphite de trialkyle montre que la réaction de Michaelis-Arbuzov est plus favorisée que la réaction de Perkow. L'ajout d'un deuxième équivalent de phosphite de trialkyle permet d'obtenir, cette fois par une réaction de Perkow, un phosphate et un phosphonate sur le même carbone. (*fig. B.15*)

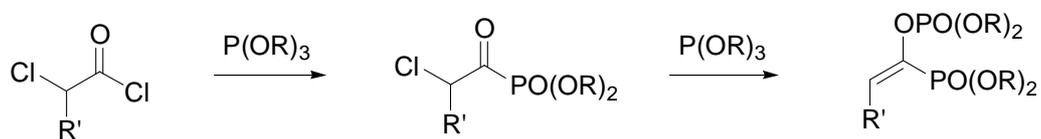


fig. B.15 : Compétition Michaelis-Arbuzov / Perkow

Réactions de Passerini sur les phosphonates d'acyle

2.0 Cadre de l'étude, objectifs.

Les travaux décrits dans ce chapitre décrivent l'étude d'une nouvelle réaction de type Passerini où le composé carbonylé habituellement mis en jeu est remplacé par un composé de réactivité *a priori* comparable, un phosphonate d'acyle. (2.1.2)

Nous avons ensuite élargi le champ d'application de cette nouvelle variante de la réaction de Passerini par combinaison avec des variantes préexistantes de la réaction de Passerini. (cf A.3.2) (2.1.3)

Nous discuterons également de l'éventualité d'utiliser des phosphonates d'acyle dans des réactions de type Ugi. Nous verrons que la difficulté principale réside en la formation efficace des phosphonates d'imidoyle initiaux. (cf 2.1.4)

Enfin, nous verrons que les produits obtenus sont susceptibles de subir des réarrangements de phospho-Brook. Des phosphates sont alors obtenus. (cf 2.3)

Les travaux décrits dans ce chapitre ont donné lieu à une publication.¹²⁰

2.1 Réactions de Passerini avec un phosphonate d'acyle

2.1.1 Formation des phosphonates d'acyle

Ainsi que décrite dans la littérature, l'obtention des phosphonates d'acyle se fait par simple mélange équimolaire d'un chlorure d'acyle et d'un phosphite de trialkyle, sans solvant et à température ambiante.¹²¹ Dans la plupart des cas que nous avons étudiés, la réaction est quantitative et quasi-instantanée, ne laissant comme produits secondaires que des halogénures d'alkyle. Ceux-ci se trouvent à l'état gazeux dans les conditions de réaction et sont, par conséquent, éliminés du milieu réactionnel. Le phosphonate d'acyle **II.1** a été formé par ce biais. (fig. 2.1)

¹²⁰ D. Coffinier, L. El Kaïm, L. Grimaud, *Synlett*, **2008**, 1133-1136.

¹²¹ P. Savignac, B. Iorga in *Modern Phosphonate Chemistry*, CRC Press, Inc, **2005** et les références citées.

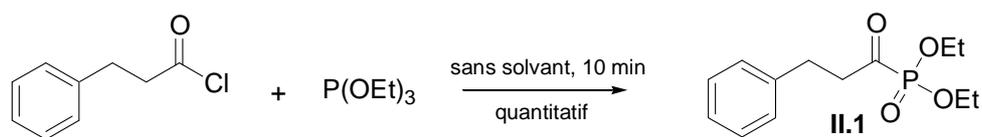


fig. 2.1 : réaction de Michaelis-Arbuzov pour la formation de phosphonates d'acyle

Cette méthode n'est toutefois pas parfaite puisqu'elle ne nous a permis d'obtenir que des phosphonates d'acyle dérivés de chlorures d'acyle à l'état liquide à température ambiante. Les essais d'addition d'un équivalent de phosphites de trialkyle sur des chlorures d'acyle solides n'ont abouti qu'à la formation de mélanges biphasiques empêchant la conduite efficace de la réaction.

Plusieurs solutions ont été envisagées. Conduire la réaction au reflux du toluène, à différentes concentrations (0.3 M, 0.5 M, 1M) n'a abouti qu'à des rendements de l'ordre de 60% au maximum, ce qui nous semblait insuffisant pour conduire ensuite une réaction de Passerini dans le même pot. Dissoudre le chlorure d'acyle dans le plus petit volume possible de dichlorométhane, ajouter un équivalent de phosphite de trialkyle et porter le milieu à ébullition du dichlorométhane en laissant s'évaporer ce dernier donne des résultats similaires.

De même, les réactions entre le chlorure d'éthyle oxalyle ou les chlorures d'acyle vinyliques et un phosphite de trialkyle n'ont donné lieu qu'à la formation de mélanges complexes (observés sur le spectre RMN ¹H du brut réactionnel) *a priori* inutilisables pour la suite.

Les cas précédents mis à part, nous avons pu obtenir toute une série de phosphonates d'acyle aussi bien aliphatiques qu'aromatiques et ce avec trois phosphites de trialkyle différents – le triméthyle, le triéthyle et le tri-*iso*-propyle. La présence d'autres groupements fonctionnels sur le chlorure d'acyle, halogénures y compris, n'altère en rien l'efficacité du couplage.

Aucun de ces phosphonates d'acyle n'a été isolé. En effet, les conditions de formation des phosphonates d'acyle nous permettent, par addition directe d'un solvant et des réactifs idoines, de poursuivre par une seconde réaction dans le même pot.

2.1.2 Réaction de Passerini

Usuellement, les réactions de Passerini sont réalisées dans des solvants aprotiques, à de fortes concentrations (1M). Dès lors, nous avons effectué nos premiers essais sur le phosphonate d'acyle **I.1** dans le toluène et dans le dichlorométhane, à température ambiante, en présence d'un équivalent de cyclohexyl-isonitrile et d'un équivalent d'acide acétique. Le produit de couplage **II.3** a été isolé après chromatographie flash avec, dans les deux cas, un rendement d'environ 60 % - toluène : 64%, DCM : 62 % - (*fig. 2.2*). Dans le THF, les résultats sont similaires mais les temps de réaction sont plus longs (2 à 3 jours au lieu de 24h). Enfin, dans le méthanol, à température ambiante ou à 60°C, aucun produit de couplage n'a pu être isolé. On est en droit de penser que le phosphonate d'acyle est dégradé, par exemple en ester.

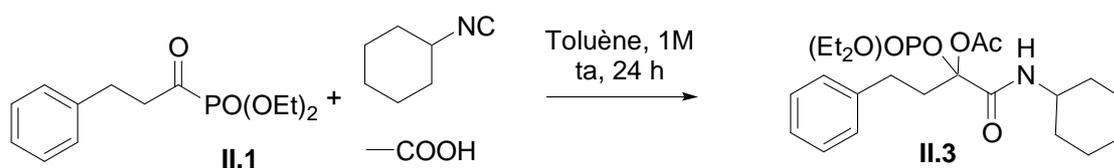
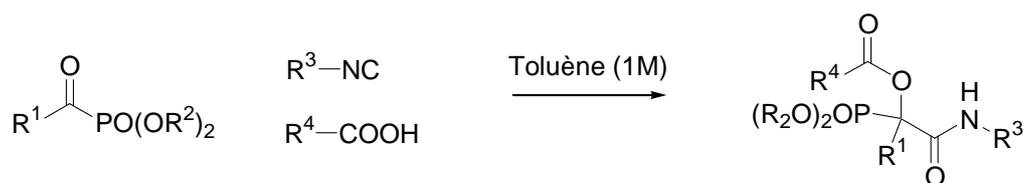
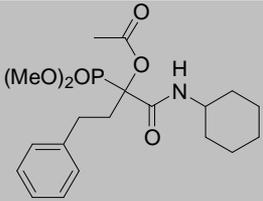
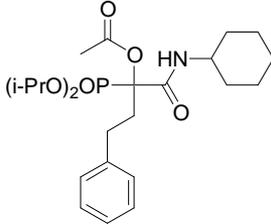
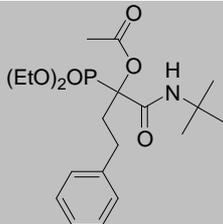
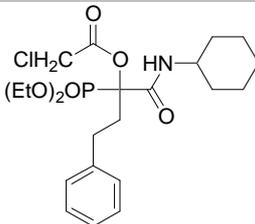


fig 2.2 : Exemple de couplage de Passerini avec un phosphonate d'acyle

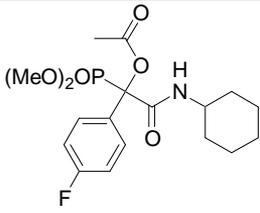
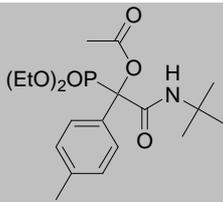
Le couplage avec les phosphonates d'acyle aromatiques s'est avéré bien plus lent, 3 à 5 jours au lieu de 24 h à température ambiante. Chauffer le milieu réactionnel à 80°C permet de ramener ce temps réactionnel à 24 h. Nous avons donc adopté le toluène pour l'ensemble des exemples présentés dans le tableau 2.1.

Tableau 2.1 : Couplage de Passerini avec des phosphonates d'acyle, résultats



Entrée	R ¹ , R ²	R ³	R ⁴	Rdt (%) ^a	Produit
1	PhCH ₂ CH ₂ , Me	<i>c</i> -hexyl	Me	74	 <p style="text-align: center;">II.2</p>
2	PhCH ₂ CH ₂ , <i>i</i> -Pr	<i>c</i> -hexyl	Me	67	 <p style="text-align: center;">II.4</p>
3	PhCH ₂ CH ₂ , Et	<i>t</i> -butyl	Me	63	 <p style="text-align: center;">II.5</p>
4	PhCH ₂ CH ₂ , Et	<i>c</i> -hexyl	CH ₂ Cl	58	 <p style="text-align: center;">II.6</p>

5	PhCH ₂ CH ₂ , <i>i</i> -Pr	<i>t</i> -octyl	Me	59	
II.7					
6	PhCH ₂ CH ₂ , Et	<i>t</i> -butyl	<i>t</i> -butyl	51	
II.8					
7	<i>c</i> -Pr, <i>i</i> -Pr	<i>t</i> -butyl	Me	40	
II.9					
8	ClCH ₂ CH ₂ CH ₂ , <i>i</i> -Pr	<i>t</i> -butyl	Me	56	
II.10					
9	ClCH ₂ CH ₂ CH ₂ , Me	<i>c</i> -hexyl	Me	78	
II.11					
10	MeOOCCH ₂ CH ₂ , Me	<i>t</i> -butyl	Me	73	
II.12					
11	<i>p</i> -F-Ph, Et	<i>t</i> -butyl	Me	56	

					II.13
12	<i>p</i> -F-Ph, Me	<i>c</i> -hexyl	Me	77	
					II.14
13	<i>p</i> -Tol, Et	<i>t</i> -butyl	Me	54	
					II.15

^a Conditions opératoires : Toluène 1 M, phosphonate d'acyle (1 équiv.), isonitrile (1 équiv.), acide carboxylique (1 équiv.), 24 h, temp. amb. (entrées 1 à 10), 80°C (entrées 11 à 13).

Les résultats présentés ci-dessus appellent plusieurs commentaires.

En premier lieu, on notera le rôle important que semble avoir la nature des substituants alkyles du phosphonate dans les rendements obtenus, à savoir, de manière schématique : Me > *i*-Pr > Et. Deux effets contradictoires peuvent éclairer ce résultat. D'une part, l'encombrement stérique explique la plus grande efficacité du couplage avec les diméthyl phosphonates. D'autre part, la polarité nettement plus faible des produits comportant un diisopropyl phosphonates comparée à leurs homologues diméthyl- et diéthyl- et, par conséquent, leur purification plus aisée, permet d'expliquer les meilleurs rendements obtenus avec les diisopropyl- qu'avec les diéthyl phosphonates.

Plusieurs acides carboxyliques ont été utilisés. L'acide acétique et l'acide chloroacétique (entrée **4**) donnent des résultats semblables. L'acide pivaloïque (entrée **6**), affiche un rendement moindre aisément explicable par l'encombrement stérique. En revanche, l'utilisation d'acide trichloroacétique n'autorise aucun couplage dans les conditions testées.

Enfin, nous remarquerons que les chlorures d'acyle aromatiques (entrées **11** à **13**) ne montrent pas de différence importante de réactivité par rapport à leurs homologues aliphatiques (entrées **1** à **10**) et que le couplage s'accommode parfaitement de la présence d'autres groupements fonctionnels, halogénures (entrées **8** et **9**) ou ester (entrée **10**).

Etant donné que, à notre connaissance, aucun des phosphonates formés décrits ici n'a été synthétisé auparavant, on ne pourra apporter aucune précision sur leur éventuelle activité biologique. Synthétiser des homologues de ces phosphonates par une autre voie ne semble pas trivial. Il faudrait envisager la formation de l' α -céto-amide, de faire réagir celui-ci avec un acide phosphorique dans une réaction de type Pudovik puis de faire l'ester. (*fig. 2.3*)

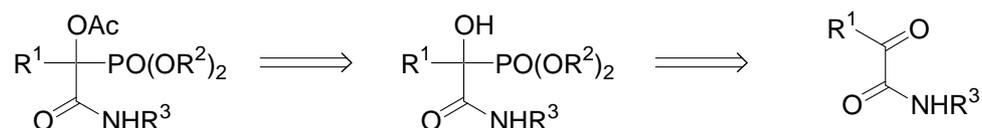


fig. 2.3 : Rétrosynthèse envisageable pour la formation d'homologues des phosphonates obtenus par séquence Arbuzov / Passerini

2.1.3 Autres réactions de type Passerini

Les résultats probants du couplage de Passerini avec les phosphonates d'acyle incitent à éprouver l'efficacité de cette réaction multicomposant avec d'autres partenaires acides usuels (*cf 0.4*).

2.1.3.1 Passerini-Smiles

Nous nous sommes d'abord intéressés à une réaction de type Passerini-Smiles.¹²² La réaction de Passerini-Smiles est une réaction multicomposant mettant en jeu un composé carbonylé, un isonitrile et un phénol électroniquement appauvri. (*fig. 2.4*)

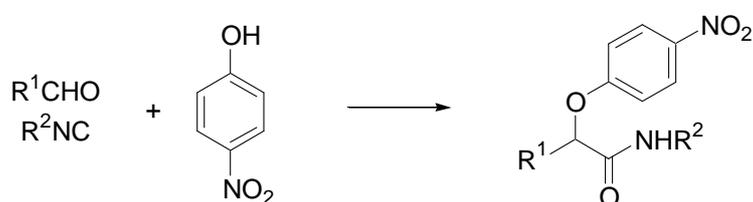


fig. 2.4 : Réaction de Passerini-Smiles avec le *para*-nitrophénol

¹²² L. El Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5021-5023 ; L. El Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, J. Oble, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4169-4180.

Comme pour la réaction de Ugi-Smiles, la réaction a été étendue aux hétérocycles azotés hydroxylés et à leurs homologues thiols.

Au phosphonate d'acyle **II.1**, furent ajoutés un solvant (concentration 1M), un équivalent de cyclo-hexyl isonitrile et un équivalent d'*ortho*-nitrophénol. Différentes conditions opératoires ont été essayées : toluène à température ambiante, toluène à 80 °C, toluène au reflux, THF à température ambiante, dichlorométhane à température ambiante, 1,2-dichloroéthane au reflux. Aucune différence significative ne fut constatée entre ces différentes conditions, toutes donnant un rendement estimé entre 30 et 35%.

L'étude de la réaction de Passerini-Smiles sur les phosphonates d'acyle s'est révélée assez problématique. En effet, les éventuels produits de couplage présentent exactement le même rapport frontal qu'un sous-produit – non identifié – de la réaction et ce, quelque soit l'éluant considéré (Et₂O, DCM, AcOEt...). Dès lors, il nous fallut nous en remettre au spectre RMN ¹H du mélange produit / sous-produit isolé par chromatographie flash pour estimer les rendements.

Avec le *para*-nitrophénol, le résultat et le rendement (toujours calculé à partir du spectre RMN ¹H) sont sensiblement les mêmes (30-35 %). Ce résultat est assez étonnant puisque le *para*-nitrophénol donne habituellement de moins bons rendements que l'*ortho*- dans des couplages de Passerini-Smiles. Cependant, dans ce cas, une partie du produit a pu être isolée. En effet, après évaporation des solvants de chromatographie, le produit **II.16** cristallise, ce qui n'est pas le cas du sous-produit inconnu. Un rapide lavage à l'éthanol et une filtration ont permis d'isoler une partie du produit avec un rendement de 18 %. (*fig. 2.5*)

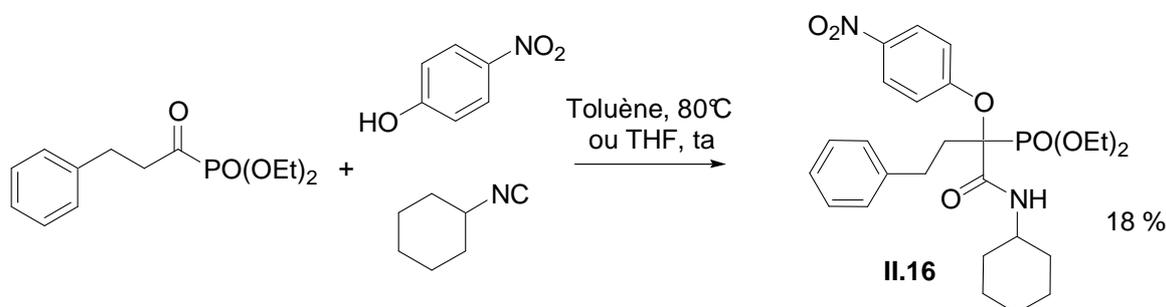


fig. 2.5 : Passerini-Smiles sur les phosphonates d'acyle

Aucun autre partenaire potentiel de la réaction de Passerini-Smiles essayé (hydroxy-pyrimidine, salicylate de méthyle, para-nitro hydroxy-pyridine) n'a donné de produit de couplage avec les phosphonates d'acyle.

Les difficultés de purification, la faiblesse des rendements obtenus et le manque de généralité du couplage nous ont incités à ne pas pousser plus en avant cette étude.

2.1.3.2 Réaction de Passerini avec un azoture

Nous nous sommes ensuite intéressés à la réaction de Passerini, déjà évoquée en A.3.2, ayant l'azoture de triméthylsilyl comme partenaire acide. (*fig. 2.6*)

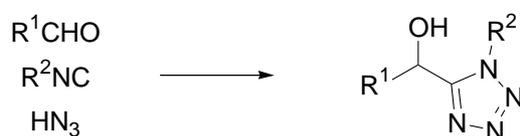
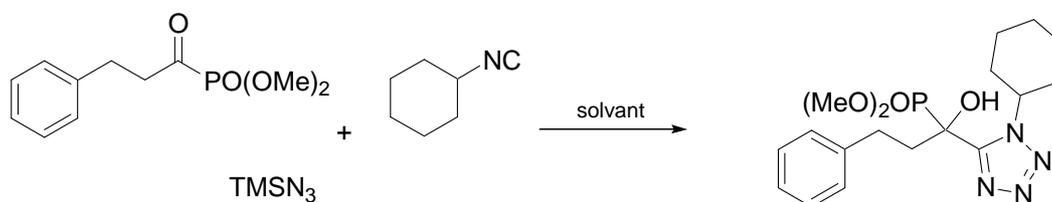


fig. 2.6 : réaction de Passerini avec l'acide hydrazoïque

Un solvant, un équivalent de *cyclo*-hexyl isonitrile et un équivalent de triméthylsilyl azide ont été ajoutés au phosphonate d'acyle **I.1b**. La réaction a été menée dans le toluène, à température ambiante et à 80°C, dans le dichlorométhane à température ambiante et dans le THF à température ambiante. Cette fois-ci, c'est dans le THF, au bout de 3 jours, solvant où le produit de couplage précipite partiellement que le meilleur rendement est obtenu. (tableau 2.2)

Tableau 2.2 : Optimisation des conditions pour la réaction de Passerini avec TMSN₃



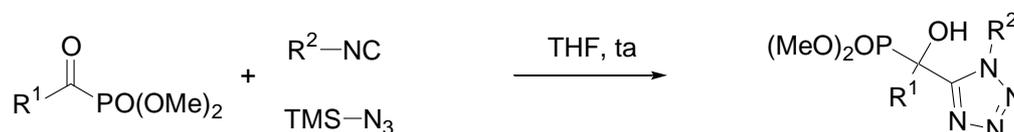
Solvant	Conditions	Durée de réaction	Rdt (%)	Observation
THF	1M, ta	72 h	67	Précipitation

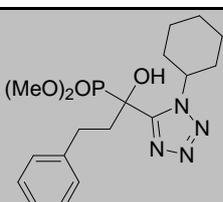
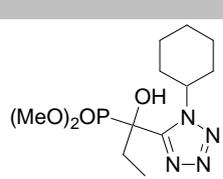
				partielle du produit
Toluène	1M, ta	72 h	55	-
Toluène	1M, 80°C	24 h	51	-
DCM	1M, ta	72 h	56	-

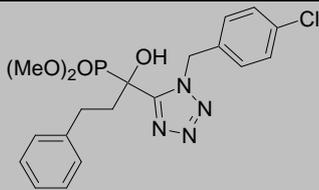
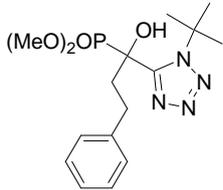
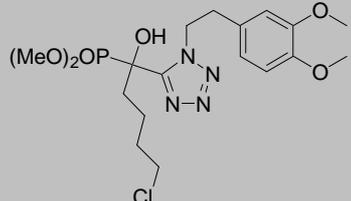
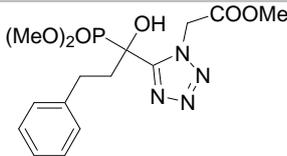
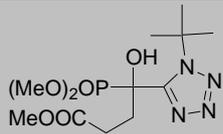
A nouveau, l'obtention sous une forme pure des α -phosphonato-tétrazoles, composés très polaires, résultant du couplage de Passerini-azoture a été difficile, des sous-produits, à nouveau non identifiés, présentant des rapports frontaux proches. La séparation par chromatographie flash n'a été réussie que dans le cas des diméthyl-phosphonates d'acyle. Ainsi, dans la suite, seuls seront présentés des exemples réalisés avec des diméthyl-phosphonates. Le couplage a cependant bien lieu dans les autres cas, les spectres RMN ^1H des bruts réactionnels en attestent (déplacement caractéristique des protons en α de l'azote du tétrazole et de l'azote provenant de l'isonitrile : environ + 1.2 ppm par rapport au même proton dans le cadre d'une Passerini *classique*).

Les résultats pour ce couplage sont réunis dans le tableau 2.3.

Tableau 2.3 : Couplage de Passerini-azoture avec des phosphonates d'acyle, résultats



Entrée	R ¹	R ²	Rdt (%) ^a	Produit
1	PhCH ₂ CH ₂	<i>c</i> -hexyl	67	 II.17
2	Et	<i>c</i> -hexyl	53	 II.18

3	PhCH ₂ CH ₂	<i>p</i> -Cl-Bn	66	 <p style="text-align: center;">II.19</p>
4	PhCH ₂ CH ₂	<i>t</i> -butyl	59	 <p style="text-align: center;">II.20</p>
5	ClCH ₂ CH ₂ CH ₂	<i>h</i> -ver ^b	59	 <p style="text-align: center;">II.21</p>
6	PhCH ₂ CH ₂	CH ₂ COOMe	54	 <p style="text-align: center;">II.22</p>
7	MeOOCCH ₂ CH ₂	<i>t</i> -butyl	58	 <p style="text-align: center;">II.23</p>

^a Conditions opératoires

^b *h*-ver pour homo-veratryl à savoir CH₂CH₂Ph (OMe)₂

Comme pour la Passerini *classique*, le couplage est efficace avec les phosphonates d'acyle aliphatiques et compatible avec la présence de groupements fonctionnels – halogénure (entrée **5**) ou ester (entrée **7**). En revanche, l'étude des spectres RMN ¹H des bruts réactionnels montrent que le couplage n'a pas lieu avec les phosphonates d'acyle aromatiques. Ce résultat s'explique par la plus faible réactivité des aldéhydes aromatiques (par rapport aux aldéhydes aliphatiques) et, en conséquence, par des temps de réaction plus longs. L'azoture étant volatile, il disparaît alors du milieu avant d'interagir avec le phosphonate d'acyle et l'isonitrile.

2.1.4 Conclusion sur la réaction de Passerini

Trois nouveaux couplages (avec des acides carboxyliques, des azotures et des phénols appauvris) de type Passerini ont été mises à jour par la découverte d'un nouveau partenaire carbonyle et par combinaison avec d'autres variantes préexistantes de cette réaction multicomposant. La formation du phosphonate d'acyle étant quantitative, instantanée et étant suivie dans le même pot par la réaction de Passerini, on pourra éventuellement considérer ces trois nouvelles variantes comme des couplages de type Passerini à 4 composants (P-4CR).

2.2 Extension à la réaction de Ugi ? – Formation de phosphonates d'imidoyle

Dès lors qu'une réaction de Passerini a été mise au point sur les phosphonates d'acyle, il semble naturel de vérifier si le couplage est extensible à une réaction de type Ugi. Cependant, la mise en présence d'un phosphonate d'acyle, d'un isonitrile, d'un acide carboxylique et d'une amine dans les conditions usuelles de la réaction de Ugi (MeOH, 1M) n'aboutit, comme on pouvait s'y attendre, qu'à la formation de l'amide, de manière quasi-quantitative, par réaction de l'amine sur le phosphonate d'acyle.

Ainsi, le problème initial, avant même d'envisager une réaction multicomposant, revient à préformer le phosphonate d'imine.

Deux méthodes principales ont été envisagées :

- une réaction de Michaelis-Arbuzov sur un chlorure d'imine (*fig. 2.7*)

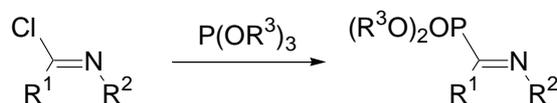


fig. 2.7 : Obtention envisagée de phosphonates d'imine par réaction de Michaelis-Arbuzov

Nous avons essayé cette méthode sur la pyrrolidin-2-one. Le chlorure d'imidoyle a été obtenu par réaction avec du chlorure d'oxalyle en présence de 2,6-lutidine.¹²³ La purification

¹²³ P.J. Manley, M.T. Bilodeau, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3127-3129.

des chlorures d'imidoyle étant difficile, nous avons voulu faire réagir directement un équivalent de phosphite de triéthyl sur le brut après une simple filtration des sels de lutidine.

Les spectres RMN ^1H du brut réactionnel montrent l'existence de plusieurs produits formés. Les spectres RMN ^{13}C du même brut réactionnel révèlent l'existence d'un produit diphosphoré (doublet de doublet à 72.0 ppm, $J_{\text{C-P}} = 152.2, 5.9$ Hz). L'existence de ces produits provient certainement d'une transformation incomplète de l'amide en chlorure d'imidoyle induisant l'introduction d'un excès de phosphite de trialkyle. (*fig. 2.8*)

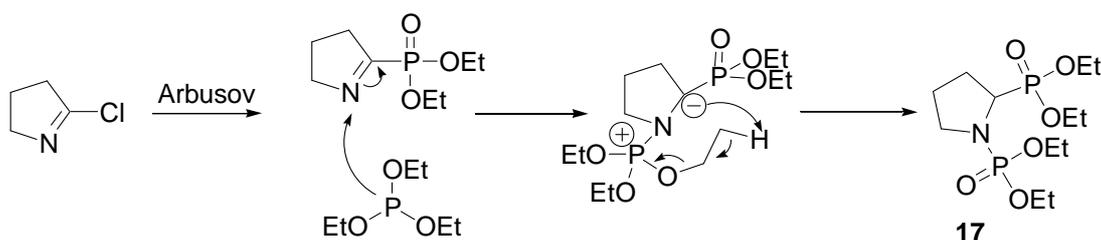


fig. 2.8 : Mécanisme possible pour la formation de produit diphosphoré

La séparation sur colonne des produits présents dans le brut n'ayant pas été possible (dégradation des produits), nous avons tout de même essayé de réaliser une réaction de Ugi en un pot par addition de méthanol ou de toluène (pour une concentration 1M), d'un équivalent (par rapport à la pyrrolidinone de départ) de cyclohexyl isonitrile et d'un équivalent d'acide acétique. Nous n'avons obtenu qu'un mélange complexe dont aucun produit d'intérêt n'a pu être tiré.

- une réaction de type aza-Wittig sur un phosphonate d'acyle¹²⁴ (*fig. 2.9*)

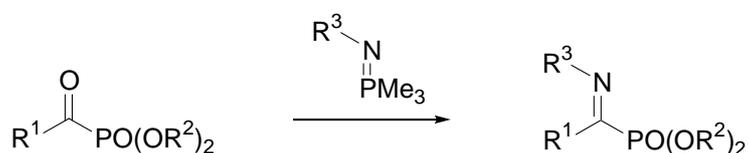


fig. 2.9 : Obtention envisagée de phosphonates d'imine par réaction d'aza-Wittig

A une solution 2M de bromure d'*homo*-allyle (1 mmol) dans le DMSO sous atmosphère inerte, 1 équivalent de NaN_3 est ajouté. Le mélange est laissé 24h sous agitation à 60°C . Du méthanol est alors ajouté pour atteindre une concentration 1M ainsi que de la

¹²⁴ Par exemple : F. Palacios, J. Vicario, A. Maliszewska, D. Aparicio, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2682-2685.

triphénylphosphine (1.2 équiv.) et le phosphonate d'acyle **II.1** (1 équiv.). Après 24h à 60°C, le *cyclo*-hexyl isonitrile (1 équiv.) et l'acide acétique (1 équiv.) sont additionnés.

A l'issue de ce protocole, nous n'avons récupéré que des produits de dégradation.

Une troisième méthode possible, que nous n'avons cependant pas testée, consisterait à oxyder un α -amino-phosphonate. (*fig.* 2.10) Celui-ci pourrait, par exemple, être obtenu directement par une réaction de Kabachnik-Fields.

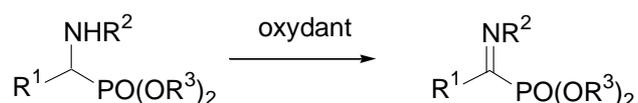


fig. 2.10 : Obtention de phosphonates d'imine par oxydation d' α -amino-phosphonate

Il est, en effet, possible d'oxyder une amine en imine et d'utiliser cette dernière dans le même pot dans une réaction de type Ugi.¹²⁵ (*fig.* 2.11)

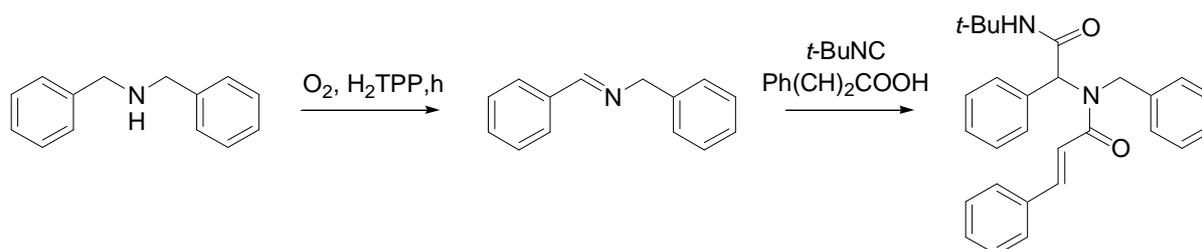


fig. 2.11: Oxydation d'une amine et réaction de Ugi

N'ayant pas réussi à former les phosphonates d'imine de départ, nous n'avons pu réaliser de réaction de type Ugi analogues aux réactions de Passerini décrites en début de chapitre.

¹²⁵ G. Jiang, J. Chen, J.-S. Huang, C.-M. Che, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4568-4571.

2.3 Obtention de phosphates

Nous avons déjà signalé les difficultés attendues si l'on souhaite obtenir les produits de Passerini décrits en *supra* par une autre voie. L'un des principaux obstacles est la maîtrise de la réaction de Pudovik et l'obtention sélective du phosphonate et non du phosphate. En effet, il existe un équilibre entre ces deux formes – on passe de l'une à l'autre par un réarrangement que nous appellerons réarrangement de phospha-Brook dans l'ensemble de ce manuscrit par analogie avec le réarrangement de Brook des groupements silanes.¹²⁶ (fig. 2.12)

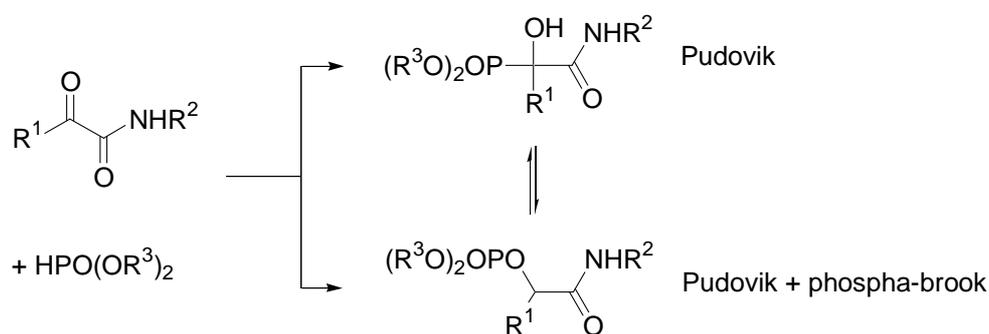


fig. 2.12 : Réaction de Pudovik et réarrangement de phospha-Brook

Dès lors, nous avons imaginé utiliser ce réarrangement de phospha-Brook pour enrichir la gamme des structures obtenues par réaction de Passerini.

2.3.0 Réarrangement de phospha-Brook

Le réarrangement de phospha-Brook fut observé pour la première fois en 1955 quasi-simultanément par deux groupes travaillant sur le même substrat, un insecticide. Le réarrangement eut lieu sur un α -hydroxy-phosphonate.¹²⁷ (fig. 2.13)

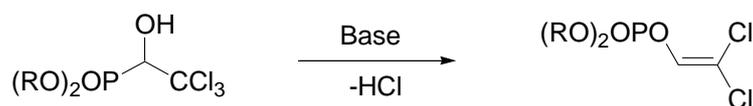


fig. 2.13 : Première observation d'un réarrangement de phospha-Brook

¹²⁶ Pour des revues sur le réarrangement de Brook des silanes : A.G. Brook, *Acc. Chem. Res.* **1974**, 7, 77-84 ; W.H. Moser, *Tetrahedron* **2001**, 57, 2065-2084

¹²⁷ W.F. Barthel, B.H. Alexander, P.A. Giang, S.A. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 2424-2427 ; W. Lorenz, A. Henglein, G. Schrader, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 2554-2556.

Le réarrangement peut aussi être promu par l'addition d'un nucléophile sur un phosphonate d'acyle. Des ions cyanures ont notamment été utilisés comme nucléophiles dans cette optique.¹²⁸ (fig. 2.14)

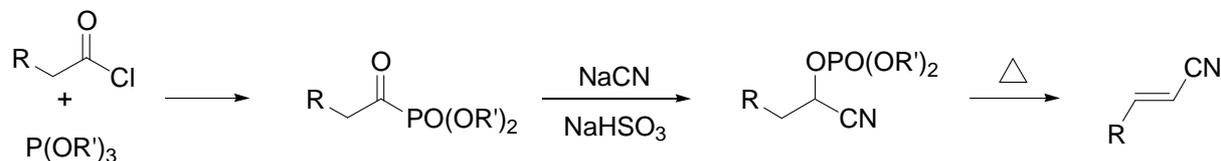


fig. 2.14 : Exemple de phospha-Brook catalysé par cyanure

Le mécanisme généralement admis fait intervenir la formation d'un anion sur l'oxygène, le déplacement du phosphore du carbone vers l'oxygène et le piégeage du carbanion, soit par un électrophile (fig. 2.15), soit grâce à une élimination.

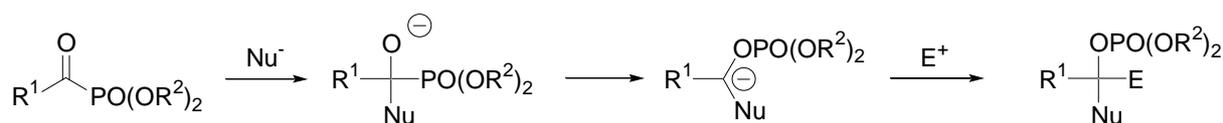


fig. 2.15: Exemple de réarrangement de phospha-Brook avec piégeage par un électrophile

L'obtention directe de phosphates lors d'une séquence réaction de Pudovik¹²⁹ / réarrangement de phospha-Brook catalysée par du DBU dans un solvant polaire a fait l'objet d'une étude précédente au laboratoire.¹³⁰ (fig. 2.16)

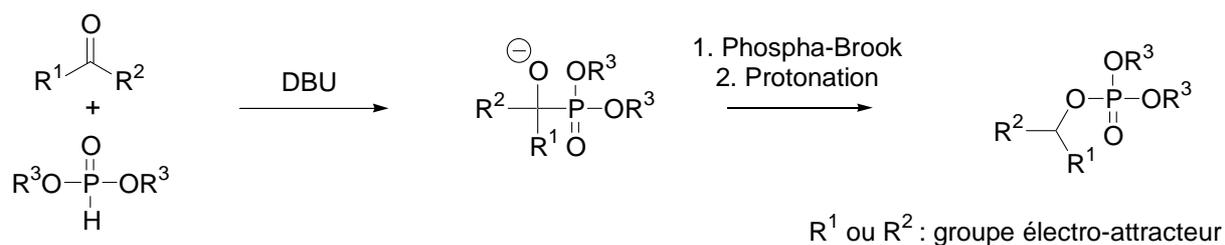


fig. 2.16 : Séquence Pudovik / phospha-Brook catalysée par du DBU

Demir a récemment formé des liaisons C-C grâce à des réarrangements de phospha-Brook catalysés par des ions cyanures. Différents électrophiles ont été utilisés : des aldéhydes¹³¹ (fig. 2.17), des cétones¹³² et des α -cyano-esters¹³³.

¹²⁸ L.A.R. Hall, C.W. Stephens, J.J. Drysdale, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1768-1769.

¹²⁹ A.N. Pudovik, I.V. Konovalova, *Synthesis* **1979**, 81-96.

¹³⁰ L. El Kaim, L. Gaultier, L. Grimaud, A. Dos Santos, *Synlett* **2005**, 2335-2336.



fig. 2.17 : Réarrangement de phospha-Brook avec piégeage du carbanion intermédiaire par un aldéhyde.

Dans le cycle catalytique (fig. 2.18), les ions cyanures s'additionnent au phosphonate d'acyle qui subit alors un réarrangement de phospha-Brook. Le carbanion formé est alors piéger par un aldéhyde. Un deuxième transfert du groupe phosphate génère la cyanhydrine qui évolue vers la cétone par élimination d'ion cyanure.

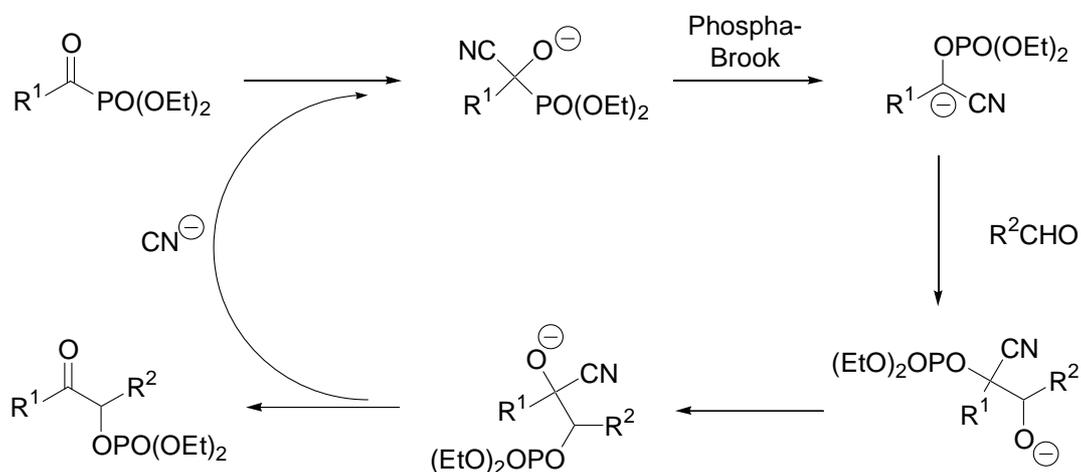


fig. 2.18 : Cycle catalytique d'un réarrangement de phospha-Brook avec piégeage par un aldéhyde.

Le même groupe a également publié l'utilisation de trifluorométhyl-triméthylsilane comme nucléophile pour former des phosphates 1-aryldifluoroéthényles grâce à un réarrangement de phospha-Brook.¹³⁴ (fig. 2.19)

¹³¹ A.S. Demir, Ö. Reis, A.Ç. Iğdir, I. Esiringü, S. Eymur, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10584-10587.

¹³² A.S. Demir, I. Esiringü, M. Göllü, Ö. Reis, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2197-2199.

¹³³ A.S. Demir, B. Reis, Ö. Reis, S. Eymür, M. Göllü, S. Tural, G. Sağlam, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7439-7442.

¹³⁴ A.S. Demir, S. Eymur, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8527-8530.

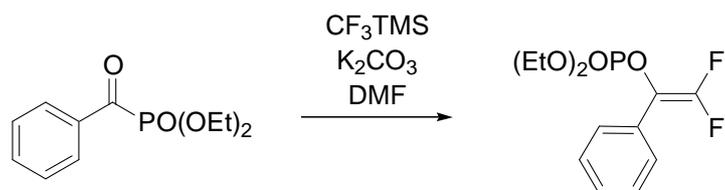


fig. 2.19 : Réarrangement de phospha-Brook promu par TMS-CF₃

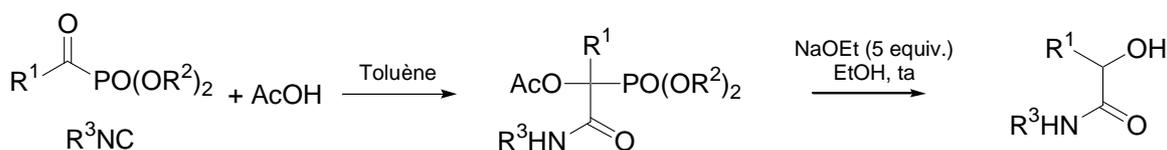
En dépit des quelques exemples présentés, le réarrangement de phospha-Brook reste largement méconnu et sous-exploité en comparaison du réarrangement de Brook des silanes.

2.3.1 Application du réarrangement de phospha-Brook aux produits de Passerini

Afin d'enrichir le potentiel des réactions de Passerini présentées dans les paragraphes précédents, nous avons ensuite cherché à induire sur les produits **II.2** à **II.15** et sur les tétrazoles **II.17** à **II.23** un réarrangement de phospha-Brook. Pour cela, nous avons cherché à générer un ion alcoolate à partir de l'atome d'oxygène situé en α du phosphonate.

Au brut réactionnel d'une réaction de Passerini avec des phosphonates d'acyle (une fois le solvant évaporé sous pression réduite) a été ajoutée une solution d'éthanolate de sodium (M) préalablement préparée par addition de cinq équivalents (par rapport au chlorure d'acyle de départ) de sodium dans de l'éthanol. Nous avons alors obtenu des α -hydroxy-amides avec des rendements globaux satisfaisants si on les rapporte aux rendements des réactions de Passerini correspondantes. (tableau 2.4)

Tableau 2.4 : Réarrangement de phospha-Brook suivi de solvolysse



Entrée	Phosphonate	Rdt (%)	α -hydroxy-amide
1		45	 II.24

2		38		II.25
3		54		II.26
4		23		II.27

Le mécanisme proposé – après réaction de Passerini – est un réarrangement de phospha-Brook suivi d'une solvolysse basique du phosphate obtenu. (*fig. 2.20*)

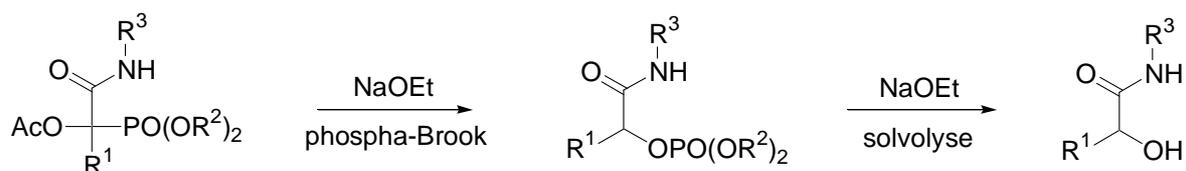


fig. 2.20 : Enchaînement réarrangement de phospha-Brook / solvolysse.

A partir d'un chlorure d'acyle, nous obtenons ainsi en un pot la formation d'un amide et une homologation de la partie alkyle du chlorure d'acyle de départ. (*fig. 2.21*)

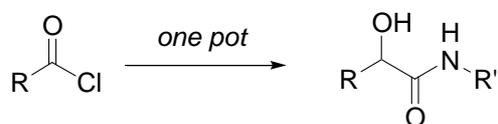


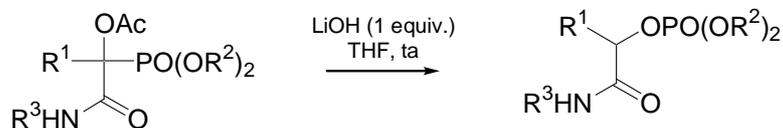
fig. 2.21 : Bilan d'une séquence Michaelis-Arbuzov / Passerini / phospha-Brook / solvolysse

Satisfaits de ces premiers résultats, nous avons ensuite cherché des conditions plus douces afin de pouvoir isoler le phosphate issu du réarrangement de phospha-Brook.

A température ambiante, un équivalent d'hydroxyde de lithium a été ajouté à une solution 0.25M de produits de Passerini dans le THF. Le solvant est évaporé sous pression

réduite, les sels résiduels sont filtrés et les produits réarrangés sont obtenus de manière quantitative.

Tableau 2.5 : Réarrangement de phospha-Brook sur les produits de Passerini



Entrée	Phosphonate	Phosphate
1	<p style="text-align: center;">II.2</p>	<p style="text-align: center;">II.28</p>
2	<p style="text-align: center;">II.5</p>	<p style="text-align: center;">II.29</p>
3	<p style="text-align: center;">II.4</p>	<p style="text-align: center;">II.30</p>
4	<p style="text-align: center;">II.15</p>	<p style="text-align: center;">II.31</p>

Le réarrangement a lieu avec la même efficacité sur les produits de Passerini aliphatiques et aromatiques.

Un mécanisme est proposé en *fig. 2.22* L'acétate est tout d'abord saponifié. L'anion intermédiaire permet la migration du groupement phosphonate de l'atome de carbone vers

l'atome d'oxygène. Le carbanion résultant est ensuite protoné par l'acide acétique formé lors de la saponification.

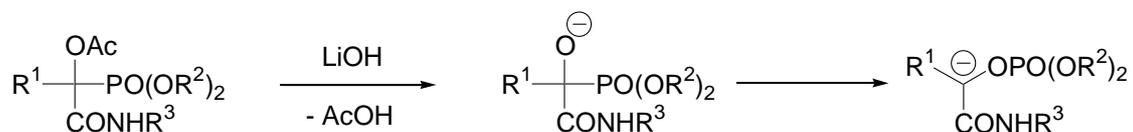


fig. 2.22 : Réarrangement de phospha-Brook sur les produits de Passerini

Une analyse rétro-synthétique rapide montre que les produits issus du réarrangement pourraient être directement obtenus par une réaction de Passerini entre un isonitrile, un aldéhyde et un acide dialkyl-phosphorique, réaction qui, à notre connaissance n'a jamais été publiée. (fig. 2.23) Au contraire, quelques réactions de Passerini et de Ugi en présence d'acide phosphorique semblent montrer que le phosphore n'est pas incorporé à la molécule finale.¹³⁵

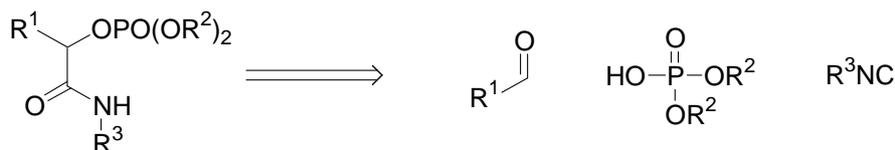


fig. 2.23 : Schéma rétro-synthétique d'une réaction de Passerini avec des acides phosphoriques

Le cas des tétrazoles est plus aisé. Par action d'une base forte (la méthode a été optimisée avec l'hydrure de sodium ou le LDA) dans le THF (0.2 M), les produits réarrangés sont obtenus directement de manière quantitative. (tableau 2.6)

¹³⁵ S.C. Pan, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3622-3625 ; J.D. Sutherland, L.B. Mullen, F.F. Buchet, *Synlett* **2008**, 2161-2163.

