THÈSE DE DOCTORAT

présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE

Spécialité : **Chimie Organique**

par

Simon HADROT

Développements méthodologiques dans la chimie des hydrazones et des isonitriles

Soutenue le 7 décembre 2006 devant le jury composé de :

MM.	Éric FOUQUET	Président
	Jean BOIVIN	Rapporteur
	Christophe MEYER	Examinateur
	Laurent EL KAÏM	Examinateur

ÉCOLE POLYTECHNIQUE

ENSTA

THÈSE DE DOCTORAT

présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE

Spécialité : **Chimie Organique**

par

Simon HADROT

Développements méthodologiques dans la chimie des hydrazones et des isonitriles

Soutenue le 7 décembre 2006 devant le jury composé de :

MM.	Éric FOUQUET	Président
	Jean BOIVIN	Rapporteur
	Christophe MEYER	Examinateur
	Laurent EL KAÏM	Examinateur

Liste des abréviations

☞ *Réactifs*

AIBN	azobis(isobutyronitrile) (UICPA : 2,2'-azobis(2-méthylpropionitrile)
APTS	acide tosique (*p*-toluènesulfonique)
DBN	1,3-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène (UICPA : 1,2,3,5,6,7-hexahydropyrrolo[1,2-*c*]pyrimidine)
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (UICPA : 2,3,4,6,7,8,9,10-octohydropyrimido[1,2-*a*]diazépine)
DLP	dilauroylperoxyde
DMAD	acétylènedicarboxylate de diméthyle
DMAP	4-diméthylaminopyridine
LDA	diisopropylamidure de lithium
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TEBA	(chlorure de) triéthylbenzylammonium
TFAA	anhydride trifluoroacétique
TMG	*N,N,N',N'*-tétraméthylguanidine

☞ *Solvants*

DEA	diéthylamine
DIPA	diisopropylamine
DIPEA	éthyldiisopropylamine
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
PE	éther de pétrole
TEA	triéthylamine
THF	tétrahydrofurane

☞ *Groupements chimiques*

Ac	acétyle
Ar	aryle
Ar	(RMN) (cycle) aromatique
Bn	benzyle
Bz	benzoyle
Bu	butyle
TDS	thexyldiméthylsilyle
Tf	triflate (trifluorométhylsulfonate)
Cp	anion cyclopentadiényle
Et	éthyle
Me	méthyle
Mes	mésyle (2,4,6-triméthylphényle)
Ph	phényle
Pr	propyle
TMS	triméthylsilyle
Ts	tosyle (*p*-toluènesulfonyle)

☞ *Chromatographie et spectroscopie*

bs	(RMN) singulet large	**m**	(RMN) multiplet
CCM/TLC	chromatographie sur couche mince	**M**	(MS) masse molaire
CI	(MS) ionisation chimique	**MS**	spectroscopie de masse
δ	(RMN) déplacement chimique	**q**	(RMN) quadruplet
DI	introduction directe	**quint**	(RMN) quintuplet
HRMS	spectroscopie de masse à haute résolution	R_f	(CCM) rapport frontal
		RMN/NMR	résonance magnétique nucléaire
IR	(spectroscopie) infrarouge	**s**	(RMN) singulet
J	(RMN) constante de couplage	**t**	(RMN) triplet

☞ *Unités et constantes physiques*

°C	degré Celsius	**L**	litre
C	concentration molaire	**m**	mètre
cm	centimètre	**min**	minute
g	gramme	**mol**	mole
h	heure	**ν**	nombre d'onde
h	constante de Planck ($6{,}626.10^{-34}$ S.I.)	**S**	seconde
j	jour	**W**	watt
J	Joule	***z***	charge électrique

☞ *Autres abréviations*

cat.	(quantité) catalytique	$\mathbf{S_EAr}$	substitution électrophile aromatique
ee	excès énantiomérique	$\mathbf{S_N}$	substitution nucléophile
éq.	équivalent (molaire)	$\mathbf{S_NAr}$	substitution nucléophile aromatique
[O]	conditions oxydantes	**ta**	température ambiante

Remerciements

Ce travail a été réalisé au laboratoire de Chimie Organique de l'École Nationale Supérieure de Techniques avancées, sous la direction du docteur Laurent El Kaïm. Je souhaiterais le remercier chaleureusement pour m'avoir accueilli dans son équipe. Au cours des quatre années passées au laboratoire, j'ai pu apprécier sa gentillesse, sa disponibilité et ses encouragements régulièrement renouvelés au moment d'aborder un énième nouveau sujet !

Je remercie également les professeurs Éric Fouquet et Jean Boivin qui m'ont fait l'honneur d'accepter d'être rapporteurs, ainsi que le docteur Christophe Meyer pour avoir accepté de faire partie du jury de soutenance.

Je souhaite remercier le docteur Laurence Grimaud pour ses conseils qui m'ont permis de gagner en rigueur aussi bien sur le plan technique que sur le plan scientifique. Ses exigences m'ont conduit à de fréquentes remises en question et ses recommandations ont été précieuses lors des périodes clés de mon DEA, de ma thèse et en ce qui concerne mon orientation future.

Je remercie également l'ensemble du personnel du laboratoire de Génie et Procédés dont dépend en partie l'organisation matérielle de la partie Chimie Organique, notamment Olivier pour les multiples commandes effectuées, ainsi qu'Élise pour sa gentillesse et sa présence à l'heure du goûter !

Merci à celles et ceux que j'ai côtoyés à la paillasse, Cornelia, Valérie, Laurent, Thomas, Fred, Émilie, Julie, Marie, Georges, Aurélie, Grégoire, (…) pour le travail en commun réalisé, et plus particulièrement à Léti et Meline pour les bons moment passés pendant quatre ans.

Merci enfin à ceux qui m'ont soutenu de l'extérieur, à commencer par ma femme Céline dont la patience et l'écoute m'ont donné force et courage. Je remercie mes parents, mes beaux-parents, ma famille et mes proches pour leur présence, notamment le jour de ma soutenance, sans oublier les amis ou collègues chimistes : l'équipe d'enseignement de Chimie Thérapeutique à l'univeristé Paris 5 dans laquelle j'ai effectué trois années de monitorat très motivantes, Chloée et Laurence qui ont vécu en même temps que moi leurs trois années de thèse, et pour terminer mes collègues actuels de la prépa agrèg qui m'ont accompagné dans la dernière ligne droite.

Table des matières

Liste des abréviations ii

Remerciements v

Table des matières vi

Introduction générale xiii

Chapitre I. Nouvelles avancées dans la chimie des α-cétohydrazones 1

Introduction 1

1.1. Réactivité nucléophile des hydrazones 2

1.1.1. La chimie des hydrazones 2

a. Synthèse *2*

- Condensation entre une hydrazine et un composé carbonylé 2
- Couplage de Japp-Klingemann 2

b. Propriétés *2*

- Comportement électrophile 3
- Comportement nucléophile 4
- Autres réactions : addition radicalaire et cycloaddition 6
- Clivage de l'hydrazone 7

1.1.2. Réaction de Mannich des hydrazones 8

a. La réaction de Keil et Ried et ses premières améliorations *8*

- Conditions et limites du champ de la réaction 8
- Extension aux aldéhydes aromatiques et aliphatiques 9
- Mécanisme de la réaction 10
- Génération d'azoalcènes par élimination de *N*-benzylpipérazine 11

b. Nouvelles extensions : réaction de Mannich sans solvant *12*

- Extension aux hydrazones non appauvries et à d'autres amines 12
- Génération thermique d'azoalcènes 14

1.1.3. Réaction d'aza-aldolisation des hydrazones 14

a. Conditions de la réaction *14*

b. Mise en évidence d'une nouvelle réactivité des α-cétohydrazones *16*

1.2. Valorisation des adduits de Mannich et d'aza-aldolisation 16

1.2.1. Présentation de l'étude 16

1.2.2. Préparation des substrats de départ 17

a. Obtention des α-cétohydrazones par la réaction de Japp-Klingemann 17
b. Obtention des adduits de Mannich et d'aza-aldolisation 17
1.2.3. Transformation des adduits de Mannich et d'aza-aldolisation 18
a. À partir des bases de Mannich 18
- Échange d'amine 18
- Préparation d'azoalcènes intermédiaires 19

b. À partir des aldols 20
1.2.4. Applications 21
- Réaction avec les dihalogènes 23
- Réaction avec les nitrites 23
- Obtention d'une oléfine appauvrie par métathèse croisée 24

1.3. Nouvelle réactivité nucléophile des α-cétohydrazones *via* une azoénamine intermédiaire 25

1.3.1. Contexte de l'étude 25
a. Mise en évidence d'une réactivité nouvelle 26
b. Formation d'une azoénamine en présence de pyrrolidine 27
1.3.2. La chimie des azoalcènes 28
a. Synthèse 28
b. Réactivité 29
- Addition de Michaël 29
- Cycloaddition 29

c. Cas des azoénamines 30
1.3.3. Présentation de l'étude 32
1.3.4. Réactions de substitution : formation d'hydrazonoénamines *N*-alkylées 32
a. N-alkylation de l'azoénamine 32
b. Hydrolyse des hydrazonoiminiums N-alkylés 32
c. Piégeage par des électrophiles 33
1.3.5. Réactions d'addition sur des liaisons doubles C=C, C=O et C=N 34
a. Addition de Michaël 34
- Sur les esters α,β-insaturés 34
- Sur les amides α,β-insaturés 34
- Sur les nitrés α,β-insaturés 35

b. Addition sur les composés carbonylés 35
- Cétones 35
- Aldéhydes 38

c. Addition sur les iminiums 40
1.3.6. Addition sur les alcynes pauvres en électrons – synthèse de 3-aminopyridines 41
a. Mise au point des conditions expérimentales 41
b. Méthodes de formation du cycle pyridinique 43
- Cyclocondensation 43
- Cycloaddition [4+2] 46
- Autres cyclisations catalysées par les métaux de transition 47
- Utilisation d'hydrazones 48

c. Extension aux cétohydrazones β-substituées 49
d. Extension à d'autres amines 50
- Synthèse d'azoénamines : mise au point de nouvelles conditions expérimentales 50
- Addition sur l'acétylènedicarboxylate de diéthyle 52
- Essai de synthèse d'une 3-(morpholin-1-yl)pyridine 4-substituée 53

Conclusion 53

Chapitre II. Nouvelles réactions radicalaires initiées par la formation de radicaux iminyles 55

Introduction 55

2.1. Méthodes de formation de radicaux iminyles 56

2.1.1. Rupture homolytique d'une liaison N-S 56
2.1.2. Rupture homolytique d'une liaison N-O 58
2.1.3. Rupture homolytique d'une liaison N-N 60
2.1.4. Données cinétiques 61

2.2. Essais de cyclisation 6- et 7-*exo-trig* de radicaux iminyles 62

2.2.1. Synthèse du 1-aminobenzotriazole 62
2.2.2. Réactions de cyclisation de radicaux iminyles 63
a. Cyclisation 7-exo-trig 63
b. Cyclisation 6-exo-trig 63

2.3. Nouvelles fragmentations de radicaux iminyles 65

2.3.1. Présentation de l'étude 65
a. Exemples connus de β-fragmentation 65
- Par l'ouverture de cycles tendus 65
- Par stabilisation benzylique : exemple de fragmentation-cyclisation 66

b. Objectifs de l'étude 67
2.3.2. Premiers essais de fragmentation sur des dithiocarbazones 67
a. Synthèse de précurseurs aromatiques 68
- Obtention de crotones α-benzylées 68
- Synthèse de dithiocarbazones 68

b. Génération et fragmentation du radical iminyle 70
2.3.3. Utilisation d'hydrazones dérivées du 1-aminobenzotriazole 70
a. Synthèse de précurseurs 71
b. Réactions radicalaires 71
2.3.4. Utilisation de composés soufrés 73
a. Xanthates 73
- Synthèse de précurseurs 73
- Fragmentations radicalaires 75

b. Autres composés 76
- Thiocarbamates 76
- Dithiocarbazones 76

2.3.5. Vers une réaction de fragmentation-cyclisation 78
a. Impossibilité de la 5-exo-trig autour des radicaux allyle 78
b. Fragmentation-cyclisation 5-exo-trig sur un fragment oléfine 79

Conclusion 80

Chapitre III. Synthèse sans solvant d'amidophosphonates *via* une séquence Kabachnik-Fields/Ugi 81

Introduction 81

3.1. Généralités 82

3.1.1. La chimie des α-aminophosphonates 82

a. Propriétés *82*
b. Synthèse *83*

3.1.2. La chimie des isonitriles 85

a. Synthèse *85*
b. Propriétés *86*
- Réactions radicalaires 87
- Réactivité électrophile 88
- Cycloadditions 88
- Réactivité nucléophile 91
- Réactions multicomposants 91

3.1.3. Présentation de l'étude 101

a. Contexte *101*
b. Objectifs de l'étude *102*

3.2. Optimisation des conditions de la réaction de Kabachnik-Fields 103

3.2.1. En présence d'alumine 103

3.2.2. En présence de perchlorate de lithium 104

3.3. Mise au point de la réaction de Ugi 106

3.3.1. Utilisation d'aldéhydes 106

a. Formaldéhyde *106*
b. Autres aldéhydes *108*

3.3.2. Utilisation de cétones symétriques 109

3.4. Mise au point d'une séquence dans le même pot 109

3.4.1. Influence de l'acide de Lewis 110

a. Alumine *110*
b. Perchlorate de lithium *110*
c. Tétraisopropylate de titane *111*

3.4.2. Influence du solvant 112

a. Utilisation de deux solvants différents *112*
b. Réaction sans solvant *113*

3.4.3. Influence de la température 114

3.4.4. Utilisation d'autres acides carboxyliques 115

3.4.5. Extensions de la réaction 115

a. Extension de la réaction de Kabachnik-Fields aux cétones symétriques *115*
b. Extension de la réaction à d'autres amines et à d'autres isonitriles *116*
c. Extension de la réaction de Ugi à d'autres aldéhydes *117*

Conclusion 118

Bibliographie **119**

Experimental part **125**

General methods **125**

Chapter 1 **127**

Chapter 2 **143**

Chapter 3 **167**

À René.

Introduction générale

La chimie des composés azotés est la source privilégiée de nombreux sujets d'étude au laboratoire. L'atome d'azote est présent dans de nombreuses molécules naturelles ou d'intérêt pharmacologique et de très nombreuses méthodes ont été mises au point pour accéder aux composés azotés, notamment hétérocycliques. Quelques-unes d'entre elles ont été explorées au laboratoire, à travers la chimie des hydrazones, celle des isonitriles, jusqu'à l'étude récente de la métathèse des composés azotés.

Le travail effectué au cours de cette thèse a porté sur trois thèmes différents. Le premier d'entre eux concerne la réactivité nucléophile des hydrazones, dont l'étude était déjà avancée au laboratoire : l'étude d'une nouvelle réactivité des α-cétohydrazones a ainsi élargi la connaissance des propriétés de ces composés.

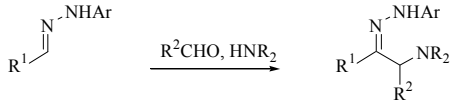
Dans un deuxième chapitre, nous aborderons plusieurs réactions radicalaires initiées par la formation de radicaux iminyles. Ces radicaux azotés peuvent être générés à partir de divers composés comme les hydrazones, les xanthates et les dithiocarbazones. Nous avons étudié le comportement des radicaux ainsi formés sur de nouveaux substrats, notamment des réactions de β-fragmentation.

Enfin, le troisième volet de ces travaux s'intéresse à l'utilisation des isonitriles dans des réactions multicomposants. L'étude réalisée a abouti à la mise au point d'une méthode générale de synthèse d'amidophosphonates.

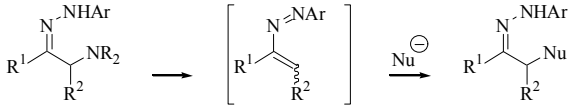
Chapitre I. Nouvelles avancées dans la chimie des α-cétohydrazones

Introduction

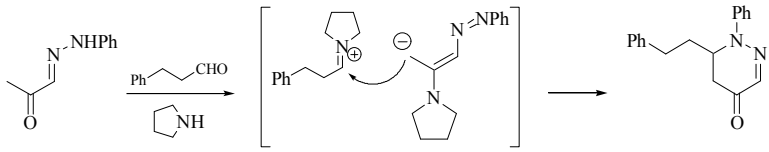
Les travaux rapportés dans ce premier chapitre ont été réalisés dans la continuité de ceux des Docteurs Valérie Atlan et Valérie Michaut, qui ont tour à tour mené une large étude méthodologique de la réactivité nucléophile des *N*-arylhydrazones. Toutes deux ont notamment développé une réaction d'aminoalkylation des hydrazones, découverte par Keil et Ried à la fin des années 1950, qui constitue une variante peu connue de la réaction de Mannich.



Nos travaux se sont initialement basés sur la valorisation des bases de Mannich synthétisées. Les possibilités de fonctionnalisation reposent sur l'élimination du groupement amino et l'attaque de nucléophiles sur l'azoalcène obtenu.



Au cours de ses travaux, V. Michaut a découvert chez les α-cétohydrazones une nouvelle réactivité, où l'attaque électrophile a lieu sur le carbone en β du groupement hydrazone.



Nous avons mis en évidence l'importance de la formation d'une azoénamine intermédiaire et nous nous sommes progressivement tournés vers une étude plus approfondie de la réactivité de ces composés.

1.1. Réactivité nucléophile des hydrazones

1.1.1. La chimie des hydrazones

Avant de présenter dans ses détails la réaction de Mannich mise au point au laboratoire, cette partie rappelle les principaux aspects de la réactivité des hydrazones.

a. Synthèse

- Condensation entre une hydrazine et un composé carbonylé

La méthode la plus simple et la plus utilisée pour former une hydrazone consiste à condenser une hydrazine sur un aldéhyde ou une cétone. Si l'hydrazine subit parfois une double condensation du composé carbonylé, l'utilisation d'hydrazines mono- ou *N,N*-disubstituées permet de synthétiser très facilement les hydrazones correspondantes.

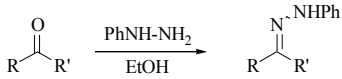


Schéma 1

- Couplage de Japp-Klingemann

Cette deuxième méthode est particulièrement adaptée à la synthèse des α-cétohydrazones, pour lesquelles les rendements sont médiocres par la voie classique du fait de la compétition entre les deux groupes carbonyles lors de la condensation de l'hydrazine.

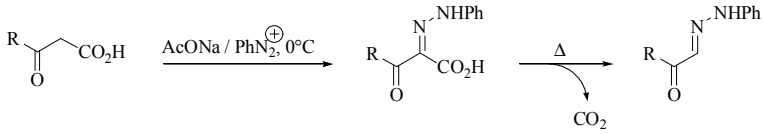


Schéma 2

b. Propriétés

La structure des hydrazones confère au carbone de la liaison double C=N à la fois un caractère électrophile, dû à la polarisation de la liaison double, et un caractère nucléophile, dû à la participation à la conjugaison du doublet non liant de l'azote terminal.

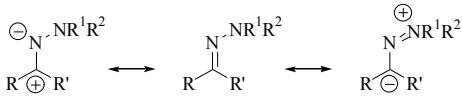


Schéma 3

Les deux types de réactivité ont été observés et exploités. Suivant les conditions réactionnelles et les hydrazones choisies, c'est l'une ou l'autre des propriétés qui s'exprimera.

- Comportement électrophile

La réactivité électrophile des hydrazones est la mieux connue et la plus développée. L'une des applications récentes les plus intéressantes met en jeu des *N,N*-dialkylhydrazones chirales de type SAMP et RAMP[1] – nommées ainsi car elles sont dérivées de la (*S*)-1-amino-2-méthoxyméthylpyrrolidine ou de son énantiomère (*R*). Ces hydrazones subissent des additions stéréosélectives de divers composés organométalliques[2]. Le clivage réducteur subséquent de la liaison N-N des hydrazines obtenues permet d'obtenir des amines fonctionnalisées avec un très bon contrôle de la diastéréo- et de l'énantiosélectivité.

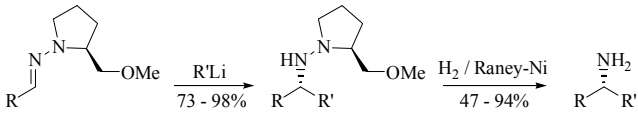


Schéma 4

Depuis quelques années, de nombreuses méthodes d'allylation asymétrique des hydrazones ont été développées. Le contrôle de la stéréosélectivité est assuré par l'utilisation, soit d'hydrazones apparentées aux SAMP et RAMP d'Enders[3], soit de ligands chiraux[4] comme les sulfoxydes[5].

[1] Voir la revue récente : Job, A. ; Janeck, C. F. ; Bettray, W. ; Peters, R. ; Enders, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253.
[2] Organocériens : Denmark, S. E. ; Weber, T. ; Piotrowski, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2224 ; dérivés de l'Ytterbium : Enders, D. ; Tiebes, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, *2*, 173 ; réactifs de Grignard : Enders, D. ; Chelain, E. ; Raabe, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, *134*, 299.
[3] Utilisation de l'indium : Cook, G. R. ; Maity, B. C. ; Kargbo, R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1741.
[4] Utilisation de l'indium avec des ligands BINOL : Cook, G. R. ; Kargbo, R. ; Maity B. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2767.
[5] Kobayashi, S. ; Ogawa, C. ; Konishi, H. ; Sugiura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6610 ; Fernandez, I. ; Valdivia, V. ; Gori, B. ; Alcudia, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1307.

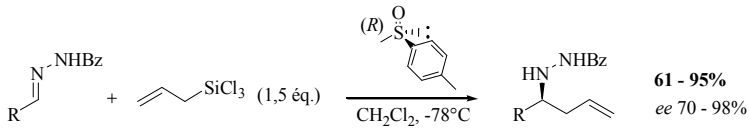


Schéma 5

Plus largement, d'autres systèmes organométalliques permettent par exemple le contrôle de l'énantiosélectivité dans l'addition de vinylboronates[6] ou de l'énantiosélectivité de l'hydrocyanation des hydrazones[7].

➢ Comportement nucléophile

Les hydrazones *N*-monosubstituées réagissent avec divers électrophiles au niveau de l'atome d'azote terminal, dont le proton peut être facilement déplacé. Il est notamment facile de réaliser la *N*-acylation des hydrazones par l'action d'anhydrides d'acide ou de chlorures d'acyle[8].

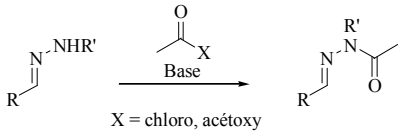


Schéma 6

Il est également possible d'obtenir des 1,1-dianions par double déprotonation d'hydrazones non substituées. Ces dianions peuvent ensuite réagir avec des halogénures d'alkyle pour donner des produits de *N*,*N*-dialkylation[9].

D'autre part, les protons en α de l'hydrazone, bien que moins acides qu'en α d'un carbonyle, peuvent être arrachés en milieu fortement basique. Langer a récemment exploité cette propriété pour former des oxazolopyridazines[10].

[6] Nakamura, M. ; Hatakeyama, T. ; Hara, K. ; Fukudome, H. ; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14344.
[7] Keith, J. M. ; Jacobsen, E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 153.
[8] El Khadem, H. ; El-Shafei, Z. M. ; Mohammed-Ali, M. M. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1565 ; Sharma, S. D. ; Pandhi, S. B. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2196.
[9] Kaiser, E. M. ; Henoch, F. E. ; Hauser, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 7287.
[10] Dang, T. T. ; Albrecht, U. ; Gerwien, K. ; Siebert, M. ; Langer, P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2293.

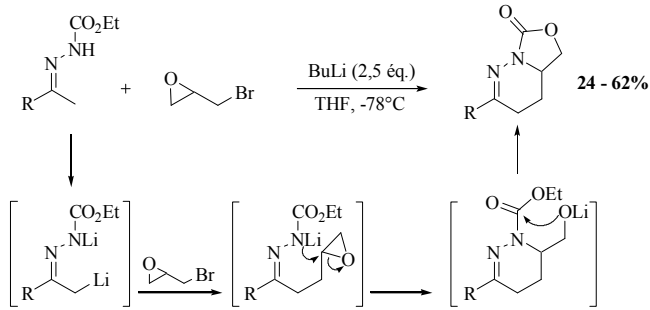


Schéma 7

Contrairement aux hydrazones monoalkylées, la plupart des *N*,*N*-dialkylhydrazones sont assez peu nucléophiles et ne réagissent qu'avec de puissants électrophiles. Keil et Ried en 1958[11], puis Brehme en 1976[12] ont utilisé des iminiums préformés, avec des rendements faibles.

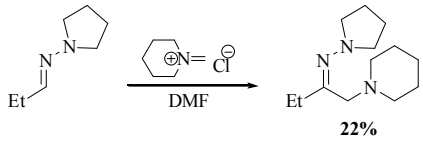


Schéma 8

D'autres électrophiles comme le réactif de Vilsmeier $R_2N^+=CHCl$[13] et le benzènesulfonylisocyanate[14] ont été employés. Dans ce dernier cas, la différence de réactivité entre l'hydrazone issue du formaldéhyde et celle issue du propionaldéhyde est remarquable.

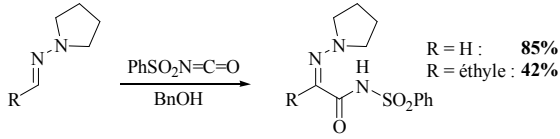


Schéma 9

[11] Ried, W. ; Keil, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1958**, *616*, 108.
[12] Brehme, R. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 731.
[13] Brehme, R. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1131.
[14] Brehme, R. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 1159.

Plus récemment, Hojo a réalisé des trifluorométhylations d'hydrazones par réaction avec l'anhydride trifluoroacétique[15].

Les hydrazones issues du formaldéhyde – nommées aussi formaldéhyde dialkylhydrazones (FDAH) – ont été longuement étudiées par Lassaletta. Elles présentent une plus forte réactivité, notamment les *N*,*N*-diméthylhydrazones et les hydrazones *N*-incluses dans un cycle pyrrolidine.

L'utilisation des hydrazones d'Enders SAMP et RAMP[16], où la pyrrolidine est chirale, permet de réaliser des additions de Michaël asymétriques sur les énones[17], les esters α,β-insaturés[18] et les nitroalcènes[19], ainsi que des additions sur les α-amino- et les α-alkoxyaldéhydes[20].

Enders et Lassaletta ont mis au point une séquence élégante dans laquelle ils utilisent successivement les propriétés nucléophiles et électrophiles de l'hydrazone[21].

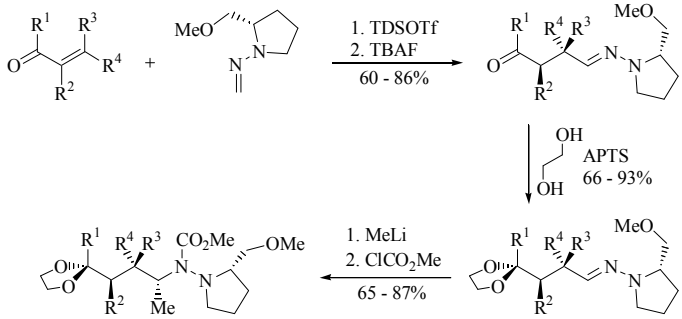


Schéma 10

➢ Autres réactions : addition radicalaire et cycloaddition

La double liaison C=N des hydrazones peut également subir des attaques radicalaires. L'utilisation d'hydrazones chirales apparentées aux SAMP et RAMP d'Enders permet un très bon contrôle de l'énantiosélectivité[22].

[15] Kamitori, Y. ; Hojo, M. ; Masuda, R. ; Fujitani, T. ; Ohara, S. ; Yokoyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 129.
[16] Enders, D. ; Fey, P. ; Kipphardt, H. *Org. Synth.* **1987**, *65*, 173.
[17] Lassaletta, J. M. ; Fernandez, R. ; Martin-Zemora, E. ; Diez, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7002 ; Lassaletta, J. M. ; Fernandez, R. ; Martin-Zemora, E. ; Diez, E. ; Gasch, C ; Llera, J. M. ; Vazquez, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5144.
[18] Enders, D. ; Lassaletta, J. M. ; Fernandez, R. ; Vazquez, J. ; Prieto, A. *Chem. Commun.* **2002**, 498.
[19] Fernandez, R. ; Gasch, C. ; Lassaletta, J. M. ; Llera, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 471.
[20] Lassaletta, J. M. ; Fernandez, R. ; Martin-Zemora, E. ; Pareje, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5201.
[21] Enders, D. ; Lassaletta, J. M. ; Fernandez, R. ; Martin-Zemora, E. ; Diez, E. ; Munoz, J. M. ; Pappalardo, R. R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6329.

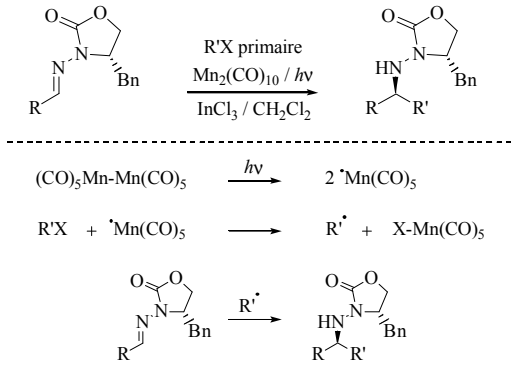


Schéma 11

Par ailleurs, les hydrazones peuvent réagir avec des oléfines riches en électrons selon une cycloaddition [3+2] à demande électronique inverse. Une version énantiosélective a récemment été mise au point par Kobayashi[23]. Le complexe BINOL du zirconium utilisé permet d'obtenir de très bons excès énantiomériques.

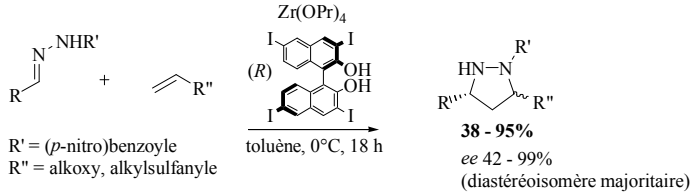


Schéma 12

➢ Clivage de l'hydrazone

Au cours d'une synthèse, il est presque toujours nécessaire de transformer le groupement hydrazone après son utilisation. Il existe plusieurs méthodes de clivage des hydrazones :

- l'ozonolyse ou l'hydrolyse en présence d'acide chlorhydrique conduit à la régénération du groupement carbonyle ;
- l'oxydation en présence de monopéroxyphtalate de magnésium hexahydraté (MMPP.6 H_2O) donne des nitriles.

[22] Friestad, G. K. ; Qin, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9922.
[23] Yamashita, Y. ; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11279.

1.1.2. Réaction de Mannich des hydrazones

Comme nous l'avons vu au § 1.1.1.b (*cf. page 5*), le comportement nucléophile des hydrazones *N*,*N*-disubstituées a été largement étudié, ce qui n'était pas le cas, jusqu'à récemment, pour la *C*-alkylation des hydrazones *N*-monosubstituées. Or, la nucléophilie des hydrazones *N*-monosubstituées est considérablement augmentée lorsque l'azote terminal est déprotonné. Dans des conditions basiques, ces hydrazones sont donc très facilement attaquées par des électrophiles. On obtient cependant des produits de *N*-alkylation dans la grande majorité des cas.

Ce problème de régiosélectivité peut être contourné en jouant sur la réversibilité de l'addition sur l'azote déprotonné. C'est le cas en particulier pour les réactions de diazotation des hydrazones[24].

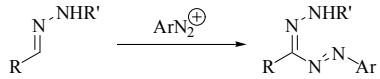


Schéma 13

Un autre résultat dans ce domaine concerne l'utilisation de *N*-arylhydrazones comme nucléophiles dans une variante de la réaction de Mannich mise au point par Keil et Ried à la fin des années 1950[25]. Cette réaction va à présent être présentée plus en détail.

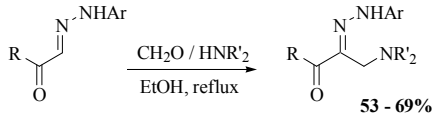
a. La réaction de Keil et Ried et ses premières améliorations

En 1957, Keil et Ried ont réalisé l'aminométhylation de *N*-arylhydrazones en mettant ces dernières en présence de formaldéhyde et d'une amine. Cette réaction est apparentée à la réaction de Mannich.

- Conditions et limites du champ de la réaction

Effectuée au reflux de l'éthanol, la réaction reste limitée au formaldéhyde. De plus, seules les hydrazones possédant un groupe électroattracteur en α réagissent : hormis quelques cas particuliers, il s'agit uniquement d'α-céto- et d'α-esterhydrazones.

[24] Voir par exemple : Ried, W. ; Gick, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *581*, 29.
[25] Ried, W. ; Keil, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, *605*, 167 ; Ried, W. ; Keil, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1958**, *616*, 108.



R = méthyle, phényle, méthoxy
NR'_2 = diméthylamino, pipéridin-1-yle, morpholin-4-yle

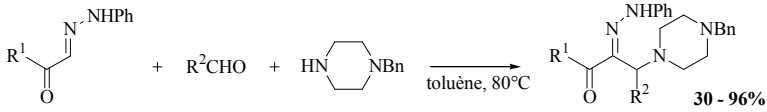
Schéma 14

L'absence de réactivité chez les alkyl- et arylhydrazones n'a pas été expliquée à ce stade de l'étude.

- Extension aux aldéhydes aromatiques et aliphatiques[26]

Lors de ses travaux au laboratoire, V. Atlan a amélioré une première fois la réaction de Keil et Ried. L'usage d'un solvant aprotique et apolaire s'est révélé bien plus efficace que les conditions précédemment mises au point.

Le choix du toluène a ainsi permis d'utiliser une large variété d'aldéhydes pour réaliser des aminoalkylations d'α-céto- et d'α-esterhydrazones. Les rendements obtenus avec la morpholine sont considérablement augmentés en utilisant la *N*-benzylpipérazine.



R^1 = méthyle, phényle, méthoxy
R^2 = H, aryle, alkyle, 2-alkylvinyle

Schéma 15

Dans le cas des aldéhydes α,β-insaturés peu encombrés comme le cinnamaldéhyde, il se forme des composés cycliques résultant d'une addition de Michaël suivie d'une cyclisation sur un iminium.

Enfin, l'utilisation d'aminals comme le bis(diméthylamino)méthane dans le toluène permet d'obtenir de meilleurs rendements que dans les conditions de Keil et Ried pour la formation

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

de bases de Mannich identiques[27]. Malgré tout, la réaction reste limitée aux hydrazones possédant un groupe électroattracteur en α.

➢ Mécanisme de la réaction

L'un des nombreux inconvénients de la réaction de Mannich classique est d'être gouvernée par une série d'équilibres, ce qui la rend globalement réversible.

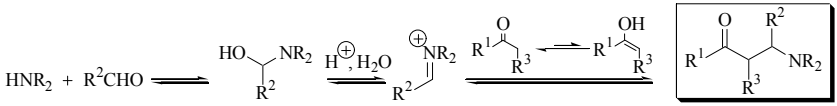


Schéma 16

L'intérêt de l'utilisation d'hydrazones comme nucléophiles réside dans l'irréversibilité globale de la réaction. En effet, si l'attaque de l'iminium sur l'hydrazone pour former le composé azo intermédiaire est probablement réversible, la prototropie subséquente est très déplacée vers l'hydrazone finale, ce qui rend finalement impossible l'élimination de l'iminium.

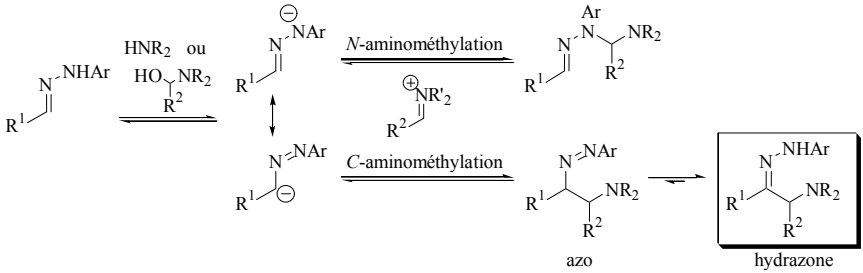


Schéma 17

- Les étapes de la formation de l'iminium, identiques au cas classique, sont naturellement équilibrées, et les différentes espèces coexistent dans le milieu.
- En présence de l'amine libre ou du *N*,*O*-acétal intermédiaire, l'hydrazone est déprotonnée. Elle possède deux sites nucléophiles, l'azote terminal et le carbone, sur lesquels l'iminium peut s'additionner, toujours de façon réversible.

[27] V. Atlan, *thèse*, p 90.

- L'azo résultant de la *C*-aminométhylation subit une prototropie conduisant à l'hydrazone finale plus stable. Sur cette dernière, la rétro-Mannich n'est plus possible : la liaison C-C nouvellement formée ne peut plus se rompre aussi facilement que sur le composé azo.

➢ Génération d'azoalcènes par élimination de *N*-benzylpipérazine

Lors de ses travaux sur la *N*-benzylpipérazine, V. Atlan a montré que le traitement des bases de Mannich par le 1,2-dibromoéthane permet d'éliminer facilement le groupement amino par dialkylation. L'amine dialkylée est alors facilement éliminée sous forme d'un sel monocationique qui précipite dans le milieu, ce qui permet de former un azoalcène de façon irréversible.

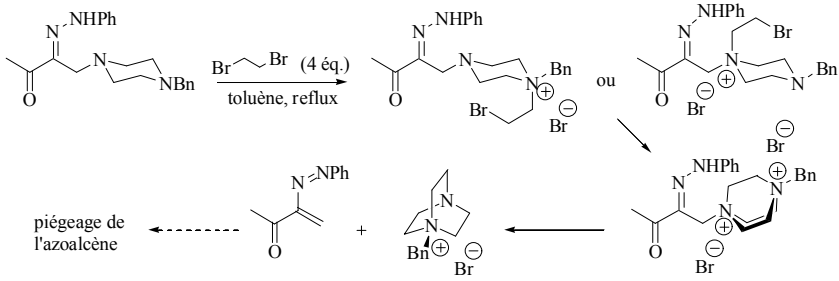


Schéma 18

Les azoalcènes formés peuvent alors être piégés *in situ* par des oléfines riches ou des isonitriles pour former des produits de cycloaddition [4+2] ou [4+1]. V. Atlan a ainsi observé la formation de dihydropyridazines et de pyrazoles fonctionnalisés[28].

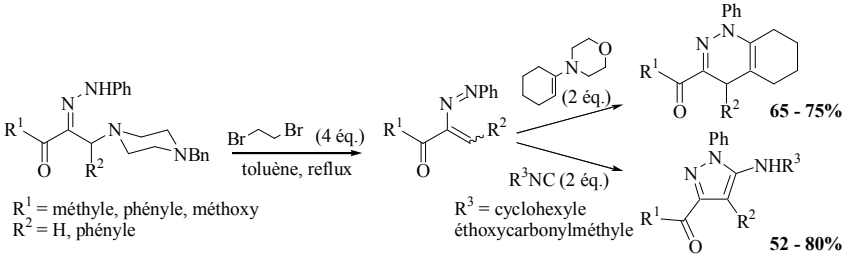


Schéma 19

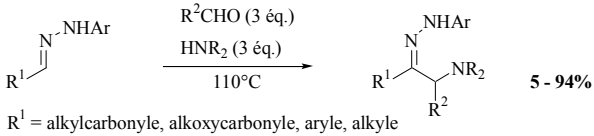
[28] Atlan, V. ; Buron, C. ; El Kaïm, L. *Synlett* **2000**, 489.

↳ La réaction d'aminométhylation mise au point par Keil et Ried permet de former une nouvelle liaison C-C de façon irréversible. Les conditions expérimentales de V. Atlan ont en outre permis d'étendre la réaction à des aldéhydes variés. Néanmoins, le champ de la réaction reste limité aux hydrazones possédant un groupe électroattracteur en α.

b. Nouvelles extensions : réaction de Mannich sans solvant[29]

➢ Extension aux hydrazones non appauvries et à d'autres amines

Un nouveau pas a été franchi par V. Michaut qui a mis au point de nouvelles conditions sans solvant. Ces dernières ont permis d'étendre la réaction à d'autres hydrazones et d'autres amines, en particulier plus volatiles que la *N*-benzylpipérazine.



R^1 = alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, aryle, alkyle
R^2 = H, aryle, alkyle, 2-alkylvinyle
Ar = (*p*-nitro)phényle

Schéma 20

Les nouvelles conditions sont compatibles avec les α-cétohydrazones, pour des rendements comparables à ceux obtenus dans le toluène. La réaction est accélérée par la présence d'un substituant *p*-nitrophényle sur l'azote terminal de l'hydrazone.

En revanche, la réaction n'est pas totale avec les alkylhydrazones. De plus, un mélange inséparable de l'hydrazone et du composé azo est obtenu. Ce résultat s'explique probablement par la conversion moins efficace de l'azo en hydrazone (*cf. Schéma 17 page 10*).

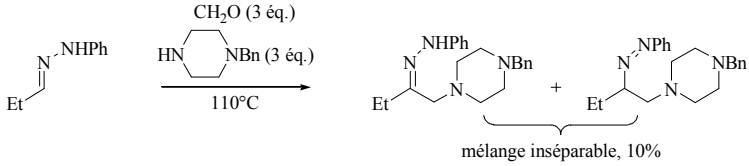


Schéma 21

[29] El Kaïm, L. ; Gautier, L. ; Grimaud, L. ; Harwood, L. M. ; Michaut, V. *Green Chemistry* **2003**, *5*, 477.

Ce problème a été résolu en introduisant le groupe *p*-nitrophényle sur l'azote terminal, dont l'effet électroattracteur favorise alors la prototropie entre la forme azo et l'hydrazone finale.

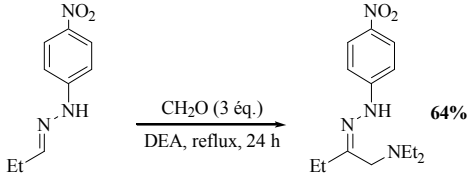


Schéma 22

☞ *L'effet spectaculaire du groupement p-nitro a permis de mieux comprendre la meilleure réactivité des α-céto- et α-esterhydrazones. En effet, le groupe électroattracteur en α de l'hydrazone joue le même rôle que le groupe p-nitro dans le cas ci-dessus : il permet de déplacer vers la droite l'équilibre entre la forme azo et l'hydrazone et de rendre ainsi la réaction de Mannich irréversible.*

Autre limitation, les conditions sans solvant sont limitées au formaldéhyde pour les hydrazones ne possédant pas de groupe électroattracteur en α. En revanche, une large gamme d'aldéhydes reste utilisable avec les céto- et esterhydrazones. Le benzaldéhyde est suffisamment réactif pour être attaqué sans avoir formé préalablement un iminium. On obtient ainsi un mélange entre la base de Mannich et un adduit d'aldolisation.

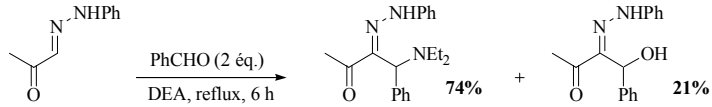


Schéma 23

Les aldéhydes aliphatiques donnent également lieu à la formation de produits secondaires. En utilisant la pyrrolidine, la formation d'une tétrahydropyridazine est observée. Elle peut s'expliquer par une attaque de l'iminium sur le carbone en β de l'hydrazone de départ.

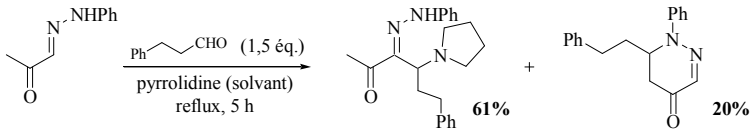
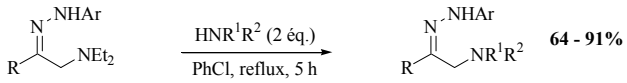


Schéma 24

➢ Génération thermique d'azoalcènes

Les bases de Mannich issues d'hydrazones non appauvries ne sont pas assez réactives vis-à-vis du 1,2-dibromoéthane pour permettre la formation d'azoalcènes par élimination de la *N*-benzylpipérazine (*cf. Schéma 18 page 11*).

En revanche, les travaux de Keil et Ried ont montré que la diéthylamine est assez volatile pour s'éliminer thermiquement de la base de Mannich obtenue, ce qui permet de générer l'azoalcène et d'opérer l'échange avec une amine utilisée en solvant. En travaillant au reflux du chlorobenzène, V. Michaut a observé de tels échanges avec seulement deux équivalents d'amine.



R = *p*-chlorophényle, méthylcarbonyle HNR^1R^2 = *N*-benzylpipéridin-4-ylamine, (di)benzylamine
Ar = (*p*-nitro)phényle

Schéma 25

Les azoalcènes intermédiaires peuvent être piégés *in situ* par d'autres nucléophiles (phosphites, thiols) ou subir des réactions de cycloaddition [4+2] ou [4+1] (*cf. Schéma 19 page 11*).

↳ La réaction de Mannich sans solvant est applicable à une large gamme d'hydrazones et d'amines. De plus, la génération d'azoalcènes par élimination thermique de l'amine permet d'accéder à une grande variété de composés. Par ailleurs, les produits secondaires observés lors de certains essais sur les α-cétohydrazones ont permis d'envisager de nouvelles voies d'investigation.

1.1.3. Réaction d'aza-aldolisation des hydrazones

a. Conditions de la réaction

L'addition des hydrazones sur les aldéhydes est connue, mais elle s'opère le plus souvent sur des hydrazones déprotonnées en α[30]. Le cas particulier qui nous intéresse concerne les réactions pour lesquelles le centre nucléophile est le carbone portant l'hydrazone. Par analogie

[30] Reetz, M. T. ; Steinbach, R. ; Kesseler, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 864 ; Colombo, L. ; Gennari, C. ; Poli, G. ; Scolastico, C. ; Annunziata, R. ; Cinquini, M. ; Cozzi, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 403 ; Enders, D. ; Whitehouse, D. L. *Synthesis* **1996**, 621 ; Enders, D. ; Adam, J. ; Klein, D. ; Otten, T. *Synlett* **2000**, 1371.

avec l'appellation aza-énamine donnée aux hydrazones pour souligner leur caractère nucléophile (*cf. Schéma 3 page 3*), nous nommerons cette réaction aza-aldolisation.

Cette réaction a déjà été étudiée par Lassaletta sur les *N*-*N*-dialkylhydrazones issues du formaldéhyde. Divers aldéhydes peuvent être additionnés, éventuellement en présence d'un acide de Lewis[31]. La réaction reste toutefois limitée aux hydrazones issues du formaldéhyde.

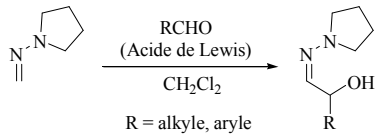
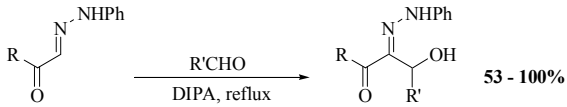


Schéma 26

L'aldol obtenu au laboratoire comme sous-produit de la réaction de Mannich dans la diéthylamine (*cf. Schéma 23 page 13*) a donc encouragé l'étude de la réaction.

V. Michaut s'est intéressée au cas des α-ester- et aux α-cétohydrazones[32]. Les conditions mises au point sont apparentées à celles de la réaction de Mannich sans solvant, en prenant pour amine la DIPA, trop encombrée pour former un iminium avec l'aldéhyde, ce qui permet de former exclusivement le produit d'aza-aldolisation. De nombreux aldéhydes ont pu ainsi être couplés.



R = méthyle, méthoxy R' = (*p*-chloro)phényle, 2-furyle, trifluorométhyle (sous forme d'hémiacétal)

Schéma 27

De bons résultats ont été obtenus avec plusieurs aldéhydes aromatiques. Les meilleurs rendements ont été obtenus avec des aldéhydes fortement activés comme le fluoral. Les conditions utilisées sont trop basiques pour coupler des aldéhydes énolisables, qui crotonisent sous l'action de la DIPA.

[31] Lassaletta, J. M. ; Fernandez, R. ; Martin-Zemora, E. ; Alcazaro, M. ; Martin, J. *Synlett* **2001**, 1158 ; Lassaletta, J. M. ; Fernandez, R. ; Martin-Zemora, E. ; Pareja, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5201.
[32] V. Michaut, *thèse*, pp 153-168.

b. Mise en évidence d'une nouvelle réactivité des α-cétohydrazones

Dans le cadre des essais d'aza-aldolisation réalisés au laboratoire, V. Michaut signale un résultat inattendu avec la trifluoroacétophénone. Contrairement au cas du fluoral, qui forme l'aldol attendu quantitativement, la trifluoroacétophénone n'est pas attaquée par le carbone portant l'hydrazone, mais par le carbone en β.

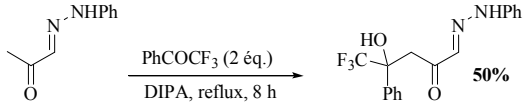


Schéma 28

☞ *Il semble que la trifluoroacétophénone soit trop peu réactive vis à vis du groupement hydrazone, mais qu'elle le soit suffisamment pour s'additionner in fine sur la forme énolate du groupement méthylcarbonyle. La réactivité nucléophile du carbone en β est donc une nouvelle fois constatée (cf. Schéma 24 page 13).*

↳ L'aza-aldolisation des α-cétohydrazones complète la palette déjà large des possibilités offertes par la réaction de Mannich. De plus, cette étude a été l'occasion de confirmer l'intérêt d'une étude plus approfondie de la réactivité nucléophile sur le carbone en β de l'hydrazone.

Avant de s'intéresser à cette nouvelle réactivité, nous avons cherché, dans la continuité des travaux de V. Michaut, de nouvelles manières de valoriser les adduits obtenus par la réaction de Mannich et l'aza-aldolisation.

1.2. Valorisation des adduits de Mannich et d'aza-aldolisation

1.2.1. Présentation de l'étude

L'étude vise à mettre en valeur les nouvelles méthodes de formation de liaisons C-C élaborées au laboratoire, en poursuivant le travail de fonctionnalisation des adduits de Mannich et d'aza-aldolisation formés.

La méthode de fonctionnalisation envisagée repose sur la génération d'azoalcènes par élimination du groupement amino des bases de Mannich, comme dans l'étude menée par V. Michaut, ou, ce qui serait nouveau, du groupement hydroxyle des adduits d'aza-aldolisation.

Nous avons cherché à mettre à profit cette méthode pour introduire des amines fonctionnalisées sur les adduits de Mannich. Par ailleurs, nous avons étudié le comportement des adduits d'aldolisation dans des conditions favorisant l'élimination du groupement hydroxyle.

1.2.2. Préparation des substrats de départ

a. Obtention des α-cétohydrazones par la réaction de Japp-Klingemann

Les α-cétohydrazones sont très faciles à préparer par diazotation d'aniline suivie d'un couplage de Japp-Klingemann sur les β-cétoacides (*cf. Schéma 2 page 2*). Nous avons utilisé l'hydrazone **1** pour la plus grande partie de notre étude.

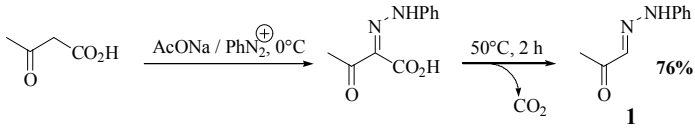
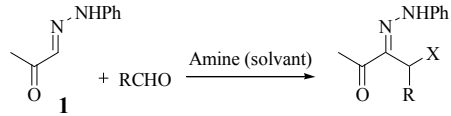


Schéma 29

b. Obtention des adduits de Mannich et d'aza-aldolisation

Les couplages de Mannich et d'aza-aldolisation ont été effectués selon les conditions expérimentales mises au point par Valérie Michaut. L'amine utilisée en solvant forme un iminium dans le cas de la morpholine et de la diéthylamine, tandis que la DIPA catalyse l'aldolisation.



Aldéhyde	Amine	Conditions	Produit	Rendement %
R = *p*-chlorophényle	morpholine	reflux, 5 h	**2** : X = morpholin-4-yle	80
R = *p*-chlorophényle	DEA	reflux, 22 h	**3** : X = diéthylamino	69
R = *p*-chlorophényle	DIPA	reflux, 24 h	**4**: X = hydroxy	80

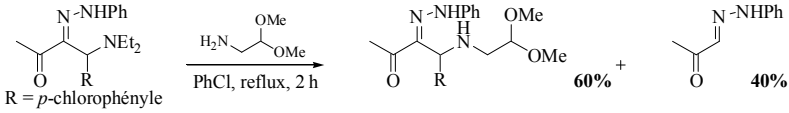
Tableau 1

1.2.3. Transformation des adduits de Mannich et d'aza-aldolisation

a. À partir des bases de Mannich

➢ Échange d'amine

Dans les conditions mises au point par V. Michaut, soit en travaillant avec un équivalent d'amine au reflux du chlorobenzène (*cf. Schéma 25 page 14*), la base de Mannich **3** subit l'échange d'amine attendu dans le cas de la 2,2-diméthoxyéthylamine.



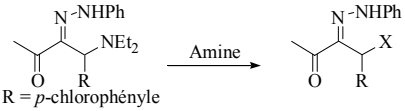
3 **5** **1**

Schéma 30

La formation de **5** est concurrencée par une réaction de rétro-Mannich (40%), probablement associée à un équilibre entre les formes azo et hydrazone de la base de Mannich de départ. Ce comportement inhabituel est probablement favorisé par la température.

☞ *L'obtention de **5** permet d'imaginer des réactions de cyclisation sur les composés fonctionnalisés que nous cherchons à former. Nous avons par la suite orienté notre étude vers l'introduction d'insaturations sur les adduits de Mannich et d'aza-aldolisation.*

L'échange entre la diéthylamine et la mono- ou la diallylamine, utilisées en solvant, ne se produit pas. Dans le cas de la diallylamine, le *p*-chlorobenzaldéhyde est le seul produit isolé, résultant probablement une nouvelle fois d'une rétro-Mannich parasite.

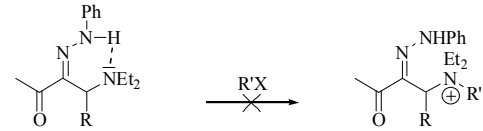


Amine	Conditions	Produit	Rendement %
allylamine	sans solvant, 60°C, 24 h	X = allylamino	— [b]
allylamine	sans solvant, 110°C, 2 h [a]	X = allylamino	— [b]
diallylamine	sans solvant, 115°C, 8 h	X = diallylamino	— [c]

[a] La réaction a été effectuée dans un réacteur sous pression ; [b] les réactifs se sont dégradés ; [c] seul le *p*-chlorobenzaldéhyde est isolé.

Tableau 2

Des essais d'alkylation de l'amine ont été réalisés pour faciliter son élimination, mais celle-ci n'a pas été observée. Il est possible que la nucléophilie de l'amine soit diminuée par l'implication du doublet de l'azote dans une liaison hydrogène intramoléculaire.



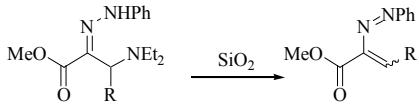
R = *p*-chlorophényle R'X = MeI, BnBr

Schéma 31

➢ Préparation d'azoalcènes intermédiaires

La présence d'un groupement stabilisateur (par exemple R = aryle) facilite le départ du groupement amino.

Ainsi, dans le cadre de l'étude des α-esterhydrazones, lors de la purification sur silice d'une base de Mannich issue du couplage avec le benzaldéhyde et la diéthylamine, V. Michaut a constaté la dégradation du produit et a isolé un azoalcène[33].



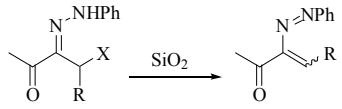
R = phényle

Schéma 32

☞ *Les azoalcènes sont les intermédiaires formés lors des échanges d'amine (cf. Schéma 25 page 14). La possibilité de les isoler, du moins dans certains cas, accroîtrait les possibilités de fonctionnalisation.*

Nous avons recherché des conditions permettant de convertir les bases de Mannich **2** et **3** en l'azoalcène **6** avec un rendement satisfaisant.

[33] V. Michaut, *thèse*, p 127.



R = *p*-chlorophényle
2 X = morpholin-4-yle
3 X = diéthylamino

6

Schéma 33

Pour cela, nous avons absorbé la base de Mannich sur silice et chauffé la poudre obtenue dans le toluène à reflux. Il se forme alors une importante quantité de *p*-chlorobenzaldéhyde. Pour éviter cette éventuelle dégradation thermique, nous avons alors choisi de chauffer la même préparation aux micro-ondes. La poudre jaune de départ devient peu à peu orangée et les analyses RMN confirment la formation de l'azoalcène avec un taux de conversion d'environ 50%.

La silice commerciale contenant une certaine quantité d'eau, nous avons voulu tester la réaction en utilisant de la silice préalablement séchée par chauffage sous vide. Contrairement à l'amélioration attendue, aucune réaction ne se produit. La présence d'une certaine quantité d'eau dans la silice contribue vraisemblablement à l'élimination de l'amine.

☞ *La quantité d'eau contenue dans la silice varie avec la silice employée, ce qui rend les conditions réactionnelles difficilement reproductibles. Nous avons donc poursuivi notre étude sans chercher à isoler l'azoalcène intermédiaire.*

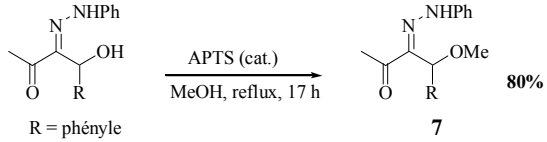
↳ Dans les conditions de V. Michaut, l'échange d'amine a permis l'introduction d'un groupement acétal. En revanche, les essais de fonctionnalisation par des amines allylées n'ont pas été couronnés de succès. Les tentatives pour isoler l'azoalcène intermédiaire n'ont pas abouti à des résultats satisfaisants.

b. À partir des aldols

Parallèlement à la transformation des bases de Mannich, nous avons travaillé sur les aldols selon le même principe. L'élimination du groupement hydroxy devrait elle aussi être facilitée par la présence d'un groupement aromatique stabilisateur. Nous avons testé cette élimination par catalyse acide.

Le chauffage des produits d'aza-aldolisation du *p*-chlorobenzaldéhyde au reflux du méthanol en présence d'une quantité catalytique d'acide tosique permet l'échange hydroxy-métho-

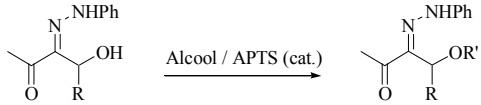
xy, favorisé par la position benzylique de l'alcool de départ. L'éther **7** est obtenu avec un excellent rendement.



R = phényle **7**

Schéma 34

Des alcools insaturés ont été testés dans les mêmes conditions. Un échange hydroxy-allyloxy a été réalisé ; la propargylation de l'aldol a été observée, mais il se forme une grande quantité d'impuretés. L'alcool cinnamique, inutilisable en solvant, n'a pas réagi en quantité stœchiométrique.



Hydrazone	**Alcool**	**Conditions**	**Rendement %**
R = phényle	R' = méthyle	sans solvant, reflux, 17 h	**7** : 80
R = *p*-chlorophényle	R' = allyle	sans solvant, 70°C, 36 h	**8** : 80
R = *p*-chlorophényle	R' = propargyle	sans solvant, 70°C, 48 h	**9** : 40
R = *p*-chlorophényle	R' = cinnamyle	toluène, 65°C, 18 h	—

Tableau 3

↳ Comme dans le cas de l'échange d'amine sur les bases de Mannich, nous avons rencontré des limitations dans l'échange d'alcool sur les aldols. Néanmoins, nous sommes parvenus dans ce dernier cas à introduire une insaturation sur la molécule, ce qui n'avait pas été le cas pour les amines.

1.2.4. Applications

L'hydrolyse de l'acétal **5** obtenu par un échange d'amine (*cf. Schéma 30 page 18*) permettrait d'obtenir un δ-hydrazonoaldéhyde susceptible de cycliser dans des conditions basiques.

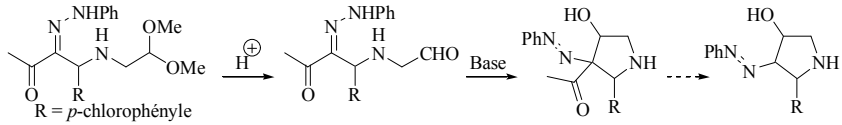


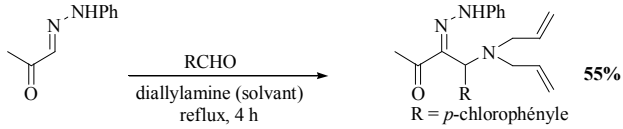
Schéma 35

Nous ne sommes pas parvenus à hydrolyser l'acétal **5** dans des conditions douces (acide trifluoroacétique ou *p*-toluènesulfonique dans un mélange éthanol/eau ou toluène/eau). Même en présence d'un acide fort comme l'acide sulfurique, l'acétal de départ est récupéré intact. Par ailleurs, la dilution de l'acétal **5** dans l'acétone n'a pas conduit à la transacétalisation escomptée. Nous n'avons donc pas été en mesure d'étudier la réaction de cyclisation sur l'aldéhyde désiré.

En revanche, l'obtention de composés fonctionnalisés allylés a été l'occasion de tester, en marge de notre étude, quelques possibilités de cyclisation des composés obtenus.

Avec l'introduction d'un groupement allyloxy sur les aldols, nous disposons d'un premier précurseur allylé **8** (*cf. Tableau 3 page 21*).

Un deuxième précurseur, **10**, a été facilement obtenu par le biais de la réaction de Mannich, qui a été tentée pour la première fois avec la diallylamine, et ce avec succès.



1 **10**

Schéma 36

La cyclisation de ces précurseurs permettrait d'accéder à des hétérocycles tétrahydrofurane ou pyrrolidine substitués.

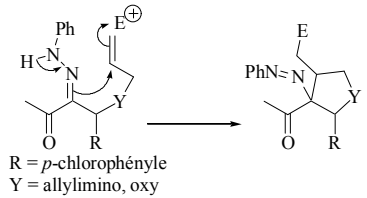


Schéma 37

➢ Réaction avec les dihalogènes

L'activation de l'oléfine par un dihalogène pourrait, par exemple *via* le cation ponté halonium, permettre l'attaque nucléophile de l'hydrazone par voie intramoléculaire.

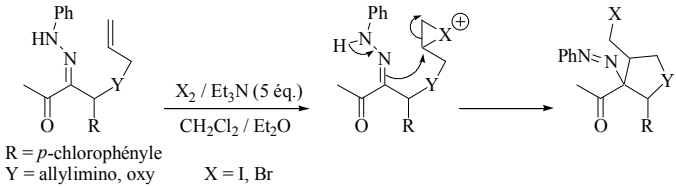


Schéma 38

Le diiode n'est apparemment pas assez réactif : au bout de 4 jours, seule une libération de *p*-chlorobenzaldéhyde est observée, signe d'une rétro-Mannich partielle. En présence de dibrome, le précurseur est entièrement consommé, mais aucun produit identifiable n'a pu être isolé.

➢ Réaction avec les nitrites

La nitrosation de l'hydrazone en milieu acide pourrait permettre une cyclisation par voie radicalaire avec formation d'une oxime.

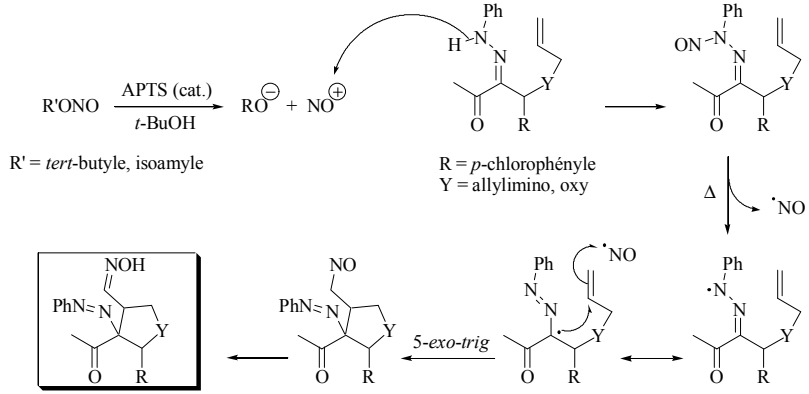
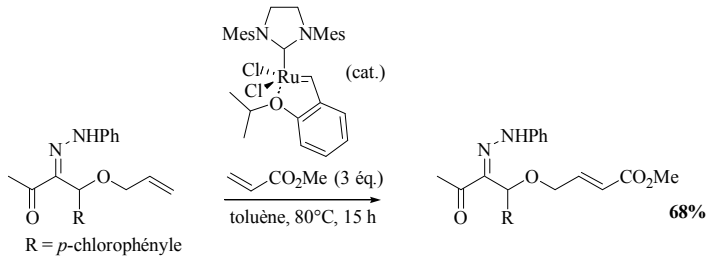


Schéma 39

Le *tert*-butylnitrite n'a donné lieu à aucune nitrosation. Des essais avec l'isoamylnitrite, effectués à température plus élevée dans l'espoir d'initier dans le même temps la fragmentation radicalaire, conduisent à un mélange complexe.

➢ Obtention d'une oléfine appauvrie par métathèse croisée

Une autre perspective intéressante était de tester des réactions de cyclisation sur une oléfine appauvrie. Un tel précurseur pourrait être obtenu en réalisant une réaction de métathèse croisée entre le composé allylé **8** et l'acrylate de méthyle. La réaction, menée dans le toluène en présence de catalyseur d'Hoveyda-Blechert[34], donne l'ester α,β-insaturé **11** avec un rendement de 68%.



R = *p*-chlorophényle

8 **11**

Schéma 40

☞ *Un tel résultat était assez inattendu compte tenu de l'environnement électronique peu favorable : la présence sur l'hydrazone de départ de nombreux doublets libres susceptibles de chélater le catalyseur laissait craindre une désactivation du système.*

Nous avons cherché à exploiter ce résultat en plaçant le composé **11** dans diverses conditions de cyclisation. L'utilisation d'acides de Lewis pourrait par exemple conduire à une cycloaddition [3+2] intramoléculaire. En présence de chlorure de diméthylaluminium, aucune réaction n'a été observée.

[34] Kingsbury, J. S. ; Harrity, J. P. A. ; Bonitatebus Jr., P. J. ; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791 ; Garber, S. B. ; Kingsbury, J. S. ; Gray, B. ; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3186 ; Van Veldhuisen, J. J. ; Garber, S. B. ; Kingsbury, J. S. ; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954 ; Gessler, S. ; Randl, S. ; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9973.

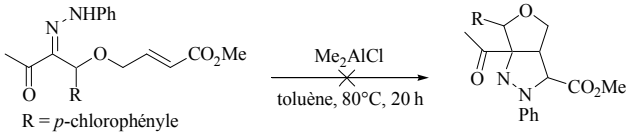


Schéma 41

Par ailleurs, l'action d'une base organique pourrait permettre de réaliser une addition de Michaël de l'hydrazone déprotonnée sur l'ester α,β-insaturé. L'hydrazone de départ est consommée en quelques heures mais aucun produit n'a pu être identifié.

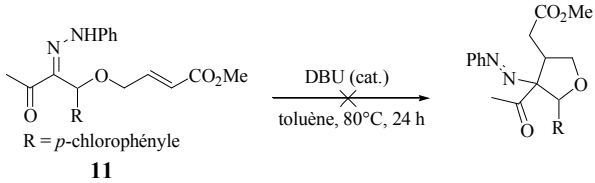


Schéma 42

➴ La fonctionnalisation des produits de la réaction de Mannich et de l'aza-aldolisation des hydrazones s'est rapidement heurtée à des limites. De plus, les produits fonctionnalisés par échange d'amine ou par échange hydroxy-alkoxy n'ont pas conduit aux hétérocycles que nous cherchions à obtenir. Néanmoins, le succès de la métathèse croisée opérée sur l'α-allyloxyhydrazone **8** demeure un résultat prometteur. Nous avons interrompu cette partie de l'étude à ce stade.

1.3. Nouvelle réactivité nucléophile des α-cétohydrazones *via* une azoénamine intermédiaire

1.3.1. Contexte de l'étude

L'étude précédente reposait sur les réactions de Mannich et d'aza-aldolisation mises au point par Valérie Michaut, durant lesquelles se forme une liaison C-C sur le carbone du groupement hydrazone. La dernière partie de ce chapitre est consacrée à l'étude d'une nouvelle réactivité nucléophile des α-cétohydrazones, impliquant cette fois le carbone en β du groupement hydrazone.

a. Mise en évidence d'une réactivité nouvelle

Comme nous l'avons mentionné au § 1.1.2.b (*cf. Schéma 24 page 13*), lors de la réaction entre une acétylhydrazone et l'aldéhyde dihydrocinnamique dans la pyrrolidine en solvant, V. Michaut a observé, en plus de la base de Mannich attendue **12**, la formation de 20% de la tétrahydropyridazine **13** résultant de l'attaque électrophile de l'iminium sur le carbone en β de l'hydrazone.

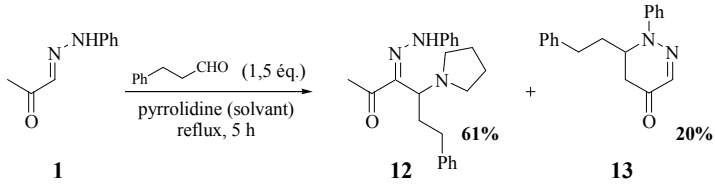


Schéma 43

Ce résultat pourrait s'expliquer par la formation d'un intermédiaire conjugué par condensation de la pyrrolidine sur le carbonyle de l'acétylhydrazone.

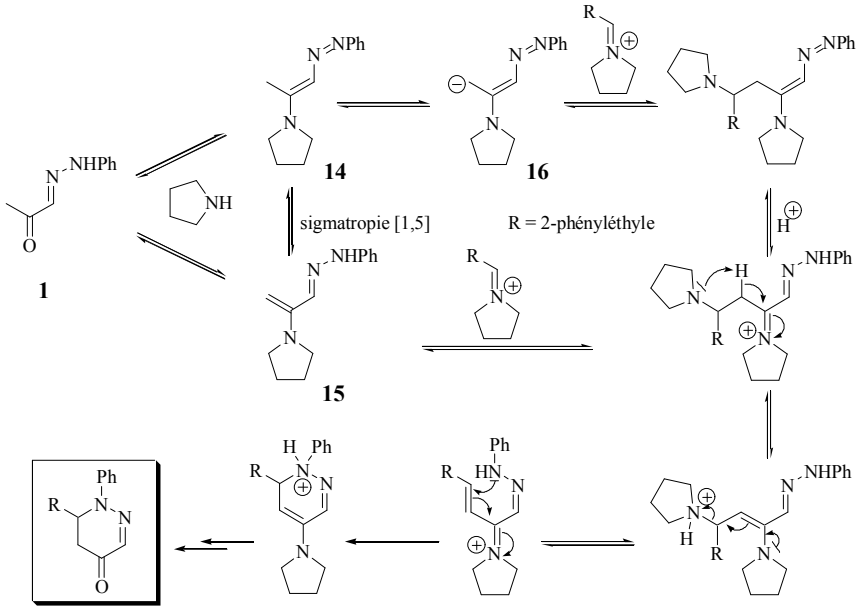


Schéma 44

Deux espèces possibles sont probablement en équilibre : l'azoénamine **14** et l'hydrazoénamine **15**. Le passage de l'une à l'autre est rendu possible *via* une sigmatropie [1,5] d'hydrogène.

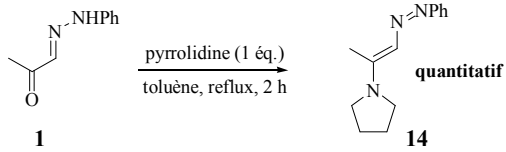
L'hydrazoénamine **15** présente manifestement des propriétés nucléophiles sur le carbone terminal, tandis que l'azoénamine **14** devrait être facilement déprotonnée par la pyrrolidine pour donner le carbanion **16** fortement stabilisé par la conjugaison de l'ensemble.

Ces deux nucléophiles peuvent subir une réaction de Mannich sur l'iminium issu de l'aldéhyde et de la pyrrolidine. La cyclisation subséquente déplace finalement l'ensemble des équilibres vers le produit final.

Il est à noter que le résultat est identique en présence d'un équivalent de pyrrolidine dans le toluène, tandis que l'utilisation d'autres amines (morpholine, *N*-benzylpipérazine, pipéridine) conduit exclusivement aux bases de Mannich correspondantes.

b. Formation d'une azoénamine en présence de pyrrolidine

Afin de déterminer la structure du produit de condensation présumé, l'hydrazone et la pyrrolidine sont chauffées deux heures au reflux du toluène. Après évaporation, le produit isolé est l'azoénamine conjuguée **14**.



1 **14**

Schéma 45

La formation de l'azoénamine est quantitative et les analyses RMN du brut réactionnel montrent qu'il ne contient quasiment pas d'impuretés. Par ailleurs, nous avons constaté lors du suivi de la réaction par CCM que l'azoénamine est rapidement hydrolysée sur la silice pour redonner la cétohydrazone de départ.

- ☞ *Le fait d'obtenir la tétrahydropyridazine **13** uniquement avec la pyrrolidine peut s'expliquer d'une part par la stabilité de l'azoénamine formée, où l'hybridation sp^2 de l'azote est facilitée par les faibles contraintes dans le cycle, ce qui augmente la conjugaison du doublet libre avec le système π ; d'autre part par la réactivité de l'azoénamine, où le même effet stéréoélectronique contribue à augmenter sa nucléophilie.*

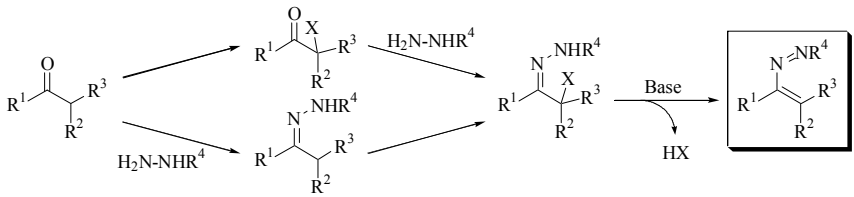
↳ Nous disposons donc d'un intermédiaire prometteur dans la perspective de couplages avec des électrophiles. La structure des azoénamines peut s'analyser soit comme une énamine substituée par un groupement azo, soit comme un azoalcène substitué par une amine. La chimie des azoalcènes étant moins connue, nous nous proposons de présenter succinctement ces composés.

1.3.2. La chimie des azoalcènes

La chimie des azoalcènes a été développée principalement par Gilchrist et Attanasi depuis les années 1980[35]. Du fait de leur caractère électrophile, il est très facile de réaliser sur les azoalcènes diverses additions, ioniques (de type Michaël) ou concertées (cycloadditions).

a. Synthèse

Les azoalcènes conjugués – ou selon les règles de l'UICPA 1,2-diazabuta-1,3-diènes – sont obtenus classiquement par traitement basique d'hydrazones α-halogénées. D'autres groupes partants en α sont également utilisés, comme les carboxylates et les sulfonates.



X = halogène, hydroxy, acétoxy, tosyloxy

Schéma 46

La forte conjugaison des azoalcènes leur confère généralement une forte coloration, jaune à rouge selon la participation des substituants au système π. Stables à l'état solide pendant plusieurs années, les azoalcènes ont le plus souvent tendance à se décomposer, notamment à dimériser[36], dès que les huiles sont exposées à des températures élevées. Pour cette raison, ils sont soit conservés à basse température, soit formés *in situ*[37].

La plupart du temps, les azoalcènes isolés présentent la stéréochimie *E*,*E* et dans une moindre mesure *E*,*Z*.

[35] Voir la revue récente : Attanasi, O. A. ; Philippone, P. *Synlett* **1997**, 1128.
[36] Möhrle, H. ; Keller, G. *Naturforsch.* **2001**, *56b*, 533.
[37] Attanasi, O. A. ; De Crescentini, L. ; Perrone, R. ; Santeusanio, S. *Heterocycles* **1996**, *43*, 1447.

b. Réactivité

➢ Addition de Michaël

Du fait de leur polarité, les azoalcènes sont de bons accepteurs de Michaël vis-à-vis d'une grande variété de nucléophiles. De nombreux nucléophiles carbonés ont été étudiés : composés 1,3-dicarbonylés, cyanoacétates, β-sulfonylcétones, ylures de phosphore[38]. Le choix des substituants permet assez souvent d'envisager une cyclisation subséquente pour former des hétérocycles[39].

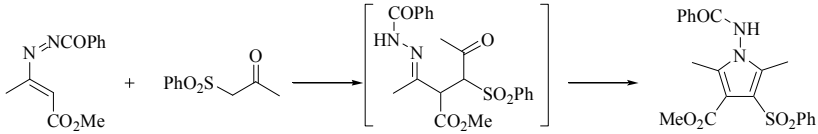


Schéma 47

Attanasi a étudié récemment divers nucléophiles non carbonés, comme les thiourées[40], les amines[41], les arylnitrites[42], les sélénoamides[43] et les phosphines[44].

➢ Cycloaddition

Les azoalcènes peuvent également réagir en tant que diènes dans des cycloadditions à demande électronique inverse.

Les travaux de Gilchrist mentionnent avant tout des cycloadditions [4+2]. L'électrophilie du carbone en 4 laisse supposer que la réaction sera asynchrone et que la formation d'une liaison σ sur ce carbone sera la plus avancée dans l'état de transition.

[38] Attanasi, O. A. ; Filippone, P. ; Santeusanio, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29 (45)*, 5787.
[39] Attanasi, O. A. ; Arcadi, A. ; De Crescentini, L. ; Rossi, E. ; Serra-Zenatti, F. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3997 ; Attanasi, O. A. ; Grossi, M. ; Serra-Zenatti, F. *J. Heterocyclic Chem.* **1988**, *25*, 1263.
[40] Attanasi, O. A. ; Filippone, P. ; Foresti, E. ; Guidi, B. ; Santeusanio, S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13423.
[41] Attanasi, O. A. ; Arcadi, A. ; Abbiati, G. ; De Crescentini, L. ; Rossi, E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2031 ; Attanasi, O. A. ; Arcadi, A. ; De Crescentini, L. ; Rossi, E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2329.
[42] Attanasi, O. A. ; Filippone, P. ; Fiorucci, C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1467.
[43] Attanasi, O. A. ; Filippone, P. ; Perulli, F. P. ; Santeusanio, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2323.
[44] Attanasi, O. A. ; Filippone, P. ; Guidi, B. ; Hippe, T. ; Mantellini, F. ; Tietze, L. F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9277.

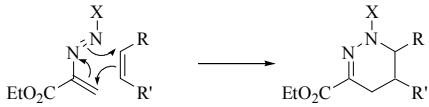


Schéma 48

Les diénophiles riches réagissent facilement avec les azoalcènes, notamment les hétérocycles comme le 2,5-diméthylfurane[45], les 1-alkylpyrroles[46] ou -indoles[47]. Dans ces derniers cas, une rétrocyclisation subséquente aboutit à la formation d'indoles et de pyrroles alkylés. Enfin, comme nous l'avons vu au § 1.1.2.a (*cf. Schéma 19 page 11*), V. Atlan a étudié au laboratoire des cycloadditions [4+2] et [4+1] respectivement sur le 1-(morpholin-4-yl)cyclohexène et sur les isonitriles[48].

Les alcènes non enrichis ne réagissent qu'avec des azoalcènes suffisamment appauvris[49] ou bien par voie intramoléculaire[50]. Les cycloadditions [3+2][51] et [2+2][52] ont également été étudiées. Les cycloadditions [2+2] s'observent avant tout avec les cétènes, dont la géométrie linéaire est idéale pour minimiser les répulsions stériques dans l'état de transition antarafacial.

c. Cas des azoénamines

Il est intéressant de constater que seuls les azoalcènes appauvris ont été étudiés, ce qui s'adapte donc peu à la réactivité d'un azoalcène substitué par un groupement donneur amino.

Les azoénamines sont toutefois présentes dans la littérature : la *N*-(2-phénylazoéthényl)-*N*,*N*-diméthylamine se décompose par thermolyse en *N*,*N*-diméthyl-*N'*-phénylformimidamide et en acide cyanhydrique, selon une électrocyclisation à quatre électrons π[53].

[45] Gilchrist, T. L. ; Hugues, D. ; Strech, W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 2505 ; Kai, C. K. ; Mackay, D. ; Taylor, N. J. ; Watson, K. N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 1497.
[46] Gilchrist, T. L. ; Lemos, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1993**, 1391.
[47] Davies, D. E. ; Gilchrist, T. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1983**, 1479.
[48] Atlan, V. ; Buron, C. ; El Kaïm, L. *Synlett* **2000**, 489.
[49] Gilchrist, T. L. ; Faragher, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1979**, 249.
[50] Gilchrist, T. L. ; Wasson, R. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 2511.
[51] Gilchrist, T. L. ; Davies, D. E. ; Clarke, S. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1983**, 1803.
[52] Sommer, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 58.
[53] McNab, H. ; Murray, E.-A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1989**, 583 ; McNab, H. ; Murray, E.-A *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 722.

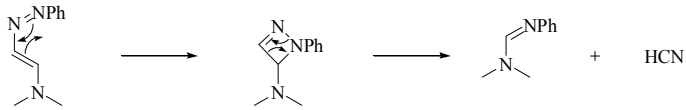


Schéma 49

Une étude récente a permis de mettre en évidence l'existence d'un équilibre tautomérique rapide entre la forme azoénamine et la forme hydrazonoimine majoritaire[54].

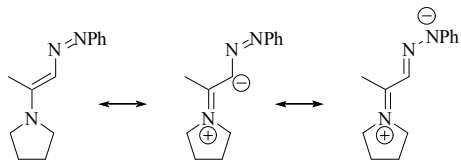


Ar^1 = (*p*-chloro)phényle
Ar^2 = *p*-méthoxyphényle, *p*-tolyle

Schéma 50

À notre connaissance, rien n'est connu sur ces composés hormis ces deux études.

L'équilibre ci-dessus n'est évidemment plus possible avec le composé **14**. Les effets électroniques tendent néanmoins à polariser fortement l'ensemble du système conjugué entre l'azote de l'amine δ^+ et l'azote terminal de l'azo δ^-.



14

Schéma 51

L'électrophilie habituelle de l'azoalcène est ici partiellement atténuée par l'effet donneur du substituant azoté. À l'inverse, ce caractère donneur exacerbe la nucléophilie de l'azote terminal. Le carbone central devient lui aussi nucléophile.

De plus, comme nous l'avons supposé au § 1.3.1.a (*cf. Schéma 44 page 26*), la forte conjugaison facilite la déprotonation du carbone adjacent au système π. Il est également intéressant d'étudier les propriétés de ce carbanion probablement facile à générer.

[54] Macháèek, V. ; Èegan, A ; Halama, A. ; Rožòavska, O. ; Sirba, V. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1995**, *60*, 1367 ; Macháèek, V. ; Lyèka, A. ; Šimùnek, P. ; Weidlich, T. *Magn. Reson. Chem.* **2000**, *38*, 293.

1.3.3. Présentation de l'étude

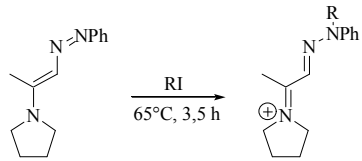
L'étude réalisée porte sur la réactivité nucléophile des azoénamines résultant de la réaction entre une α-cétohydrazone et une amine. Le cas de la pyrrolidine sera largement étudié : de nombreuses conditions ont été testées sur l'azoénamine correspondante, facilement isolable. Dans le cadre d'un résultat laissant entrevoir une application particulièrement intéressante en synthèse, nous avons tenté d'élargir le champ de la réaction à d'autres amines.

1.3.4. Réactions de substitution : formation d'hydrazonoénamines *N*-alkylées

a. N-alkylation de l'azoénamine

L'azoénamine **14** réagit sur les iodures d'alkyle (butyle, éthyle) pour donner des hydrazonoiminiums *N*-alkylés.

La réaction se produit par chauffage à 65°C en utilisant l'iodure de butyle en solvant. La volatilité de l'iodure d'éthyle a conduit à mettre au point des conditions légèrement différentes : l'alkylation se fait dans le toluène avec un rendement sensiblement inférieur.



14

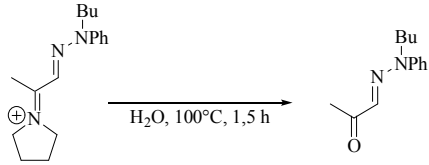
RI	Quantité	Solvant	Rendement %
R = butyle	3,8 éq.	—	**17** : 92
R = éthyle	2,0 éq.	toluène	**18** : 65

Tableau 4

Les sels obtenus, très peu solubles dans les solvants usuels, sont difficilement isolables. Nous avons cherché à les transformer sans les purifier pour obtenir des composés plus facilement manipulables.

b. Hydrolyse des hydrazonoiminiums N-alkylés

Les sels d'alkylation sont facilement hydrolysés en milieu basique ou neutre et donnent la cétone **19** avec un rendement quantitatif. En revanche, l'hydrolyse ne se produit pas en milieu acide.



19

Schéma 52

Étant donné le faible intérêt synthétique de l'hydrolyse, nous avons cherché à transformer les composés alkylés de façon plus élaborée.

c. Piégeage par des électrophiles

Comme l'azoénamine initiale, les sels d'alkylation pourraient constituer de bons nucléophiles sur le carbone en β de l'hydrazone. En effet, l'action d'une base sur ces sels devrait conduire à des hydrazonoénamines conjuguées capables de piéger un électrophile présent dans le milieu.

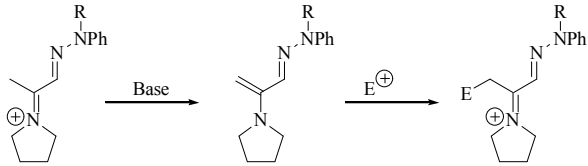


Schéma 53

Le sel d'iminium est chauffé dans le toluène en présence d'une base et d'un électrophile. Les bases utilisées, le DBU et la DIPA, ont été testées en proportions catalytique ou stœchiométrique. Aucun couplage n'a été observé dans les conditions testées.

R	Base	Électrophile	Conditions
éthyle	DBU (5% mol.)	cinnamate d'éthyle	toluène, 90°C, 24 h
éthyle	DBU (5% mol.)	bromure de 4-*tert*-butylbenzyle	toluène, 90°C, 24 h
éthyle	DBU (1,3 éq.)	bromure de 4-*tert*-butylbenzyle	toluène, 90°C, 3 h
butyle	DIPA (2 éq.)	chloral hydraté	toluène, 70°C, 1 h

Tableau 5

Mis en présence de 2 équivalents de DIPA, les sels ne sont pas déprotonnés proprement et donnent un mélange de composés difficilement identifiables.

↳ Le fait de pouvoir *N*-alkyler facilement l'azoénamine **14** nous a confirmé la nucléophilie de ce composé. Cependant, devant les difficultés rencontrées, nous avons préféré abandonner la voie des hydrazonoiminiums *N*-alkylés pour nous intéresser directement à la chimie des azoénamines.

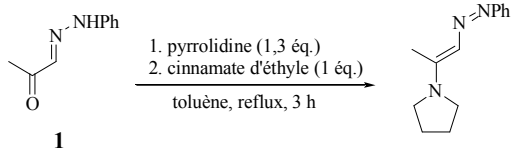
1.3.5. Réactions d'addition sur des liaisons doubles C=C, C=O et C=N

Le mécanisme proposé pour la formation de la tétrahydropyridazine (*cf. Schéma 44 page 26*) suggère que l'azoénamine conjuguée est facilement déprotonnée pour former un carbanion fortement stabilisé par conjugaison avec le système π. Nous nous sommes intéressés à la réactivité de ce carbanion vis-à-vis de divers électrophiles.

a. Addition de Michaël

➢ Sur les esters α,β-insaturés

L'azoénamine est générée *in situ*, un léger excès de pyrrolidine jouant le rôle de base pour former le carbanion, puis mise en présence de cinnamate d'éthyle. Aucune réaction ne se produit, même après ajout stœchiométrique d'une base plus forte (DBU).

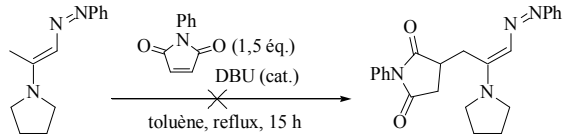


1 **14**

Schéma 54

➢ Sur les amides α,β-insaturés

L'essai réalisé sur le *N*-phénylmaléimide en présence d'une quantité catalytique de DBU, n'a pas donné de produit majoritaire identifiable.

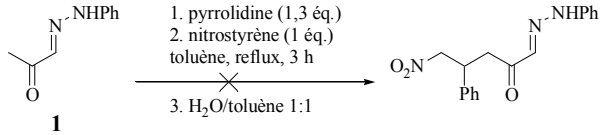


14

Schéma 55

➢ Sur les nitrés α,β-insaturés

En présence de composés nitrés, plus réactifs que les esters ou les amides, l'azoénamine est consommée. Le spectre RMN du proton du brut réactionnel indique un possible couplage avec le nitrostyrène, mais les tentatives d'hydrolyse ont abouti à la dégradation des produits.



1

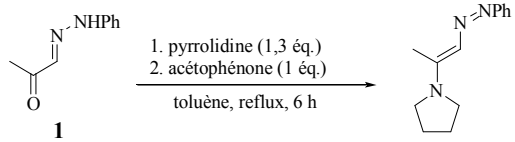
Schéma 56

b. Addition sur les composés carbonylés

Divers essais d'addition nucléophile ont été réalisés sur les aldéhydes et les cétones, pour des résultats contrastés.

➢ Cétones

- L'acétophénone, additionnée au carbanion généré *in situ*, est récupérée intacte après six heures de chauffage à reflux. L'ajout d'une base (DBU) et un chauffage prolongé conduisent à la dégradation du milieu réactionnel.



1

Schéma 57

- L'utilisation d'une trifluorométhylcétone aliphatique plus réactive donne de médiocres résultats.

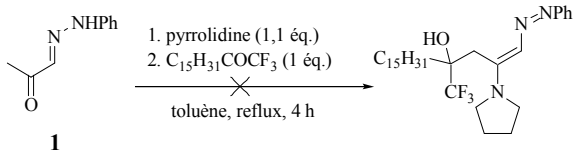


Schéma 58

- En revanche, la trifluoroacétophénone conduit probablement à la formation du produit d'addition **20**, comme le montre le spectre RMN du proton du brut réactionnel, mais celui-ci se dégrade lors de la purification par chromatographie pour redonner l'azoénamine de départ. Un essai avec le *N*-méthyl-2-trifluoroacétylpyrrole (UICPA : 2,2,2-trifluoro-1-[1-méthylpyrrol-2-yl]éthanone) n'a donné lieu à aucun couplage : la cétone et l'azoénamine sont récupérées intactes.

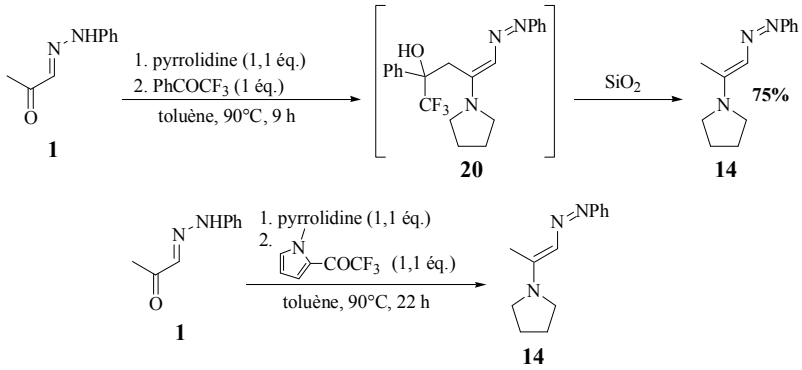


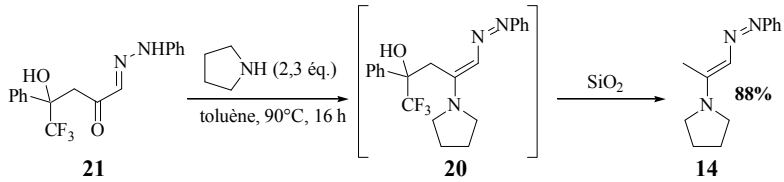
Schéma 59

☞ *Il semble que la réaction d'aldolisation soit possible dans certains cas, mais réversible. Pour nous en assurer, nous avons synthétisé le produit d'aldolisation de la trifluoroacétophénone par une voie détournée.*

Nous avons utilisé le résultat obtenu par V. Michaut avec la trifluoroacétophénone évoqué au § 1.1.3.b (*cf. Schéma 28 page 16*). La possibilité d'obtenir un produit d'addition stable directement sur la cétohydrazone nous offre une deuxième voie d'accès à l'azoénamine correspondante.