Tableau 2.6 : Réarrangement de phospha-Brook sur les phosphonates de tétrazoles

Entrée	Phosphonate	Phosphate
1	 II.17	 II.32
2	 II.18	 II.33
3	 II.20	 II.34

L'obtention directe des phosphates de tétrazoles en un pot par ajout d'une base au brut réactionnel de la réaction de Passerini n'a en revanche conduit qu'à des mélanges complexes dont nous n'avons pu extraire ni phosphonate ni phosphate.

2.3.2 Tentatives de piégeage de l'anion intermédiaire

Un intermédiaire carbanionique apparaît dans le mécanisme proposé pour le réarrangement de phospha-Brook (*fig. 2.22*). Nous nous sommes proposés de piéger ce carbanion, comme d'autres groupes l'ont déjà réussi (*fig. 2.18* par exemple), avec un électrophile (aldéhyde, halogénure d'alcoyle...).

Nous nous sommes tout d'abord penchés sur les produits de Passerini classique. Il est a priori exclu d'utiliser l'hydroxyde de lithium pour saponifier l'acétate, comme cela a été fait

dans les travaux présentés au paragraphe précédent. En effet, le proton de l'acide acétique formé entrerait alors en concurrence avec l'électrophile pour piéger le carbanion.

Dès lors, nous avons eu recours à du méthanolate de sodium (commercial ou préparé par nos soins) dans différents solvants aprotiques (le THF et le toluène ont été essayés) en présence d'un aldéhyde. A notre grande surprise, le seul produit que nous avons isolé en dehors du produit de Passerini de départ est une 2 hydroxy-oxazolidine. Celui-ci est formé par attaque de l'azote de l'amide sur l'acétate (*fig. 2.24*)

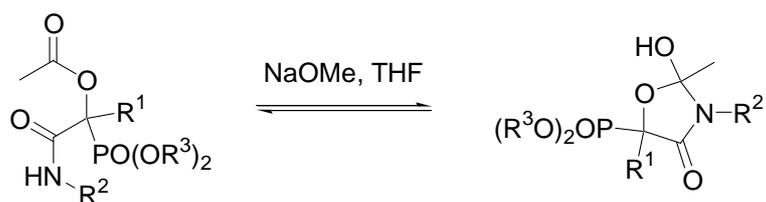


fig. 2.24 : obtention d'une 2 hydroxy-oxazolidine

Par acquis de conscience, nous avons renouvelé l'expérience sans aldéhyde ni autre électrophile et le même résultat a été obtenu.

La seule solution possible semble consister en une protection de l'azote de l'amide préalablement à toute tentative de piégeage du carbanion intermédiaire du réarrangement de phospho-Brook. Nous n'avons pas poursuivi cette voie.

Nous avons alors considéré les phosphonates de tétrazole. Hélas, que l'on utilise de l'hydrure de sodium ou du LDA, que l'électrophile soit avec un halogénure d'alkyle (iodométhane, bromure d'allyle) ou un aldéhyde (benzaldéhyde), nous n'avons obtenu que le produit réarrangé sans piégeage du carbanion et ce de manière quantitative. On peut penser que la charge est répartie sur l'ensemble du cycle azoté diminuant ainsi le caractère nucléophile du site carboné. (*fig. 2.25*)

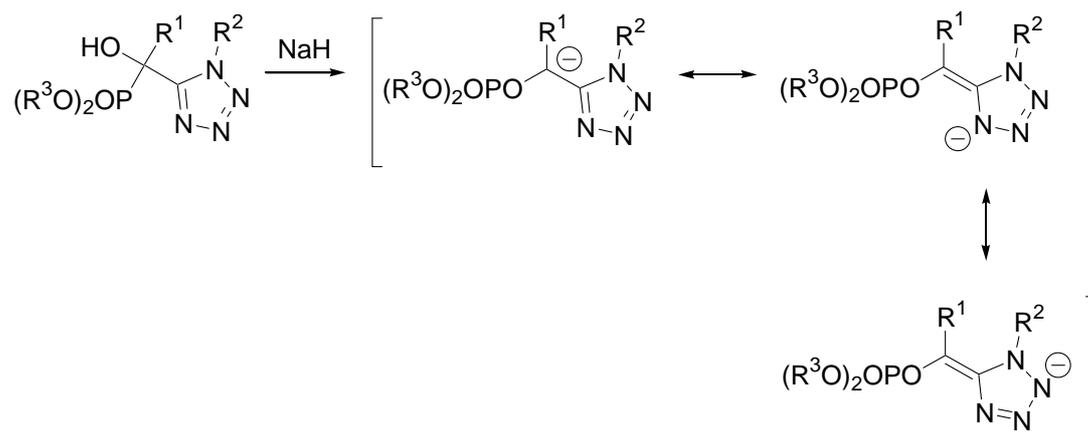


fig. 2.25 : Délocalisation de la charge électronique sur le tétrazole lors du réarrangement de phospho-Brook

2.4 Conclusion sur le chapitre

Nous avons mis au point deux nouvelles variantes de la réaction de Passerini. La première de ces variantes se différencie de la réaction originale que par l'utilisation d'un phosphonate d'acyle à la place d'une cétone ou d'un aldéhyde. La seconde de ces variantes est une combinaison de la première et d'une autre variante préexistante (avec un équivalent d'acide hydrazoïque) de la réaction de Passerini.

Le développement de ces deux variantes – ainsi que l'exemple de réaction de Passerini-Smiles sur un phosphonate d'acyle – constituent de bons exemples de la méthode SSR pour l'invention de nouvelles réactions multicomposants.

La possibilité supplémentaire d'induire de manière quantitative un réarrangement de phospho-Brook à partir des produits de Passerini montre la pertinence de la méthode et ouvre la voie à des applications utilisant le groupement phosphate ainsi formé.

Séquence Nef / Perkow pour la synthèse de cétène-imines

3.0 Introduction, cadre de l'étude, objectifs

Si l'on considère le couplage de Passerini présenté au chapitre précédent, on s'aperçoit qu'il s'agit essentiellement d'une réaction entre un chlorure d'acyle et un phosphite de trialkyle suivie d'une réaction avec un isonitrile.

Or, si l'on envisage un ordre d'addition des réactifs différent, on s'aperçoit que la réaction entre un isonitrile et un chlorure d'acyle est connue (réaction de Nef, *cf* A.2). Ne reste qu'à découvrir ce que donne la réaction entre un phosphite de trialkyle et le chlorure d'imidoyle résultant de la réaction de Nef.

Deux scénarii principaux étaient envisagés (*fig.* 3.1). Soit le phosphite de trialkyle réagirait selon une réaction de type Michaelis-Arbuzov et nous obtiendrions un α -céto-imino-phosphonate, soit il réagirait selon une réaction de type Perkow et nous obtiendrions, au moins *in situ*, un cétène-imine.

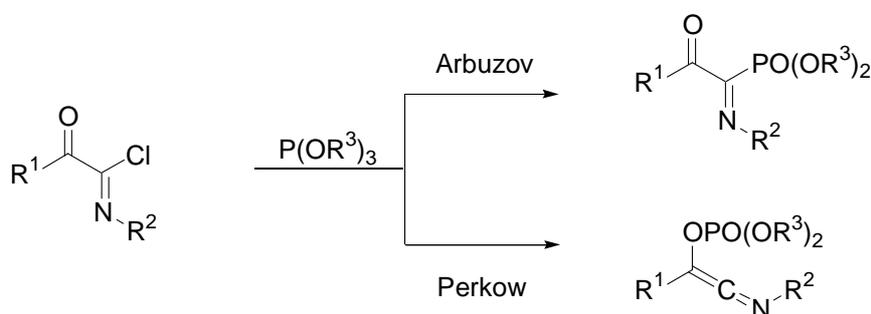


fig. 3.1 Scénarii envisagés pour la réaction d'un phosphite de trialkyle avec un adduit de Nef

Nous verrons que la réaction qui a lieu est une réaction de Perkow et qu'elle aboutit à la formation de cétène-imines relativement stables (3.1). Ceux-ci peuvent ensuite être hydrolysés pour aboutir à des produits déjà vus en chapitre 1 (3.1.3) mais aussi être impliqués dans la synthèse de produits hétérocycliques (3.2). Ainsi, des tétrazoles (3.2.1.1), des triazoles (3.2.1.2), des indolizines (3.2.2.1), des pyridines, des dihydropyridines et des dihydropyrimidines (3.2.3) ont été formés à partir de ces cétène-imines.

D'autres applications toujours en cours d'étude seront également abordées.

Les travaux décrits dans ce chapitre ont donné lieu à 3 publications.¹³⁶

¹³⁶ D. Coffinier, L. El Kaïm, L. Grimaud, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1825-1827 ; D. Coffinier, L. El Kaïm, L. Grimaud, *Synlett* **2010**, 2474-2476 ; D. Coffinier, L. El Kaïm, L. Grimaud, R.V.A. Orru, *en cours de rédaction*.

3.1 Synthèse de cétène-imines

3.1.1 Réaction de Nef

Pour un premier essai, nous avons appliqué la méthode sans solvant sous irradiation micro-ondes avec refroidissement simultané (100W, 100°C, option *power max* de l'appareil) proposée par Chen¹³⁷ pour former l'adduit de Nef à partir de chlorure de *para*-fluoro-benzoyle et d'un équivalent de *cyclo*-hexyl isonitrile en 2 à 3 minutes. Sur le brut obtenu, toujours sans solvant – afin de se mettre dans des conditions proches de celles où se déroulait la réaction de Michaelis-Arbuzov (*cf* 2.1.1) –, nous avons ajouté un équivalent de phosphite de triméthyle. Après purification par chromatographie flash, nous avons obtenu le cétène-imine **III.1**, non hydrolysé, avec un rendement de 57 %. (*fig.* 3.2)

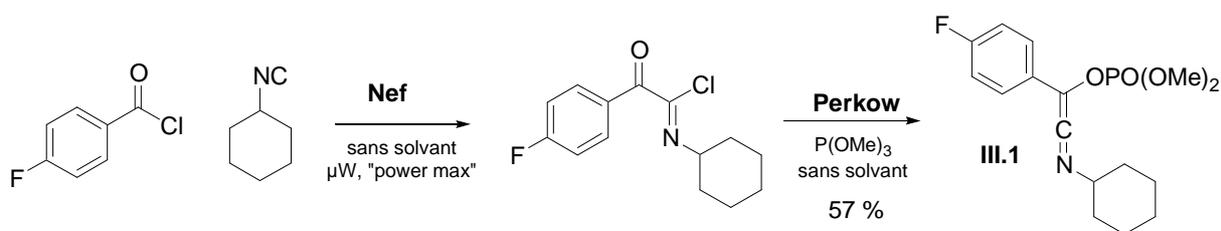


fig. 3.2 : Premier exemple de cétène-imine obtenu par la séquence Nef / Perkow

Cependant, en répétant l'opération sur cet exemple et sur d'autres chlorures d'acyle aromatiques, nous avons constaté que les résultats n'étaient absolument pas reproductibles et que les rendements variaient de manière aléatoire.

En se fiant aux spectres RMN ¹H des bruts réactionnels, nous avons identifié la réaction de Nef comme source du problème et avons cherché à l'optimiser. Nous avons commencé par conserver l'emploi des irradiations micro-ondes mais, cette fois, sans refroidissement simultané. Dans ces conditions (toujours 100°C et 100W comme température et pression programmées), la réaction est plus propre et reproductible mais, également, plus lente (30 à 60 minutes). De plus, on observe que pour maintenir la température à 100°C, l'appareillage n'a besoin en moyenne que de 5 à 7W. On est donc en droit de penser que l'effet des micro-ondes est négligeable.

Nous avons donc cherché à optimiser la réaction sans solvant par simple chauffage. Les résultats optimaux ont été obtenus à 60°C où 2 à 3 heures sont nécessaires pour la

¹³⁷ J. J. Chen, S. V. Deshpande, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8873-8876.

complétion de la réaction avec les chlorures d'acyle aromatiques tandis que pour les chlorures d'acyle aliphatiques, 10 à 15 minutes suffisent.

Le cas du chlorure d'éthyle oxalyle est à part. En effet, en mélangeant ceux-ci avec un isonitrile, on constate un échauffement immédiat du milieu réactionnel. En considérant le spectre RMN ^1H du brut réactionnel, on constate que la réaction est quantitative et quasi-instantanée.

A nouveau, comme dans le cas de la réaction de Michaelis-Arbuzov présentée au chapitre 1 et pour les mêmes raisons, cette méthode ne peut s'appliquer qu'aux chlorures d'acyle et aux isonitriles liquides dans une gamme de température raisonnable.

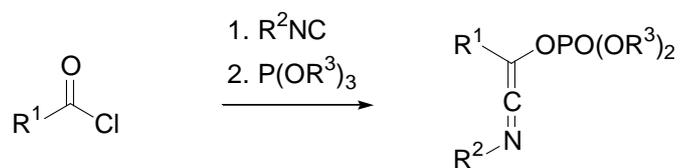
3.1.2 Réaction de Perkow – Obtention de cétène-imines

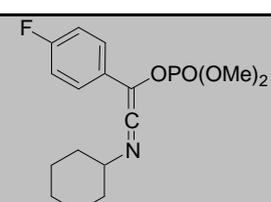
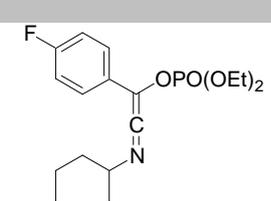
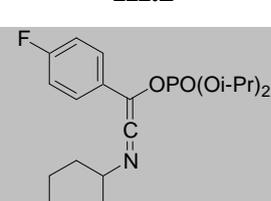
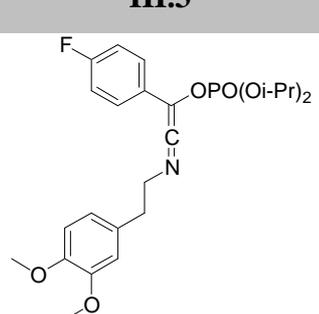
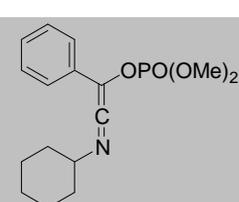
La réaction de Nef sans solvant mise au point, ne reste qu'à ajouter aux chlorures d'imidoyle obtenus un équivalent de phosphite de trialkyle pour obtenir les cétène-imines. La réaction est quasi-instantanée et on ne constate plus aucune évolution des spectres RMN ^1H des bruts réactionnels après 5 minutes.

Les cétène-imines phosphatés sont relativement stables. Il est en effet possible de les purifier par une rapide chromatographie flash sur gel de silice. De plus, à l'air libre, ils ne s'hydrolysent qu'en une dizaine de jours et peuvent être conservés plusieurs semaines au réfrigérateur.

Les résultats sont réunis dans le tableau 3.1.

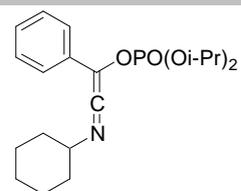
Tableau 3.1 : Synthèse de cétène-imines phosphatés par enchaînement Nef / Perkow.



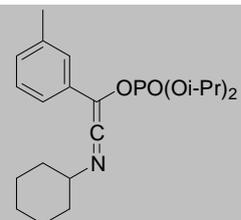
Entrée	R ¹	R ²	R ³	Rdt (%)	Produit
1	<i>p</i> -F-Ph	<i>c</i> -hex	Me	68 ^a	 <p style="text-align: center;">III.1</p>
2	<i>p</i> -F-Ph	<i>c</i> -hex	Et	59 ^a	 <p style="text-align: center;">III.2</p>
3	<i>p</i> -F-Ph	<i>c</i> -hex	<i>i</i> -Pr	75 ^a	 <p style="text-align: center;">III.3</p>
4	<i>p</i> -F-Ph	<i>h</i> -ver	<i>i</i> -Pr	62 ^a	 <p style="text-align: center;">III.4</p>
5	Ph	<i>c</i> -hex	Me	41 ^a	

III.5

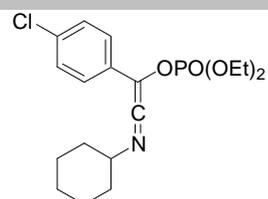
6 Ph *c*-hex *i*-Pr 64^a

**III.6**

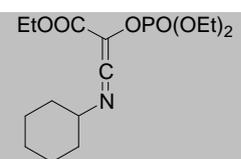
7 *m*-Tol *c*-hex *i*-Pr 59^a

**III.7**

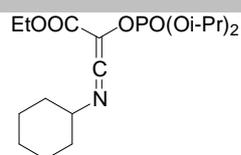
8 *p*-Cl-Ph *c*-hex Et 50^a

**III.8**

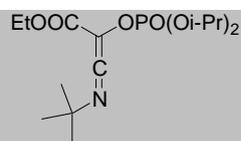
9 COOEt *c*-hex Et 65^b

**III.9**

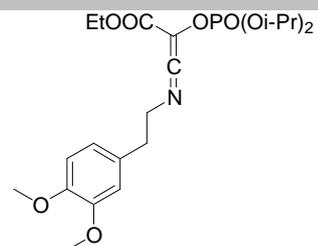
10 COOEt *c*-hex *i*-Pr 100^b

**III.10**

11 COOEt *t*-Bu *i*-Pr 100^b

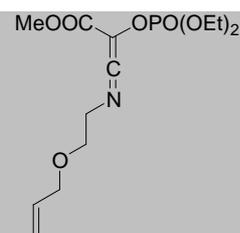
**III.11**

12 COOEt *h*-ver *i*-Pr 85^b



III.12

13 COOMe (CH₂)₂-Oall Et 54^b

**III.13**

^a conditions opératoires pour la réaction de Nef : 60°C, 2h

^b conditions opératoires pour la réaction de Nef : température ambiante, 10 minutes

Les meilleurs rendements sont obtenus avec les chlorures d'imidoyle issus de chlorures d'éthyl-oxalyle (entrées **9** à **13**), la séquence Nef-Perkow étant parfois même quantitative (entrées **10** et **11**). Les résultats avec les chlorures d'imidoyle aromatiques (entrées **1** à **8**) sont également satisfaisants.

En revanche, aucune réaction n'a lieu sur les chlorures d'imidoyle aliphatiques, même en chauffant le milieu réactionnel. Par un chauffage trop élevé, le chlorure d'imidoyle se dégrade avant que n'ait lieu la réaction de Perkow. Nous n'avons pas trouvé d'explication satisfaisante à l'inefficacité des chlorures d'imidoyle aliphatiques dans cette séquence et, à notre connaissance, aucune différence de comportement entre aliphatiques et aromatiques n'a été constatée auparavant pour d'autres réactions de type Perkow.

Le cas aliphatique mis à part, tous les chlorures d'imidoyle formés selon la méthode sans solvant précédemment décrite ont donné un cétène-imine lorsqu'ils étaient mis en présence d'un phosphite de trialkyle. Les différences de rendement entre chlorures d'imidoyle différents peuvent s'expliquer par les écarts de rendements et de « propreté » de la réaction de Nef, écarts qui n'ont pas été précisément mesurés.

Comme constatée avec les produits de Passerini (cf), on remarque une différence de rendement en fonction du phosphite utilisé selon l'ordre d'efficacité décroissante : *i*-Pr > Me > Et. A nouveau, on expliquera ces différences et cet ordre par une compétition entre gêne stérique lors de la réaction et polarité des produits.

Si l'on excepte le cas des cétène-imines complexés à un métal¹³⁸ (fig. 3.3) et celui de la réaction entre un isonitrile et un carbène N-hétérocyclique aboutissant à des cétène-imines assez spécifiques¹³⁹, il existe relativement peu de synthèses simples et efficaces de cétène-imines.

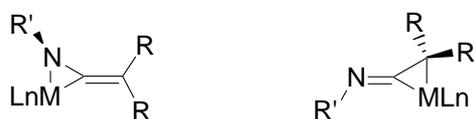


fig. 3.3 : Exemples de cétène-imines complexés à des métaux

La méthode la plus utilisée consiste à faire réagir un chlorure d'imidoyle (généralement formé à partir de l'amide correspondant, par exemple à l'aide de pentachlorure de phosphore) avec un excès de base (triéthylamine, *t*-butanoate de potassium...).¹⁴⁰ (fig. 3.4)

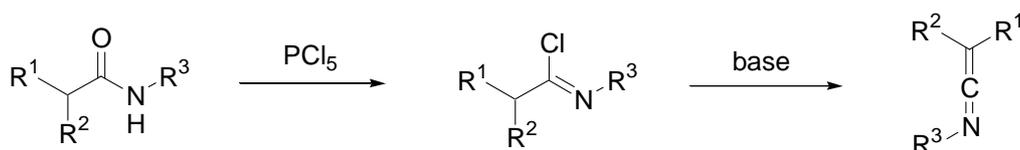


fig. 3.4 : Synthèse de cétène-imine en passant par le chlorure d'imidoyle

Une méthode relativement proche de la précédente consiste en une séquence bromation / double élimination d'acide bromhydrique sur un amide en présence de PPh₃ / Br₂ / NEt₃.¹⁴¹ (fig. 3.5)

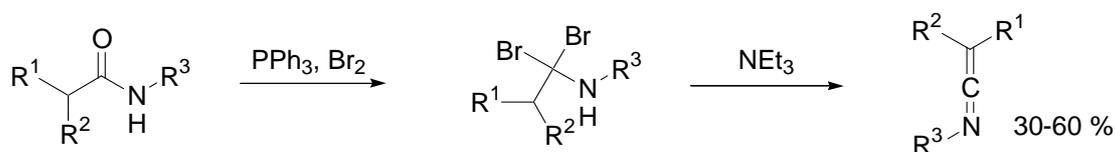


fig. 3.5 : Synthèse de cétène-imine par bromation / déhydrobromination

La réaction de phosphinimines¹⁴² ou phosphoramidates¹⁴³ sur des cétènes a également été proposée pour la formation de cétène-imines. (fig. 3.6)

¹³⁸ Pour une revue sur les complexes de cétène-imines : R. Aumann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1456-1467.

¹³⁹ Voir par exemple : T. W. Hudnall, E.J. Moorhead, D.G. Gusev, C.W. Bielawski, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2763-2766 et les références citées.

¹⁴⁰ C.L. Stevens, J.C. French, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4398-4402.

¹⁴¹ L.F. Clarke, A.F. Hegarty, P. O'Neill, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 362-366.

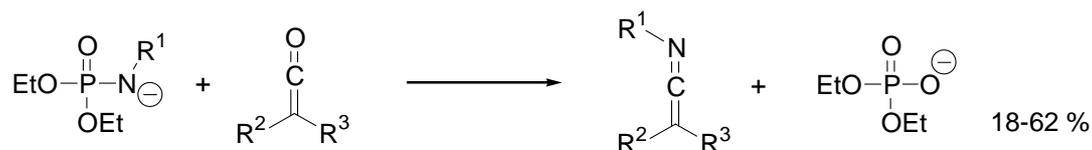


fig. : Utilisation de phosphorimidates pour la formation de cétène-imines

Enfin, une tentative de formation de cétène-imines par N-alkylation de nitrile s'est révélée peu efficace.¹⁴⁴ (fig. 3.7)

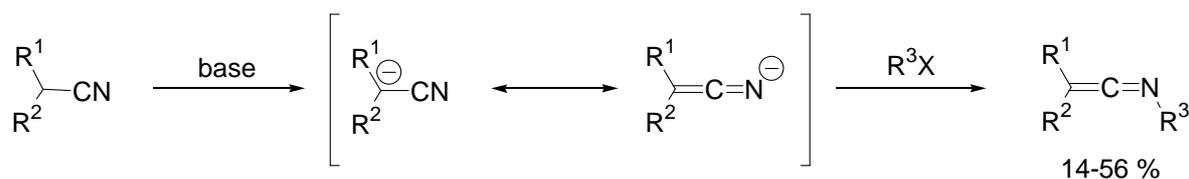


fig. 3.7 : Synthèse de cétène-imines par alkylation de nitrile

Toutes ces méthodes manquent de généralité, d'efficacité et engendrent des produits secondaires (des sels notamment) par toujours évidents à séparer.

3.1.3 Hydrolyse des cétène-imines

Par addition directe de TFA sur le brut réactionnel du cétène-imine **III.12**, ce dernier est hydrolysé en 20 minutes pour former l' α -amido-phosphate **III.14** avec un très bon rendement (69% alors que le cétène-imine non hydrolysé est obtenu avec un rendement de 85%). (fig. 3.8)

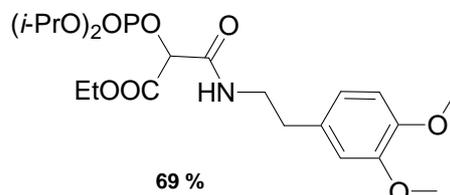


fig. 3.8 : α -amido-phosphate **III.14** synthétisé par hydrolyse du cétène-imine **III.12**

¹⁴² H. Staudinger, E. Hauser, *Helv. Chim. Acta.* **1921**, 4, 887.

¹⁴³ W.S. Wadsworth Jr., W.D. Emmons, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 2816-2820.

¹⁴⁴ M.S. Newman, T. Fukunaga, T. Miwa, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 873-875.

L'hydrolyse des cétène-imines par un acide carboxylique aboutit à la formation des α -amido-phosphates de même type que ceux obtenus par la séquence Michaelis-Arbuzov / Passerini / phospha-Brook. (cf 2.3) (fig. 3.9)

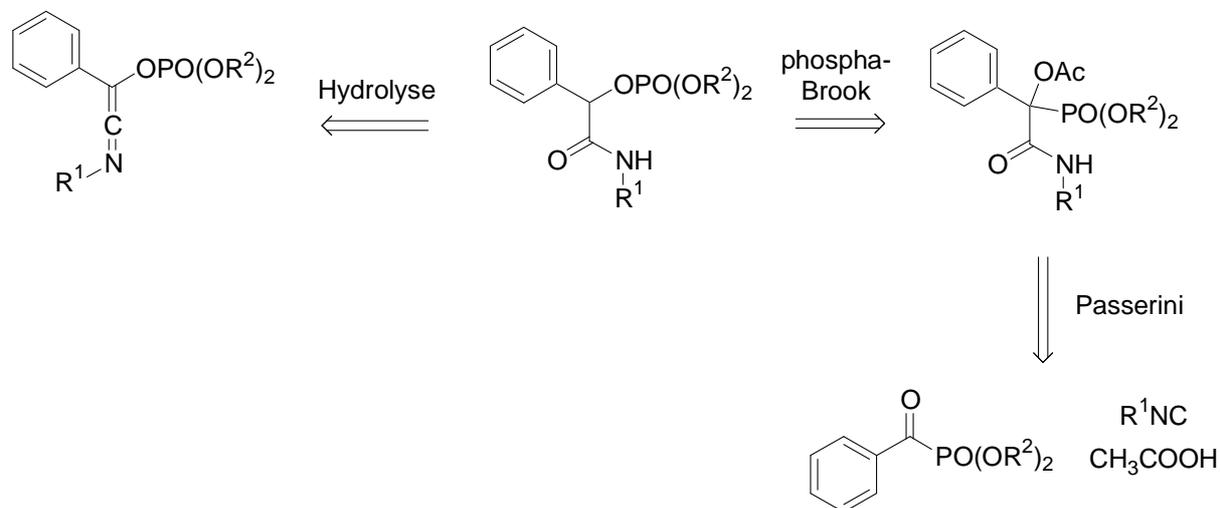


fig. 3.9 : Rétro-synthèses possibles pour l'obtention d'amide α -phosphatés

On apportera un bémol à l'assertion précédente en remarquant que l'alternative ne se pose que dans le cas de chlorures d'acyle aromatiques. En effet, aucun cétène-imine aliphatique n'a été formé tout comme aucun produit de Passerini n'a été réalisé à partir du chlorure d'éthyl oxalyl.

3.2 Applications en synthèse hétérocyclique

3.2.0 Réactivité des cétène-imines

A priori, la réactivité des cétène-imines présentés ci-dessus peut être schématisée par l'existence d'un centre électrophile, le carbone central, et d'un centre nucléophile, l'atome d'azote (fig. 3.10). En revanche, nous excluons de cette étude le comportement des cétène-imines vis-à-vis de radicaux qui n'a pas été éprouvé.

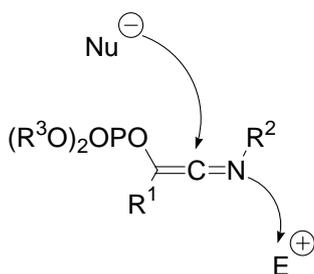


fig. 3.10 : Caractère électrophile et nucléophile des cétène-imines.

Les travaux présentés ci-après semblent indiquer que le caractère électrophile de ces cétène-imines est plus marqué que leur caractère nucléophile.

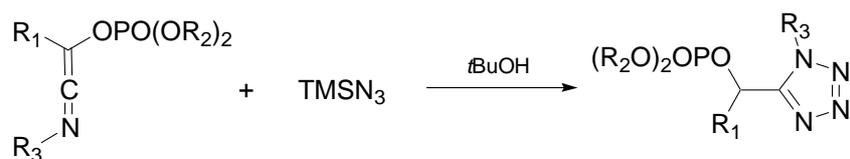
3.2.1 Formation d'hétérocycles par réaction sur la liaison C=N

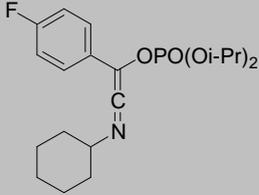
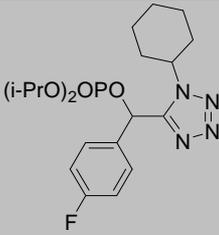
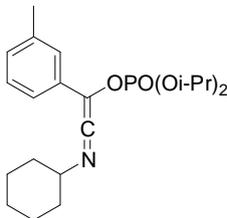
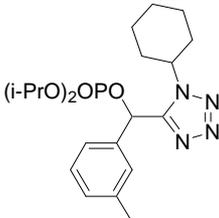
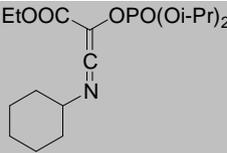
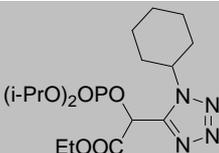
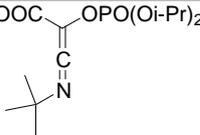
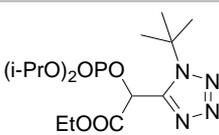
3.2.1.1 Synthèse de tétrazoles

L'efficacité de l'hydrolyse des cétène-imines pour la synthèse d'amides α -phosphatés (*cf*) nous incite à tester le comportement de ceux-là vis-à-vis d'autres espèces acides. Nous avons choisi de les faire réagir avec de l'acide hydrazoïque (qui sera formé *in situ* par réaction entre le $TMSN_3$ et le *tert*-butanol, utilisé comme solvant) pour former des tétrazoles.

Par addition d'un équivalent d'azoture de triméthyl-silyl sur les cétène-imines dans le *tert*-butanol (0.3 M, à température ambiante), les tétrazoles correspondants sont obtenus en une nuit avec de bons ou de très bons rendements. Les résultats sont compilés dans le tableau 3.2.

Tableau 3.2 : Synthèse de tétrazoles phosphatés à partir de cétène-imines



Entrée	Cétène-Imine	Rdt (%) ^a	Produit
1	 <p style="text-align: center;">III.3</p>	75	 <p style="text-align: center;">III.15</p>
2	 <p style="text-align: center;">III.7</p>	61	 <p style="text-align: center;">III.16</p>
3	 <p style="text-align: center;">III.10</p>	73	 <p style="text-align: center;">III.17</p>
4	 <p style="text-align: center;">III.11</p>	55	 <p style="text-align: center;">III.18</p>

^a Conditions opératoires :

On ne remarque pas de différence notable entre le comportement des cétène-imines aromatiques et celui des cétène-imines portant un ester.

En présence de *tert*-butanol, de l'acide hydrazoïque est formé à partir d'azoture de triméthylsilyl. Dès lors, un mécanisme envisageable est une addition nucléophile de l'acide sur le cétène-imine suivie d'une électro-cyclisation sur la partie imine. Une explication possible à l'absence de produits issus d'une réaction sur la liaison C=C est la non-aromaticité

de ces derniers. La relative facilité avec laquelle les hétérocycles azotés s'ouvrent (il y aurait 3 azotes dans un cycle à 5 chaînons) autorise à penser que cette électro-cyclisation est réversible. (fig. 3.11)

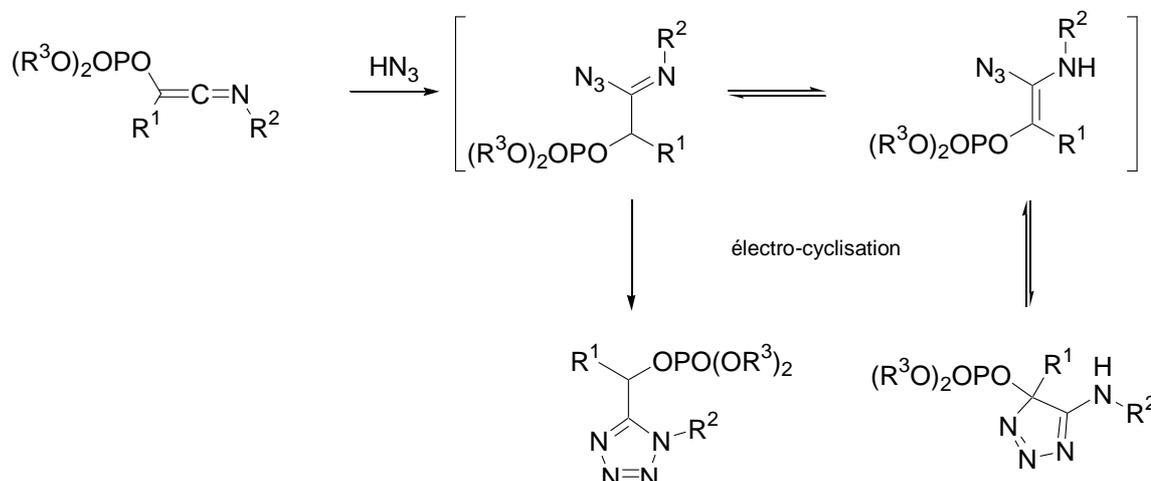


fig. 3.11 : Mécanisme pour la synthèse de tétrazoles à partir de cétène-imines

Remarque à rapprocher de celle faite au sujet de l'hydrolyse des cétène-imines, les tétrazoles phosphatés sont de même type que ceux obtenus par la séquence Michaelis-Arbuzov / Passerini avec un azoture / phospha-Brook. Cette première voie ne donnait cependant que des tétrazoles aliphatiques. Cette seconde voie, elle, ne peut produire que des tétrazoles aromatiques ou appauvris par un groupement ester. Les deux voies sont donc parfaitement complémentaires l'une de l'autre. (fig. 3.12)

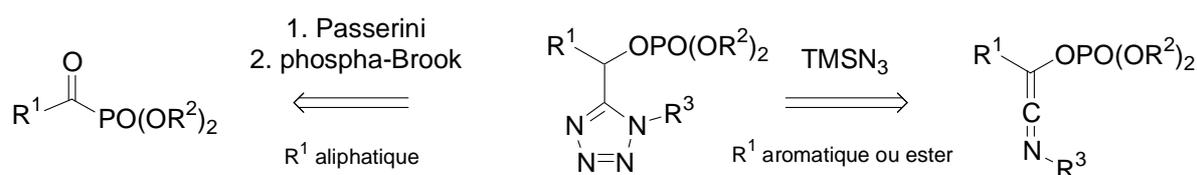


fig. 3.12 : rétrosynthèse pour les tétrazoles phosphatés en α

La méthode utilisée ci-dessus consistant à faire cycliser un composé insaturé avec un azoture est assez classique pour l'obtention de tétrazoles.¹⁴⁵ Les composés insaturés les plus fréquemment utilisés sont les chlorures d'imidoyle¹⁴⁶ (fig. 3.13) – éventuellement formés *in*

¹⁴⁵ Pour une revue sur la formation des tétrazoles : S.J. Wittenberger, *Org. Prep. Proc. Int.* **1994**, 26, 499-531.

¹⁴⁶ K.L. Yu, R.L. Johnson, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2051-2059 ; T.V. Artamonova, A.B. Zhivich, M. Yu, Dubinskii, G.I. Koldobskii, *Synthesis* **1996**, 1428-1430.

situ à partir de l'amide correspondant ou par une réaction de Nef (cf) – et les nitriles¹⁴⁷ (fig. 3.14).

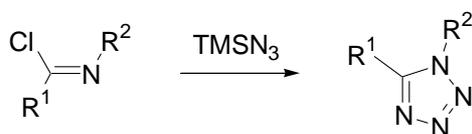


fig. 3.13 : Obtention de tétrazoles à partir de chlorures d'imidoyle

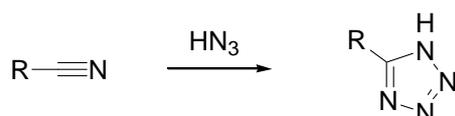


fig. 3.14 : Obtention de tétrazoles à partir de nitriles

L'addition d'un excès d'acide hydrazoïque sur un isonitrile permet également d'obtenir un tétrazole.¹⁴⁸ L'acide hydrazoïque peut être remplacé efficacement par un azoture de triméthyl-silyl en présence d'une quantité catalytique d'acide chlorhydrique.¹⁴⁹ (fig. 3.15)

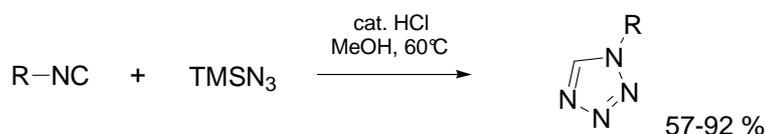


fig. 3.15 : Cycloaddition d'azoture de triméthyl-silyl sur un isonitrile pour la formation de tétrazole

Des versions multicomposant de ces synthèses ont été développées. Par exemple, la réaction entre un alcène, un nitrile, du N-bromo succinimide et de l'azoture de triméthylsilyl catalysée par du triflate de zinc permet d'obtenir rapidement et de manière relativement douce des tétrazoles 1,5-disubstitués.¹⁵⁰ (fig. 3.16)

¹⁴⁷

¹⁴⁸ F.G. Fallon, R.M. Herbst, *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 933-936 ; D.M. Zimmerman, R.A. Olofson, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 58, 5081-5084.

¹⁴⁹ T. Jin, S. Kamijo, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9435-9437.

¹⁵⁰ S. Hajra, D. Sinha, M. Bhowmick, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1852-1855.

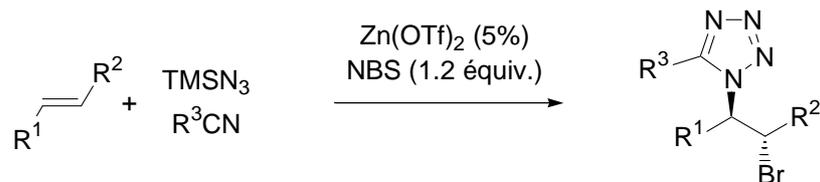


fig. 3.16 : Formation de tétrazoles catalysée par des sels de zinc

Une méthode proche de celle ayant un chlorure d'imidoylé comme intermédiaire consiste en l'action directe d'un mélange TMSN₃/ PPh₃ / DEAD¹⁵¹ ou DIAD¹⁵² sur l'amide ou le thioamide correspondant. (fig. 3.17)

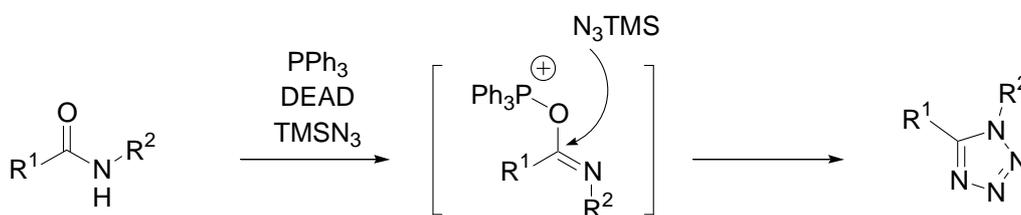


fig. : Obtention de tétrazoles avec de la triphénylphosphine

A partir d'un chlorure d'imidoylé, des tétrazoles peuvent également être préparés par hydrazinolyse suivie de nitrosation.¹⁵³ (fig. 3.18)

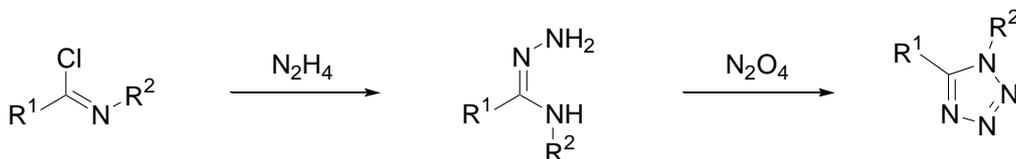


fig. 3.18 : Nitrosation d'une hydrazine pour la synthèse de tétrazoles

L'existence de ces différentes méthodes de synthèse est précieuse à la recherche pharmaceutique étant donnée l'importance croissante qu'y prend cet hétérocycle alors même qu'il n'existe *a priori* pas à l'état naturel.¹⁵⁴

Plus particulièrement, les tétrazoles 1,5-disubstitués sont principalement utilisés comme des analogues d'esters ou d'amides, notamment dans des peptides.¹⁵⁵

¹⁵¹ J.V. Duncia, M.E. Pierce, J.B. Santella III, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2395-2400 ; C.M. Athanassopoulos, T. Garnelis, D. Vahliotis, D. Papaioannou, *Org. Lett.* **2005**, 7, 561-564.

¹⁵² G.M. Schroeder, S. Marshall, H. Wan, A.V. Purandare, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1404-1406.

¹⁵³ J.V. Duncia, M.E. Pierce, J.B. Santella III, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2395-2400.

¹⁵⁴ Pour des revues sur l'activité biologique des tétrazoles : A.J. Zych, R.J. Herr, *PharmaChem* **2007**, 6, 21-24 ; L.V. Myznikov, A. Hrabalek, G.I. Koldobskii, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, 43, 1-9.

De plus, les tétrazoles 1,5-disubstitués peuvent être des intermédiaires intéressants vers les tétrazoles 1-*H*-5-substitués (tautomères des tétrazoles 2-*H*-5-substitués) – utilisés comme analogues des acides carboxyliques correspondants¹⁵⁶ - par clivage d'un groupement fonctionnel idoine sur le cycle azoté.

A ce titre, on citera l'utilisation d'un isonitrile convertible¹⁵⁷ dans une réaction de Ugi avec l'azoture de triméthylsilyl pour l'obtention rapide d'analogues d'acides α -aminés.¹⁵⁸ (fig. 3.19)

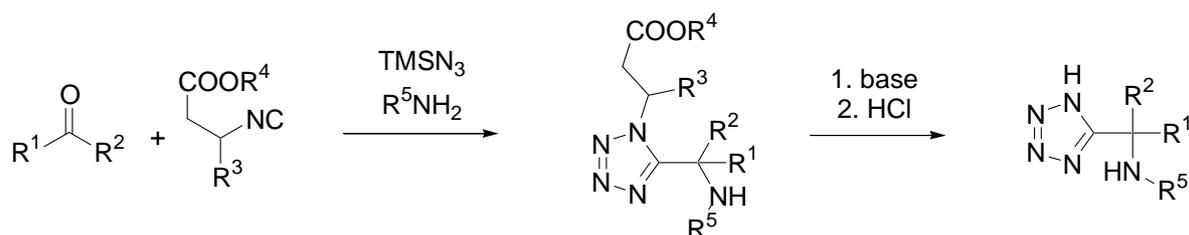


fig. 3.19 : Synthèse de tétrazole 1-*H*-5-substitués par une réaction de Ugi avec un isonitrile convertible

3.2.1.2 Synthèse de triazoles

a – 1,2,3-triazoles

Bien que la réaction soit de nature fort différente (*cf infra* pour le mécanisme), les mêmes conditions opératoires que celles utilisées pour la synthèse de tétrazoles – en remplaçant simplement l'azoture de triméthyl-silyl par du triméthyl-silyl diazométhane – permet d'obtenir des 1,2,3-triazoles avec une efficacité comparable. Les résultats sont réunis dans le tableau 3.3.

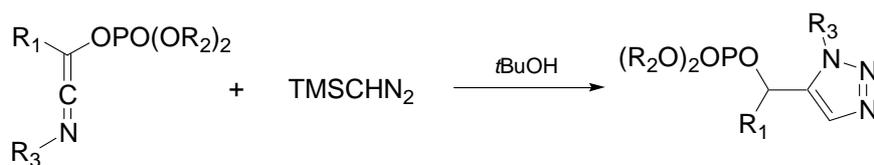
¹⁵⁵ K.-L. Yu, R.L. Johnson, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2051-2059 ; J. Zabrocki, G.D. Smith, J.B. Dunbar Jr., H. Iijima, G.R. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5875-5880 ; J. Zabrocki, J.B. Dunbar Jr., K.W. Marshall, M.V. Toth, G.R. Marshall, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 202-209.

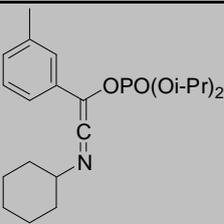
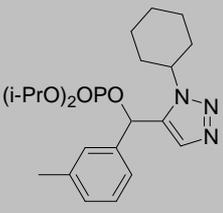
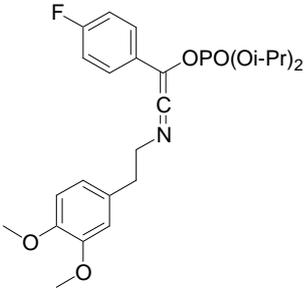
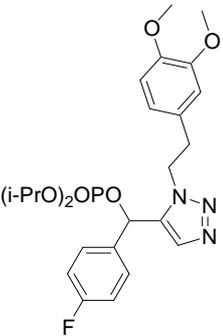
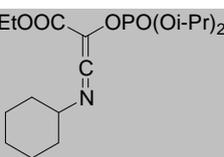
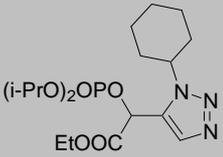
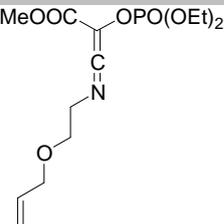
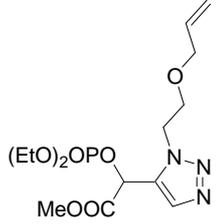
¹⁵⁶ Pour une revue sur les tétrazoles 1-*H*-5-substitués en tant qu'isostères d'acides carboxyliques : R.J. Herr, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3379-3393.

¹⁵⁷ C.Y.K. Tan, D.F. Weaver, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7449-7461.

¹⁵⁸ J. Mayer, M. Umkehrer, C. Kalinski, G. Ross, J. Kolb, C. Burdack, W. Hiller, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7393-7396.

Tableau 3.3 : Synthèse de 1,2,3-triazoles phosphatés à partir de cétène-imines



Entrée	Cétène-Imine	Rdt (%)	Produit
1	 <p style="text-align: center;">III.7</p>	52	 <p style="text-align: center;">III.19</p>
2	 <p style="text-align: center;">III.4</p>	50	 <p style="text-align: center;">III.20</p>
3	 <p style="text-align: center;">III.10</p>	79	 <p style="text-align: center;">III.21</p>
4	 <p style="text-align: center;">III.13</p>	57	 <p style="text-align: center;">III.22</p>

Le mécanisme le plus probable pour l'obtention des 1,2,3-triazoles est une cycloaddition [3+2] du diazométhane sur la liaison C=N du cétène-imine suivie d'une solvolysse (par le *tert*-butanol) de la liaison C-Si. (fig. 3.20)

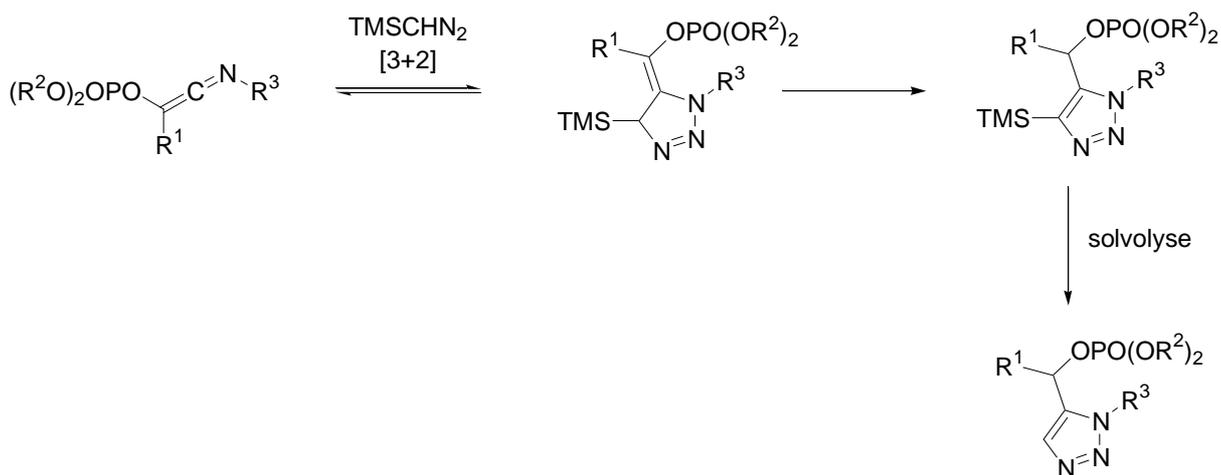


fig. 3.20 : Cyclo-addition [3+2] du diazométhane sur un cétène-imine

Un autre mécanisme envisageable est une attaque nucléophile du diazométhane sur le carbone central du cétène-imine suivie d'une électro-cyclisation. (fig. 3.21).