Il suffit en effet de former l'azoénamine à partir de l'aldol **21** obtenu par addition de la cétohydrazone. Une nouvelle fois, une analyse RMN montre que le brut réactionnel contient

vraisemblablement l'azoénamine désirée, mais seul le produit de rétroaldolisation est isolé après chromatographie.



21 **20** **14**

Schéma 60

☞ *Cette étude du cas particulier de la trifluoroacétophénone nous a permis de mettre en évidence le caractère réversible de l'aldolisation sur les azoénamines. Ce résultat, comparé à la stabilité des aldols obtenus par addition directe de la cétohydrazone, est en accord avec une forte stabilité du carbanion conjugué intermédiaire. En effet, si l'addition directe de la cétohydrazone passe également par un carbanion, celui-ci est sans doute moins stable du fait de la moindre délocalisation de la charge négative.*

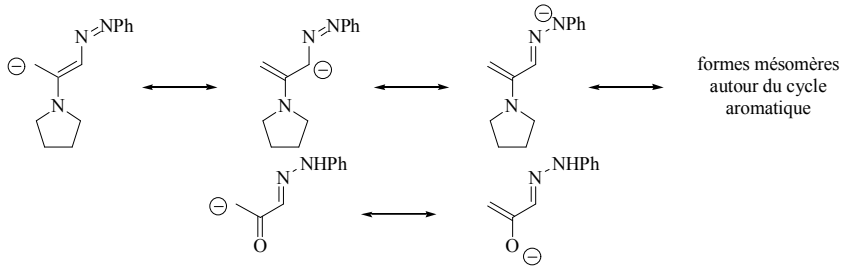
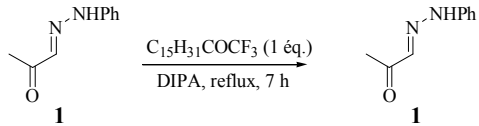


Schéma 61

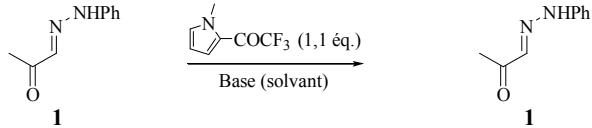
L'aldolisation directe sur la cétohydrazone en outre a montré des limites : la réaction ne se produit pas avec une trifluorométhylcétone aliphatique.



1 **1**

Schéma 62

Même les trifluorocétones aromatiques ne réagissent pas toutes, comme l'illustrent les essais effectués sur la 2,2,2-trifluoro-1-[1-méthylpyrrol-2-yl]éthanone.



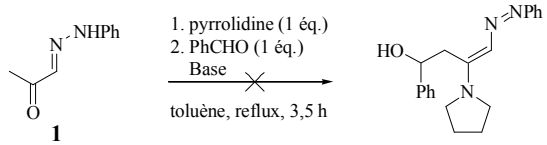
1 **1**

Base	Conditions
DIPA	90°C, 22 h
DIPEA	130°C, 6,5 h

Tableau 6

- Aldéhydes

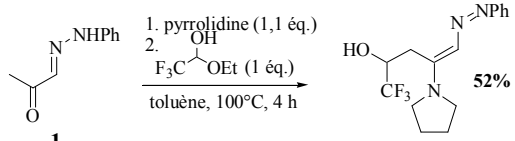
Des essais d'addition sur des aldéhydes ont également été effectués. Les premiers essais sur le benzaldéhyde ont abouti à la dégradation des réactifs, même après l'ajout d'une base.



1

Base = DIPA, pyrrolidine

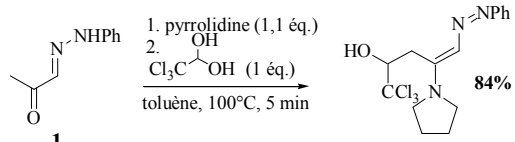
L'hémiacétal éthylique du fluoral, plus réactif, réagit rapidement avec l'azoénamine pour donner l'aldol attendu **22** avec un rendement acceptable. La chromatographie sur silice ne semble pas occasionner de dégradation.



1 **22**

Schéma 63

Mieux, l'hydrate du chloral réagit quasi-instantanément et le rendement est excellent (84%). Le composé **23**, très polaire, a pu être isolé par recristallisation. L'hydrolyse de l'aldol obtenu donne un composé cristallin soluble uniquement dans l'éthanol et difficilement caractérisable.



1 **23**

Schéma 64

☞ *La stabilité des aldols formés à partir du fluoral et du chloral contraste avec l'instabilité des aldols issus de cétones. Par ailleurs, le fluoral et la trifluoroacétophénone ont des réactivités très différentes vis-à-vis de la cétohydrazone. Comme on l'a vu plus haut, l'aldol de la trifluorocétone résulte de l'attaque de la cétohydrazone déprotonnée par le carbone en β du groupement hydrazone, soit par le même site nucléophile que l'azoénamine correspondante, tandis que la même cétohydrazone attaque le fluoral par le carbone portant le groupement hydrazone, selon le schéma de l'aza-aldolisation évoqué au § 1.1.3 (cf. Schéma 27 page 15).*

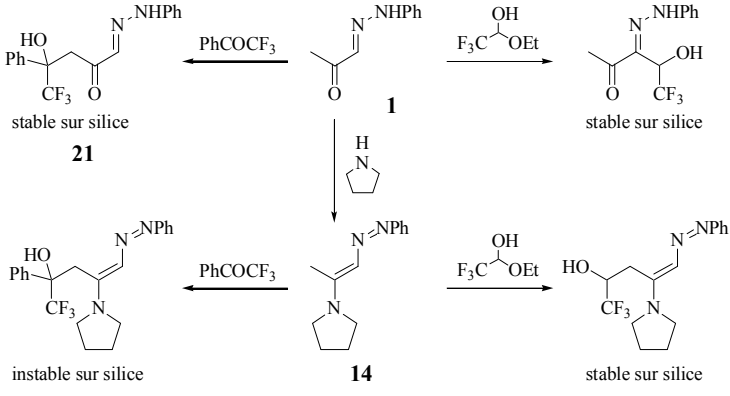


Schéma 65

Nous avons cherché à savoir si le fait de bloquer la position au pied de l'hydrazone entraînerait l'attaque de l'électrophile sur le carbone en β. Nous avons effectué plusieurs essais sur l'adduit de Mannich **24** issu du formaldéhyde et de la diéthylamine.

- L'aldolisation directe sur la cétohydrazone n'a pas lieu. En présence de pyrrolidine, la réaction ne se produit pas non plus. Dans les deux cas, les réactifs sont retrouvés intacts.

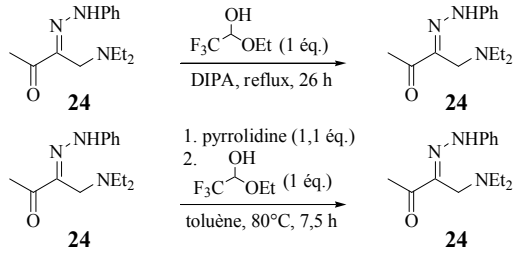


Schéma 66

- Nous avons montré que l'azoénamine intermédiaire ne se forme pas : la seule réaction observée entre la base de Mannich et la pyrrolidine est l'échange d'amine. L'ajout d'un second équivalent de pyrrolidine ne conduit à aucune évolution.

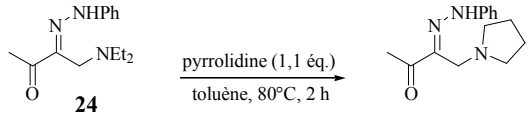


Schéma 67

☞ *Ce résultat peut s'expliquer par les interactions stériques défavorables induites par la présence d'un substituant sur le carbone du groupement hydrazone. Le cycle pyrrolidine ne pourrait plus se placer perpendiculairement au système π de l'azoénamine, ce qui empêcherait la participation du doublet de l'azote à la délocalisation électronique.*

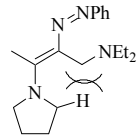


Schéma 68

c. Addition sur les iminiums

Les possibilités les plus prometteuses en synthèse reposent en définitive sur la formation de la tétrahydropyridazine observée par V. Michaut, que nous avons déjà longuement évoquée au début de cette partie (*cf. Schéma 43 page 26*). Nous avons cherché à reproduire le même résultat en plaçant l'azoénamine dans les conditions de la réaction de Mannich standard.

À l'azoénamine, formée *in situ*, sont additionnés un équivalent de dihydrocinnamaldéhyde et d'une amine secondaire. Après 20 heures au reflux du toluène, la CCM et le spectre RMN du proton du brut réactionnel montrent la formation d'un grand nombre d'espèces différentes.

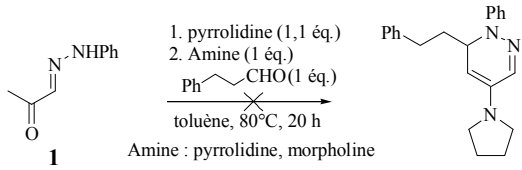


Schéma 69

1.3.6. Addition sur les alcynes pauvres en électrons – synthèse de 3-aminopyridines

Si nous sommes parvenus à cerner la réactivité nucléophile des azoénamines, les résultats obtenus n'ont pas ouvert jusqu'ici de larges possibilités en synthèse. Une dernière voie nous a permis de découvrir une application intéressante de la formation de liaisons C-C par addition de l'azoénamine déprotonnée sur une liaison triple. Cette dernière étude a été l'occasion d'élargir la formation d'azoénamines à d'autres amines secondaires.

On peut s'attendre à ce que les alcènes pauvres en électrons réagissent avec l'azoénamine déprotonnée pour donner des produits d'addition. Nous avons tout d'abord étudié le cas de l'azoénamine de la pyrrolidine avant de nous intéresser à d'autres amines.

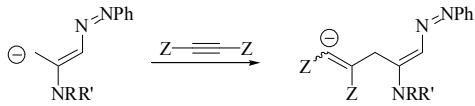
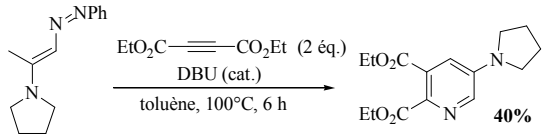


Schéma 70

a. Mise au point des conditions expérimentales

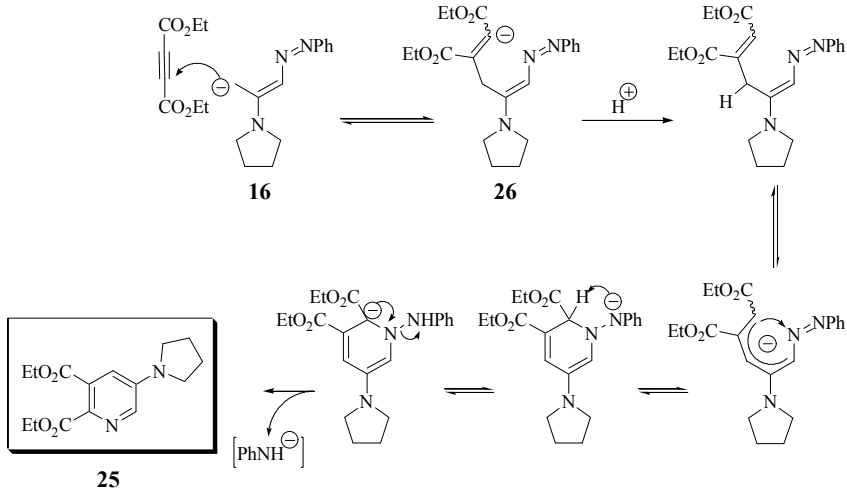
L'azoénamine de la pyrrolidine est mise en présence de deux équivalents d'acétylènedicarboxylate de diéthyle et d'une quantité catalytique de DBU. Après quelques heures de chauffage dans le toluène se forme un nouveau produit. Après purification, celui-ci s'avère être la 3-(pyrrolidin-1-yl)pyridine **25**.



14 **25**

Schéma 71

Nous avons proposé le mécanisme suivant pour expliquer la formation de la pyridine obtenue. L'élimination d'aniline permet l'aromatisation du cycle nouvellement formé. Le fait d'observer un produit de couplage dans ce cas particulier est probablement dû à l'irréversibilité de la protonation de l'anion vinylique **26**.



16 **26** **25**

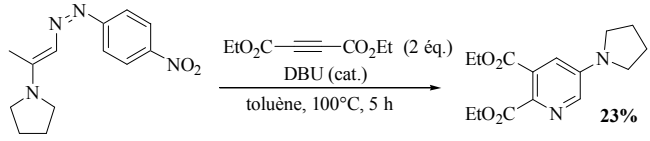
Schéma 72

- D'autres bases ont été testées pour tenter d'améliorer le rendement de la réaction. La DIPEA donne le meilleur résultat avec un rendement de 50%.

Base	**Conditions**	**Rendement %**
DBU (cat.)	toluène, 100°C, 6 h	40
DIPEA (cat.)	toluène, 100°C, 24 h	50
K_2CO_3 (1 éq.)/TEBA (cat.)	toluène, 100°C, 9 h	46

Tableau 7

- Nous avons voulu également déterminer l'influence de la substitution de l'aniline partante en fin de réaction. La réaction du composé *p*-nitro **27**, pour lequel le départ de l'anion serait favorisé, n'a donné qu'un rendement médiocre (23%).



27 **25**

Schéma 73

☞ *Le départ de l'aniline n'est donc probablement pas l'étape cinétiquement déterminante. Il se peut que la présence d'un nitro ait un effet opposé à ce que nous cherchions. Dans le cas où c'est l'addition de l'azoénamine déprotonnée sur l'acétylénique qui est cinétiquement déterminante, la réaction peut être ralentie par l'effet stabilisant du groupement nitro sur le carbanion conjugué.*

b. Méthodes de formation du cycle pyridinique

Il existe deux méthodes principales pour synthétiser le cycle pyridinique : la cyclocondensation et la cycloaddition. Avec le développement de la chimie des métaux de transition ont vu le jour de nouvelles synthèses.

➢ Cyclocondensation

La méthode la plus classique s'articule selon le schéma rétrosynthétique suivant, où la déconnection se fait au niveau du motif imine de la pyridine :

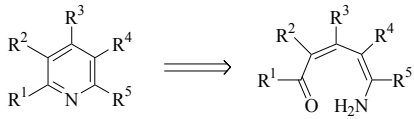


Schéma 74

Plusieurs synthèses apparentées ont été mises au point. Elles se différencient par la méthode de synthèse du précurseur linéaire δ-aminocarbonyle.

- Synthèse de Hantzsch

Cette synthèse historique, élaborée en 1882[55], met en jeu deux équivalents d'un composé 1,3-dicarbonylé, un aldéhyde et l'ammoniac. La réaction, menée à température ambiante, dure plusieurs jours. La 1,4-dihydropyridine formée est ensuite oxydée en pyridine.

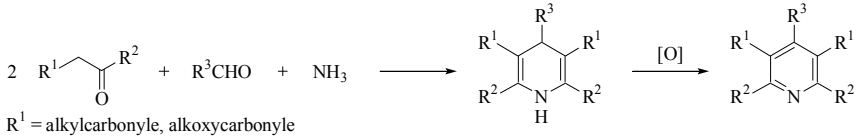


Schéma 75

Il est généralement admis que plusieurs mécanismes peuvent simultanément conduire à la 1,4-dihydropyridine finale. Une variante permet d'accéder à des pyridines asymétriques : il suffit pour cela de réaliser isolément la condensation de Knœvenagel, puis d'ajouter un équivalent d'ammoniac et d'un composé 1,3-dicarbonylé différent du premier.

- Synthèse de Guareschi-Thorpe

Le précurseur δ-aminocarbonyle est obtenu par l'addition nucléophile d'un 2-cyanoacétamide sur un composé 1,3-dicarbonylé. La cyclocondensation finale aboutit à une pyridin-2(*1H*)-one par élimination de deux molécules d'eau, ce qui dispense d'une étape d'oxydation supplémentaire[56].

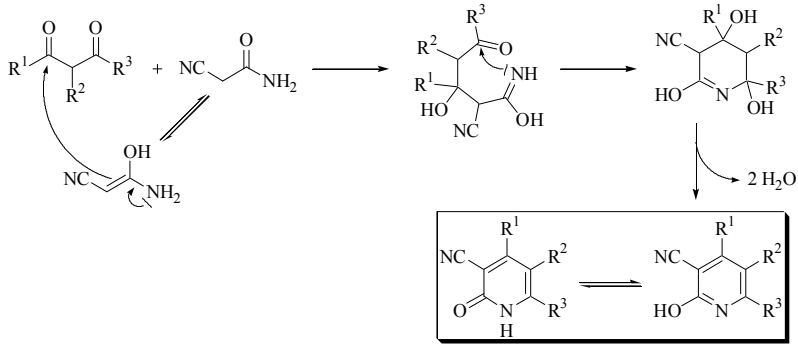


Schéma 76

[55] Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1.
[56] Baron, H. ; Remfry, F. G. P. ; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc.* **1904**, *85*, 1726.

De nombreuses autres synthèses utilisent la même approche rétrosynthétique. La synthèse de Chichibabin consiste en la condensation de trois molécules d'aldéhyde avec une d'ammoniac à plus de 300°C[57]. Un autre moyen d'accès rapide passe par l'addition de Michaël d'un composé 1,3-dicarbonylé sur des 3-aminoénones ou des 3-aminoacrylates. L'ozonolyse de cyclopentènes permet de disposer de 1,5-diones qui condensent facilement en présence d'ammoniac. Enfin, l'utilisation du malononitrile a permis très récemment une synthèse à trois composants de 2-amino-3,5-dicyano-6-sulfanylpyridines très intéressantes en chimie médicinale[58].

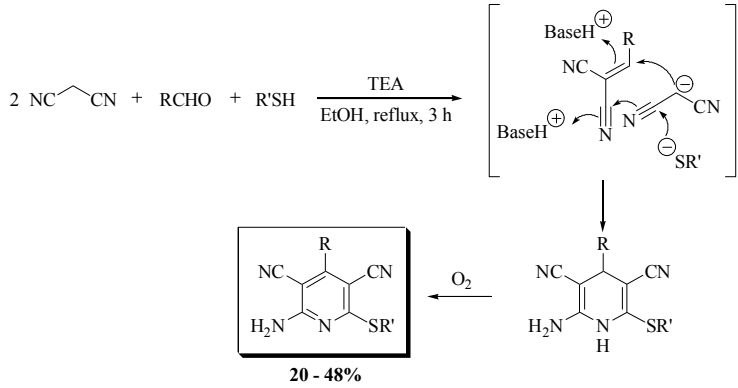


Schéma 77

- Réaction de Bohlmann-Rahtz

Cette dernière réaction repose sur l'addition de Michaël d'un β-aminocrotonate sur une ynone, suivie de la cyclocondensation habituelle[59].

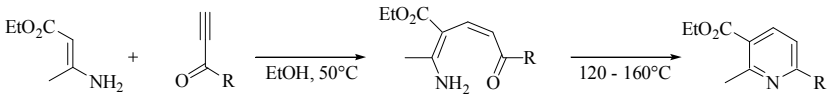


Schéma 78

Elle a été récemment adaptée à la préparation en solution de librairies de composés[60].

[57] Sprung, M. M. *Chem. Rev.* **1940**, *40*, 297.
[58] Evdokimov, M. ; Magedov, I ; Kireev, A. S. ; Komienko, A *Org. Lett.* **2006**, *8*, 899.
[59] Bohlmann, F. ; Rahtz, D. *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 2265.
[60] Bagley, M. C. ; Dale, J. W. ; Ohnesorge, M. ; Xiong, X. ; Bower, J. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 41.

➢ Cycloaddition [4+2]

Les 1- et 2-azadiènes[61] réagissent avec les oléfines appauvries pour donner des tétrahydropyridines. L'utilisation d'acétylènes conduit de la même manière aux dérivés dihydro.

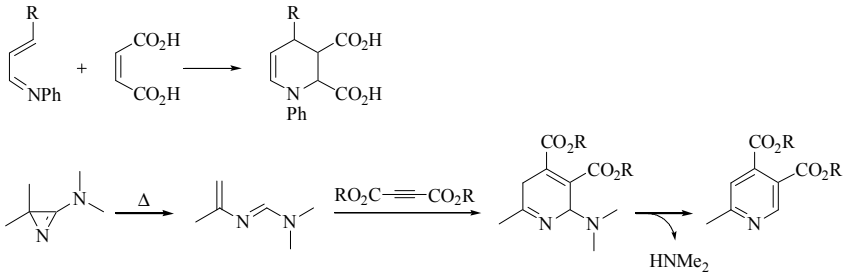


Schéma 79

L'azote peut également être issu du diénophile : ainsi, les imines et les nitriles réagissent avec les diènes riches.

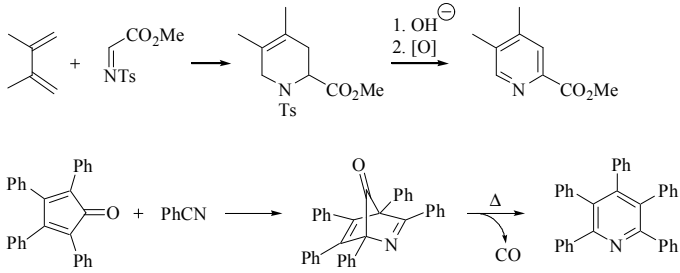


Schéma 80

Enfin, la réaction de Boger utilise des 1,2,4-triazines en tant que diènes pour former des adduits de cycloaddition avec les énamines. L'élimination subséquente de pyrrolidine et l'extrusion de diazote par rétro-Diels-Alder génère la pyridine finale[62].

[61] Voir les revues récentes : Tietze, L. F. ; Kettschau, G. *Top. Curr. Chem.* **1997**, *189*, 1 ; Ghosez, L. In *Stereocontrolled Organic Synthesis* ; Backwell : Oxford, 1994, p 193.
[62] Boger, D. L. ; Panek, J. S. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2179 ; Boger, D. L. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2869.

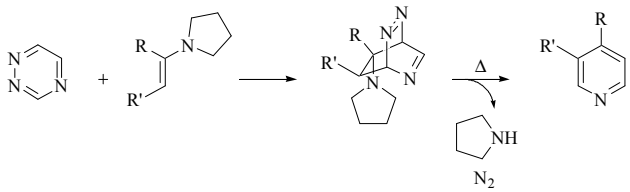


Schéma 81

➢ Autres cyclisations catalysées par les métaux de transition

Mise au point par Wakatsuki et Yamazaki[63], la co-oligomérisation [2+2+2] a été améliorée par Bönnemann[64] et par Vollhardt[65]. Les complexes cyclopentadiénylcobalt (I) catalysent la trimérisation des alcynes avec les nitriles pour donner des pyridines substituées.

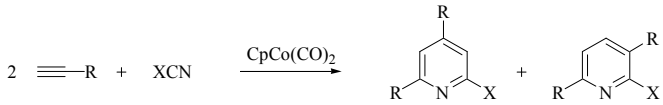


Schéma 82

La réaction a été récemment adaptée à la préparation en solution de librairies de composés[66]. Le ruthénium (II) a également été employé pour la cycloaddition [2+2+2] des 1,6-énynes avec les nitriles[67]. La question de la régiosélectivité, notamment lors de l'usage de deux alcynes différents, a été récemment étudiée[68] et a abouti à la mise au point d'une réaction multicomposants assistée par un complexe du titane (IV)[69].

[63] Wakatsuki, Y. ; Yamazaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *36*, 3383.
[64] Bönnemann, H. ; Brinkmann, R. ; Schenkluhn, H. *Synthesis* **1974**, 575 ; Bönnemann, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 505 ; Bönnemann, H. ; Brijoux, W. ; Brinkmann, R. ; Meurers, W. ; Mynott, R. ; Von Philipsborn, W. ; Egolf, T. *J. Organomet. Chem.* **1984**, *272*, 231 ; Bönnemann, H. ; Brijoux, W. *New. J. Chem.* **1987**, *11*, 549 ; Bönnemann, H. ; Brijoux, W. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1990**, *48*, 177 ; Bönnemann, H. ; Brijoux, W. In *Aspects of Homogeneous Catalysis* ; Ed. R. Ugo ; D. Reidel Publishing Company : Dordrecht, 1984, Vol. 5, pp 75-196.
[65] Brien, D. J. ; Naiman, A. ; Vollhardt, K. P. C. *Chem. Commun.* **1982**, 133. ; Diercks, R. ; Eaton, B. E. ; Gürtzgen, S. ; Jalisatgi, S. ; Matzger, A. J. ; Radde, R. H. ; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8247 ; Naiman, A. ; Vollhardt, K. P. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 708.
[66] Brändli, C. ; Ward, T. R. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 42.
[67] Yamamoto, Y. ; Okuda, S. ; Itoh, K. *Chem. Commun.* **2001**, 1102.
[68] Suzuki, D. ; Tanaka, R. ; Urabe, H. ; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3518 ; Takahashi, T. ; Tsai, F.-Y. ; Li, Y. ; Wang, H. ; Kondo, Y. ; Yamanaka, M. ; Nakajima, K. ; Kotora, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5059.
[69] Tanaka, R. ; Yuza, A. ; Watai, Y ; Suzuki, D. ; Takayama, Y. ; Sato, F. ; Urabe, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7774.

Depuis quelques années, Larock a développé des réactions d'annellation des alcynes catalysées par le palladium (0). Ces réactions, très puissantes pour la synthèse d'hétérocycles, ont été récemment appliquées à la synthèse de pyridines et d'isoquinoléines[70].

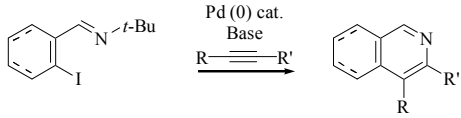


Schéma 83

➢ Utilisation d'hydrazones

Les hydrazones ont été utilisées aussi bien dans des processus de cyclocondensation que dans des cycloadditions.

En 1985, Kelly a réalisé la cyclocondensation d'une δ-cétohydrazone pour former une pyridine. L'intérêt de cette méthode par rapport aux cyclocondensations précédentes repose sur la présence d'un groupe partant amino permettant l'aromatisation du cycle[71].

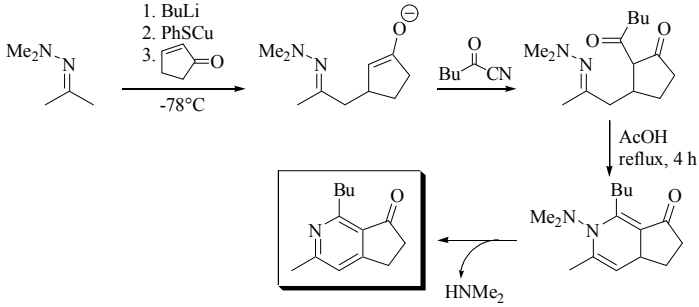


Schéma 84

Par ailleurs, Lunin a réalisé des réactions de Diels-Alder entre des hydrazonoénamines conjuguées et divers diénophiles[72]. Les 3-aminodihydropyridines obtenues sont oxydées dans les conditions de la réaction pour donner les 3-aminopyridines correspondantes.

[70] Roesch, K. R. ; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8042 ; Roesch, K. R. ; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 86.
[71] Kelly, T. R. ; Liu, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4998.
[72] Koldobskii, A. B. ; Lunin, V. V. ; Voznesenskii, S. A. *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.).* **1992**, *28*, 620.

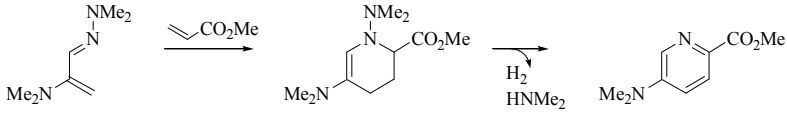
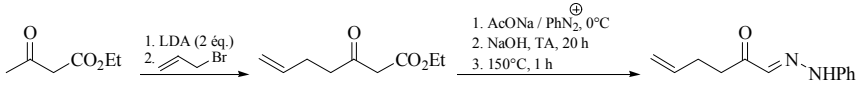


Schéma 85

☞ *Notre cas se rapproche de ce dernier exemple, l'addition sur un alcyne permettant en outre d'accéder à la pyridine finale sans passer par une étape d'oxydation. De plus, la condensation finale diffère des cyclocondensations classiques, dans lesquelles l'azote, nucléophile, attaque le carbone électrophile. Dans le mécanisme envisagé, c'est au contraire un carbanion qui attaque l'azote de la liaison N=N, qui joue alors le rôle d'accepteur d'électrons. Mais cette nouvelle méthode ne sera intéressante que si elle permet d'accéder à des schémas de substitution variés.*

c. Extension aux cétohydrazones β-substituées

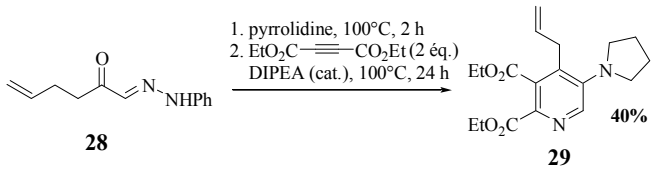
Nous avons cherché à déterminer la possibilité de faire réagir des cétohydrazones β-substituées afin d'élargir le champ de la réaction aux 3-(pyrrolidin-1-yl)pyridines 4-substituées. Une courte synthèse nous a permis de disposer d'un précurseur approprié **28**.



28

Schéma 86

Le composé **28**, mis en présence de pyrrolidine, donne l'azoénamine attendue. L'acétylènedicarboxylate de diéthyle, additionné dans le même pot, est attaqué par l'azoénamine en présence d'une quantité catalytique de DIPEA pour former la 3-aminopyridine **29**. Le rendement de la réaction est proche du cas non substitué.



28 **29**

Schéma 87

↳ La réaction s'étend aux 3-(pyrrolidin-1-yl)pyridines 4-substituées.

☞ *Nous venons de découvrir une voie inédite de synthèse de 3-aminopyridines. Les possibilités déjà larges mises en évidence avec la pyrrolidine doivent à présent être confirmées pour d'autres amines.*

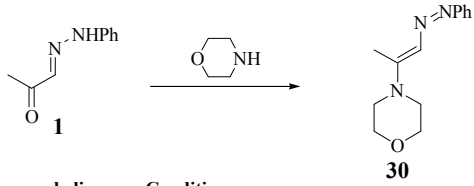
d. Extension à d'autres amines

➢ Synthèse d'azoénamines : mise au point de nouvelles conditions expérimentales

La découverte d'une voie de synthèse originale de 3-aminopyridines nous a encouragés à diversifier les amines utilisées lors de la formation d'azoénamine.

Premièrement, nous avons testé la morpholine dans les conditions identiques à celles utilisées pour la pyrrolidine, mais la cétohydrazone de départ est récupérée intacte.

Nous avons donc cherché à améliorer le mode opératoire. Les différentes conditions testées sont réunies dans le tableau suivant.



1 **30**

Entrée	Quantité de morpholine	Conditions	Rendement %
1	1 éq.	toluène, reflux, 3 h	— [a]
2	2 éq.	toluène, reflux, 4h30	25 % [b]
3	11 éq.	sans solvant, 90°C, 48 h	— [a]
4	6 éq.	$MgSO_4$ (cat.), sans solvant, 90°C, 24 h	— [a]
5	6 éq.	$LiClO_4$ (cat.), sans solvant, 90°C, 24 h	— [a]
6	1,5 éq.	$AlMe_3$ (1 éq.), toluène, reflux, 7,5 h	— [a]
7	1,5 éq.	$AlMe_3$ (1 éq.), toluène, 80-100°C, 24 h	quantitatif [c]

[a] Aucune réaction n'est observée, l'azoénamine est récupérée intacte ; [b] ratio azoénamine/cétohydrazone de départ déterminé par RMN ^1H ; [c] la cétohydrazone de départ est entièrement consommée, la RMN ^1H du brut réactionnel ne montre pas d'autre signal que l'azoénamine attendue.

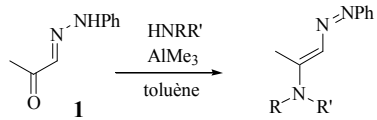
Tableau 8

L'entrée **1** est un rappel des conditions habituellement utilisées pour la pyrrolidine. Nous avons tout d'abord augmenté la quantité de morpholine, (entrée **2**), avec un résultat encoura-

geant. En revanche, aucune réaction n'est observée en utilisant la morpholine en solvant, même en présence d'un déshydratant ou d'un acide de Lewis (entrées **3** à **5**). L'utilisation de triméthylaluminium dans le toluène a donné des résultats bien plus convaincants, bien qu'il faille chauffer suffisamment longtemps (entrées **6** et **7**).

Avec ces nouvelles conditions, la formation de l'azoénamine **30** est presque aussi propre que dans le cas de la pyrrolidine, alors que de nouveau le composé obtenu se dégrade rapidement sur silice.

D'autres amines ont été testées, avec des résultats variables. Les amines secondaires cycliques donnent de bons résultats, mais il est toujours impossible de purifier l'azoénamine formée sans la dégrader. Le brut réactionnel est souvent moins propre que dans les cas précédents. Le tableau ci-dessous résume les essais réalisés.



1

Amine	**Conditions**	**Rendement %**[a]
morpholine	80-100°C, 24 h	**30** : quantitatif [b]
4-benzylpipéridine	100°C, 15 h	**31** : quantitatif [c]
4-benzylpipérazine	80°C, 24 h	**32** : quantitatif [b]
R = R' = allyle	80°C, 7 h	—
R = benzyle ; R' = éthyle	80°C, 24 h	**33** : 90[c]

[a] Estimation du rendement brut par RMN ^{1}H ; [b] la RMN ^{1}H du brut réactionnel ne présente pas de signal important autre que l'azoénamine attendu ; [c] la RMN ^{1}H du brut réactionnel présente d'autres signaux.

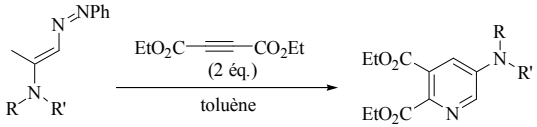
Tableau 9

Le cas des amines primaires a été étudié sur la *p*-nitrobenzylamine. La CCM de la réaction laisse supposer que la condensation de l'amine sur la cétohydrazone a bien eu lieu, mais les produits se dégradent lors des essais d'addition sur l'acétylènedicarboxylate de diéthyle en présence de DBU. La présence d'un proton acide supplémentaire sur l'azoénamine pourrait induire des équilibres complexes entre un plus grand nombre d'espèces que dans le cas des amines secondaires. Nous n'avons pas poursuivi l'étude de ce cas.

➢ Addition sur l'acétylènedicarboxylate de diéthyle

Ainsi que nous l'avons mentionné ci-dessus, les azoénamines obtenues se dégradent sur la silice pour redonner l'hydrazone de départ. Cette instabilité nous a conduits à utiliser directement les bruts réactionnels pour l'addition sur l'acétylènedicarboxylate de diéthyle. Les 3-aminopyridines attendues sont plus stables, ce qui permettrait une purification au bout de deux étapes.

Le tableau suivant rapporte les résultats obtenus. Le choix de la base s'est rapidement fixé sur le DBU, les essais réalisés dans d'autres conditions basiques s'étant révélés infructueux.



-NRR'	Base	Conditions	Rendement %[a]
morpholin-1-yle	DBU (cat.)	100°C, 8 h	**34** : 38
morpholin-1-yle	K_2CO_3 (1 éq.)/TEBA (cat.)	100°C, 30 h	— [b]
morpholin-1-yle	DIPEA (cat.)	100°C, 22 h	— [b]
4-benzylpipéridin-1-yle	DBU (cat.)	100°C, 9 h	**35** : 19
4-benzylpipérazin-1-yle	DBU (cat.)	100°C, 24 h	— [c]
R = benzyle ; R' = éthyle	DBU (cat.)	80°C, 6 h	**36** : 3
R = benzyle ; R' = éthyle	DIPEA (cat.)	100°C, 22 h	— [b]

[a] Rendement calculé sur deux étapes ; [b] aucun produit n'a pu être isolé, les réactifs se sont dégradés ; [c] la RMN ^{1}H du brut réactionnel montre deux signaux pouvant correspondre à des protons pyridiniques, mais aucun produit n'a pu être isolé par chromatographie.

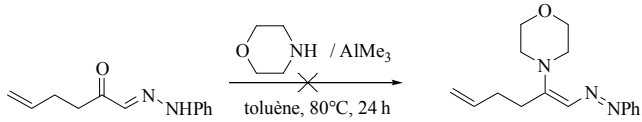
Tableau 10

Finalement, seule la morpholine a donné des résultats comparables à ceux obtenus avec la pyrrolidine. Le dérivé de la pipéridine employé donne des résultats décevants, tout comme celui de la pipérazine.

Les amines acycliques secondaires donnent d'encore moins bons rendements : seulement 3% avec l'azoénamine de la benzyléthylamine.

➢ Essai de synthèse d'une 3-(morpholin-1-yl)pyridine 4-substituée

Dans un dernier temps, nous avons voulu savoir si l'extension aux pyridines 4-substituées réalisée avec la pyrrolidine était possible avec d'autres amines. Nous avons réalisé un essai avec la pyrrolidine, malheureusement sans succès.



28

Schéma 88

↳ Cette nouvelle méthode de synthèse de 3-aminopyridines ne présente pas actuellement un champ d'application suffisamment vaste. S'il est possible d'obtenir des pyridines 4-substituées, comme nous l'avons montré dans le cas de la pyrrolidine, l'utilisation d'autres amines est en revanche compromise.

Conclusion

Ce premier chapitre regroupe les travaux effectués sur les α-cétohydrazones. Des axes de recherche variés ont été explorés ; les résultats obtenus ont permis de mieux connaître la réactivité des α-cétohydrazones et ont laissé entrevoir quelques applications intéressantes en synthèse.

La réactivité nucléophile la plus méconnue des α-cétohydrazones, centrée sur le carbone en β, a fait l'objet d'une étude approfondie autour de l'azoénamine conjuguée issue de la pyrrolidine. La *N*-alkylation de l'azoénamine donne des sels d'hydrazonoiminiums conjugués. Placés en présence d'électrophiles dans des conditions basiques, ces sels n'ont pas donné de produits d'addition.

Les résultats les plus intéressants ont été obtenus en déprotonnant l'azoénamine conjuguée. Lors des essais d'additions du carbanion obtenu sur des accepteurs de Michaël et des composés carbonylés, des produits de couplages ont été détectés par RMN, mais seuls les aldéhydes fortement appauvris donnent des produits stables. En revanche, l'addition sur un acétylène appauvri conduit à la formation irréversible de 3-aminopyridines. Si les premiers développements de cette méthode originale permettent d'ores et déjà d'accéder à des pyridines 4-substituées, la réaction semble dépendre crucialement de l'amine utilisée et n'a donné de résultats convaincants qu'avec quelques amines secondaires cycliques.

Chapitre II. Nouvelles réactions radicalaires initiées par la formation de radicaux iminyles

Introduction

Ce deuxième chapitre est consacré à un domaine bien moins étudié de la chimie des hydrazones. En effet, si la réactivité ionique de ces composés est connue depuis longtemps, leur utilité en chimie radicalaire n'a été exploitée que plus tardivement.

L'addition d'un radical sur la liaison double C=N est l'un des aspects les plus intéressants de cette chimie. Une autre propriété moins connue des hydrazones est la possibilité de rompre la liaison N-N de façon homolytique, créant ainsi un radical iminyle.

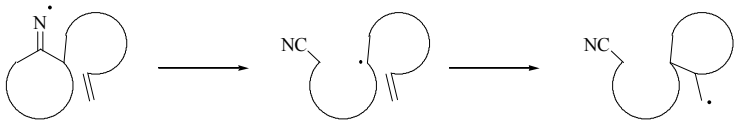


Sur la base de travaux effectués au laboratoire par C. Meyer, nous avons entrepris de développer de nouvelles réactions radicalaires impliquant la formation de radicaux iminyles.

Tout d'abord, nous avons étudié le comportement de systèmes susceptibles de cycliser en 6- ou 7-*exo-trig*, plus difficiles à réaliser que la formation de cycles à cinq chaînons, déjà largement abordée dans la littérature.

La β-fragmentation des radicaux iminyles étant connue sur des systèmes benzyliques et des cycles tendus, nous avons voulu ensuite déterminer si ces fragmentations étaient possibles en l'absence de ces facteurs favorables. Des dérivés autres que les hydrazones peuvent également servir de précurseurs. Nous avons testé plusieurs d'entre eux, pour lesquels la réaction implique la rupture homolytique d'une liaison N-O ou N-S, comme les xanthates et les dithiocarbazones.

Nous avons choisi de réaliser cette étude sur des précurseurs plus complexes susceptibles de fournir *in fine* des produits de cyclisation.



2.1. Méthodes de formation de radicaux iminyles

Bien que les radicaux iminyles soient connus depuis 1962[73], il a été extrêmement difficile d'établir des voies d'accès efficaces en synthèse. La première à voir le jour repose sur la thermolyse des *N*-chlorocétimines[74], utilisée par Hudson[75] et Forrester[76]. D'autres méthodes emploient l'irradiation d'imines[77], la pyrolyse d'oximes[78], la photolyse de nitrimines[79] ou le traitement de composés nitrosochlorés par le triméthylaluminium[80]. Dans de nombreux cas, les radicaux formés dimérisent rapidement ou subissent une β-fragmentation pour former des nitriles. De plus, les premières conditions mises au point, relativement drastiques, ne permettaient pas de contrôler pleinement la chaîne radicalaire et conduisaient souvent à des mélanges de produits de réarrangement.

Depuis quelques années, de nouvelles méthodes ont été mises au point. Cette première partie présente ces différentes voies d'accès aux radicaux iminyles. Toutes ces méthodes reposent sur la rupture homolytique d'une liaison impliquant l'azote d'une liaison C=N et un autre hétéroatome.

2.1.1. Rupture homolytique d'une liaison N-S

Les premières méthodes permettant la génération de radicaux iminyles dans des conditions douces et utilisables en synthèse ont été mises au point par S. Zard[81]. Elles se fondent sur la faiblesse de la liaison N-S (210 kJ.mol^{-1}). Les premiers précurseurs utilisés sont les 1,3-ben-

[73] Cochran, E. L. ; Adrian, F. J. ; Bowers B. A. *J. Chem. Phys.* **1962**, *36*, 1938.
[74] Poutsma, M. L. ; Ibarbia, A. J. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2848.
[75] Hudson, R. F. ; Lawson, A. J. ; Lucken, E. A. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 807 ; Hudson, R. F. ; Lawson, A. J. ; Record, K. A. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1974**, 869.
[76] Forrester, A. R. ; Gill, M. ; Meyer, C. J. ; Sadd, J. S. ; Thomson, R. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1979**, 606 ; Atmaran, S. ; Forrester, A. R. ; Gill, M. ; Thomson, R. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1981**, 1721.
[77] Griller, D. ; Mendenhal, G. D. ; Van Hoof, W. ; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6068.
[78] Sato, T. ; Obase, H. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1633.
[79] Winters, L. J. ; Fischer, J. F. ; Ryan, E. R. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 129.
[80] Lub, J. ; Beekes, M. L. ; De Boer, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans II* **1983**, 721.
[81] Zard, S. Z. *Synlett* **1996**, 1148.

zothiazol-2-ylsulfénimides, rapidement accessibles par condensation d'une cétone et du 1,3-benzothiazol-2-ylsulfamide, lui-même obtenu facilement à partir du 2-sulfanylbenzothiazole.

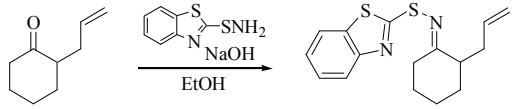


Schéma 89

Mis en présence d'AIBN et d'hydrure de tributylétain, ces composés donnent des produits de cyclisation 5-*exo*-*trig*[82]. L'inconvénient majeur de cette voie est la rapide dégradation des précurseurs.

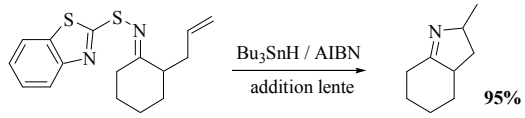


Schéma 90

Les phénylsulfénimides constituent des précurseurs plus stables et aussi aisément accessibles par réaction de composés carbonylés avec le *N*,*N*-bis(triméthylsilyl)sulfénamide, plus stable que son homologue non silylé, généré *in situ* en présence de fluorures.

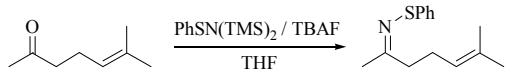


Schéma 91

La réaction radicalaire est une nouvelle fois amorcée par l'AIBN et propagée par l'hydrure de tributylétain. Il est possible de piéger le radical carboné issu de la cyclisation par une oléfine électrophile comme l'acrylate de méthyle.

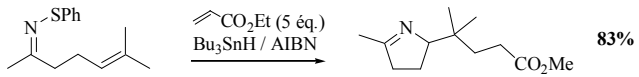


Schéma 92

[82] Boivin, J. ; Fouquet, E. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 85 ; Boivin, J. ; Fouquet, E. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1745.

2.1.2. Rupture homolytique d'une liaison N-O

La liaison N-O est encore plus faible que la liaison N-S. La présence sur l'oxygène d'un groupe électroattracteur contribue à l'affaiblir davantage (40 kJ.mol^{-1} dans le cas des esters d'oxime). Cette deuxième voie est d'autant plus attractive que l'utilisation de composés stannylés, toxiques et difficiles à purifier, n'est plus indispensable.

Ainsi, l'utilisation de dérivés acylés de la *N*-hydroxypyridin-2-thione permet de générer des radicaux iminyles par voie photochimique. Cependant, la synthèse et la manipulation des précurseurs n'est plus aussi aisée que précédemment.