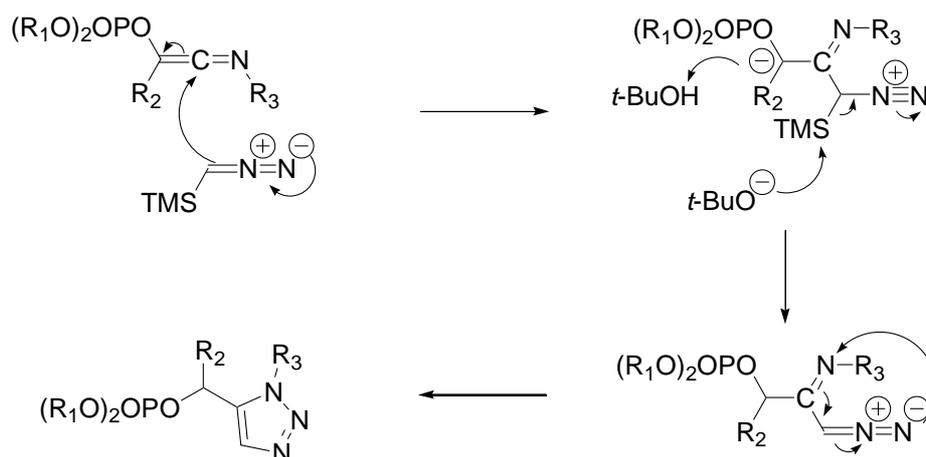


fig. 3.21 : Mécanisme pour la synthèse de 1,2,3-triazoles à partir de cétène-imines

Comme dans le cas des tétrazoles, la non-aromaticité des éventuels produits de réaction sur la liaison C=C du cétène-imine est une explication raisonnable à l'obtention exclusive de triazoles.

Cette méthode de synthèse de triazoles à partir de cétène-imines et de diazométhane, bien que peu utilisée, n'est pas inédite. Cependant, dans les références que nous avons trouvées, du butyl-lithium était utilisé pour déprotoner le composé diazoïque et le triazole obtenu comportait donc un groupement triméthylsilyl en position 4.¹⁵⁹ (fig. 3.22) Le

¹⁵⁹ Ayoma, Tyohiko, Katsuta, Sachiko, Shioiri, Takayuki, *Heterocycles* **1989**, 28, 133-136.

mécanisme proposé est une déprotonation du diazométhane, une addition nucléophile sur le cétène-imine suivie d'une électro-cyclisation.

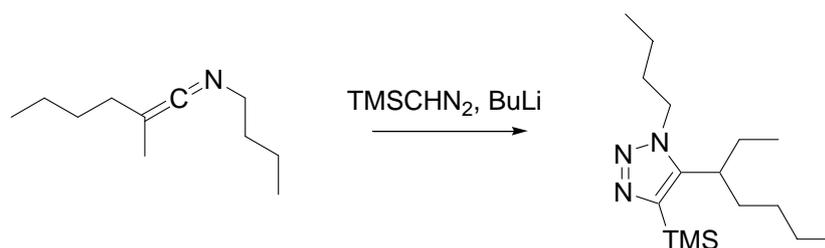


fig. 3.22 : Synthèse de 1,2,3-triazoles avec un cétène-imine en présence de BuLi

La voie la plus classique de formation des 1,2,3-triazoles consiste en la cycloaddition [3+2] d'un azide sur un alcyne. On obtient alors un mélange de deux isomères, le triazole 1,4-disubstitué et le triazole 1,5-disubstitué. (fig. 3.23) Différentes méthodes ont été utilisées pour contrôler la régiosélectivité. Aujourd'hui, la méthode la plus populaire passe par une catalyse par des sels de cuivre.¹⁶⁰

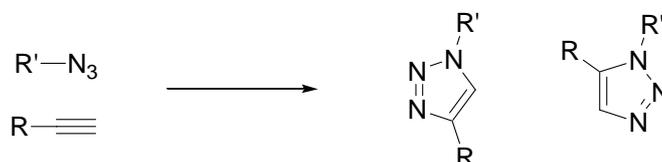


fig. 3.23 : Addition d'azoture sur un alcyne pour la formation de 1,2,3-triazoles

b – 1,2,4 triazoles

En collaboration avec Simon Wagschal, lui-même doctorant au laboratoire de l'ENSTA, nous avons tenté d'appliquer aux cétène-imes phosphatés la méthode de synthèse de 1,2,4-triazoles qu'il a décrite sur les adduits de Nef.¹⁶¹ Sur un chlorure d'imidoyle, en présence de chlorure de zinc, un équivalent de tétrazole 2-H-5-substitué est ajouté. Une réaction de type Huisgen¹⁶² a lieu : après substitution nucléophile du chlore par le tétrazole,

¹⁶⁰ Quelques exemples : V.V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin, K.B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599 ; G.O. Jones, K.N. Houk, *J. Comb. Chem.* **2008**, *73*, 1333-1342 ; B. Chattopadhyay, C.I. Rivera Vera, S. Chuprakov, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2166-2169.

¹⁶¹ L. El Kaïm, L. Grimaud, S. Wagschal, *Synlett* **2009**, *8*, 1315-1317.

¹⁶² R. Huisgen, J. Sauer, H.J. Sturm, *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 272 ; R. Huisgen, J. Sauer, M. Seidel, *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 2885 ; R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 947-973 ; G.V. Boyd, J. Cobb, P.F. Lindley, J.C. Mitchell, G.A. Nicolaou, *J. Chem. Soc.* **1987**, 99.

un réarrangement a lieu sur la partie imine avec expulsion d'une molécule d'azote pour former un 1,2,4-triazole. (fig.)

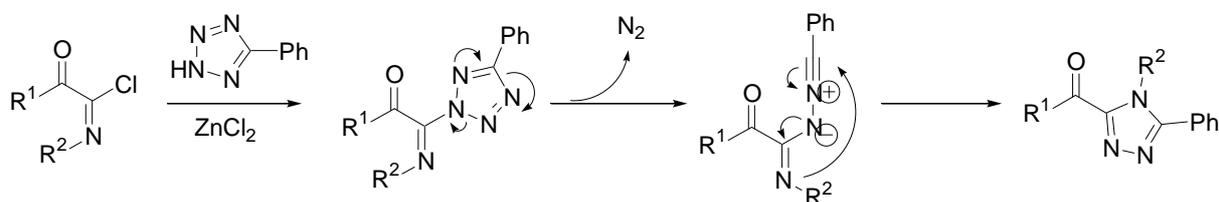


fig. 3.24 : Synthèse de 1,2,4-triazoles par séquence Nef-Huisgen

Nous pensons qu'un mécanisme similaire – addition nucléophile du tétrazole sur le cétène-imine suivie d'un réarrangement de Huisgen – était envisageable sur les cétène-imes phosphatés pour l'obtention de 1,2,4-triazole phosphatés. (fig.)

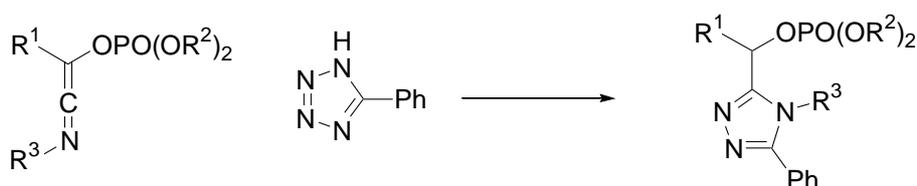


fig. 3.25 : Synthèse envisagée de 1,2,4-triazoles phosphatés

Nos premiers essais eurent lieu sur les cétène-imes **III.3** et **III.10** avec un léger excès de phényl-tétrazole en absence de catalyseur, dans le toluène à une concentration 0.5 M et à différentes températures jusqu'au reflux. Aucun produit n'a été observé.

L'ajout de chlorure de zinc (10-20%) a permis la formation d'un produit majoritaire qui n'a pas été identifié mais qui n'est certainement pas le 1,2,4-triazole espéré (il semble qu'il y ait deux groupements phényles dans ce produit).

2.2.1.3 Autres essais d'activation de la partie imine

Dans tous les exemples présentés auparavant, des protons – qu'ils proviennent d'un acide ou du solvant – étaient disponibles dans le milieu et permettaient d'activer le cétène-imine. Nous avons cherché d'autres voies d'activation de la liaison C=N pour la synthèse d'hétérocycles azotés et nous avons additionné au milieu réactionnel des électrophiles qui pourraient être captés par le doublet non liant de l'azote.

Nous envisagions notamment de réaliser des réactions de type Pictet-Spengler. (*fig.* 3.26)

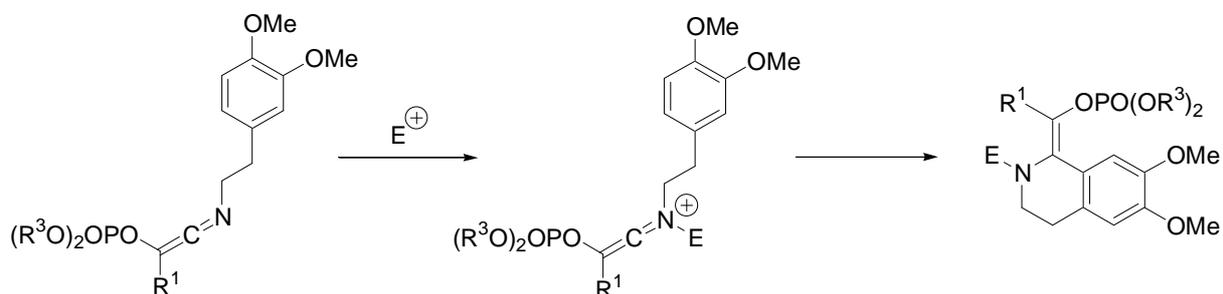


fig. 3.26 : Réactions de Pictet-Spengler envisagées à partir des cétène-imines **III.4** ou **III.12**

L'addition à une solution de **III.4** ou de **III.12** le toluène (0.2 M) d'un acide de Lewis ($\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$, ZnCl_2 , 0.2 ou 1 equiv.) ou d'un halogénure d'alkyle (iodure de méthyle ou bromure d'allyle, 1.2 equiv.) à température ambiante ou à 80°C ne nous a pas permis de récupérer d'autres produits que le cétène-imine de départ partiellement ou totalement hydrolysé.

Une autre idée envisagée était de former (en présence d'une base) des dipôles 1-3, par exemple avec un α -bromo-ester, pouvant ensuite réagir sur des composés insaturés. (*fig.* 3.27)

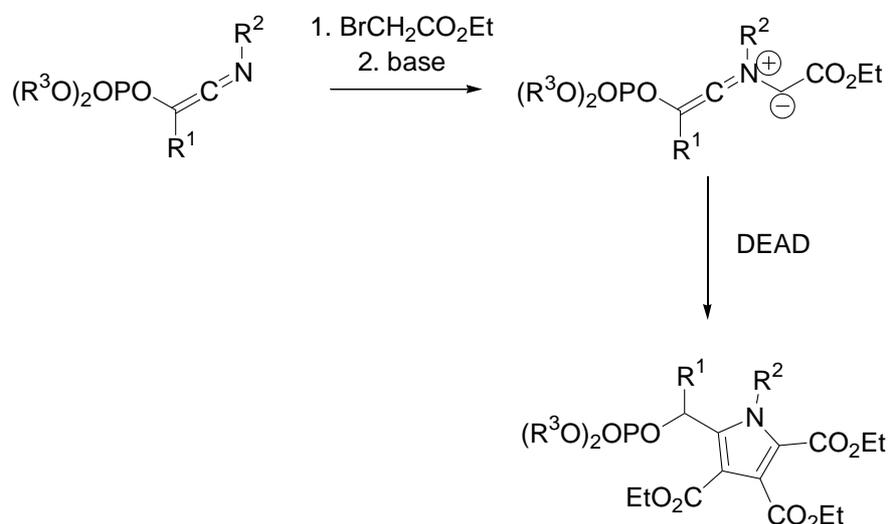


fig. 3.27 : Exemple de formation de dipôles 1-3 envisagée à partir de cétène-imines

Là encore, l'addition d'un équivalent d' α -bromo-ester à une solution (0.5 M) du cétène-imine **III.1** ou **III.10** n'a pas permis de former le dipôle souhaité. A cause de la trop

faible électrophilie du bromo-ester (ou de la très faible nucléophilie du cétène-imine), nous n'avons pu isoler que les produits de départ et des produits d'hydrolyse.

3.2.2 Synthèse d'hétérocycles par réaction sur la liaison C=C

3.2.2.1 Synthèse d'indolizines.

Les indolizines - et leurs dérivés non aromatiques indolizidines - sont des alcaloïdes d'intérêt pharmaceutique.

Citons, parmi les indolizines, la fantofarone SR 33557 (*fig. 3.28*) qui est un bloqueur de canaux calciques particulièrement sélectif.¹⁶³

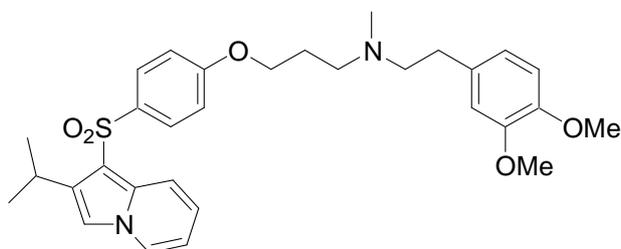


fig. 3.28 : Fantofarone SR 33557

Une série d'indolizines portant des substituants sur le cycle à 5 chaînons (*fig. 3.29*) a été étudiée pour leur capacité anti-oxydante, présentant notamment une action sur la 1,5-lipoxygénase, impliquée dans le développement de l'athérosclérose et dans des cas de cancer de la prostate.¹⁶⁴

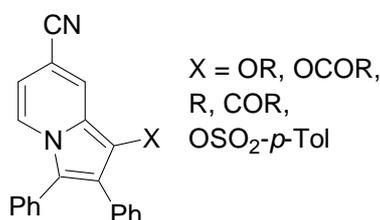


fig. 3.29 : Indolizines présentant une activité anti-oxydante

¹⁶³ J. Gubin, J. Luccheti, J. Mahaux, D. Nisato, G. Rosseels, M. Clinet, P. Polster, P. Chatelain, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 981.

¹⁶⁴ A.I. Nasir, L.L. Gundersen, F. Rise, O. Antonsen, T. Kristensen, B. Langhelle, A. Bast, I. Custers, G.R.M.M. Haenen, H. Wikström, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 8, 1829. L.L. Gundersen, K.E. Malterud, A.H. Negussie, F. Rise, S. Teklu, O.B. Ostby, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 5409.

Parmi les indolizidines, citons à titre d'exemple la swainsonine, produit naturel extrait de plusieurs angiospermes et champignons, actuellement testée cliniquement comme anti-cancéreux ou encore la castanospermine, qui présente une activité anti-virale, notamment anti-HIV. (fig. 3.30)

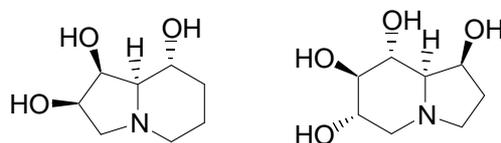


fig. 3.30 : Structures de la swainsonine et de la castanospermine

Ces quelques exemples choisis parmi d'autres illustrent l'importance de ces structures et expliquent le développement de méthodes de préparation aussi nombreuses que variées¹⁶⁵ sur lesquelles nous ne nous étendrons pas davantage : synthèses de Scholtz¹⁶⁶, de Tschitschibabin¹⁶⁷, réactions multicomposants¹⁶⁸, cyclisations de cycles azotés portant un substituant alcyne¹⁶⁹... pour nous concentrer uniquement sur les cycloadditions [3+2].

Boekelheide, en 1961, est le premier à utiliser une cycloaddition 1,3-dipolaire pour la formation d'indolizines¹⁷⁰ en faisant réagir du DMAD sur un sel de pyridinium en présence d'une base dans des conditions de déshydrogénation. (fig. 3.31)

On remarquera, en effet, qu'une étape finale d'aromatisation est nécessaire puisque la cycloaddition seule aboutit à des intermédiaires instables. Cette oxydation peut être spontanée ou nécessiter l'ajout d'oxydants.¹⁷¹

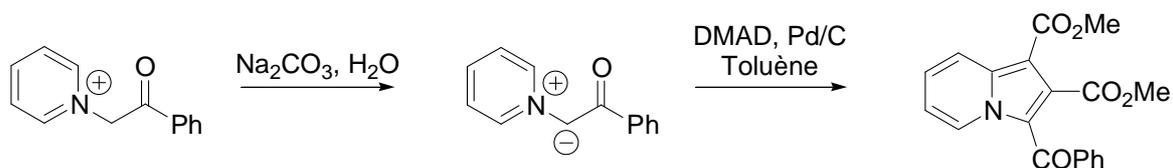


fig. 3.31 : Synthèse d'indolizines de Boekelheide

¹⁶⁵ Pour une revue : T. Uchida, K. Matsumoto, *Synthesis* **1976**, 599.

¹⁶⁶ S. Scholtz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, 45, 734.

¹⁶⁷ A.E. Tschitschibabin, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, 60, 1607.

¹⁶⁸ K. Bedjeguelal, H. Bienaymé, S. Poigny, P. Schmitt, E. Tam, *QSAR Comb. Sci.* **2006**, 25, 504.

¹⁶⁹ A.V. Kel'in, A.W. Sromek, V. Gevoryan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2074 ; J.T. Kim, V. Gevoryan, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4697.

¹⁷⁰ V. Boekelhaide, K. Fahrenholtz, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 458.

¹⁷¹ X. Wei, Y. Hu, T. Li, H. Hu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2487, L. Zhang, F. Liang, L. Sun, Y. Hu, H. Hu, *Synthesis* **2000**, 12, 1733.

L'utilisation de sels de α -benzotriazol-pyridinium (ou quinolinium)¹⁷² permet l'activation du proton en α et la stabilisation du carbanion formé. L'élimination finale du benzotriazole permet l'aromatization du système. (fig. 3.32)

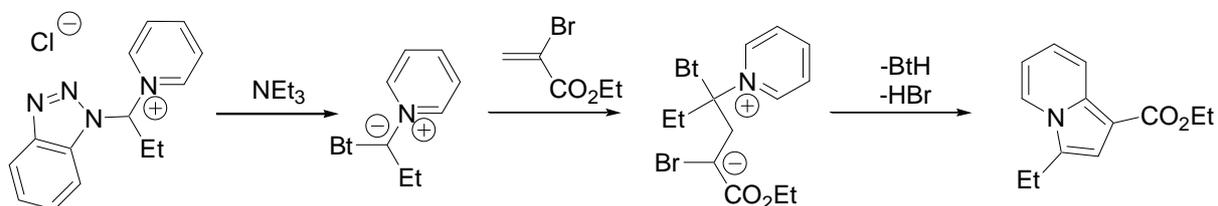


fig. 3.32 : Synthèse d'indolizines de Katritzky

Une formation alternative d'ylures à partir de composés diazo en présence d'un catalyseur au rhodium permet également de piéger un composé insaturé de type DMAD de la même façon que présenté précédemment.¹⁷³ (fig. 3.33)

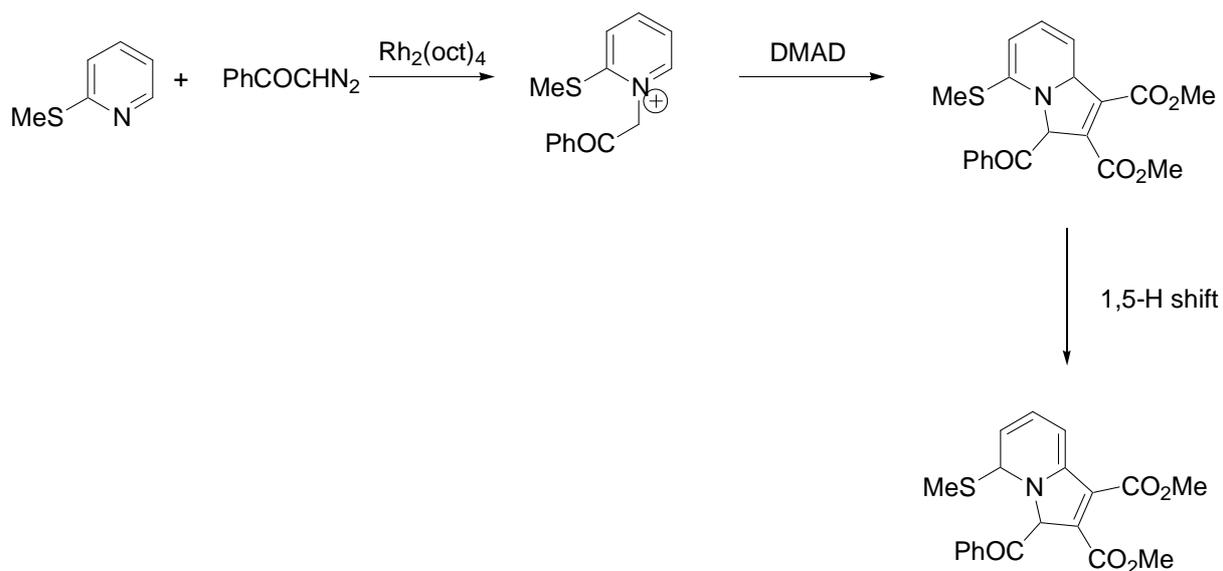


fig. 3.33 : Formation d'ylures à partir de diazo et application à la synthèse d'indolizines

Enfin, le groupe de L. El Kaïm et L. Grimaud a proposé une séquence Ugi / formation d'un sel de pyridinium / Sonogashira / cycloaddition 1,3-dipolaire pour la formation d'indolizines fonctionnalisées.¹⁷⁴

¹⁷² A.R. Katritzky, G. Qiu, B. Yang, H.Y. He, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7618.

¹⁷³ A. Padwa, D.J. Austin, L. Precedo, L. Zhi, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1144.

¹⁷⁴ L. El Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, *Synlett* **2007**, *2*, 227.

La séquence débute par une réaction de Ugi classique avec l'amine propargylique et l'acide chloro-acétique. Un sel de pyridinium est obtenu par addition de pyridine. Une réaction de Sonogashira est ensuite menée après laquelle la cyclo-addition [3+2] peut avoir lieu. Une oxydation spontanée permet d'obtenir une indolizine. (*fig. 3.34*)

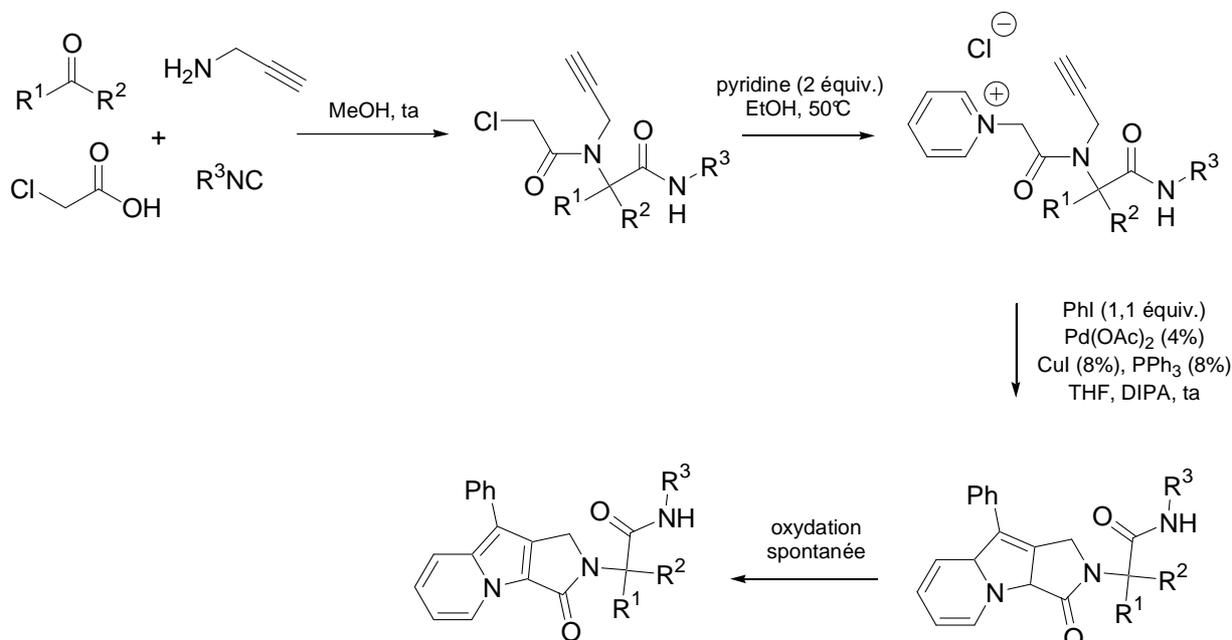


fig. 3.34 : Synthèse d'indolizines par cascade Ugi / Alkylation / Sonogashira / cyclisation [3+2]

Nous avons envisagé la réaction entre un sel de pyridinium et les cétène-imines phosphatés pour la formation d'indolizines.

Le sel de pyridinium est formé par addition de pyridine sur une α -bromo-acétophénone, sur un α -bromo-ester ou sur un α -bromo-céto-ester. Du carbonate de potassium est ensuite ajouté au milieu pour l'obtention d'un dipôle 1-3. (*fig. 3.35*)

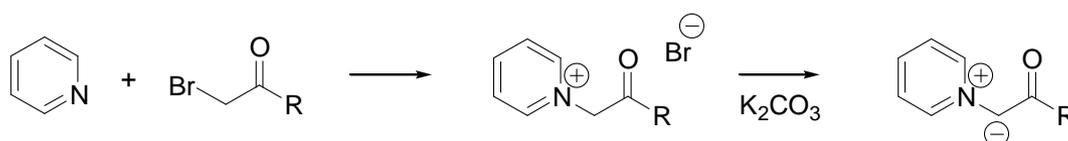
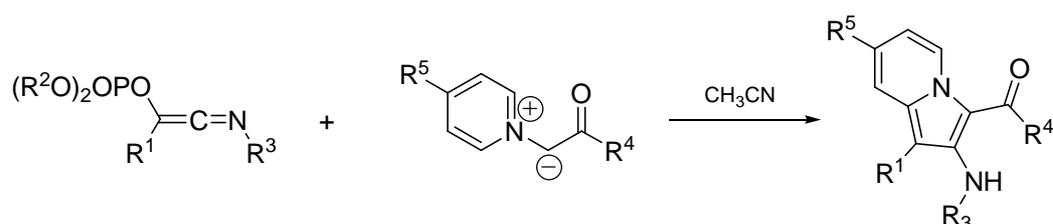


fig. 3.35 : Formation du dipôle 1-3 (R = Ph, OMe ou COOMe)

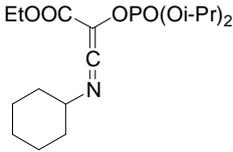
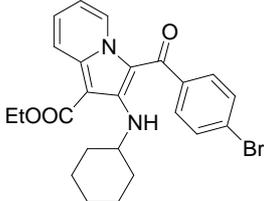
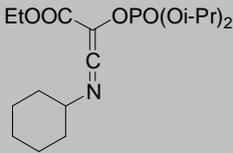
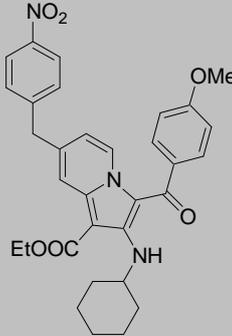
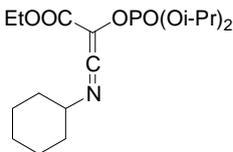
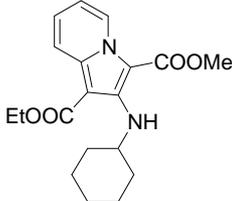
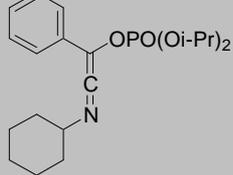
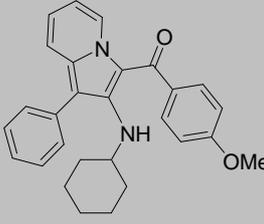
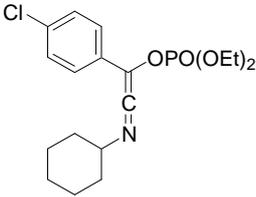
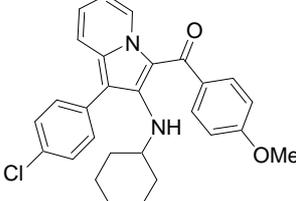
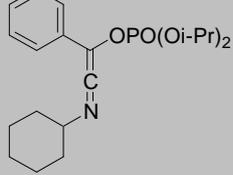
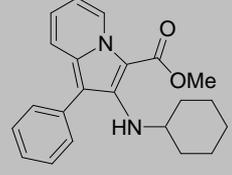
Le cétène-imine est ensuite ajouté au milieu ainsi qu'un deuxième équivalent de carbonate de potassium. Cette base facilite l'élimination finale d'acide phosphorique (pour le mécanisme, *cf infra*).

La séquence a été optimisée dans l'acétonitrile à température ambiante (sauf pour la formation initiale du sel qui se fait à chaud en 1h). Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 3.4.

Tableau 3.4 : Synthèse d'indolizines à partir de cétène-imines



Entrée	Cétène-Imine	R ⁴	R ⁵	Rdt (%)	Produit
1	 III.10	<i>p</i> -OMe-Ph	H	71	 III.23
2	 III.9	<i>p</i> -OMe-Ph	H		 III.23
2	 III.12	<i>p</i> -OMe-Ph	H	61	 III.24

3		<i>p</i> -Br-Ph	H	51	
III.10					III.25
4		<i>p</i> -OMe-Ph	<i>p</i> -NO ₂ -Bn	36	
III.10					III.26
5		OMe	H	74	
III.10					III.27
6		<i>p</i> -OMe-Ph	H	31	
III.6					III.28
7		<i>p</i> -OMe-Ph	H	37	
III.8					III.29
8		OMe	H	23	
III.6					III.30

Dans chaque cas, on observe uniquement la formation de produits par réaction sur la liaison C=C du cétène-imine. Le mécanisme proposé (*fig. 3.36*) est relativement simple : le cétène-imine subit une attaque nucléophile sur le carbone central. S'ensuit une cyclisation et un réarrangement de l'imine en énamine. Le groupement phosphate est ensuite éliminé pour permettre l'aromatisation finale du produit. Cette étape, à l'instar de l'élimination du groupement benzotriazole dans la synthèse proposée par Katritzky, remplace l'oxydation - spontanée ou non - habituellement nécessaire à l'obtention des indolizines.

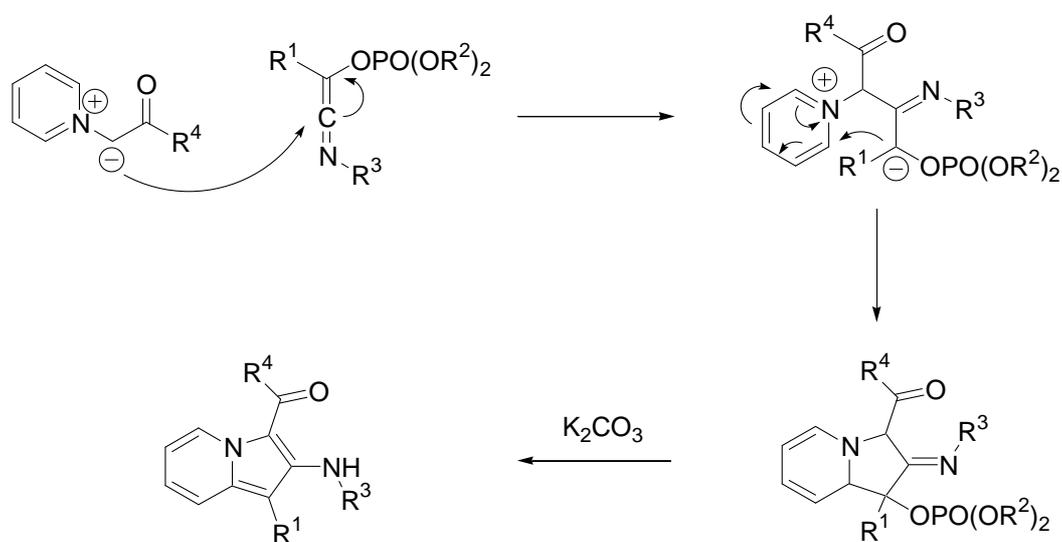


fig. 3.36 : Mécanisme de synthèse des indolizines

Les rendements obtenus avec les cétène-imines aromatiques (entrées **6** à **8**) sont nettement plus faibles que ceux obtenus avec les cétène-imines portant un ester. Ceux-ci sont plus pauvres en électrons, ce qui explique leur plus grande affinité envers les différents ylures de pyridinium, considérés comme riches en électrons.

Aucun produit d'addition sur la liaison C=N n'a été observé. L'amine tertiaire obtenue après cyclisation ne peut, en effet, subir l'oxydation nécessaire à l'obtention d'une imidazo-pyridine¹⁷⁵ et le doublet de l'azote hétérocyclique permet la réouverture du cycle et, donc, la réversibilité de la réaction. (*fig. 3.37*)

¹⁷⁵ Sur les imidazo-pyridines, voir par exemple : E. Kianmehr, M. Ghanbari, M. Nadiri Niri, R. Faramarzi, *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 41-44 et les références citées.

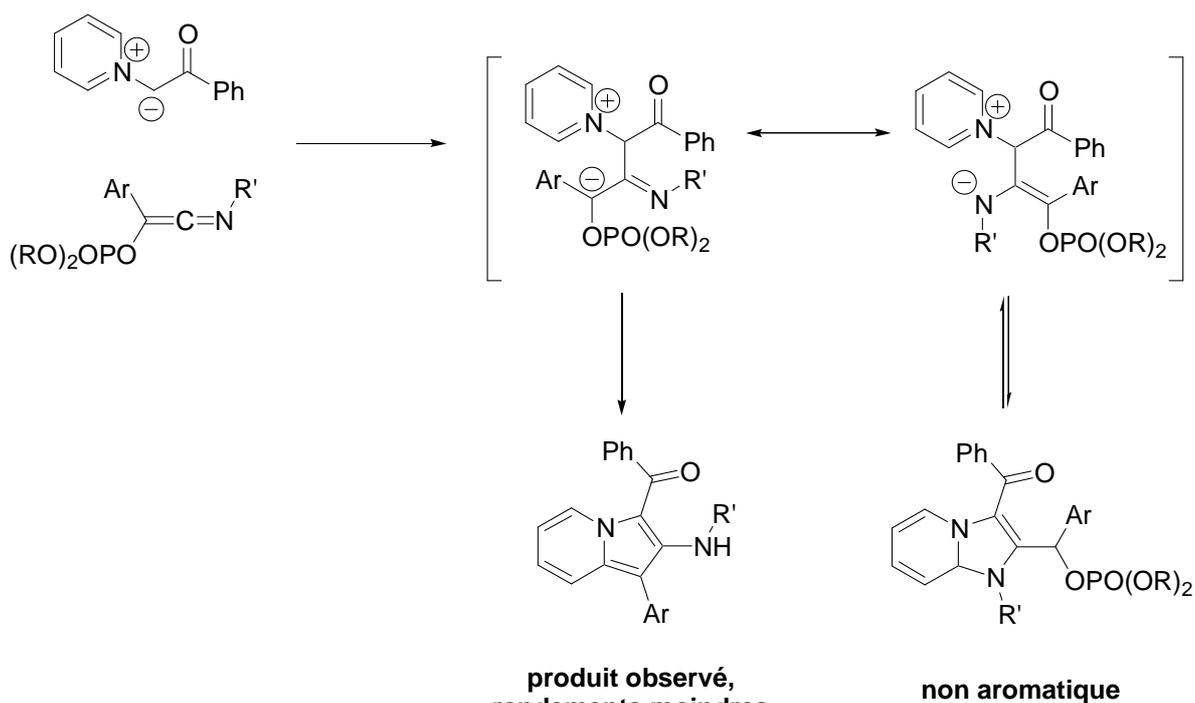


fig. 3.37 : Synthèse d'indolizines avec les cétène-imines aromatiques

Le rendement moindre obtenu avec la 4-nitrobenzyl pyridine (entrée **4**) a été attribué à une déprotonation partielle du carbone en α du nitrophényl engendrant des réactions parasites. Aucun produit n'a été isolé avec les sels de pyridinium issus d'un α -bromo-céto-ester, ($R_4 = \text{COOMe}$) que le cétène-imine mis en réaction soit appauvri ou aromatique et ce, sans que nous y ayons trouvé d'explication satisfaisante. En revanche, on ne remarque pas de différence notable entre la réactivité des sels formés à partir d' α -bromo-acétophénone (entrées **1-4, 6-7**) ou d' α -bromo-ester (entrées **5 et 8**).

3.2.2.2 N-oxyde de pyridinium

Encouragés par les résultats obtenus dans la formation des indolizines, nous nous sommes interrogés sur le comportement des cétène-imines vis-à-vis d'un autre dipôle-1,3, le N-oxyde de pyridinium. Nous étions curieux de savoir comment évoluerait l'intermédiaire de cyclisation attendu. (fig. 3.38)

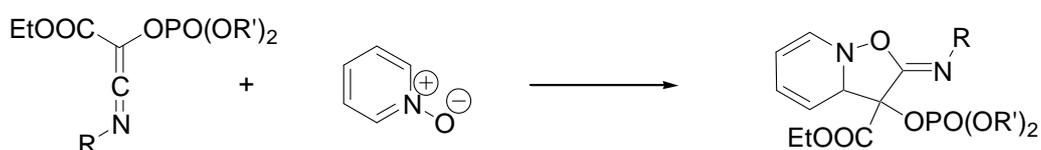


fig. 3.38 : Intermédiaire envisagé par addition de N-oxyde de pyridinium sur un cétène-imine

Nous nous sommes mis dans les conditions décrites (CH_2Cl_2 , 0.2 M, 0°C puis température ambiante) pour la formation d'amides 2-aminopyridines à partir d'un chlorure d'imidoyle¹⁷⁶ (fig. 3.39), puis, constatant par chromatographie sur couche mince que rien ne se passait, en chauffant le milieu. Même dans ces conditions, nous n'avons retiré que le cétène-imine de départ du milieu.

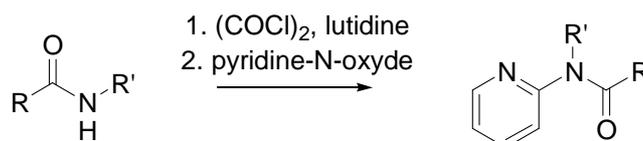


fig. 3.39 : Formation d'un chlorure d'imine suivie d'addition de pyridine-N-oxyde

3.2.3 Compétition entre la liaison $\text{C}=\text{C}$ et la liaison $\text{C}=\text{N}$ - Synthèse de pyridines, de dihydropyridines et de dihydropyrimidines.

Le groupe de Orru (Vrije Universiteit Amsterdam, Pays-Bas) a développé une séquence mettant en jeu un phosphonate, un nitrile et un aldéhyde pour aboutir, en présence d'une base forte, à un 1-aza-diène. Ce dernier peut ensuite interagir avec différents composés pour la formation d'hétérocycles azotés.¹⁷⁷ Le mécanisme inclut une déprotonation du phosphonate qui s'additionne sur le nitrile. L'adduit formé réalise ensuite une réaction de type Horner-Wadsworth-Emmons avec l'aldéhyde. (fig. 3.40)

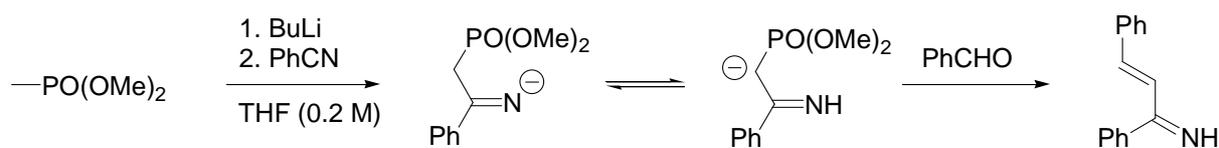


fig. 3.40 : Formation de 1-azadiènes

Les 1-azadiènes ainsi formés ont notamment été utilisés pour la formation de dihydropyrimidines (fig. 3.41) et de thiazines par interaction respective avec des isocyanates

¹⁷⁶ P.J. Manley, M.T. Bilodeau, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3127-3129.

¹⁷⁷ Pour une revue sur la chimie des 1-azadiènes : B. Groenendaal, E. Ruijter, R.V.A. Orru, *Chem. Commun.* **2008**, 5474-5489.

et des isothiocyanates.¹⁷⁸ Ces thiazines peuvent éventuellement être réarrangées en dihydropyrimidines sous irradiation micro-ondes. (fig. 3.42)

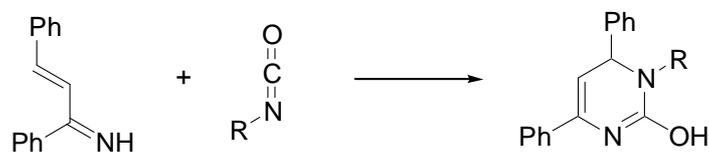


fig. 3.41 : Synthèse de dihydropyrimidines avec des isocyanates

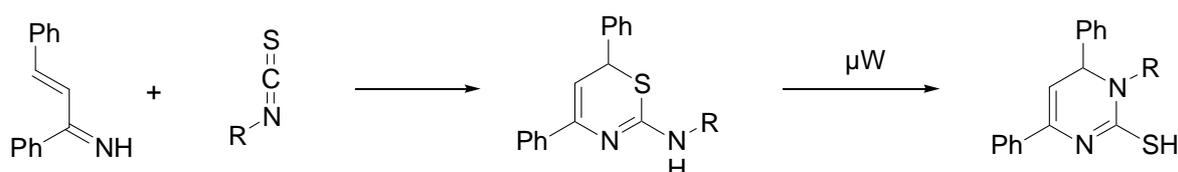


fig. 3.42 : Synthèse de thiazines et de dihydropyrimidines avec des isothiocyanates

En présence de deux équivalents d'isocyanate, des triazinanediones sont également formées.¹⁷⁹ (fig. 3.43)

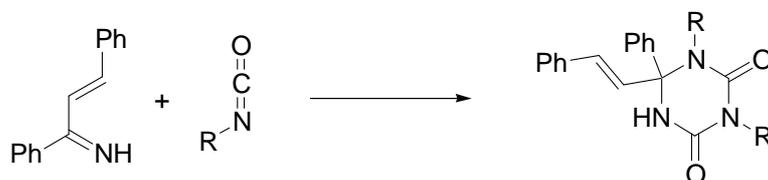


fig. 3.43 : Formation de triazinanediones avec deux équivalents d'isocyanate

Enfin, par interaction avec un 2-isocynoacetate, un isonitrile fonctionnalisé est formé.¹⁸⁰ Celui peut ensuite être inclus dans différentes réactions multicomposants de type Passerini¹⁸¹ (a) ou Ugi¹⁸² (b). (fig. 3.44)

¹⁷⁸ D.J. Vugts, M.M. Koningstein, R.F. Schmitz, F.J.J. de Kanter, M.B. Groen, R.V.A. Orru, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7178-7189.

¹⁷⁹ B. Groenendaal, D.J. Vugts, R.F. Schmitz, F.J.J. de Kanter, E. Ruijter, M.G. Groen, R.V.A. Orru, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 719-722.

¹⁸⁰ M. Paravidino, R.S. Bon, R. Scheffelaar, D.J. Vugts, A. Znabet, R.F. Schmitz, F.J.J. de Kanter, M. Lutz, A.L. Spek, M.B. Groen, R.V.A. Orru, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5369-5372.

¹⁸¹ M. Paravidino, R. Scheffelaar, R.F. Schmitz, F.J.J. de Kanter, M.B. Groen, E. Ruijter, R.V.A. Orru, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10239-10242.

¹⁸² R. Scheffelaar, M. Paravidino, D. Muilwijk, M. Lutz, A.L. Spek, F.J.J. de Kanter, R.V.A. Orru, E. Ruijter, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 125-128.

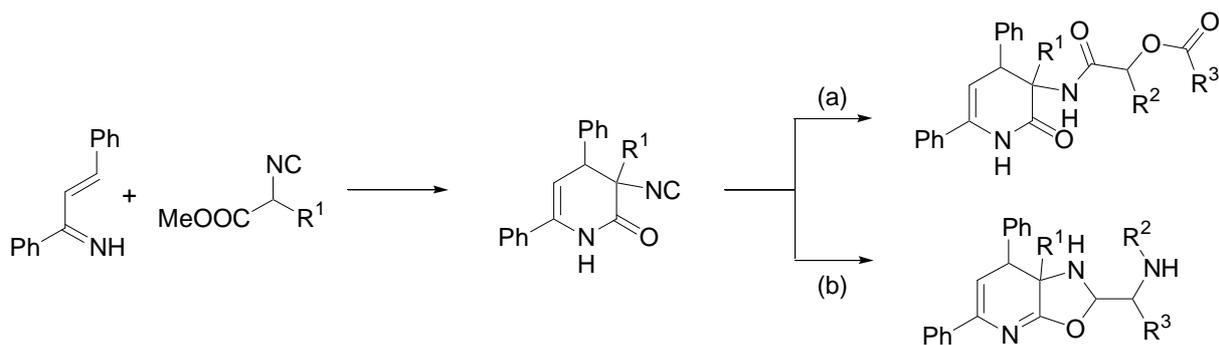


fig. 3.44 : Formation d'un isonitrile fonctionnalisé et réactions P- et U-3CR

Nous avons testé, en collaboration avec le groupe amstellodamois, l'interaction des 1-azadiènes formés *in situ* selon la voie présentée en fig. 3.40 avec les cétène-imines formés par notre méthode.