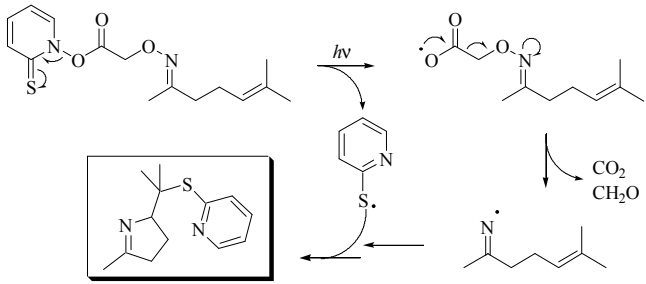


Schéma 93

Les benzoates d'oxime se sont révélés être des précurseurs de choix, leur synthèse étant extrêmement simple et efficace.

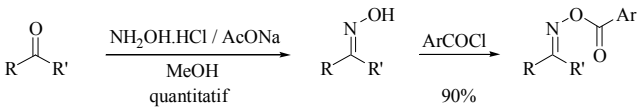


Schéma 94

De plus, les conditions de formation de radicaux iminyles sont particulièrement douces. L'emploi d'hydrure de tributylétain s'est révélé efficace[83]. Avec le nickel, la réduction monoélectronique de l'ester entraîne la rupture homolytique de la liaison N-O et la libération du radical iminyle et d'un carboxylate[84].

[83] Boivin, J. ; Schiano, A.-M. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 249.
[84] Boivin, J. ; Schiano, A.-M. ; Zard, S. Z. ; Zhang, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4531.

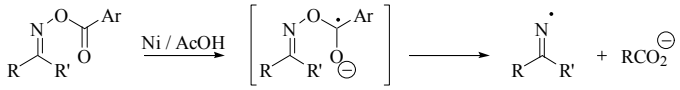


Schéma 95

Weinreb a développé l'usage des 2,6-diméthylphénylsulfinoate d'oximes, formés *in situ* par condensation d'une oxime avec le chlorure de 2,6-diméthylphénylsulfinyle à basse température. A température ambiante, la liaison N-O se rompt spontanément[85].

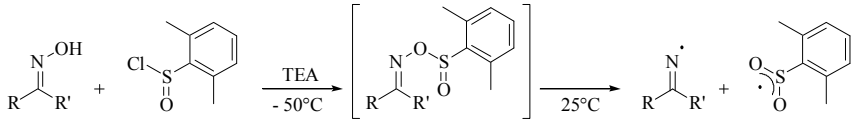


Schéma 96

La réduction des *O*-(2,4-dinitrophényl)oximes en présence d'un système réducteur basé sur divers phénolates a été mise au point par Narasaka[86].

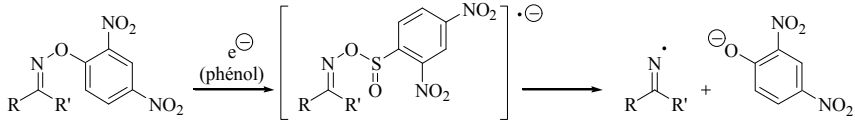


Schéma 97

Les xanthates – ou dithiocarbonates – de S. Zard ont également permis de mettre au point d'autres précurseurs faciles à synthétiser.

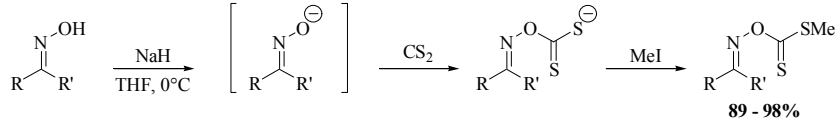


Schéma 98

[85] Lin, X. ; Stien D. ; Weinreb, S. M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 637.
[86] Uchiyama, K. ; Hayashi, Y. ; Narasaka, K. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8915.

Les radicaux iminyles sont générés par voie photochimique. L'espèce cyclisée peut être piégée par une oléfine activée ou par le bromotrichlorométhane, ce qui évite d'obtenir des composés substitués par le groupement *S*-thiocarbonyl difficile à éliminer[87].

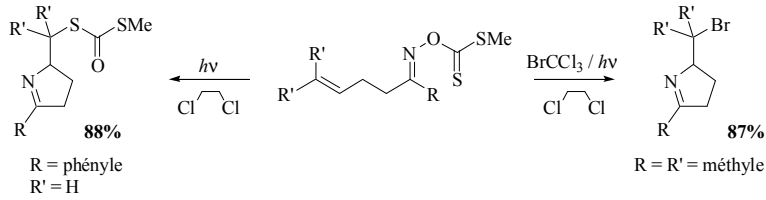


Schéma 99

2.1.3. Rupture homolytique d'une liaison N-N

Cette dernière voie trouve son origine dans les travaux de McNab qui réussit à générer un radical iminyle puis à induire une cyclisation par pyrolyse du 1,5-diphényl-1,2,5-triazapenta-2,4-diène[88]. Les conditions de la réaction, particulièrement fortes, correspondent à la plus grande force de la liaison N-N (290 kJ.mol^{-1}) par rapport aux deux cas précédents.

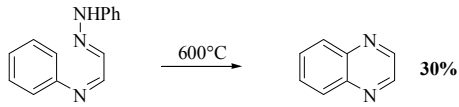
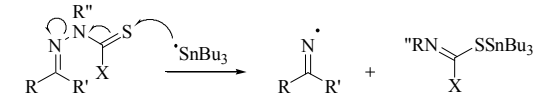


Schéma 100

Des dérivés d'hydrazones plus élaborés comme les thiocarbazones ont permis d'utiliser des conditions plus douces. L'affinité des radicaux stannylés pour le soufre a été utilisée par S. Zard pour créer le radical initial, entraînant la rupture de la liaison N-N par β-fragmentation[89].



X = méthoxy, méthylsulfanyle
R" = méthyle, phényle

Schéma 101

[87] Gagosz, F. ; Zard, S. Z. *Synlett* **1999**, 1978.
[88] McNab, H. *J. Chem . Soc., Chem. Commun.* **1980**, 422 ; McNab, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1982**, 1941.
[89] Callier-Dublanchet, A.-C. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8791.

Des travaux effectués il y a quelques années au laboratoire par C. Meyer ont permis de produire le radical iminyle à partir d'hydrazones dérivées du 1-aminobenzotriazole[90].

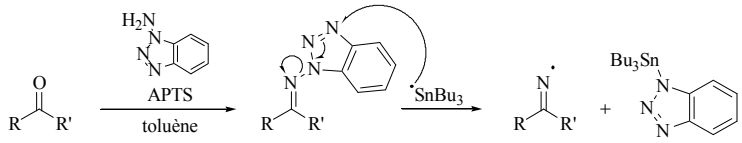


Schéma 102

Nous nous sommes appuyés sur ces travaux pour débuter notre propre étude.

2.1.4. Données cinétiques

Le bon déroulement d'une réaction radicalaire dépend étroitement des vitesses de cyclisation et de réduction des espèces radicalaires. La vitesse de réduction dépend de la concentration en espèce réductrice, tandis que l'étape de cyclisation, intramoléculaire, s'effectue à la même vitesse quelle que soit la concentration. En diluant le milieu réactionnel, on favorise donc l'apparition d'espèce cycliques.

Par conséquent, il est important de connaître les constantes de vitesse de cyclisation k_c et de réduction k_H de certaines espèces radicalaires, afin de déterminer à quelle concentration effectuer la réaction.

Une estimation de ces vitesses a été établie par Zard et Newcomb par une méthode de photolyse rapide au laser[91]. À 25°C, la constante k_c de la cyclisation 5-*exo*-*trig* des radicaux iminyles est de l'ordre de 10^6 s^{-1}, tandis que la constante k_H de la réduction par l'hydrure de tributylétain est de l'ordre de 10^3 $mol^{-1}.s^{-1}$. Si la cyclisation a lieu dix fois moins rapidement que pour des radicaux carbonés ($k_c \approx 10^7$ s^{-1}), la réduction du radical iminyle par l'hydrure de tributylétain est beaucoup plus lente ($k_H \approx 10^6$ $mol^{-1}.s^{-1}$ pour un radical carboné). La faible réactivité du radical iminyle vis-à-vis de la réduction permet donc de réaliser les réactions avec des concentrations en hydrure de tributylétain relativement élevées.

↳ Il existe donc de nombreuses méthodes différentes pour générer des radicaux iminyles dans des conditions douces. Elles ont permis de mieux connaître les propriétés de ces radicaux et offrent de nombreuses possibilités en synthèse hétérocyclique.

[90] El Kaïm, L. ; Meyer, C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1556.
[91] Le Taddic-Biadatti, M.-H. ; Callier-Dublanchet, A.-C. ; Horner, J. H. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. ; Newcomb, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 559.

Nous avons voulu étudier le comportement de substrats plus complexes. La suite de ce chapitre présente les résultats de cette étude.

2.2. Essais de cyclisation 6- et 7-*exo-trig* de radicaux iminyles

Lors de l'étude réalisée au laboratoire mentionnée au § 2.1.3 (*cf. Schéma 102 page 61*), C. Meyer a observé la cyclisation 5-*exo-trig* de radicaux iminyles générés à partir d'hydrazones dérivées du 1-aminobenzotriazole.

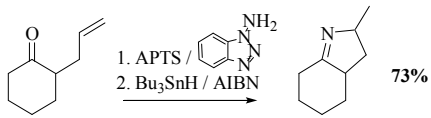


Schéma 103

Connaissant la faible valeur de la constante de vitesse k_H, il était intéressant d'étudier la formation de plus grands cycles, plus difficile à réaliser dans de nombreux cas car cinétiquement défavorisée par rapport à la réduction.

Nous avons réalisé la synthèse de deux précurseurs susceptibles de subir une cyclisation 6- ou 7-*exo-trig* après génération du radical iminyle par la méthode de C. Meyer.

2.2.1. Synthèse du 1-aminobenzotriazole

Le 1-aminobenzotriazole est obtenu facilement par diazotation de l'*o*-nitroaniline suivie d'une addition sur le malonate d'éthyle. Après réduction du groupement nitro, une deuxième diazotation permet la cyclisation par couplage avec le fragment hydrazone. Le 1-aminobenzotriazole **37** est finalement libéré par traitement acide.

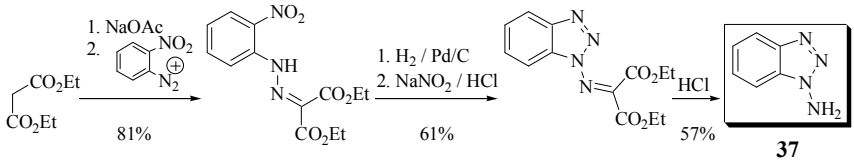
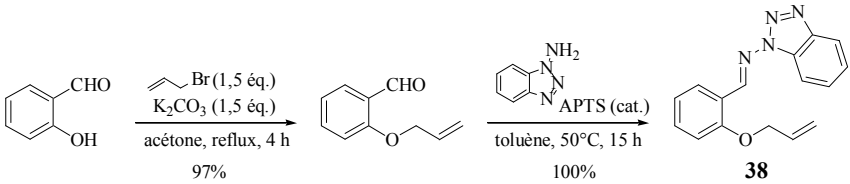


Schéma 104

2.2.2. Réactions de cyclisation de radicaux iminyles

a. Cyclisation 7-exo-trig

Un premier précurseur **38** est obtenu par allylation de l'acide salicylique suivi de la condensation avec le 1-aminobenzotriazole.



38

Schéma 105

La formation de radical iminyle pourrait subir une cyclisation 7-*exo-trig* et conduire à une 2,3-dihydro-1,4-benzoxazépine.

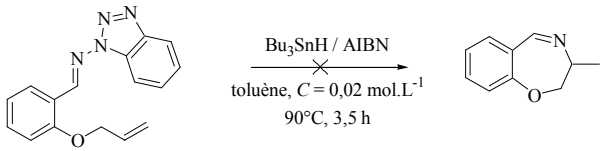
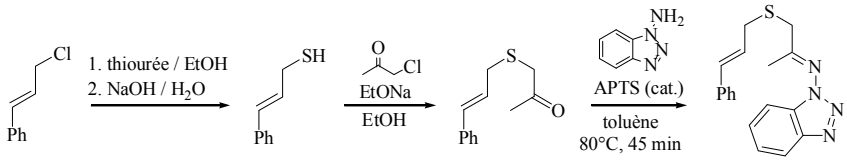


Schéma 106

Placé dans les conditions proches de celles de C. Meyer (nous avons remplacé le benzène par le toluène), l'hydrazone **38** ne réagit pas et est récupérée intacte. Le système ne permettant visiblement pas d'amorcer ou de propager efficacement la chaîne radicalaire, nous avons effectué la réaction en utilisant un autre initiateur que l'AIBN, le di-*tert*-butylperoxyde, au reflux du chlorobenzène, pour un résultat identique.

b. Cyclisation 6-exo-trig

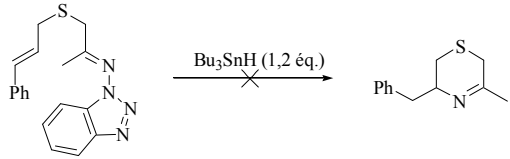
Une voie de synthèse à peine plus longue permet d'obtenir l'hydrazone **39** issue de la cinnamylsulfanylacétone.



39

Schéma 107

Nous avons testé plusieurs initiateurs sur l'hydrazone **39**. Bien que la cyclisation 6-*exo*-*trig* soit plus favorable, nous n'avons pas observé la formation de la 5,6-dihydro-2*H*-1,4-thiazine attendue.



Initiateur	**Conditions**	**Concentration**	**Rendement %**
AIBN	toluène, 90°C, 20 h	0,02 mol.L^{-1}	—
AIBN	cyclohexane, 90°C, 24 h	0,02 mol.L^{-1}	—
di-*tert*-butylperoxyde	chlorobenzène, reflux, 3 j	0,02 mol.L^{-1}	—

Tableau 11

Dans tous les cas, l'hydrazone de départ n'est pas consommée, ce qui pose la question de l'efficacité de notre système d'initiation. Nous avons donc réalisé un essai témoin sur l'hydrazone du camphre, dont C. Meyer avait observé la fragmentation dans le toluène.

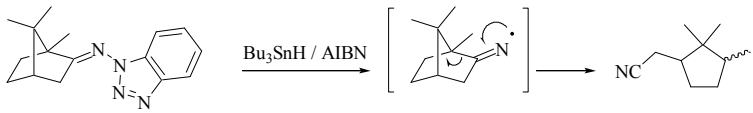


Schéma 108

Nous avons lancé trois réactions en parallèle, dans des conditions identiques : la première sur l'hydrazone **39**, la deuxième sur l'hydrazone du camphre, la troisième sur un mélange équimolaire des deux composés. Après 7 heures de chauffage dans le cyclohexane en présen-

ce d'AIBN et d'hydrure de tributylétain, l'hydrazone **39** seule est intacte, tandis que l'hydrazone du camphre seule a été intégralement consommée. Le mélange des deux hydrazones est retrouvé inchangé.

☞ *Cette expérience nous a montré que le système d'initiation n'était pas en cause dans l'échec des réactions de cyclisation tentées sur l'hydrazone **39**, mais qu'il s'agissait vraisemblablement d'un problème cinétique. Généré efficacement, le radical iminyle cycliserait trop lentement et subirait une réduction ou une recombinaison avec d'autres espèces radicalaires. Ainsi, la propagation de la réaction ne serait pas correctement assurée. Il en résulte, au bout d'un temps plus ou moins long, que la totalité de l'AIBN est détruite, ce qui met fin à la réaction, faute de source de radicaux.*

Nous avons abandonné l'étude de ces réactions de cyclisations pour nous consacrer à l'étude de la β-fragmentation de nouveaux précurseurs.

2.3. Nouvelles fragmentations de radicaux iminyles

2.3.1. Présentation de l'étude

a. Exemples connus de β-fragmentation

➢ Par l'ouverture de cycles tendus

La β-fragmentation des radicaux iminyles a été étudiée avant tout sur des systèmes tendus. La disparition de la tension de cycle favorise l'ouverture de cycles à quatre ou cinq chaînons[92].

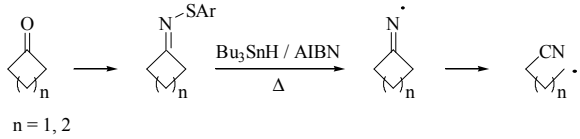


Schéma 109

La méthode de réduction par le nickel (*cf Schéma 95 page 59*) a ainsi permis d'observer l'épimérisation de la position 13 des 17-cétostéroïdes[93] par ouverture-fermeture du cycle D.

[92] Boivin, J. ; Fouquet, E. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1757.

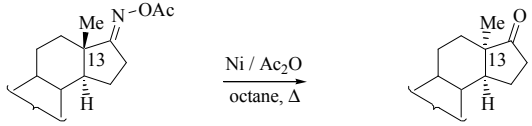


Schéma 110

Au laboratoire, C. Meyer a réalisé une cascade de fragmentations en générant le radical iminyle par la méthode du 1-aminobenzotriazole[94].

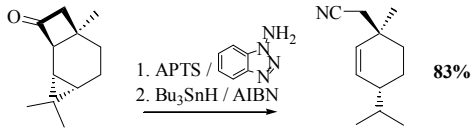


Schéma 111

➢ Par stabilisation benzylique : exemple de fragmentation-cyclisation

Un volet de notre étude de nouveaux substrats a été réalisé au laboratoire en collaboration avec Georges Assaf, étudiant en DEA. Les substrats ont été choisis pour générer des radicaux iminyles α-aromatiques, dont la β-fragmentation est facilitée par le caractère benzylique du radical qui en résulte. Après plusieurs essais infructueux sur les hydrazones du 1-aminobenzotriazole puis sur les xanthates, ses travaux ont abouti à la formation du tétrahydrothiophène **41** à partir de la méthyldithiocarbazone **40**, sous la forme d'un mélange équimolaire de deux diastéréoisomères.

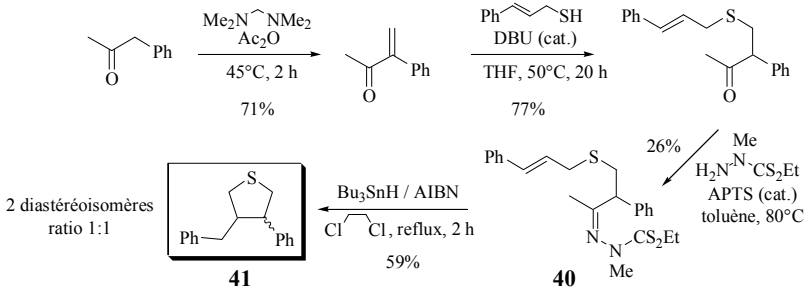


Schéma 112

[93] Boivin, J. ; Sciano, A.-M ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7849.
[94] El Kaïm, L. ; Meyer, C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1556.

b. Objectifs de l'étude

Il était intéressant d'étudier cette réaction sur des substrats plus complexes. Nous avons choisi de travailler sur des précurseurs cycliques dérivés de la cyclohexanone et de la cyclopentanone pour étudier le comportement du radical iminyle correspondant. De tels substrats sont rapidement accessibles par condensation de deux molécules de la cétone cyclique choisie, suivie de l'α-alkylation de la crotone obtenue.

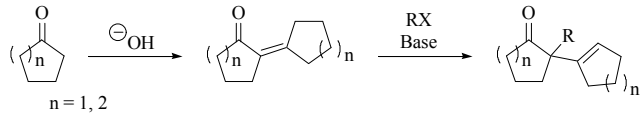


Schéma 113

La β-fragmentation du radical iminyle correspondant pourrait être favorisée par la stabilisation allylique du radical final.

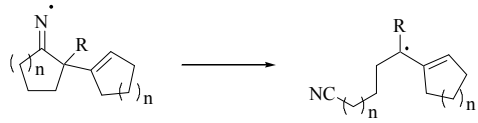


Schéma 114

Cette β-fragmentation constituerait une méthode intéressante pour la préparation de systèmes éthyléniques complexes, soit par fragmentation simple, soit par cyclisation ultérieure en choisissant judicieusement le substituant alkyle en α du carbonyle.

2.3.2. Premiers essais de fragmentation sur des dithiocarbazones

Afin de détermier si la fragmentation du radical iminyle est favorisée par rapport à sa réduction, nous avons testé la réaction sur des composés aromatiques.

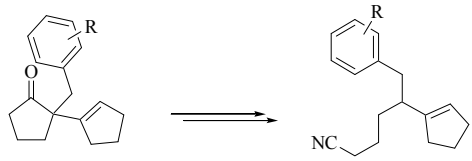


Schéma 115

Nous avons choisi de réaliser ces premiers essais sur des dithiocarbazones. Celles-ci constituent un bon moyen de former un radical iminyle par rupture homolytique de la liaison N-N.

a. Synthèse de précurseurs aromatiques

➢ Obtention de crotones α-benzylées

La condensation de deux molécules de cyclopentanone conduit à la crotone initiale **42**.

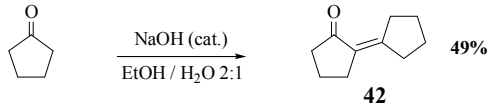


Schéma 116

L'alkylation de **42** par le bromure de *tert*-butylbenzyle fournit rapidement la cétone **43**. L'obtention de son analogue 4-méthoxybenzylé **44** à partir de produits commerciaux a nécessité une étape supplémentaire.

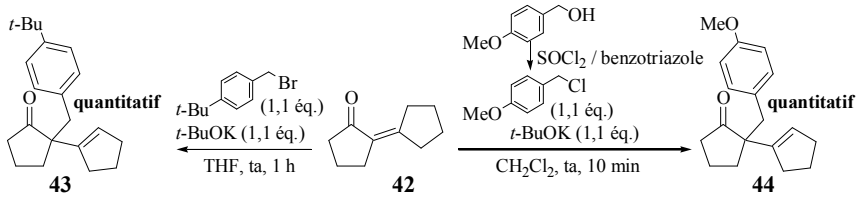


Schéma 117

➢ Synthèse de dithiocarbazones

Les dithiocarbazones s'obtiennent aisément par condensation d'un dithiocarbazide sur un composé carbonylé. Le méthyldithiocarbazide **45** est très facilement accessible, contrairement au phényldithiocarbazide **48** pour lequel il faut passer par l'hydrazone **46** et la dithiocarbazone **47**.

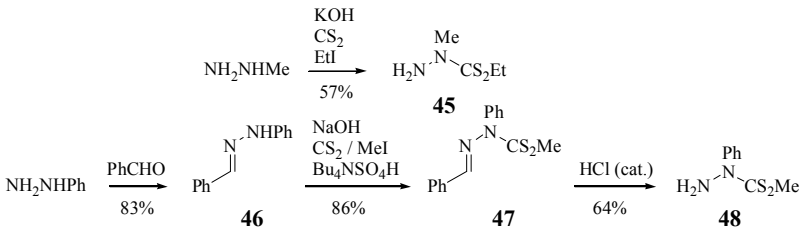
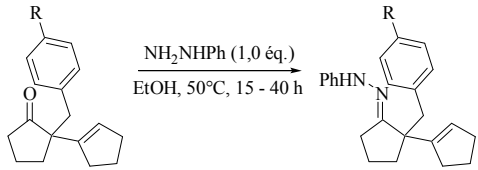


Schéma 118

Toutefois, la condensation du phényldithiocarbazide **48** sur la cétone **43** n'a donné aucun résultat. Aucune amélioration n'a été constatée en présence d'acides de Lewis (diéthyléthérate de trifluorure de bore, triméthylaluminium) ou de Brønsted (acides acétique et trifluoroacétique) dans différents solvants (toluène, 1,2-dichloroéthane, 2,2,2-trifluoroéthanol, DMSO).

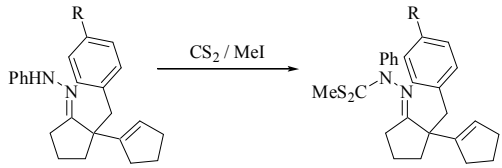
Une voie alternative consiste à condenser la phénylhydrazine sur la cétone puis à traiter l'hydrazone obtenu par le sulfure de diméthyle et un iodure d'alkyle. La condensation de la phénylhydrazine donne les hydrazones **49** et **50** avec d'excellents rendements.



49 R = *tert*-butyle : **94%**
50 R = méthoxy : **77%**

Schéma 119

Plusieurs conditions ont été testées pour la deuxième étape, dont les résultats sont regroupés dans le tableau ci-dessous.



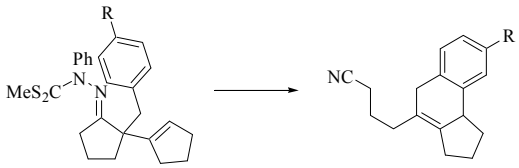
R	**Conditions**	**Rendement %**
tert-butyle	THF, 0°C, 4 h	— [a]
tert-butyle	THF, 0°C, 3 j	**51** : 38
tert-butyle	DMSO, ta, 7 h	**51** : 58
méthoxy	DMSO, ta, 19 h	**52** : 40
méthoxy	DMSO, ta, 24 h	**52** : 76

[a] L'hydrazone n'a pas été consommée, aucune réaction n'a été observée.

Tableau 12

b. Génération et fragmentation du radical iminyle

Les dithiocarbazones **51** et **52** ont été placées en présence de divers systèmes d'initiation. Le tableau suivant rapporte l'ensemble de ces essais.



R	Système d'initiation	Conditions	Concentration	Rendement %
tert-butyle	DLP	1,2-dichloroéthane, reflux, 7 h	0,06 mol.L^{-1}	— [a]
tert-butyle	Bu_3SnH/AIBN	1,2-dichloroéthane, reflux, 12 h	0,02 mol.L^{-1}	— [a]
méthoxy	DLP	1,2-dichloroéthane, reflux, 11 h	0,06 mol.L^{-1}	— [a]
méthoxy	Bu_3SnH/AIBN	1,2-dichloroéthane, reflux, 10 h	0,02 mol.L^{-1}	— [a]
méthoxy	di-*tert*-butylperoxyde	chlorobenzène, 120°C, 9 h	0,06 mol.L^{-1}	— [b]

[a] La dithiocarbazone de départ est entièrement consommée, mais la RMN du proton du brut réactionnel ne montre aucun produit identifiable ; [b] la dithiocarbazone de départ n'a pas été consommée, aucune réaction n'a été observée.

Tableau 13

L'emploi du système AIBN/hydrure de tributylétain n'ayant donné aucun résultat, nous avons utilisé des peroxydes pour éviter la réduction rapide et favoriser la cyclisation plus lente, sans davantage de succès.

➧ La fragmentation radicalaire de nos dithiocarbazones semble entraîner la formation de nombreuses espèces différentes, présentes en petite quantité et difficilement séparables.

2.3.3. Utilisation d'hydrazones dérivées du 1-aminobenzotriazole

Devant l'échec des essais effectués sur les dithiocarbazones, nous sommes revenus à la méthode utilisant des hydrazones dérivées du 1-aminobenzotriazole. Par ailleurs, nous avons constaté que l'alkylation de la crotone de départ par le bromure d'allyle fournissait un précurseur intéressant pour l'étude de la compétition entre la β-fragmentation et la cyclisation 5-*exo*-*trig* du radical iminyle.

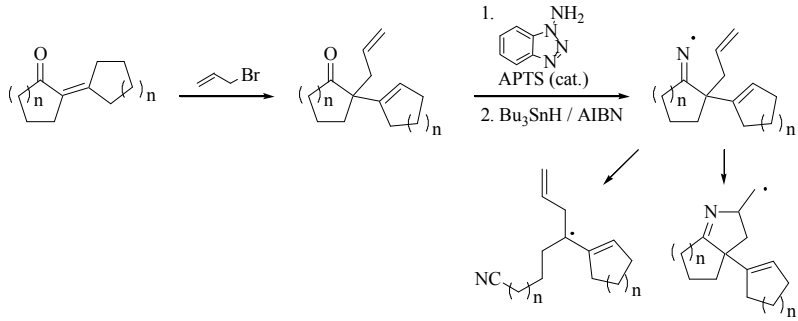
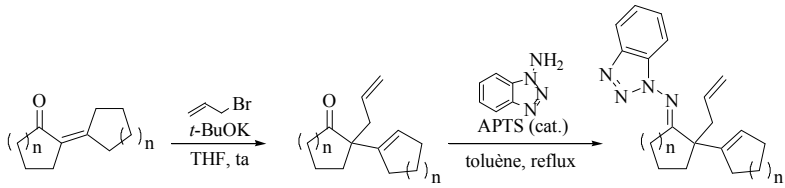


Schéma 120

Nous avons donc privilégié ce type de substrats pour notre étude.

a. Synthèse de précurseurs

La synthèse de l'hydrazone **55** et de son analogue à six chaînons **56** est réalisée en deux étapes à partir de la crotone de départ, l'allylation par le bromure d'allyle puis la condensation du 1-aminobenzotriazole.

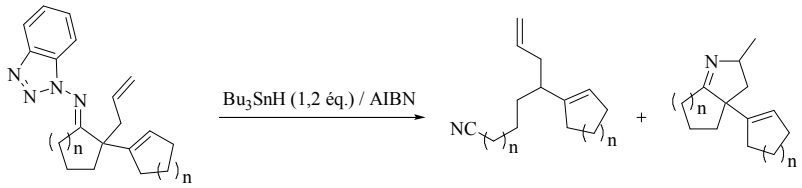


n	Allylation : rendement %	Condensation : rendement %
1	**53** : 96	**55** : 95
2	**54** : 83	**56** : 33

Tableau 14

b. Réactions radicalaires

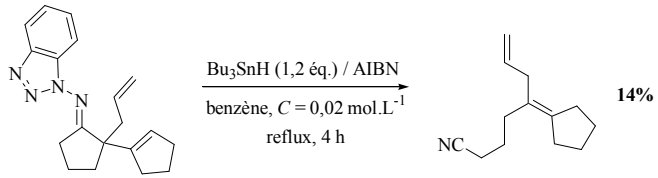
Pour étudier le comportement de nos précurseurs en présence de radicaux, nous avons utilisé dans un premier temps le toluène, sans succès. Nous avons alors changé de solvant et remplacé le toluène par le cyclohexane, puis par le 1,2-dichloroéthane, sans obtenir de meilleurs résultats.



n	Conditions	Concentration	Rendement %
1	toluène, 100°C, 40 h	0,02 mol.L^{-1}	—
1	cyclohexane, 100°C, 40 h	0,02 mol.L^{-1}	—
1	1,2-dichoroéthane, 90°C, 4 h	0,02 mol.L^{-1}	—
2	toluène, 100°C, 24 h	0,02 mol.L^{-1}	—

Tableau 15

Finalement, nous avons tenté un ultime essai selon les conditions de C. Meyer. Après quatre heures de chauffage au reflux du benzène, l'hydrazone **55** est consommée. Après purification, trois produits sont isolés : l'isomère de l'hydrazone de départ est le produit majoritaire, la cétone correspondante **53** est également détectée. Enfin le produit **57** résultant de la β-fragmentation du radical iminyle est obtenu avec un rendement de 14%.



55 **57**

Schéma 121

☞ *La β-fragmentation du radical iminyle semble l'emporter sur la cyclisation 5-exo-trig sur le fragment oléfine. La formation d'un radical allylique plus stable permettrait d'expliquer cette observation.*

↳ C'est donc en revenant aux conditions originales que nous avons observé pour la première fois la formation d'un produit issu d'un radical iminyle. Néanmoins, le faible rendement obtenu en faisant réagir le composé **55** nous a amenés à rechercher des méthodes plus efficaces pour générer le radical iminyle. Nous avons donc abandonné la voie des

hydrazones du 1-aminobenzotriazole pour nous intéresser à d'autres composés. Les composés soufrés, très utilisés par les équipes de S. Zard en réaction radicalaire, ont retenu notre attention et ont fait l'objet de la suite de notre étude.

2.3.4. Utilisation de composés soufrés

Le soufre possédant une affinité particulière pour les radicaux stannylés, nous avons cherché à générer le radical iminyle à partir de composés thiocarbonylés.

a. Xanthates

Nous avons tout d'abord porté notre intérêt sur les xanthates, dont la synthèse est rapide et facile (*cf. Schéma 98 page 59*), dans le but d'initier plus efficacement la réaction radicalaire.

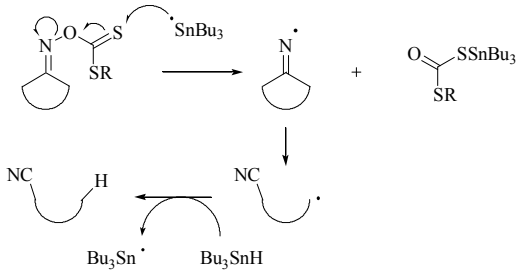
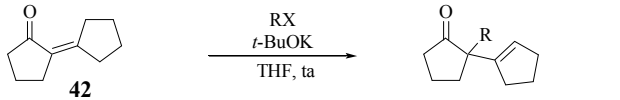


Schéma 122

➢ Synthèse de précurseurs

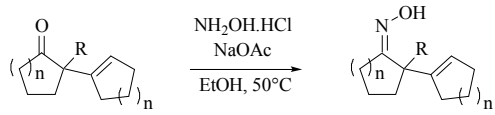
L'alkylation de la crotone **42** par le chlorure de cinnamyle et le bromure de propargyle permet d'obtenir les cétones **58** et **59**.



58 R = cinnamyle : **100%**
59 R = propargyle : **93%**

Schéma 123

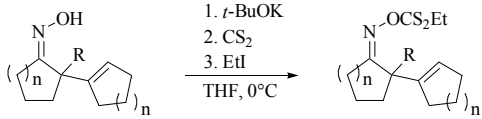
Ces deux cétones s'ajoutent aux α-allylcétones **53** et **54** synthétisées auparavant (*cf. Tableau 14 page 71*). Les oximes correspondantes sont obtenues par réaction avec l'hydroxylamine.



n	R	Rendement %
1	allyle	**60** : 100
1	cinnamyle	**61** : 97
1	propargyle	**62** : 89
2	allyle	**63** : 97

Tableau 16

Les xanthates sont alors obtenus par addition successive de disulfure de carbone et d'iodure d'éthyle en présence d'une base forte.



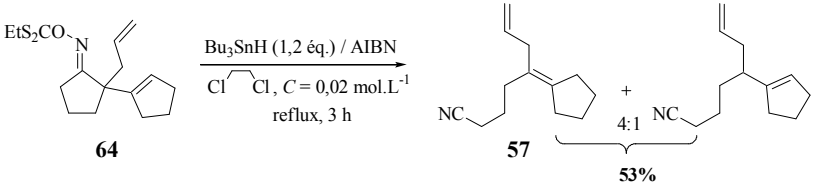
n	R	Rendement %
1	allyle	**64** : 29
1	cinnamyle	**65** : 33
1	propargyle	**66** : 15
2	allyle	**67** : 2

Tableau 17

☞ *Cette voie s'avère déjà limitée par la difficulté à obtenir les xanthates de départ : bien que la RMN du proton du brut réactionnel nous ait laissé envisager de bons résultats, le rendement après purification de la deuxième étape s'avère assez faible. Néanmoins, nous avons pu synthétiser une quantité suffisante des précurseurs **64**, **65** et **66** pour pouvoir mettre au point la réaction radicalaire.*

➢ Fragmentations radicalaires

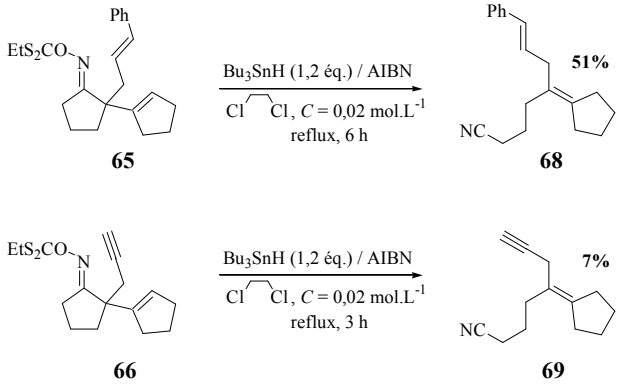
Chauffé en milieu dilué au reflux du 1,2-dichloroéthane en présence d'AIBN et d'hydrure de tributylétain, le xanthate **64** donne un mélange contenant l'oléfine exocyclique **57** et son isomère endocyclique avec un rendement global de 53%.



64 **57** **53%**

Schéma 124

Le xanthate **65**, placé dans les conditions habituelles (C = 0,02 mol.L^{-1}), donne le produit de β-fragmentation **68** avec un rendement de 51%. Le résultat est bien moins concluant avec le xanthate propargylé **66**, à partir duquel le composé **69** n'est isolé qu'avec 7% de rendement.



65 **68**

66 **69**

Schéma 125

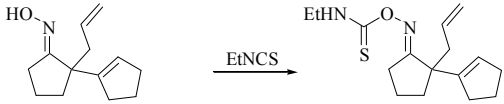
Afin d'obtenir **69** avec un meilleur rendement, une voie possible était d'initier la réaction par le système AIBN – triéthylsilane – dodécanethiol. Aucune réaction ne s'est produite dans ces conditions.

b. Autres composés

Les dithiocarbazones R_2C=N-NR'-CS_2R" et les thiocarbamates R_2C=N-O-(C=S)-NR' sont d'autres précurseurs potentiels qu'il était intéressant d'étudier.

➢ Thiocarbamates

L'addition d'un isothiocyanate d'éthyle sur l'oxime **60** pourrait conduire au thiocarbonate **70**. Les conditions imaginées sont regroupées dans le tableau suivant.



60 **70**

Quantité d'isothiocyanate	Conditions	Rendement %
1,5 éq.	DBU (cat.), toluène, 100°C, 2 h	10
1,1 éq.	HCl (cat.), toluène, 60°C, 24 h	— [a]
1,1 éq.	pyridine, 60°C, 2 j	— [b]
1,1 éq.	DMAP, dichlorométhane, 30°C, 3 j	9

[a] L'oxime de départ est consommé, mais la RMN du proton du brut réactionnel ne montre aucun produit identifiable ; [b] l'oxime de départ n'a pas été consommé, aucune réaction n'a été observée.

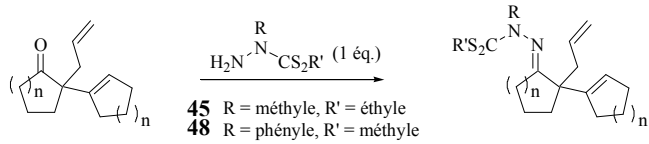
Tableau 18

↳ Au vu des faibles rendements obtenus, nous avons préféré abandonner prématurément cette voie.

➢ Dithiocarbazones

Contrairement au cas des substrats aromatiques étudiés au § 2.3.2 (*cf. page 67*), nous sommes parvenus à réaliser directement le couplage des cétones de départ avec les dithiocarbazides **45** et **48**.

Le tableau ci-dessous présente les différents précurseurs synthétisés. Il a été nécessaire de mettre au point des conditions spécifiques pour la condensation du phényldithiocarbazide **48**.



n	Dithiocarbazide	Conditions	Rendement %
1	**45**	AcOH (cat.), éthanol, reflux, 24 h	—
1	**45**	APTS (cat.), toluène, 90°C, 16 h	**71** : 71
2	**45**	APTS (cat.), toluène, 80°C, 15 h	**72** : 62
1	**48**	AcOH (cat.), toluène, 80°C, 3 j	—
1	**48**	DMSO, 120°C, 18 h	—
1	**48**	$Bi(OTf)_3$ (cat.), toluène, reflux, 18 h	—
1	**48**	$AlMe_3$, toluène, 60°C, 16 h	—
1	**48**	$BF_3.Et_2O$, THF, 60°C, 22 h	**73** : 59

Tableau 19

Nous avons ensuite placé ces précurseurs dans divers systèmes d'initiation de radicaux.

- Les méthyldithiocarbazones **71** et **72** ne réagissent pas en présence d'AIBN et d'hydrure de tributylétain. L'emploi du DLP comme initiateur dans l'isopropanol ou le butanol (C = 0,06 mol.L^{-1}) n'a pas abouti à de meilleurs résultats.
- La phényldithiocarbazone **73**, plus facile à cliver du fait de la stabilisation aromatique, donne le produit de β-fragmentation dans les conditions habituelles (hydrure de tributylétain et AIBN dans le 1,2-dichloroéthane) avec un rendement de 37%. L'usage du DLP est en revanche inefficace pour initier la réaction, même dans des solvants à point d'ébullition plus élevé comme le dioxane.

☞ *Cette voie s'avère finalement moins intéressante que celle des xanthates pour nos réactions de β-fragmentation.*

↳ Nous sommes donc parvenus à observer de nouvelles réactions de β-fragmentation permettant l'ouverture de cycles à cinq chaînons. La formation d'un radical allylique plus stable favorise cette réaction par rapport à la réaction inverse et à la cyclisation 5-*exo-trig* sur le fragment oléfine. En revanche, nous n'avons pas observé l'ouverture de cycles à six

chaînons. Nous avons poursuivi cette étude en recherchant les conditions permettant de faire suivre la β-fragmentation d'une réaction de cyclisation.

2.3.5. Vers une réaction de fragmentation-cyclisation

a. Impossibilité de la 5-exo-trig autour des radicaux allyles

La β-fragmentation de nos précurseurs conduisant à un radical allylique, il se pose la question de la cyclisation 5-*exo-trig* de ce radical sur le fragment allyle.

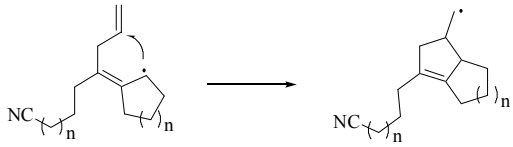


Schéma 126

Cette cyclisation est rendue en réalité très défavorable par la planéité du radical allyle. En effet, le modèle de Beckwith-Houk affirme que la cyclisation 5-*exo-trig* passe par un état de transition de type pseudo-chaise[95].

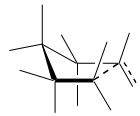


Schéma 127

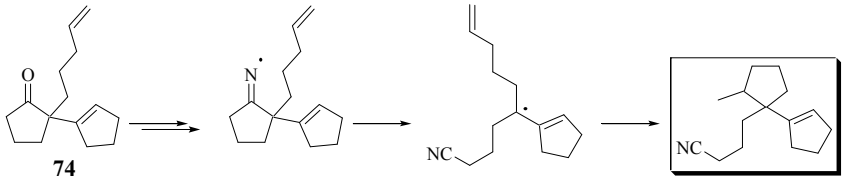
L'adoption d'une telle conformation est hautement improbable pour notre système allylique : cela exigerait une déformation du système π telle que l'état de transition s'en trouverait fortement déstabilisé. L'énergie d'activation d'une telle cyclisation est donc bien plus élevée que celle de la réduction par l'hydrure de tributylétain observée.

En revanche, une autre exploitation possible des β-fragmentations que nous avons observées est de modifier la position du fragment oléfine de façon à éviter le cas de figure précédent.

[95] Beckwith, A. L. J. ; Lawrence, T. ; Serelis, A. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 484 ; Beckwith, A. L. J. ; Schiesser, C. H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3925 ; Spellmeyer, D. C. ; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 959.

b. Fragmentation-cyclisation 5-exo-trig sur un fragment oléfine

Il était intéressant d'étudier la réaction radicalaire sur un précurseur choisi de façon à ce que le fragment radical allyle ne soit pas inclus dans le cycle formé lors de la cyclisation attendue. La cétone **74** pourrait ainsi conduire à une fragmentation-cyclisation excluant la participation de la liaison double C=C endocyclique.



74

Schéma 128

Une nouvelle fois cependant, seul le produit de fragmentation **77** a pu être isolé à partir du xanthate **76**.

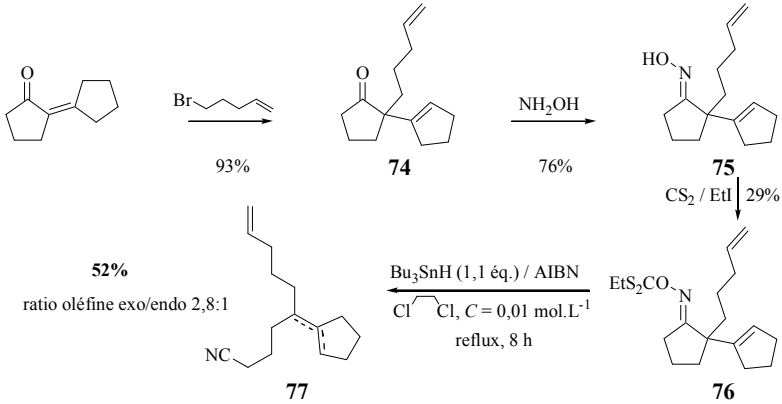


Schéma 129

☞ *La stabilité du radical allylique rend probablement la cyclisation cinétiquement défavorable. Afin de réaliser cette cyclisation, il conviendrait de diluer davantage le milieu réactionnel et d'additionner lentement l'hydrure de tributylétain afin de limiter sa concentration dans le milieu.*

Conclusion

Au cours de ces travaux, nous avons cherché à concevoir de nouvelles réactions radicalaires mettant en jeu des hydrazones. Notre étude a porté sur la mise au point de réactions de β-fragmentation initiées par la formation de radicaux iminyles.

Ces réactions se sont révélées difficilement réalisables avec les hydrazones dérivées du 1-aminobenzotriazole. Une amélioration notable a été constatée grâce à l'utilisation de xanthates, pour lesquels la β-fragmentation a pu être observée sur plusieurs substrats à cinq chaînons.

Néanmoins, la faiblesse des rendements obtenus pour la préparation des précurseurs et l'échec des essais de fragmentation-cyclisation nous ont conduits à abandonner cette voie.

Chapitre III. Synthèse sans solvant d'amidophosphonates *via* une séquence Kabachnik-Fields/Ugi[96]

Introduction

Ce troisième et dernier chapitre présente des travaux réalisés dans un tout autre domaine, celui des réactions multicomposants. Ces réactions connaissent actuellement un essor très rapide. Leur intérêt synthétique réside principalement dans la rapidité d'élaboration de structures complexes, avec une grande diversité. Elles trouvent de nombreuses applications en chimie médicinale et en agrochimie.

Plusieurs travaux réalisés au laboratoire traitent de la chimie des isonitriles. Ces composés à la réactivité très spécifique ont été largement utilisés dans des réactions multicomposants. La réaction de Ugi constitue ainsi la base d'une chimie extrêmement riche.

D'autre part, la chimie des α-aminophosphonates nourrit également la recherche pharmacologique et trouve de nombreuses applications dans la synthèse de molécules bioactives et de produits naturels.

Une présentation de ces domaines permettra de mieux cerner les enjeux de notre étude, située à la croisée de ces deux branches. La suite de ce chapitre montrera comment nous sommes parvenus, par une optimisation méthodique des conditions expérimentales, à mettre au point une séquence Kabachnik-Fields/Ugi en un seul pot.

[96] El Kaïm, L. ; Grimaud, L. ; Hadrot, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3945.

3.1. Généralités

3.1.1. La chimie des α-aminophosphonates

a. Propriétés

Les α-aminophosphonates sont considérés comme une classe importante de composés, car ils présentent plusieurs activités biologiques intéressantes. Leur structure rappelle en effet celle des α-aminoacides. Ils trouvent de nombreuses applications en tant qu'analogues de peptides[97], qu'agents antibiotiques et pharmaceutiques[98] et en tant qu'inhibiteurs enzymatiques peptidiques[99] ou non peptidiques, dérivés par exemple d'un seul acide aminé. Ainsi, une série d'acides phosphoniques dérivés de la (*S*)-(4-phényl)phénylalanine a été étudiée dans le but d'optimiser la structure d'un inhibiteur de l'endopeptidase neutre 24.11. Cette protéine de zinc membranaire est impliquée dans la dégradation d'une hormone vasodilatatrice et son inhibition pourrait ainsi prévenir l'hypertension et le risque d'infarctus[100].

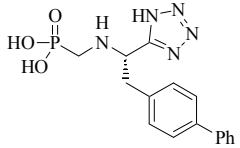


Schéma 130

Les α-aminophosphonates chiraux constituent en outre de bons catalyseurs d'aldolisation asymétrique. La co-catalyse par des bases organiques (DBU, DBN, TMG) permet d'augmenter la sélectivité *syn* jusqu'à des excès énantiomériques de 99% tout en utilisant de faibles quantités de catalyseur[101].

[97] Jacobsen, N. E. ; Bartlett, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 654 ; Kafarski, P. ; Lejczak, B. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Rel.* **1991**, *63*, 193.
[98] Atherton, F. R. ; Hassal, C. H. ; Lambert, R. W. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 29.
[99] Allen, M. C. ; Fuhrer, W. ; Tuck, B. ; Wade, R. ; Wood, J. M. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1652.
[100] De Lombaert, S. ; Blanchard, L. ; Tan, J. ; Sakane, Y. ; Berry, C. ; Ghai, R. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 145.
[101] Dinér, P. ; Amedjkouh, M. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2091.

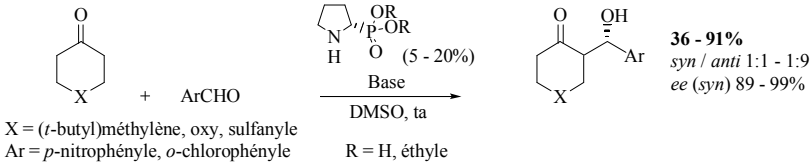


Schéma 131

b. Synthèse

La voie principale d'accès aux α-aminophosphonates est une réaction à trois composants connue sous le nom de réaction de Kabachnik-Fields. Elle met en jeu un composé carbonylé, une amine et un dialkylphosphite.

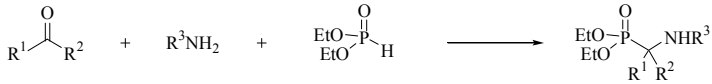


Schéma 132

Dans certains cas, la réaction est réalisée sans catalyseur[102]. Cependant, dans la plupart des cas, l'usage d'acides comme de bases[103] permet d'améliorer la réaction. De nombreux acides ont été utilisés, comme le perchlorate de lithium[104], le triflate d'aluminium (III) ou de magnésium[105], le pentachlorure de tantale[106], le trichlorure d'indium[107], le tris(dodécylsulfate) de scandium[108], le diiodure de cadmium[109], le sulfate de magnésium[110], la silice[111], l'alumine ou

[102] Chandrasekhar, S. ; Narsihmulu, C. ; Shameem Sultana, S. ; Saritha, B. ; Jaya Prakash, S. *Synlett* **2003**, 505 ; Takahashi, H. ; Yoshioka, M. ; Imai, N. ; Onimura, K. ; Kobayashi, S. *Synthesis* **1994**, 763.
[103] Fields, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1528 ; Lukszo, J. ; Tyka, R. *Synthesis* **1977**, 239.
[104] Heydari, A. ; Karimian, A. ; Ipaktschi, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6729 ; Azizi, N. ; Saidi, M. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4630.
[105] Firouzabadi, H. ; Iranpoor, N. ; Sobhani, S. *Synthesis* **2004**, 2692.
[106] Chandrasekhar, S. ; Jaya Prakash, S. ; Jagadeshwar, V. ; Narsimulu, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5561.
[107] Ranu, B. C. ; Hajra, A. ; Jana, U. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1141.
[108] Manabe, K. ; Kobayashi, S. *Chem. Commun.* **2000**, 669.
[109] Pavlov, V. Y. ; Kabachnik, M. M. ; Zobnina, E. V. ; Timofeev, V. P. ; Konstantinov, I. O. ; Kimel, B. G. ; Ponomarev, G. V. ; Beletskaya, I. P. *Synlett* **2003**, 2193.
[110] Matveeva, E. D. ; Podrugina, T. A. ; Tishkovskaya, E. V. ; Tomilova, L. G. ; Zefirov, N. S. *Synlett* **2003**, 2321.
[111] Kaboudin, B. ; Rahmani, A. *Synthesis* **2003**, 2705.

le trichlorure d'erbium[112], les triflates de lanthanide[113], le diiodure de samarium[114] ou l'acide trifluoroacétique[115].

Bien que de nombreuses suggestions aient été avancées, le mécanisme de cette réaction n'a pas été complètement élucidé[116]. Parmi les mécanismes actuellement envisagés, le plus plausible, de type Mannich, consiste en la condensation de l'amine sur le composé carbonylé suivie de l'hydrophosphorylation de l'imine intermédiaire.

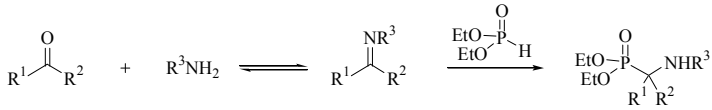


Schéma 133

Ce mécanisme offre un exemple d'une réaction plus générale, la réaction de Pudovik, qui consiste en l'addition d'un phosphite sur une liaison double C=O, C=N, voire C=C ou une liaison triple C≡C dans certains cas.

Comme pour la réaction de Mannich, il est possible d'additionner le dialkylphosphite à des imines préformées, ce qui revient à réaliser une réaction de Pudovik au sens strict. Cette réaction a elle aussi fait l'objet d'études mécanistiques[117] et peut-être catalysée par diverses bases[118] ou divers acides de Lewis comme le trichlorure d'aluminium[119], le chlorure de diméthylaluminium[120], le trifluorure de bore[121], le tétrachlorure d'étain[122] ou le tétrachlorure de zirconium[123].

---

[112] Kaboudin, B. ; Rahmani, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8211.
[113] Lee, S. ; Park, J. H. ; Kang, J. ; Lee, J. K. *Chem. Commun.* **2001**, 1698 ; Lee, S.-G. ; Lee, J. K. ; Song, C. E. ; Kim, D.-C. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 667.
[114] Xu, F. ; Luo, Y. ; Deng, M. ; Shen, Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4728.
[115] Akiyama, T. ; Sanada, M. ; Fuchibe, K. *Synlett* **2003**, 1463.
[116] Cherkasov, R. A. ; Galkin, V. I. *Russ. Chem. Rev.* **1998**, *67*, 857 ; Gancarz, R. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10627 ; Dimukhametov, M. N. ; Bayandina, E. V. ; Davydova, E. Y. ; Gubaidullin, A. T. ; Alfonsov, V. A. *Mend. Comm.* **2003**, *13*, 150.
[117] Henderson, W. M. ; Shelver, W. H. *J. Pharm. Sci.* **1969**, *58*, 106 ; Hopkins, L. V. ; Vacik, J. P. ; Shelver, W. H. *J. Pharm. Sci.* **1972**, *61*, 114 ; Oussaid, A. ; Benyaqad, F. ; Oussaid, B. ; Pradel, C. ; Garrigues, B. *Phosporous, Sulfur, Silicon* **2003**, *178*, 1183.
[118] Yager, K. M. ; Taylor, C. M. ; Smith, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9377 ; Simoni, D. ; Invidiata, F. P. ; Manferdini, M. ; Lampronti, I. ; Rondanin, R. ; Roberti, M. ; Pollini, G. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7615 ; Keplacz, A. ; Zwierzak, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1079.
[119] Manjula, A. ; Rao, V. ; Neelakantan, P. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 2963.
[120] Doye, S. *Synlett* **2004**, 1653.
[121] Schlemminger, I. ; Willecke, A. ; Maison, W. ; Koch, R. ; Lützen, A. ; Martens, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2804.
[122] Laschat, S. ; Kunz, H. *Synthesis* **1992**, 90.
[123] Yadav, J. S. ; Reddy, B. V. S. ; Raj, K. S. ; Reddy, K. B. ; Prasad, A. R. *Synthesis* **2001**, 2277.

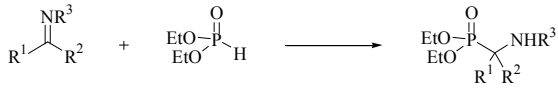


Schéma 134

Une autre modification de la réaction de Kabachnik-Fields utilise des dialkylphosphites silylés, générés *in situ*, qui jouent le rôle de nucléophile[124]. Des chlorures de phosphore et des acides phosphoreux inorganiques sont également utilisés. Il est également possible d'additionner des trialkylphosphites sur des imines[125] ou des sels d'iminium[126], selon des réactions de type Arbuzov.

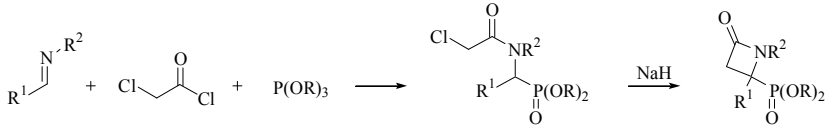


Schéma 135

3.1.2. La chimie des isonitriles

Découverts en 1868 par Gauthier et Hofmann[127], les isonitriles ont été peu étudiés durant un siècle. Leur odeur caractéristique, pénétrante et désagréable, tout comme la difficulté de les synthétiser avec à la fois de bons rendements et une pureté satisfaisante, ont considérablement ralenti leur utilisation. Ce n'est qu'au début des années 1960 que les isonitriles ont fait l'objet d'études approfondies.

a. Synthèse

La première synthèse des isonitriles à partir d'iodures d'alkyle et de cyanure d'argent a très vite été supplantée par d'autres méthodes. La plus courante, la réaction carbylamine, consiste

[124] Afarinkia, K. ; Rees, C. W. ; Cadogan, J. I. G. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7175 ; Afarinkia, K. ; Cadogan, J. I. G. ; Rees, C. W. *Synlett* **1992**, 123 ; Bongini, A. ; Camerini, R. ; Panunzio, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **1996**, *7*, 1467 ; Rassukana, Y. V. ; Onys'ko, P. ; Grechukha, G. ; Sinitsa, A. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4181.
[125] Boduszek, B. *Pol. J. Chem.* **2001**, *75*, 663 ; Boduszek, B. ; Soroka, M. *Pol. J. Chem.* **2002**, *76*, 1105 ; Teulade, M.-P. ; Savignac, P. *Synthesis* **1987**, 1037.
[126] Jahn, U. ; Andersch, J. ; Schroth, W. *Synthesis* **1997**, 573 ; Atmani, A. ; Combret, J.-C. ; Malhiac, C. ; Mulengi, J. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6045 ; Moonen, K. ; Stevens, C. V. *Synthesis* **2005**, 3603.
[127] Gauthier, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1868**, *146*, 119 ; Hofmann, A. W. ; *Liebigs Ann. Chem.* **1868**, *146*, 107.

à faire réagir une amine primaire avec le dichlorocarbène, généré *in situ* à partir du chloroforme en présence d'hydroxyde de potassium dans l'éthanol[128].

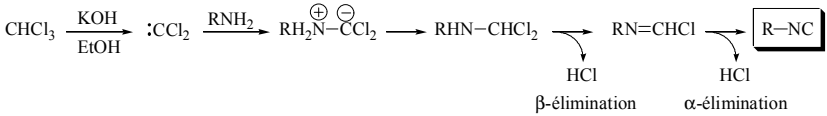


Schéma 136

Cette méthode est cependant peu reproductible et les rendements sont modestes. Une amélioration notable des rendements, jusqu'à 80%, est obtenue en réalisant la réaction en conditions de transfert de phase[129]. La réaction est très simple à mettre en œuvre et permet de préparer en une étape des quantités importantes d'isonitriles.

La deuxième méthode la plus utilisée passe par la déshydratation d'un formamide *N*-substitué et donne généralement de bons rendements[130]. Cette voie est particulièrement adaptée à la synthèse d'isonitriles fonctionnalisés.

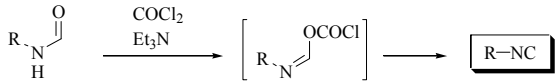


Schéma 137

Le phosgène a été utilisé avec succès sur de nombreux substrats[131]. D'autres électrophiles moins toxiques comme le trichlorure phosphonique[132] ou le réactif de Vilsmeier[133], préparé *in situ*, permettent d'obtenir de très bons rendements.

b. Propriétés

La réactivité des isonitriles est marquée par la présence d'un carbone formellement divalent. Les isonitriles peuvent être représentés par deux formes mésomères, la forme zwitterio-

[128] Weber, W. P. ; Gokel, G. W. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1637.
[129] Dehmlow, E. V. ; Dehmlow, S. S. In *Phase Transfert Catalysis* ; Weinheim ; 3rd ed. ; VCH ; 1993 ; Gokel, G. W. ; Widera, R. P. ; Weber, W. P. *Org. Synth.* **1976**, *55*, 96.
[130] Ugi, I. ; Fetzer, U. ; Eholzer, U. ; Knupfer, H. ; Offermann, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 472.
[131] Ugi, I. ; Betz, W. ; Fetzer, V. Offermann, K. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2814.
[132] Lautenschläger, F. ; Wright, G. F. *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 863.
[133] Walborsky, H. M. ; Niznik, G. E. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 187 ; Niznik, G. E. ; Morrison III, W. H., Walborsky, H. M. In *Organic Syntheses* ; 1971, Vol. 51, p. 31.

nique permettant d'expliquer les propriétés nucléophiles observées chez la plupart de ces composés.

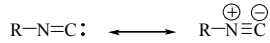


Schéma 138

Nous reviendrons sur la réactivité nucléophile des isonitriles, la plus riche et en plein essor, à la fin de cette présentation. Nous allons nous intéresser auparavant aux autres propriétés de ces composés.

- Réactions radicalaires

Les isonitriles piègent facilement les radicaux pour former des nitriles. Le radical alkyle ainsi libéré permet la propagation de la réaction. Stork a exploité cette propriété dans la synthèse stéréosélective de nitriles fonctionnalisés[134]. Le système tétraborohydrure de sodium/ chlorure de tributylétain permet de générer de faibles quantités d'hydrure de tributylétain dans le milieu réactionnel, ce qui permet d'éviter la réduction du radical alkyle intermédiaire avant le piégeage par l'isonitrile.

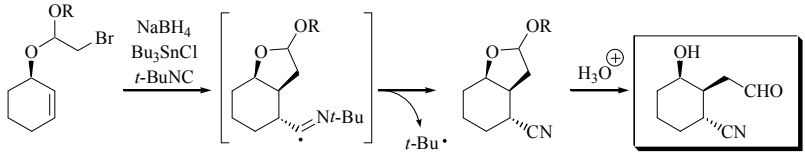


Schéma 139

La dissociation en un nitrile et un radical alkyle n'est pas toujours observée. Par exemple, l'addition d'un radical sulfanyle sur un isonitrile γ,δ-insaturé conduit à la formation d'une 2-alkylsulfanylpyrroline[135].

[134] Stork, G. ; Sher, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 303.
[135] Bachi, M. D. ; Balanov, A. ; Bar-Ner, N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7752.

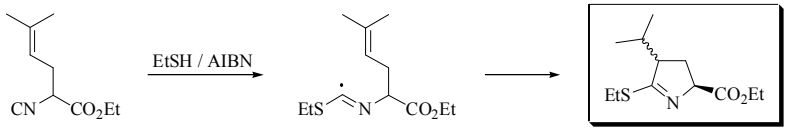


Schéma 140

➢ Réactivité électrophile

La possibilité de former des métalloimines par addition d'organométalliques sur un isonitrile a été découverte à la fin des années 70. Le couplage de ces composés avec des électrophiles permet d'obtenir une grande variété d'aldéhydes et de cétones[136].

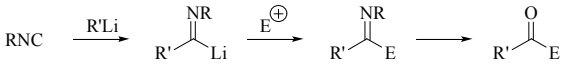


Schéma 141

Dans une variante intramoléculaire, l'action du LDA sur un (2-alkylphényl)isonitrile conduit à la formation d'un 3-alkylindole.

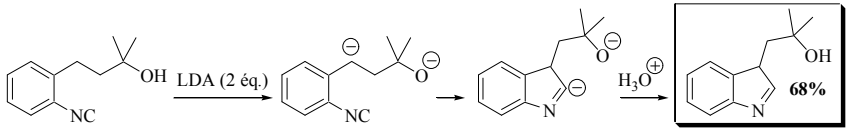


Schéma 142

➢ Cycloadditions

Les isonitriles sont souvent de bons partenaires dans les réactions de cyclisation[137]. La réaction avec une molécule dipolaire est vraisemblablement non concertée : l'isonitrile, nucléophile, réagit d'abord avec le centre électrophile du dipôle. Le fragment nucléophile réagit ensuite sur le nitrilium ainsi formé.

[136] Periasamy, M. P. ; Walborsky, H. M. *Org. Prep. Proced. Int.* **1979**, *11*, 295.
[137] *Isonitrile Chemistry* ; Ed. I. Ugi ; Academic Press : New York, 1971.

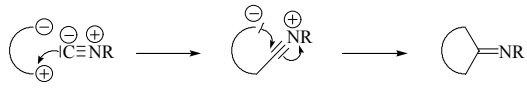
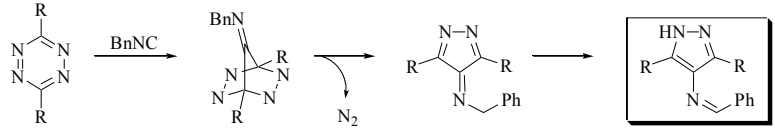


Schéma 143

Les isonitriles sont ainsi utilisés dans de nombreuses synthèses d'hétérocycles de cinq à sept chaînons. La catalyse acide est parfois utilisée.

Divers hétérodiènes ont été étudiés. Ils réagissent avec les isonitriles selon des cycloadditions [4+1] pour former des cycles et des hétérocycles à cinq chaînons. Seitz rapporte plusieurs exemples d'addition sur les 1,2,4,5-tétrazines[138]. La cycloaddition est suivie d'extrusion d'azote puis d'une prototropie pour donner une (1*H*)-pyrazol-4-ylimine.



R = méthoxycarbonyle, trifluorométhyle, phényle, méthylsulfanyle

Schéma 144

Les isonitriles s'additionnent également sur les vinylisocyanates pour former des 3-imino-pyrrolidin-2-ones[139].

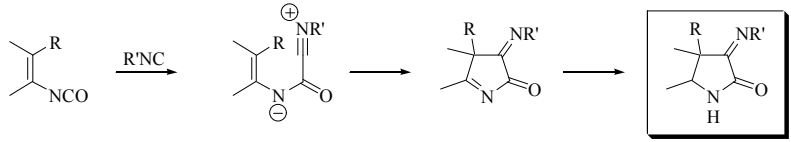


Schéma 145

Par voie thermique, les 2-diazo-1,3-dicétones donnent les acylcétènes qui peuvent être piégés par les isonitriles[140] pour donner des 2-iminofuran-2(1*H*)-ones.

[138] Imming, P. ; Mohr, R. ; Muller, E. ; Overhen, W. ; Seitz, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 284 ; Seitz, G. ; Dietrich, S. ; Dhar, R. ; Massa, W. ; Baum, G. *Arch. Pharm.* (Weinheim, Ger.) **1986**, *319*, 798 ; Yang, X. ; John, R. ; Seitz, G. *Arch. Pharm.* (Weinheim, Ger.) **1991**, *324*, 923.
[139] Rigby, J. H. ; Qabar, M. ; Ahmed, G. ; Hugues,R. C. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10219.
[140] Capuano, L. ; Tammer, T. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 456.

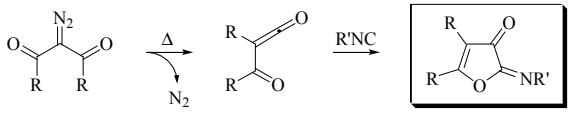


Schéma 146

Les imidazol-4-imines sont également accessibles *via* une addition [4+1] d'isonitriles sur les 1,3-diazadiènes[141].

Plusieurs études réalisées récemment au laboratoire ont permis d'accéder successivement aux 5-aminoisoxazoles[142] et aux 5-aminopyrazoles[143], respectivement à partir des nitrosoalcènes et des azoalcènes, générés *in situ* à partir d'oximes et d'hydrazones α-halogénées.

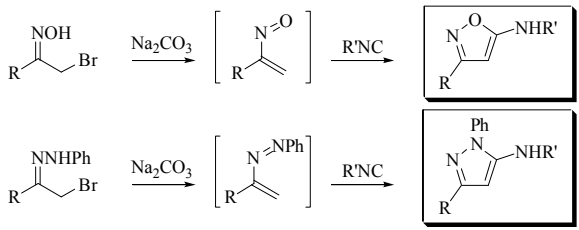


Schéma 147

Enfin, l'étude de la réaction de Mannich des hydrazones (*cf. Chapitre I*) a permis d'étendre cette dernière réaction à la formation de 5-aminopyrazoles 4-substitués[144].

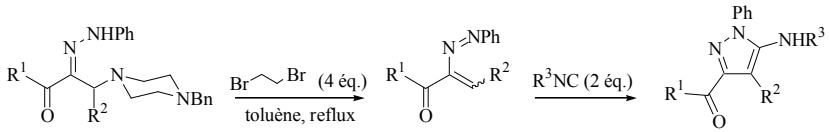


Schéma 148

[141] Morel, G. ; Marchand, E. ; Foucaud, A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1185.
[142] Buron, C. ; El Kaïm, L. ; Uslu, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8027.
[143] Atlan, V. ; El Kaïm, L. ; Buron, C. *Synlett* **2000**, 489.
[144] Atlan, V. ; Bienaymé, H. ; El Kaïm, L. ; Majee, A. *Chem. Commun.* **2000**, 1585.

➢ Réactivité nucléophile

L'addition des isonitriles sur les chlorures d'acyle a été observée dès 1894 par Nef[145], puis étudiée plus récemment par Ugi[146]. D'autres dérivés d'acides comme les anhydrides ont été étudiés. Des travaux menés récemment au laboratoire ont montré que la réaction des isonitriles avec l'anhydride trifluoroacétique aboutissait, après hydrolyse, à des trifluoropyruvamides[147]. La même réaction a été observée avec l'anhydride trichloroacétique[148].

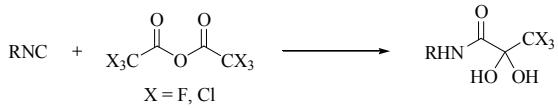


Schéma 149

Néanmoins, les propriétés nucléophiles des isonitriles ont été exploitées avant tout dans des réactions multicomposants, dont l'exposé qui suit achève cette présentation initiale.

➢ Réactions multicomposants

Les processus réactionnels mettant en jeu au moins trois molécules sont appelés réactions multicomposants[149]. Leur succès réside dans la simplicité de leur mise en œuvre et dans la possibilité d'obtenir en une étape des structures parfois très complexes à partir de réactifs simples, souvent commerciaux et disponibles en grande quantité. Les méthodes de criblage récemment développées ainsi que les progrès de la synthèse automatisée ont accéléré le développement de ces réactions.

L'utilisation des réactions multicomposants jalonne toute l'histoire de la chimie moderne, depuis la synthèse de Hantzch (*cf. Schéma 75 page 44*) et la réaction de Mannich (*cf. Schéma 16 page 10*) jusqu'à la réaction de Kabachnik-Fields (*cf. Schéma 132 page 83*), en passant par les réactions de Biginelli, de Bucherer-Bergs et de Gewald.

[145] Nef, J. U. *Justus Liebgs Ann. Chem.* **1894**, *280*, 291.
[146] Ugi, I. ; Fetzer, U. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 1116.
[147] Colin, T. ; El Kaïm, L. ; Gaultier, L. ; Grimaud, L. ; Gatay, L. ; Michaut, V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5611.
[148] El Kaïm, L. ; Gaultier, L. ; Grimaud, L. ; Vieu, E. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8047.
[149] Une définition plus rigoureuse insiste sur le caractère convergent de ces réactions : la totalité ou presque des atomes mis en jeu doivent contribuer à la formation du produit final (Dömling, A. ; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168).

Les réactions multicomposants d'isonitriles[150] occupent un place à part du fait de la réactivité exceptionnelle des isonitriles : en effet, mis à part les carbènes et le monoxyde de carbone, il n'existe pas d'autres groupes fonctionnels possédant un atome à la fois nucléophile et électrophile, et donc capables de conduire à des adduits α. Le champ d'application de ces réactions est actuellement en pleine expansion.

- Réaction de Passerini

Découverte en 1921[151], la réaction de Passerini implique un aldéhyde ou une cétone, un isonitrile et un acide carboxylique. La réaction se produit rapidement dans les solvants aprotiques, à température ambiante et à des concentrations élevées. D'après les études mécanistiques, la formation de liaisons hydrogène semble jouer un rôle crucial dans l'obtention de l'état de transition cyclique.

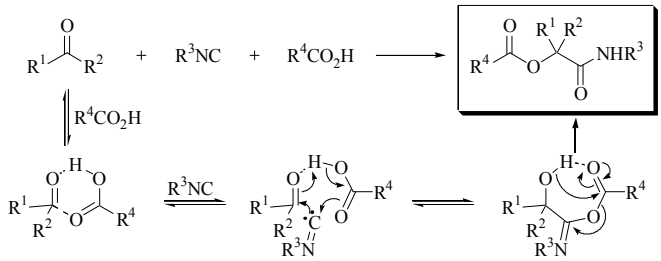


Schéma 150

Le motif α-acyloxycarboxamide ainsi formé est fréquemment rencontré dans les produits naturels et dans les peptides d'intérêt pharmacologique.

Plusieurs variantes permettent de synthétiser des hétérocycles de tailles diverses. Dès 1923, Passerini utilise l'acide 2-acétylbenzoïque pour former des γ-lactones[152].

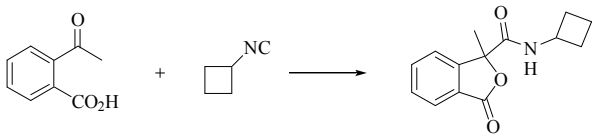


Schéma 151

[150] Voir la revue récente : Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17.
[151] Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126.
[152] Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1923**, *53*, 331.

L'utilisation d'α-chlorocétones permet d'obtenir des β-lactames substitués par S_N2 intramoléculaire[153].

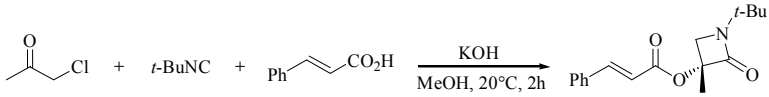


Schéma 152

Marcaccini a mis au point une élégante synthèse d'oxazoles trisubstitués dans des conditions douces, avec une grande variabilité pour les trois substituants[154].

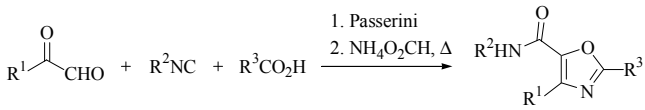


Schéma 153

En l'absence d'acide carboxylique, les cycles aromatiques enrichis peuvent subir une S_EAr intramoléculaire. L'emploi d'acides de Lewis permet ainsi de former des composés polycycliques dans des conditions très douces, comme les pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines 4-substituées connues pour leurs propriétés biologiques[155].

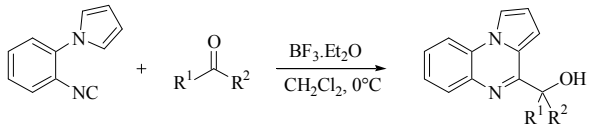


Schéma 154

Des variantes asymétriques de la réaction de Passerini ont été mises au point pour contrôler la stéréochimie du centre asymétrique nouvellement créé, mais aucune d'entre elles n'a pu être généralisée, étant donné le très grand nombre de substrats et de conditions existantes. Des auxiliaires ou des catalyseurs chiraux permettent néanmoins d'obtenir de bons résultats, comme l'ont montré successivement Denmark[156] avec des ligands binaphtyle bidentates, Döm-

[153] Sebti, S. ; Foucand, A. *Synthesis* **1983**, 546.
[154] Bossio, R. ; Marcaccini, S. ; Pepino, R. ; Torroba, T. *Liebigs, Ann. Chem.* **1991**, 1107.
[155] Kobayashi, K. ; Matoba, T. ; Susumu, I. ; Takashi, M. ; Morikawa, H., Konishi, H. *Chem. Lett.* **1998**, 551.
[156] Denmark, S. E. ; Fan, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7825.

ling[157] avec d'autres ligands chiraux et plus récemment Schreiber qui catalyse la réaction par un complexe chiral du cuivre (II) de type pybox[158].

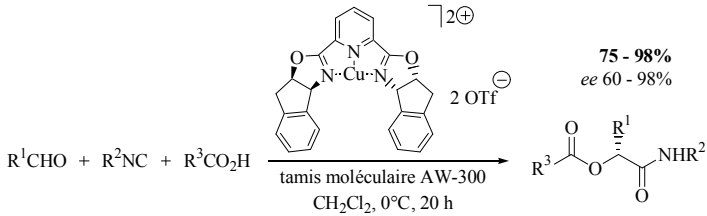


Schéma 155

La réaction de Passerini est souvent suivie d'une deuxième réaction, effectuée dans le même pot. Citons par exemple les travaux de Dömling sur une séquence Passerini/Wittig mise au point sur des arylglyoxals et des acides phosphonoacétiques et offrant un accès rapide aux buténolides, des composés à l'intérêt considérable en synthèse de produits naturels ou de molécules bioactives[159].

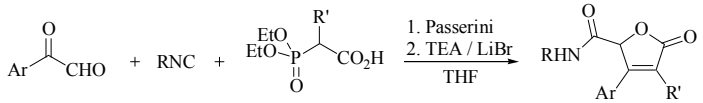


Schéma 156

- Réaction de Ugi

La découverte de la réaction de Ugi en 1959 marque véritablement le début du développement des isonitriles en synthèse. Il s'agit d'une réaction à quatre composants extrêmement performante permettant l'accès en une étape à des α-acylaminoamides. La structure peptidique de ces composés leur confère de nombreuses applications potentielles dans l'industrie pharmaceutique. La réaction de Ugi est par conséquent une méthode d'importance primordiale pour la génération de librairies de composés.

Le réaction de Ugi implique un aldéhyde ou une cétone, une amine primaire, un isonitrile et un nucléophile, un acide carboxylique dans le cas classique. La formation préalable d'un iminium avant l'attaque de l'isonitrile la distingue de la réaction de Passerini. La dernière éta-

[157] Kusebauch, U. ; Beck, B. ; Messer, K. ; Herdtweck, E. ; Dömling, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4021.
[158] Andreana, P. R. ; Liu, C. C. ; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4231.
[159] Beck, B. ; Magnin-Lachaux, M. ; Herdtweck, E. ; Dömling, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 39.

pe est un réarrangement de Mumm irréversible, ce qui déplace l'ensemble des équilibres vers le produit final.

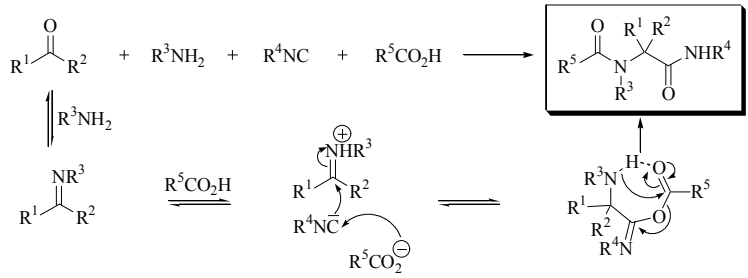


Schéma 157

Plusieurs variantes à trois composants permettent la synthèse rapide de pipérazin-2,3-diones, de lactames et de dérivés de l'acide aminodiacétique[160].

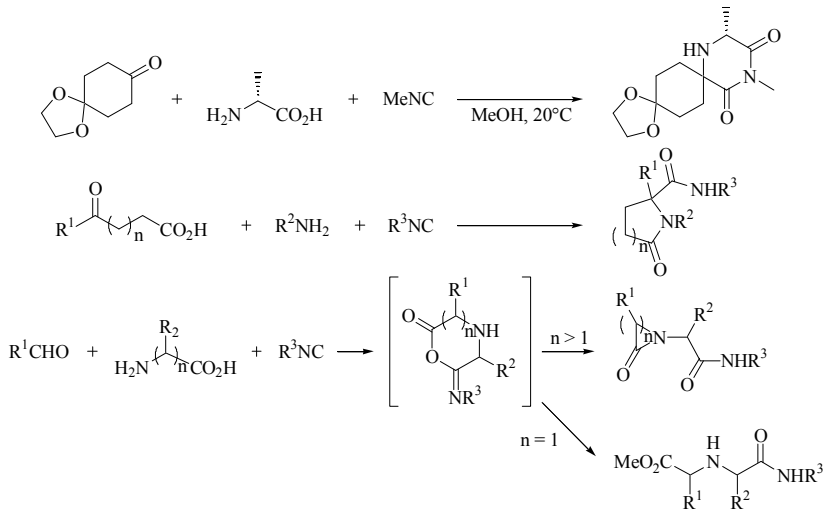


Schéma 158

[160] Ugi, I ; Horl, W. ; Hanush-Kompa, C. ; Schmid, T. ; Herdtweck, E. *Heterocycles* **1998**, *47*, 965 ; Hanush-Kompa, C. ; Ugi, I. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2725 ; Harriman, G. C. B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5591.

La réaction de Ugi est une voie d'accès facile à une grande variété d'autres hétérocycles. L'utilisation d'isonitriloacétamides avec des aldéhydes et des amines primaires ou secondaires conduit à la formation d'oxazoles[161].

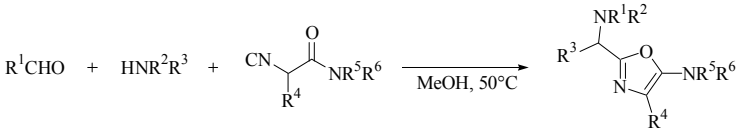


Schéma 159

Les produits formés sont des 2-azadiènes riches en électrons qui réagissent facilement avec des diénophiles pauvres dans des réactions de Diels-Alder[162]. Cette réactivité a été exploitée dans des réactions tandem Ugi/Diels-Alder parfois très complexes[163].

La réaction de Gröbke est une autre variante intéressante de la réaction de Ugi. Elle met en jeu des amidines cycliques et conduit à des composés polycycliques condensés dérivés de l'imidazole[164].

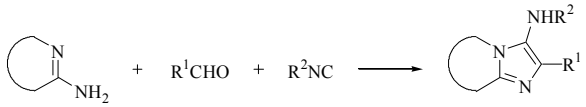


Schéma 160

La réaction est catalysée par les acides de Lewis ou de Brønsted. Plusieurs conditions ont été mises au point, notamment par irradiation aux micro-ondes[165] et sur support solide[166].

Menée avec les 3,3-diméthylamino-1-isocyanoacrylates, la réaction de Ugi conduit à une grande variété d'imidazoles, de thiazoles, de cétopipérazines et de tétrazolopipérazines par addition de Michaël intramoléculaire[167].

[161] Sun, X. ; Janvier, P. ; Zhao, G. ; Bienaymé, H. ; Zhu, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 877.
[162] Falorni, M. ; Giacomelli, G. ; Porcheddu, A. ; Dettori, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3217.
[163] Janvier, P. ; Sun, X. ; Bienaymé, H. ; Zhu, J. *Org. Lett.* **2002**, *124*, 2560.
[164] Gröbke, K. ; Weber, L. ; Mehlin, F. *Synlett* **1998**, 661.
[165] Ireland, S. M. ; Tye, H. ; Whittaker, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4369 ; Varma, R. S. ; Kumar, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7665.
[166] Chen, J. J. ; Golebiowski, A. ; McClenaghan, J. ; Klopfenstein, S. R. ; West, L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2269
[167] Dömling, A. ; Illgen, K. *Synthesis*, **2005**, 662

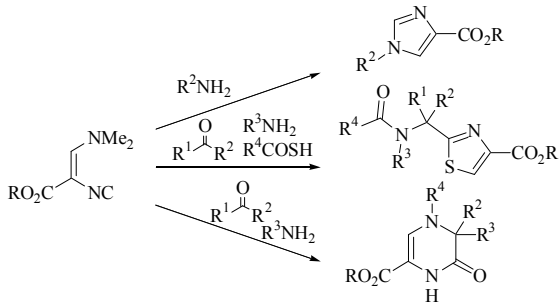


Schéma 161

La réaction de Ugi existe également en version asymétrique. De façon générale, les amines chirales permettent d'obtenir de bons excès diastéréoisomériques, tandis que les autres réactifs donnent peu ou pas d'induction asymétrique. En particulier, les 1-phényléthylamines[168], les α-ferrocényléthylamines[169] et les glycosylamines[170] présentent plusieurs avantages : elles donnent à la fois de bons rendements et de bons excès diastéréoisomériques, sont compatibles universellement avec tous les autres réactifs et sont faciles à éliminer par clivage en fin de synthèse.

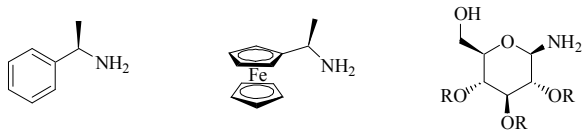


Schéma 162

Les possibilités de faire suivre ou précéder la réaction de Ugi par une autre réaction dans le même pot sont extrêmement nombreuses et variées. Des séquences Ugi/Wittig[171], Asinger/Ugi[172], Ugi/cyclocondensation[173], Ugi/cycloaddition[174], Ugi/Heck[175], Ugi/RCM[176], Ugi/S_N[177], Ugi/S_NAr[178], Ugi/Petasis[179], Passerini/Ugi et même Ugi/Ugi[180] ont été récemment mises au point.

[168] Ugi, I. ; Kaufhold, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, *709*, 11.
[169] Marquading, D. ; Hoffman, P. ; Heitzer, H. ; Ugi, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1969.
[170] Kunz, H. ; Sager, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 557.
[171] Beck, B. ; Magnin-Lachaux, M. ; Herdtweck, E. ; Dömling, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2875 ; Beck, B. ; Picard, A. ; Herdtweck, E. ; Dömling, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 39.
[172] Schlemminger, I ; Janknecht, H.-H. ; Maison, W. ; Saak, W. ; Martens, J *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7289.
[173] Ugi/Knœvenhagel : Marcaccini, S. ; Pepino, R. ; Pozo, M. C. ; Basurto, S. ; Garcia-Valverde, M. ; Torroba, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3999 ; autres condensations : Cheng, J.-F. ; Chen, M. ; Arrhenius, T. ; Nadzan, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6293 ; Faggi, C. ; Garcia-Valverde, M. ; Marcaccini, S. ; Pepino, R. ; Pozo, M. C.

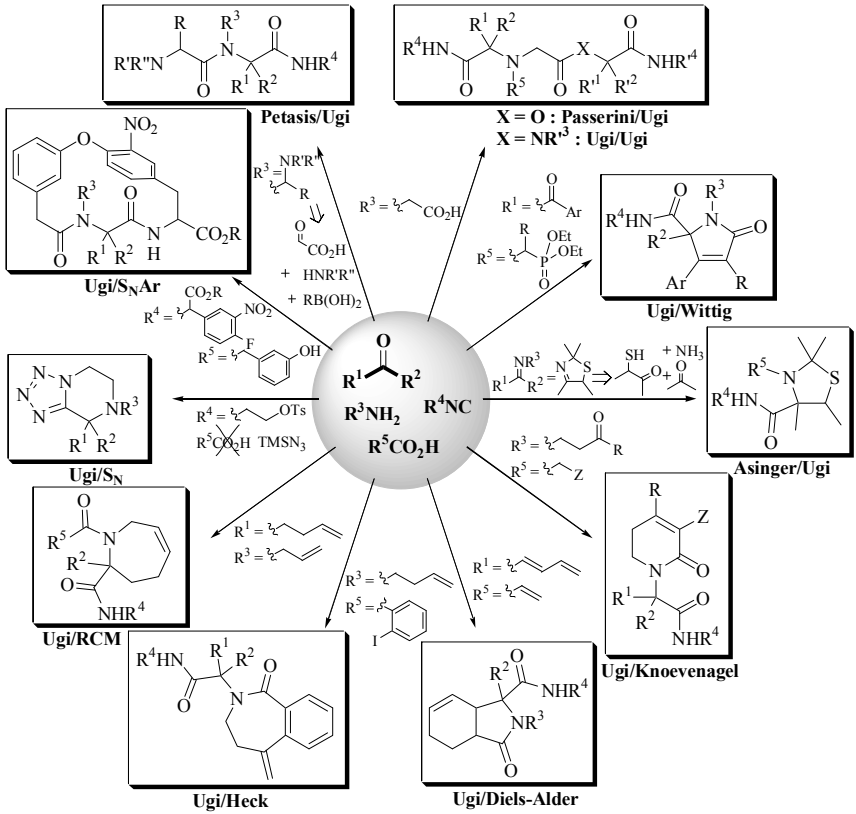


Schéma 163

Synthesis **2003**, 1553 ; Marco, C. F. ; Marcaccini, S. ; Pepino, R. ; Polo, C. ; Torroba, T. *Synthesis* **2003**, 691 ; Marcaccini, S. ; Pepino, R. ; Polo, C. ; Pozo, M. C. *Synthesis* **2001**, 85.

[174] Ugi/Diels-Alder : Paulvannan, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1207 ; Wright, D. L. ; Robotham, C. V. ; Aboud, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 943 ; Sello, J. K. ; Andreana, P. R. ; Lee. D. ; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4125 ; Oikawa, M. ; Ikoma, M. ; Saski, M. *Tetrahedron lett.* **2005**, *46*, 415 ; [2+3] : Akritopoulou-Zanze, I. ; Gracias, V. ; Moore, J. D. ; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8439 ; Bon, R. S. ; Hong, C. ; Bouma, M. J. ; Schmitz, R. F. ; De Kanter, F. J. J. ; Lutz, M. ; Spek, A. L. ; Orru, R. V. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3759 ; [2+2+1] : Yoshida, H. ; Fukushima, H. ; Ohshita, J. ; Kunai, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8659.

[175] Gracia, V. ; Moore, J. D. ; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 773 ; Xiang, Z. ; Luo, T. ; Lu, K. ; Cui, J. ; Shi, X. ; Fathi, R. ; Chen, J. ; Yang, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3155.

[176] Krelaus, R. ; Westermann, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5987 ; Banfi, L. ; Basso, A. ; Guanti, G. ; Riva, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7655 ; Beck, B. ; Larbig, G. ; Mejat, B. ; Magnin-Lachaux, M. ; Picard, A. ; Hardtweck, E. ; Dömling, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1047.

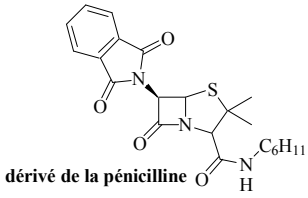
[177] Umkehrer, M. ; Kold, J. ; Burdack, C. ; Ross, G ; Hiller, W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6421.

[178] Cristau, P. ; Vors, J.-P. ; Zhu, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4079 ; Cristau, P. ; Vors, J.-P. ; Zhu, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7859 ; Cristau, P. ; Vors, J.-P. ; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5575.

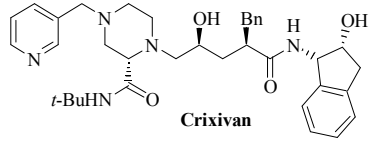
[179] Naskar, D. ; Roy, A. ; Seibel, W. L. ; West, L. ; Portlock, D. E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6297.

[180] Dömling, A. ; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 563 ; Constabel, F. ; Ugi, I. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5785 ; Ugi, I. ; Ebert, B. ; Hörl, W. *Chemosphere* **2001**, *43*, 75.

Parmi les applications de ces méthodes, citons une voie de synthèse très élégante de dérivés de la pénicilline[181] ainsi que la synthèse du Crixivan, un inhibiteur de protéase du HIV[182].



dérivé de la pénicilline



Crixivan

Schéma 164

L'acide carboxylique peut être remplacé par d'autres acides comme l'acide de Meldrum[183], l'acide azothydrique ou les thioacides[184]. Des travaux récents menés au laboratoire ont abouti à une nouvelle variante utilisant les *o*- et *p*-nitrophénols[185]. Le réarrangement de Mumm final est remplacé par un réarrangement de type Smiles.

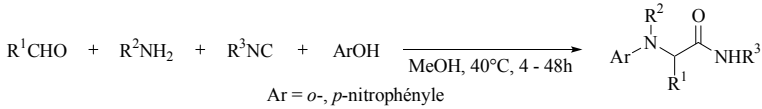


Schéma 165

Enfin, il est également possible d'utiliser des amines secondaires. L'attaque nucléophile de l'amine tertiaire formée sur le fragment acyle, réversible, est supplantée par l'attaque d'un ion hydroxyde ou d'autres nucléophiles comme les amines (*cf Schéma 159 page 96*), les amides[186] ou les alcools[187], souvent par voie intramoléculaire.