Le cas des cétène-imines portant un ester est le plus simple. Mis en présence du 1-azadiène obtenu à partir du benzonitrile et du benzaldéhyde, le cétène-imine **III.10** ne donne qu'un seul isomère du produit **III.31** obtenu avec un rendement de 67%. Aucun produit issu d'une réaction éventuelle sur la liaison C=N n'a été isolé. (fig. 3.45)

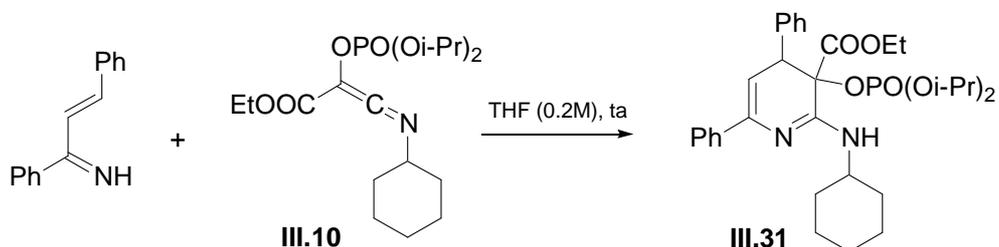
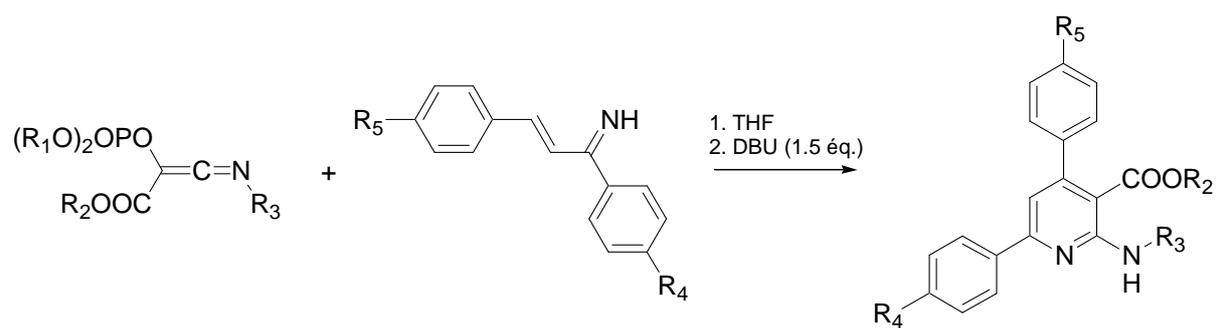


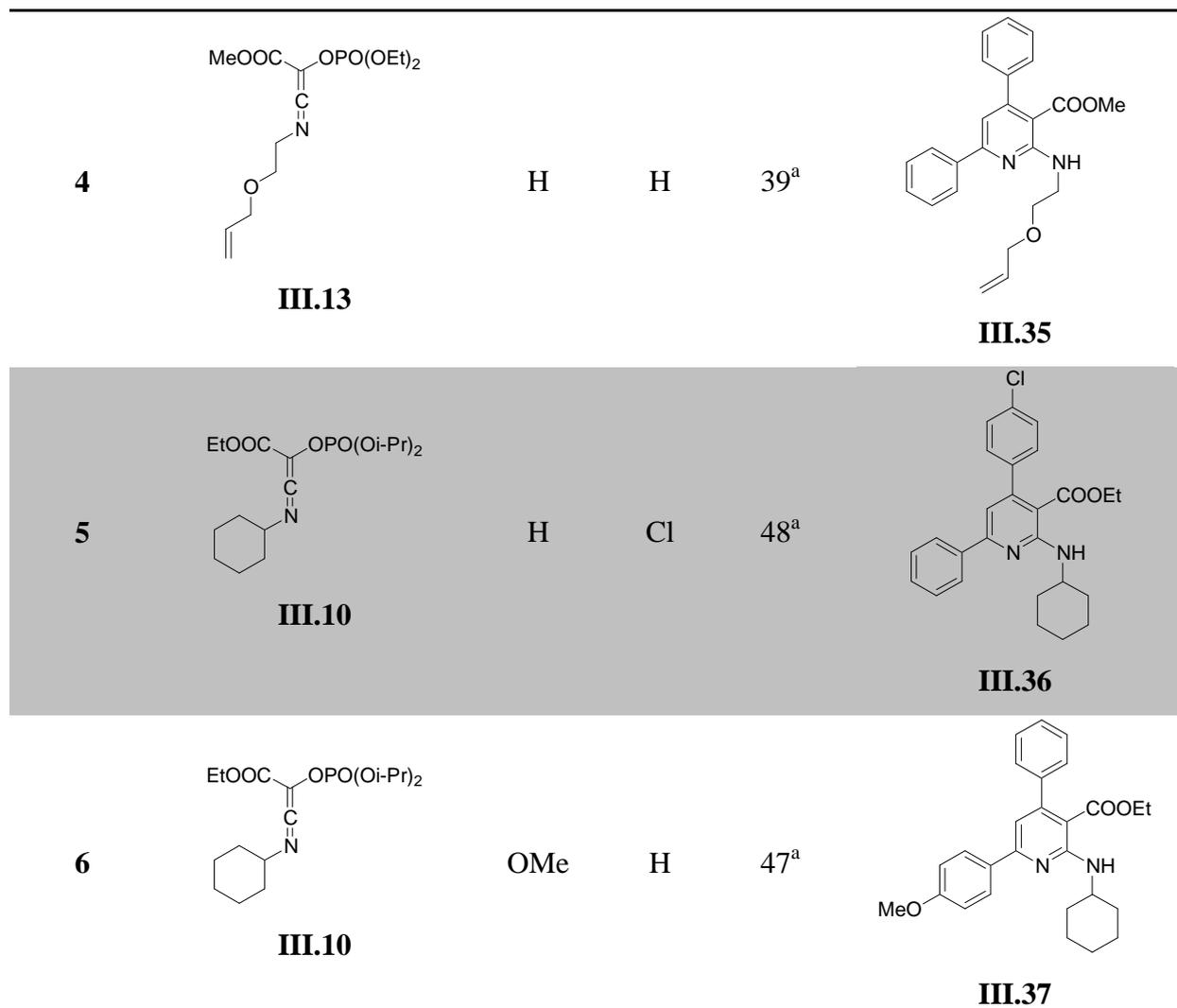
fig. 3.45 : Dihydropyridine obtenue par couplage entre un cétène-imine et un 1-azadiène.

Dès lors, l'ajout d'un excès de base permet l'élimination d'un équivalent d'acide phosphorique et l'aromatisation du système. Les résultats sont compilés dans le tableau 3.5. Les cétène-imines ont été purifiés avant leur introduction dans le milieu réactionnel.

Tableau 3.5 : Synthèse de pyridines par réaction entre un 1-azadiène et un cétène-imine



Entrée	Cétène-Imine	R ₄	R ₅	Rdt (%)	Produit
1	<p>III.10</p>	H	H	68 ^a	<p>III.32</p>
2	<p>III.12</p>	H	H	58 ^a	<p>III.33</p>
3	<p>III.11</p>	H	H	37 ^b	<p>III.34</p>



^a temps de réaction : 18 heures

^b temps de réaction : 42 heures

Le couplage entre un 1-azadiène et un cétène-imine aromatique aboutit à la formation de dihydropyridines et de dihydropyrimidines (*fig. 3.46*). Les deux produits sont obtenus avec des rendements comparables (de l'ordre de 20 à 25 %).

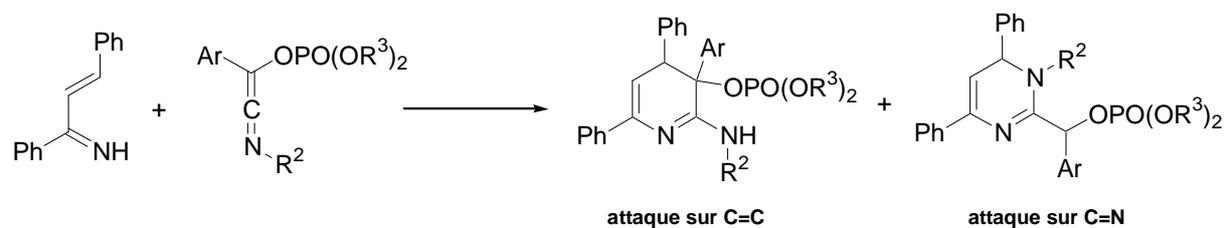
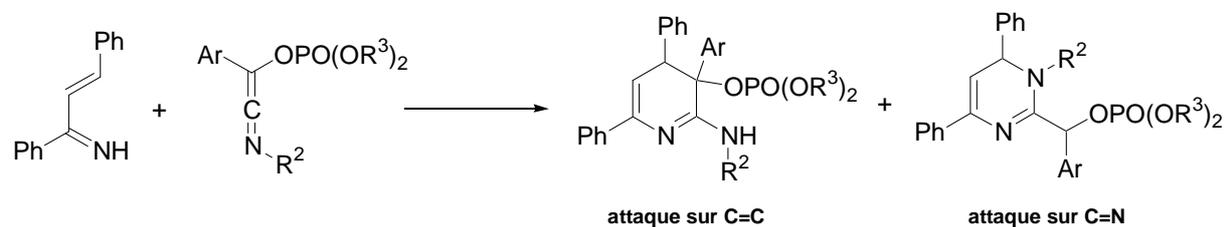


fig. 3.46 : Comportement des 1-azadiène vis-à-vis des cétène-imes aromatiques

Deux couples dihydropyridine / dihydropyrimidine ont été isolés par cette voie. (tableau 3.6)

Tableau 3.6 : Synthèse de dihydropyridines et dihydropyrimidines



Entrée	Cétène- Imine	Dihydropyridine (% - r.d.)	Dihydropyrimidine (% - r.d.)
1	III.3	 25 – 1.4 : 1 III.38	 23 – 1 : 1 III.39
2	III.8	 27 – 1 : 0.1 III.40	 21 – 1 : 0.1 III.41

Chacun des quatre produits décrits est obtenu sous forme de couple de diastéréoisomères. Les différences de rapports diastéréoisomériques suivant les couples sont difficilement explicables puisqu'ils vont à l'encontre de l'encombrement stérique. On observe en effet qu'avec le phosphonate d'éthyle, un diastéréoisomère majoritaire est obtenu alors que l'on obtient un couple de diastéréoisomère dans un rapport proche de un pour un avec un phosphonate d'*iso*-propyl.

Nous remarquons que les cétène-imines que nous avons formés ne se comportent pas de la même façon (vis-à-vis des 1-azadiènes) selon qu'ils portent un groupement aromatique ou une fonction ester en α du phosphate.

Sans présager du fait que le mécanisme soit concerté ou se déroule en deux étapes, l'existence de deux formes mésomères pour représenter l'intermédiaire résultant de l'addition d'un nucléophile (*fig. 3.47*) permet d'expliquer de manière plus ou moins formelle ce résultat.

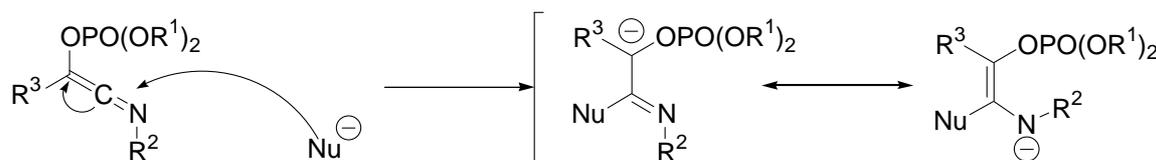


fig. 3.47 : Existence de deux formes mésomères après addition d'un nucléophile

Dans le cas d'un cétène-imine aromatique, les deux formes sont de même poids et l'étape d'électro-cyclisation concerne donc aussi bien la liaison C=N que la liaison C=C du cétène-imine et l'on obtient à la fois une dihydro-pyridine et une dihydro-pyrimidine. (*fig. 3.48*)

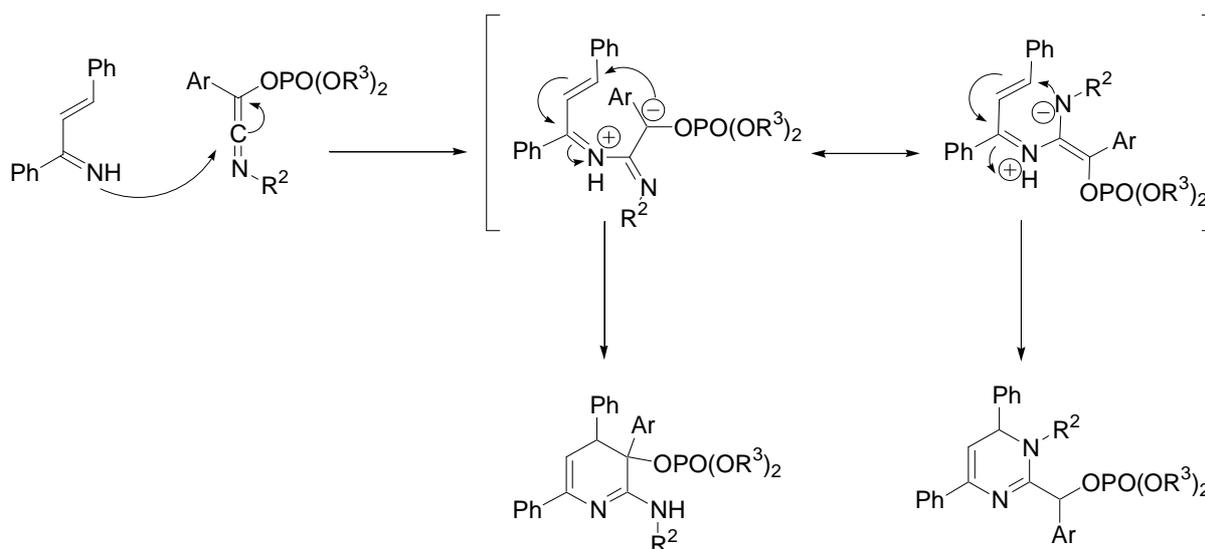


fig. 3.48 : Mécanisme expliquant la formation concurrentielle de dihydropyridines et de dihydropyrimidines

En l'état, la réaction entre un 1-azadiène et un cétène-imine aromatique est de portée relativement faible puisque deux produits distincts sont obtenus avec des rendements médiocres. Il semble assez difficile de modifier suffisamment les conditions opératoires pour favoriser l'un ou l'autre des deux produits puisque celles-ci sont commandées par la formation in situ du 1-azadiène et qu'il était exclu dans le cadre de cette thèse de revenir sur cette synthèse développée à Amsterdam.

On peut dès lors regretter de n'avoir réussi à mettre au point la synthèse de cétène-imines plus fonctionnalisés. Appauvrir électroniquement le noyau aromatique, par exemple avec un groupement nitro, aurait probablement permis de déplacer l'équilibre de la réaction dans le sens d'une formation privilégiée de pyridines. Au contraire, utiliser un isonitrile électroniquement appauvri (un nitro-phényl-isonitrile par exemple) aurait favorisé la formation de dihydro-pyrimidines. Quelques essais de synthèse de ces cétène-imines dans le minimum possible de dichlorométhane dans des conditions où le solvant s'évaporait n'ont abouti qu'à des produits de dégradation.

Au contraire, dans le cas d'un cétène-imine électroniquement appauvri par un ester, la charge est essentiellement portée par le carbone, la forme de gauche prédomine, la cyclisation a lieu essentiellement voire uniquement sur la liaison C=C et le mécanisme proposé en *fig.* 3.49 explique l'obtention exclusive de pyridines.

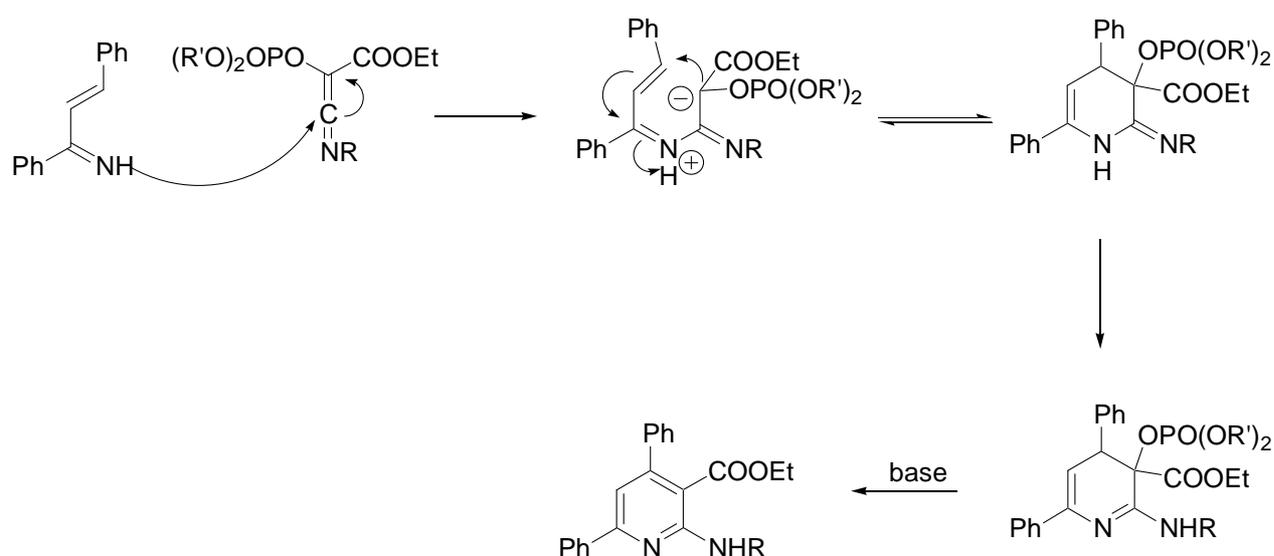


fig. 3.49 : Mécanisme proposé pour la formation de pyridines à partir de cétène-imines appauvris et de 1-aza-diène

La méthode la plus classique de synthèse de pyridines consiste en une condensation intramoléculaire telle que présentée en *fig. 3.50*.

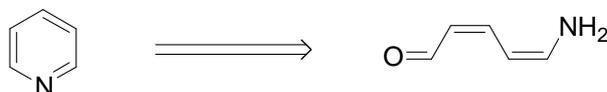


fig. 3.50: Rétrosynthèse de formation de pyridine par condensation

La synthèse historique de Hantzsch, notamment, présentée en A.3.1 repose en partie sur ce schéma rétrosynthétique, tout comme les synthèses de Guareschi-Thorpe¹⁸³, de Tschitschibabin,¹⁸⁴ de Bohlmann-Rahtz¹⁸⁵ et de Kelly.¹⁸⁶

Le recours à des cycloadditions [4+2] pour former un noyau pyridinique n'est cependant pas nouveau. L'azote hétérocyclique peut, comme nous l'avons montré, être issu d'un azadiène mais aussi d'une imine ou d'un nitrile mis en réaction avec un diène riche. (*fig. 3.51*)

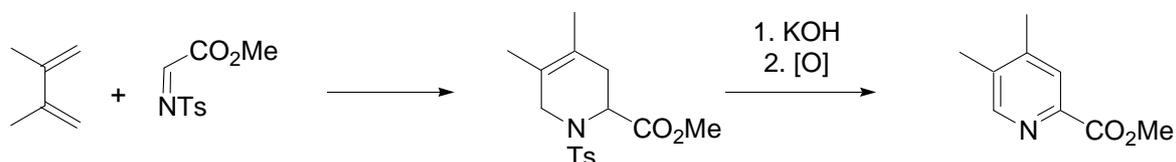


fig. 3.51 : Exemple de cycloaddition entre une imine et un diène

Des triazines ont également été utilisées comme diène. Une rétro-Diels-Alder permet l'extrusion de diazote.¹⁸⁷ (*fig. 3.52*)

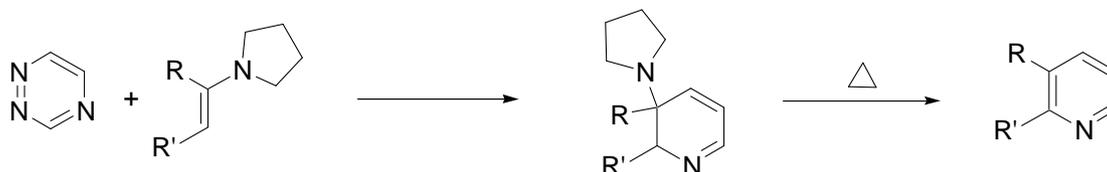


fig. 3.52 : Utilisation de triazines pour la synthèse de pyridines (réaction de Boger)

¹⁸³ H. Baron, F.G.P. Remfry, J.F. Thorpe, *J. Chem. Soc.* **1904**, 85, 1726.

¹⁸⁴ M.M. Sprung, *Chem. Rev.* **1940**, 40, 297.

¹⁸⁵ F. Bohlmann, D. Rahtz, *Chem. Ber.* **1957**, 90, 2265.

¹⁸⁶ T.R. Kelly, H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4998.

¹⁸⁷ D.L. Boger, J.S. Panek, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2179 ; D.L. Boger, *Tetrahedron* **1983**, 39, 2869.

Des hydrazonoénamines ont été utilisées dans des réactions de type Diels-Alder avec différents diénophiles. La méthode, proposée par Lunin, nécessite une étape d'oxydation – parfois spontanée – pour obtenir effectivement une pyridine.¹⁸⁸ (fig. 3.53)

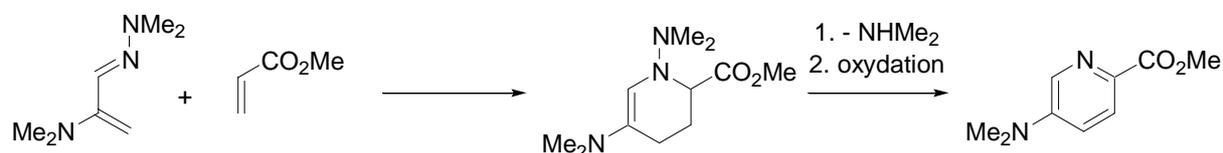


fig. 3.53 : Synthèse de pyridines par Lubin

Nous avons également participé à une nouvelle synthèse de pyridines à partir d' α -céto-hydrazones, d'amines secondaires et de dérivés acétyléniques appauvris.¹⁸⁹ (fig. 3.54)

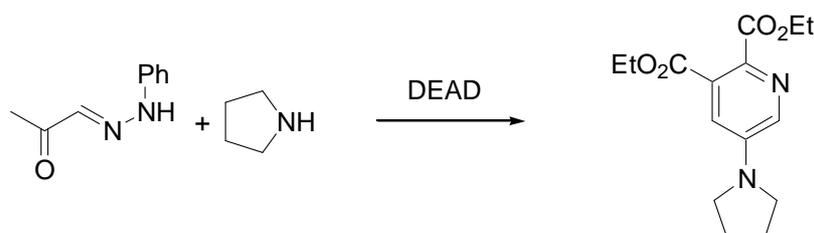


fig. 3.54 : synthèse de pyridines à partir d' α -céto-hydrazones, d'amines secondaires et d'acétyléniques dicarboxylates.

3.3 Perspectives

Les paragraphes qui suivent décrivent d'autres études initiées sur la réactivité des cétène-imines.

3.3.1 Action d'un organomagnésien sur les cétène-imines

L'originalité des cétène-imines présentés dans ce chapitre tient à la présence du groupement phosphate. Nous avons envisagé de tirer parti de cette spécificité en essayant d'utiliser ce groupement phosphate dans des couplages organométalliques.

¹⁸⁸ A.B. Koldobskii, V.V. Lunin, S.A. Voznesenskii, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1992**, 28, 620.

¹⁸⁹ D. Coffinier, L. El Kaïm, L. Grimaud, S. Hadrot, *Tetrahedron Lett.*, *Accepté* ; S. Hadrot, *thèse de doctorat*, **2006**.

Des phosphates énoliques ont été utilisés avec succès, entre autres, dans des couplages avec des organomagnésiens¹⁹⁰, des organomanganèses¹⁹¹, des organoaluminiums¹⁹², des organoboranes¹⁹³, sans catalyse¹⁹⁴ ou avec une catalyse au palladium¹⁹⁵, au nickel¹⁹⁶ ou au fer.¹⁹⁷ (fig. 3.55)

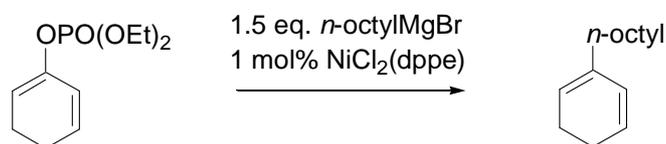


fig. 3.55 : Exemple de couplage entre un diényl phosphate et un Grignard catalysé au nickel

Des couplages ont également été réalisés sur des phosphates d'allyle avec du triméthyl-aluminium.¹⁹⁸ (fig. 3.56)

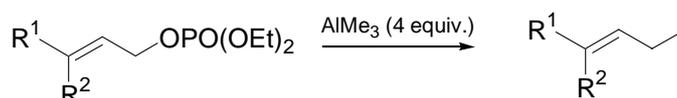


fig. 3.56 : Couplage entre un phosphonate d'allyle et du triméthyl aluminium

Sur des dérivés terpéniques, des cyclisations peuvent même avoir lieu à l'occasion du couplage. (fig. 3.57)

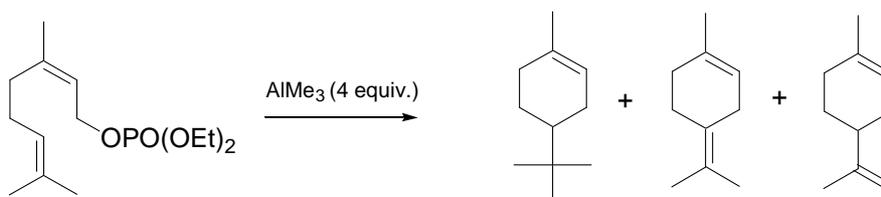


fig. 3.57 : Couplage entre le diéthylphosphate géranyl et du triméthylaluminium

¹⁹⁰ D. Gauthier, S. Beckendorff, T.M. Gogsig, A.T. Lindhardt, T. Skrydstrup, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3536-3539 ; J.A. Miller, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7111-7114.

¹⁹¹ K. Fugami, K. Oshima, K. Utimoto, *Chemistry Letters* **1987**, 2203-2206.

¹⁹² K. Takai, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2531-2534.

¹⁹³ B. Cottineau, I. Gillaizeau, J. Farard, M.-L. Auclair, G. Coudert, *Synlett* **2007**, *12*, 1925-1929.

¹⁹⁴ K. Fugami, K. Oshima, K. Utimoto, *Chemistry Letters* **1987**, 2203-2206.

¹⁹⁵ V. Maslak, Z. Tokic-Vujosevic, R.N. Saicic, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1858-1860.

¹⁹⁶ A. Sofia, E. Kalström, K. Itami, J.-E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1745-1749.

¹⁹⁷ R.B. Bedford, M. Huwe, M.C. Wilkinson, *Chem. Commun.* **2009**, 600-602.

¹⁹⁸ Y. Kitagawa, S. Hashimoto, S. Iemura, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5030-5031.

Le recours au triméthylaluminium, avec ou sans catalyse au palladium, n'a abouti lors de nos quelques essais qu'à des mélanges complexes, que ce soit avec les cétène-imines aromatiques ou les cétène-imines appauvris.

En revanche, en présence d'une quantité catalytique de chlorure de nickel, nous avons obtenu un oxazaphosphole par addition de chlorure d'*iso*-propyl magnésium sur le cétène-imine aromatique avec un rendement intéressant de 53 %.

Le mécanisme le plus probable est l'addition du Grignard sur la partie imine du cétène-imine suivie de l'addition de l'azote sur le phosphore et de l'élimination d'éthanolate (*fig.* 3.58).

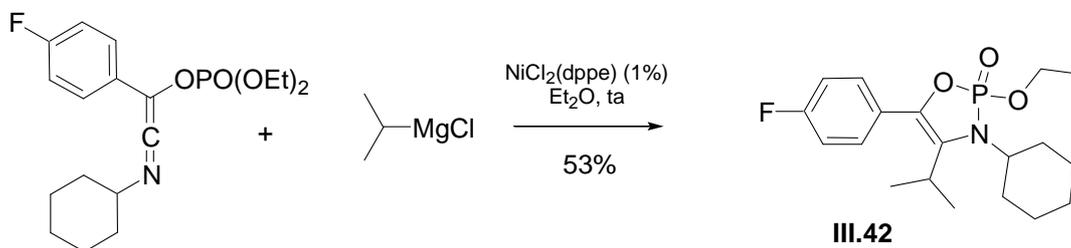


fig. 3.58 : Formation d'oxazaphosphole **III.42** par addition d'un Grignard sur un cétène-imine aromatique

Ce résultat a priori fort intéressant (les oxazaphospholes sont des composés d'intérêt biologique certain¹⁹⁹) n'eut malheureusement pas de suite. En effet, la réaction s'est révélée, pour l'instant, assez peu reproductible, que l'on utilise les mêmes conditions exactement, que l'on se passe ou non du catalyseur, que l'on essaye d'autres organomagnésiens.

3.3.2 Réactions multicomposants sur les cétène-imines

A notre connaissance, il n'existe aucun exemple de réaction de type Ugi ou Passerini incluant des cétène-imines alors qu'il en existe avec d'autres cumulènes (allènes ou acide cyanique (*cf* 0.3.2) par exemple) où ceux-ci sont utilisés à la place du dérivé carbonyle ou du composé acide.

¹⁹⁹ K. Srinivasulu, M. Anil Kumar, C. Naga Raju, C. Suresh Reddy, *ARKIVOC* **2007**, *xiv*, 100-109 et les références citées.

Nous étions curieux de savoir si les cétène-imines phosphatés pouvaient être engagés dans une IRMC et quel y serait leur comportement.

Les premiers essais conduits comme une réaction de Ugi classique (c'est-à-dire avec un équivalent d'isonitrile et un équivalent d'acide acétique) n'ont abouti qu'à des mélanges *a priori* très complexes si l'on considère la chromatographie sur couche mince et le spectre RMN ^1H du brut réactionnel.

Les essais de réaction de Ugi-Smiles ont été plus convaincants. La réaction a été mise en œuvre dans l'acétonitrile (1M) à 60°C par ajout d'un équivalent d'isonitrile et d'un équivalent d'un ortho-nitro phénol au cétène-imine. Les mêmes résultats sont cependant obtenus dans le toluène à 80°C, à reflux ou en tube scellé dans le micro-ondes (°C, W).

Deux produits majoritaires ont été isolés. Si le premier, le moins polaire n'a pu être identifié, le second est le produit d'une réaction de Ugi-Smiles sur la liaison C=N du cétène-imine. (*fig. 3.59*)

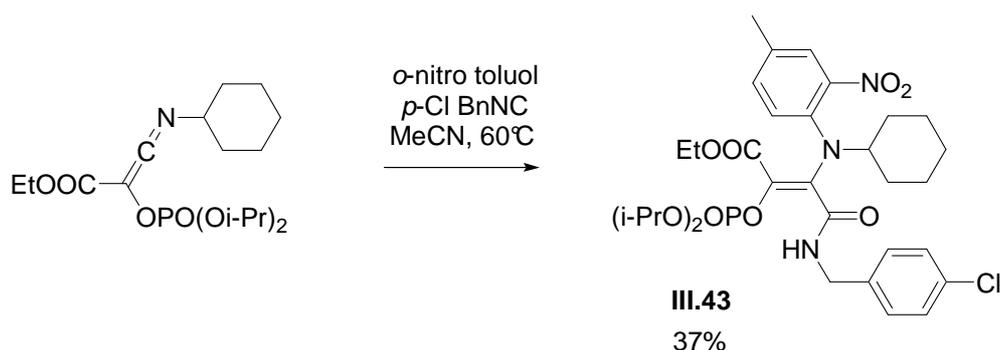


fig. 3.59 : Produit de Ugi-Smiles sur les cétène-imines

Des produits similaires obtenus avec les mêmes rendements ont été obtenus utilisant du cyclo-hexyl isonitrile à la place du para-chloro benzyl isonitrile.

Pour confirmer la structure du produit **III.43**, nous avons envisagé de solvolysier le phosphate d'énol afin d'obtenir après réarrangement de l'énol, une cétone en α de l'ester. (*fig. 3.60*)

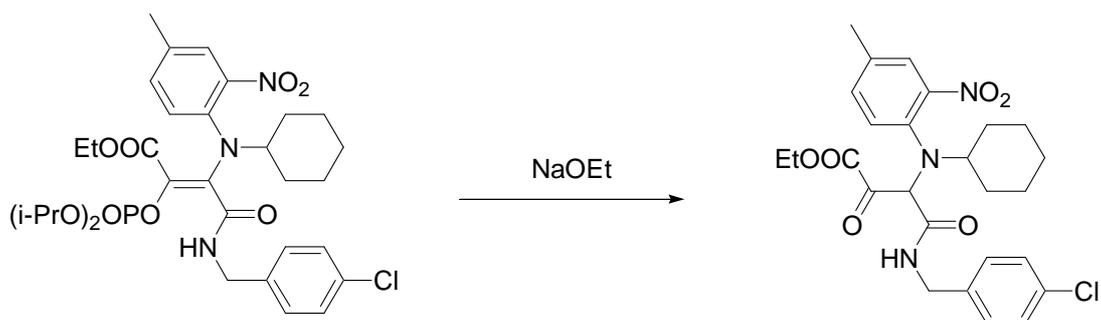


fig. 3.60 : Solvolyse envisagée pour confirmer la structure du produit de Ugi-Smiles

Les conditions probablement trop rudes pour l'énamine ont complètement dégradé le produit de départ et aucun composé intéressant pour l'élucidation de la structure de n'a pu être isolé.

3.4 Conclusions sur les chapitres 2 et 3

A partir de trois réactifs de départ, un chlorure d'acyle, un isonitrile et un phosphite de trialkyle, nous avons développé deux séquences distinctes, différant essentiellement dans l'ordre de mise en réaction des produits.

Tout d'abord, après formation d'un phosphonate d'acyle, nous avons pu mettre au point plusieurs variantes de la réaction de Passerini. Les produits obtenus pouvaient ensuite subir un réarrangement aboutissant à la synthèse de phosphates.

Ensuite, en réalisant en premier lieu une réaction de Nef, nous avons mis au point une synthèse originale et, comparée aux méthodes préexistantes, relativement facile de cétène-imines. Ceux-ci ont ensuite pu être inclus dans la synthèse différents hétérocycles azotés ou phosphorés à cinq ou six chaînons. (fig. 3.61)

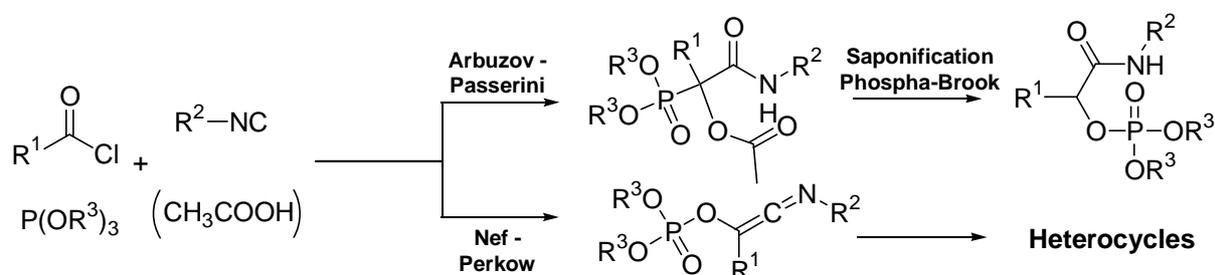


fig. 3.61 : Réactions multicomposants entre phosphonate d'acyle, isonitrile et phosphite de trialkyle

Partie expérimentale

Généralités

Appareillage et techniques analytiques

-Les spectres RMN ^1H ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre Brücker Avance, 400 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm) en prenant comme référence interne le pic du tétraméthylsilane (TMS) pris à 0 ppm. Le solvant utilisé est indiqué pour chaque produit. Les constantes de couplages notées J sont exprimées en Hz, les abréviations suivantes sont utilisées pour définir le mode de couplage : s : singulet, sl : singulet large, d : doublet, dd : doublet de doublet, t : triplet, q : quadruplet et m : multiplet.

-Les spectres RMN ^{13}C ont été enregistrés à l'aide du même spectromètre et dans le même solvant que celui utilisé pour les spectres RMN ^1H . Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm) en prenant comme référence interne la raie centrale du chloroforme deutéré prise à 77 ppm.

-Les spectres RMN ^{31}P ont été enregistrés à l'aide du même spectromètre et dans le même solvant que celui utilisé pour les spectres RMN ^1H .

Chromatographies

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

Purification des solvants et conditions expérimentales usuelles

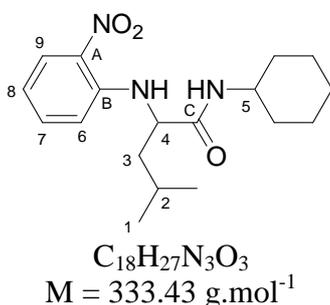
Toutes les réactions sont réalisées sous atmosphère inerte (argon), avec des solvants fraîchement distillés. Les réactifs et les solvants ont été prélevés grâce à des seringues purgées.

Les noms des composés chimiques sont donnés selon la nomenclature IUPAC.

-NH Ugi-Smiles Products

General procedure : To a 1M solution of aldehyde - or ketone – (2 mmol) in methyl alcohol were added allylamine (1 equiv., 150 μ L), isocyanide (1 equiv.) and *o*-nitrophenol (1 equiv., 278 mg). The mixture was stirred at 65°C under argon for 24 hours (aldehydes) or 10 days (ketones). After completion of the Ugi-Smiles coupling, *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (1 equiv., 380 mg) and 2mL of methyl alcohol were added. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour before 10 % of Pd/C was added. The mixture was then stirred at 65°C under argon for 24 hrs. The solvent was then removed under reduced pressure to afford –NH Ugi-Smiles products after purification by flash column chromatography on silica gel (40-88 % yields).

I.1 4-Methyl-2-(2-nitro-phenylamino)-pentanoic acid cyclohexylamide



The typical procedure was followed using isovaleraldehyde (2 mmol, 220 μ L) and cyclohexyl isocyanide (2 mmol, 250 μ L).

Yellow oil

Yield 88 % (584 mg) over two steps

Rf (Et₂O : EP 50 : 50) 0.5

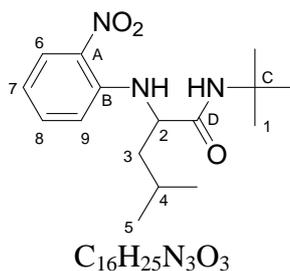
¹H NMR (CDCl₃ ; 400 MHz) δ 8.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H₉), 8.07 (br d, $J = 4.1$ Hz, 1H, NH), 7.48 (dd, $J = 8.1, 7.1$ Hz, 1H, H₈), 6.81 (dd, $J = 8.4, 7.1$ Hz, 1H, H₇), 6.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H₆), 6.20 (br d, $J = 4.1$ Hz, 1H, C(O)-NH), 3.90 (dt, $J = 9.6, 4.1$ Hz, 1H, H₄), 3.82-3.71 (m, 1H, H₅), 1.94-1.81 (m, 3H, H₃ and H_{Cy}), 1.81-1.67 (m, 3H, H₃ and H_{Cy}), 1.64-1.54 (m, 2H, H₂ and H_{Cy}), 1.38-1.27 (m, 2H, H_{Cy}), 1.16 (m, 2H, H_{Cy}), 1.03 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H, H₁), 0.98-0.93 (m, 1H, H_{Cy}), 0.93 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃ ; 100.6 MHz) δ 171.9 (C_C), 144.6 (C_A), 137.0 (C₈), 133.4 (C_B), 127.3 (C₉), 117.8 (C₇), 115.1 (C₆), 58.3 (C₄), 48.5 (C₅), 42.7 (C₃), 33.3 (C_{Cy}), 25.7 (C₂), 25.6 (C_{Cy}), 25.3 (C_{Cy}), 25.1 (C_{Cy}), 23.6 (C₁), 21.8 (C₁).

HRMS Calculated for C₁₈H₂₇N₃O₃ 333.2052, found 333.2042

I.R. (thin film) 2932, 1644, 1617, 1510, 1420, 1351, 1243, 1165 cm⁻¹

I.2 4-Methyl-2-(2-nitro-phenylamino)-pentanoic acid tert-butylamide



$$M = 307.39 \text{ g.mol}^{-1}$$

The typical procedure was followed using isovaleraldehyde (2 mmol, 220 μL) and *t*-butyl isocyanide (2 mmol, 230 μL).

Yellow solid **mp** = 122-124 $^{\circ}\text{C}$

Yield 55 % (340 mg) over two steps

Rf (Et_2O : EP 50 : 50) 0.6

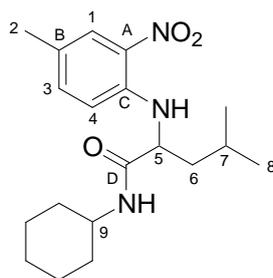
^1H NMR (CDCl_3 ; **400 MHz**) δ 8.23 (dd, $J = 8.6, 1.5$ Hz, 1H, H_6), 8.06 (br d, $J = 4.3$ Hz, 1H, NH), 7.50 (ddd, $J = 8.6, 7.3, 1.5$ Hz, 1H, H_7), 6.82 (ddd, $J = 8.5, 7.3, 1.0$ Hz, 1H, H_8), 6.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_9), 6.11 (br s, 1H, C(O)-NH), 3.79 (dt, $J = 9.9, 4.3$ Hz, 1H, H_2), 1.92-1.79 (m, 2H, H_3 and H_4), 1.78-1.69 (m, 1H, H_3), 1.30 (s, 9H, H_1), 1.03 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H, H_5), 0.92 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H, H_5).

^{13}C NMR (CDCl_3 ; **100.6 MHz**) δ 172.2 (C_D), 144.6 (C_A), 137.0 (C_7), 133.4 (C_B), 127.3 (C_6), 117.8 (C_8), 115.2 (C_9), 58.9 (C_2), 51.6 (C_C), 42.8 (C_3), 28.9 (C_1), 25.6 (C_4), 23.6 (C_5), 21.8 (C_5).

HRMS Calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ 307.1896, found 307.1902

I.R. (thin film) 1654, 1617, 1508, 1352, 1226 cm^{-1}

I.3 4-Methyl-2-(4-methyl-2-nitro-phenylamino)-pentanoic acid cyclohexylamide



$$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$$
$$M = 347.45 \text{ g.mol}^{-1}$$

The typical procedure was followed using isovaleraldehyde (2 mmol, 220 μL), cyclohexyl isocyanide (2 mmol, 250 μL) and *p*-methyl-*o*-nitrophenol (2 mmol, 306 mg).

Yellow oil

Yield : 78 % over two steps

Rf (Et_2O : EP 50 : 50) 0.5

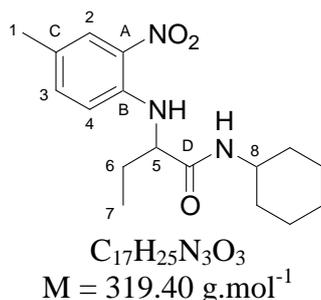
^1H NMR (CDCl_3 ; **400 MHz**) δ 8.03 (sl, 1H, NH), 7.93 (s, 1H, H_1), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H_3), 6.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H_4), 6.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, C=O-NH), 3.86 (dt, $J = 10.1, 4.0$ Hz, 1H, H_5), 3.82-3.71 (m, 1H, H_9), 2.31 (s, 3H, H_2), 1.93-1.80 (m, 3H, H_{Cy} and H_6), 1.80-1.70 (m, 3H, H_{Cy} and H_6), 1.64-1.54 (m, 3H, H_{Cy} and H_7), 1.39-1.24 (m, 2H, H_{Cy}), 1.17-1.02 (m, 2H, H_{Cy}).

^{13}C NMR (CDCl_3 ; **100.6 MHz**) δ 172.1 (C_D), 142.7 (C_A), 138.4 (C_3), 133.1 (C_C), 127.6 (C_B), 126.6 (C_1), 115.1 (C_4), 58.4 (C_5), 48.5 (C_9), 42.7 (C_6), 33.3 (C_{Cy}), 25.8 (C_{Cy}), 25.6 (C_7), 25.3 (C_{Cy}), 25.2 (C_{Cy}), 23.6 (C_8), 21.8 (C_8), 20.5 (C_2).

HRMS Calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$ 347.2209, found 347.2222

I.R. (thin film) 1636, 1523, 1348, 1236 cm^{-1}

I.4 *N*-Cyclohexyl-2-methyl-2-(2-nitro-phenylamino)-butyramide



The typical procedure was followed using propionaldehyde (2 mmol, 150 μL), cyclohexyl isocyanide (2 mmol, 250 μL) and *p*-methyl-*o*-nitrophenol (2 mmol, 306 mg).

Yellow solid **mp** = 159-161 $^{\circ}\text{C}$

Yield : 56 % over two steps

Rf (Et_2O : EP 50 : 50) 0.3

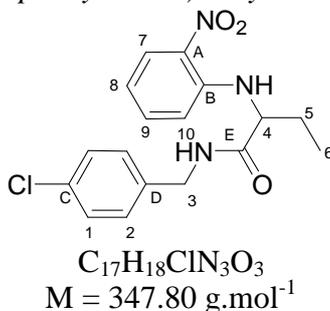
^1H NMR (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 8.04 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H_2), 7.99 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, NH), 7.30 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H, H_3), 6.65 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H_4), 6.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, C=O-NH), 3.85-3.74 (m, 2H, H_5 and H_8), 2.31 (s, 3H, H_1), 2.10 (dq, $J = 15.4, 8.0, 5.0$, 1H, H_6), 1.92 (dq, $J = 15.2, 7.6$ Hz, 1H, H_6), 1.92-1.84 (m, 1H, H_{Cy}), 1.80-1.55 (m, 4H, H_{Cy}), 1.42-1.26 (m, 2H, H_{Cy}), 1.17-1.04 (m, 2H, H_{Cy}), 1.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, H_7), 1.03-0.92 (qd, $J = 12.1, 3.6$ Hz, 1H, H_{Cy}).

^{13}C NMR (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 171.4 (C_D), 142.8 (C_A), 138.3 (C_3), 133.1 (C_B), 127.5 (C_C), 126.6 (C_2), 115.2 (C_4), 61.1 (C_5), 48.5 (C_8), 33.5 (C_{Cy}), 33.4 (C_{Cy}), 27.1 (C_{Cy}), 25.8 (C_{Cy}), 25.3 (C_6), 25.2 (C_{Cy}), 20.5 (C_1), 10.9 (C_7).

HRMS Calculated for $C_{17}H_{25}N_3O_3$ 319.1896, found 319.1874

I.R. (thin film) 1647, 1523, 1349, 1231 cm^{-1}

I.5 *N*-(4-Chloro-benzyl)-2-(2-nitro-phenylamino)-butyramide



The typical procedure was followed using propionaldehyde (2 mmol, 145 μL) and *p*-chlorobenzyl isocyanide (2 mmol, 260 μL).

Yellow solid **mp** = 124-126 $^{\circ}\text{C}$

Yield 68 % (470 mg) over two steps

Rf (Et_2O : EP 50 : 50) 0.2

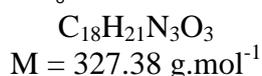
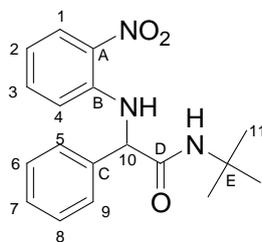
^1H NMR (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 8.21 (dd, $J = 8.6, 1.5$ Hz, 1H, H_7), 8.13 (br d, $J = 4.6$ Hz, 1H, NH), 7.47 (ddd, $J = 8.6, 7.6, 1.5$ Hz, 1H, H_8), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_1), 7.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_2), 6.83 (ddd, $J = 8.4, 7.1, 1.3$ Hz, 1H, H_9), 6.75 (br s, 1H, C(O)-NH), 6.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H_{10}), 4.44 (dd, $J = 15.9, 6.3$ Hz, 1H, H_3), 4.38 (dd, $J = 15.9, 6.3$ Hz, 1H, H_3), 3.93 (dt, $J = 8.4, 4.8$ Hz, 1H, H_4), 2.15 (m, $J = 14.8, 4.9, 7.5$ Hz, 1H, H_5), 1.97 (m, $J = 14.9, 7.5, 7.5$ Hz, 1H, H_5), 1.13 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H_6).

^{13}C NMR (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 172.5 (C_E), 144.5 (C_A), 137.0 (C_C), 136.8 (C_8), 133.8 (C_D), 133.5 (C_B), 129.3 (C_1), 129.2 (C_2), 127.4 (C_7), 118.0 (C_9), 115.0 (C_{10}), 60.8 (C_4), 43.0 (C_3), 27.1 (C_5), 11.0 (C_6).

HRMS Calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3$ 347.1037, found 347.1033

I.R. (thin film) 1658, 1617, 1573, 1508, 1420, 1351, 1231, 1164 cm^{-1}

I.6 *N*-tert-Butyl-2-(2-nitro-phenylamino)-2-phenyl-acetamide



The typical procedure was followed using benzaldehyde (2 mmol, 205 μL) and *t*-butyl isocyanide (2 mmol, 230 μL).

Yellow solid **mp** = 159-161 $^\circ\text{C}$

Yield 73 % (480 mg) over two steps

Rf (Et_2O : EP 50 : 50) 0.5

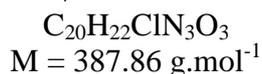
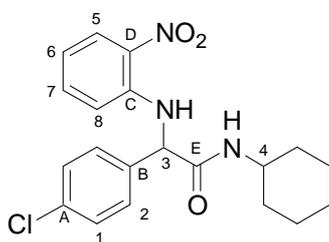
^1H NMR (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 8.91 (s, 1H, NH), 8.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_1), 7.53-7.34 (m, 6H, H_{ar}), 6.73 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_{ar}), 5.85 (br s, 1H, C(O)-NH), 4.91 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, H_{10}), 1.31 (s, 9H, H_{11}).

^{13}C NMR (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 169.0 (C_D), 143.9 (C_A), 138.3 (C_q), 136.5 (C_{ar}), 133.6 (C_q), 129.9 (C_{ar}), 129.2 (C_{ar}), 127.3 (C_1), 127.3 (C_q), 117.1 (C_{ar}), 115.2 (C_{ar}), 63.2 (C_{10}), 52.2 (C_E), 28.9 (C_{11}).

HRMS Calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ 327.1583, found 327.1576

I.R. (thin film) 1656, 1617, 1508, 1416, 1351, 1222, 1151 cm^{-1}

I.7 2-(4-Chloro-phenyl)-*N*-cyclohexyl-2-(2-nitro-phenylamino)-acetamide



The typical procedure was followed using *p*-chlorobenzaldehyde (2 mmol, 281 mg) and cyclohexyl isocyanide (2 mmol, 250 μL).

Yellow solid **mp** = 178-180 $^\circ\text{C}$

Yield 85 % (660 mg) over two steps

Rf (Et_2O : EP 50 : 50) 0.4

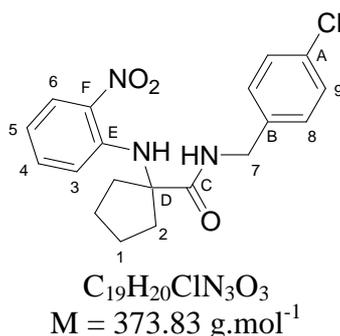
¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.77 (s, 1H, NH), 8.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H₅), 7.46-7.37 (m, 5H, H_{ar}), 6.79 (t, *J* = 8.1, 8.1 Hz, 1H, H₆), 6.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₈), 5.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C(O)-NH), 4.96 (s, 1H, H₃), 3.86-3.75 (m, 1H, H₄), 2.01-1.84 (m, 2H, H_{Cy}), 1.82-1.66 (m, 2H, H_{Cy}), 1.66-1.56 (m, 1H, H_{Cy}), 1.42-1.25 (m, 2H, H_{Cy}), 1.22-1.06 (m, 2H, H_{Cy}), 1.06-0.93 (m, 1H, H_{Cy}).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 168.7 (C_E), 143.6 (C_D), 136.7 (C₇), 136.5 (C_q), 135.2 (C_q), 133.6 (C_C), 130.1 (C_{ar}), 128.8 (C_{ar}), 127.3 (C₅), 117.5 (C₆), 115.1 (C₈), 62.2 (C₃), 49.3 (C₄), 33.2 (C_{Cy}), 33.1 (C_{Cy}), 25.7 (C_{Cy}), 25.2 (C_{Cy}), 25.1 (C_{Cy}).