[181] Ugi, I. ; Wishofer, E. *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 136.
[182] Rossen, K. ; Pye, P. J. ; Di Michele, L. M. ; Volante, K. ; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6823.
[183] Shaabani, A. ; Teimouri, M. B. ; Bijanzadeh, H. R. *J. Chem. Res. Synop.* **2002**, 381 ; Shaabani, A. Teimouri, M. B. *J. Chem. Res. Synop.* **2002**, 433.
[184] Kazmaier, U. ; Ackermann, S. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3184.
[185] El Kaïm, L. ; Grimaud, L. ; Oble, J. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 8175.
[186] Bonne, D. ; Dekhane, M. ; Zhu, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4771.
[187] Kim, Y. B. ; Choi, E. H. ; Keum, G. ; Kang, S. B. ; Lee, D. H. ; Koh, H. Y. ; Kim, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4149.

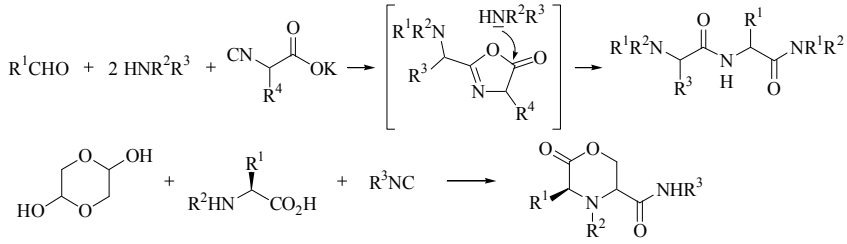


Schéma 166

Très récemment, Giovenzana et Tron ont réalisé une réaction de Ugi sur des diamines secondaires comme la pipérazine. La formation initiale de l'imine a lieu sur l'un des deux groupements amine. Le réarrangement de Mumm final implique alors l'amine secondaire restée libre. Ainsi, deux amines secondaires peuvent mimer le rôle de l'amine primaire dans la réaction classique[188].

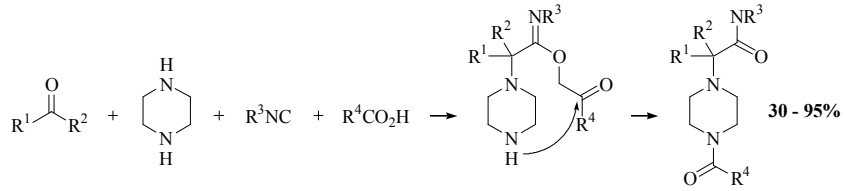


Schéma 167

- Autres réactions multicomposants

Les alcynes sont également de bons partenaires des isonitriles dans des réactions multicomposants. La réaction des isonitriles avec le DMAD a été largement développée. En effet, l'intermédiaire zwittérionique formé peut être piégé par une grande variété de dipolarophiles et ainsi générer de nombreux systèmes hétérocycliques comme les 2-aminofuranes[189] et les 2-aminopyrroles[190].

[188] Giovenzana, G. B. ; Tron, G. C. ; Di Paola, S. ; Menegotto, I. G. ; Pirali, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *118*, 1117.
[189] Nair, V. ; Vinod, A. U. *Chem. Commun.* **2000**, 2019 ; Yadav, J. S. ; Reddy, S. B. ; Shubashree, S. ; Shadiv, K. ; Naidu, J. J. *Synthesis* **2004**, 2376.
[190] Nair, V. ; Vinod, A. U. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4427.

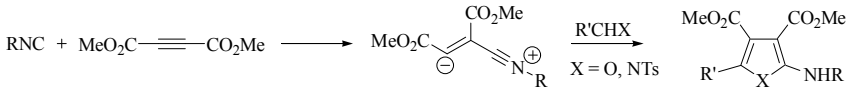


Schéma 168

Des réactions multicomposants catalysées par les métaux de transition ont également été mises au point, en utilisant notamment des complexes du palladium. Yamamoto a mis au point une réaction atypique équivalent formellement à une β-addition sur un isonitrile. Le couplage final du fragment acétylène permet la formation d'un 1-cyanoindole[191]. La réaction passe probablement par un complexe η^3-allyl-η^3-cyanamidopalladium.

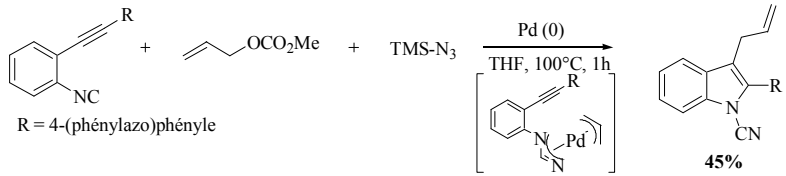


Schéma 169

La chimie des isonitriles est donc extrêmement riche et les possibilités offertes par les réactions multicomposants innombrables. La suite de ce chapitre présente la mise au point d'une synthèse d'amidophosphonates *via* une nouvelle séquence de réactions multicomposants.

3.1.3. Présentation de l'étude

a. Contexte

Il est intéressant de constater que le produit de la réaction de Ugi, dans sa forme classique, présente plusieurs motifs rappelant la structure des peptides. Les α-aminophosphonates étant des analogues d'acides aminés, leur utilisation dans la réaction de Ugi pourrait conduire à des analogues dipeptidiques intéressants.

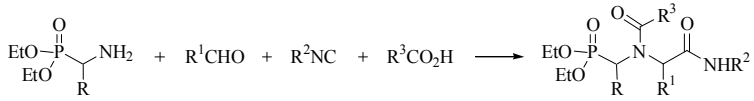


Schéma 170

[191] Kamijo, S. ; Yamamoto, Y. *J. Am Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11940.

La synthèse d'α-aminophosphonates à partir de formiate ou d'hydrogénocarbonate d'ammonium, réalisée sans solvant dans l'alumine par irradiation au micro-ondes[192], conduit à des amines primaires susceptibles de réagir ensuite avec des isonitriles dans des réactions de Ugi.

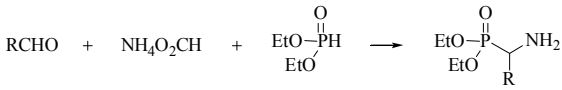


Schéma 171

Devant nos difficultés à reproduire la synthèse de ces α-aminophosphonates au laboratoire, nous avons travaillé avec des amines primaires, ce qui nous a conduit à l'obtention d'α-aminophosphonates secondaires. Sur ces derniers, la réaction de Ugi conduirait alors à des amidophosphonates de structure légèrement différente.

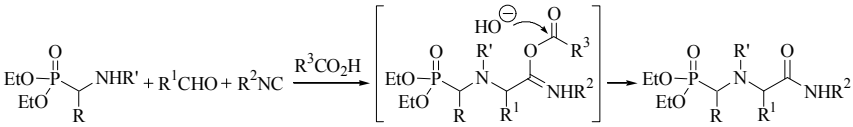


Schéma 172

Dans cette réaction, l'acide carboxylique utilisé n'est pas incorporé dans la structure finale, ce qui réduit le champ de la réaction aux trois autres composants. De manière plus générale, la réaction de Ugi sur les amines secondaires est de ce fait moins développée que la réaction classique à quatre composants.

b. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude est de mettre au point des conditions permettant de réaliser la séquence Kabachnik-Fields/Ugi dans le même pot. Les premiers essais d'une telle séquence ont montré qu'il était nécessaire que la formation de l'α-aminophosphonate soit quantitative pour que la réaction de Ugi se déroule proprement. Cette constatation nous a conduit à optimiser tout d'abord les conditions de la réaction de Kabachnik-Fields.

[192] Kaboudin, B. ; Rahmani, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8211; Kaboudin, B. ; Rahmani, A. *Synthesis* **2003**, 2705.

La partie suivante expose les premiers essais de faisabilité de la réaction de Ugi puis l'optimisation des conditions dans une recherche de convergence avec celles utilisées dans la réaction de Kabachnik-Fields.

La mise au point d'une séquence dans le même pot fait l'objet de la dernière partie de ce chapitre.

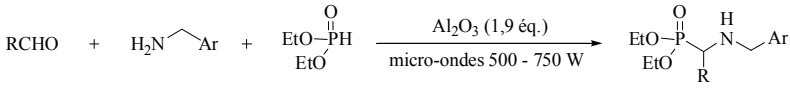
3.2. Optimisation des conditions de la réaction de Kabachnik-Fields

La recherche des meilleures conditions pour la réaction de Kabachnik-Fields répondait à la nécessité de former quantitativement l'α-aminophosphonate. En effet, dans le cas contraire, l'aldéhyde non consommé pourrait entrer en compétition avec le deuxième aldéhyde introduit lors de la réaction de Ugi, ce qui conduirait à la formation d'un mélange de plusieurs produits.

Pour débuter cette étude, nous nous sommes basés sur les conditions de Kaboudin et Rahmani (*cf. Schéma 171 page 102*). Nous avons peu à peu modifié les conditions expérimentales, notamment en variant l'acide de Lewis utilisé.

3.2.1. En présence d'alumine

L'irradiation au micro-ondes des réactifs dans l'alumine dans les conditions de Kaboudin et Rahmani a permis d'obtenir les α-aminophosphonates attendus avec des rendements moyens.



R	Ar	Temps de réaction	Rendement %
p-chlorophényle	phényle	4 min	**78** : 29
2-phényléthyle	phényle	4 min	**79** : 27
2-phénylvinyle	phényle	4 min	**80** : 34
isobutyle	*p*-chlorophényle	2 min	**81** : 66

Tableau 20

Le formaldéhyde, trop volatil pour être utilisé dans les mêmes conditions, a été placé à température ambiante dans l'alumine en présence de diéthylphosphite et de *p*-chlorobenzylamine. Au lieu du produit de Kabachnik-Fields, il se forme une 1,3,5-triazinane issue de la trimérisation de la *p*-chlorobenzylformaldimine. Le phosphite de départ est récupéré intact.

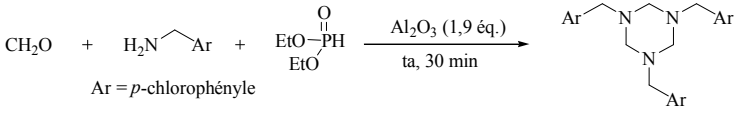


Schéma 173

Aucune amélioration n'ayant été constatée en modifiant la durée d'exposition aux micro-ondes ou la puissance émise, nous avons abandonné cette voie au profit de conditions plus classiques.

3.2.2. En présence de perchlorate de lithium

L'usage de perchlorate s'est avéré particulièrement efficace dans la réaction de Kabachnik-Fields menée à température ambiante. Des travaux récents mentionnent son utilisation dans l'éther à forte concentration (C = 2 mol.L^{-1})[193] et en l'absence de solvant[194].

Nous avons étudié la réaction sur plusieurs aldéhydes dans ces deux conditions expérimentales, en variant la quantité de perchlorate de lithium. Les analyses RMN du proton, effectuées sur les bruts réactionnels, mettent toutes en évidence la condensation de la benzylamine sur l'aldéhyde et permettent d'évaluer le taux de conversion en α-aminophosphonate grâce aux signaux caractéristiques des groupements éthoxy sur l'atome de phosphore. Parmi le grand nombre d'essais effectués en parallèle, seuls les bruts présentant les taux de conversion les plus élevés ont été purifiés.

Les résultats les plus encourageants ont été obtenus avec le cinnamaldéhyde dans le système perchlorate de lithium/ether, en travaillant avec 10 puis 3 équivalents de perchlorate de lithium sans altérer les résultats obtenus. La réaction dure néanmoins plusieurs heures, ce qui est bien supérieur à la durée de quelques minutes mentionnée par l'équipe d'Heydari dans les mêmes conditions.

[193] Heydari, A. ; Karimian, A. ; Ipaktschi, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6729.
[194] Azizi, N. ; Saidi, M. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4630.

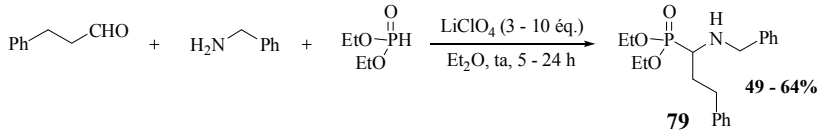


Schéma 174

Afin d'améliorer encore ces premiers résultats, nous avons étudié l'influence du solvant utilisé. Des essais ont été réalisés sans solvant, dans l'éthanol et dans le dichlorométhane avec divers aldéhydes à la même concentration que lors des essais précédents (C = 2 mol.L^{-1}). Ces conditions n'ont pas permis d'obtenir la conversion complète de l'imine en α-amino-phosphonate, même en présence de tamis moléculaire ou d'autres agents desséchants comme le sulfate de magnésium ou le chlorure de cobalt (II).

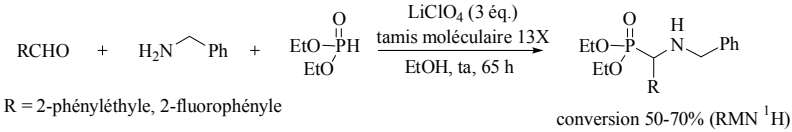


Schéma 175

Enfin, nous sommes parvenus à former un α-aminophosphonate à partir du formaldéhyde, mais de façon indirecte : dans les conditions testées pour la réaction de Kabachnik-Fields, le trimère issu de l'imine (*cf. Schéma 173 page 104*) est systématiquement observé, même en chauffant le milieu réactionnel au reflux de l'éther ou à 60°C sans solvant. En revanche, le trimère obtenu donne l'aminophosphonate par traitement thermique en présence de 3 éq. de phosphite et de perchlorate de magnésium avec un rendement de 47%. Nous n'avons pas exploité par la suite ce premier résultat encourageant.

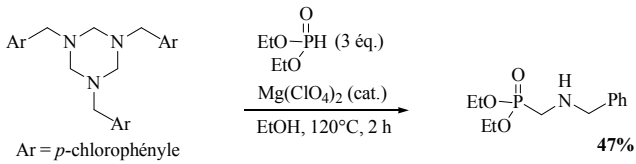


Schéma 176

↳ L'utilisation de perchlorate de lithium dans l'éther à concentration élevée demeure à ce stade le meilleur choix pour réaliser la réaction de Kabachnik-Fields. Ces conditions sont facilement reproductibles et la réaction très aisée à suivre par RMN du proton. L'étude de la réaction de Ugi des α-aminophosphonates obtenus est exposée dans la partie qui suit.

3.3. Mise au point de la réaction de Ugi

Les conditions que nous avons mises au point pour la réaction de Ugi s'appuient sur plusieurs considérations. La première est mécanistique : comme nous l'avons vu lors de la présentation de cette étude, l'acide carboxylique est régénéré lors la réaction de Ugi avec les amines secondaires (*cf. Schéma 172 page 102*), ce qui autorise son utilisation en quantité substœchiométrique.

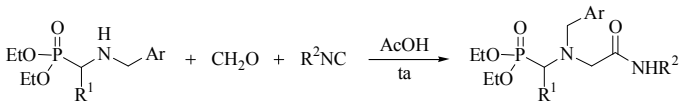
Une deuxième réalité à prendre en compte pour la mise au point de la séquence Kabachnik-Fields/Ugi en un seul pot est la présence des additifs de la première étape dans le milieu réactionnel au moment où la réaction de Ugi est lancée. Par exemple, l'acide de Lewis éventuellement utilisé pour la réaction de Kabachnik-Fields peut également catalyser la réaction de Ugi en activant le composé carbonylé vis-à-vis de l'α-aminophosphonate. Des exemples d'une telle catalyse sont présents dans la littérature.

Nous avons donc étudié la réaction de Ugi en présence des acides de Lewis que nous avions utilisés lors de la réaction de Kabachnik-Fields, c'est-à-dire l'alumine et le perchlorate de lithium. Dans un premier temps, nous avons choisi de maintenir à un équivalent la quantité d'acide carboxylique.

3.3.1. Utilisation d'aldéhydes

a. Formaldéhyde

La plupart des α-aminophosphonates issus de la réaction de Kabachnik-Fields possèdent un centre asymétrique. L'utilisation du formaldéhyde, très réactif, pour la réaction de Ugi, présente l'avantage supplémentaire d'éviter la formation d'un deuxième centre asymétrique et par conséquent l'obtention d'un mélange de diastéréoisomères. Les premiers résultats ont été obtenus sur les α-aminophosphonates **79** et **81**, dans des conditions relativement classiques pour la réaction de Ugi : solvant protique et acide acétique.

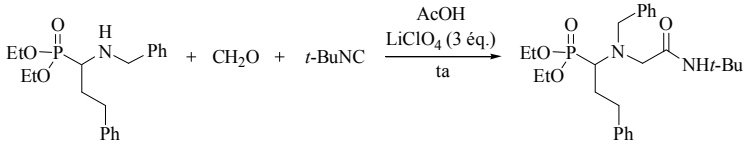


R^1	Ar	R^2	Conditions	Rendement %
isobutyle	*p*-chlorophényle	*tert*-butyle	éthanol, 15 h	**82** : 60
isobutyle	*p*-chlorophényle	*tert*-butyle	Al_2O_3 (15 éq.), éthanol, 15 h	**82** : 81
isobutyle	*p*-chlorophényle	cyclohexyle	éthanol, 20 h	**83** : 44
isobutyle	*p*-chlorophényle	cyclohexyle	Al_2O_3 (15 éq.), éthanol, 20 h	**83** : 51
2-phényléthyle	phényle	*tert*-butyle	Al_2O_3 (1,9 éq.), sans solvant, 22 h	**84** : 51

Tableau 21

☞ *Il est donc possible de réaliser la réaction de Ugi sur des α-aminophosphonates secondaires. La réaction est très propre et les produits obtenus sont des amidophosphonates parfaitement stables. Les rendements sont sensiblement supérieurs en présence d'alumine, ce qui nous a encouragés à étudier l'influence d'autres acides de Lewis.*

L'utilisation du perchlorate de lithium serait idéale pour envisager la séquence en un pot que nous visons *in fine*. Une première série de résultats a été obtenue à partir de l'α-aminophosphonate **79**, placé dans des conditions de solvant variées.



79 **84**

Schéma 177

Menée dans l'éthanol (C = 1 mol.L^{-1}) à température ambiante, la réaction a lieu, mais avec un rendement assez faible (34%), dû en partie à une perte de masse lors de la purification sur silice. L'emploi d'autres solvants (éther, dichlorométhane) n'a pas abouti à la formation du produit attendu, même en utilisant une source de formaldéhyde dépourvue d'eau comme le 1,3,5-trioxane.

☞ *Les résultats obtenus avec le perchlorate de lithium sont assez décevants dans l'optique de la mise au point d'une séquence en un pot.*

b. Autres aldéhydes

La réaction de Ugi des α-aminophosphonates sur d'autres aldéhydes a été étudiée dans des conditions similaires à celles envisagées pour le formaldéhyde. Nous avons tout d'abord travaillé dans l'éthanol (C = 1 mol.L^{-1}). Mis en présence d'hydrocinnamaldéhyde et de cyclohexylisonitrile, les α-aminophosphonates **80** et **81** sont intégralement consommés à température ambiante mais conduisent à un mélange de plusieurs composés difficilement séparables.

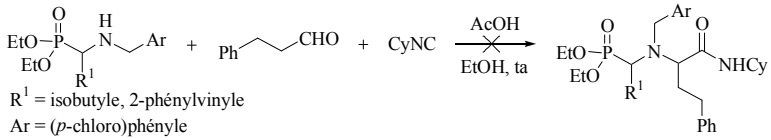
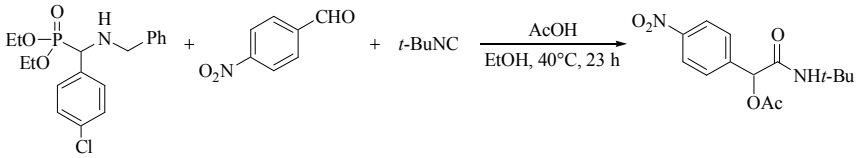


Schéma 178

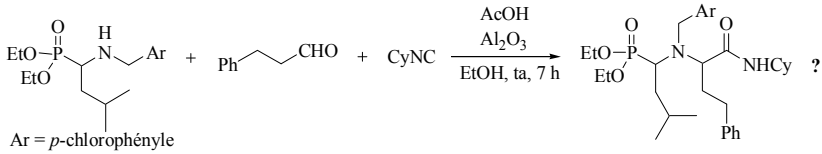
Dans d'autres cas, seul le produit de la réaction de Passerini a été identifié, notamment en utilisant le *p*-nitrobenzaldéhyde : il est probable que l'encombrement stérique défavorise la réaction de Ugi. Paradoxalement, aucune réaction n'a été observée avec d'autres aldéhydes très réactifs comme le chloral.



78

Schéma 179

En présence d'alumine, le meilleur résultat est obtenu lors de la réaction entre l'α-aminophosphonate **81**, l'hydrocinnamaldéhyde et le cyclohexylisonitrile. Le spectre de masse des deux produits obtenus concorde avec les diastéréoisomères attendus, mais la RMN du proton n'a pas permis d'identifier formellement ces deux composés.



81

Schéma 180

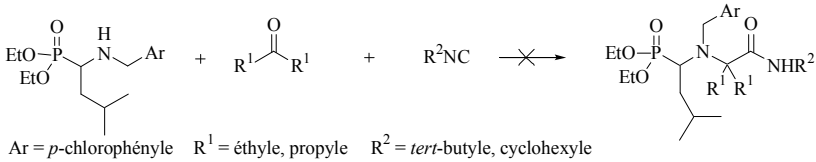
Aucune réaction n'a été observée dans d'autres solvants (éther, dichlorométhane) et/ou en utilisant d'autres acides de Lewis (perchlorate de lithium, perchlorate de magnésium, tétraisopropylate de titane).

☞ *À ce stade de notre étude, la réaction de Ugi reste limitée au formaldéhyde.*

3.3.2. Utilisation de cétones symétriques

Comme dans le cas du formaldéhyde, l'emploi de cétones symétriques permet de s'affranchir des contraintes liées à la formation de diastéréoisomères. La réaction de Ugi des cétones, moins réactives que les aldéhydes, nécessite des températures plus élevées.

Les essais effectués sur l'α-aminophosphonate **81** et la diéthylcétone n'ont donné lieu à aucune réaction au reflux de l'éthanol ou du butanol, même en présence d'alumine. Le chauffage des réactifs dans l'alumine, sans solvant, aboutit à la formation de deux produits difficilement identifiables. L'emploi de la dipropylcétone, moins volatile, en présence de perchlorate de magnésium ou de chlorure de zinc n'a pas donné de meilleurs résultats.



Ar = *p*-chlorophényle R^1 = éthyle, propyle R^2 = *tert*-butyle, cyclohexyle

81

Schéma 181

☞ *La voie des cétones a été abandonnée.*

↳ Nous avons rencontré des difficultés dans la mise au point de la réaction de Ugi. Les résultats les plus satisfaisants ont été obtenus avec le formaldéhyde, dans l'éthanol en présence d'alumine. La catalyse au perchlorate de lithium s'est avérée moins performante. Sur la base de ces résultats, nous avons cherché à mettre au point une séquence Kabachnik-Fields/Ugi dans le même pot.

3.4. Mise au point d'une séquence dans le même pot

La mise au point séparée des conditions de la réaction de Kabachnik-Fields et de la réaction de Ugi a conduit à plusieurs divergences au niveau des solvants et des acides de Lewis

utilisés. La première étape donne les meilleurs rendements avec le perchlorate de lithium dans l'éther, tandis que la réaction de Ugi est plus performante dans l'éthanol en présence d'alumine. Nous avons débuté la mise au point d'une séquence dans le même pot par l'étude de l'influence de ces deux paramètres.

3.4.1. Influence de l'acide de Lewis

a. Alumine

Pour débuter l'étape finale de notre étude, nous avons choisi de nous baser sur les conditions de Kaboudin et Rahmani qui réalisent la réaction de Kabachnik-Fields par irradiation aux micro-ondes dans l'alumine, sans solvant.

Dans ces conditions, l'isovaléraldéhyde, le diéthylphosphite et la benzylamine donnent l'intermédiaire **85** qui est ensuite placé, sans traitement intermédiaire, à température ambiante en présence de formaldéhyde, de *tert*-butylisonitrile et d'acide acétique, sans ajout de solvant. Ce premier essai fut couronné de succès : le produit de Ugi **86** est obtenu avec un rendement de 67% sur les deux étapes.

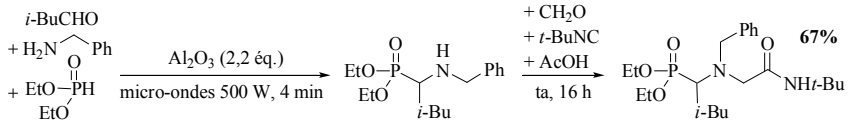
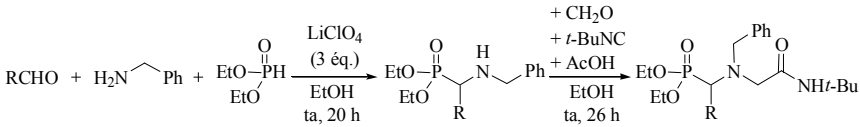


Schéma 182

En revanche, l'application de ces conditions à d'autres aldéhydes n'a permis d'obtenir que l'α-aminophosphonate intermédiaire, aussi bien pour un aldéhyde aromatique (*p*-chlorobenzaldéyde), α,β-insaturé (cinnamaldéhyde), aliphatique (hydrocinnamaldéhyde) que pour un aldéhyde plus réactif (chloral).

b. Perchlorate de lithium

Plusieurs essais ont été réalisés en présence de trois équivalents de perchlorate de lithium.



R	Rendement %
isobutyle	**86** : 16
2-phényléthyle	— [a]
p-méthoxyphényle	**87** : 57

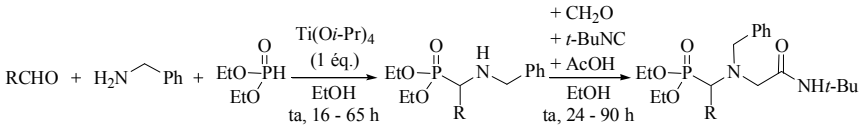
[a] Obtention d'un mélange difficilement séparable contenant probablement le produit attendu, d'après les analyses RMN.

Tableau 22

Les essais effectués dans l'éthanol (C = 2 mol.L^{-1}) donnent des résultats encourageants, à l'exception notable de l'hydrocinnamaldéhyde pour lequel le produit attendu, s'il est effectivement formé, reste difficilement isolable. La réaction de Ugi demeure limitée au formaldéhyde : l'utilisation d'autres aldéhydes n'a pas permis d'observer la formation de produits identifiables.

c. Tétraisopropylate de titane

La réaction a également été effectuée avec un équivalent de tétraisopropylate de titane, ce qui a permis d'enregistrer de nouveaux résultats positifs.



R	Rendement %
2-phényléthyle	**84** : 30
isobutyle	**86** : 52
p-méthoxyphényle	**87** : 33
éthyle	**88** : 39
RCHO = citronellal	**89** : 39

Tableau 23

La faible valeur des rendements s'explique en partie par la difficulté à purifier les produits obtenus. La filtration sur alumine neutre à la place de la chromatographie habituelle sur gel de silice a permis de lever partiellement cette limitation. En revanche, nous ne sommes toujours pas parvenus à isoler des produits de la réaction de Ugi sur des aldéhydes autres que le formaldéhyde.

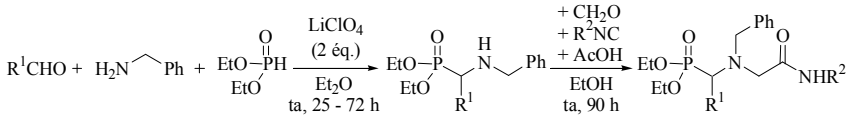
☞ *Cette étude comparative a permis de montrer que le tétraisopropylate de titane pourrait constituer un bon acide de Lewis pour mener à bien les deux étapes en un seul pot. Cependant, les difficultés de purification qui en découlent demeurent un handicap sérieux pour cette méthode.*

3.4.2. Influence du solvant

La pauvreté des résultats obtenus avec le perchlorate de lithium pourrait être due à l'utilisation de l'éthanol pour la réaction de Kabachnik-Fields. Nous avions remarqué en effet que l'éther constituait un meilleur solvant que l'éthanol pour cette réaction (*cf. page 104*). Il était donc intéressant d'étudier de nouvelles conditions de solvant.

a. Utilisation de deux solvants différents

Une première possibilité est de former l'α-aminophosphonate dans l'éther, puis d'ajouter de l'éthanol pour réaliser la réaction de Ugi. Afin d'éviter les pertes sur la silice lors de la purification par chromatographie, nous avons dorénavant choisi de purifier nos produits par filtration sur alumine neutre. Les résultats suivant ont été obtenus à la concentration de 2 mol.L^{-1}.



R^1	R^2	Rendement % (valeur obtenue avec Ti(O*i*-Pr)$_4$)
2-phényléthyle	*tert*-butyle	**84** : 17 (30)
isobutyle	*tert*-butyle	**86** : 29 (52)
p-méthoxyphényle	*tert*-butyle	**87** : 46 (33)
éthyle	*tert*-butyle	— [a] (39)
R^1CHO = citronellal	*tert*-butyle	**89** : 45 (39)
p-fluorophényle	cyclohexyle	**90** : 52

[a] Obtention d'un mélange de produits non identifiables.

Tableau 24

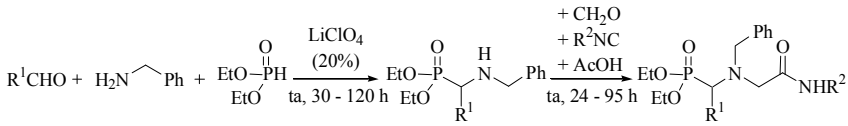
Les variations de rendement par rapport à ceux obtenus avec le tétraisopropylate de titane semblent dépendre très fortement de l'aldéhyde de départ. En milieu plus dilué (5 à 10 mol.L^{-1}), les rendements varient également de façon très aléatoire.

☞ *L'utilisation de deux solvants différents, bien que donnant des rendements encourageants, ne paraît pas complètement fiable au regard des variations enregistrées.*

b. Réaction sans solvant

Une façon plus radicale de résoudre les contraintes liées au solvant est évidemment de s'en affranchir. Bien que les résultats aient été médiocres lors de l'étude séparée de la réaction de Kabachnik-Fields (*cf. page 104*), nous avons examiné à nouveau cette voie en utilisant une quantité catalytique de perchlorate de lithium, de façon à rendre le milieu moins visqueux, ce qui favoriserait le maintien d'un milieu homogène et donc la reproductibilité des conditions expérimentales.

Dans le même temps, nous avons réduit de moitié la quantité d'acide acétique utilisée : au lieu d'un équivalent, seul un demi-équivalent nous a semblé garantir la catalyse de la réaction.



R^1	**R^2**	**Rendement %**
2-phényléthyle	*tert*-butyle	— [a]
isobutyle	*tert*-butyle	**86** : 45
p-méthoxyphényle	*tert*-butyle	**87** : 70
éthyle	*tert*-butyle	— [a]
R^1CHO = citronellal	*tert*-butyle	**89** : 55
p-fluorophényle	cyclohexyle	**90** : 50

[a] La réaction de Kabachnik-Fields est incomplète : la réaction de Ugi n'a donc pas été lancée.

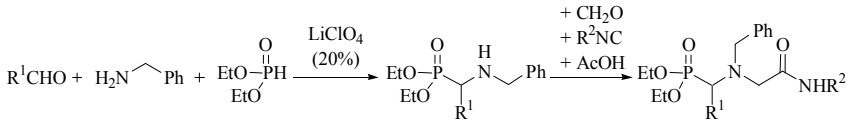
Tableau 25

Une amélioration sensible des rendements est observée grâce à cette méthode, les rendements atteignant 70% dans le cas de l'anisaldéhyde. Ces résultats semblent intimement liés au choix de l'acide de Lewis. À titre de comparaison, des essais effectués avec le perchlorate de magnésium ont conduit à la formation de mélanges difficilement identifiables.

☞ *Nous disposons à ce stade d'une ébauche déjà intéressante. Un paramètre important reste à étudier : la température.*

3.4.3. Influence de la température

Une dernière série d'essais a été réalisée en chauffant le milieu réactionnel à 60 ou 80°C selon les cas.



R^1	R^2	Conditions (K.-F. ; Ugi)	Rendement % (valeur obtenue à ta)
2-phényléthyle	*tert*-butyle	60°C, 24 h ; ta, 20 h	**84** : 25 (0)
isobutyle	*tert*-butyle	60°C, 7 h ; ta, 95 h	**86** : 62 (45)
p-méthoxyphényle	*tert*-butyle	60°C, 7 h ; 50°C, 22 h	**87** : 51 (70)
éthyle	*tert*-butyle	60°C, 24 h ; ta, 20 h	**88** : 15 (0)
R^1CHO = citronellal	*tert*-butyle	60°C, 24 h ; ta, 20 h	**89** : 55 (55)
p-fluorophényle	cyclohexyle	60°C, 24 h ; ta, 20 h	**90** : 58 (50)
2-furyle	cyclohexyle	80°C, 48 h ; 50°C ; 95 h	**91** : 36

Tableau 26

La seule diminution de rendement enregistrée concerne l'anisaldéhyde, pour lequel le chauffage a été maintenu tout au long de la réaction de Ugi. Mis à part le cas particulier du furfural – lequel nécessite manifestement des températures plus élevées –, la réaction de Ugi a été menée à température ambiante pour les autres aldéhydes.

☞ *Il semble donc qu'une hausse de température favorise la formation de l'α-aminophosphonate, mais défavorise la réaction de Ugi.*

D'autres aldéhydes n'ont pas donné de résultats positifs, même à plus haute température. C'est paradoxalement le cas d'aldéhydes réactifs comme le fluoral et le chloral, ce dernier donnant tout au plus une petite quantité d'α-aminophosphonate. Testé avec succès lors des essais aux micro-ondes (*cf. Tableau 20 page 103*), le cinnamaldéhyde donne, dans les dernières conditions, un mélange très visqueux rendant la réaction de Kabachnik-Fields difficile à reproduire. L'emploi d'autres acides de Lewis (triflate de lithium, triflate de cérium) n'a rien changé à ce résultat.

3.4.4. Utilisation d'autres acides carboxyliques

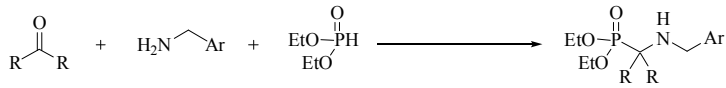
L'utilisation d'autres acides n'a pas conduit à une amélioration significative du résultat. Testé sur le dihydrocinnamaldéhyde, l'acide benzoïque a conduit à l'amidophosphonate **84** avec un rendement de 27% (contre 25% avec l'acide acétique). L'emploi de l'acide trifluoroacétique dans la réaction du furfural conduit à la dégradation des réactifs.

↳ Nous sommes parvenus finalement à des conditions réactionnelles applicables à des aldéhydes variés. Dans une dernière étape, nous nous sommes attachés à étendre cette nouvelle réaction multicomposants à un éventail plus large de molécules.

3.4.5. Extensions de la réaction

a. Extension de la réaction de Kabachnik-Fields aux cétones symétriques

Au fur et à mesure que nous mettions au point la réaction de Kabachnik-Fields sur des aldéhydes, nous avons également examiné le cas des cétones, pour de faibles résultats dans un premier temps dans le cas de l'exposition aux micro-ondes dans l'alumine. Comme dans le cas des aldéhydes, l'utilisation de systèmes perchlorate de lithium/solvant n'a pas donné de résultats satisfaisants. Le tableau ci-dessous regroupe les résultats obtenus pour ces premiers essais.



Cétone	Conditions	Rendement %
R = éthyle	Al_2O_3 (1,9 éq.), micro-ondes 750 W, 1 min	**92** : 18
cyclohexanone	Al_2O_3 (1,9 éq.), micro-ondes 750 W, 1 min	**93** : 21
4-*tert*-butylcyclohexanone	Al_2O_3 (1,9 éq.), micro-ondes 500 W, 4 min	**94** : 9
R = éthyle	Al_2O_3 (2,0 éq.), sans solvant, 100°C, 10 h	— [a]
R = éthyle	sans solvant, 100°C, 10 h	— [a]
R = éthyle	$LiClO_4$ (3 éq.), éthanol, ta, 50 h	— [a]
R = éthyle	$LiClO_4$ (3 éq.), éthanol, 60°C, 45 h	— [a]
R = éthyle	$LiClO_4$ (2 éq.), éther, ta, 65 h	**92** : 56

[a] L'α-aminophosphonate se forme en petite quantité mais le produit de départ reste majoritaire.

Tableau 27

Après l'optimisation des conditions de la réaction sur les aldéhydes, nous nous sommes de nouveaux intéressés au cas des cétones en utilisant le perchlorate de lithium en quantité substœchiométrique et en travaillant sans solvant. D'après les analyses RMN des bruts réactionnels, la réaction de Kabachnik-Fields est quantitative. Néanmoins, la réaction de Ugi subséquente n'est menée à bien qu'à température ambiante et dure de ce fait plusieurs jours.

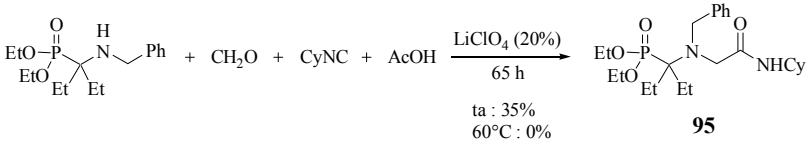


Schéma 183

Lorsque la réaction est menée à des températures plus élevées, nous avons observé, lors de l'analyse par RMN du proton, la disparition des signaux relatifs aux substituants éthyles issus de la diéthylcétone. Ce phénomène pourrait s'expliquer par une réversibilité de la réaction de Kabachnik-Fields des cétones dans les conditions utilisées.

La séquence Kabachnik-Fields/Ugi dans le même pot, menée dans les mêmes conditions que précédemment, donne des résultats satisfaisants.

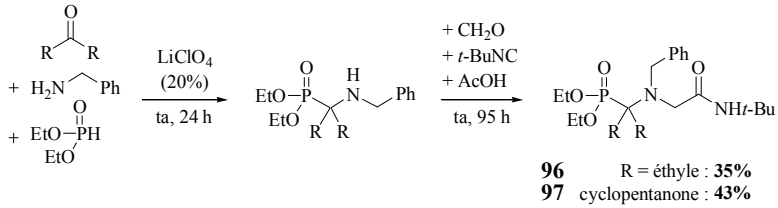


Schéma 184

b. Extension de la réaction à d'autres amines et à d'autres isonitriles

La réaction de Kabachnik-Fields s'étend sans peine à des amines fonctionnalisées, qui forment des α-aminophosphonates aussi bien avec les aldéhydes entre 50 et 60°C qu'avec les cétones à température ambiante. Les temps de réaction sont généralement plus longs pour ces dernières. La réaction de Ugi subséquente a lieu à température ambiante et dure trois jours.

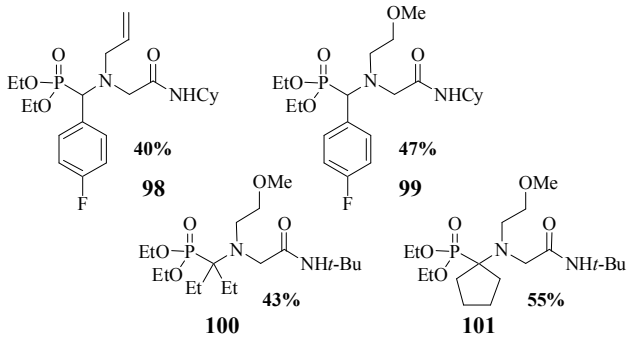


Schéma 185

De même, des isonitriles fonctionnalisés donnent des rendements satisfaisants à température ambiante, après quatre jours de réaction.

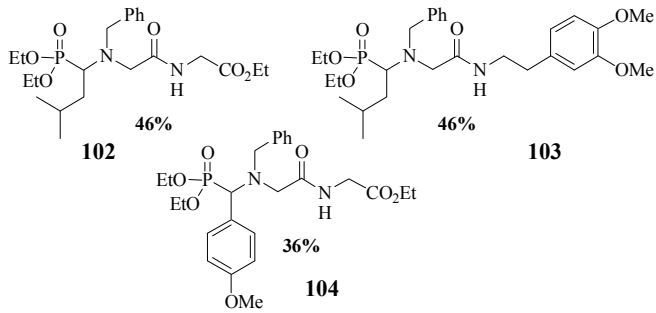


Schéma 186

c. Extension de la réaction de Ugi à d'autres aldéhydes

La mise au point des conditions définitives a finalement permis de réaliser la réaction de Ugi avec d'autres aldéhydes que le formaldéhyde, quoique avec des rendements modestes. Les composés **105** et **106** sont obtenus sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères difficilement séparables. En revanche, aucun produit n'a été obtenu à partir d'α-aminophosphonates issus de cétones.

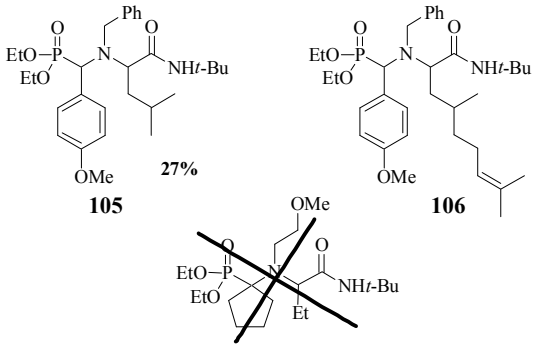


Schéma 187

Conclusion

L'étude réalisée dans ce troisième chapitre a montré que la réaction de Ugi était réalisable sur les α-aminophosphonates secondaires. L'optimisation de la réaction de Kabachnik-Fields et de la réaction de Ugi a débouché sur la mise au point d'une nouvelle séquence multicomposants permettant de synthétiser en une étape des amidophosphonates.

Cette réaction ne nécessite aucun solvant et peut assembler un large éventail de composés simples comme les aldéhydes ou les cétones, les amines et les isonitriles en une structure polyfonctionnelle proche de celles des dipeptides.

La modularité et la simplicité de mise en œuvre de cette nouvelle méthode en fait, à l'instar de nombreuses réactions multicomposants, un outil potentiellement puissant.

Bibliographie

Chapitre 1

[1] Voir la revue récente : Job, A. ; Janeck, C. F. ; Bettray, W. ; Peters, R. ; Enders, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253.
[2] Organocériens : Denmark, S. E. ; Weber, T. ; Piotrowski, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2224 ; dérivés de l'Ytterbium : Enders, D. ; Tiebes, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, *2*, 173 ; réactifs de Grignard : Enders, D. ; Chelain, E. ; Raabe, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, *134*, 299.
[3] Utilisation de l'indium : Cook, G. R. ; Maity, B. C. ; Kargbo, R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1741.
[4] Utilisation de l'indium avec des ligands BINOL : Cook, G. R. ; Kargbo, R. ; Maity B. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2767.
[5] Kobayashi, S. ; Ogawa, C. ; Konishi, H. ; Sugiura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6610 ; Fernandez, I. ; Valdivia, V. ; Gori, B. ; Alcudia, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1307.
[6] Nakamura, M. ; Hatakeyama, T. ; Hara, K. ; Fukudome, H. ; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14344.
[7] Keith, J. M. ; Jacobsen, E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 153.
[8] El Khadem, H. ; El-Shafei, Z. M. ; Mohammed-Ali, M. M. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1565 ; Sharma, S. D. ; Pandhi, S. B. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2196.
[9] Kaiser, E. M. ; Henoch, F. E. ; Hauser, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 7287.
[10] Dang, T. T. ; Albrecht, U. ; Gerwien, K. ; Siebert, M. ; Langer, P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2293.
[11] Ried, W. ; Keil, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1958**, *616*, 108.
[12] Brehme, R. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 731.
[13] Brehme, R. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1131.
[14] Brehme, R. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 1159.
[15] Kamitori, Y. ; Hojo, M. ; Masuda, R. ; Fujitani, T. ; Ohara, S. ; Yokoyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 129.
[16] Enders, D. ; Fey, P. ; Kipphardt, H. *Org. Synth.* **1987**, *65*, 173.
[17] Lassaletta, J. M. ; Fernandez, R. ; Martin-Zemora, E. ; Diez, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7002 ; Lassaletta, J. M. ; Fernandez, R. ; Martin-Zemora, E. ; Diez, E. ; Gasch, C ; Llera, J. M. ; Vazquez, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5144.
[18] Enders, D. ; Lassaletta, J. M. ; Fernandez, R. ; Vazquez, J. ; Prieto, A. *Chem. Commun.* **2002**, 498.
[19] Fernandez, R. ; Gasch, C. ; Lassaletta, J. M. ; Llera, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 471.
[20] Lassaletta, J. M. ; Fernandez, R. ; Martin-Zemora, E. ; Pareje, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5201.
[21] Enders, D. ; Lassaletta, J. M. ; Fernandez, R. ; Martin-Zemora, E. ; Diez, E. ; Munoz, J. M. ; Pappalardo, R. R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6329.
[22] Friestad, G. K. ; Qin, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9922.
[23] Yamashita, Y. ; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11279.
[24] Voir par exemple : Ried, W. ; Gick, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *581*, 29.
[25] Ried, W. ; Keil, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, *605*, 167 ; Ried, W. ; Keil, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1958**, *616*, 108.
[26] Atlan, V. ; Bienaymé, H. ; El Kaïm, L. ; Majee, A. *Chem. Commun.* **2000**, 1585.
[27] V. Atlan, *thèse*, p 90.
[28] Atlan, V. ; Buron, C. ; El Kaïm, L. *Synlett* **2000**, 489.
[29] El Kaïm, L. ; Gautier, L. ; Grimaud, L. ; Harwood, L. M. ; Michaut, V. *Green Chemistry* **2003**, *5*, 477.
[30] Reetz, M. T. ; Steinbach, R. ; Kesseler, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 864 ; Colombo, L. ; Gennari, C. ; Poli, G. ; Scolastico, C. ; Annunziata, R. ; Cinquini, M. ; Cozzi, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 403 ; Enders, D. ; Whitehouse, D. L. *Synthesis* **1996**, 621 ; Enders, D. ; Adam, J. ; Klein, D. ; Otten, T. *Synlett* **2000**, 1371.
[31] Lassaletta, J. M. ; Fernandez, R. ; Martin-Zemora, E. ; Alcazaro, M. ; Martin, J. *Synlett* **2001**, 1158 ; Lassaletta, J. M. ; Fernandez, R. ; Martin-Zemora, E. ; Pareja, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5201.
[32] V. Michaut, *thèse*, pp 153-168.

[33] V. Michaut, *thèse*, p 127.
[34] Kingsbury, J. S. ; Harrity, J. P. A. ; Bonitatebus Jr., P. J. ; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791 ; Garber, S. B. ; Kingsbury, J. S. ; Gray, B. ; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3186 ; Van Veldhuisen, J. J. ; Garber, S. B. ; Kingsbury, J. S. ; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954 ; Gessler, S. ; Randl, S. ; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9973.
[35] Voir la revue récente : Attanasi, O. A. ; Philippone, P. *Synlett* **1997**, 1128.
[36] Möhrle, H. ; Keller, G. *Naturforsch.* **2001**, *56b*, 533.
[37] Attanasi, O. A. ; De Crescentini, L. ; Perrone, R. ; Santeusanio, S. *Heterocycles* **1996**, *43*, 1447.
[38] Attanasi, O. A. ; Filippone, P. ; Santeusanio, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29 (45)*, 5787.
[39] Attanasi, O. A. ; Arcadi, A. ; De Crescentini, L. ; Rossi, E. ; Serra-Zenatti, F. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3997 ; Attanasi, O. A. ; Grossi, M. ; Serra-Zenatti, F. *J. Heterocyclic Chem.* **1988**, *25*, 1263.
[40] Attanasi, O. A. ; Filippone, P. ; Foresti, E. ; Guidi, B. ; Santeusanio, S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13423.
[41] Attanasi, O. A. ; Arcadi, A. ; Abbiati, G. ; De Crescentini, L. ; Rossi, E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2031 ; Attanasi, O. A. ; Arcadi, A. ; De Crescentini, L. ; Rossi, E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2329.
[42] Attanasi, O. A. ; Filippone, P. ; Fiorucci, C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1467.
[43] Attanasi, O. A. ; Filippone, P. ; Perulli, F. P. ; Santeusanio, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2323.
[44] Attanasi, O. A. ; Filippone, P. ; Guidi, B. ; Hippe, T. ; Mantellini, F. ; Tietze, L. F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9277.
[45] Gilchrist, T. L. ; Hugues, D. ; Strech, W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 2505 ; Kai, C. K. ; Mackay, D. ; Taylor, N. J. ; Watson, K. N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 1497.
[46] Gilchrist, T. L. ; Lemos, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1993**, 1391.
[47] Davies, D. E. ; Gilchrist, T. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1983**, 1479.
[48] Atlan, V. ; Buron, C. ; El Kaïm, L. *Synlett* **2000**, 489.
[49] Gilchrist, T. L. ; Faragher, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1979**, 249.
[50] Gilchrist, T. L. ; Wasson, R. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 2511.
[51] Gilchrist, T. L. ; Davies, D. E. ; Clarke, S. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1983**, 1803.
[52] Sommer, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 58.
[53] McNab, H. ; Murray, E.-A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1989**, 583 ; McNab, H. ; Murray, E.-A *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 722.
[54] Macháèek, V. ; Èegan, A ; Halama, A. ; Rožòavska, O. ; Sìrba, V. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1995**, *60*, 1367 ; Macháèek, V. ; Lyèka, A. ; Šimùnek, P. ; Weidlich, T. *Magn. Reson. Chem.* **2000**, *38*, 293.
[55] Hantzsch, A. *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1.
[56] Baron, H. ; Remfry, F. G. P. ; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc.* **1904**, *85*, 1726.
[57] Sprung, M. M. *Chem. Rev.* **1940**, *40*, 297.
[58] Evdokimov, M. ; Magedov, I ; Kireev, A. S. ; Komienko, A *Org. Lett.* **2006**, *8*, 899.
[59] Bohlmann, F. ; Rahtz, D. *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 2265.
[60] Bagley, M. C. ; Dale, J. W. ; Ohnesorge, M. ; Xiong, X. ; Bower, J. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 41.
[61] Voir les revues récentes : Tietze, L. F. ; Kettschau, G. *Top. Curr. Chem.* **1997**, *189*, 1 ; Ghosez, L. In *Stereocontrolled Organic Synthesis* ; Backwell : Oxford, 1994, p 193.
[62] Boger, D. L. ; Panek, J. S. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2179 ; Boger, D. L. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2869.
[63] Wakatsuki, Y. ; Yamazaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *36*, 3383.
[64] Bönnemann, H. ; Brinkmann, R. ; Schenkluhn, H. *Synthesis* **1974**, 575 ; Bönnemann, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 505 ; Bönnemann, H. ; Brijoux, W. ; Brinkmann, R. ; Meurers, W. ; Mynott, R. ; Von Philipsborn, W. ; Egolf, T. *J. Organomet. Chem.* **1984**, *272*, 231 ; Bönnemann, H. ; Brijoux, W. *New. J. Chem.* **1987**, *11*, 549 ; Bönnemann, H. ; Brijoux, W. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1990**, *48*, 177 ; Bönnemann, H. ; Brijoux, W. In *Aspects of Homogeneous Catalysis* ; Ed. R. Ugo ; D. Reidel Publishing Company : Dordrecht, 1984, Vol. 5, pp 75-196.
[65] Brien, D. J. ; Naiman, A. ; Vollhardt, K. P. C. *Chem. Commun.* **1982**, 133. ; Diercks, R. ; Eaton, B. E. ; Gürtzgen, S. ; Jalisatgi, S. ; Matzger, A. J. ; Radde, R. H. ; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8247 ; Naiman, A. ; Vollhardt, K. P. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 708.
[66] Brändli, C. ; Ward, T. R. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 42.
[67] Yamamoto, Y. ; Okuda, S. ; Itoh, K. *Chem. Commun.* **2001**, 1102.
[68] Suzuki, D. ; Tanaka, R. ; Urabe, H. ; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3518 ; Takahashi, T. ; Tsai, F.-Y. ; Li, Y. ; Wang, H. ; Kondo, Y. ; Yamanaka, M. ; Nakajima, K. ; Kotora, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5059.
[69] Tanaka, R. ; Yuza, A. ; Watai, Y ; Suzuki, D. ; Takayama, Y. ; Sato, F. ; Urabe, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7774.
[70] Roesch, K. R. ; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8042 ; Roesch, K. R. ; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 86.
[71] Kelly, T. R. ; Liu, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4998.
[72] Koldobskii, A. B. ; Lunin, V. V. ; Voznesenskii, S. A. *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.).* **1992**, *28*, 620.

Chapitre 2

[73] Cochran, E. L. ; Adrian, F. J. ; Bowers B. A. *J. Chem. Phys.* **1962**, *36*, 1938.
[74] Poutsma, M. L. ; Ibarbia, A. J. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2848.
[75] Hudson, R. F. ; Lawson, A. J. ; Lucken, E. A. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 807 ; Hudson, R. F. ; Lawson, A. J. ; Record, K. A. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1974**, 869.
[76] Forrester, A. R. ; Gill, M. ; Meyer, C. J. ; Sadd, J. S. ; Thomson, R. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1979**, 606 ; Atmaran, S. ; Forrester, A. R. ; Gill, M. ; Thomson, R. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1981**, 1721.
[77] Griller, D. ; Mendenhal, G. D. ; Van Hoof, W. ; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6068.
[78] Sato, T. ; Obase, H. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1633.
[79] Winters, L. J. ; Fischer, J. F. ; Ryan, E. R. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 129.
[80] Lub, J. ; Beekes, M. L. ; De Boer, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans II* **1983**, 721.
[81] Zard, S. Z. *Synlett* **1996**, 1148.
[82] Boivin, J. ; Fouquet, E. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 85 ; Boivin, J. ; Fouquet, E. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1745.
[83] Boivin, J. ; Schiano, A.-M. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 249.
[84] Boivin, J. ; Schiano, A.-M. ; Zard, S. Z. ; Zhang, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4531.
[85] Lin, X. ; Stien D. ; Weinreb, S. M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 637.
[86] Uchiyama, K. ; Hayashi, Y. ; Narasaka, K. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8915.
[87] Gagosz, F. ; Zard, S. Z. *Synlett* **1999**, 1978.
[88] McNab, H. *J. Chem . Soc., Chem. Commun.* **1980**, 422 ; McNab, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1982**, 1941.
[89] Callier-Dublanchet, A.-C. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8791.
[90] El Kaïm, L. ; Meyer, C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1556.
[91] Le Taddic-Biadatti, M.-H. ; Callier-Dublanchet, A.-C. ; Horner, J. H. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. ; Newcomb, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 559.
[92] Boivin, J. ; Fouquet, E. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1757.
[93] Boivin, J. ; Sciano, A.-M ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7849.
[94] El Kaïm, L. ; Meyer, C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1556.
[95] Beckwith, A. L. J. ; Lawrence, T. ; Serelis, A. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 484 ; Beckwith, A. L. J. ; Schiesser, C. H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3925 ; Spellmeyer, D. C. ; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 959.

Chapitre 3

[96] El Kaïm, L. ; Grimaud, L. ; Hadrot, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3945.
[97] Jacobsen, N. E. ; Bartlett, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 654 ; Kafarski, P. ; Lejczak, B. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Rel.* **1991**, *63*, 193.
[98] Atherton, F. R. ; Hassal, C. H. ; Lambert, R. W. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 29.
[99] Allen, M. C. ; Fuhrer, W. ; Tuck, B. ; Wade, R. ; Wood, J. M. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1652.
[100] De Lombaert, S. ; Blanchard, L. ; Tan, J. ; Sakane, Y. ; Berry, C. ; Ghai, R. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 145.
[101] Dinér, P. ; Amedjkouh, M. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2091.
[102] Chandrasekhar, S. ; Narsihmulu, C. ; Shameem Sultana, S. ; Saritha, B. ; Jaya Prakash, S. *Synlett* **2003**, 505 ; Takahashi, H. ; Yoshioka, M. ; Imai, N. ; Onimura, K. ; Kobayashi, S. *Synthesis* **1994**, 763.
[103] Fields, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1528 ; Lukszo, J. ; Tyka, R. *Synthesis* **1977**, 239.
[104] Heydari, A. ; Karimian, A. ; Ipaktschi, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6729 ; Azizi, N. ; Saidi, M. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4630.
[105] Firouzabadi, H. ; Iranpoor, N. ; Sobhani, S. *Synthesis* **2004**, 2692.
[106] Chandrasekhar, S. ; Jaya Prakash, S. ; Jagadeshwar, V. ; Narsimulu, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5561.
[107] Ranu, B. C. ; Hajra, A. ; Jana, U. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1141.
[108] Manabe, K. ; Kobayashi, S. *Chem. Commun.* **2000**, 669.
[109] Pavlov, V. Y. ; Kabachnik, M. M. ; Zobnina, E. V. ; Timofeev, V. P. ; Konstantinov, I. O. ; Kimel, B. G. ; Ponomarev, G. V. ; Beletskaya, I. P. *Synlett* **2003**, 2193.
[110] Matveeva, E. D. ; Podrugina, T. A. ; Tishkovskaya, E. V. ; Tomilova, L. G. ; Zefirov, N. S. *Synlett* **2003**, 2321.
[111] Kaboudin, B. ; Rahmani, A. *Synthesis* **2003**, 2705.
[112] Kaboudin, B. ; Rahmani, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8211.
[113] Lee, S. ; Park, J. H. ; Kang, J. ; Lee, J. K. *Chem. Commun.* **2001**, 1698 ; Lee, S.-G. ; Lee, J. K. ; Song, C. E. ; Kim, D.-C. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 667.
[114] Xu, F. ; Luo, Y. ; Deng, M. ; Shen, Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4728.
[115] Akiyama, T. ; Sanada, M. ; Fuchibe, K. *Synlett* **2003**, 1463.

[116] Cherkasov, R. A. ; Galkin, V. I. *Russ. Chem. Rev.* **1998**, *67*, 857 ; Gancarz, R. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10627 ; Dimukhametov, M. N. ; Bayandina, E. V. ; Davydova, E. Y. ; Gubaidullin, A. T. ; Alfonsov, V. A. *Mend. Comm.* **2003**, *13*, 150.
[117] Henderson, W. M. ; Shelver, W. H. *J. Pharm. Sci.* **1969**, *58*, 106 ; Hopkins, L. V. ; Vacik, J. P. ; Shelver, W. H. *J. Pharm. Sci.* **1972**, *61*, 114 ; Oussaid, A. ; Benyaqad, F. ; Oussaid, B. ; Pradel, C. ; Garrigues, B. *Phosporous, Sulfur, Silicon* **2003**, *178*, 1183.
[118] Yager, K. M. ; Taylor, C. M. ; Smith, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9377 ; Simoni, D. ; Invidiata, F. P. ; Manferdini, M. ; Lampronti, I. ; Rondanin, R. ; Roberti, M. ; Pollini, G. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7615 ; Keplacz, A. ; Zwierzak, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1079.
[119] Manjula, A. ; Rao, V. ; Neelakantan, P. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 2963.
[120] Doye, S. *Synlett* **2004**, 1653.
[121] Schlemminger, I. ; Willecke, A. ; Maison, W. ; Koch, R. ; Lützen, A. ; Martens, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2804.
[122] Laschat, S. ; Kunz, H. *Synthesis* **1992**, 90.
[123] Yadav, J. S. ; Reddy, B. V. S. ; Raj, K. S. ; Reddy, K. B. ; Prasad, A. R. *Synthesis* **2001**, 2277.
[124] Afarinkia, K. ; Rees, C. W. ; Cadogan, J. I. G. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7175 ; Afarinkia, K. ; Cadogan, J. I. G. ; Rees, C. W. *Synlett* **1992**, 123 ; Bongini, A. ; Camerini, R. ; Panunzio, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **1996**, *7*, 1467 ; Rassukana, Y. V. ; Onys'ko, P. ; Grechukha, G. ; Sinitsa, A. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4181.
[125] Boduszek, B. *Pol. J. Chem.* **2001**, *75*, 663 ; Boduszek, B. ; Soroka, M. *Pol. J. Chem.* **2002**, *76*, 1105 ; Teulade, M.-P. ; Savignac, P. *Synthesis* **1987**, 1037.
[126] Jahn, U. ; Andersch, J. ; Schroth, W. *Synthesis* **1997**, 573 ; Atmani, A. ; Combret, J.-C. ; Malhiac, C. ; Mulengi, J. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6045 ; Moonen, K. ; Stevens, C. V. *Synthesis* **2005**, 3603.
[127] Gauthier, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1868**, *146*, 119 ; Hofmann, A. W. ; *Liebigs Ann. Chem.* **1868**, *146*, 107.
[128] Weber, W. P. ; Gokel, G. W. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1637.
[129] Dehmlow, E. V. ; Dehmlow, S. S. In *Phase Transfert Catalysis* ; Weinheim ; 3rd ed. ; VCH ; 1993 ; Gokel, G. W. ; Widera, R. P. ; Weber, W. P. *Org. Synth.* **1976**, *55*, 96.
[130] Ugi, I. ; Fetzer, U. ; Eholzer, U. ; Knupfer, H. ; Offermann, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 472.
[131] Ugi, I. ; Betz, W. ; Fetzer, V. Offermann, K. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2814.
[132] Lautenschläger, F. ; Wright, G. F. *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 863.
[133] Walborsky, H. M. ; Niznik, G. E. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 187 ; Niznik, G. E. ; Morrison III, W. H., Walborsky, H. M. In *Organic Syntheses* ; 1971, Vol. 51, p. 31.
[134] Stork, G. ; Sher, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 303.
[135] Bachi, M. D. ; Balanov, A. ; Bar-Ner, N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7752.
[136] Periasamy, M. P. ; Walborsky, H. M. *Org. Prep. Proced. Int.* **1979**, *11*, 295.
[137] *Isonitrile Chemistry* ; Ed. I. Ugi ; Academic Press : New York, 1971.
[138] Imming, P. ; Mohr, R. ; Muller, E. ; Overhen, W. ; Seitz, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 284 ; Seitz, G. ; Dietrich, S. ; Dhar, R. ; Massa, W. ; Baum, G. *Arch. Pharm.* (Weinheim, Ger.) **1986**, *319*, 798 ; Yang, X. ; John, R. ; Seitz, G. *Arch. Pharm.* (Weinheim, Ger.) **1991**, *324*, 923.
[139] Rigby, J. H. ; Qabar, M. ; Ahmed, G. ; Hugues,R. C. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10219.
[140] Capuano, L. ; Tammer, T. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 456.
[141] Morel, G. ; Marchand, E. ; Foucaud, A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1185.
[142] Buron, C. ; El Kaïm, L. ; Uslu, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8027.
[143] Atlan, V. ; El Kaïm, L. ; Buron, C. *Synlett* **2000**, 489.
[144] Atlan, V. ; Bienaymé, H. ; El Kaïm, L. ; Majee, A. *Chem. Commun.* **2000**, 1585.
[145] Nef, J. U. *Justus Liebgs Ann. Chem.* **1894**, *280*, 291.
[146] Ugi, I. ; Fetzer, U. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 1116.
[147] Colin, T. ; El Kaïm, L. ; Gaultier, L. ; Grimaud, L. ; Gatay, L. ; Michaut, V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5611.
[148] El Kaïm, L. ; Gaultier, L. ; Grimaud, L. ; Vieu, E. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8047.
[149] Une définition plus rigoureuse insiste sur le caractère convergent de ces réactions : la totalité ou presque des atomes mis en jeu doivent contribuer à la formation du produit final (Dömling, A. ; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168).
[150] Voir la revue récente : Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17.
[151] Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126.
[152] Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1923**, *53*, 331.
[153] Sebti, S. ; Foucand, A. *Synthesis* **1983**, 546.
[154] Bossio, R. ; Marcaccini, S. ; Pepino, R. ; Torroba, T. *Liebigs, Ann. Chem.* **1991**, 1107.
[155] Kobayashi, K. ; Matoba, T. ; Susumu, I. ; Takashi, M. ; Morikawa, H., Konishi, H. *Chem. Lett.* **1998**, 551.
[156] Denmark, S. E. ; Fan, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7825.
[157] Kusebauch, U. ; Beck, B. ; Messer, K. ; Herdtweck, E. ; Dömling, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4021.
[158] Andreana, P. R. ; Liu, C. C. ; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4231.

[159] Beck, B. ; Magnin-Lachaux, M. ; Herdtweck, E. ; Dömling, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 39.
[160] Ugi, I ; Horl, W. ; Hanush-Kompa, C. ; Schmid, T. ; Herdtweck, E. *Heterocycles* **1998**, *47*, 965 ; Hanush-Kompa, C. ; Ugi, I. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2725 ; Harriman, G. C. B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5591.
[161] Sun, X. ; Janvier, P. ; Zhao, G. ; Bienaymé, H. ; Zhu, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 877.
[162] Falorni, M. ; Giacomelli, G. ; Porcheddu, A. ; Dettori, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3217.
[163] Janvier, P. ; Sun, X. ; Bienaymé, H. ; Zhu, J. *Org. Lett.* **2002**, *124*, 2560.
[164] Gröbke, K. ; Weber, L. ; Mehlin, F. *Synlett* **1998**, 661.
[165] Ireland, S. M. ; Tye, H. ; Whittaker, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4369 ; Varma, R. S. ; Kumar, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7665.
[166] Chen, J. J. ; Golebiowski, A. ; McClenaghan, J. ; Klopfenstein, S. R. ; West, L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2269
[167] Dömling, A. ; Illgen, K. *Synthesis*, **2005**, 662
[168] Ugi, I. ; Kaufhold, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, *709*, 11.
[169] Marquading, D. ; Hoffman, P. ; Heitzer, H. ; Ugi, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1969.
[170] Kunz, H. ; Sager, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 557.
[171] Beck, B. ; Magnin-Lachaux, M. ; Herdtweck, E. ; Dömling, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2875 ; Beck, B. ; Picard, A. ; Herdtweck, E. ; Dömling, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 39.
[172] Schlemminger, I ; Janknecht, H.-H. ; Maison, W. ; Saak, W. ; Martens, J *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7289.
[173] Ugi/Knœvenhagel : Marcaccini, S. ; Pepino, R. ; Pozo, M. C. ; Basurto, S. ; Garcia-Valverde, M. ; Torroba, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3999 ; autres condensations : Cheng, J.-F. ; Chen, M. ; Arrhenius, T. ; Nadzan, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6293 ; Faggi, C. ; Garcia-Valverde, M. ; Marcaccini, S. ; Pepino, R. ; Pozo, M. C. *Synthesis* **2003**, 1553 ; Marco, C. F. ; Marcaccini, S. ; Pepino, R. ; Polo, C. ; Torroba, T. *Synthesis* **2003**, 691 ; Marcaccini, S. ; Pepino, R. ; Polo, C. ; Pozo, M. C. *Synthesis* **2001**, 85.
[174] Ugi/Diels-Alder : Paulvannan, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1207 ; Wright, D. L. ; Robotham, C. V. ; Aboud, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 943 ; Sello, J. K. ; Andreana, P. R. ; Lee. D. ; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4125 ; Oikawa, M. ; Ikoma, M. ; Saski, M. *Tetrahedron lett.* **2005**, *46*, 415 ; [2+3] : Akritopoulou-Zanze, I. ; Gracias, V. ; Moore, J. D. ; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8439 ; Bon, R. S. ; Hong, C. ; Bouma, M. J. ; Schmitz, R. F. ; De Kanter, F. J. J. ; Lutz, M. ; Spek, A. L. ; Orru, R. V. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3759 ; [2+2+1] : Yoshida, H. ; Fukushima, H. ; Ohshita, J. ; Kunai, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8659.
[175] Gracia, V. ; Moore, J. D. ; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 773 ; Xiang, Z. ; Luo, T. ; Lu, K. ; Cui, J. ; Shi, X. ; Fathi, R. ; Chen, J. ; Yang, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3155.
[176] Krelaus, R. ; Westermann, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5987 ; Banfi, L. ; Basso, A. ; Guanti, G. ; Riva, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7655 ; Beck, B. ; Larbig, G. ; Mejat, B. ; Magnin-Lachaux, M. ; Picard, A. ; Hardtweck, E. ; Dömling, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1047.
[177] Umkehrer, M. ; Kold, J. ; Burdack, C. ; Ross, G ; Hiller, W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6421.
[178] Cristau, P. ; Vors, J.-P. ; Zhu, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4079 ; Cristau, P. ; Vors, J.-P. ; Zhu, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7859 ; Cristau, P. ; Vors, J.-P. ; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5575.
[179] Naskar, D. ; Roy, A. ; Seibel, W. L. ; West, L. ; Portlock, D. E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6297.
[180] Dömling, A. ; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 563 ; Constabel, F. ; Ugi, I. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5785 ; Ugi, I. ; Ebert, B. ; Hörl, W. *Chemosphere* **2001**, *43*, 75.
[181] Ugi, I. ; Wishofer, E. *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 136.
[182] Rossen, K. ; Pye, P. J. ; Di Michele, L. M. ; Volante, K. ; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6823.
[183] Shaabani, A. ; Teimouri, M. B. ; Bijanzadeh, H. R. *J. Chem. Res. Synop.* **2002**, 381 ; Shaabani, A. Teimouri, M. B. *J. Chem. Res. Synop.* **2002**, 433.
[184] Kazmaier, U. ; Ackermann, S. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3184.
[185] El Kaïm, L. ; Grimaud, L. ; Oble, J. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 8175.
[186] Bonne, D. ; Dekhane, M. ; Zhu, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4771.
[187] Kim, Y. B. ; Choi, E. H. ; Keum, G. ; Kang, S. B. ; Lee, D. H. ; Koh, H. Y. ; Kim, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4149.
[188] Giovenzana, G. B. ; Tron, G. C. ; Di Paola, S. ; Menegotto, I. G. ; Pirali, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *118*, 1117.
[189] Nair, V. ; Vinod, A. U. *Chem. Commun.* **2000**, 2019 ; Yadav, J. S. ; Reddy, S. B. ; Shubashree, S. ; Shadiv, K. ; Naidu, J. J. *Synthesis* **2004**, 2376.
[190] Nair, V. ; Vinod, A. U. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4427.
[191] Kamijo, S. ; Yamamoto, Y. *J. Am Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11940.
[192] Kaboudin, B. ; Rahmani, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8211; Kaboudin, B. ; Rahmani, A. *Synthesis* **2003**, 2705.
[193] Heydari, A. ; Karimian, A. ; Ipaktschi, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6729.
[194] Azizi, N. ; Saidi, M. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4630.

Experimental part

General methods

☞ *Physical data and spectroscopic measurements*

^{1}H NMR spectra were recorded on a Brücker Avance 400 MHz instrument. The solvent and the instrument are given for each product. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm) referenced to residual chloroform (7.27 ppm). Data are reported as follows: δ (chemical shift), multiplicity (recorded as b, broad ; s, singlet ; d, doublet ; t, triplet ; q, quadruplet ; quint, quintuplet ; m, multiplet), coupling constants (*J* in Hz, Hertz), integration and assignment (Ar, aromatic).

^{13}C NMR spectra were recorded on the same instrument at 100.6 MHz. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm), reported from the central peak of deuteron-chloroform (77 ppm).

Infrared spectra (**IR**) were obtained on a Brücker IFS 66 instrument using solutions of crude products in dichloromethane. They are reported in terms of frequency of absorption (ν, cm^{-1}).

Mass spectra (**MS**) were obtained on a Hewlett-Packard HP 5929B spectrometer via direct introduction (DI). Ionisation was obtained by chemical ionisation with ammonia (CI, NH_3). Mass spectral data are reported as *m/z*.

High resolution mass spectra (**HRMS**) were obtained on a Jeol GCmate spectrometer via direct introduction.

Microanalyses were performed by the Service de Microanalyse, Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., F-91198, Gif sur Yvette.

☞ *Chromatography*

All reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) carried out on Merck Ref. 5549 or 5554 silica gel 60F 254 plates. Visualisation was accomplished with UV light then ceric ammonium molybdate solution followed by heating was used as developing agents.

Ceric ammonium molybdate solution was prepared in water (900 mL) with $Ce(SO_4)_4.H_2O$ (4 g), $MoNH_4$ (100 g) and concentrated H_2SO_4 (100 mL).

Flash chromatography was performed on Merck silica gel Si 60 (35-70 μm). The solvents used were not distilled.

☞ *Solvents distillation*

Tetrahydrofuran (THF) and diethyl ether (Et_2O) were distilled from sodium-benzophenone. Dichloromethane (CH_2Cl_2), amines and dimethylformamide (DMF) were distilled from calcium hydride. Toluene was distilled from sodium.

☞ *Usual procedures*

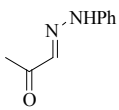
All air and / or water sensitive reactions were carried out under an argon atmosphere with dry, freshly distilled solvents using standard syringue-cannula-septa techniques.

Chapter 1

• Synthesis of α-ketohydrazones by a Japp-Klingemann reaction

1

1-phenylhydrazonopropan-2-one



$C_9H_{10}N_2O$
M = 162.19

To a solution of 30.0 g (0.53 mol, 1.07 eq.) of potassium hydroxyde in 1.12 L of water were added 67 mL (0.50 mol, 1.0 eq.) of ethyl acetoacetate. The resulting mixture was stirred at room temperature for 24 hours.

To 200 mL of a solution of HCl (prepared from 100 mL of water and 100 mL of a 37% aqueous HCl solution) were added 48 mL (0.50 mol, 1.0 eq.) of aniline, then the solution was cooled down to 5°C. A solution of 36.0 g (0.52 mol, 1.04 eq.) of sodium nitrite in 1.0 L of water was cooled down to 5°C and was added slowly (the temperature should be kept under 10°C).

To the solution of potassium acetoacetate cooled down to 0°C was slowly added a solution of 45 mL of concentrated HCl (as a 37% aqueous HCl solution) and 15 mL of cold water. The diazonium salt was added over a 20-minute period.

82 g (1.00 mol, 2.0 eq.) of sodium acetate in 300 mL of water were added and the resulting mixture was heated for two hours at 50°C. The precipitate was filtered and dried. Recrystallisation in toluene afforded hydrazone **1** as an orange-red solid in a 76% isolated yield.

Rabjon, *Organic Synthesis*, Coll. IV, 633-635.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.61 (s, 1H, NH), 7.38 – 7.04 (m, 5H, H_{Ar}), 7.00 (s, 1H, N=CH), 2.47 (s, 3H, CH_3).

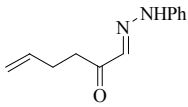
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 195.7 (CO), 142.8 (C_{Ar}-*ipso*), 135.5 (N=CH), 129.9 (CH_{Ar}-*meta*), 123.1 (CH_{Ar}-*para*), 114.3 (CH_{Ar}-*ortho*), 25.0 (CH_3).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 3243, 3065, 1642, 1600, 1545, 1496, 1366, 1237, 1166.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 163 (MH^+), 122, 102, 94.

28

1-phenylhydrazonohex-5-en-2-one



$C_{12}H_{14}N_2O$
202.25

To a stirred solution of LDA (20.0 mmol, 2.0 eq.), prepared from di-isopropylamine (2.8 mL, 20.0 mmol, 2.0 eq.) and butyllithium (20.0 mmol, 2.0 eq.), in dry THF (20 mL), was added ethyl acetoacetate (1.27 mL, 10.0 mmol, 1.0 eq.) at 0°C. After 30 minutes, 0.87 µL of allyl bromide (10 mmol, 1.0 eq.) were added and the resulting solution was stirred over an additional 30-minute period at 0°C, then at room temperature overnight, followed by addition of acetic acid (1.15 mL, 20 mmol, 2.0 eq.), diethyl ether and water. The combined organic layers were extracted with ether, washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to give the crude ketoester as a colorless oil.

To a solution of 780 mg (5.00 mmol, 1.0 eq.) of ketoester in 5.0 mL of ethanol (1.0 M) were added 1.23 g of sodium acetate (3.0 eq.). Stirred at room temperature, the mixture was then treated gradually with a solution of the phenyldiazonium salt (prepared from 5.00 mmol, 1 eq. of aniline). The resulting solution was brought to pH 7, then most ethanol was evaporated. Dichloromethane was added and the solution was extracted with this solvent. The combined organic layers were washed with brine. After evaporation of the solvents *in vacuo*, the crude hydrazone was diluted in methanol and water (5.0 mL of each) and 600 mg of sodium hydroxyde (15.0 mmol, 3.0 eq.) were added. The resulting solution was stirred overnight at room temperature, HCl (2N) was added until pH 7, then solvents were evaporated *in vacuo*. The crude solid was heated 1.5 hour at 150°C. Purification by flash chromatography on silica gel with a gradient of Et_2O/PE (10 to 60%) gave hydrazone **28** as a mixture of two unseparable isomers in a 55% overall yield.

Weiler, H. N. ; Huckin, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1082-1087.
Al-Awadhi, H. ; Al-Omran, F. ; Elnagdi, M. H. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12745-12762.

☞ *Major isomer*

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 13.95 (s, 1H, NH), 7.46 – 7.03 (m, 5H, H_{Ar}), 7.00 (s, 1H, N=CH), 5.96 – 5.83 (m, 1H, CH_2=C<u>H</u>), 5.13 – 5.01 (m, 2H, C<u>H$_2$</u>=CH), 2.66 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH_2-CO), 2.50 – 2.42 (m, 2H, CH_2=CH-C<u>H$_2$</u>).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 197.5 (CO), 143.1 (C_{Ar}-*ipso*), 137.1 (CH_2=<u>C</u>H), 129.9 (CH_{Ar}-*meta*), 125.3 (N=CH), 124.0 or 123.0 (CH_{Ar}-*para*), 116.0 or 115.5 (<u>C</u>H$_2$=CH), 115.0 (CH_{Ar}-*ortho*), 36.5 (<u>C</u>H$_2$-CO), 29.0 or 28.7 (CH_2=CH-<u>C</u>H$_2$).

☞ *Minor isomer*

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.74 (s, 1H, NH), 7.46 – 7.00 (m, 5H, H_{Ar}), 7.19 (s, 1H, N=CH), 5.96 – 5.83 (m, 1H, CH_2=C<u>H</u>), 5.13 – 5.01 (m, 2H, C<u>H$_2$</u>=CH), 3.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH_2-CO), 2.50 – 2.42 (m, 2H, CH_2=CH-C<u>H$_2$</u>).

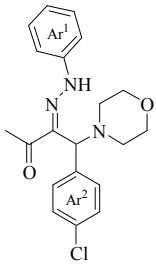
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 199.7 (CO), 142.9 (C_{Ar}-*ipso*), 137.9 (CH_2=<u>C</u>H), 135.0 (N=CH), 129.8 (CH_{Ar}-*meta*), 124.0 or 123.0 (CH_{Ar}-*para*), 116.0 or 115.5 (<u>C</u>H$_2$=CH), 114.3 (CH_{Ar}-*ortho*), 40.6 (<u>C</u>H$_2$-CO), 29.0 or 28.7 (CH_2=CH-<u>C</u>H$_2$).

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 220 (MNH_4^+), 203 (MH^+).

• Synthesis of Mannich and aza-aldolisation adducts

2

4-(4-chlorophenyl)-4-morpholin-4-yl-3-phenylhydrazonobutan-2-one



$C_{20}H_{22}ClN_3O_2$
371.86

To a solution of 1.0 g (6.2 mmol, 1.0 eq.) of hydrazone **1** in 5.0 mL of morpholine were added 1.73 g (12.4 mmol, 2.0 eq.) of *p*-chlorobenzaldehyde. The resulting mixture was heated to reflux under nitrogen atmosphere for 5 hours. Solvents were evaporated *in vacuo*. Then diethyl ether was added and the solution was extracted with this solvent. The combined organic layers were washed with a citric acid solution and dried over $MgSO_4$, then solvents were evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with a gradient of Et_2O/PE (10 to 30%) gave Mannich adduct **2** in a 80% isolated yield.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.65 (s, 1H, NH), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar^2}-*ortho*), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H_{Ar^1}-*meta*), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar^2}-*meta*), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 2H, H_{Ar^1}-*ortho*), 7.07 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H_{Ar^1}-*para*), 5.03 (s, 1H, CH), 3.77 (s, 4H, O-CH_2), 2.54 – 2.51 (m, 4H, N-CH_2), 2.42 (s, 3H, CH_3).

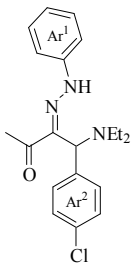
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 197.0 (CO), 143.4 (CH_{Ar^1}-*ipso*), 138.9 (C=N), 135.6 (C_{Ar^2}-*ipso*), 134.3 (C_{Ar^2}-*para*), 130.1 (CH_{Ar^1}-*meta* or CH_{Ar^2}-*ortho*), 130.0 (CH_{Ar^1}-*meta* or CH_{Ar^2}-*ortho*), 129.5 (CH_{Ar^2}-*meta*), 123.0 (CH_{Ar^1}-*para*), 114.2 (CH_{Ar^1}-*ortho*), 68.1 (CH), 67.6 (O-CH_2), 52.5 (N-CH_2), 25.0 (CH_3).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 2975, 2878, 1655, 1600, 1546, 1488, 1361, 1338, 1226, 1195, 1115, 1090, 1071.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 371 (M^+, ^{35}Cl), 285, 241, 210, 106.

3

4-(4-chlorophenyl)-4-diethylamino-3-phenylhydrazonobutan-2-one



$C_{20}H_{24}ClN_3O$
357.88

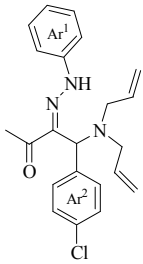
To a solution of 1.0 g (6.2 mmol, 1.0 eq.) of hydrazone **1** in 5.0 mL of diethylamine were added 1.73 g (12.4 mmol, 2.0 eq.) of *p*-chlorobenzaldehyde. The resulting mixture was heated to reflux under nitrogen atmosphere for 22 hours. Solvents were evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with a gradient of Et_2O/PE (0 to 4%) gave Mannich adduct **3** in a 69% isolated yield.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.94 (s, 1H, NH), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar^2}-*ortho*), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H_{Ar^1}-*meta*), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar^2}-*meta*), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 2H, H_{Ar^1}-*ortho*), 7.04 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H_{Ar^1}-*para*), 5.36 (s, 1H, CH), 2.67 (q, J = 7.0 Hz, 2H, CH_2), 2.66 (q, J = 7.0 Hz, 2H, CH_2), 2.41 (s, 3H, CH_3-CO), 1.03 (t, J = 7.0 Hz, 6H, N-CH_2-C$\underline{H}_3$).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 2974, 1658, 1601, 1552, 1486, 1344, 1227, 1164, 1093, 1075, 1014.

10

4-(4-chlorophenyl)-4-diallylamino-3-phenylhydrazonobutan-2-one



$C_{22}H_{24}ClN_3O$
381.90

To a solution of 1.0 g (6.2 mmol, 1.0 eq.) of hydrazone **1** in 3.0 mL of diallylamine were added 1.73 g (12.4 mmol, 2.0 eq.) of *p*-chlorobenzaldehyde. The resulting mixture was heated to reflux under nitrogen atmosphere for 4 hours. Solvents were evaporated *in vacuo*. Then dichloromethane was added and the solution was extracted with this solvent. The combined organic layers were washed with a citric acid solution and dried over $MgSO_4$, then solvents were evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with a gradient of Et_2O/PE (0 to 3%) gave Mannich adduct **10** as an orange solid in a 55% isolated yield.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.55 (s, 1H, NH), 7.45 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}^2-*ortho*), 7.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{Ar}^1-*meta*), 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}^2-*meta*), 7.25 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{Ar}^1-*ortho*), 7.06 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{Ar}^1-*para*), 5.91 – 5.84 (m, 2H, CH_2=C<u>H</u>), 5.43 (s, 1H, CH-N), 5.27 (dd, *J* = 1.3, 10.4 Hz, 2H, C<u>H</u>$_2$=CH *cis*), 5.16 (dd, *J* = 1.3, 17.0 Hz, 2H, C<u>H</u>$_2$=CH *trans*), 3.22 (d, *J* = 6.6 Hz, 4H, CH_2-N), 2.43 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 196.9 (CO), 143.4 (C_{Ar}^1-*ipso*), 139.5 (C=N), 136.5 (C_{Ar}^2-*ipso*), 134.4 (C_{Ar}^2-*para*), 132.8 (CH_2=<u>C</u>H), 130.2 (CH_{Ar}^1-*meta* or CH_{Ar}^2-*ortho*), 130.0 (CH_{Ar}^1-*meta* or CH_{Ar}^2-*ortho*), 129.3 (CH_{Ar}^2-*meta*), 122.8 (CH_{Ar}^1-*para*), 120.2 (<u>C</u>H_2=CH), 114.2 (CH_{Ar}^1-*ortho*), 63.4 (CH-N), 52.3 (CH_2-N), 25.1 (CH_3).

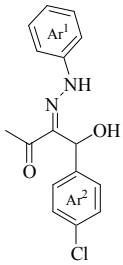
IR (DI) ν (cm^{-1}) 3072, 1668, 1601, 1555, 1493, 1226, 1189, 1092, 1015.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 381 (M^+, ^{35}Cl), 285, 260, 241, 100, 84.

Microanalysis *% calculated for $C_{22}H_{24}ClN_3O$:* C 69.19, H 6.33 ; *measured :* C 69.31, H 6.27.

4

4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-3-phenylhydrazonobutan-2-one



$C_{16}H_{15}ClN_2O_2$
302.76

To a solution of 1.0 g (6.2 mmol, 1.0 eq.) of hydrazone **1** in 5.0 mL of diisopropylamine were added 1.3 g (9.3 mmol, 1.5 eq.) of *p*-chlorobenzaldehyde. The resulting mixture was heated to reflux under nitrogen atmosphere for 24 hours. Solvents were evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (20%) gave aldol **4** in a 80% isolated yield.

V. Michaut, *thèse*, p. 296.

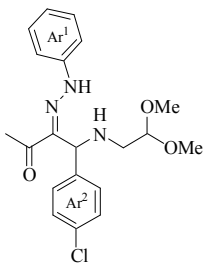
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.33 (s, 1H, NH), 7.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}^2-*ortho*), 7.33 (dd, *J* = 7.0, 7.5 Hz, 2H, H_{Ar}^1-*meta*), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}^2-*meta*), 7.17 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{Ar}^1-*ortho*), 7.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{Ar}^1-*para*), 6.38 (s, 1H, CH), 3.68 (bs, 1H, OH), 2.49 (s, 3H, CH_3).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 3219, 1633, 1551, 1489, 1361, 1225, 1089, 1012.

• Transformation of Mannich and aza-aldolisation adducts

5

4-(4-chlorophenyl)-4-(2,2-dimethoxyethylamino)-3-phenylhydrazonobutan-2-one



$C_{20}H_{24}ClN_3O_3$
389.88

To a solution of 100 mg (0.28 mmol, 1.0 eq.) of Mannich adduct **3** in 1.0 mL of chlorobenzene were added 40 µL (0.37 mmol, 1.3 eq.) of 2,2-diméthoxyéthylamine. The resulting mixture was heated to reflux under nitrogen atmosphere for 2 hours. Solvents were evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with a gradient of Et_2O/PE (0 to 20%) gave amine **5** as a yellow oil in a 40% isolated yield.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.81 (s, 1H, N-NH), 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, $H_{Ar}{}^2$-*ortho*), 7.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, $H_{Ar}{}^1$-*meta*), 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, $H_{Ar}{}^2$-*meta*), 7.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, $H_{Ar}{}^1$-*ortho*), 7.03 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, $H_{Ar}{}^1$-*para*), 5.56 (s, 1H, CH-N), 4.48 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H, C<u>H</u>-(O-CH_3)$_2$), 3.39 (s, 3H, O-CH_3), 3.38 (s, 3H, O-CH_3), 2.88 (dd, *J* = 4.7, 12.1 Hz, 2H, CH_2), 2.46 (s, 3H, CH_3-CO).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 197.6 (CO), 143.6 ($C_{Ar}{}^1$-*ipso*), 138.6 (C=N), 137.9 ($C_{Ar}{}^2$-*ipso*), 134.0 ($C_{Ar}{}^2$-*para*), 129.9 ($CH_{Ar}{}^1$-*meta* or $CH_{Ar}{}^2$-*ortho* or $CH_{Ar}{}^2$-*meta*), 129.4 ($CH_{Ar}{}^1$-*meta* or $CH_{Ar}{}^2$-*ortho* or $CH_{Ar}{}^2$-*meta*), 129.0 ($CH_{Ar}{}^1$-*meta* or $CH_{Ar}{}^2$-*ortho* or $CH_{Ar}{}^2$-*meta*), 122.7 ($CH_{Ar}{}^1$-*para*), 114.3 ($CH_{Ar}{}^1$-*ortho*), 103.5 (<u>C</u>H-(O-CH_3)$_2$), 59.7 (CH-N), 54.9 (O-CH_3), 54.8 (O-CH_3), 49.4 (CH_2), 25.0 (<u>C</u>H_3-CO).

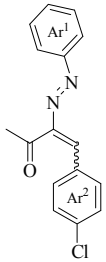
IR (DI) ν (cm^{-1}) 2927, 1660, 1599, 1488, 1360, 1337, 1233, 1188, 1168, 1089, 1066, 1013.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 389 (M^+, ^{35}Cl), 285, 270, 228, 197, 164, 157, 107, 76, 61.

Microanalysis *% calculated for $C_{20}H_{24}ClN_3O_3$:* C 61.61, H 6.20 ; *measured :* C 61.58, H 6.25.

6

4-(4-chlorophenyl)-3-phenylazobut-3-en-2-one



$C_{16}H_{13}ClN_2O$
284.74

104 mg (0.29 mmol) of Mannich adduct **3** were absorbed on Merck silica Si 60 (35-70 µm, 2.5 g) then exposed to micro-waves (750 W) for 2 minutes. After cooling, the mixture was exposed again to micro-waves for 1 minute. Dichloromethane was added and the mixture was filtered and rinsed with the same solvent. Solvents were evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (1%) gave azoalkene **6** as an orange solid in a 50% isolated yield.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}^1-*ortho*), 7.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}^2-*ortho*), 7.59 – 7.57 (m, 3H, H_{Ar}^1-*meta*,*para*), 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}^2-*meta*), 7.34 (s, 1H, CH=C), 2.37 (s, 3H, CH_3).

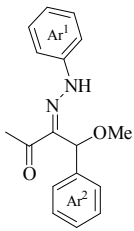
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 199.4 (CO), 152.9 (C_{Ar}^1-*ipso*), 152.4 (C=CH), 136.8 (C_{Ar}^2-*para*), 134.3 (CH_{Ar}^2-*ortho*), 132.8 (CH_{Ar}^1-*para* or CH_{Ar}^2-*ipso*), 132.5 (CH_{Ar}^1-*para* or CH_{Ar}^2-*ipso*), 129.8 (CH_{Ar}^1-*meta* or CH_{Ar}^2-*meta*), 129.3 (CH_{Ar}^1-*meta* or CH_{Ar}^2-*meta*), 123.5 (CH_{Ar}^1-*ortho*), 30.3 (CH_3).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 2925, 1694, 1659, 1602, 1554, 1488, 1343, 1228, 1185, 1165, 1091, 1014.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 285 (MH^+, ^{35}Cl), 76.

7

4-methoxy-4-phenyl-3-phenylhydrazonobutan-2-one



$C_{17}H_{18}N_2O_2$
282.34

To a solution of 30 mg (0.11 mmol, 1.0 eq.) of 4-phenyl-4-hydroxy-3-phenylhydrazonobutan-2-one (prepared following the typical procedure for aza-aldolisation, *see reference below*) in 3.0 mL of methanol were added 2 mg of *p*-toluenesulfonic acid. The resulting mixture was heated to reflux under nitrogen atmosphere for 17 hours, then filtered on basic alumina and rinsed with dichloromethane. The solvents were evaporated *in vacuo*. Ether **7** was obtained as a yellow oil in a 80% isolated yield.