HRMS Calculated for C₂₀H₂₂ClN₃O₃ 387.1350, found 387.1359

I.R. (thin film) 2933, 1650, 1617, 1570, 1508, 1419, 1351, 1265, 1154 cm⁻¹

I.8 *1-(2-Nitro-phenylamino)-cyclopentanecarboxylic acid 4-chloro-benzylamide*



The typical procedure was followed using cyclopentanone (3 mmol, 250 μL) and *p*-chlorobenzyl isocyanide (3 mmol, 400 μL).

Yellow oil

Yield 40 % (444 mg) over two steps

Rf (Et₂O : EP 50 : 50) 0.3

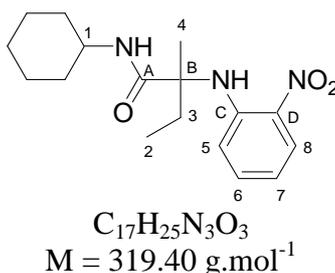
¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.25 (br s, 1H, NH), 8.11 (dd, *J* = 8.6, 1.2 Hz, 1H, H₆), 7.35 (ddd, *J* = 8.6, 7.1, 1.2 Hz, 1H, H₅), 7.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₈), 7.14 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, C(O)-NH), 7.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₉), 6.74 (ddd, *J* = 8.6, 7.1, 1.0 Hz, 1H, H₄), 6.59 (dd, *J* = 8.6, 1.0 Hz, 1H, H₃), 4.35 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, H₇), 2.52-2.42 (m, 2H, H₂), 2.00-1.91 (m, 2H, H₂), 1.91-1.72 (m, 4H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 174.7 (C_C), 143.2 (C_F), 137.2 (C_B), 136.1 (C₅), 133.9 (C_E), 133.4 (C_A), 129.3 (C₉), 129.0 (C₈), 127.3 (C₆), 117.5 (C₄), 117.1 (C₃), 68.7 (C_D), 43.4 (C₇), 38.3 (C₂), 25.3 (C₁).

HRMS Calculated for C₁₉H₂₀ClN₃O₃ 373.1193, found 373.1175

I.R. (thin film) 1653, 1615, 1575, 1496, 1352, 1242, 1157 cm⁻¹

I.9 *N-Cyclohexyl-2-methyl-2-(2-nitro-phenylamino)-butyramide*



Yellow oil

Yield 36 % (460 mg) over two steps

Rf (Et₂O : EP 50 : 50) 0.3

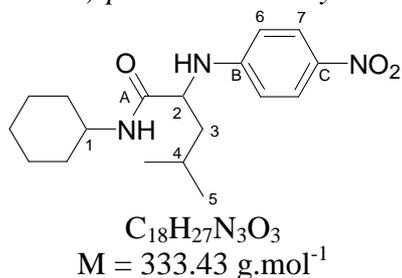
¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.25 (sl, 1H, NH), 8.23 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H, H₈), 7.41 (ddd, *J* = 6.6, 6.6, 1.5 Hz, 1H, H₇), 6.78 (ddd, *J* = 6.7, 6.7, 1.3 Hz, 1H, H₆), 6.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₅), 6.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, C=O-NH), 3.87-3.74 (m, 1H, H₁), 2.03 (dq, *J* = 14.4, 7.5 Hz, 1H, H₃), 1.95 (dq, *J* = 14.9, 7.3 Hz, 1H, H₃), 1.89-1.75 (m, 2H, H_{Cy}), 1.72-1.54 (m, 4H, H_{Cy}), 1.55 (s, 3H, H₄), 1.52-1.26 (m, 2H, H_{Cy}), 1.16-1.02 (m, 2H, H_{Cy}), 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₂).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 173.0 (C_A), 143.3 (C_D), 135.9 (C₇), 134.1 (C_C), 127.5 (C₈), 117.5 (C₆ and C₅), 61.6 (C_B), 48.7 (C₁), 33.5 (C_{Cy}), 33.3 (C_{Cy}), 33.2 (C₃), 25.8 (C_{Cy}), 25.3 (C_{Cy}), 25.2 (C_{Cy}), 21.9 (C₄), 8.3 (C₄).

HRMS Calculated for C₁₇H₂₅N₃O₃ 319.1896, found 319.1874

I.R. (thin film) 1647, 1616, 1500, 1240 cm⁻¹

I.10 4-Methyl-2-(4-nitro-phenylamino)-pentanoic acid cyclohexylamide



Yellow oil

Yield : 67 % over two steps

Rf (Et₂O : EP 50 : 50)

¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.09 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H₇), 6.61 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H₆), 6.27 (br s, 1H, C=O-NH), 5.03 (br sl, 1H, NH), 3.87 (td, *J* = 9.1, 4.3 Hz, 1H, H₂), 3.82-3.70 (m, 1H, H₁), 1.90-1.75 (m, 4H, H_{Cy} and H₃), 1.72-1.55 (m, 4H, H_{Cy}, H₃ and H₂), 1.40-1.24 (m, 2H, H_{Cy}), 1.17-1.01 (m, 3H, H_{Cy}), 1.01 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H, H₅), 0.93 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H, H₅).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 171.7 (C_A), 152.7 (C_C), 139.4 (C_B), 126.7 (C₇), 112.5 (C₆), 57.7 (C₂), 48.6 (C₁), 42.7 (C₃), 33.4 (C_{Cy}), 25.8 (C_{Cy}), 25.5 (C₄), 25.2 (C_{Cy}), 25.1 (C_{Cy}), 23.4 (C₅), 22.2 (C₅).

HRMS Calculated for C₁₈H₂₇N₃O₃ 333.2052, found 333.2060

I.R. (thin film) 2932, 1643, 1601, 1503, 1307, 1111 cm⁻¹

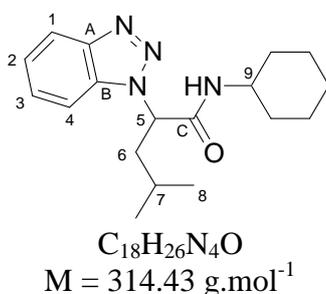
Benzotriazoles

General procedure : -NH Ugi-Smiles products were reduced with H₂ using Pd/C. Two procedures (1. or 2.) were regardless followed.

1. To a 0.25 M solution of -NH Ugi-Smiles product in methyl alcohol, 10% of Pd/C was added. Solvent was degassed and argon atmosphere was replaced by H₂ atmosphere. The mixture was stirred at room temperature (40°C for aromatic -NH Ugi-Smiles products) overnight. Pd/C was then filtered, solvent was evacuated under reduced pressure and crude product was used without further purification.
2. H-CubeTM was used to reduce -NH Ugi-Smiles products. Conditions used :Methyl alcohol, 0.05 M, full H₂, 40°C, 0.5 mL.min⁻¹, Pd/C. Solvent was then reduced under reduced pressure and crude product was used without further purification.

To a 0.2 M solution of reduced product in acetic acid, sodium nitrite (1.1 equiv.) was added. The mixture was stirred at room temperature under argon overnight. A saturated solution of sodium carbonate was added and the product was extracted with dichloromethane. Organic phase was washed with a 1M solution of hydrochloric acid and was then dried with magnesium sulphate. Solvent was then removed to afford product in a 64-91 % yield.

I.11 *2-Benzotriazol-1-yl-4-methyl-pentanoic acid cyclohexylamide*



The typical procedure was followed starting from **I.1** (1.1 mmol, 370mg) and sodium nitrite (1.2 mmol, 83 mg).

Dark brown oil

Yield 64 % (200 mg) over two steps

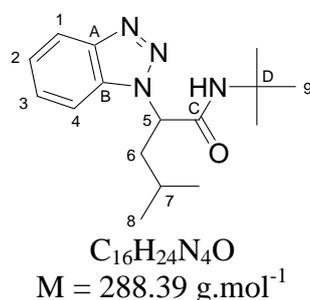
^1H NMR (CDCl_3 ; **400 MHz**) δ 8.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_4), 7.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_1), 7.54 (t, $J = 8.3, 8.3$ Hz, 1H, H_3), 7.43 (t, $J = 8.3, 8.3$ Hz, 1H, H_2), 6.17 (br s, 1H, NH), 5.47 (dd, $J = 10.1, 5.3$ Hz, 1H, H_5), 3.78-3.67 (m, 1H, H_9), 2.45 (ddd, $J = 14.4, 10.1, 5.3$ Hz, 1H, H_6), 2.22 (ddd, $J = 14.4, 10.1, 5.3$ Hz, 1H, H_6), 1.85-0.90 (m, 11H, H_7 and H_{C_y}), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_8), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H_8).

^{13}C NMR (CDCl_3 ; **100.6 MHz**) δ 168.0 (C_C), 146.4 (C_A), 133.3 (C_B), 128.5 (C_3), 125.0 (C_2), 120.6 (C_4), 110.7 (C_1), 62.6 (C_5), 49.1 (C_9), 41.0 (C_6), 33.1 (C_{C_y}), 33.0 (C_{C_y}), 25.7 (C_{C_y}), 25.1 (C_7), 25.0 (C_{C_y}), 23.2 (C_8), 21.8 (C_8).

HRMS Calculated for $C_{18}H_{26}N_4O$ 314.2107, found 314.2108

I.R. (thin film) 2933, 1653, 1591, 1169 cm^{-1}

I.12 *2-Benzotriazol-1-yl-4-methyl-pentanoic acid tert-butylamide*



The typical procedure was followed starting from **I.2** (1.1 mmol, 332 mg) and sodium nitrite (1.2 mmol, 83 mg).

Dark brown solid **mp** = 166-168 °C

Yield 91 % (284 mg) over two steps

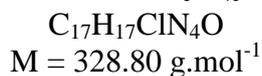
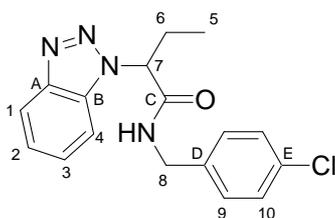
¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₄), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₁), 7.54 (t, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H, H₃), 7.43 (t, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H, H₂), 6.04 (br s, 1H, NH), 5.42-5.36 (m, 1H, H₅), 2.49-2.38 (m, 1H, H₆), 2.25-2.15 (m, 1H, H₆), 1.28-1.24 (m, 1H, H₇), 1.26 (s, 9H, H₉), 0.93 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H₈), 0.87 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₈).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 168.1 (C_C), 146.5 (C_A), 133.3 (C_B), 128.5 (C₃), 125.0 (C₂), 120.6 (C₄), 110.7 (C₁), 63.2 (C₅), 52.2 (C_D), 41.0 (C₆), 28.8 (C₉), 25.1 (C₇), 23.2 (C₈), 21.8 (C₈).

HRMS Calculated for C₁₆H₂₄N₄O 288.1950, found 288.1946

I.R. (thin film) 2960, 1666 1548, 1453, 1366, 1224, 1061 cm⁻¹

I.13 2-Benzotriazol-1-yl-*N*-(4-chloro-benzyl)-butyramide



The typical procedure was followed starting from **III.5** (1.35 mmol, 470 mg) and sodium nitrite (1.50 mmol, 104 mg).

Yellow oil

Yield 89 % over two steps

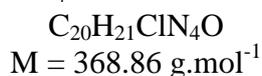
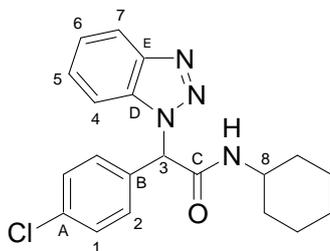
¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₄), 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H₁), 7.50 (t, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 1H, H₃), 7.50 (s, 1H, NH), 7.36 (t, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 1H, H₂), 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₉), 7.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₁₀), 5.43 (dd, *J* = 9.6, 5.6 Hz, 1H, H₇), 4.41 (dd, *J* = 15.0, 6.2 Hz, 1H, H₈), 4.33 (dd, *J* = 15.0, 6.2 Hz, 1H, H₈), 2.54-2.36 (m, 2H, H₆), 0.83 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₅).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 168.7 (C_C), 146.4 (C_A), 136.7 (C_D), 133.6 (C_E), 133.3 (C_B), 129.3 (C₁₀), 129.1 (C₉), 128.5 (C₃), 125.0 (C₂), 120.2 (C₄), 110.9 (C₁), 65.6 (C₇), 43.3 (C₈), 25.7 (C₆), 11.0 (C₅).

HRMS Calculated for C₁₇H₁₇ClN₄O 328.1091, found 328.1100

I.R. (thin film) 1660, 1548, 1493, 1453, 1265, 1169, 1091 cm⁻¹

I.14 2-Benzotriazol-1-yl-2-(4-chloro-phenyl)-*N*-cyclohexyl-acetamide



The typical procedure was followed starting from **I.7** (1.05 mmol, 400 mg) and sodium nitrite (1.2 mmol, 83 mg).

Yield 95 % (366 mg) over two steps

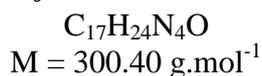
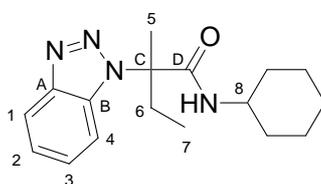
¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.53-7.47 (m, 2H, H_{ar}), 7.46-7.35 (m, 5H, H_{ar}), 6.72 (br s, 1H, NH), 6.58 (s, 1H, H₃), 3.93-3.81 (m, 1H, H₈), 1.99-1.84 (m, 2H, H_{Cy}), 1.77-1.56 (m, 3H, H_{Cy}), 1.44-1.29 (m, 2H, H_{Cy}), 1.28-1.09 (m, 3H, H_{Cy}).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 165.7 (C_C), 146.3 (C_q), 135.6 (C_q), 133.5 (C_q), 133.4 (C_q), 129.7 (C_{ar}), 129.5 (C_{ar}), 128.7 (C_{ar}), 125.1 (C_{ar}), 120.6 (C_{ar}), 110.8 (C_{ar}), 66.3 (C₃), 49.5 (C₈), 33.0 (C_{Cy}), 25.7 (C_{Cy}), 25.0 (C_{Cy}).

HRMS Calculated for C₂₀H₂₁ClN₄O 368.1404, found 368.1401

I.R. (thin film) 1932, 2283, 1660, 1549, 1493, 1451, 1092 cm⁻¹

I.15 2-Benzotriazol-1-yl-*N*-cyclohexyl-2-methyl-butamide



The typical procedure was followed starting from **I.9** (0.75 mmol, 245mg) and sodium nitrite (0.9 mmol, 62 mg).

Brown solid **mp** = 165-167°C

Yield 74 % (170 mg) over two steps

¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H₄), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H₁), 7.46 (td, *J* = 6.8, 6.8, 1.0 Hz, 1H, H₂), 7.37 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.3 Hz, 1H, H₃), 5.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, NH), 3.85-3.74 (m, 1H, H₈), 2.57 (dq, *J* = 14.6, 7.3 Hz, 1H, H₆), 2.49 (dq, *J* = 14.6, 7.3 Hz, 1H, H₆), 2.01 (s, 3H, H₅), 1.79-1.70 (m, 2H, H_{Cy}), 1.63-1.50 (m, 3H, H_{Cy}), 1.35-1.21 (m, 2H, H_{Cy}), 1.06-0.84 (m, 3H, H_{Cy}), 0.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H₇).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 170.6 (C_D), 147.1 (C_A), 132.4 (C_B), 127.7 (C₂), 124.7 (C₁), 120.5 (C₄), 111.9 (C₃), 69.5 (C_C), 49.2 (C₈), 33.2 (C_{Cy}), 33.0 (C_{Cy}), 30.6 (C₆), 25.6 (C_{Cy}), 25.2 (C_{Cy}), 23.0 (C₅), 8.3 (C₇).

HRMS Calculated for C₁₇H₂₄N₄O 300.1950, found 300.1953

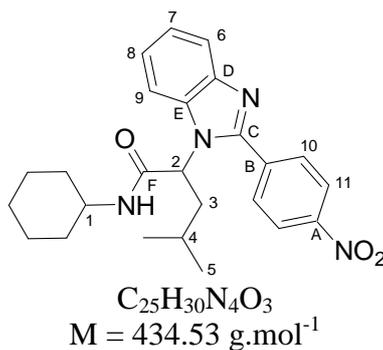
I.R. (thin film) 2932, 1654, 1540, 1451, 1200 cm⁻¹

Benzimidazoles

General procedure : -NH Ugi-Smiles product were reduced according to the procedures described in the benzotriazole section.

To a 0.25 M solution of reduced product in dimethyl formamide, an aromatic aldehyde (1 equiv.) and 10% Pd(OAc)₂ were added. The mixture was stirred under air at 100°C overnight. Water was added and the product was extracted with dichloromethane. Flash chromatography on silica gel (50:50 Et₂O:EP) afforded the desired product.

I.16 4-Methyl-2-[2-(4-nitro-phenyl)-benzimidazol-1-yl]-pentanoic acid cyclohexylamide



The typical procedure was followed starting from **I.1** (0.6 mmol, 200 mg) and *p*-nitrobenzaldehyde (0.6 mmol, 95 μ L).

Brown solid **mp** = 198-200 °C

Yield 72 % (197 mg) over two steps

Rf (Et₂O : EP 50 : 50)

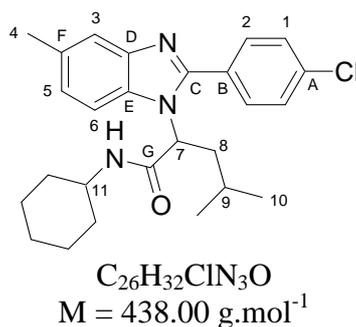
¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₁₁), 7.93-7.90 (m, 1H, H_{ar}), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₁₀), 7.49-7.36 (m, 3H, H_{ar}), 5.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, NH), 5.05 (dd, *J* = 11.0, 4.3 Hz, 1H, H₂), 4.00-3.88 (m, 1H, H₁), 2.26 (ddd, *J* = 14.4, 11.0, 4.3 Hz, 1H, H₃), 2.11 (ddd, *J* = 14.4, 10.1, 4.0 Hz, 1H, H₃), 1.98-1.87 (m, 2H, H_{Cy}), 1.74-1.58 (m, 3H, H_{Cy} and H₄), 1.44-1.31 (m, 2H, H_{Cy}), 1.16-0.95 (m, 3H, H_{Cy}), 0.80-0.66 (m, 1H, H_{Cy}), 0.63 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H₅), 0.45 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₅).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 168.2 (C_F), 153.1 (C_C), 149.1 (C_A), 144.1 (C_D), 136.4 (C_B), 134.1 (C_E), 130.7 (C₁₀), 124.7 (C₁₁), 124.7 (C_{ar}), 124.3 (C_{ar}), 121.5 (C_{ar}), 112.9 (C_{ar}), 59.8 (C₂), 49.4 (C₁), 38.4 (C₃), 33.5 (C_{Cy}), 33.3 (C_{Cy}), 25.6 (C₄), 25.2 (C_{Cy}), 25.1 (C_{Cy}), 24.9 (C_{Cy}), 23.3 (C₅), 21.0 (C₅).

HRMS Calculated for C₂₅H₃₀N₄O₃ 434.2318, found 434.2320

I.R. (thin film) 1653, 1524, 1348 cm⁻¹

I.17 2-[2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-benzimidazol-1-yl]-4-methyl-pentanoic acid cyclohexylamide



The typical procedure was followed starting from **I.3** (0.8 mmol, 278 mg) and *p*-chlorobenzaldehyde (0.8 mmol, 112 mg).

White solid **mp** = 206-208 °C

Yield 56 % (207 mg) over two steps

Rf (Et₂O : EP 50 : 50) 0.5

¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.63 (s, 1H, H₃), 7.58 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₂), 7.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₁), 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H₆), 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H₅), 5.91 (d, *J* = 8.1 Hz,

1H, NH), 5.02 (dd, $J = 11.1, 4.3$ Hz, 1H, H₇), 3.96-3.85 (m, 1H, H₁₁), 2.51 (s, 3H, H₄), 2.21 (ddd, $J = 14.4, 11.1, 3.7$ Hz, 1H, H₈), 2.08 (ddd, $J = 14.4, 9.9, 3.7$ Hz, 1H, H₈), 1.94-1.85 (m, 2H, H_{Cy}), 1.72-1.55 (m, 3H, H_{Cy} and H₉), 1.43-1.29 (m, 2H, H_{Cy}), 1.13-0.93 (m, 3H, H_{Cy}), 0.76-0.65 (m, 1H, H_{Cy}), 0.61 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H₁₀), 0.44 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H₁₀).

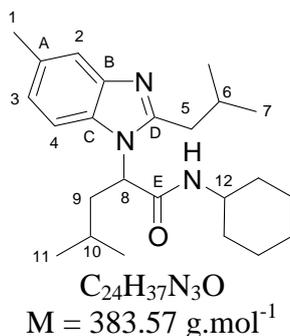
¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 168.7 (C_G), 154.5 (C_C), 144.4 (C_E), 136.9 (C_A), 133.6 (C_D), 131.7 (C_B), 130.9 (C₂), 129.8 (C₁), 128.7 (C_F), 125.5 (C₅), 120.8 (C₃), 112.2 (C₆), 59.6 (C₇), 49.3 (C₁₁), 38.3 (C₈), 33.4 (C_{Cy}), 33.3 (C_{Cy}), 25.7 (C₉), 25.3 (C_{Cy}), 25.2 (C_{Cy}), 24.8 (C_{Cy}), 23.4 (C₁₀), 22.0 (C₄), 21.0 (C₁₀).

HRMS Calculated for C₂₆H₃₂ClN₃O 437.2234, found 437.2239

I.R. (thin film) 2931, 2026, 1325, 1093 cm⁻¹

Procedure : To a 0.25 M solution of reduced product in pyridine, an aliphatic aldehyde (1 equiv.) and 10% Pd(OAc)₂ were added. The mixture was stirred under air at room temperature for 3 days. Water was added and the product was extracted with dichloromethane. Flash chromatography on silica gel (50:50 Et₂O:EP) afforded the desired product.

I.18 2-(2-Isobutyl-5-methyl-benzoimidazol-1-yl)-4-methyl-pentanoic acid cyclohexylamide



The typical procedure was followed starting from **I.3** (0.6 mmol, 208 mg) and isovaleraldehyde (0.6 mmol, 70 μ L).

Brown oil

Yield 52 % (130 mg) over two steps

Rf (Et₂O : EP 50 : 50)

¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ . 7.56 (s, 1H, H₂), 7.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H₄), 7.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H₃), 5.32 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, NH), 4.91 (dd, $J = 10.6, 4.3$ Hz, 1H, H₈), 3.84-3.72 (m, 1H, H₁₂), 2.78 (dd, $J = 15.0, 8.0$ Hz, 1H, H₅); 2.71 (dd, $J = 15.0, 6.8$ Hz, 1H, H₅), 2.48 (s, 3H, H₁), 2.35-2.15 (m, 3H, H₆ and H₉), 1.79-1.69 (m, 2H, H_{Cy}), 1.60-1.48 (m, 3H, H_{Cy}), 1.35-1.12 (m, 3H, H_{Cy}), 1.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H₇), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H₇), 1.06-0.98 (m, 1H, H₁₀), 0.93 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H₁₁), 0.90-0.80 (m, 2H, H_{Cy}), 0.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H₁₁).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 168.7 (C_E), 155.4 (C_D), 143.9 (C_C), 132.7 (C_A), 131.4 (C_B), 124.4 (C₃), 120.3 (C₂), 111.2 (C₄), 58.2 (C₈), 49.0 (C₁₂), 38.8 (C₉), 37.4 (C₅), 33.1 (C_{Cy}), 33.0 (C_{Cy}), 28.3 (C₆), 25.3 (C_{Cy}), 25.3 (C₁₀), 23.5 (C₁₁), 22.7 (C₇), 22.0 (C₇), 21.9 (C₁₁), 21.6 (C₁).

MS m/z

HRMS Calculated for C₂₄H₃₇N₃O 383.2937, found 383.2940

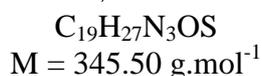
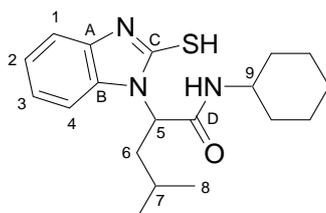
I.R. (thin film) 2931, 1654, 1508 cm⁻¹

Mercapto-Benzimidazoles

General procedure : -NH Ugi-Smiles product were reduced according to the procedures described in the benzotriazole section.

To a 0.3 M solution of reduced product in ethyl alcohol carbon disulfide (3 equiv.) was added. The tube was sealed and the mixture was heated in micro-waves (120°C, 100W) for 15 minutes. The solvent was then removed under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (30:70 Et₂O:EP) afforded the desired product.

I.19 2-(2-Mercapto-benzoimidazol-1-yl)-4-methyl-pentanoic acid cyclohexylamide



The typical procedure was followed starting from **I.1** (0.35 mmol, 115 mg) and carbon disulfide (1.05 mmol, 67 μ L).

Yellow oil

Yield 84 % (110 mg) over two steps

Rf (Et₂O : EP 50 : 50) 0.4

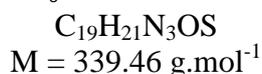
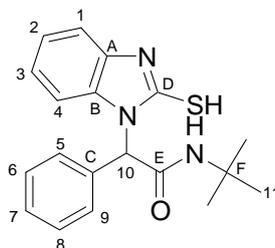
¹H NMR (CDCl₃ ; 400 MHz) δ 11.82 (br s, 1H, SH), 7.59 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H₁), 7.31-7.17 (m, 3H, H_{ar}), 6.20 (br s, 1H, NH), 5.93 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H₅), 3.82-3.71 (m, 1H, H₉), 2.25 (t, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 2H, H₆), 1.97-1.88 (m, 1H, H_{Cy}), 1.72-1.57 (m, 2H, H_{Cy}), 1.57-1.40 (m, 3H, H_{Cy} and H₇), 1.36-0.94 (m, 5H, H_{Cy}), 1.02 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H₈), 0.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H₈).

¹³C NMR (CDCl₃ ; 100.6 MHz) δ 168.8 (C_C), 168.2 (C_D), 131.5 (C_A), 130.9 (C_B), 124.1 (C_{ar}), 123.7 (C_{ar}), 112.4 (C_{ar}), 110.7 (C_{ar}), 57.9 (C₅), 49.0 (C₉), 37.2 (C₆), 33.1 (C_{Cy}), 33.0 (C_{Cy}), 25.8 (C₇), 25.5 (C_{Cy}), 25.0 (C_{Cy}), 24.9 (C_{Cy}), 23.4 (C₈), 22.6 (C₈).

HRMS Calculated for C₁₉H₂₇N₃OS 345.1875, found 345.1875

I.R. (thin film) 1684, 1653, 1559, 1507, 1457, 1213 cm⁻¹

I.20 N-tert-Butyl-2-(2-mercapto-benzoimidazol-1-yl)-2-phenyl-acetamide



The typical procedure was followed starting from **I.6** (0.65 mmol, 220 mg) and carbon disulfide (2 mmol, 130 μ L).

Brown solid **mp** = 139-141 $^{\circ}$ C

Yield 40% (90 mg) over two steps

Rf (Et₂O : EP 50 : 50) 0.4

¹H NMR (CDCl₃ ; 400 MHz) δ 10.90 (br s, 1H, SH), 7.43-7.34 (m, 5H, H_{ar}), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{ar}), 7.13 (td, J = 6.6, 2.0 Hz, 1H, H_{ar}), 7.09 (s, 1H, H₁₀), 7.03 (m, 2H, H_{ar}), 6.07 (br s, 1H, NH), 1.42 (s, 9H, H₁₁).

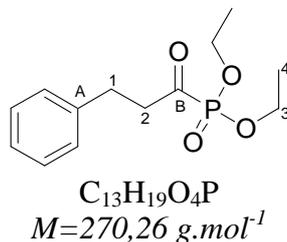
¹³C NMR (CDCl₃ ; 100.6 MHz) δ 169.4 (C_D), 166.6 (C_E), 134.3 (C_q), 132.1 (C_q), 130.6 (C_q), 129.2 (C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 123.8 (C_{ar}), 123.4 (C_{ar}), 113.6 (C_{ar}), 110.2 (C_{ar}), 63.0 (C₁₀), 52.7 (C_F), 29.1 (C₁₁).

HRMS Calculated for C₁₉H₂₁N₃OS 339.1405, found 339.1401

I.R. (thin film) 1734, 1717, 1699, 1684, 1653, 1559, 1541, 1507, 1457, 12220 cm⁻¹

Michaelis – Arbusov Reaction

II.1 (3-Phenyl-propionyl)-phosphonic acid diethyl ester



Procedure : Triethyl phosphite (1 eq. ; 2 mmol) was added neat to hydrocinnamoyl chloride (1 eq. ; 2 mmol). The mixture was stirred at room temperature under argon during 30 minutes. The obtained ketophosphonate was used without further purification.

Colourless liquid.

Yield : ~ 100 % (unpurified)

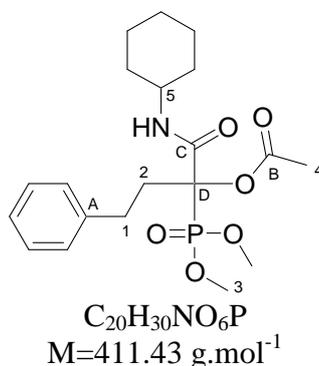
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ; **400 MHz**) δ . 7.35-7.18 (m, 5H, H_{ar}) ; 4.27-4.17 (m, 4H, H_3) ; 3.20 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H, H_2) ; 2.97 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H, H_1) ; 1.37 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 6H, H_4).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 ; **100.6 MHz**) δ . 210.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 168.0 \text{ Hz}$, C_B) ; 140.5 (C_A) ; 129.0, 128.8 et 126.7 (C_{ar}) ; 64.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.3 \text{ Hz}$, C_3) ; 45.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 54.9 \text{ Hz}$, C_2) ; 28.7 (C_1) ; 16.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9 \text{ Hz}$, C_4).

Passerini coupling with acyl phosphonates

General procedure : To 2 mmol of acyl chloride was added neat trialkyl phosphite (1 equiv.). The mixture was stirred under argon during 30 minutes. Toluene (1 M), isocyanide (1 equiv.) and carboxylic acid (1 equiv.) were then successively added. The mixture was stirred for 24 hr under argon at room temperature (for alkyl acyl chlorides) or at 80°C (for aromatic acyl chlorides). The solvent was then removed under reduced pressure to afford Passerini products after purification by flash column chromatography on silica gel (40 - 67 % yields).

II.2 Acetic acid 1-cyclohexylcarbamoyl-1-(dimethoxy-phosphoryl)-3-phenyl-propyl ester



The typical procedure was followed using hydrocinnamoyl chloride (300 μL , 2mmol), trimethyl phosphite (240 μL , 2 mmol), cyclohexyl isocyanide (250 μL , 2 mmol) and acetic acid (110 μL , 2 mmol) in dry toluene (2 mL).

White crystals **mp** = 72-74 °C

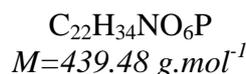
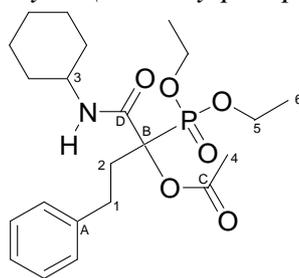
Yield 74 % (619 mg) over two steps

Rf (EtOAc : EP 50 : 50) 0.1

¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ. 7.33-7.26 (m, 2H, H_{ar}) ; 7.24-7.18 (m, 3H, H_{ar}) ; 6.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, NH) ; 3.88-3.84 (m, 1H, H₅) ; 3.88 (d, *J*_{H-P} = 10.8 Hz, 3H, H₃) ; 3.84 (d, *J*_{H-P} = 10.6 Hz, 3H, H₃) ; 2.80-2.69 (m, 1H, H₂) ; 2.69-2.56 (m, 3H, H₂ and H₁) ; 2.18 (s, 3H, H₄) ; 1.99-1.91 (m, 2H, H_{Cy}) ; 1.78-1.68 (m, 2H, H_{Cy}) ; 1.66-1.59 (m, 1H, H_{Cy}) ; 1.47-1.33 (m, 2H, H_{Cy}) ; 1.32-1.17 (m, 3H, H_{Cy}).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ. 169.1 (d, *J*_{C-P} = 5.9 Hz, C_B) ; 165.2 (d, *J*_{C-P} = 4.4 Hz, C_C) ; 141.4 (C_A) ; 129.0, 128.9 and 126.5 (C_{ar}) ; 83.3 (d, *J*_{C-P} = 152.2 Hz, C_D) ; 55.1 (d, *J*_{C-P} = 6.6 Hz, C₃) ; 54.5 (d, *J*_{C-P} = 7.3 Hz, C₃) ; 49.1 (C₅) ; 35.6 (C₁) ; 33.2 and 33.1 (C_{Cy}) ; 30.5 (d, *J*_{C-P} = 7.3 Hz, C₂) ; 25.9 and 25.1 (C_{Cy}) ; 21.6 (C₄).

II.3 Acetic acid 1-cyclohexylcarbamoyl-1-(diethoxy-phosphoryl)-3-phenyl-propyl ester



The typical procedure was followed using with hydrocinnamoyl chloride (300 μL ; 2 mmol), triethyl phosphite (345 μL ; 2 mmol), cyclohexyl isocyanide (250 μL ; 2 mmol) and acetic acid (110 μL ; 2 mmol).

Colourless oil

Yield 61 % (535 mg) over two steps

Rf (EtOAc : EP 50 : 50) 0.2

¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.32-7.18 (m, 5H, H_{ar}) ; 6.72 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, NH) ; 4.32-4.11 (m, 4H, H₅) ; 3.93-3.79 (m, 1H, H₃) ; 2.88-2.75 (m, 1H, H₂) ; 2.70-2.57 (m, 2H, H₁) ; 2.64-2.60 (m, 1H, H₂) ; 2.17 (s, 3H, H₄) ; 1.98-1.88 (m, 2H, H_{Cy}) ; 1.79-1.69 (m, 2H, H_{Cy}) ; 1.65-1.58 (m, 1H, H_{Cy}) ; 1.44-1.32 (m, 2H, H_{Cy}) ; 1.38 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, H₆) ; 1.37 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, H₆) ; 1.30-1.18 (m, 3H, H_{Cy}).

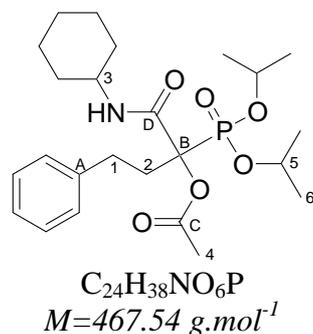
¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 169.1 (d, *J*_{C-P} = 7.3 Hz, C_C) ; 165.4 (d, *J*_{C-P} = 4.4 Hz, C_D) ; 141.6 (C_A) ; 129.0, 128.8 et 126.5 (C_{ar}) ; 83.7 (d, *J*_{C-P} = 153 Hz, C_B) ; 64.6 (d, *J*_{C-P} = 6.6 Hz, C₅) ; 64.3 (d, *J*_{C-P} = 6.6 Hz, C₅) ; 49.0 (C₃) ; 35.5 (C₁) ; 33.2 and 33.1 (C_{Cy}) ; 30.6 (d, *J*_{C-P} = 5.9 Hz, C₂) ; 25.9 and 25.1 (C_{Cy}) ; 21.7 (C₄) ; 16.9 (d, *J*_{C-P} = 3.7 Hz, C₆) ; 16.8 (d, *J*_{C-P} = 3.7 Hz, C₆).

MS m/z 440

HRMS Calculated for C₂₂H₃₄NO₆P 439.2124, found 439.2109

I.R. (thin film) 2988, 1275, 1260, 1031cm⁻¹

II.4 Acetic acid 1-cyclohexylcarbamoyl-1-(diisopropoxy-phosphoryl)-3-phenyl-propyl ester



The typical procedure was followed using hydrocinnamoyl chloride (300 μL , 2mmol), triisopropyl phosphite (495 μL , 2 mmol), cyclohexyl isocyanide (250 μL , 2 mmol) and acetic acid (110 μL , 2 mmol) in dry toluene (2 mL).

White crystals **mp** = 105-107°C

Yield 67 % (627 mg) over two steps

Rf (EtOAc : EP 50 : 50) 0.3

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ; **400 MHz**) δ 7.32-7.18 (m, 5H, H_{ar}) ; 6.40 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H, NH) ; 4.87 (d sept, $J_{\text{H-H, H-P}} = 6.3 \text{ Hz}$, 1H, H_5) ; 4.80 (d sept, $J_{\text{H-H, H-P}} = 6.3 \text{ Hz}$, 1H, H_5) ; 3.88-3.77 (m, 1H, H_3) ; 2.96-2.88 (m, 1H, H_2) ; 2.77-2.52 (m, 3H, H_1 et H_2) ; 2.17 (s, 3H, H_4) ; 1.98-1.87 (m, 2H, H_{Cy}) ; 1.77-1.66 (m, 2H, H_{Cy}) ; 1.66-1.56 (m, 1H, H_{Cy}) 1.47-1.30 (m, 14H, H_{Cy} et H_6) ; 1.29-1.14 (m, 3H, H_{Cy}).

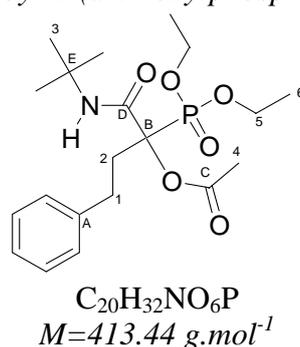
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 ; **100.6 MHz**) δ 169.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 10.3 \text{ Hz}$, C_C) ; 165.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.9 \text{ Hz}$, C_D) ; 142.0 (C_A) ; 129.0, 128.8 et 126.4 (C_{ar}) ; 83.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 155.9 \text{ Hz}$, C_B) ; 73.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.3 \text{ Hz}$, C_5) ; 73.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.3 \text{ Hz}$, C_5) ; 49.0 (C_3) ; 35.0 (C_1) ; 33.2 and 33.0 (C_{Cy}) ; 30.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.4 \text{ Hz}$, C_2) ; 25.9, 25.3 and 25.1 (C_{Cy}) ; 24.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.0 \text{ Hz}$, C_6) ; 24.6 (d, $J = 3.6 \text{ Hz}$, C_6) ; 24.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.4 \text{ Hz}$, C_6) ; 24.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.4 \text{ Hz}$, C_6) ; 21.7 (C_4).

MS m/z 468

HRMS Calculated for ($C_{24}H_{38}NO_6P - \text{Ph-CH=CH}_2$) 363.1811, found 363.1812

I.R. (thin film) 2931, 1758, 1682, 1517, 1451, 1373, 1250, 1218, 1103 cm^{-1}

II.5 Acetic acid 1-tert-butylcarbamoyl-1-(diethoxyphosphoryl)-3-phenyl-propyl ester



The typical procedure was followed using hydrocinnamoyl chloride (300 μL , 2mmol), triethyl phosphite (345 μL , 2 mmol), *t*-butyl isocyanide (225 μL , 2 mmol) and acetic acid (110 μL , 2 mmol) in dry toluene (2 mL).

Colourless oil

Yield 63 % (521 mg) over two steps

Rf (EtOAc : EP 50 : 50) 0.3

¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.33-7.18 (m, 5H, H_{ar}); 6.61 (sl, 1H, NH); 4.33-4.07 (m, 4H, H₅); 2.89-2.73 (m, 1H, H₂); 2.72-2.53 (m, 3H, H₁ et H₂); 2.17 (s, 3H, H₄); 1.40 (s, 9H, H₃); 1.40-1.34 (m, 6H, H₆).

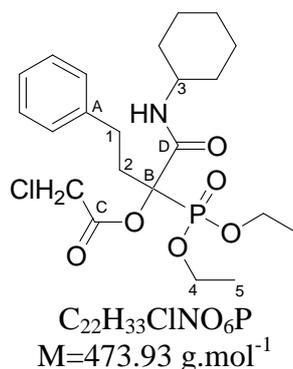
¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 169.1 (d, *J*_{C-P} = 7.3 Hz, C_C); 165.2 (d, *J*_{C-P} = 4.4 Hz, C_D); 141.6 (C_A); 129.0, 128.8 et 126.4 (C_{ar}); 83.6 (d, *J*_{C-P} = 151 Hz, C_B); 64.5 (d, *J*_{C-P} = 6.6 Hz, C₅); 64.2 (d, *J*_{C-P} = 7.3 Hz, C₅); 52.2 (C_E); 35.5 (C₁); 30.6 (d, *J*_{C-P} = 5.9 Hz, C₂); 28.9 (C₃); 21.7 (C₄); 16.9 (d, *J*_{C-P} = 5.9 Hz, C₆); 16.8 (d, *J*_{C-P} = 5.9 Hz, C₆).

MS m/z 414

HRMS Calculated for C₂₀H₃₂NO₆P 413.1967, found 413.1962

I.R. (thin film) 2989, 1760, 1686, 1520, 1455, 1366, 1275, 1260, 1218, 1016 cm⁻¹

II.6 Chloro-acetic acid 1-cyclohexylcarbamoyl-1-(diethoxy-phosphoryl)-3-phenyl-propyl ester



The typical procedure was followed using hydrocinnamoyl chloride (300 μL, 2mmol), triethyl phosphite (345 μL, 2 mmol), cyclohexyl isocyanide (250 μL, 2 mmol) and chloroacetic acid (189 mg, 2 mmol) in dry toluene (2 mL).

Yellow oil

Yield 58 % (548 mg) over two steps

Rf (EtOAc : EP 50 : 50) 0.2

¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.34-7.17 (m, 5H, H_{ar}); 6.89 (sl, 1H, NH); 4.33-4.15 (m, 4H, H₄); 4.12 (s, 2H, CH₂Cl); 3.92-3.80 (m, 1H, H₃); 2.80-2.73 (m, 1H, H₁); 2.73-2.62 (m, 3H, H₂ et H₁); 1.99-1.90 (m, 2H, H_{Cy}); 1.81-1.68 (m, 2H, H_{Cy}); 1.67-1.57 (m, 1H, H_{Cy}); 1.47-1.31 (m, 2H, H_{Cy}); 1.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H, H₅); 1.31-1.16 (m, 3H, H_{Cy}).

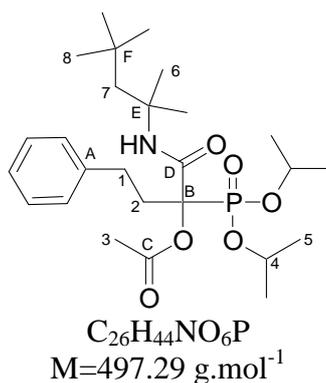
¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 165.3 (d, *J*_{C-P} = 5.8 Hz, C_C); 164.7 (d, *J*_{C-P} = 4.4 Hz, C_D); 141.2 (C_A); 129.0, 128.9 et 126.6 (C_{ar}); 85.0 (d, *J*_{C-P} = 152 Hz, C_B); 64.9 (d, *J*_{C-P} = 7.3 Hz, C₄); 64.6 (d, *J*_{C-P} = 7.3 Hz, C₄); 49.2 (C₃); 41.4 (CH₂Cl); 35.5 (C₁); 33.1 and 33.0 (C_{Cy}); 30.5 (d, *J*_{C-P} = 6.6 Hz, C₂); 25.9 and 25.0 (C_{Cy}); 16.8 (d, *J*_{C-P} = 5.8 Hz, C₅).

MS m/z 414

HRMS Calculated for (C₂₂H₃₃ClNO₆P – Ph-CH=CH₂) 369.1108, found 369.1113

I.R. (thin film) 2989, 2931, 1776, 1678, 1532, 1275, 1269, 1153, 1020 cm⁻¹

II.7 Acetic acid 1-(diisopropoxy-phosphoryl)-3-phenyl-1-(1,1,3,3-tetramethyl-butylcarbamoyl)-propyl ester



The typical procedure was followed using hydrocinnamoyl chloride (300 μL , 2mmol), triisopropyl phosphite (495 μL , 2 mmol), *t*-octyl isocyanide (360 μL , 2 mmol) and acetic acid (110 μL , 2 mmol) in dry toluene (2 mL).

Yellow oil

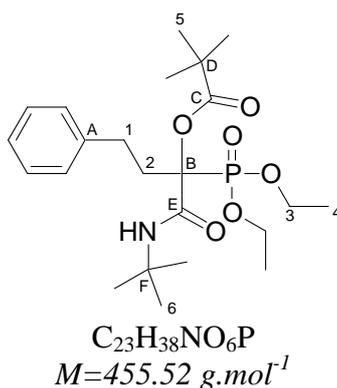
Yield 59 % (585 mg) over two steps

Rf (EtOAc : EP 50 : 50) 0.2

^1H NMR (CDCl_3 ; 400 MHz) δ . 7.33-7.26 (m, 2H, H_{ar}) ; 7.25-7.16 (m, 3H, H_{ar}) ; 6.35 (sl, 1H, NH) ; 4.86 (sept d, $J_{\text{H-H, C-P}} = 6.1, 6.1$ Hz, 1H, H_4) ; 4.79 (sept d, $J_{\text{H-H, C-P}} = 6.1, 6.1$ Hz, 1H, H_4) ; 2.93-2.84 (m, 1H, H_1) ; 2.78-2.68 (m, 1H, H_2) ; 2.65-2.52 (m, 2H, H_1 and H_2) ; 2.15 (s, 3H, H_3) ; 1.69 (s, 2H, H_7) ; 1.48 (s, 3H, H_6) ; 1.46 (s, 3H, H_6) ; 1.40 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H, H_5) ; 1.37 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H, H_5) ; 1.05 (s, 9H, H_8).

^{13}C NMR (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ . 169.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 8.8$ Hz, C_C) ; 165.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.2$ Hz, C_D) ; 142.0 (C_A) ; 129.0, 128.8 and 126.3 (C_{ar}) ; 84.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 155.2$ Hz, C_B) ; 73.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.3$ Hz, C_4) ; 73.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.3$ Hz, C_4) ; 56.2 (C_E) ; 54.1 (C_7) ; 34.3 (C_1) ; 32.0 (C_F and C_8) ; 30.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.0$ Hz, C_2) ; 28.8 and 28.1 (C_6) ; 24.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.9$ Hz, C_5) ; 24.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.9$ Hz, C_5) ; 24.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz, C_5) ; 24.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz, C_5) ; 21.7 (C_3).

II.8 2,2-Dimethyl-propionic acid 1-tert-butylcarbamoyl-1-(diethoxy-phosphoryl)-3-phenyl-propyl ester



The typical procedure was followed using hydrocinnamoyl chloride (300 μL , 2mmol), triethyl phosphite (345 μL , 2 mmol), *t*-butyl isocyanide (250 μL , 2 mmol) and trimethyl-acetic acid (204 mg, 2 mmol) in dry toluene (2 mL).

Yellow oil

Yield 51 % (464 mg) over two steps

Rf (EtOAc : EP 50 : 50) 0.3

^1H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.32-7.18 (m, 5H, H_{ar}); 6.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H, NH); 4.35-4.15 (m, 4H, H₃); 2.78-2.71 (m, 1H, H₂); 2.74-2.55 (m, 2H, H₁); 2.61-2.54 (m, 1H, H₂); 1.39 (s, 9H, H₆); 1.40-1.33 (m, 6H, H₄); 1.31 (s, 9H, H₅).

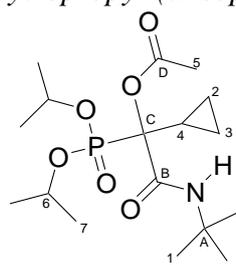
^{13}C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 176.0 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 7.3 Hz, C_C); 165.5 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 3.7 Hz, C_E); 141.8 (C_A); 128.9, 128.8 et 126.4 (C_{ar}); 82.9 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 152.2 Hz, C_B); 64.4 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 6.6 Hz, C₃); 63.9 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 6.6 Hz, C₃); 52.0 (C_F); 39.6 (C_D); 35.0 (C₁); 30.4 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 6.6 Hz, C₂); 28.9 (C₆); 27.6 (C₅); 16.9 (d, J = 6.6 Hz, C₄); 16.8 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 6.6 Hz, C₄).

MS m/z 456

HRMS Calculated for (C₂₃H₃₈NO₆P – O=C=N-*t*Bu) 356.1753, found 356.1759

I.R. (thin film) 2984, 1748, 1693, 1275, 1260, 1132, 1022 cm⁻¹

II.9 Acetic acid *tert*-butylcarbamoyl-cyclopropyl-(diisopropoxy-phosphoryl)-methyl ester



C₁₇H₃₂NO₆P
M = 377.41 g.mol⁻¹

The typical procedure was followed using cyclopropanecarbonyl chloride (180 μL , 2 mmol), triisopropyl phosphite (495 μL , 2 mmol), *t*-butyl isocyanide (225 μL , 2 mmol) and acetic acid (110 μL , 2 mmol) in dry toluene (2 mL).

Colourless oil

Yield 40 % (308 mg) over two steps

Rf (EtOAc : EP 50 : 50) 0.3

^1H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 6.60 (sl, 1H, NH); 4.80 (d sept, $J_{\text{H-H, H-P}}$ = 7.1 Hz, 2H, H₆); 2.13 (s, 3H, H₅); 1.74-1.63 (m, 1H, H₄); 1.41-1.36 (m, 12H, H₇); 1.37 (s, 9H, H₁); 1.01-0.93 (m, 1H, H₃); 0.92-0.84 (m, 1H, H₂); 0.72-0.63 (m, 1H, H₃); 0.62-0.54 (m, 1H, H₂).

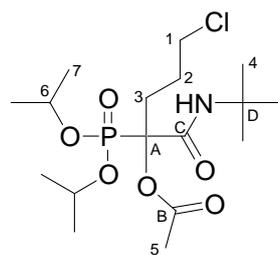
^{13}C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 168.8 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 8.8 Hz, C_D); 165.1 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 5.1 Hz, C_B); 82.3 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 158 Hz, C_C); 73.1 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 6.6 Hz, C₆); 52.0 (C_A); 28.9 (C₁); 24.8 and 24.7 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 4.4 Hz, C₇); 24.2 et 24.1 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 5.9 Hz, C₇); 21.7 (C₅); 16.0 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 1.5 Hz, C₄); 4.6 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 3.7 Hz, C₃); 3.0 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 4.4 Hz, C₂).

MS m/z 378

HRMS Calculated for C₁₇H₃₂NO₆P 377.1967, found 377.1952

I.R. (thin film) 2981, 1763, 1695, 1386, 1366, 1275, 1260, 1217, 1178, 1140 cm⁻¹

II.10 Acetic acid 1-*tert*-butylcarbamoyl-4-chloro-1-(diisopropoxy-phosphoryl)-butyl ester



C₁₇H₃₃ClNO₆P

$$M=413.87 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

The typical procedure was followed using 4-chlorobutyryl chloride (225 μL , 2 mmol), triisopropyl phosphite (495 μL , 2 mmol), *t*-butyl isocyanide (250 μL , 2 mmol) and acetic acid (110 μL , 2 mmol) in dry toluene (2 mL).

Yellow oil

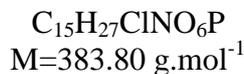
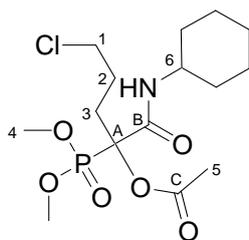
Yield 56 % (460 mg) over two steps

Rf (EtOAc : EP 50 : 50) 0.2

^1H NMR (CDCl_3 ; **400 MHz**) δ . 6.31 (sl, 1H, NH) ; 4.84 (d sept, $J_{\text{H-P, H-H}} = 6.8$ Hz, 1H, H₆) ; 4.77 (d sept, $J_{\text{H-P, H-H}} = 7.1$ Hz, 1H, H₆) ; 3.55 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H₁) ; 2.57-2.31 (m, 2H, H₃) ; 2.17 (s, 3H, H₅) ; 2.15-2.06 (m, 1H, H₂) ; 1.83-1.72 (m, 1H, H₂) ; 1.39 (d, $J = 5.8$ Hz, 6H, H₇) ; 1.37 (d, $J = 3.6$ Hz, 3H, H₇) ; 1.37-1.35 (m, 3H, H₇) ; 1.36 (s, 9H, H₄).

^{13}C NMR (CDCl_3 ; **100.6 MHz**) δ . 169.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 10.9$ Hz, C_B) ; 165.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.9$ Hz, C_C) ; 83.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 156.6$ Hz, C_A) ; 73.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.6$ Hz, C₆) ; 73.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.3$ Hz, C₆) ; 52.1 (C_D) ; 45.4 (C₁) ; 30.4 (C₃) ; 28.9 (C₄) ; 27.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.4$ Hz, C₂) ; 24.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz, C₇) ; 24.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.6$ Hz, C₇) ; 24.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz, C₇) ; 21.7 (C₅).

II.11 Acetic acid 4-chloro-1-cyclohexylcarbamoyl-1-(dimethoxy-phosphoryl)-butyl ester



The typical procedure was followed using 4-chlorobutyryl chloride (225 μL , 2 mmol), trimethyl phosphite (240 μL , 2 mmol), cyclohexyl isocyanide (250 μL , 2 mmol) and acetic acid (110 μL , 2 mmol) in dry toluene (2 mL).

Colourless oil

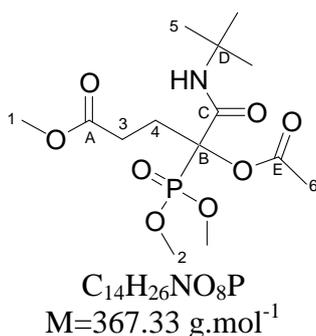
Yield 78 % (600 mg) over two steps

Rf (EtOAc : EP 50 : 50) 0.1

^1H NMR (CDCl_3 ; **400 MHz**) δ . 6.69 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, NH) ; 3.82 (d, $J_{\text{H-P}} = 10.6$ Hz, 3H, H₄) ; 3.77 (d, $J_{\text{H-P}} = 10.6$ Hz, 3H, H₄) ; 3.82-3.72 (m, 1H, H₆) ; 3.49 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H₁) ; 2.48-2.30 (m, 2H, H₃) ; 2.14 (s, 3H, H₅) ; 1.97-1.80 (m, 3H, H₂ and H_{Cy}) ; 1.80-1.72 (m, 1H, H₂) ; 1.72-1.61 (m, 2H, H_{Cy}) ; 1.61-1.51 (m, 1H, H_{Cy}) ; 1.40-1.26 (m, 2H, H_{Cy}) ; 1.26-1.10 (m, 3H, H_{Cy}).

^{13}C NMR (CDCl_3 ; **100.6 MHz**) δ . 169.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.6$ Hz, C_C) ; 165.0 (d, $J = 5.1$ Hz, C_B) ; 82.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 152.9$ Hz, C_A) ; 55.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.6$ Hz, C₄) ; 54.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.3$ Hz, C₄) ; 49.1 (C₆) ; 44.9 (C₁) ; 33.1 and 32.9 (C_{Cy}) ; 31.3 (C₃) ; 27.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.6$ Hz, C₂) ; 25.8 and 25.0 (C_{Cy}) ; 21.6 (C₅).

II.12 4-Acetoxy-4-tert-butylcarbamoyl-4-(dimethoxy-phosphoryl)-butyric acid methyl ester



The typical procedure was followed using 3-carbomethoxy propionylchloride (250 μL , 2 mmol), trimethyl phosphite (240 μL , 2 mmol), *t*-butyl isocyanide (250 μL , 2 mmol) and acetic acid (110 μL , 2 mmol) in dry toluene (2 mL).

Yellow oil

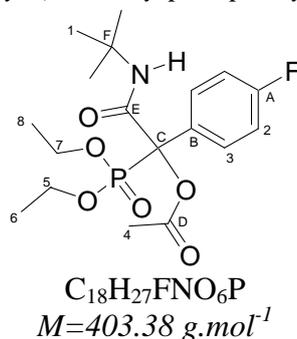
Yield 73 % (540 mg) over two steps

Rf (EtOAc : EP 50 : 50) 0.1

^1H NMR (CDCl_3 ; **400 MHz**) δ . 6.63 (sl, 1H, NH) ; 3.88 (d, $J_{\text{H-P}} = 10.6$ Hz, 3H, H_2) ; 3.83 (d, $J_{\text{H-P}} = 10.6$ Hz, 3H, H_2) ; 3.69 (s, 3H, H_1) ; 2.69-2.51 (m, 3H, H_3 and H_4) ; 2.46-2.36 (m, 1H, H_4) ; 2.18 (s, 3H, H_6) ; 1.38 (s, 9H, H_5).

^{13}C NMR (CDCl_3 ; **100.6 MHz**) δ . 173.4 (C_A) ; 169.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.3$ Hz, C_E) ; 164.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.4$ Hz, C_C) ; 82.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 152.2$ Hz, C_B) ; 55.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.3$ Hz, C_2) ; 54.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.3$ Hz, C_2) ; 52.3 (C_1) ; 52.2 (C_D) ; 29.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.3$ Hz, C_4) ; 28.9 (C_5) ; 28.8 (C_3) ; 21.6 (C_6).

II.13 Acetic acid *tert*-butylcarbamoyl-(diethoxy-phosphoryl)-(4-fluoro-phenyl)-methyl ester



The typical procedure was followed using *p*-fluorobenzoyl chloride (240 μL , 2mmol), triethyl phosphite (345 μL , 2 mmol), *t*-butyl isocyanide (225 μL , 2 mmol) and acetic acid (110 μL , 2 mmol) in dry toluene (2 mL).

Colourless oil

Yield 56 % (450 mg) over two steps

Rf (EtOAc : EP 50 : 50) 0.3

^1H NMR (CDCl_3 ; **400 MHz**) δ 7.68-7.61 (m, 2H, H_3) ; 7.42 (sl, 1H, NH) ; 7.08 (dd, $J_{\text{H-H, H-F}} = 8.6$ Hz, 2H, H_2) ; 4.26-4.10 (m, 2H, H_7) ; 4.03-3.94 (m, 1H, H_5) ; 3.88-3.67 (m, 1H, H_5) ; 2.29 (s, 3H, H_4) ; 1.41 (s, 9H, H_1) ; 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_6) ; 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_8).

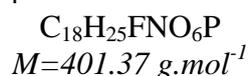
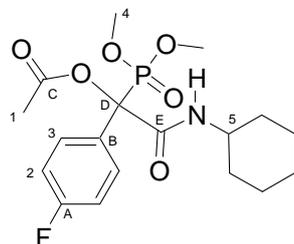
^{13}C NMR (CDCl_3 ; **100.6 MHz**) δ 168.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.6$ Hz, C_D) ; 164.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz, C_E) ; 162.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 253$ Hz, C_A) ; 130.4 (dd, $J_{\text{C-P, C-F}} = 3.7, 3.7$ Hz, C_B) ; 128.7 (dd, $J_{\text{C-F, C-P}} = 8.8, 3.7$ Hz, C_3) ; 115.5 (dd, $J_{\text{C-F, C-P}} = 21.2, 2.2$ Hz, C_2) ; 82.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 153$ Hz, C_C) ; 65.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.6$ Hz, C_7) ; 64.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.3$ Hz, C_5) ; 52.3 (C_F) ; 28.9 (C_1) ; 21.8 (C_4) ; 16.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz, C_8) ; 16.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz, C_6).

MS m/z 404

HRMS Calculated for (C₁₈H₂₇FNO₆P – O=C=N-*t*Bu) 304.0876, found 304.0882

I.R. (thin film) 2986, 1789, 1697, 1507, 1366, 1267, 1260, 1222, 1164, 1074, 1023 cm⁻¹

II.14 Acetic acid cyclohexylcarbamoyl-(dimethoxy-phosphoryl)-(4-fluoro-phenyl)-methyl ester



The typical procedure was followed using *p*-fluorobenzoyl chloride (240 μL, 2mmol), trimethyl phosphite (240 μL, 2 mmol), cyclohexyl isocyanide (250 μL, 2 mmol) and acetic acid (110 μL, 2 mmol) in dry toluene (2 mL).

Colourless oil

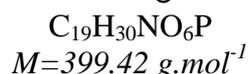
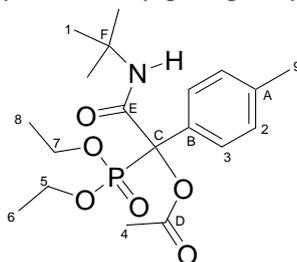
Yield 77 % (620 mg) over two steps

Rf (EtOAc : EP 50 : 50) 0.3

¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.64 (ddd, *J*_{H-H, H-F, H-P} = 8.5, 5.3, 2.5 Hz, 2H, H₂) ; 7.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, NH) ; 7.06 (dd, *J*_{H-H, H-F} = 8.5 Hz, 2H, H₃) ; 3.88-3.80 (m, 1H, H₅) ; 3.79 (d, *J*_{H-P} = 10.8 Hz, 3H, H₄) ; 3.51 (d, *J*_{H-P} = 10.1 Hz, 3H, H₄) ; 2.26 (s, 3H, H₁) ; 1.98-1.85 (m, 2H, H_{Cy}) ; 1.76-1.64 (m, 2H, H_{Cy}) ; 1.64-1.53 (m, 1H, H_{Cy}) ; 1.43-1.18 (m, 5H, H_{Cy}).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 168.6 (d, *J*_{C-P} = 5.1 Hz, C_C) ; 164.5 (d, *J*_{C-P} = 8.1 Hz, C_E) ; 163.0 (dd, *J*_{C-F, C-P} = 248.0, 2.2 Hz, C_A) ; 130.3 (dd, *J*_{C-P, C-F} = 2.9, 2.9 Hz, C_B) ; 128.5 (dd, *J*_{C-F, C-P} = 8.8, 4.4 Hz, C₂) ; 115.7 (dd, *J*_{C-F, C-P} = 22.0, 2.2 Hz, C₃) ; 82.4 (d, *J*_{C-P} = 153.7 Hz, C_D) ; 55.5 (d, *J*_{C-P} = 6.6 Hz, C₄) ; 54.9 (d, *J*_{C-P} = 7.3 Hz, C₄) ; 49.0 (C₅) ; 33.0, 32.8, 25.9 and 24.9 (C_{Cy}) ; 21.7 (C₁).

II.15 Acetic acid *tert*-butylcarbamoyl-(diethoxy-phosphoryl)-(4-fluoro-phenyl)-methyl ester



The typical procedure was followed using *p*-toluoyl chloride (265 μL, 2mmol), triethyl phosphite (345 μL, 2 mmol), *t*-butyl isocyanide (250 μL, 2 mmol) and acetic acid (110 μL, 2 mmol) in dry toluene (2 mL).

Colourless oil

Yield 54 % (431 mg) over two steps

Rf (EtOAc : EP 50 : 50) 0.3

¹H NMR (CDCl₃; **400 MHz**) δ 7.54 (dd, *J* = 8.2, *J*_{H-P} = 2.3 Hz, 2H, H₃); 7.40 (sl, 1H, NH); 7.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₂); 4.27-4.10 (m, 2H, H₅); 4.02-3.91 (m, 1H, H₇); 3.81-3.70 (m, 1H, H₇); 2.36 (s, 3H, H₉); 2.28 (s, 3H, H₄); 1.41 (s, 9H, H₁); 1.30 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₆); 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₈).

¹³C NMR (CDCl₃; **100.6 MHz**) δ 168.5 (d, *J*_{C-P} = 6.6 Hz, C_D); 164.4 (d, *J*_{C-P} = 6.6 Hz, C_E); 138.5 (d, *J*_{C-P} = 2.9 Hz, C_B); 131.5 (C_A); 129.3 (d, *J*_{C-P} = 2.9 Hz, C₂); 126.6 (d, *J*_{C-P} = 4.4 Hz, C₃); 83.5 (d, *J*_{C-P} = 152 Hz, C_C); 65.1 (d, *J*_{C-P} = 6.6 Hz, C₇); 64.7 (d, *J*_{C-P} = 8.0 Hz, C₅); 52.2 (C_F); 28.9 (C₁); 21.8 (C₄); 21.5 (C₉); 16.8 (d, *J*_{C-P} = 6.6 Hz, C₈); 16.6 (d, *J*_{C-P} = 5.9 Hz, C₆).

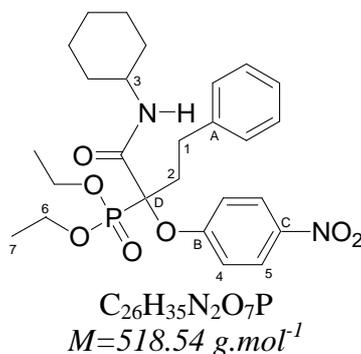
MS m/z 400

HRMS Calculated for (C₁₉H₃₀NO₆P – O=C=N-*t*Bu) 300.1127, found 300.1124

I.R. (thin film) 2972, 1767, 1698, 1550, 1455, 1366, 1221, 1021 cm⁻¹

Passerini-Smiles

II.16 [1-Cyclohexylcarbamoyl-1-(4-nitro-phenoxy)-3-phenyl-propyl]-phosphonic acid diethyl ester



Procedure : Triethyl phosphite (1 eq. ; 2 mmol) was added to hydrocinnamoyl chloride (1 eq. ; 2 mmol) without solvent. The mixture was stirred at room temperature under argon during 1 hour. Then the remaining alkyl chloride was evacuated under reduced pressure. Then, toluene (2 mL), cyclohexyl isocyanide (1 eq. ; 2mmol) and *p*-nitrophenol (1 eq. ; 2mmol) were successively added. The mixture was stirred at room temperature at 80°C under argon during 24 hours. The product was obtained by flash column chromatography on silica gel (EtOAc : EP 50 : 50) mixed with starting ketophosphonate. The product crystallised faster than reactant and could be separated by fast washing in ethanol.

Colourless solid **mp** =

Yield 18 % (186 mg) (30-40 % in mixture before washing) over two steps

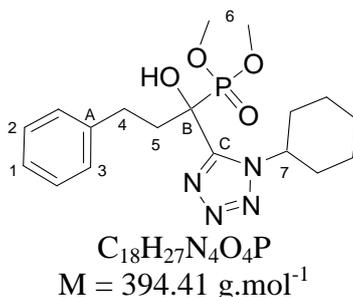
¹H NMR (CDCl₃; **400 MHz**) δ 8.21 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H₄); 7.32-7.13 (m, 5H, H_{ar}); 7.02 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz, H₅); 6.72 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, NH); 4.33-4.20 (m, 4H, H₆); 3.93-3.82 (m, 1H, H₃); 2.87-2.78 (m, 1H, H₂); 2.72-2.57 (m, 2H, H₁); 2.57-2.48 (m, 1H, H₂); 1.99-1.06 (m, 10H, H_{Cy}); 1.37 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, H₇); 1.36 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, H₇).

¹³C NMR (CDCl₃; **100.6 MHz**) δ 166.2 (d, *J*_{C-P} = 2.9 Hz, C=O); 160.6 (d, *J*_{C-P} = 3.8 Hz, C_B); 143.3 (C_C); 141.2 (C_A); 128.9 (C_{ar}); 128.7 (C₅); 126.6 (C_{ar}); 125.8 (C₄); 119.4 (C_{ar}); 85.9 (d, *J*_{C-P} = 157 Hz, C_D); 64.6 (d, *J*_{C-P} = 3.7 Hz, C₆); 64.5 (d, *J*_{C-P} = 3.7 Hz, C₆); 49.1 (C₃); 34.4 (C₁); 33.2 et 32.9 (C_{Cy}); 30.0 (d, *J*_{C-P} = 5.9 Hz, C₂); 25.8, 25.0 et 24.9 (C_{Cy}); 16.9 et 16.8 (C₇).

Passerini with azide

General procedure : To 2 mmol of acyl chloride was added neat trialkyl phosphite (1 equiv.). The mixture was stirred under argon during 30 minutes. THF (1 M), isocyanide (1 equiv.) and trimethylsilyl azide (1 equiv., 280 μ L) were then successively added. The mixture was stirred for 3 days under argon at room temperature. The solvent was then removed under reduced pressure to afford Passerini products after purification by flash chromatography

II.17 [1-(1-Cyclohexyl-1H-tetrazol-5-yl)-1-hydroxy-3-phenyl-propyl]-phosphonic acid dimethyl ester



The procedure was followed using hydrocinnamoyl chloride (2 mmol, 300 μ L), trimethyl phosphite (2 mmol, 240 μ L) and cyclohexyl isocyanide (2 mmol, 250 μ L).

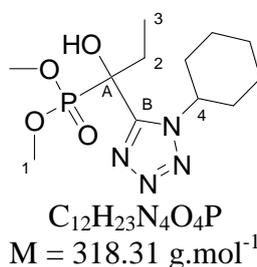
White crystals **mp** = 161-163°C

Yield 67 % (529 mg) over two steps

¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.30-7.24 (m, 2H, H_{ar}), 7.23-7.17 (m, 3H, H_{ar}), 5.12-5.02 (m, 2H, H₇ and OH), 3.78 (d, J_{H-P} = 10.6 Hz, 3H, H₆), 3.77 (d, J_{H-P} = 10.3 Hz, 3H, H₆), 2.99-2.79 (m, 2H, H₄ and H₅), 2.64-2.42 (m, 2H, H₄ and H₅), 2.24-2.02 (m, 3H, H_{Cy}), 2.02-1.88 (m, 3H, H_{Cy}), 1.81-1.77 (m, 1H, H_{Cy}), 1.52-1.25 (m, 3H, H_{Cy}).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 152.2 (br s, C_C), 141.0 (C_A), 129.0 (C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 126.7 (C_{ar}), 74.5 (d, J_{C-P} = 163.2 Hz, C_B), 60.5 (C₇), 55.1 (d, J_{C-P} = 2.9 Hz, C₆), 55.0 (d, J_{C-P} = 2.9 Hz, C₆), 38.3 (d, J_{C-P} = 3.7 Hz, C₄), 34.6 (C_{Cy}), 33.1 (C_{Cy}), 29.0 (d, J_{C-P} = 10.2 Hz, C₅), 26.1 (C_{Cy}), 25.9 (C_{Cy}), 25.4 (C_{Cy}).

II.18 [1-(1-Cyclohexyl-1H-tetrazol-5-yl)-1-hydroxy-propyl]-phosphonic acid dimethyl ester



The procedure was followed using propyl chloride (2 mmol), trimethyl phosphite (2 mmol, 240 μ L) and cyclohexyl isocyanide (2 mmol, 250 μ L).

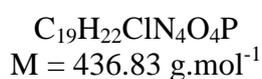
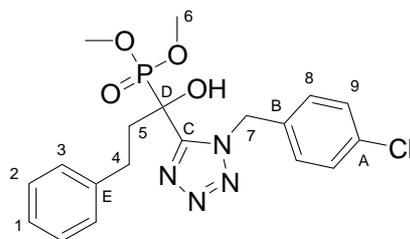
White crystals **mp** = 148-150 °C

Yield 53 % (335 mg) over two steps

¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ. 5.12 (s, 1H, OH), 5.12-5.01 (m, 1H, H₄), 3.82 (d, *J*_{H-P} = 10.4 Hz, 3H, H₁), 3.78 (d, *J*_{H-P} = 10.6 Hz, 3H, H₁), 2.65-2.58 (m, 1H, H₂), 2.36-2.28 (m, 1H, H₂), 2.19-1.69 (m, 7H, H_{Cy}), 1.52-1.26 (m, 3H, H_{Cy}), 0.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₃).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 152.3 (C_B), 74.9 (d, *J*_{C-P} = 164.6 Hz, C_A), 60.3 (C₄), 55.0 (d, *J*_{C-P} = 5.1 Hz, C₁), 54.9 (d, *J*_{C-P} = 5.1 Hz, C₁), 34.5 (C_{Cy}), 33.0 (C_{Cy}), 29.5 (d, *J*_{C-P} = 3.7 Hz, C₂), 26.1 (C_{Cy}), 25.9 (C_{Cy}), 25.4 (C_{Cy}), 7.1 (d, *J*_{C-P} = 4.4 Hz, C₃).

II.19 *{1-[1-(4-Chloro-benzyl)-1H-tetrazol-5-yl]-1-hydroxy-3-phenyl-propyl}-phosphonic acid dimethyl ester*



The procedure was followed using hydrocinnamoyl chloride (2 mmol, 300μL), trimethyl phosphite (2 mmol, 240 μL) and *p*-chloro benzyl isocyanide (2 mmol, 260 μL).

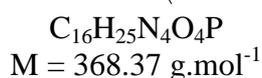
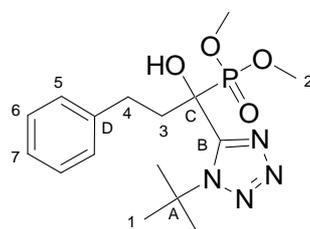
White crystals **mp** = 163-165°C

Yield 66 % (577 mg) over two steps

¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.34-7.07 (m, 9H, H_{ar}), 6.23 (sl, 1H, OH), 5.92 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, H₇), 5.79 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, H₇), 3.82 (d, *J*_{H-P} = 10.9 Hz, 3H, H₆), 3.58 (d, *J*_{H-P} = 10.9 Hz, 3H, H₆), 2.94-2.83 (m, 1H, H₅), 2.73 (td, *J* = 12.6, 4.0 Hz, 1H, H₄), 2.63-2.51 (m, 1H, H₅), 2.33 (td, *J* = 12.1, 4.5 Hz, 1H, H₄).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 153.3 (C_C), 140.9 (C_E), 134.8 (C_q), 133.8 (C_q), 130.2 (C_{ar}), 129.3 (C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 128.8 (C_{ar}), 126.7 (C_{ar}), 74.8 (d, *J*_{C-P} = 164.7 Hz, C_D), 55.4 (d, *J*_{C-P} = 8.1 Hz, C₆), 54.9 (d, *J*_{C-P} = 8.1 Hz, C₆), 52.5 (C₇), 38.2 (d, *J*_{C-P} = 4.4 Hz, C₄), 28.9 (d, *J*_{C-P} = 11.0 Hz, C₅).

II.20 *[1-(1-tert-Butyl-1H-tetrazol-5-yl)-1-hydroxy-3-phenyl-propyl]-phosphonic acid dimethyl ester*



The procedure was followed using hydrocinnamoyl chloride (2 mmol, 300μL), trimethyl phosphite (2 mmol, 240μL) and *t*-butyl isocyanide (2 mmol, 230 μL).

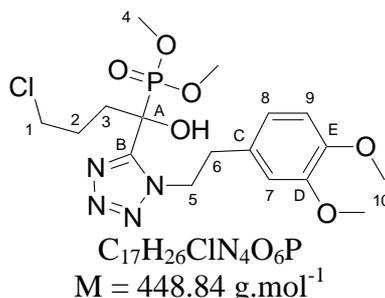
White crystals **mp** = 155-157°C

Yield 59 % (217 mg) over two steps

¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ. 7.28-7.16 (m, 5H, H_{ar}), 5.88 (brs, 1H, OH), 3.89 (d, *J*_{H-P} = 10.4 Hz, 3H, H₂), 3.68 (d, *J*_{H-P} = 10.7 Hz, 3H, H₂), 3.08-2.82 (m, 2H, H₃, H₄), 2.70-2.58 (m, 1H, H₃), 2.20-2.12 (m, 1H, H₄), 1.88 (s, 9H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 154.1 (C_B), 141.1 (C_D), 129.9 (C_{ar}), 129.8 (C_{ar}), 126.5 (C_{ar}), 76.0 (d, *J*_{C-P} = 163.2 Hz, C_C), 64.9 (C_A), 55.6 (d, *J*_{C-P} = 8.1 Hz, C₂), 54.7 (d, *J*_{C-P} = 8.1 Hz, C₂), 41.4 (d, *J*_{C-P} = 5.9 Hz, C₄), 31.2 (C₁), 29.4 (d, *J*_{C-P} = 10.9 Hz, C₃).

II.21 (4-Chloro-1-{1-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-1H-tetrazol-5-yl}-1-hydroxy-butyl)-phosphonic acid dimethyl ester



The procedure was followed using chloride (2 mmol), trimethyl phosphite (2 mmol, 240 μL) and homoveratryl isocyanide (2 mmol, 382 mg).

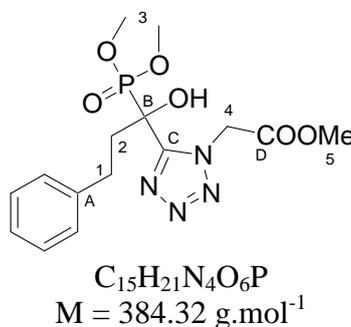
White crystals **mp** = 146-148°C

Yield 59 % (530 mg) over two steps

¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ. 6.88-6.62 (m, 3H, H_{ar}), 5.02-4.91 (m, 1H, H₅), 5.81-5.70 (m, 1H, H₅), 4.00 (brs, 1H, OH), 3.96-3.71 (m, 13H, H₄, H₁₀ and H₁), 3.45-3.60 (m, 1H, H₁), 3.33-3.17 (m, 2H, H₆), 2.72-2.58 (m, 1H, H₃), 2.41-2.29 (m, 1H, H₃), 1.96-1.71 (m, 1H, H₂), 1.62-1.48 (m, 1H, H₂).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 153.1 (C_B); 149.4 (C_q), 148.5 (C_q), 129.8 (C_q), 121.3 (C_{ar}), 112.5 (C_{ar}), 111.7 (C_{ar}), 74.3 (d, *J*_{C-P} = 161.5 Hz, C_A), 56.3 (C₁₀), 55.2 (d, *J*_{C-P} = 7.8 Hz, C₄), 51.4 (C₁), 45.0 (C₅), 36.6 (C₆), 34.0 (C₃), 26.0 (C₂).

II.22 {5-[1-(Dimethoxy-phosphoryl)-1-hydroxy-3-phenyl-propyl]-tetrazol-1-yl}-acetic acid methyl ester



The procedure was followed using hydrocinnamoyl chloride (2 mmol, 300 μL), trimethyl phosphite (2 mmol, 240 μL) and isocyanide (2 mmol, 260 μL).

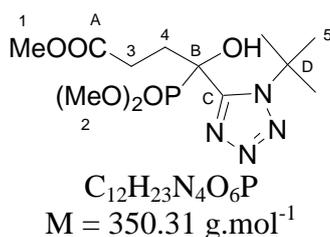
White crystals **mp** = 158-160 °C

Yield 54 % (414 mg) over two steps

¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.31-7.15 (m, 5H, H_{ar}); 5.92 (sl, 1H, OH); 5.53 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, H₄); 5.46 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, H₄); 3.82 (d, *J*_{H-P} = 10.9 Hz, 3H, H₃); 3.78 (s, 3H, H₅); 3.71 (d, *J*_{H-P} = 10.6 Hz, 3H, H₃); 3.03-2.76 (m, 2H, H₁ and H₂); 2.64-2.42 (m, 2H, H₁ and H₂).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 167.3 (C_D); 153.9 (C_C); 141.1 (C_A); 128.9 (C_{ar}); 126.6 (C_{ar}); 74.7 (d, *J*_{C-P} = 165.4 Hz, C_B); 55.4 (d, *J*_{C-P} = 8.1 Hz, C₃); 55.0 (d, *J*_{C-P} = 7.3 Hz, C₃); 53.3 (C₅); 50.8 (C₄); 38.1 (d, *J*_{C-P} = 3.7 Hz, C₁); 28.7 (d, *J*_{C-P} = 11.0 Hz, C₂).

II.23 4-(1-*tert*-Butyl-1H-tetrazol-5-yl)-4-(dimethoxy-phosphoryl)-4-hydroxy-butyric acid methyl ester



The procedure was followed using chloride (2 mmol, 250 μL), trimethyl phosphite (2 mmol, 240 μL) and *t*-butyl isocyanide (2 mmol, 230 μL).

mp = 161-163 °C

Yield 58 % (403 mg) over two steps

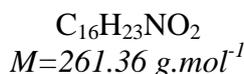
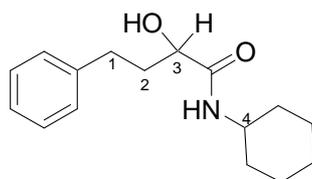
¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 5.38 (sl, 1H, OH), 3.90 (d, *J*_{C-P} = 10.3 Hz, 3H, H₂), 3.76 (d, *J* = 10.7 Hz, 3H, H₂), 3.70 (s, 3H, H₁), 3.04-2.91 (m, 1H, H₄), 2.77-2.63 (m, 1H, H₃), 2.58-2.48 (m, 1H, H₄), 2.43-2.30 (m, 1H, H₃), 1.84 (s, 9H, H₅).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 175.0 (estimation, C_A), 154.0 (C_C), 76.0 (d, *J*_{C-P} =, C_B), 65.1 (C_D), 55.3 (d, *J*_{C-P} = 7.6 Hz, C₂), 55.1 (d, *J*_{C-P} = 7.6 Hz, C₂), 52.8 (C₁), 34.4 (C₃), 31.1 (C₅), 29.4 (d, *J*_{C-P} = 10, 7 Hz, C₄).

Phospha-Brook rearrangement

General procedure : Trialkyl phosphite (1 eq. ; 2 mmol) was added to acyl chloride (1 eq. ; 2 mmol) without solvent. The mixture was stirred at room temperature under argon during 1 hour. Then the remaining alkyl chloride was evacuated under reduced pressure. Then, toluene (2 mL), isocyanide (1 eq. ; 2mmol) and carboxylic acid (1 eq. ; 2mmol) were successively added. The mixture was stirred at room temperature (aliphatic acyl chlorides) or at 80°C (aromatic acyl chlorides) under argon during 24 hours. The solvent was evacuated under reduced pressure. A 0.33M solution of sodium ethanolate (5 eq. ; 10 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature under argon during 12 hours. The product was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc : EP 40 : 60).

II.24 *N*-Cyclohexyl-2-hydroxy-4-phenyl-butyramide



The general procedure was followed using hydrocinnamoyl chloride (300 μL , 2 mmol), triethyl phosphite (345 μL , 2 mmol), cyclohexyl isocyanide (250 μL , 2 mmol) and acetic acid (110 μL , 2 mmol) in dry toluene (2 mL). The ethanolate solution was prepared by adding 230 mg of sodium to 15 mL of ethanol.

Yellow oil

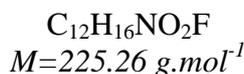
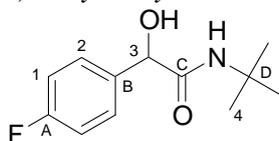
Yield : 45 % (235 mg) over three steps

Rf (EtOAc : EP 50 : 50) 0.7

^1H NMR (CDCl_3 ; **400 MHz**) δ 7.34-7.18 (m, 5H, H_{ar}); 6.41 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, NH); 4.15-4.08 (m, 1H, H_3); 3.86-3.72 (m, 1H, H_4); 3.08 (sl, 1H, OH); 2.77 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, H_1); 2.21-2.10 (m, 1H, H_2); 2.02-1.87 (m, 1H, H_2); 1.95-1.88 (m, 2H, H_{Cy}); 1.81-1.69 (m, 2H, H_{Cy}); 1.68-1.58 (m, 1H, H_{Cy}); 1.46-1.31 (m, 2H, H_{Cy}); 1.26-1.10 (m, 3H, H_{Cy})

^{13}C NMR (CDCl_3 ; **100.6 MHz**) δ 173.0 ($\text{C}=\text{O}$); 141.7 (C_q); 128.9 et 126.5 (C_{ar}); 71.8 (C_3); 48.4 (C_4); 37.1 (C_2); 33.5 et 33.4 (C_{Cy}); 31.7 (C_1); 25.9 et 25.2 (C_{Cy}).

II.25 *N*-tert-Butyl-2-(4-fluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetamide



The general procedure was followed using *p*-fluorobenzoyl chloride (240 μL , 2 mmol), triethyl phosphite (345 μL , 2 mmol), *t*-butyl isocyanide (250 μL , 2 mmol) and acetic acid (110 μL , 2 mmol) in dry toluene (2 mL). The ethanolate solution was prepared by adding 230 mg of sodium to 15 mL of ethanol.

Yellow oil

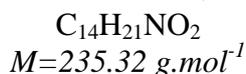
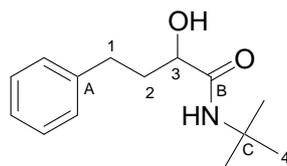
Yield 38 % (168 mg) over three steps

Rf (EtOAc : EP 50 : 50) 0.6

^1H NMR (CDCl_3 ; **400 MHz**) δ 7.41-7.36 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 5.6$ Hz, 2H, H_2); 7.12-7.06 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 8.3$ Hz, 2H, H_1); 5.82 (sl, 1H, NH); 4.93 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H_3); 3.62 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, OH); 1.35 (s, 9H, H_4).

^{13}C NMR (CDCl_3 ; **100.6 MHz**) δ 171.4 (C_C); 163.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 248$ Hz, C_A); 136.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.7$ Hz, C_B); 129.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.1$ Hz, C_2); 116.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.0$ Hz, C_1); 73.9 (C_3); 52.0 (C_D); 29.1 (C_4).

II.26 *N*-tert-Butyl-2-hydroxy-4-phenyl-butyramide



The general procedure was followed using hydrocinnamoyl chloride (300 μL , 2 mmol), triisopropyl phosphite (345 μL , 2 mmol), cyclohexyl isocyanide (250 μL , 2 mmol) and acetic acid (110 μL , 2 mmol) in dry toluene (2 mL). The ethanolate solution was prepared by adding 230 mg of sodium to 15 mL of ethanol.

Yellow oil

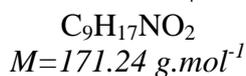
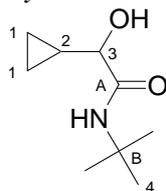
Yield 54 % (252 mg) over three steps

Rf (EtOAc : EP 50 : 50) 0.7

^1H NMR (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 7.34-7.13 (m, 5H, H_{Ar}); 6.49 (sl, 1H, NH); 4.03-3.94 (m, 1H, H_3); 3.72 (sl, 1H, OH); 2.80-2.68 (m, 2H, H_1); 2.18-2.05 (m, 1H, H_2); 2.00-1.85 (m, 1H, H_2); 1.38 (s, 9H, H_4).

^{13}C NMR (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 173.7 (C_B); 141.9 (C_A); 128.9 and 126.4 (C_{Ar}); 71.9 (C_3); 51.4 (C_C); 37.1 (C_2); 31.6 (C_1); 29.1 (C_4).

II. 27N-tert-Butyl-2-cyclopropyl-2-hydroxy-acetamide



The general procedure was followed using cyclopropanecarbonyl chloride (300 μL , 2 mmol), triethyl phosphite (345 μL , 2 mmol), *t*-butyl isocyanide (250 μL , 2 mmol) and acetic acid (110 μL , 2 mmol) in dry toluene (2 mL). The ethanolate solution was prepared by adding 230 mg of sodium to 15 mL of ethanol.

Yellow oil

Yield 23 % (77 mg) over three steps

Rf (EtOAc : EP 50 : 50) 0.8

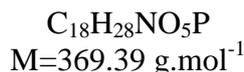
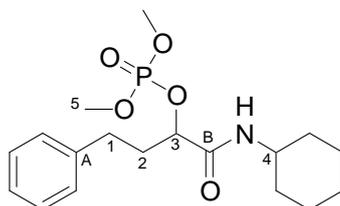
^1H NMR (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 6.12 (sl, 1H, NH); 3.43-3.34 (m, 1H, H_3); 3.07 (sl, 1H, OH); 1.40 (s, 9H, H_4); 1.14-1.04 (m, 1H, H_2); 0.74-0.65 (m, 1H, H_1); 0.65-0.57 (m, 1H, H_1); 0.57-0.42 (m, 2H, H_1).

^{13}C NMR (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 172.6 (C_A); 75.4 (C_3); 51.6 (C_B); 29.2 (C_4); 16.2 (C_2); 3.2 (C_1); 2.6 (C_1).

General procedure : To a 0.25 M solution of LiOH (1 mmol) in dry tetrahydrofuran was added the Passerini product (1 equiv.). The mixture was heated for 2 days at 65°C under argon. The solvent was then removed under reduced pressure. The substrate was then dissolved in a 1:1 mixture of dichloromethane and petroleum ether before being filtered to

remove the remaining salts. The solvents were then removed in vacuo to afford the products in a nearly quantitative yield.

II.28 Phosphoric acid 1-cyclohexylcarbamoyl-3-phenyl-propyl ester dimethyl ester



The general procedure was followed using the product **II.2** (410 mg, 1 mmol) in dry THF (4mL)

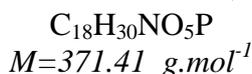
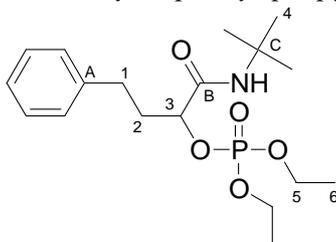
Yellow oil

Yield 100%

^1H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ . 7.30-7.22 (m, 2H, H_{ar}) ; 7.22-7.13 (m, 3H, H_{ar}) ; 6.46 (d, J = 7.6 Hz, NH) ; 4.78-4.70 (m, 1H, H₃) ; 3.80 (d, $J_{\text{H-P}}$ = 10.9 Hz, 6H, H₅) ; 3.83-3.75 (m, 1H, H₄) ; 2.76-2.65 (m, 2H, H₁) ; 2.25-2.16 (m, 2H, H₂) ; 1.94-1.83 (m, 2H, H_{Cy}) ; 1.76-1.65 (m, 2H, H_{Cy}) ; 1.65-1.55 (m, 1H, H_{Cy}) ; 1.43-1.27 (m, 2H, H_{Cy}) ; 1.27-1.10 (m, 3H, H_{Cy}).

^{13}C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ . 168.5 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 4.4 Hz, C_B) ; 141.1 (C_A) ; 128.9, 128.8 and 126.5 (C_{ar}) ; 78.2 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 6.6 Hz, C₃) ; 55.2 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 6.6 Hz, C₅) ; 55.1 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 6.6 Hz, C₅) ; 48.5 (C₄) ; 35.3 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 4.4 Hz, C₂) ; 33.4 and 33.2 (C_{Cy}) ; 30.8 (C₁) ; 25.8 and 25.1 (C_{Cy}).

II.29 Phosphoric acid 1-tert-butylcarbamoyl-3-phenyl-propyl ester diethyl ester



The general procedure was followed using the product **II.5** (491mg, 1.18 mmol) in dry THF (4mL)

Yellow oil

Yield 100 %

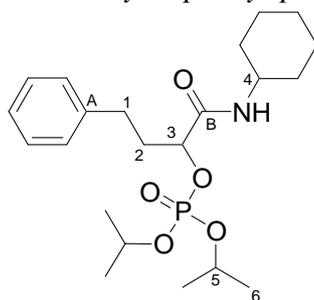
^1H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.33-7.27 (m, 2H, H_{ar}) ; 7.25-7.19 (m, 3H, H_{ar}) ; 6.39 (sl, 1H, NH) ; 4.72-4.66 (m, 1H, H₃) ; 4.24-4.11 (m, 4H, H₅) ; 2.77-2.70 (m, 2H, H₁) ; 2.27-2.18 (m, 2H, H₂) ; 1.42-1.37 (m, 6H, H₆) ; 1.40 (s, 9H, H₄).

^{13}C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 168.9 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 6.6 Hz, C_B) ; 141.3 (C_A) ; 128.9, 128.8 et 126.5 (C_{ar}) ; 78.2 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 7.3 Hz, C₃) ; 64.8 and 64.7 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 5.9 Hz, C₅) ; 51.8 (C_C) ; 35.3 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 4.4 Hz, C₂) ; 30.8 (C₁) ; 29.1 (C₄) ; 16.7 and 16.6 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 2.2 Hz, C₆).

MS m/z 372

HRMS Calculated for $C_{18}H_{30}NO_5P$ 371.1862, found 371.1860
I.R. (thin film) 1678, 1259, 1226, 1024 cm^{-1}

II.30 Phosphoric acid 1-cyclohexylcarbamoyl-3-phenyl-propyl ester diisopropyl ester



$C_{22}H_{36}NO_5P$
 $M=425.50 \text{ g.mol}^{-1}$

The general procedure was followed using the product **II.4** (469 mg, 1 mmol) in dry THF (4mL)

Yellow oil

Yield 100 %

1H NMR ($CDCl_3$; **400 MHz**) δ 7.34-7.26 (m, 2H, H_{ar}); 7.25-7.17 (m, 3H, H_{ar}); 6.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, NH); 4.82-4.63 (m, 2H, H_5); 4.73-4.67 (m, 1H, H_3); 3.89-3.76 (m, 1H, H_4); 2.82-2.63 (m, 2H, H_1); 2.29-2.19 (m, 2H, H_2); 1.96-1.87 (m, 2H, H_{Cy}); 1.80-1.69 (m, 2H, H_{Cy}); 1.68-1.59 (m, 1H, H_{Cy}); 1.43-1.31 (m, 14H, H_{Cy} et H_6); 1.28-1.13 (m, 3H, H_{Cy}).

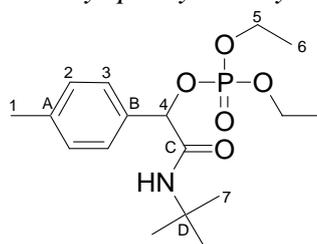
^{13}C NMR ($CDCl_3$; **100.6 MHz**) δ 168.9 (d, $J_{C-P} = 5.1$ Hz, C_B); 141.4 (C_A); 128.9, 128.8 et 126.5 (C_{ar}); 77.7 (d, $J_{C-P} = 7.3$ Hz, C_3); 73.7 (d, $J_{C-P} = 6.5$ Hz, C_5); 73.6 (d, $J_{C-P} = 5.9$ Hz, C_5); 48.5 (C_4); 35.4 (d, $J_{C-P} = 4.4$ Hz, C_2); 33.5 and 33.3 (C_{cy}); 30.7 (C_1); 25.4 and 25.2 (C_{cy}); 24.2 (d, $J_{C-P} = 4.4$ Hz, C_6); 24.1 (d, $J_{C-P} = 5.1$ Hz, C_6); 24.1 (d, $J_{C-P} = 4.4$ Hz, C_6); 24.0 (d, $J_{C-P} = 4.1$ Hz, C_6).

MS m/z 426

HRMS Calculated for $C_{22}H_{36}NO_5P$ 425.2331, found 425.2333

I.R. (thin film) 2932, 1666, 1451, 1258, 1107 cm^{-1}

II.31 Phosphoric acid tert-butylcarbamoyl-p-tolyl-methyl ester diethyl ester



$C_{17}H_{28}NO_5P$
 $M=357.38 \text{ g.mol}^{-1}$

The general procedure was followed using the product **II.15** (222 mg, 055 mmol) in dry THF (2mL)

Yellow oil

Yield 100%

¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₃) ; 7.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₂) ; 6.50 (sl, 1H, NH) ; 5.47 (d, *J*_{H-P} = 8.6 Hz, 1H, H₄) ; 4.12-3.89 (m, 4H, H₅) ; 2.34 (s, 3H, H₁) ; 1.38 (s, 9H, H₇) ; 1.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₆) ; 1.22 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₆).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 168.0 (d, *J*_{C-P} = 7.3 Hz, C_C) ; 139.3 (C_A) ; 133.7 (d, *J*_{C-P} = 3.7 Hz, C_B) ; 129.7 (C₂) ; 127.5 (C₃) ; 79.5 (d, *J*_{C-P} = 7.3 Hz, C₄) ; 64.6 (d, *J*_{C-P} = 5.9 Hz, C₅) ; 64.5 (d, *J*_{C-P} = 5.1 Hz, C₅) ; 51.9 (C_D) ; 29.1 (C₇) ; 21.7 (C₁) ; 16.4 and 16.3 (C₆).

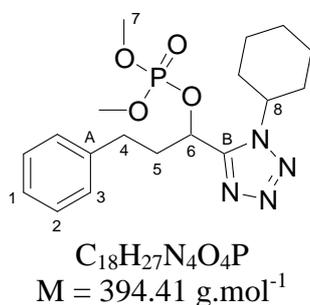
MS m/z 358

HRMS Calculated for C₁₇H₂₈NO₅P 357.1705, found 357.1707

I.R. (thin film) 2364, 2342, 1683, 1275, 1260, 1018 cm⁻¹

General procedure : To a 0.2M solution of tetrazole in THF, was added 1 equiv. of NaH. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour.

II.32 Phosphoric acid 1-(1-cyclohexyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-phenyl-propyl ester dimethyl ester



The procedure was followed using Passerini product **II.17**.

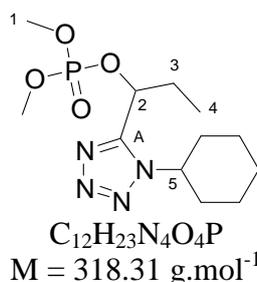
Colourless oil

Yield 100 %

¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.32 (dd, *J* = 7.5, 7.3 Hz, 2H, H₂), 7.25 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₁), 7.20 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₃), 5.62 (dt, *J*_{H-P, H-H} = 7.8, 7.8 Hz, 1H, H₆), 4.44-4.33 (m, 1H, H₈), 3.80 (d, *J*_{H-P} = 11.1 Hz, 3H, H₇), 3.63 (d, *J*_{H-P} = 11.6 Hz, 3H, H₇), 2.86-2.68 (m, 2H, H₅), 2.60 (1H, H₄), 2.44-2.32 (m, 1H, H₄), 2.09-2.01 (m, 2H, H_{Cy}), 2.00-1.87 (m, 3H, H_{Cy}), 1.87-1.79 (m, 1H, H_{Cy}), 1.78-1.71 (m, 1H, H_{Cy}), 1.47-1.23 (m, 3H, H_{Cy}).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 152.5 (d, *J*_{C-P} = 4.4 Hz, C_B), 129.1 (C₂), 128.8 (C₃), 127.0 (C₁), 68.7 (d, *J*_{C-P} = 5.1 Hz, C₆), 58.8 (C₈), 55.1 (d, *J*_{C-P} = 5.9 Hz, C₇), 55.0 (d, *J*_{C-P} = 5.1 Hz, C₇), 36.7 (d, *J*_{C-P} = 5.1 Hz, C₅), 33.8 (C_{Cy}), 33.1 (C_{Cy}), 31.4 (C₄), 25.6 (C_{Cy}), 25.1 (C_{Cy}).

II.33 Phosphoric acid 1-(1-cyclohexyl-1H-tetrazol-5-yl)-propyl ester dimethyl ester



The procedure was followed using Passerini product **II.18**.

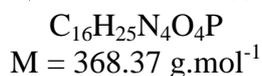
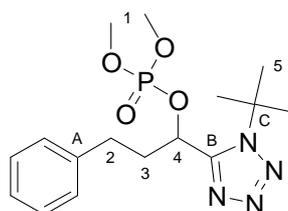
Yellow oil

Yield 100%

¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 5.54 (q, $J_{\text{H-H}, \text{H-P}} = 7.7, 7.7$ Hz, 1H, H₂); 4.57-4.46 (m, 1H, H₅); 3.76 (d, $J_{\text{H-P}} = 11.4$ Hz, 3H, H₁); 3.60 (d, $J_{\text{H-P}} = 11.4$ Hz, 3H, H₁); 2.23 (m, $J = 7.8$ Hz, 1H, H₃); 2.18-2.09 (m, 1H, H₃); 2.11-2.02 (m, 2H, H_{Cy}); 2.01-1.88 (m, 4H, H_{Cy}); 1.79-1.71 (m, 1H, H_{Cy}); 1.51-1.37 (m, 2H, H_{Cy}); 1.38-1.28 (m, 1H, H_{Cy}); 0.98 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H, H₄).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 152.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.4$ Hz, C_A); 70.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz, C₂); 58.8 (C₅); 55.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz, C₁); 55.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz, C₁); 33.9 (C_{Cy}); 33.2 (C_{Cy}); 28.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz, C₃); 25.7 (C_{Cy}); 25.1 (C_{Cy}); 9.9 (C₄).

II.34 Phosphoric acid 1-(1-tert-butyl-1H-tetrazol-5-yl)-3-phenyl-propyl ester dimethyl ester



The procedure was followed using Passerini product **II.20**.

Yellow oil

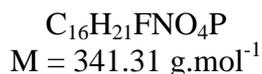
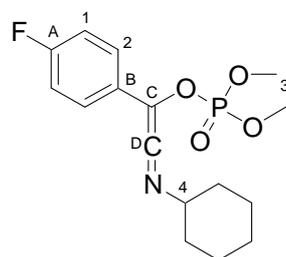
Yield 100%

¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.35-7.29 (m, 2H, H_{ar}); 7.26-7.20 (m, 3H, H_{ar}); 5.84 (dt, $J_{\text{H-P}, \text{H-H}} = 5.3, 8.0$ Hz, 1H, H₄); 3.83 (d, $J_{\text{H-P}} = 11.1$ Hz, 3H, H₁); 3.62 (d, $J_{\text{H-P}} = 11.4$ Hz, 3H, H₁); 2.93-2.84 (m, 1H, H₂); 2.81-2.72 (m, 1H, H₂); 2.69-2.58 (m, 1H, H₃); 2.31-2.19 (m, 1H, H₃); 1.62 (s, 9H, H₅).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 154.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.7$ Hz, C_B); 140.1 (C_A); 129.1 (C_{ar}); 129.0 (C_{ar}); 127.0 (C_{ar}); 69.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz, C₄); 62.5 (C_C); 55.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz, C₁); 55.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.6$ Hz, C₁); 38.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz, C₃); 31.6 (C₂); 30.4 (C₅).

Nef-Perkow : Obtention of phosphato-keteneimines

III.1 Phosphoric acid 2-cyclohexylimino-1-(4-fluoro-phenyl)-vinyl ester dimethyl ester



The typical procedure was followed using *p*-fluoro benzoyl chloride (1 mmol, 120 μL), cyclohexyl isocyanide (1 mmol, 125 μL) and trimethyl phosphite (1 mmol, 120 μL).

Yellow oil

Yield 68 % (234 mg) over two steps

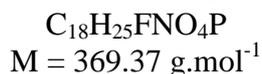
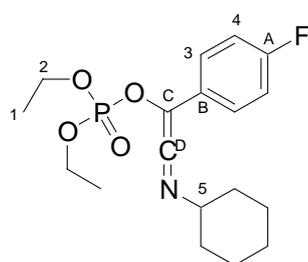
^1H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.20-7.14 (m, 2H, H₂), 7.08-7.02 (m, 2H, H₁), 3.84 (d, $J_{\text{H-P}} = 12.1$ Hz, 6H, H₃), 3.85-3.74 (m, 1H, H₄), 2.16-2.08 (m, 2H, H_{Cy}), 1.89-1.79 (m, 2H, H_{Cy}), 1.71-1.62 (m, 1H, H_{Cy}), 1.62-1.49 (m, 2H, H_{Cy}), 1.48-1.33 (m, 2H, H_{Cy}), 1.33-1.23 (m, 1H, H_{Cy}).

^{13}C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 192.7 (t, $J_{\text{C-P, C-F}} = 2.2, 2.2$ Hz, C_D), 161.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 245.9$ Hz, C_A), 128.6 (t, $J_{\text{C-P, C-F}} = 3.7, 3.7$ Hz, C_B), 123.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.1$ Hz, C₂), 116.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 22.0$ Hz, C₁), 108.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 8.7$ Hz, C_C), 64.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.6$ Hz, C₄), 55.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz, C₃), 33.9 (C_{Cy}), 25.7 (C_{Cy}), 25.1 (C_{Cy}).

HRMS Calculated for C₁₆H₂₁FNO₄P 341.1192, found 341.1194

I.R. (thin film) 2934, 2857, 2014, 1510, 1451, 1418, 1374, 1289, 1231, 1187, 1158, 1039 cm⁻¹

III.2 Phosphoric acid 2-cyclohexylimino-1-(4-fluoro-phenyl)-vinyl ester diethyl ester



The typical procedure was followed using *p*-fluoro benzoyl chloride (1 mmol, 120 μL), cyclohexyl isocyanide (1 mmol, 125 μL) and triethyl phosphite (1 mmol, 170 μL).

Yellow oil

Yield 59 % (218 mg) over two steps

^1H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.18 (dd, $J_{\text{H-H, H-F}} = 8.8, 4.8$ Hz, 2H, H₃), 7.04 (t, $J_{\text{H-H, H-F}} = 8.8, 8.8$ Hz, 2H, H₄), 4.20 (dq, $J_{\text{H-H, H-P}} = 7.6, 7.6$ Hz, 4H, H₂), 3.83-3.74 (m, 1H, H₅), 2.16-

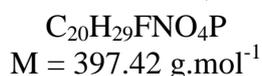
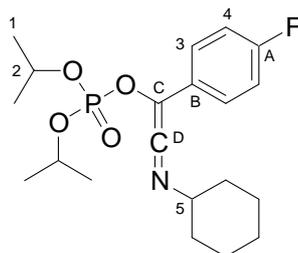
2.08 (m, 2H, H_{Cy}), 1.88-1.79 (m, 2H, H_{Cy}), 1.70-1.61 (m, 1H, H_{Cy}), 1.61-1.49 (m, 2H, H_{Cy}), 1.45-1.24 (m, 3H, H_{Cy}), 1.34 (td, $J_{\text{H-H, H-P}} = 7.6, 1.0$ Hz, 6H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 193.2 (dd, $J_{\text{C-P, C-F}} = 3.7, 2.2$ Hz, C_D), 161.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 245.1$ Hz, C_A), 128.8 (dd, $J_{\text{C-P, C-F}} = 4.4, 2.9$ Hz, C_B), 123.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 7.3$ Hz, C₃), 116.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.0$ Hz, H₄), 107.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 8.8$ Hz, C_C), 65.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.6$ Hz, C₂), 64.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.7$ Hz, C₅), 33.9 (C_{Cy}), 25.7 (C_{Cy}), 25.1 (C_{Cy}), 16.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.6$ Hz, C₁).

HRMS Calculated for C₁₈H₂₅FNO₄P 369.1505, found 369.1510

I.R. (thin film) 2934, 2016, 1510, 1275, 1231, 1027 cm⁻¹

III.3 Phosphoric acid 2-cyclohexylimino-1-(4-fluoro-phenyl)-vinyl ester diisopropyl ester



The typical procedure was followed using *p*-fluoro benzoyl chloride (1 mmol, 120 μ L), cyclohexyl isocyanide (1 mmol, 125 μ L) and triisopropyl phosphite (1 mmol, 250 μ L).

Yellow oil

Yield 75 % over two steps

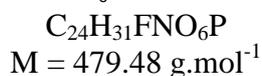
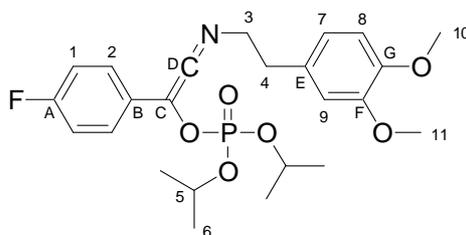
¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.18 (dd, $J_{\text{H-H, H-F}} = 8.8, 5.6$ Hz, 2H, H₃), 7.04 (t, $J_{\text{H-H, H-F}} = 8.8, 8.8$ Hz, 2H, H₄), 4.74 (oct, $J_{\text{H-H, H-P}} = 6.6, 6.6$ Hz, 2H, H₂), 3.83-3.74 (m, 1H, H₅), 2.17-2.08 (m, 2H, H_{Cy}), 1.88-1.79 (m, 2H, H_{Cy}), 1.70-1.50 (m, 3H, H_{Cy}), 1.46-1.24 (m, 3H, H_{Cy}), 1.37 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H, H₁), 1.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 193.5 (C_D), 161.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 243.7$ Hz, C_A), 129.0 (dd, $J_{\text{C-F, C-P}} = 5.1, 4.4$ Hz, C_B), 123.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.0$ Hz, C₃), 115.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.0$ Hz, C₄), 107.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 8.8$ Hz, C_C), 73.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz, C₂), 64.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.9$ Hz, C₅), 33.9 (C_{Cy}), 25.7 (C_{Cy}), 25.0 (C_{Cy}), 24.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.4$ Hz, C₁), 23.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz, C₁).

HRMS Calculated for C₂₀H₂₉FNO₄P 397.1818, found 397.1817

I.R. (thin film) 2935, 1660, 1596, 1509, 1376, 1261, 1157 cm⁻¹

III.4 Phosphoric acid 2-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethylimino]-1-(4-fluoro-phenyl)-vinyl ester diisopropyl ester



Yellow oil

The typical procedure was followed using *p*-fluoro benzoyl chloride (3 mmol, 360 μ L), homoveratryl isocyanide (3 mmol, 573 mg) and triisopropyl phosphite (3 mmol, 750 μ L).

Yield 62 % (894 mg) over two steps

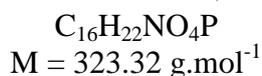
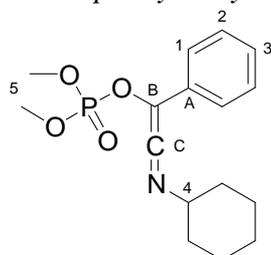
^1H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 6.95 (t, $J_{\text{H-H, H-F}} = 8.1, 8.1$ Hz, 2H, H₁), 6.86 (dd, $J_{\text{H-H, H-F}} = 8.1, 4.8$ Hz, 2H, H₂), 6.80-6.75 (m, 3H, H_{ar}), 4.73 (oct, $J_{\text{H-P, H-H}} = 6.6, 6.6$ Hz, 2H, H₅), 4.07 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H₃), 3.88 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.09 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H₄), 1.37 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, H₆), 1.31 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, H₆).

^{13}C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 196.7 (dd, $J_{\text{C-P, C-F}} = 3.6, 2.9$ Hz, C_D), 161.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 245.2$ Hz, C_A), 149.4 (C-OMe), 148.1 (C-OMe), 131.3 (C_E), 128.4 (dd, $J_{\text{C-P, C-F}} = 4.4, 2.9$ Hz, C_B), 124.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.1$ Hz, C₂), 121.2 (C_{ar}), 115.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.0$ Hz, C₁), 112.5 (C_{ar}), 111.6 (C_{ar}), 107.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 8.8$ Hz, C_C), 74.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.6$ Hz, C₅), 57.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.7$ Hz, C₃), 56.3 (OMe), 56.2 (OMe), 36.0 (C₄), 24.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.4$ Hz, C₆), 24.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz, C₆).

HRMS Calculated for C₂₄H₃₁FNO₆P 479.1873, found 479.1873

I.R. (thin film) 2981, 2017, 1593, 1510, 1466, 1417, 1376, 1284, 1235, 1180, 1157, 1142, 1105 cm⁻¹

III.5 Phosphoric acid 2-cyclohexylimino-1-phenyl-vinyl ester dimethyl ester



The typical procedure was followed using benzoyl chloride (1 mmol, 115 μ L), cyclohexyl isocyanide (1 mmol, 125 μ L) and trimethyl phosphite (1 mmol, 120 μ L).

Yellow oil

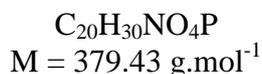
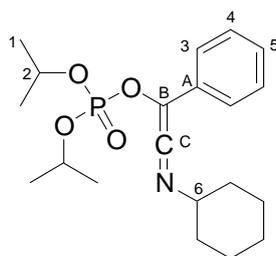
Yield 41 % (133 mg) over two steps

^1H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.34 (td, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 2H, H₂), 7.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H₁), 7.15 (td, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H, H₃), 3.85 (d, $J_{\text{H-P}} = 11.1$ Hz, 6H, H₅), 3.82-3.76 (m, 1H, H₄), 2.19-2.09 (m, 2H, H_{Cy}), 1.89-1.80 (m, 2H, H_{Cy}), 1.70-1.63 (m, 1H, H_{Cy}), 1.63-1.51 (m, 2H, H_{Cy}), 1.47-1.34 (m, 2H, H_{Cy}), 1.31-1.21 (m, 1H, H_{Cy}).

^{13}C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ . 192.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.7$ Hz, C_C), 132.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.4$ Hz, C_A), 129.0 (C₂), 126.1 (C₃), 122.1 (C₁), 108.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.5$ Hz, C_B), 64.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.2$ Hz, C₄), 55.3 (d, $J = 6.6$ Hz, C₅), 34.0 (C_{Cy}), 25.7 (C_{Cy}), 25.1 (C_{Cy}).

I.R. (thin film) 2934, 2856, 2014, 1599, 1496, 1450, 1289, 1234, 1186, 1044 cm⁻¹

III.6 Phosphoric acid 2-cyclohexylimino-1-phenyl-vinyl ester diisopropyl ester



The typical procedure was followed using benzoyl chloride (1 mmol, 115 μL), cyclohexyl isocyanide (1 mmol, 125 μL) and triisopropyl phosphite (1 mmol, 250 μL).

Yellow oil

Yield 64 % (241 mg) over two steps

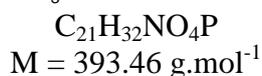
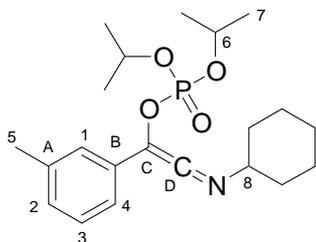
^1H NMR (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 7.31 (dd, $J = 8.3, 7.1$ Hz, 2H, H_4), 7.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_3), 7.10 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_5), 4.73 (oct, $J_{\text{H-H}}, J_{\text{H-P}} = 6.3, 6.3$ Hz, 2H, H_2), 3.82-3.73 (m, 1H, H_6), 2.17-2.08 (m, 2H, H_{Cy}), 1.86-1.77 (m, 2H, H_{Cy}), 1.67-1.50 (m, 3H, H_{Cy}), 1.44-1.18 (m, 3H, H_{Cy}), 1.35 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H, H_1), 1.30 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H, H_1).

^{13}C NMR (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 193.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.7$ Hz, C_C), 133.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz, C_A), 129.2 (C_4), 125.9 (C_5), 122.2 (C_3), 108.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.5$ Hz, C_B), 73.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.6$ Hz, C_2), 64.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.9$ Hz, C_6), 33.9 (C_{Cy}), 25.8 (C_{Cy}), 25.1 (C_{Cy}), 24.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz, C_1), 23.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz, C_1).

HRMS Calculated for $C_{20}H_{30}NO_4P$ 379.1912, found 379.1926

I.R. (thin film) 2933, 2015, 1663, 1451, 1376, 1271, 1000 cm^{-1}

III.7 Phosphoric acid 2-cyclohexylimino-1-*m*-tolyl-vinyl ester diisopropyl ester



The typical procedure was followed using *m*-toluoyl chloride (1 mmol, 130 μL), cyclohexyl isocyanide (1 mmol, 125 μL) and triisopropyl phosphite (1 mmol, 250 μL).

Yellow oil

Yield 59 % (mg) over two steps

^1H NMR (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 7.22 (t, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 1H, H_3), 7.04 (s, 1H, H_1), 7.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_4), 6.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_2), 4.75 (oct, $J_{\text{H-P}}, J_{\text{H-H}} = 6.3, 6.3$ Hz, 2H, H_6), 3.83-3.74 (m, 1H, H_8), 2.35 (s, 3H, H_5), 2.19-2.09 (m, 2H, H_{Cy}), 1.90-1.79 (m, 2H, H_{Cy}), 1.70-1.63 (m, 1H, H_{Cy}), 1.63-1.51 (m, 2H, H_{Cy}), 1.45-1.30 (m, 3H, H_{Cy}), 1.37 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, H_7), 1.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, H_7).

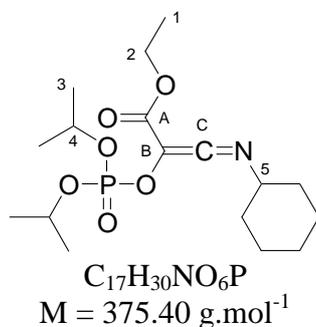
^{13}C NMR (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 193.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.7$ Hz, C_D), 138.5 (C_A), 132.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.4$ Hz, C_B), 128.8 (C_3), 126.7 (C_2), 122.8 (C_1), 119.4 (C_4), 108.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.5$ Hz, C_C), 73.8

(d, $J_{C-P} = 5.9$ Hz, C_6), 64.8 (C_8), 33.9 (C_{Cy}), 25.8 (C_{Cy}), 25.1 (C_{Cy}), 24.1 (d, $J_{C-P} = 5.1$ Hz, C_7), 24.0 (d, $J_{C-P} = 5.1$ Hz, C_7), 22.0 (C_5).

HRMS Calculated for $C_{21}H_{32}NO_4P$ 393.2069, found 393.2062

I.R. (thin film) 2981, 2933, 1658, 1521, 1452, 1387, 1288, 1271, 1247, 1179, 1143, 1104 cm^{-1}

III.9 3-Cyclohexylimino-2-(diisopropoxy-phosphoryloxy)-acrylic acid ethyl ester



The typical procedure was followed using ethyl oxalyl chloride (1 mmol, 110 μL), cyclohexyl isocyanide (1 mmol, 125 μL) and triisopropyl phosphite (1 mmol, 250 μL).

Yellow oil

Yield 100 %

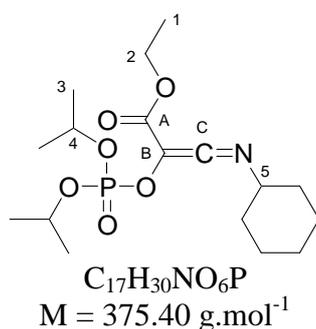
^1H NMR (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 4.77 (oct, $J_{H-P, H-H} = 6.3, 6.3$ Hz, 2H, H_4), 4.25 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H, H_2), 4.00-3.91 (m, 1H, H_5), 2.12-2.03 (m, 2H, H_{Cy}), 1.86-1.76 (m, 2H, H_{Cy}), 1.70-1.56 (m, 3H, H_{Cy}), 1.41-1.33 (m, 3H, H_{Cy}), 1.37 (d, $J = 6.1$ Hz, 12H, H_3), 1.28 (t, $J = 6.9$ Hz, H_1).

^{13}C NMR (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ . 177.1 (d, $J_{C-P} = 4.4$ Hz, C_C), 166.7 (d, $J_{C-P} = 3.7$ Hz, C_A), 98.1 (d, $J_{C-P} = 7.3$ Hz, C_B), 74.0 (d, $J_{C-P} = 6.6$ Hz, C_4), 63.4 (d, $J_{C-P} = 2.2$ Hz, C_5), 61.0 (C_2), 33.5 (C_{Cy}), 25.6 (C_{Cy}), 24.5 (C_{Cy}), 24.1 (d, $J_{C-P} = 5.1$ Hz, C_3), 23.9 (d, $J_{C-P} = 5.1$ Hz, C_3), 14.8 (C_1).

HRMS Calculated for $C_{17}H_{30}NO_6P$ 375.1811, found 375.1815

I.R. (thin film) 2981, 2936, 2049, 1715, 1452, 1377, 1281, 1251, 1129, 1105 cm^{-1}

III.10 3-Cyclohexylimino-2-(diisopropoxy-phosphoryloxy)-acrylic acid ethyl ester



The typical procedure was followed using ethyl oxalyl chloride (1 mmol, 110 μL), cyclohexyl isocyanide (1 mmol, 125 μL) and triisopropyl phosphite (1 mmol, 250 μL).

Yellow oil

Yield 100 %

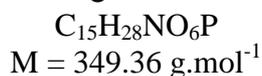
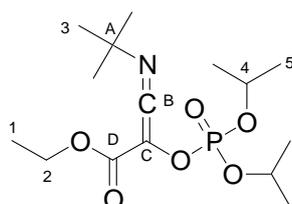
¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 4.77 (oct, $J_{\text{H-P, H-H}} = 6.3, 6.3$ Hz, 2H, H₄), 4.25 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H, H₂), 4.00-3.91 (m, 1H, H₅), 2.12-2.03 (m, 2H, H_{Cy}), 1.86-1.76 (m, 2H, H_{Cy}), 1.70-1.56 (m, 3H, H_{Cy}), 1.41-1.33 (m, 3H, H_{Cy}), 1.37 (d, $J = 6.1$ Hz, 12H, H₃), 1.28 (t, $J = 6.9$ Hz, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ. 177.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.4$ Hz, C_C), 166.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.7$ Hz, C_A), 98.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.3$ Hz, C_B), 74.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.6$ Hz, C₄), 63.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.2$ Hz, C₅), 61.0 (C₂), 33.5 (C_{Cy}), 25.6 (C_{Cy}), 24.5 (C_{Cy}), 24.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz, C₃), 23.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz, C₃), 14.8 (C₁).

HRMS Calculated for C₁₇H₃₀NO₆P 375.1811, found 375.1815

I.R. (thin film) 2981, 2936, 2049, 1715, 1452, 1377, 1281, 1251, 1129, 1105 cm⁻¹

III.11 3-*tert*-Butylimino-2-(diisopropoxy-phosphoryloxy)-acrylic acid ethyl ester



The typical procedure was followed using ethyl oxalyl chloride (1 mmol, 110 μL), *t*-butyl isocyanide (1 mmol, 110 μL) and triisopropyl phosphite (1 mmol, 250 μL).

Yellow oil

Yield quantitative over two steps

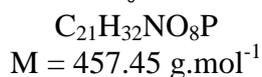
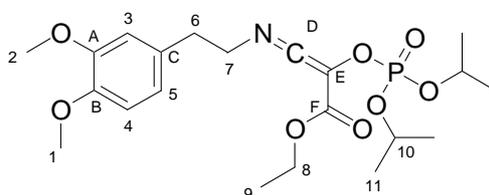
¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 4.77 (oct, $J_{\text{H-H, H-P}} = 6.3, 6.3$ Hz, 2H, H₄), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H₂), 1.48 (s, 9H, H₃), 1.36 (dd, $J_{\text{H-H, H-P}} = 6.3, 1.8$ Hz, 12H, H₅), 1.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 176.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.7$ Hz, C_B), 166.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.7$ Hz, C_D), 98.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 8.1$ Hz, C_C), 74.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz, C₄), 64.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.9$ Hz, C_A), 61.0 (C₂), 30.4 (C₃), 24.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz, C₅), 23.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz, C₅), 14.7 (C₁).

HRMS Calculated for C₁₅H₂₈NO₆P 349.1654, found 349.1678

I.R. (thin film) 2981, 1759, 1694, 1524, 1456, 1368, 1287, 1245, 1096, 1006 cm⁻¹

III.12 2-(Diisopropoxy-phosphoryloxy)-3-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethylimino]-acrylic acid ethyl ester



The typical procedure was followed using ethyl oxalyl chloride (3 mmol, 330 μL), homoveratryl isocyanide (3 mmol, 573 mg) and triisopropyl phosphite (3 mmol, 750 μL).

Yellow oil

Yield 88 % (1200 mg) over two steps

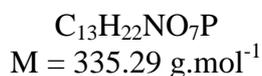
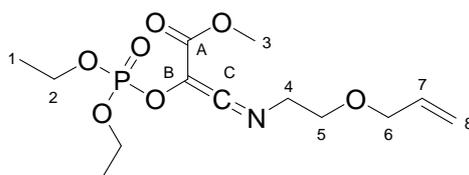
¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 6.85-6.76 (m, 3H, H_{ar}), 4.76 (oct, *J*_{H-H, H-P} = 6.6, 6.6 Hz, 2H, H₁₀), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H₈), 4.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₇), 3.90 (s, 3H, OMe), 3.88 (s, 3H, OMe), 3.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₆), 1.38-1.34 (m, 12H, H₁₁), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H₉).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 179.8 (d, *J*_{C-P} = 1.5 Hz, C_D), 166.3 (d, *J*_{C-P} = 3.7 Hz, C_F), 149.3 (C_q), 148.2 (C_q), 130.6 (C_C), 121.2 (C_{ar}), 112.4 (C_{ar}), 111.6 (C_{ar}), 98.2 (d, *J*_{C-P} = 8.8 Hz, C_E), 74.2 (d, *J*_{C-P} = 6.6 Hz, C₁₀), 61.2 (C₈), 56.3 (OMe), 56.2 (OMe), 54.6 (d, *J*_{C-P} = 2.9 Hz, C₇), 36.3 (C₆), 24.1 (d, *J*_{C-P} = 4.4 Hz, C₁₁), 23.9 (d, *J*_{C-P} = 5.1 Hz, C₁₁), 14.8 (C₉).

HRMS Calculated for C₂₁H₃₂NO₈P 457.1866, found 457.1874

I.R. (thin film) 2981, 2051, 1713, 1592, 1516, 1466, 1377, 1283, 1238, 1140, 1104, 1003 cm⁻¹

III.13 3-(2-Allyloxy-ethylimino)-2-(diethoxy-phosphoryloxy)-acrylic acid methyl ester



The typical procedure was followed using methyl oxalyl chloride (1.5 mmol, 110 μL), 3-(2-isocyano-ethoxy)-propene (1.5 mmol, 166 mg) and triethyl phosphite (1.5 mmol, 260 μL).

Yellow oil

Yield 54 % (272 mg) over two steps

¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 5.89 (ddt, *J* = 16.9, 10.6, 5.5 Hz, 1H, H₇), 5.28 (dd, *J* = 17.2, 1.3 Hz, 1H, H_{8 trans}), 5.19 (dd, *J* = 10.6, 1.3 Hz, 1H, H_{8 cis}), 4.22 (quint, *J*_{H-P, H-H} = 7.1, 7.1 Hz, 2H, H₂), 4.21 (quint, *J*_{H-P, H-H} = 6.8, 6.8 Hz, 2H, H₂), 4.04 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, H₄), 4.03 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, H₆), 3.77 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, H₅), 3.77 (s, 3H, H₃), 1.35 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₁).

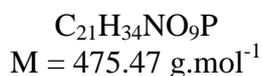
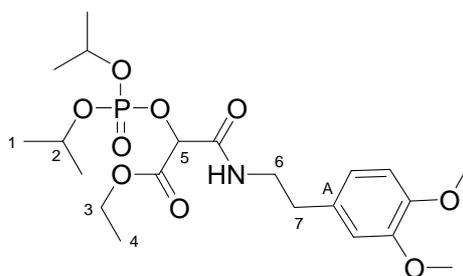
¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 180.2 (d, *J*_{C-P} = 3.7 Hz, C_C), 166.7 (d, *J*_{C-P} = 3.7 Hz, C_A), 134.6 (C₇), 117.7 (C₈), 97.9 (d, *J*_{C-P} = 8.1 Hz, C_B), 72.5 (C₆), 68.4 (C₅), 65.2 (d, *J*_{C-P} = 6.6 Hz, C₂), 53.3 (d, *J*_{C-P} = 2.9 Hz, C₄), 52.2 (C₃), 16.4 (d, *J*_{C-P} = 6.6 Hz, C₁).

I.R. (thin film) 2983, 2053, 1717, 1439, 1381, 1286, 1248, 1193, 1133, 1025 cm⁻¹

Hydrolysis

Procedure : To 1 mmol of ethyl oxalyl chloride (110 μL) was added *homo-veratryl* isocyanide (1 equiv., 125 μL) without solvent. The mixture was stirred at room temperature for 10 minutes under argon. After completion of the Nef reaction, triisopropyl phosphate (1 equiv., 250 μL) was added. The mixture was stirred at room temperature for 5 minutes. 2 mL of trifluoroacetic acid were then added and the mixture was stirred at room temperature for 20 minutes under air. The solvent was then removed in vacuo to afford amide after purification by flash column chromatography on silica gel.

III.14 2-(Diisopropoxy-phosphoryloxy)-N-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-malonamic acid ethyl ester



Yellow oil

Yield 69 % (330 mg) over two steps

^1H NMR (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 6.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.77-6.70 (m, 3H, H_{ar} and NH), 5.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H_5), 4.69 (oct, $J_{\text{H-H, H-P}} = 12.6, 6.3$ Hz, 2H, H_2), 4.29 (dq, $J_{\text{H-H, H-P}} = 7.6, 1.3$ Hz, 2H, H_3), 3.90 (s, 3H, OMe), 3.87 (s, 3H, OMe), 3.59 (dt, $J = 12.9, 6.8$ Hz, 1H, H_6), 3.52 (dt, $J = 12.9, 6.8$ Hz, 1H, H_6), 2.79 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H_7), 1.38-1.28 (m, 15H, H_1 and H_4).

^{13}C NMR (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 166.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.7$ Hz, C=O), 164.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.3$ Hz, C=O), 149.4 (C-OMe), 148.1 (C-OMe), 131.2 (C_A), 121.0 (C_{ar}), 112.2 (C_{ar}), 111.7 (C_{ar}), 75.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz, C_5), 74.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz, C_2), 74.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz, C_2), 62.9 (C_3), 56.3 (OMe), 56.2 (OMe), 41.3 (C_6), 35.4 (C_7), 24.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz, C_1), 23.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz, C_1), 23.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz, C_1), 14.4 (C_4).

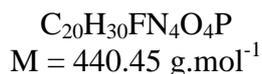
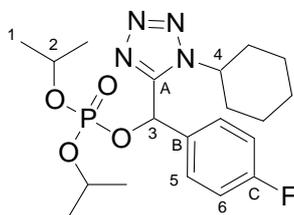
HRMS Calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{NO}_9\text{P}$ 475.1971, found 475.1979

I.R. (thin film) 2982, 1756, 1686, 1516, 1466, 1376, 1261, 1238, 1183, 1142, 1095, 1009 cm^{-1}

Tetrazoles

General procedure : To 0.3M solution of keteneimine (1 mmol) in *t*-butanol was added trimethylsilyl azide (1equiv., 140 μL). The mixture was stirred overnight at room temperature. The solvent was then removed in vacuo to afford tetrazole after purification by flash column chromatography on silica gel. (55-73 % yields)

III.15 Phosphoric acid (1-cyclohexyl-1H-tetrazol-5-yl)-(4-fluoro-phenyl)-methyl ester diisopropyl ester



The typical procedure was followed using keteneimine **III.3** (2.05 mmol, 800 mg).

Yellow oil

Yield 75 % (680 mg)

^1H NMR (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 7.42 (dd, $J_{\text{H-H, H-F}} = 8.1, 6.3$ Hz, 2H, H_5), 7.12 (t, $J_{\text{H-H, H-F}} = 8.1, 8.1$ Hz, H_6), 6.83 (d, $J_{\text{H-P}} = 9.4$ Hz, 1H, H_3), 4.65 (t, $J_{\text{H-H, H-P}} = 6.1, 6.1$ Hz, 1H, H_2), 4.58

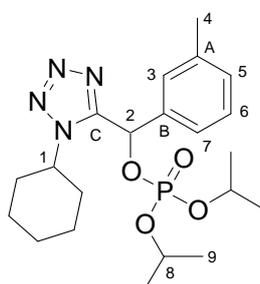
(t, $J_{\text{H-H, H-P}} = 6.1, 6.1$ Hz, 1H, H₂), 4.39-4.29 (m, 1H, H₄), 2.04-1.88 (m, 3H, H_{Cy}), 1.88-1.77 (m, 2H, H_{Cy}), 1.76-1.67 (m, 1H, H_{Cy}), 1.54-1.45 (m, 1H, H_{Cy}), 1.42-1.33 (m, 1H, H_{Cy}), 1.33-1.13 (m, 2H, H_{Cy}), 1.28 (dd, $J_{\text{H-P, H-H}} = 12.1, 6.1$ Hz, 6H, H₁), 1.21 (dd, $J_{\text{H-P, H-H}} = 13.4, 6.1$ Hz, 6H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 163.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 248.1$ Hz, C_C), 152.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.4$ Hz, C_A), 131.6 (dd, $J_{\text{C-F, C-P}} = 6.0, 3.7$ Hz, C_B), 128.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.0$ Hz, C₅), 116.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.0$ Hz, C₆), 74.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.6$ Hz, C₂), 74.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.6$ Hz, C₂), 70.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz, C₃), 59.1 (C₄), 33.1 (C_{Cy}), 32.9 (C_{Cy}), 25.7 (C_{Cy}), 25.6 (C_{Cy}), 25.1 (C_{Cy}), 24.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz, C₁), 23.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz, C₁), 23.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz, C₁), 23.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz, C₁).

HRMS Calculated for C₂₀H₃₀FN₄O₄P 440.1989, found 440.1987

I.R. (thin film) 2938, 1511, 1450, 1267 cm⁻¹

III.16 Phosphoric acid (1-cyclohexyl-1H-tetrazol-5-yl)-m-tolyl-methyl ester diisopropyl ester



C₂₁H₃₃N₄O₄P
M = 436.49 g.mol⁻¹

The typical procedure was followed using keteneimine **III.7** (0.85 mmol, 335 mg).

Colourless oil

Yield 61 % (240 mg)

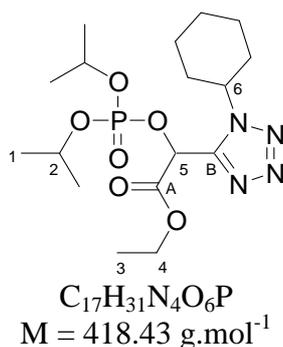
¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.30-7.22 (m, 1H, H_{ar}), 7.23-7.16 (m, 3H, H_{ar}), 6.85 (d, $J_{\text{H-P}} = 9.1$ Hz, 1H, H₂), 4.67 (oct, $J_{\text{H-P, H-H}} = 6.3, 6.3$ Hz, 1H, H₈), 4.59 (oct, $J_{\text{H-P, H-H}} = 6.1, 6.1$ Hz, 1H, H₈), 4.38-4.28 (m, 1H, H₁), 2.36 (s, 3H, H₄), 2.02-1.86 (m, 3H, H_{Cy}), 1.84-1.72 (m, 2H, H_{Cy}), 1.74-1.61 (m, 1H, H_{Cy}), 1.40-1.09 (m, 4H, H_{Cy}), 1.28 (dd, $J_{\text{H-P, H-H}} = 16.4, 6.1$ Hz, 6H, H₉), 1.21 (dd, $J_{\text{H-P, H-H}} = 11.1, 5.8$ Hz, 6H, H₉).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 152.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.4$ Hz, C_C), 139.2 (C_A), 135.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz, C_B), 130.3 (C_{ar}), 129.2 (C_{ar}), 126.8 (C_{ar}), 123.2 (C_{ar}), 74.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz, C₈), 73.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz, C₈), 70.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz, C₂), 59.0 (C₁), 32.9 (C_{Cy}), 32.8 (C_{Cy}), 25.7 (C_{Cy}), 25.6 (C_{Cy}), 25.1 (C_{Cy}), 24.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.4$ Hz, C₉), 23.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.7$ Hz, C₉), 23.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.7$ Hz, C₉), 21.8 (C₄).

HRMS Calculated for C₂₁H₃₃N₄O₄P 436.2239, found 436.2246

I.R. (thin film) 2937, 2360, 1450, 1387 cm⁻¹

III.17 (1-Cyclohexyl-1H-tetrazol-5-yl)-(diisopropoxy-phosphoryloxy)-acetic acid ethyl ester



The typical procedure was followed using keteneimine **III.10** (1.5 mmol, 565 mg).

Yellow oil

Yield 73 % (460 mg)

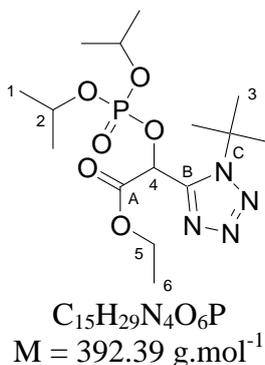
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 6.23 (d, $J_{\text{H-P}} = 9.6$ Hz, 1H, H_5), 4.81 (oct, $J_{\text{H-H, H-P}} = 6.6, 6.6$ Hz, 1H, H_2), 4.60 (oct, $J_{\text{H-H, H-P}} = 6.1, 6.1$ Hz, 1H, H_2), 4.59-4.49 (m, 1H, H_6), 4.33 (dq, $J = 10.6, 7.1$ Hz, 1H, H_4), 4.27 (dq, $J = 10.8, 7.3$ Hz, 1H, H_4), 2.12-1.92 (m, 6H, H_{Cy}), 1.82-1.74 (m, 1H, H_{Cy}), 1.51-1.36 (m, 3H, H_{Cy}), 1.38 (dd, $J_{\text{H-H, H-P}} = 6.1, 3.2$ Hz, 3H, H_1), 1.29 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H_3), 1.25 (t, $J_{\text{H-P, H-H}} = 6.1, 6.1$ Hz, 3H, H_1).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 165.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.6$ Hz, C_A), 149.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz, C_B), 74.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.6$ Hz, C_2), 74.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz, C_2), 67.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.4$ Hz, C_5), 63.6 (C_4), 59.1 (C_6), 33.4 (C_{Cy}), 33.1 (C_{Cy}), 25.6 (C_{Cy}), 25.2 (C_{Cy}), 24.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz, C_1), 24.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.4$ Hz, C_1), 23.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz, C_1), 14.4 (C_3).

HRMS Calculated for $C_{17}H_{31}O_6N_4P$ 418.1981, found 418.1972

I.R. (thin film) 2939, 1767, 1449, 1377, 1287, 1225, 1091, 1002 cm^{-1}

III.18 (1-tert-Butyl-1H-tetrazol-5-yl)-(diisopropoxy-phosphoryloxy)-acetic acid ethyl ester



The typical procedure was followed using keteneimine **III.11** (2 mmol, 700 mg).

Colourless oil

Yield % (mg)

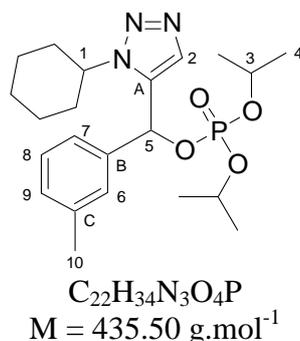
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 6.43 (d, $J_{\text{H-P}} = 10.4$ Hz, 1H, H_4), 4.90 (oct, $J_{\text{H-P, H-H}} = 6.6, 6.6$ Hz, 1H, H_2), 4.58 (oct, $J_{\text{H-H, H-P}} = 6.8, 6.8$ Hz, 1H, H_2), 4.35-4.24 (m, 2H, H_5), 1.81 (s, 9H, H_3), 1.40 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H, H_1), 1.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H_6), 1.23 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, H_1), 1.20 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H_1).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 166.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz, C_A), 150.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz, C_B), 74.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz, C_2), 74.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz, C_2), 67.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.7$ Hz, C_4), 63.5 (C_C), 63.2 (C_5), 30.4 (C_3), 24.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz, C_1), 23.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.4$ Hz, C_1), 14.3 (C_6).

HRMS Calculated for $C_{15}H_{29}N_4O_6P$ 392.1825, found 392.1797
I.R. (thin film) 2982, 1771, 1376, 1289, 1229, 1100, 1006 cm^{-1}

1,2,3-triazoles

III.19 *Phosphoric acid (3-cyclohexyl-3H-[1,2,3]triazol-4-yl)-m-tolyl-methyl ester diisopropyl ester*



The typical procedure was followed using keteneimine **III.7** (0.95 mmol, 370 mg).

Yellow oil

Yield 52 % (213 mg) over two steps

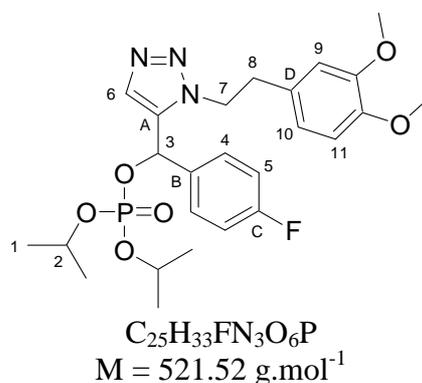
1H NMR ($CDCl_3$; 400 MHz) δ 7.58 (s, 1H, H_2), 7.30-7.25 (m, 1H, H_{ar}), 7.20-7.14 (m, 3H, H_{ar}), 6.53 (d, $J_{H-P} = 8.3$ Hz, 1H, H_5), 4.57 (oct, $J_{H-P, H-H} = 6.3, 6.3$ Hz, 1H, H_3), 4.48 (oct, $J_{H-P, H-H} = 6.3, 6.3$ Hz, 1H, H_3), 4.23-4.12 (m, 1H, H_1), 2.35 (s, 3H, H_{10}), 2.04-1.87 (m, 2H, H_{Cy}), 1.87-1.62 (m, 5H, H_{Cy}), 1.32-1.23 (m, 3H, H_{Cy}), 1.28 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H, H_4), 1.22 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, H_4), 1.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_4), 1.09 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H_4).

^{13}C NMR ($CDCl_3$; 100.6 MHz) δ . 139.0 (C_C); 137.4 (d, $J_{C-P} = 4.4$ Hz, C_A); 135.8 (d, $J_{C-P} = 7.3$ Hz, C_B); 133.7 (C_2); 130.2 (C_{ar}); 129.1 (C_{ar}); 127.7 (C_{ar}); 124.2 (C_{ar}); 73.6 (d, $J_{C-P} = 5.9$ Hz, C_3); 73.5 (d, $J_{C-P} = 5.9$ Hz, C_3); 71.7 (d, $J_{C-P} = 4.4$ Hz, C_5); 59.1 (C_1); 33.6 (C_{Cy}); 33.2 (C_{Cy}); 25.9 (C_{Cy}); 25.9 (C_{Cy}); 25.4 (C_{Cy}); 24.0 (d, $J_{C-P} = 4.4$ Hz, C_4); 23.9 (d, $J_{C-P} = 4.4$ Hz, C_4); 23.9 (d, $J_{C-P} = 5.1$ Hz, C_4); 23.7 (d, $J_{C-P} = 5.9$ Hz, C_4); 21.8 (C_{10}).

HRMS Calculated for $C_{22}H_{34}N_3O_4P$ 435.2287, found 435.2289

I.R. (thin film) 2935, 1452, 1386, 1284, 1252, 1143, 1108 cm^{-1}

III.20 *Phosphoric acid {3-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3H-[1,2,3]triazol-4-yl}-(4-fluoro-phenyl)-methyl ester diisopropyl ester*



The typical procedure was followed using keteneimine **III.4** (1.8 mmol, 890 mg).

Yellow oil

Yield 50 % (450 mg)

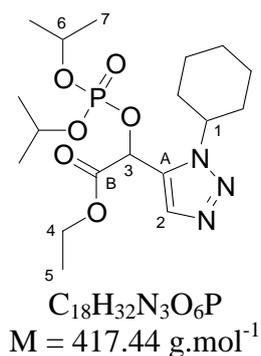
¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.36 (s, 1H, H₆), 7.15 (dd, *J*_{H-F, H-H} = 8.6, 6.1 Hz, 2H, H₄), 7.06 (t, *J*_{H-H, H-F} = 6.6, 6.6 Hz, 2H, H₅), 6.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₁₀), 6.60 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₁₁), 6.55 (s, 1H, H₉), 6.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H₃), 4.66-4.49 (m, 3H, H₇ and H₂), 4.44 (oct, *J*_{H-P, H-H} = 6.8, 6.8 Hz, 1H, H₂), 3.87 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.10 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H₈), 1.27 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₁), 1.20 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H₁), 1.18 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₁), 1.06 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 163.3 (d, *J*_{C-P} = 248.8 Hz, C_C), 149.4 (C-OMe), 148.4 (C-OMe), 137.0 (d, *J*_{C-P} = 7.3 Hz, C_A), 134.3 (C₆), 133.0 (dd, *J*_{C-F, C-P} = 2.9, 2.9 Hz, C_B), 129.9 (C_D), 129.1 (d, *J*_{C-F} = 8.8 Hz, C₄), 121.3 (C₁₁), 116.2 (d, *J*_{C-F} = 22.0 Hz, C₅), 112.4 (C₉), 111.6 (C₁₀), 73.7 (d, *J*_{C-P} = 6.6 Hz, C₂), 73.6 (d, *J*_{C-P} = 5.9 Hz, C₂), 70.4 (d, *J*_{C-P} = 4.4 Hz, C₃), 56.3 (OMe), 56.2 (OMe), 50.4 (C₇), 36.6 (C₈), 24.0 (d, *J*_{C-P} = 5.1 Hz, C₁), 23.9 (d, *J*_{C-P} = 5.1 Hz, C₁), 23.7 (d, *J*_{C-P} = 5.1 Hz, C₁).

HRMS Calculated for C₂₅H₃₃FN₃O₆P 521.2091, found 521.2103

I.R. (thin film) 2981, 1606, 1513, 1465, 1387, 1271, 1237, 1159, 1142, 1105 cm⁻¹

III.21 (3-Cyclohexyl-3H-[1,2,3]triazol-4-yl)-(diisopropoxy-phosphoryloxy)-acetic acid ethyl ester



The typical procedure was followed using keteneimine **III.10** (2.4 mmol, 850 mg).

Yellow oil

Yield 79 % (760 mg) over two steps

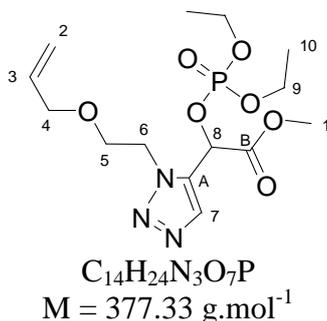
¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.72 (s, 1H, H₂), 5.97 (d, *J*_{H-P} = 9.1 Hz, 1H, H₃), 4.81 (oct, *J*_{H-P, H-H} = 6.3, 6.3 Hz, 1H, H₆), 4.51 (oct, *J*_{H-P, H-H} = 6.6, 6.6 Hz, 1H, H₆), 4.48-4.39 (m, 1H, H₁), 4.31 (dq, *J* = 10.8, 7.1 Hz, 1H, H₄), 4.24 (dq, *J* = 10.8, 7.1 Hz, 1H, H₄), 2.13-2.05 (m, 3H, H_{Cy}), 2.03-1.91 (m, 3H, H_{Cy}), 1.81-1.73 (m, 1H, H_{Cy}), 1.48-1.32 (m, 3H, H_{Cy}), 1.40 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H₇), 1.39 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₇), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₅), 1.23 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H₇), 1.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₇).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 167.1 (d, *J*_{C-P} = 5.9 Hz, C_B), 133.9 (d, *J*_{C-P} = 5.1 Hz, C₂), 131.0 (d, *J*_{C-P} = 6.6 Hz, C_A), 74.2 (d, *J*_{C-P} = 6.6 Hz, C₆), 74.0 (d, *J*_{C-P} = 6.6 Hz, C₆), 67.0 (C₃), 63.2 (C₄), 59.5 (d, *J*_{C-P} = 2.2 Hz, C₁), 33.8 (C_{Cy}), 33.6 (C_{Cy}), 26.0 (C_{Cy}), 25.9 (C_{Cy}), 25.4 (C_{Cy}), 24.1 (d, *J*_{C-P} = 3.7 Hz, C₇), 23.8 (d, *J*_{C-P} = 3.7 Hz, C₇), 14.4 (C₅).

HRMS Calculated for C₁₈H₃₂N₃O₆P 417.2029, found 417.2036

I.R. (thin film) 2937, 2360, 1759, 1452, 1376, 1287, 1212, 1106 cm⁻¹

III.22 [3-(2-Allyloxy-ethyl)-3H-[1,2,3]triazol-4-yl]-(diethoxy-phosphoryloxy)-acetic acid methyl ester



The typical procedure was followed using keteneimine **III.13** (1.4 mmol, 460 mg).

Yellow oil

Yield 57 % (290 mg) over two steps

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ; **400 MHz**) δ 7.75 (s, 1H, H₇), 6.27 (d, $J_{\text{H-P}} = 9.3$ Hz, 1H, H₈), 5.79 (ddt, $J = 17.2, 10.6, 5.8$ Hz, 1H, H₃), 5.18 (ddd, $J = 17.2, 3.0, 1.7$ Hz, 1H, H_{2 trans}), 5.16 (ddd, $J = 10.4, 2.8, 1.3$ Hz, 1H, H_{2 cis}), 4.75-4.69 (m, 2H, CH₂), 4.29-4.19 (m, 2H, H₉), 4.05-3.94 (m, 4H, CH₂ and H₉), 3.93-3.85 (m, 1H, CH₂), 3.85-3.78 (m, 1H, CH₂), 3.82 (s, 3H, H₁), 1.38 (td, $J_{\text{H-H, H-P}} = 7.1, 1.0$ Hz, 3H, H₁₀), 1.24 (td, $J_{\text{H-H, H-P}} = 7.1, 1.3$ Hz, 3H, H₁₀).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 ; **100.6 MHz**) δ 167.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz, C_B), 134.3 (C₃), 134.2 (C₇), 133.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.6$ Hz, C_A), 118.0 (C₂), 72.6 (CH₂), 68.7 (CH₂), 67.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.4$ Hz, C₈), 65.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz, C₉), 64.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz, C₉), 53.7 (C₁), 49.4 (CH₂), 16.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.3$ Hz, C₁₀), 16.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.6$ Hz, C₁₀).

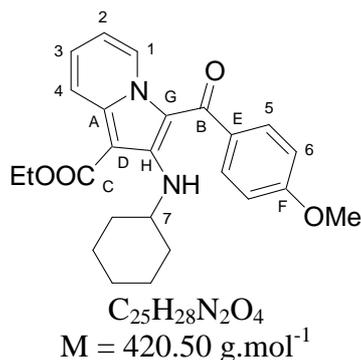
HRMS Calculated for $C_{14}H_{24}N_3O_7P$ 377.1352, found 377.1364

I.R. (thin film) 2912, 1763, 1292, 1217, 1027 cm^{-1}

Indolizines

General procedure : To a 0.3 M solution of ω -brom-acetophenon (1 mmol) in acetonitrile was added pyridine (1 equiv.). The mixture was stirred at 60°C for 30 minutes. K_2CO_3 (2 equiv.) was then added and the mixture was stirred at room temperature for 5 minutes before a 1M solution of keteneimine (1 equiv.) in acetonitrile was added. The resulting mixture was stirred overnight at room temperature. Water was then added and the product was extracted with dichloromethane and dried on magnesium sulphate. The solvent was the removed in vacuo to afford indolizine after purification by flash chromatography (23-74 %)

III.23 2-Cyclohexylamino-3-(4-methoxy-benzoyl)-indolizine-1-carboxylic acid ethyl ester



The typical procedure was followed using 1 mmol of keteneimine **III.10**, 1 mmol of acetophenon and 1 mmol of pyridine.

Yellow crystals **mp** = 136-138°C

Yield 71 % (299 mg)

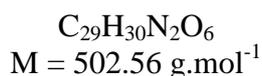
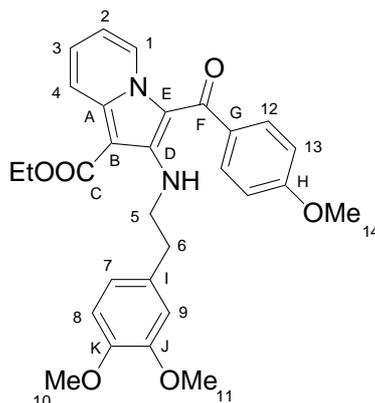
¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 9.58 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₁), 8.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₄), 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₆), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₃), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₅), 6.85 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₂), 6.56 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, NH), 4.43 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 3.89 (s, 3H, OMe), 2.56 (sl, 1H, H₇), 1.55-1.36 (m, 5H, H_{Cy}), 1.48 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 1.10-0.98 (m, 1H, H_{Cy}), 0.98-0.84 (m, 4H, H_{Cy}).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 185.6 (C_B), 166.7 (C_C), 163.1 (C_F), 150.5 (C_H), 138.8 (C_A), 133.4 (C_E), 131.6 (C₆), 128.2 (C₁), 127.9 (C₃), 118.2 (C₄), 114.1 (C₅), 113.7 (C₂), 112.3 (C_G), 93.9 (C_D), 60.1 (CH₂-CH₃), 58.5 (OMe), 55.9 (C₇), 33.8 (C_{Cy}), 26.0 (C_{Cy}), 25.3 (C_{Cy}), 15.0 (CH₂-CH₃).

HRMS Calculated for C₂₅H₂₈N₂O₄ 420.2049 found 420.2062

I.R. (thin film) 2360, 1664, 1591, 1508, 1423, 1313, 1218, 1173 cm⁻¹

III.24 2-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethylamino]-3-(4-methoxy-benzoyl)-indolizine-1-carboxylic acid ethyl ester



The typical procedure was followed using 1.3 mmol of keteneimine **III.12**, 1.3 mmol of acetophenon and 1.3 mmol of pyridine.

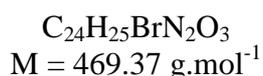
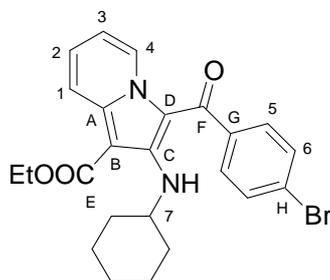
Yield 61 % (400 mg)

¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 9.53 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H₁), 8.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H₄), 7.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H₁₂), 7.30 (ddd, *J* = 8.6, 6.8, 1.2 Hz, 1H, H₃), 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H₁₃), 6.86 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, NH), 6.82 (td, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 1H, H₂), 6.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H₇), 6.51 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H, H₈), 6.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₉), 4.37 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 3.87 (s, 3H, H₁₄), 3.82 (s, 3H, H₁₁), 3.81 (s, 3H, H₁₀), 2.71 (td, *J* = 7.1, 5.8 Hz, 2H, H₅), 2.50 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₆), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂-CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 185.1 (C_F), 166.6 (C_C), 163.1 (C_H), 151.3 (C_D), 149.0 (C_K), 147.7 (C_J), 138.7 (C_A), 133.5 (C_G), 131.7 (C_I), 131.7 (C₁₂), 128.2 (C₁), 128.1 (C₃), 120.9 (C₈), 118.1 (C₄), 114.2 (C₁₃), 113.6 (C₂), 112.1 (C₉), 111.7 (C_E), 111.4 (C₇), 92.6 (C_D), 60.1 (CH₂-CH₃), 56.2 (C₁₁), 56.0 (C₁₀), 55.9 (C₁₄), 51.5 (C₅), 36.7 (C₆), 15.0 (CH₂-CH₃).

HRMS Calculated for C₂₉H₃₀N₂O₆ 502.2104, found 502.2102

III.25 3-(4-Bromo-benzoyl)-2-cyclohexylamino-indolizine-1-carboxylic acid ethyl ester



The typical procedure was followed using 1.3 mmol of keteneimine **III.10**, 1.3 mmol of acetophenon and 1.3 mmol of pyridine.

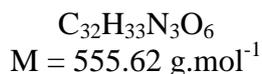
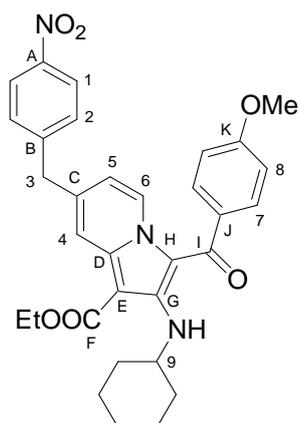
Yield 51 % (mg)

¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 9.71 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H₄), 8.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₁), 7.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₅), 7.60 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₆), 7.38 (ddd, *J* = 8.8, 6.8, 1.0 Hz, 1H, H₂), 6.90 (td, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 1H, H₃), 6.58 (sl, NH), 4.43 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 2.50 (sl, 1H, H₇), 1.57-1.50 (m, 2H, H_{Cy}), 1.48 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 1.46-1.30 (m, 3H, H_{Cy}), 1.10-0.97 (m, 1H, H_{Cy}), 0.97-0.84 (m, 4H, H_{Cy}).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 184.6 (C_F), 166.5 (C_E), 151.5 (C_C), 139.4 (C_G), 139.3 (C_A), 132.1 (C₆), 131.1 (C₅), 128.7 (C₂), 128.5 (C₄), 126.6 (C_H), 118.2 (C₁), 114.2 (C₃), 112.3 (C_D), 94.3 (C_B), 60.2 (CH₂-CH₃), 59.3 (C₇), 33.7 (C_{Cy}), 25.9 (C_{Cy}), 25.3 (C_{Cy}), 15.0 (CH₂-CH₃).

HRMS Calculated for C₂₄H₂₅BrN₂O₃ 468.1049, found 468.1052

III.26 2-Cyclohexylamino-3-(4-methoxy-benzoyl)-7-(4-nitro-benzyl)-indolizine-1-carboxylic acid ethyl ester



The typical procedure was followed using 1.3 mmol of keteneimine **III.10**, 1.3 mmol of acetophenon and 1.3 mmol of nitrobenzyl-pyridine.

Brown oil

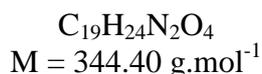
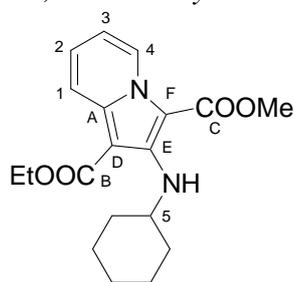
Yield 36 % (260 mg)

¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 9.51 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₆), 8.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₁), 7.83 (s, 1H, H₄), 7.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₇), 7.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₂), 6.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₈), 6.66 (dd, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 1H, H₅), 6.49 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, NH), 4.37 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 4.15 (s, 2H, H₃), 3.89 (s, 3H, OMe), 2.59-2.47 (m, 1H, H₉), 1.55-1.45 (m, 2H, H_{Cy}), 1.43-1.33 (m, 3H, H_{Cy}), 1.36 (t, *J* = 7.3 Hz, CH₂-CH₃), 1.10-0.96 (m, 1H, H_{Cy}), 0.96-0.84 (m, 4H, H_{Cy})

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 185.4 (C_I), 166.5 (C_F), 163.2 (C_K), 150.6 (C_G), 147.2 (C_A), 147.2 (C_B), 139.9 (C_C), 138.9 (C_D), 133.3 (C_J), 131.5 (C₇), 130.3 (C₂), 128.3 (C₆), 124.4 (C₁), 117.4 (C₄), 114.8 (C₅), 114.1 (C₈), 112.1 (C_H), 93.7 (C_E), 60.1 (CH₂-CH₃), 58.4 (C₉), 55.9 (OMe), 41.7 (C₃), 33.7 (C_{Cy}), 26.0 (C_{Cy}), 25.2 (C_{Cy}), 14.9 (CH₂-CH₃).

HRMS Calculated for C₃₂H₃₃N₃O₆ – O₂N-Ph-CH 420.2049 found 420.2050

III.27 2-Cyclohexylamino-indolizine-1,3-dicarboxylic acid 1-ethyl ester 3-methyl ester



The typical procedure was followed using 1.5 mmol of keteneimine **III.10**, 1.5 mmol of acetophenone and 1.5 mmol of pyridine.

Colourless oil

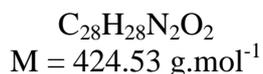
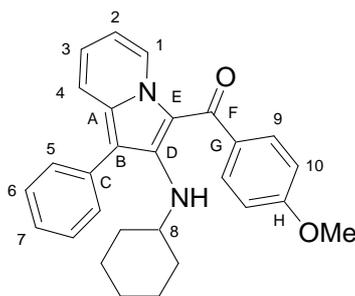
Yield 74 % (380 mg)

¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 9.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₄), 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₁), 7.28 (ddd, *J* = 8.8, 6.8, 1.2 Hz, 1H, H₂), 6.86 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H, H₃), 6.72 (sl, 1H, NH), 4.42 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 3.96 (s, 3H, OMe), 3.70 (sl, 1H, H₅), 2.05-1.97 (m, 2H, H_{Cy}), 1.81 (m, 2H, H_{Cy}), 1.66-1.57 (m, 1H, H_{Cy}), 1.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 1.34-1.21 (m, 5H, H_{Cy}).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 165.8 (C_B), 162.4 (C_C), 150.6 (C_E), 139.4 (C_A), 128.9 (C₄), 127.2 (C₂), 118.3 (C₁), 113.5 (C₃), 103.6 (C_F), 94.3 (C_D), 60.1 (CH₂-CH₃), 56.8 (C₅), 51.2 (Me), 34.5 (C_{Cy}), 26.2 (C_{Cy}), 25.4 (C_{Cy}), 15.0 (CH₂-CH₃).

HRMS Calculated for C₁₉H₂₄N₂O₄ 344.1736, found 344.1738

III.28 (2-Cyclohexylamino-1-phenyl-indolizin-3-yl)-(4-methoxy-phenyl)-methanone



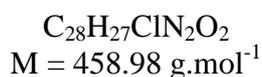
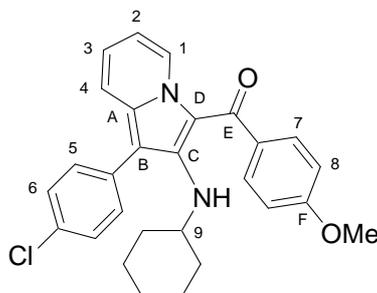
The typical procedure was followed using 1.2 mmol of keteneimine **III.6**, 1.2 mmol of acetophenon and 1.2 mmol of pyridine.

Yield 31 %

¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.67 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₁), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₉), 7.50-7.42 (m, 4H, H₅ and H₆), 7.37-7.31 (m, 1H, H₇), 7.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₄), 7.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₁₀), 6.95 (ddd, *J* = 8.8, 6.8, 1.1 Hz, 1H, H₃), 6.47 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H, H₂), 5.53 (sl, 1H, NH), 3.91 (s, 3H, OMe), 2.85 (sl, 1H, H₈), 1.63-1.54 (m, 2H, H_{Cy}), 1.46-1.28 (m, 3H, H_{Cy}), 1.05-0.93 (m, 1H, H_{Cy}), 0.90-0.77 (m, 4H, H_{Cy}).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 183.0 (C_F), 162.1 (C_H), 145.7 (C_D), 138.8 (C_A), 135.0 (C_C), 133.9 (C_G), 130.8 (C₅ or C₆), 130.4 (C₉), 128.8 (C₅ or C₆), 128.7 (C₁), 127.1 (C₇), 125.4 (C₃), 115.4 (C₄), 114.7 (C₁₀), 114.1 (C_E), 110.9 (C₂), 103.9 (C_B), 55.9 (OMe), 53.4 (C₈), 33.7 (C_{Cy}), 26.0 (C_{Cy}), 24.8 (C_{Cy}).

III.29 [1-(4-Chloro-phenyl)-2-cyclohexylamino-indolizin-3-yl]-(4-methoxy-phenyl)-methanone



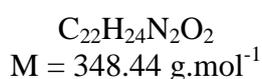
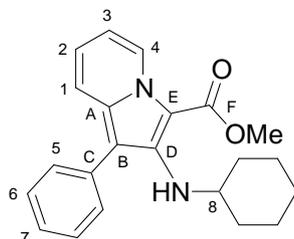
The typical procedure was followed using 1 mmol of keteneimine **III.8**, 1 mmol of acetophenon and 1 mmol of pyridine.

Yield 37 %

¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.66 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₁), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₇), 7.43 (s, 4H, H₅ and H₆), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₄), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₈), 6.97 (ddd, *J* = 8.8, 6.7, 1.1 Hz, 1H, H₃), 6.50 (td, *J* = 6.7, 1.1 Hz, 1H, H₂), 5.52 (sl, 1H, NH), 3.91 (s, 3H, OMe), 2.85 (sl, 1H, H₉), 1.64-1.54 (m, 2H, H_{Cy}), 1.46-1.32 (m, 3H, H_{Cy}), 1.07-0.95 (m, 1H, H_{Cy}), 0.94-0.80 (m, 4H, H_{Cy}).

^{13}C NMR (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 183.1 (C_E), 162.2 (C_F), 145.6 (C_C), 138.5 (C_A), 133.8 (C_q), 133.6 (C_q), 132.8 (C_q), 132.0 (C_5 or C_6), 130.4 (C_7), 129.0 (C_5 or C_6), 128.8 (C_1), 125.6 (C_3), 115.1 (C_4), 114.7 (C_8), 114.3 (C_D), 111.1 (C_2), 102.6 (C_B), 55.9 (OMe), 53.5 (C_9), 33.6 (C_Cy), 25.9 (C_Cy), 24.6 (C_Cy).

III.30 2-Cyclohexylamino-1-phenyl-indolizine-3-carboxylic acid methyl ester



The typical procedure was followed using 1.5 mmol of keteneimine **III.6**, 1.5 mmol of acetophenone and 1.5 mmol of pyridine.

Yield 23 %

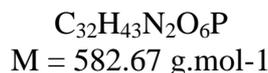
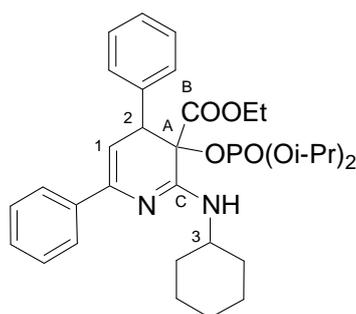
^1H NMR (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 9.16 (sl, 1H, H_4), 7.49-7.40 (m, 4H, H_5 and H_6), 7.34 (tt, $J = 6.8, 2.0$ Hz, 1H, H_7), 7.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H_1), 6.93 (ddd, $J = 8.8, 6.6, 1.0$ Hz, 1H, H_2), 6.62 (td, $J = 7.1, 1.2$ Hz, 1H, H_3), 6.01 (sl, 1H, NH), 3.99 (s, 3H, OMe), 2.98 (sl, 1H, H_8), 1.81-1.71 (m, 2H, H_Cy), 1.61-1.51 (m, 2H, H_Cy), 1.45-1.35 (m, 1H, H_Cy), 1.16-1.02 (m, 3H, H_Cy), 0.97-0.83 (m, 2H, H_Cy).

^{13}C NMR (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 163.1 (C_F), 145.4 (C_D), 137.8 (C_A), 135.5 (C_C), 130.9 (C_5 or C_6), 128.7 (C_5 or C_6), 128.4 (C_4), 127.0 (C_7), 123.9 (C_2), 115.0 (C_1), 110.8 (C_3), 102.9 (C_B), 101.9 (C_E), 52.6 (C_8), 51.0 (OMe), 34.1 (C_Cy), 27.3 (C_Cy), 26.1 (C_Cy), 24.9 (C_Cy).

Pyridines, dihydropyridines and dihydropyrimidines

General procedure : To a 0.2 M solution of diethyl alkylphosphonate (1 mmol) in dry THF was added *t*-butyl lithium (1.2 equiv., 750 μL of a 1.6 M solution in petroleum ether). The mixture was stirred at -78°C for 90 min. Nitrile (1.1 equiv.) was then added and the mixture was stirred at -78°C for 45 min. before being stirred at -40°C for 1 hour. Aldehyde (1.1 equiv.) was then added and the mixture was stirred at -5°C for 30 minutes before being stirred at room temperature for 90 min. A 1M solution of keteneimine (1.2 equiv.) in THF was then added and the mixture was stirred at room temperature overnight (48 hrs for pyridine). DBU (1.5 equiv.) was then added and the mixture was stirred at room temperature for 90 min. Solvents were removed in vacuo to obtain pyridines in pure form after flash chromatography (yields : 37-68 %)

III.31 2-Cyclohexylamino-3-(diisopropoxy-phosphoryloxy)-4,6-diphenyl-3,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid ethyl ester



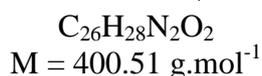
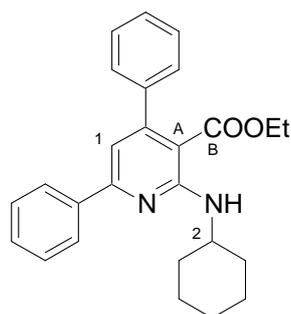
The procedure was followed using dimethyl methyl phosphonate, benzonitrile, benzaldehyde and keteneimine **III.10** except the DBU-step.

Yield 67 % (388 mg)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ; **400 MHz**) δ 7.82 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H, H_{ar}), 7.40-7.32 (m, 4H, H_{ar}), 7.26 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H, H_{ar}), 7.30-7.23 (m, 2H, H_{ar}), 5.86 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 1H, NH), 5.83 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H, H_1), 4.51 (oct, $J_{\text{H-H}} = J_{\text{H-P}} = 6.3 \text{ Hz}$, 2H, CH-Me_2), 4.41-4.32 (m, 1H, H_2), 4.27-4.15 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 4.17-4.06 (m, 1H, H_3), 2.22-2.12 (m, 1H, H_{Cy}), 2.09-1.99 (m, 1H, H_{Cy}), 1.83-1.59 (m, 4H, H_{Cy}), 1.53-1.15 (m, 4H, H_{Cy}), 1.24 (d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 3H, CH-Me_2), 1.20 (d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 3H, CH-Me_2), 1.18 (t, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.15-1.10 (m, 6H, H_{Cy}).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 ; **100.6 MHz**) δ 168.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.5 \text{ Hz}$, C_B), 153.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.4 \text{ Hz}$, C_C), 144.8 (C_q), 139.3 (C_q), 137.5 (C_q), 130.5 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 125.9 (C_{ar}), 104.0 (C_1), 82.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 8.1 \text{ Hz}$, C_A), 73.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9 \text{ Hz}$, CH-Me_2), 73.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9 \text{ Hz}$, CH-Me_2), 62.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 50.0 (C_3), 47.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1 \text{ Hz}$, C_2), 32.6 (C_{Cy}), 32.5 (C_{Cy}), 26.3 (C_{Cy}), 25.1 (C_{Cy}), 24.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1 \text{ Hz}$, CH-Me_2), 23.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1 \text{ Hz}$, CH-Me_2), 14.2 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$).

III.32 2-Cyclohexylamino-4,6-diphenyl-nicotinic acid ethyl ester



The procedure was followed using dimethyl methyl phosphonate, benzonitrile, benzaldehyde and keteneimine **III.10**.

Light yellow

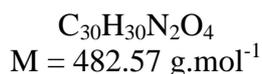
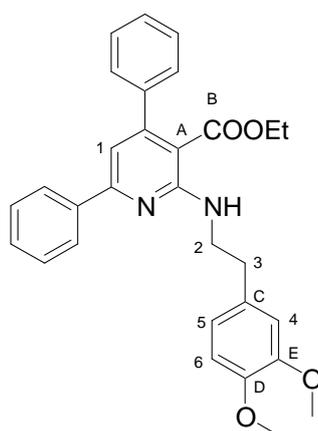
Yield 68 % (270 mg)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ; **400 MHz**) δ 8.09 (d, $J = 8.1$, 2H, H_{ar}), 7.51-7.37 (m, 7H, H_{ar} and NH), 7.35-7.30 (m, 2H, H_{ar}), 6.96 (s, 1H, H_1), 4.34-4.22 (m, 1H, H_2), 3.93 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H, $\text{CH}_2\text{-}$

CH₃), 2.21-2.13 (m, 2H, H_{Cy}), 1.87-1.78 (m, 2H, H_{Cy}), 1.73-1.65 (m, 1H, H_{Cy}), 1.56-1.26 (m, 5H, H_{Cy}), 0.73 (t, *J* = 7.1 Hz, CH₂-CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 169.4 (C_B), 158.0 (C_q), 157.8 (C_q), 154.6 (C_q), 143.0 (C_q), 139.4 (C_q), 129.8 (C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 110.7 (C₁), 105.4 (C_A), 60.7 (CH₂-CH₃), 49.8 (C₂), 33.5 (C_{Cy}), 26.5 (C_{Cy}), 25.4 (C_{Cy}), 13.5 (CH₂-CH₃).

III.33 2-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethylamino]-4,6-diphenyl-nicotinic acid ethyl ester



The procedure was followed using dimethyl methyl phosphonate, benzonitrile, benzaldehyde and keteneimine **III.12**.

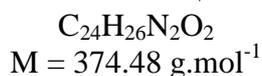
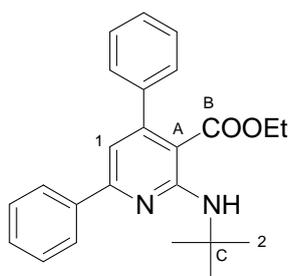
Yellow oil

Yield 58 % (280 mg)

¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.14 (dd, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 2H, H_{ar}), 7.54-7.38 (m, 7H, H_{ar} and NH), 7.35-7.20 (m, 2H, H_{ar}), 7.01 (s, 3H, H₁), 6.88 (sl, 3H, H_{ver}), 3.91 (s, 3H, OMe), 3.90 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H, CH₂-CH₃ and H₂), 3.90 (s, 3H, OMe), 3.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H₃), 0.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂-CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 169.3 (C_B), 158.3 (C_q), 158.0 (C_q), 154.5 (C_q), 149.3 (C_D or C_E), 147.8 (C_D or C_E), 142.7 (C_q), 139.4 (C_q), 133.0 (C_C), 129.9 (C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 121.1 (C_{ver}), 112.6 (C_{ver}), 111.7 (C_{ver}), 111.2 (C₁), 105.8 (C_A), 60.8 (CH₂-CH₃), 56.3 (OMe), 56.2 (OMe), 43.7, 36.0, 13.5 (CH₂-CH₃).

III.34 2-tert-Butylamino-4,6-diphenyl-nicotinic acid ethyl ester



The procedure was followed using dimethyl methyl phosphonate, benzonitrile, benzaldehyde and keteneimine **III.11**.

Yellow oil

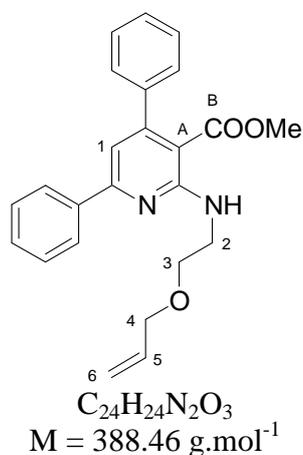
Yield 37 % (140 mg)

¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{ar}), 7.52-7.36 (m, 7H, H_{ar} and NH), 7.35-7.30 (m, 2H, H_{ar}), 6.99 (s, 3H, H₁), 3.92 (q, *J* = 7.5 Hz, CH₂-CH₃), 1.63 (s, 9H, H₂), 0.72 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₂-CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 169.7 (C_B), 158.1 (C_q), 157.4 (C_q), 154.3 (C_q), 143.1 (C_q), 139.5 (C_q), 129.7 (C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 110.4 (C₁), 105.9 (C_A), 60.8 (CH₂-CH₃), 51.9 (C_C), 29.7 (C₂), 13.5 (CH₂-CH₃).

HRMS Calculated for C₂₄H₂₆N₂O₂ 374.1994, found 374.1994

III.35 2-(2-Allyloxy-ethylamino)-4,6-diphenyl-nicotinic acid methyl ester



The procedure was followed using dimethyl methyl phosphonate, benzonitrile, benzaldehyde and keteneimine **III.13**.

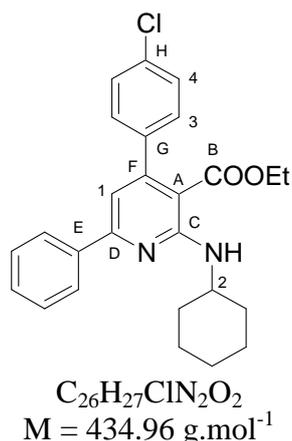
Yield 39 % (151 mg)

¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.12-8.08 (m, 2H), 7.48-7.37 (m, 7H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.02 (s, 3H), 4.11 (dt, *J* = 5.6, 1.5 Hz, 2H), 3.92 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.78 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H, OMe).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 169.7 (C_B), 158.2, 158.0, 154.25, 142.3, 139.3, 135.3, 129.9, 128.9, 128.4, 128.0, 127.9, 127.6, 117.4 (C₆), 111.2 (C₁), 106.0 (C_A), 72.4, 69.4, 51.7 (OMe), 41.6 (C₂).

HRMS Calculated for

III.36 4-(4-Chloro-phenyl)-2-cyclohexylamino-6-phenyl-nicotinic acid ethyl ester



The procedure was followed using dimethyl methyl phosphonate, benzonitrile, *para*-chloro benzaldehyde and keteneimine **III.10**.

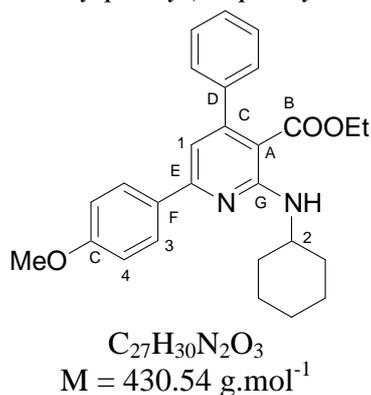
Yield 48 % (209 mg)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ; **400 MHz**) δ 8.08 (dd, $J = 7.8, 1.8 \text{ Hz}$, 2H, H_{ar}), 7.54 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H, NH), 7.51-7.44 (m, 3H, H_{ar}), 7.39 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H, H_4), 7.25 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H, H_3), 6.89 (s, 1H, H_1), 4.33-4.22 (m, 1H, H_2), 3.96 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.20-2.12 (m, 2H, H_{Cy}), 1.86-1.74 (m, 2H, H_{Cy}), 1.72-1.65 (m, 1H, H_{Cy}), 1.58-1.46 (m, 2H, H_{Cy}), 1.44-1.26 (m, 3H, H_{Cy}), 0.81 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 ; **100.6 MHz**) δ 169.1 (C_B), 158.3 (C_C), 157.9 (C_D), 153.4 (C_F), 141.6 (C_H), 139.2 (C_E), 133.8 (C_G), 130.0 (C_{ar}), 129.3 (C_3), 129.0 (C_{ar}), 128.5 (C_4), 127.6 (C_{ar}), 110.5 (C_1), 104.6 (C_A), 60.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 49.8 (C_2), 33.5 (C_{Cy}), 26.4 (C_{Cy}), 25.4 (C_{Cy}), 13.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$).

HRMS Calculated for $C_{26}H_{27}ClN_2O_2$ 434.1761, found 434.1759

III.37 2-Cyclohexylamino-6-(4-methoxy-phenyl)-4-phenyl-nicotinic acid ethyl ester



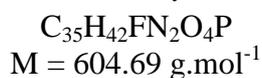
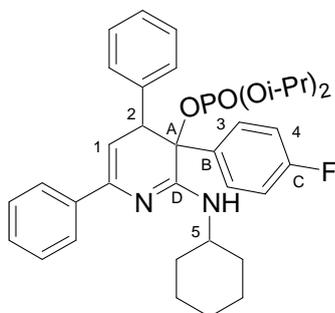
The procedure was followed using dimethyl methyl phosphonate, *para*-methoxy benzonitrile, benzaldehyde and keteneimine **III.10**.

Yield 47 % (200 mg)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ; **400 MHz**) δ 8.06 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H, H_3), 7.49 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H, NH), 7.43-7.37 (m, 3H, H_{ar}), 7.34-7.30 (m, 2H, H_{ar}), 7.00 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H, H_4), 6.89 (s, 3H, H_1), 4.32-4.21 (m, 1H, H_2), 3.91 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3.89 (s, 3H, OMe), 2.21-2.12 (m, 2H, H_{Cy}), 1.87-1.78 (m, 2H, H_{Cy}), 1.74-1.64 (m, 1H, H_{Cy}), 1.58-1.45 (m, 2H, H_{Cy}), 1.45-1.26 (m, 3H, H_{Cy}), 0.71 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$).

^{13}C NMR (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 169.5 (C_B), 161.3 (C_C), 157.9 (C_G), 157.7 (C_E), 154.6 (C_C), 143.2 (C_D), 132.0 (C_F), 129.0 (C_3), 128.3 (C_ar), 127.9 (C_ar), 127.7 (C_ar), 114.3 (C_4), 110.0 (C_1), 104.2 (C_A), 60.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 55.8 (OMe), 49.8, 33.5 (C_Cy), 26.5 (C_Cy), 25.4 (C_Cy), 13.5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$).

III.38 Phosphoric acid 2-cyclohexylamino-3-(4-fluoro-phenyl)-4,6-diphenyl-3,4-dihydro-pyridin-3-yl ester diisopropyl ester



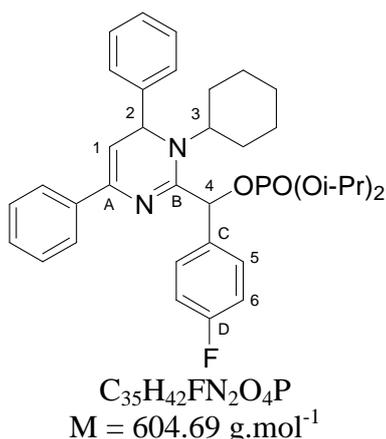
The procedure was followed using dimethyl methyl phosphonate, benzonitrile, benzaldehyde and keteneimine **III.3**.

Yield 25 % (152 mg) as a 1.4 : 1 mixture of 2 diastereoisomers a and b

^1H NMR (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 7.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_ar), 7.79-7.73 (m, 2.8 H, H_ar), 7.69 (d, $J = 7.6$ Hz, 2.8 H, H_ar), 7.53 (d, $J = 7.3$ Hz, 2.8 H, H_ar), 7.41 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, H_ar), 7.36-7.17 (m, 9.6 H, H_ar), 7.14 (t, $J = 7.8$ Hz, 2.8 H, H_ar), 7.06-6.94 (m, 4.8 H, H_ar), 6.79-6.70 (m, 4H, H_ar), 6.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.4 H, NH_a), 6.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, NH_b), 5.83 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.4 H, $\text{H}_{1\text{a}}$), 5.72 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{1\text{b}}$), 4.84 (oct, $J_{\text{H-H}} = J_{\text{H-P}} = 6.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_\text{b}\text{-Me}_2$), 4.74 (oct, $J_{\text{H-H}} = J_{\text{H-P}} = 6.3$ Hz, 1.4 H, $\text{CH}_\text{a}\text{-Me}_2$), 4.83 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{2\text{b}}$), 4.52 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.4 H, $\text{H}_{2\text{a}}$), 4.34-4.23 (m, 1.4 H, $\text{H}_{5\text{a}}$), 4.22-4.13 (m, 1H, $\text{H}_{5\text{b}}$), 4.06 (oct, $J_{\text{H-H}} = J_{\text{H-P}} = 7.1$ Hz, 2.4 H, $\text{CH}_2\text{-Me}_2$), 2.37-1.13 (m, 36 H, H_Cy and $\text{CH-Me}_{2\text{b}}$), 1.08 (d, $J = 7.3$ Hz, 8.4 H, $\text{CH-Me}_{2\text{a}}$), 0.84 (d, $J = 6.1$ Hz, 4.2 Hz, $\text{CH-Me}_{2\text{a}}$), 0.76 (d, $J = 6.3$ Hz, 4.2 Hz, $\text{CH-Me}_{2\text{a}}$).

^{13}C NMR (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 163.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 246.3$ Hz, C_C), 162.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 247.6$ Hz, C_C), 157.3 (C_D), 156.9 (C_D), 144.4, 144.3, 131.2, 130.8, 130.7, 129.6, 129.5, 128.9, 128.8, 128.6, 128.5, 128.3, 127.9, 127.8, 127.6, 127.5, 125.8, 115.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 20.8$ Hz, C_4), 114.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.0$ Hz, C_4), 106.1, 105.3, 89.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 8.3$ Hz, C_A), 84.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.9$ Hz, C_A), 73.4 (d, $J_{\text{C-P}} = \text{Hz}$, $\text{CH-(CH}_3)_2$), 72.9 (d, $J_{\text{C-P}} = \text{Hz}$, $\text{CH-(CH}_3)_2$), 49.7 (C_5), 49.5 (C_5), 49.2 (C_2), 48.9 (C_2), 34.0 (C_Cy), 33.7 (C_Cy), 33.2 (C_Cy), 33.0 (C_Cy), 32.7 (C_Cy), 32.2 (C_Cy), 24.3-23.8 (m, $\text{CH-(CH}_3)_2$)

III.39 Phosphoric acid (1-cyclohexyl-4,6-diphenyl-1,6-dihydro-pyrimidin-2-yl)-(4-fluoro-phenyl)-methyl ester diisopropyl ester



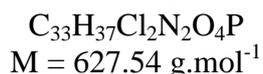
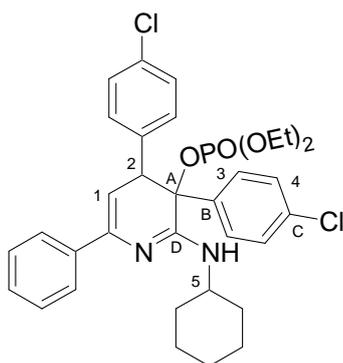
The procedure was followed using dimethyl methyl phosphonate, benzonitrile, benzaldehyde and keteneimine **III.3**.

Yield 23 % (139 mg) as a 1 : 1 mixture of 2 diastereoisomers a and b

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 7.82 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.78 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.64 (dd, $J_{\text{H-H}}, \text{H-F} = 8.6, 5.6$ Hz, 2H, H_{5a}), 7.56 (dd, $J_{\text{H-H}}, \text{H-F} = 8.6, 5.3$ Hz, 2H, H_{5b}), 7.42 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.35-7.23 (m, 14H, H_{ar}), 7.08 (t, $J_{\text{H-H}} = J_{\text{H-F}} = 8.6$ Hz, 2H, H_{6a}), 7.04 (t, $J_{\text{H-H}} = J_{\text{H-F}} = 8.6$ Hz, 2H, H_{6b}), 6.40 (d, $J_{\text{H-P}} = 11.1$ Hz, 1H, H_{4a}), 6.37 (d, $J_{\text{H-P}} = 10.1$ Hz, 1H, H_{4b}), 5.71 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, H_{1b}), 5.70 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, H_{1a}), 5.10 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, H_{2b}), 5.08 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, H_{2a}), 4.80 (oct, $J_{\text{H-H}} = J_{\text{H-P}} = 6.2$ Hz, 2H, CH-Me_2), 4.74 (oct, $J_{\text{H-H}} = J_{\text{H-P}} = 6.2$ Hz, 1H, CH-Me_2), 4.65 (oct, $J_{\text{H-H}} = J_{\text{H-P}} = 6.2$ Hz, 1H, CH-Me_2), 3.89-3.75 (m, 2H, H_{3a} and H_{3b}), 1.82-0.83 (m, 20H, H_{Cy}), 1.40 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH-Me_2), 1.38-1.29 (m, 15H, CH-Me_2), 1.25 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, CH-Me_2), 1.22 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, CH-Me_2).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 162.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 248.1$ Hz, C_{Db}), 162.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 245.9$ Hz, C_{Da}), 156.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.4$ Hz, C_{Ca}), 155.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz, C_{Cb}), 146.6 (C_{q}), 146.5 (C_{q}), 141.4 (C_{q}), 141.3 (C_{q}), 138.6 (C_{A}), 138.4 (C_{A}), 134.4 (dd, $J_{\text{C-P}}, \text{C-F} = 4.4, 2.9$ Hz, C_{Ba}), 133.7 (dd, $J_{\text{C-P}}, \text{C-F} = 4.4, 2.9$ Hz, C_{Bb}), 129.0 (C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 128.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.1$ Hz, C_{5b}), 128.4 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.1$ Hz, C_{5a}), 126.5 (C_{ar}), 126.0 (C_{ar}), 125.9 (C_{ar}), 125.8 (C_{ar}), 115.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.2$ Hz, C_{6a}), 115.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.2$ Hz, C_{6b}), 105.2 (C_{1a}), 104.7 (C_{1b}), 81.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz, C_{4b}), 80.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.4$ Hz, C_{4a}), 73.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz, CH-Me_2), 73.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz, CH-Me_2), 73.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz, CH-Me_2), 58.7 (C_3), 58.4 (C_3), 55.6 (C_{2a}), 55.5 (C_{2b}), 33.9 (C_{Cy}), 33.7 (C_{Cy}), 31.6 (C_{Cy}), 31.3 (C_{Cy}), 26.5 (C_{Cy}), 26.4 (C_{Cy}), 26.3 (C_{Cy}), 26.1 (C_{Cy}), 25.6 (C_{Cy}), 25.5 (C_{Cy}), 24.3-23.9 (m, CH-Me_2).

III.40 *Phosphoric acid 2-cyclohexylamino-3-(4-fluoro-phenyl)-4,6-diphenyl-3,4-dihydro-pyridin-3-yl ester diisopropyl ester*



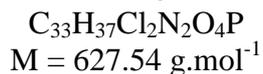
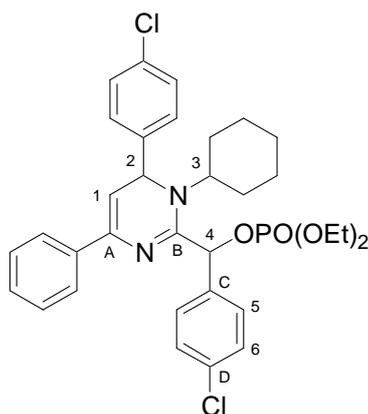
The procedure was followed using dimethyl methyl phosphonate, benzonitrile, *para*-chloro benzaldehyde and keteneimine **III.9**.

Yield 27 % (170 mg) as a 1 : 0.1 mixture of 2 diastereoisomers a and b

^1H NMR (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 7.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.50-7.01 (m, 9H), 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, NH), 5.63 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H₁), 4.84 (d, $J = 2.8$ Hz, H₂), 4.25-4.15 (m, 5H, H_{Cy}, $\underline{\text{CH}_2\text{-CH}_3}$), 2.21-1.06 (m, 16H, H_{Cy}, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$).

^{13}C NMR (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 156.2 (CD), 139.0, 137.2, 132.6, 132.4, 130.8, 128.9, 128.6, 128.4, 128.1, 127.1, 125.8, 105.6 (C₁), 88.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 8.1$ Hz, C_A), 64.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.4$ Hz, $\underline{\text{CH}_2\text{-CH}_3}$), 64.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.2$ Hz, $\underline{\text{CH}_2\text{-CH}_3}$), 51.4 (C₂), 50.3 (C₅), 32.7 (C_{Cy}), 32.2 (C_{Cy}), 26.3 (C_{Cy}), 25.3 (C_{Cy}), 25.1 (C_{Cy}), 16.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 16.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$).

III.41 Phosphoric acid (1-cyclohexyl-4,6-diphenyl-1,6-dihydro-pyrimidin-2-yl)-(4-fluorophenyl)-methyl ester diisopropyl ester



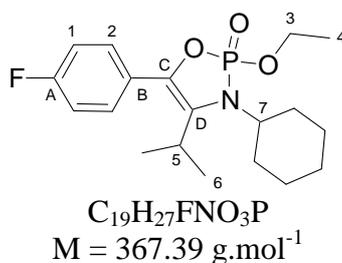
The procedure was followed using dimethyl methyl phosphonate, benzonitrile, *para*-chloro benzaldehyde and keteneimine **III.9**.

Yield 21 % (132 mg) as a 1 : 0.1 mixture of 2 diastereoisomers a and b

¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.92-7.82 (m, 2H), 7.72-7.20 (m, 11H), 6.32 (d, $J_{\text{H-P}} = 10.5$ Hz, 1H, H₄), 5.70 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.8$ Hz, 1H, H₁), 5.10 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.8$ Hz, 1H, H₂), 4.25-4.06 (m, 4H, CH₂-CH₃), 3.82-3.69 (m, 1H, H₃), 1.80-0.85 (m, 16H, HCy, CH₂-CH₃).

Others

III.42 3-Cyclohexyl-2-ethoxy-5-(4-fluoro-phenyl)-4-isopropyl-3H-[1,3,2]oxazaphosphole 2-oxide



Procedure : To a solution of keteneimine **III.2** in diethyl ether (0.2 M), 0.1 equiv. of NiCl₂ (dppe) were added and 1.5 equiv. of i-Pr-MgCl. The mixture was stirred overnight, then quenched with HCl and the product was obtained after *in vacuo* evaporation of the solvent and flash column chromatography.

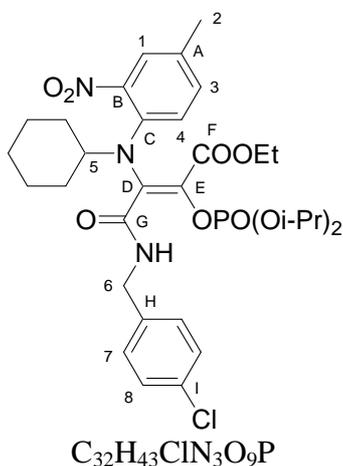
Brown oil

Yield 53 % (210 mg) over two steps

¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.34-7.28 (m, 2H, H₂), 7.05 (t, $J_{\text{H-F}}, \text{H-H}} = 8.8, 8.8$ Hz, 2H, H₁), 4.12-4.02 (m, 2H, H₃), 3.52-3.49 (m, 1H, H₇), 2.98 (septd, $J_{\text{H-H}}, \text{H-P}} = 7.6, 1.3$ Hz, 1H, H₅), 2.04-1.79 (m, 6H, H_{Cy}), 1.72-1.59 (m, 2H, H_{Cy}), 1.42-1.15 (m, 2H, H_{Cy}), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H₄), 1.31 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, H₆), 1.21 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, H₆).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 162.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 247.4$ Hz, C_A), 132.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.9$ Hz, C_B), 131.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 13.2$ Hz, C_D), 129.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.1$ Hz, C₂), 127.4 (dd, $J_{\text{C-P}}, \text{C-F}} = 9.5, 3.5$ Hz, C_C), 115.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.2$ Hz, C₁), 64.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.3$ Hz, C₃), 55.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.7$ Hz, C₇), 33.7 (C_{Cy}), 32.2 (C_{Cy}), 27.0 (C_{Cy}), 26.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 8.8$ Hz, C₅), 26.4 (C_{Cy}), 25.5 (C_{Cy}), 22.0 (C₆), 21.0 (C₆).

III.43 3-(4-Chloro-benzylcarbamoyl)-3-[cyclohexyl-(4-methyl-2-nitro-phenyl)-amino]-2-(diisopropoxy-phosphoryloxy)-acrylic acid ethyl ester



$$M = 680.13 \text{ g.mol}^{-1}$$

Procedure : To 2 mmol of ethyl oxalyl chloride was added 1 equiv. of cyclohexyl isocyanide. After 10 min, 1 equiv. of triisopropyl phosphite was added. After 10 min, 2 mL of acetonitrile, 1 equiv. of para-chloro benzoyl isocyanide and 1 equiv. of para-methyl-ortho-nitrophenol were added. The mixture was stirred overnight at 80°C. The Ugi-Smiles product was obtained after *in vacuo* evaporation of the solvent and flash column chromatography.

Yellow oil

Yield 37.5 % (510 mg) over three steps

¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₄), 7.39 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H₁), 7.32 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H, H₃), 7.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₈), 7.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₇), 6.80 (br s, 1H, NH), 4.71 (oct, *J*_{H-H} = *J*_{H-P} = 6.3 Hz, 2H, CH-Me₂), 4.31 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, H₆), 4.19 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 4.06-3.97 (m, 1H, H₅), 2.40 (s, 3H, H₂), 1.90-1.81 (m, 2H, H_{Cy}), 1.73-1.64 (m, 2H, H_{Cy}), 1.58-1.50 (m, 1H, H_{Cy}), 1.32 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, CH-Me₂), 1.30 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, CH-Me₂), 1.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 1.20-1.01 (m, 4H, H_{Cy}), 0.99-0.86 (m, 1H, H_{Cy}).

¹³C NMR (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 163.8 (C_F and C_G), 148.9 (C_C), 143.3 (d, *J*_{C-P} = 5.9 Hz, C_E), 139.0 (C_A), 136.7 (C_H), 134.2 (C₄), 133.5 (C₃), 133.4 (C_I), 131.9 (C_B), 130.0 (C₇), 128.9 (C₈), 124.7 (C₁), 118.5 (d, *J*_{C-P} = 5.1 Hz, C_D), 73.6 (d, *J*_{C-P} = 5.9 Hz, CH-Me₂), 61.3 (C₅), 61.2 (CH₂-CH₃), 43.4 (C₆), 32.6 (C_{Cy}), 26.1 (C_{Cy}), 25.7 (C_{Cy}), 24.0 (d, *J*_{C-P} = 5.1 Hz, CH-Me₂), 23.9 (d, *J*_{C-P} = 5.9 Hz, CH-Me₂), 21.3 (C₂), 14.6 (CH₂-CH₃).