V. Michaut, *thèse*, p. 295.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.37 (s, 1H, NH), 7.41 – 7.29 (m, 7H, H_{Ar}), 7.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{Ar}^1-*ortho*), 7.03 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{Ar}^1-*para*), 6.01 (s, 1H, CH), 3.49 (s, 3H, O-CH_3), 2.47 (s, 3H, CH_3-CO).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 197.6 (CO), 143.2 (C_{Ar}^1-*ipso*), 139.1 (C=N), 137.6 (C_{Ar}^2-*ipso*), 129.7 (CH_{Ar}^1-*meta* or CH_{Ar}^2-*ortho*), 129.0 (CH_{Ar}^1-*meta* or CH_{Ar}^2-*ortho*), 128.5 (CH_{Ar}^2-*para*), 126.7 (CH_{Ar}^2-*meta*), 122.9 (CH_{Ar}^1-*para*), 114.4 (CH_{Ar}^1-*ortho*), 79.4 (CH), 58.0 (O-CH_3), 25.0 (CH_3-CO).

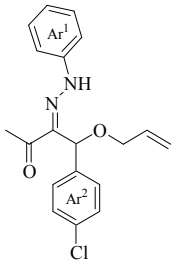
IR (DI) ν (cm^{-1}) 3285, 3060, 2931, 1661, 1602, 1553, 1508, 1493, 1363, 1229, 1169, 1073.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 282 (M^+), 250, 207, 122.

Microanalysis *% calculated for $C_{17}H_{18}N_2O_2$:* C 72.32, H 6.43 ; *measured :* C 72.36, H 6.52.

8

4-allyloxy-4-(4-chlorophenyl)-3-phenylhydrazonobutan-2-one



$C_{19}H_{19}ClN_2O_2$
342.82

To a solution of 500 mg (1.65 mmol, 1.0 eq.) of aldol **4** in 10.0 mL of allyl alcohol were added 30 mg (0.17 mmol, 10%) of *p*-toluenesulfonic acid. The resulting mixture was heated at 70°C under nitrogen atmosphere for 36 hours, then filtered on basic alumina and rinsed with dichloromethane. The solvents were evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (1%) gave ether **8** as a yellow-orange oil in a 80% isolated yield.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.44 (s, 1H, NH), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar^2}-*ortho*), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H_{Ar^1}-*meta*), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar^2}-*meta*), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 2H, H_{Ar^1}-*ortho*), 7.04 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H_{Ar^1}-*para*), 6.11 (s, 1H, CH-O), 6.03 – 5.93 (m, 1H, CH_2=C<u>H</u>), 5.35 (dd, J = 1.5, 17.2 Hz, 1H, C<u>H$_2$</u>=CH *trans*), 5.29 (dd, J = 1.5, 10.4 Hz, 1H, C<u>H$_2$</u>=CH *cis*), 4.09 (dq, J = 5.5, 12.1 Hz, 2H, CH_2-O), 2.52 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 197.4 (CO), 143.1 (C_{Ar^1}-*ipso*), 138.9 (C=N), 136.3 (C_{Ar^2}-*ipso*), 134.3 (C_{Ar^2}-*para*), 133.6 (CH_2=<u>C</u>H), 129.8 (CH_{Ar^1}-*meta* or CH_{Ar^2}-*ortho* or CH_{Ar^2}-*meta*), 129.2 (CH_{Ar^1}-*meta* or CH_{Ar^2}-*ortho* or CH_{Ar^2}-*meta*), 128.2 (CH_{Ar^1}-*meta* or CH_{Ar^2}-*ortho* or CH_{Ar^2}-*meta*), 123.1 (CH_{Ar^1}-*para*), 118.9 (<u>C</u>H_2=CH), 114.4 (CH_{Ar^1}-*ortho*), 76.5 (CH-O), 71.1 (CH_2-O), 25.0 (CH_3).

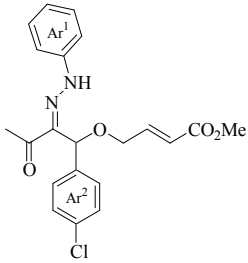
IR (DI) ν (cm^{-1}) 3290, 2924, 1663, 1602, 1554, 1490, 1362, 1229, 1169, 1071, 1042, 1014.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 342 (M^+, ^{35}Cl), 301, 285, 261, 241, 182, 140.

• Further transformation by a cross-metathesis reaction

11

4-[1-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2-(phenylhydrazono)butoxy]-but-2-enoic acid methyl ester



$C_{21}H_{21}ClN_2O_4$
400.86

To a solution of 50 mg (0.15 mmol, 1.0 eq.) of hydrazone **8** in 0.5 mL of dry toluene were added 40 µL (0.44 mmol, 3.0 eq.) of methyl acrylate and 5 mg (0.007 mmol, 0.05 eq.) of Hoveyda-Blechert catalyst. The resulting mixture was heated at 80°C under argon atmosphere for 15 hours. The solvents were evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (10 to 20%) gave hydrazone **11** in a 68% isolated yield.

TLC (Et_2O/PE, 7:3) R_f 0.3.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.12 (s, 1H, NH), 7.34 (s, 6H, H_{Ar^1}-*meta* ; H_{Ar^2}-*ortho*,*meta*), 7.14 (d, J = 7.3 Hz, 2H, H_{Ar^1}-*ortho*), 7.05 (t, J = 7.3 Hz,

1H, H_{Ar}^1-*para*), 7.01 (td, *J* = 4.6, 15.9 Hz, 1H, C<u>H</u>=CH-CO), 6.15 (s, 1H, CH=C<u>H</u>-CO), 6.14 (td, *J* = 2.0, 15.9 Hz, 1H, CH-O), 4.29 – 4.23 (m, 2H, C<u>H</u>$_2$-CH=CH), 3.79 (s, 3H, O-CH_3), 2.53 (s, 3H, CH_3-CO).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 197.4 (CO), 166.6 (CO_2Me), 143.1 (C_{Ar}^1-*para*), 142.8 (C_{Ar}^1-*ipso*), 138.3 (C=N or C_{Ar}^2-*ipso*), 135.7 (C=N or C_{Ar}^2-*ipso*), 134.5 (C_{Ar}^2-*para*), 129.9 (CH_{Ar}^1-*meta* or CH_{Ar}^2-*ortho* or CH_{Ar}^2-*meta*), 129.4 (CH_{Ar}^1-*meta* or CH_{Ar}^2-*ortho* or CH_{Ar}^2-*meta*), 127.9 (CH_{Ar}^1-*meta* or CH_{Ar}^2-*ortho* or CH_{Ar}^2-*meta*), 123.5 (CH=<u>C</u>H-CO), 122.1 (<u>C</u>H=CH-CO), 114.5 (CH_{Ar}^1-*ortho*), 76.8 (CH-O), 68.7 (<u>C</u>H_2-CH=CH), 52.2 (O-CH_3), 25.0 (<u>C</u>H_3-CO).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 3733, 3712, 3696, 3628, 3602, 3303, 2957, 2926, 2852, 2359, 2341, 1724, 1662, 1601, 1559, 1494, 1439, 1366, 1305, 1271, 1231, 1198, 1173, 1112, 1094, 1017.

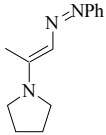
MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 420, 401 (MH^+).

HRMS (DI) *m/z calculated for $C_{21}H_{21}ClN_2O_4$:* 400.1190 ; *measured :* 400.1188.

• Conversion of α-ketohydrazones into conjugated azoenamines

14

phenyl-[2-(pyrrolidin-1-yl)propen-1-yl]diazene



$C_{13}H_{17}N_3$
215.29

To a solution of 1.95 g (12.0 mmol, 1.0 eq.) of hydrazone **1** in 10.0 mL of dry toluene were added 1.0 mL (12 mmol, 1.0 eq.) of pyrrolidine. The resulting mixture was heated to reflux under argon atmosphere for 3 hours. After evaporation of the solvents *in vacuo*, crude azoenamine **14** was obtained as a brown-yellow solid in a quantitative yield.

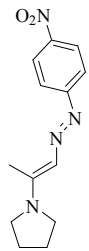
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.63 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{Ar}-*ortho*), 7.38 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{Ar}-*meta*), 7.19 (s, 1H, C=CH), 7.18 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{Ar}-*para*), 3.60 (bs, 2H, CH_2-2,5 pyrrolidine), 3.42 (bs, 2H, CH_2-2,5 pyrrolidine), 2.58 (s, 3H, CH_3-CO), 2.03 (bs, 4H, CH_2-3,4 pyrrolidine).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 3176, 3059, 3026, 2975, 2919, 2868, 1661, 1560, 1494, 1477, 1450, 1424, 1388, 1363, 1345, 1323, 1290, 1231, 1198, 1150, 1061, 1023.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 216 (MH^+), 123.

27

(4-nitrophenyl)-[2-(pyrrolidin-1-yl)propenyl]diazene



$C_{13}H_{16}N_4O_2$
260.29

To a solution of 207 mg (1.0 mmol, 1.0 eq.) of 1-(4-nitrophenyl)hydrazonopropan-2-one in 1.5 mL of dry toluene were added 85 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of pyrrolidine. The resulting mixture was heated to reflux under argon atmosphere for 4 hours. After evaporation of the solvents *in vacuo*, crude azoenamine **27** was obtained as a red powder in a quantitative yield.

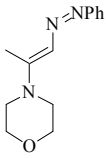
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.22 (d, J = 9.1 Hz, 2H, H_{Ar}-*meta*), 7.63 (d, J = 9.1 Hz, 2H, H_{Ar}-*ortho*), 7.41 (s, 1H, CH=C), 3.69 (t, J = 6.6 Hz, 2H, N-CH_2 pyrrolidine), 3.52 (t, J = 6.6 Hz, 2H, N-CH_2 pyrrolidine), 2.61 (s, 3H, CH_3), 2.14 – 2.04 (m, 4H, N-CH_2-CH_2 pyrrolidine).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 161.4 (C_{Ar}-*para*), 159.9 (C=CH), 144.7 (C_{Ar}-*ipso*), 127.0 (CH=C), 125.4 (CH_{Ar}-*ortho*), 120.8 (CH_{Ar}-*meta*), 50.0 (N-CH_2 pyrrolidine), 49.2 (N-CH_2 pyrrolidine), 25.4 (N-CH_2-CH_2 pyrrolidine), 25.3 (N-CH_2-CH_2 pyrrolidine), 16.8 (CH_3).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 2966, 2927, 2882, 2360, 2337, 1672, 1595, 1553, 1500, 1456, 1423, 1398, 1365, 1328, 1304, 1274, 1241, 1200, 1155, 1097, 1059, 1023.

30

[(2-morpholin-4-yl)propenyl]phenyldiazene



$C_{13}H_{17}N_3O$
231.29

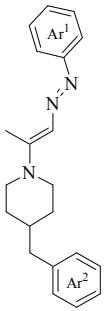
A solution of 500 mg (3.1 mmol, 1.0 eq.) of hydrazone **1** in 3.0 mL of dry toluene was cooled down to 0°C. Trimethylaluminium (1.6 mL, 3.1 mmol, 1.0 eq., as a 2 mol.L^{-1} solution in toluene) and morpholine (290 µL, 3.4 mmol, 1.1 eq.) were successively added. The resulting mixture was heated at 100°C under argon atmosphere for 24 hours. Then potassium sodium tartrate was added and the resulting mixture was stirred for 15 minutes at room temperature. Dichloromethane was added and the solution was extracted with this solvent. The combined organic layers were washed with water and dried over $MgSO_4$. After evaporation of the solvents *in vacuo*, crude azoenamine **30** was obtained in a pure enough form to be used in further reactions.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.65 (d, J = 7.3 Hz, 2H, H_{Ar}-*ortho*), 7.39 (t, J = 7.3 Hz, 2H, H_{Ar}-*meta*), 7.21 (s, 1H, C=CH), 7.19 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H_{Ar}-*para*), 3.82 (t, J = 7.1 Hz, 4H, CH_2-O), 3.46 (t, J = 7.1 Hz, 4H, CH_2-N), 2.58 (s, 3H, CH_3-CO).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 3250, 3031, 2966, 2924, 2859, 2360, 2342, 1654, 1602, 1549, 1494, 1450, 1362, 1274, 1260, 1234, 1185, 1168, 1113, 1071, 1019.

31

[2-(4-benzylpiperidin-1-yl)propenyl]phenyldiazene



$C_{21}H_{25}N_3$
319.44

A solution of 160 mg (1.0 mmol, 1.0 eq.) of hydrazone **1** in 1.0 mL of dry toluene was cooled down to 0°C. Trimethylaluminium (0.5 mL, 1.0 mmol, 1.0 eq., as a 2 mol.L^{-1} solution in toluene) and 4-benzylpiperidine (210 µL, 1.2 mmol, 1.2 eq.) were successively added. The resulting mixture was heated at 100°C under argon atmosphere for 10 hours. Then potassium sodium tartrate was added and the resulting mixture was stirred for 1 hour at room temperature. Dichloromethane was added and the solution was extracted with this solvent. The combined organic layers were washed with water and dried over $MgSO_4$. After evaporation of the solvents *in vacuo*, crude azoenamine **31** was obtained in a pure enough form to be used in further reactions.

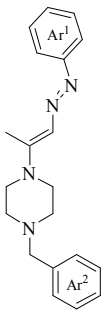
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.63 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{Ar^1}-*ortho*), 7.39 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{Ar^1}-*meta*), 7.34 – 7.16 (m, 7H, C=CH ; H_{Ar^1}-*para* ; H_{Ar^2}), 4.02 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H, CH_2-Ph), 2.95 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H, CH_2-N), 2.78 – 2.60 (m, 2H, CH_2-N), 2.58 (s, 3H, CH_3-CO), 1.89 – 1.84 (m, 1H, C<u>H</u>-CH_2-Ph), 1.77 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H, C<u>H</u>$_2$-CH_2-N), 1.38 – 1.28 (m, 2H, C<u>H</u>$_2$-CH_2-N).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 3855, 3820, 3375, 3026, 2922, 2849, 2363, 1659, 1602, 1551, 1495, 1453, 1371, 1275, 1260, 1234, 1168, 1260, 1073.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 320 (MH^+), 227, 176.

32

[2-(4-benzylpiperazin-1-yl)propenyl]phenyldiazene



$C_{20}H_{24}N_4$
320.43

A solution of 80 mg (0.5 mmol, 1.0 eq.) of hydrazone **1** in 0.5 mL of dry toluene was cooled down to 0°C. Trimethylaluminium (0.25 mL, 0.5 mmol, 1.0 eq., as a 2 mol.L^{-1} solution in toluene) and 4-benzylpiperazine (90 µL, 0.5 mmol, 1.0 eq.) were successively added. The resulting mixture was heated at 80°C under argon atmosphere for 24 hours. Then potassium sodium tartrate was added and the resulting mixture was stirred for 1 hour at room temperature. Dichloromethane was added and the solution was extracted with this solvent. The combined organic layers were washed with water and dried over $MgSO_4$. After evaporation of the solvents *in vacuo*, crude azoenamine **32** was obtained in a pure enough form to be used in further reactions.

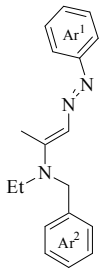
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.64 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{Ar^1}-*ortho*), 7.41 – 7.28 (m, 8H, C=CH ; H_{Ar^1}-*meta* ; H_{Ar^2}), 7.22 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{Ar^1}-*para*), 3.57 (s, 2H, CH_2-Ph), 3.54 – 3.49 (m, 4H, CH_2-2,6 piperazine), 2.57 (s, 3H, CH_3-CO), 2.55 – 2.54 (m, 4H, CH_2-3,5 piperazine).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 2933, 2817, 1657, 1602, 1552, 1494, 1454, 1363, 1276, 1261, 1235, 1185, 1169, 1075, 1007.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 321 (MH^+).

33

benzylethyl-(1-methyl-2-phenylazovinyl)amine



$C_{18}H_{21}N_3$
279.38

A solution of 160 mg (1.0 mmol, 1.0 eq.) of hydrazone **1** in 1.0 mL of dry toluene was cooled down to 0°C. Trimethylaluminium (0.5 mL, 1.0 mmol, 1.0 eq., as a 2 mol.L^{-1} solution in toluene) and benzylethylamine (160 µL, 1.1 mmol, 1.1 eq.) were successively added. The resulting mixture was heated at 100°C under argon atmosphere for 24 hours. Then potassium sodium tartrate was added and the resulting mixture was stirred for 1 hour at room temperature. Dichloromethane was added and the solution was extracted with this solvent. The combined organic layers were washed with water and dried over $MgSO_4$. After evaporation of the solvents *in vacuo*, crude azoenamine **33** was obtained in a pure enough form to be used in further reactions.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.64 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{Ar}^1-*ortho*), 7.41 – 7.14 (m, 9H, C=CH ; H_{Ar}^1-*meta*,*para* ; H_{Ar}^2), 3.82 (s, 2H, CH_2-Ph), 3.50 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, N-C<u>H</u>$_2$-CH_3), 2.67 (s, 3H, CH_3-CO), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, N-CH_2-C<u>H</u>$_3$).

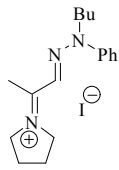
IR (DI) ν (cm^{-1}) 2989, 2360, 2342, 1653, 1601, 1551, 1495, 1455, 1362, 1276, 1261, 1234, 1170, 1077.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 280 (MH^+), 251, 239, 212.

• *N*-alkylation of azoenamines

17

1-[2-(butylphenylhydrazono)-1-methylethylidene]pyrrolidinium iodide



$C_{17}H_{26}IN_3$
399.31

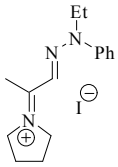
A solution of 100 mg (0.46 mmol, 1.0 eq.) of azoenamine **14** in iodobutane (0.2 mL, 1.76 mmol, 3.8 eq.) was heated at 65°C under argon atmosphere for 4 hours. The precipitate was washed with diethyl ether, filtered and dried *in vacuo*. Hydrazonoiminium **17** was isolated as a brown solid in a 92% crude yield. Structure was confirmed after hydrolysis (*see compound **19***).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 3450, 3167, 3109, 2962, 2936, 2873, 2365, 2349, 1656, 1603, 1543, 1516, 1488, 1448, 1371, 1348, 1306, 1272, 1231, 1195, 1182, 1168, 1130, 1113, 1074, 1034, 1009.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 272 (M^+), 216, 163

18

1-[2-(ethylphenylhydrazono)-1-methylethylidene]pyrrolidinium iodide



$C_{15}H_{22}IN_3$
371.26

To a solution of 100 mg (0.46 mmol, 1.0 eq.) of azoenamine **14** in 0.25 mL of dry toluene were added 75 µL (0.94 mmol, 2.0 eq.) of iodoethane. The resulting mixture was heated at 65°C under argon atmosphere for 4 hours. The precipitate was washed with diethyl ether, filtered and dried *in vacuo*. Hydrazonoiminium iodide **18** was isolated as a brown solid in a 65% crude yield.

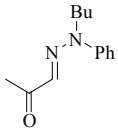
IR (DI) ν (cm^{-1}) 3444, 3167, 3114, 3014, 2973, 2952, 1613, 1596, 1543, 1515, 1484, 1445, 1390, 1371, 1350, 1339, 1308, 1269, 1263, 1234, 1210, 1172, 1110, 1077, 1030.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 262 (MNH_4^+), 216, 191, 163.

• Hydrolysis of *N*-alkylated hydrazonoiminiums

19

1-(butylphenylhydrazono)propan-2-one



$C_{13}H_{18}N_2O$
218.29

To 100 mg (0.25 mmol, 1.0 eq.) of hydrazoiminium iodide **17** were added 1.0 mL of water. The resulting mixture was heated at 100°C for 2.5 hours. Then dichloromethane was added and the solution was extracted with this solvent. The combined organic layers were washed with water, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Hydrazone **19** was obtained without further purification as a mixture of two isomers in a quantitative yield.

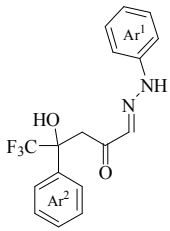
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.40 – 7.00 (m, 5H, H_{Ar}), 7.23 and 7.02 (s, 1H, N=CH), 3.87 (t, J = 8.0 Hz, 2H, CH_2-N), 2.48 and 2.46 (s, 3H, CH_3-CO), 1.70 – 1.60 (m, 2H, C<u>H</u>$_2$-CH_2-N), 1.48 – 1.37 (m, 2H, C<u>H</u>$_2$-$(CH_2)_2$-N), 0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3H, C<u>H</u>$_3$-$(CH_2)_3$-N).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 198.8 (CO), 198.2 (CO), 146.1 (C_{Ar}-*ipso*), 143.0 (C_{Ar}-*ipso*), 135.4 (N=CH), 130.7 (N=CH), 129.8 (CH_{Ar}-*ortho*), 129.7 (CH_{Ar}-*ortho*), 123.8 (CH_{Ar}-*para*), 122.9 (CH_{Ar}-*para*), 116.9 (CH_{Ar}-*meta*), 114.3 (CH_{Ar}-*meta*), 47.1 (CH_2-N), 26.7 (<u>C</u>H_2-CH_2-N), 25.1 (<u>C</u>H_3-CO), 25.0 (<u>C</u>H_3-CO), 20.6 (<u>C</u>H_2-$(CH_2)_2$-N), 14.2 (<u>C</u>H_3-$(CH_2)_3$-N).

• Addition of hydrazones and azoenamines on activated carbonyl compounds

21

5,5,5-trifluoro-4-hydroxy-4-phenyl-1-(phenylhydrazono)pentan-2-one



$C_{17}H_{15}F_3N_2O_2$
336.31

To a solution of 200 mg (1.23 mmol, 1.0 eq.) of hydrazone **1** in 1.0 mL of diisopropylamine were added 210 µL (1.48 mmol, 1.2 eq.) of trifluoroacetophenone. The resulting mixture was heated to reflux under argon atmosphere for 15 hours. The solvents were evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with dichloromethane gave aldol **21** as a yellow solid mixture of two unseparable isomers in a 69% isolated yield.

TLC (CH_2Cl_2) R_f 0.3.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 13.81 and 8.70 (s, 1H, N-NH), 7.68 (d, J = 7.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.46 – 7.16 (m, 8H, H_{Ar}), 7.05 and 7.04 (s, 1H, N=CH), 5.83 (s, 1H, OH), 4.15 (d, J_{ab} = 16.3 Hz, 1H, CH_2), 4.43 (d, J_{ab} = 16.3 Hz, 1H, CH_2).

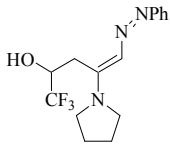
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 198.6 (CO), 194.5 (CO), 142.2 (C_{Ar}^1 or C_{Ar}^2), 142.0 (C_{Ar}^1 or C_{Ar}^2), 137.9 (C_{Ar}^1 or C_{Ar}^2), 137.6 (C_{Ar}^1 or C_{Ar}^2), 134.5 (N=CH), 130.2 (CH_{Ar}^1-*meta*), 129.9 (CH_{Ar}^1-*meta*), 129.0 (CH_{Ar}^2-*meta*), 128.7 (CH_{Ar}^2-*meta*), 127.1 (CH_{Ar}^2-*ortho*), 126.7 (CH_{Ar}^2-*ortho*), 124.2 (CH_{Ar}^2-*para*), 115.7 (CH_{Ar}^1-*para*), 114.8 (CH_{Ar}^1-*ortho*), 76.9 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 29.1 Hz, C_q, C-OH), 38.7 (CH_2).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 3271, 3141, 3072, 2931, 1638, 1603, 1539, 1494, 1452, 1416, 1367, 1329, 1263, 1153, 1074, 1041, 1021.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 337 (MH^+).

22

1,1,1-trifluoro-5-phenylazo-4-(pyrrolidin-1-yl)pent-4-en-2-ol



$C_{15}H_{18}F_3N_3O$
313.32

To a solution of 200 mg (1.23 mmol, 1.0 eq.) of hydrazone **1** in 0.5 mL of dry toluene were added 115 µL (1.36 mmol, 1.1 eq.) of pyrrolidine and 150 µL (1.23 mmol, 1.0 eq.) of trifluoroacetaldehyde ethyl hemiacetal. The resulting mixture was heated at 100°C under argon atmosphere for 4 hours. The solvents were evaporated *in vacuo*. Then petroleum ether was added and the precipitate was filtered. Purification by flash chromatography on silica gel with EtOH/Et_2O (30 to 40%) gave aldol **22** in a 52% isolated yield.

TLC (EtOH/Et_2O, 4:6) R_f 0.25.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 2H, H_{Ar}-*ortho*), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H_{Ar}-*meta*), 7.19 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H_{Ar}-*para*), 7.04 (s, 1H, CH=C), 4.50 – 4.43 (m, 1H, C<u>H</u>-OH), 3.77 (bs, 1H, N-CH_2 pyrrolidine), 3.48 (bs, 1H, N-CH_2 pyrrolidine), 3.47 (dd, J = 2.0, 13.5 Hz, 1H, CH_2), 3.23 (bs, 1H, N-CH_2 pyrrolidine), 3.20

(dd, J = 10.7, 13.5 Hz, 1H, CH_2), 3.08 (bs, 1H, N-CH_2 pyrrolidine), 1.77 (bs, 2H, N-CH_2-CH_2 pyrrolidine), 1.61 (bs, 2H, N-CH_2-CH_2 pyrrolidine), 1.23 (s, 1H, OH).

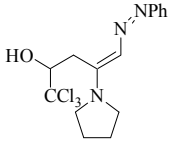
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 157.1 (C_q, C=CH), 153.5 (C_{Ar}-*ipso*), 129.6 (CH_{Ar}-*meta*), 126.9 (CH_{Ar}-*para*), 124.4 (CH=C), 120.6 (CH_{Ar}-*ortho*), 70.4 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 30.8 Hz, CH-OH), 49.8 (N-CH_2 pyrrolidine), 49.4 (N-CH_2 pyrrolidine), 31.9 (CH_2), 24.9 (N-CH_2-CH_2 pyrrolidine).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 2957, 2931, 2858, 2370, 1668, 1605, 1563, 1494, 1483, 1453, 1392, 1346, 1323, 1296, 1270, 1197, 1162, 1125, 1108, 1052, 1028.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 313 (MH^+), 296, 216.

23

1,1,1-trichloro-5-phenylazo-4-(pyrrolidin-1-yl)pent-4-en-2-ol



$C_{15}H_{18}Cl_3N_3O$
362.68

To a solution of 200 mg (1.23 mmol, 1.0 eq.) of hydrazone **1** in 1.0 mL of dry toluene were added 115 µL (1.36 mmol, 1.1 eq.) of pyrrolidine. The resulting mixture was heated at 100°C under argon atmosphere for 3 hours. Then 204 mg (1.23 mmol, 1.0 eq.) of trichloroacetaldehyde hydrate were added and the mixture was kept at 100°C for a few minutes until an orange precipitate appeared. The solvents were evaporated *in vacuo*. Recrystallisation in CH_2Cl_2/EP afforded aldol **23** as an orange powder in a 84% isolated yield.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.61 (d, J = 7.5 Hz, 2H, H_{Ar}-*ortho*), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H_{Ar}-*meta*), 7.26 (s, 1H, CH=C), 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H_{Ar}-*para*), 4.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H, CH-OH), 3.86 (bs, 1H, N-CH_2 pyrrolidine), 3.71 (d, J_{ab} = 13.0 Hz, 1H, CH_2), 3.63 (bs, 1H, N-CH_2 pyrrolidine), 3.51 (dd, J = 10.0, 13.0 Hz, 1H, CH_2), 3.37 (bs, 1H, N-CH_2 pyrrolidine), 3.29 (bs, 1H, N-CH_2 pyrrolidine), 1.88 (bs, 4H, N-CH_2-CH_2 pyrrolidine), 1.29 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 157.0 (C_q, C=CH), 153.0 (C_{Ar}-*ipso*), 129.5 (CH_{Ar}-*meta*), 127.0 (CH_{Ar}-*para*), 125.6 (CH=C), 120.7 (CH_{Ar}-*ortho*), 103.7 (CCl_3), 81.7 (CH-OH), 49.8 (N-CH_2 pyrrolidine), 33.3 (CH_2), 25.2 (N-CH_2-CH_2 pyrrolidine).

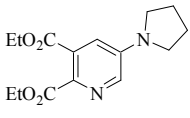
IR (DI) ν (cm^{-1}) 3203, 2989, 1727, 1651, 1602, 1547, 1525, 1494, 1454, 1392, 1366, 1337, 1258, 1164, 1125, 1103, 1077, 1028, 1003.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 359, 215.

• Addition reactions on electron-poor alkynes – synthesis of 3-aminopyridines

25

5-(pyrrolidin-1-yl)pyridine-2,3-dicarboxylic acid diethyl ester



$C_{15}H_{20}N_2O_4$
292.33

To a solution of 77 mg (0.36 mmol, 1.0 eq.) of azoenamine **14** in 1.0 mL of dry toluene were added 120 µL (0.72 mmol, 2.0 eq.) of diethyl acetylenedicarboxylate and 1 drop of ethyldiisopropylamine. The resulting mixture was heated at 100°C under argon atmosphere for 24 hours. The solvents were evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (60 to 100%) gave 3-aminopyridine **25** in a 50% isolated yield.

TLC (Et_2O) R_f 0.4.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.45 (s, 1H, H_{Ar}-6), 8.27 (s, 1H, H_{Ar}-4), 4.45 – 4.32 (m, 4H, O-C$\underline{H}_2$-CH$_3$), 3.39 (t, J = 6.6 Hz, 4H, N-CH$_2$ pyrrolidine), 2.03 – 1.94 (m, 4H, N-CH$_2$-C$\underline{H}_2$ pyrrolidine), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H, O-CH$_2$-C$\underline{H}_3$), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H, O-CH$_2$-C$\underline{H}_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 169.0 (CO), 166.0 (CO), 140.8 (CH$_{Ar}$-4), 140.5 (C$_{Ar}$-5), 138.2 (CH$_{Ar}$-6), 124.5 (C$_{Ar}$-2 or C$_{Ar}$-3), 124.4 (C$_{Ar}$-1 or C$_{Ar}$-2), 62.5 (O-C$\underline{H}_2$-CH$_3$), 62.0 (O-C$\underline{H}_2$-CH$_3$), 49.6 (N-CH$_2$ pyrrolidine), 26.1 (N-CH$_2$-C$\underline{H}_2$ pyrrolidine), 14.6 (O-CH$_2$-C$\underline{H}_3$), 14.3 (O-CH$_2$-C$\underline{H}_3$).

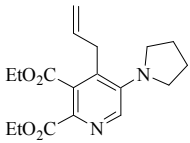
IR (DI) ν (cm^{-1}) 2979, 2938, 2901, 2873, 2365, 2342, 1720, 1566, 1542, 1475, 1464, 1429, 1375, 1355, 1276, 1226, 1210, 1176, 1134, 1090, 1059, 1030.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 293 (MH^+), 255.

HRMS (DI) *m/z calculated for $C_{15}H_{20}N_2O_4$:* 292.1423 ; *measured :* 292.1425.

29

4-allyl-5-(pyrrolidin-1-yl)pyridine-2,3-dicarboxylic acid diethyl ester



$C_{18}H_{24}N_2O_4$
332.39

To a solution of 49 mg (0.24 mmol, 1.0 eq.) of hydrazone **28** in 0.5 mL of dry toluene were added 20µL (0.24 mmol, 1.0 eq.) of pyrrolidine. The resulting mixture was heated at 100°C under argon atmosphere for 2 hours. Then 80 µL (0.48 mmol, 2.0 eq.) of diethyl acetylenedicarboxylate and 1 drop of ethyldiisopropylamine were added. The resulting mixture was heated at 100°C for 24 hours. The solvents were evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (50 to 60%) gave 3-aminopyridine **29** in a 40% isolated yield.

TLC (Et_2O) R_f 0.5.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.22 (s, 1H, H_{Ar}-6), 6.00 (tdd, *J* = 6.6, 10.1, 16.7 Hz, 1H, CH_2=C<u>H</u>), 5.12 – 5.04 (m, 2H, C<u>H_2</u>=CH), 4.39 – 4.28 (m, 4H, O-C<u>H_2</u>-CH_3), 3.58 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH_2=CH-C<u>H_2</u>), 3.29 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H, N-CH_2 pyrrolidine), 2.00 – 1.95 (m, 4H, N-CH_2-C<u>H_2</u> pyrrolidine), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, O-CH_2-C<u>H_3</u>), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, O-CH_2-C<u>H_3</u>).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 168.1 (CO), 167.9 (CO), 143.7 (C_{Ar}-5), 139.8 (C_{Ar}-2), 138.2 (CH_{Ar}-6), 136.3 (CH_2=<u>C</u>H), 127.0 (C_{Ar}-4), 122.8 (C_{Ar}-3), 116.5 (<u>C</u>H_2=CH), 62.4 (O-<u>C</u>H_2-CH_3), 62.2 (O-<u>C</u>H_2-CH_3), 50.2 (N-CH_2 pyrrolidine), 40.1 (CH_2=CH-<u>C</u>H_2), 26.2 (N-CH_2-<u>C</u>H_2 pyrrolidine), 14.5 (O-CH_2-<u>C</u>H_3), 14.4 (O-CH_2-<u>C</u>H_3).

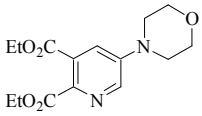
IR (DI) ν (cm^{-1}) 2985, 2938, 2873, 1729, 1569, 1472, 1464, 1410, 1376, 1298, 1275, 1261, 1231, 1190, 1144, 1109, 1095, 1058, 1031.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 333 (MH^+).

HRMS (DI) *m/z calculated for $C_{18}H_{24}N_2O_4$:* 332.1736 ; *measured :* 332.1737.

34

5-(morpholin-4-yl)pyridine-2,3-dicarboxylic acid diethyl ester



$C_{15}H_{20}N_2O_5$
308.33

To a solution of 80 mg (0.35 mmol, 1.0 eq.) of azoenamine **30** in 1.0 mL of dry toluene were added 110 µL (0.70 mmol, 2.0 eq.) of diethyl acetylenedicarboxylate and 1 drop of DBU. The resulting mixture was heated at 100°C under argon atmosphere for 8 hours. The solvents were evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (60 to 100%) gave 3-aminopyridine **34** in a 38% isolated yield.

TLC (Et_2O) R_f 0.4.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.01 (s, 1H, H_{Ar}-6), 8.67 (s, 1H, H_{Ar}-4), 4.47 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, O-C<u>H_2</u>-CH_3), 4.41 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, O-C<u>H_2</u>-CH_3), 3.85 – 3.80 (m, 4H, O-CH_2 morpholine), 3.13 – 3.10 (m, 4H, N-CH_2 morpholine), 1.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, O-CH_2-C<u>H_3</u>), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, O-CH_2-C<u>H_3</u>).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 167.0 (CO), 164.5 (CO), 148.2 (CH_{Ar}-4), 147.3 (CH_{Ar}-6), 145.4 (C_{Ar}-2 or C_{Ar}-5), 140.3 (C_{Ar}-2 or C_{Ar}-5), 123.5 (C_{Ar}-3), 67.6 (O-CH_2 morpholine), 62.4 (O-<u>C</u>H_2-CH_3), 62.3 (O-<u>C</u>H_2-CH_3), 53.5 (N-CH_2 morpholine), 14.6 (O-CH_2-<u>C</u>H_3), 14.5 (O-CH_2-<u>C</u>H_3).

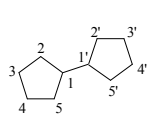
IR (DI) ν (cm^{-1}) 2985, 2854, 2365, 2342, 1726, 1595, 1577, 1472, 1452, 1419, 1391, 1368, 1331, 1275, 1267, 1200, 1152, 1114, 1098, 1066, 1024.

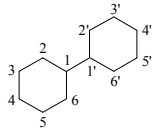
MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 309 (MH^+).

HRMS (DI) *m/z calculated for $C_{15}H_{20}N_2O_5$:* 308.1372 ; *measured :* 308.1370.

Chapter 2

N.B. : NMR assignments in bicyclopentyl and -hexyl compounds were made according to IUPAC recommandations for the numbering of ring assemblies (unprimed numbers are assigned to the ring that contains the principal group, e.g. ketone, oxime…).

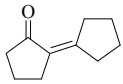




• Synthesis of α-alkylated β-enones

42

bicyclopentyliden-2-one



$C_{10}H_{14}O$
150.22

To a solution of 50.0 mL (0.6 mol, 1.0 eq.) of cyclopentanone in 100 mL of ethanol was added a solution of 2.5 g (0.06 mol, 0.1 eq.) of sodium hydroxyde in 45 mL of water. The resulting mixture was abandonned at 5°C for 24 hours. Ethanol was evaporated *in vacuo*, then ether was added and the solution was extracted with this solvent. The combined organic layers were brought to pH 7 with an aqueous citric acid solution, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Distillation (3 mbar, 85 to 90°C) afforded crotone **42** as a pale yellow oil in a 49% isolated yield.

Varech, D. ; Ouannes, C. ; Jacques, J. *Soc. Chim.* **1965**, *5*, 1662.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.81 (bs, 2H, CH_2-3 bicyclopentyl), 2.58 – 2.53 (m, 2H, CH_2-5 bicyclopentyl), 2.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H, CH_2-2',5' bicyclopentyl), 1.97 – 1.90 (m, 2H, CH_2-4 bicyclopentyl), 1.78 – 1.66 (m, 4H, CH_2-3',4' bicyclopentyl).

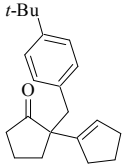
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 207.8 (CO), 159.1 (C_q, C-1' bicyclopentyl), 128.3 (C_q, C-1 bicyclopentyl), 40.2 (CH_2-3 bicyclopentyl), 34.7 (CH_2-2' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 33.0 (CH_2-2' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 29.9 (CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-4' bicyclopentyl), 27.4 (CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-4' bicyclopentyl), 25.6 (CH_2-4 bicyclopentyl), 20.5 (CH_2-5 bicyclopentyl).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 3008, 2961, 2877, 2365, 2346, 1703, 1628, 1436, 1406, 1276, 1260, 1169, 1154, 1002.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 151 (MH^+).

43

1-(4-*tert*-butylbenzyl)bicyclopentyl-1'-en-2-one



$C_{21}H_{28}O$
296.45

To a solution of 1.23 g (11.0 mmol, 1.1 eq.) of potassium *tert*-butylate in 20 mL of dry THF were added 1.5 g (11.0 mmol, 1.1 eq.) of crotone **42** and 20.0 mL (11.0 mmol, 1.1 eq.) of 4-*tert*-butylbenzyl bromide. The resulting mixture were stirred at room temperature under argon atmosphere for 1 hour. Diethyl ether was added and the solution was extracted with this solvent. The combined organic layers were washed with an aqueous citric acid solution and dried over $MgSO_4$. After evaporation of the solvents *in vacuo*, ketone **43** was obtained without purification in a quantitative yield.

TLC (Et_2O/PE, 1:9) R_f 0.6.

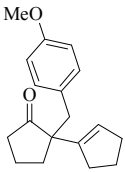
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}-*ortho*), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}-*meta*), 5.52 (s, 1H, CH-2' bicyclopentyl), 2.95 (d, J_{ab} = 13.3 Hz, 1H, CH_2-Ph), 2.85 (d, J_{ab} = 13.3 Hz, 1H, CH_2-Ph), 2.35 – 2.31 (m, 5H, CH_2-3,5,3',5' bicyclopentyl), 2.24 – 2.13 (m, 1H, CH_2-5 bicyclopentyl), 2.11 – 2.05 (m, 1H, CH_2-5' bicyclopentyl), 2.03 – 1.93 (m, 1H, CH_2-3 bicyclopentyl), 1.90 – 1.83 (m, 2H, CH_2-4' bicyclopentyl), 1.75 – 1.67 (m, 2H, CH_2-4 bicyclopentyl), 1.30 (s, 9H, C-$(CH_3)_3$).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 2966, 2873, 1736, 1713, 1602, 1513, 1459, 1406, 1365, 1276, 1267, 1186, 1151, 1123, 1110, 1046, 1020.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 314 (MNH_4^+), 297 (MH^+).

44

1-(4-methoxybenzyl)bicyclopentyl-1'-en-2-one



$C_{18}H_{22}O_2$
270.37

To a solution of 1.23 g (11.0 mmol, 1.1 eq.) of potassium *tert*-butylate in 20 mL of dry THF were added 1.5 g (11.0 mmol, 1.1 eq.) of crotone **42**. The resulting mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere for a 30-minute period. Then 1.72 g (11.0 mmol, 1.1 eq.) of 4-methoxybenzyl chloride (prepared from 4-methoxybenzyl alcohol and thionyl chloride, *see reference below*) and the mixture were stirred at room temperature for 2 hours. Diethyl ether was added and the solution was extracted with this solvent. The combined organic layers were washed with an aqueous citric acid solution and dried over $MgSO_4$. After evaporation of the solvents *in vacuo*, ketone **44** was obtained without purification in a quantitative yield.

Chaudhari, S. S. ; Akamanchi, K. G. *Synlett.* **1999**, 1763.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}-*meta*), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}-*ortho*), 5.50 (s, 1H, CH-2' bicyclopentyl), 3.80 (s, 3H, CH_3), 2.92 (d, J_{ab} = 13.6 Hz, 1H, CH_2-Ph), 2.82 (d, J_{ab} = 13.6 Hz, 1H, CH_2-Ph), 2.39 – 2.27 (m, 5H, CH_2-3,5,3',5' bicyclopentyl), 2.22 – 2.12 (m, 1H, CH_2-5 bicyclopentyl), 2.10 – 2.03 (m, 1H, CH_2-5' bicyclopentyl), 2.03 – 1.91 (m, 1H, CH_2-3 bicyclopentyl), 1.90 – 1.85 (m, 2H, CH_2-4' bicyclopentyl), 1.76 – 1.66 (m, 2H, CH_2-4 bicyclopentyl).

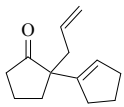
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 207.8 (CO), 158.5 (C_{Ar}-*para*), 143.2 (C_q, C-1' bicyclopentyl), 131.5 (CH_{Ar}-*meta*), 130.6 (C_{Ar}-*ipso*), 128.1 (CH-2' bicyclopentyl), 113.8 (CH_{Ar}-*ortho*), 57.2 (C_q, C-1 bicyclopentyl), 55.5 (CH_3), 40.6 (CH_2-Ph), 38.3 (CH_2-3 bicyclopentyl), 32.9 (CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 32.8 (CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 32.3 (CH_2-5 bicyclopentyl), 23.8 (CH_2-4' bicyclopentyl), 19.3 (CH_2-4 bicyclopentyl).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 3450, 2961, 1729, 1710, 1611, 1510, 1456, 1442, 1403, 1301, 1276, 1245, 1178, 1113, 1033.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 288 (MNH_4^+), 271 (MH^+), 240.

53

1-allylbicyclopentyl-1'-en-2-one



$C_{13}H_{18}O$
190.28

To a solution of 3.29 g (29.3 mmol, 1.1 eq.) of potassium *tert*-butylate in 50 mL of dry THF were added 4.0 g (26.6 mmol, 1.0 eq.) of crotone **42**. The resulting mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere for a 30-minute period. Then 1.0 mL (12.3 mmol, 1.1 eq) of allyl bromide were added. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Diethyl ether was added and the solution was extracted with the same solvent. The combined organic layers were washed with an aqueous citric acid solution and dried over $MgSO_4$. After evaporation of the solvents *in vacuo*, α-allylketone **53** was obtained without further purification in a 96% yield.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.65 (tdd, *J* = 7.3, 10.1, 17.4 Hz, 1H, CH_2=C<u>H</u>), 5.54 (s, 1H, CH-2' bicyclopentyl), 5.09 – 5.01 (m, 2H, C<u>H$_2$</u>=CH), 2.46 (dd, *J* = 7.1, 13.9 Hz, 1H, CH_2=CH-C<u>H$_2$</u>), 2.40 – 2.26 (m, 5H, CH_2-5,3',5' bicyclopentyl), 2.26 – 2.10 (m, 3H, CH_2=CH-C<u>H$_2$</u> ; CH_2-3,5 bicyclopentyl), 1.93 – 1.80 (m, 5H, CH_2-3,4,4' bicyclopentyl).

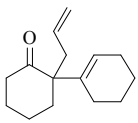
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 214.1 (CO), 143.0 (C_q, C-1' bicyclopentyl), 134.8 (<u>C</u>H$_2$=CH), 127.5 (CH-2' bicyclopentyl), 117.9 (CH_2=<u>C</u>H), 53.4 (C_q, C-1 bicyclopentyl), 39.8 (CH_2=CH-<u>C</u>H$_2$), 38.2 (CH_2-5 bicyclopentyl), 33.4 (CH_2-3 bicyclopentyl), 32.8 (CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 32.1 (CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 23.8 (CH_2-4' bicyclopentyl), 19.3 (CH_2-4 bicyclopentyl).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 3432, 3008, 2966, 1708, 1597, 1404, 1276, 1262, 1182, 1155, 1045.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 207 (MNH_4^+), 189.

54

1-allylbicyclohexyl-1'-en-2-one



$C_{15}H_{22}O$
218.33

To a solution of 1.38 g (12.3 mmol, 1.1 eq.) of potassium *tert*-butylate in 22.0 mL of dry THF were added 2.0 g (11.2 mmol, 1.0 eq.) of bicyclohexyl-1'-en-2-one. The resulting mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere for a 30-minute period. Then 1.0 mL (12.3 mmol, 1.1 eq) of allyl bromide were added. The mixture was stirred at room temperature for 3 hours. Diethyl ether was added and the solution was extracted with the same solvent. The combined organic layers were washed with an aqueous

citric acid solution and dried over $MgSO_4$. After evaporation of the solvents *in vacuo*, α-allylketone **54** was obtained without further purification in a 83% yield.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.71 – 5.61 (m, 1H, CH_2=C<u>H</u>), 5.51 (bs, 1H, CH-2' bicyclohexyl), 4.99 – 4.94 (m, 2H, C<u>H$_2$</u>=CH), 2.57 – 2.49 (m, 1H, CH_2-3 bicyclohexyl), 2.46 – 2.40 (m, 1H, CH_2=CH-C<u>H$_2$</u>), 2.30 – 2.22 (m, 2H, CH_2-3,4 bicyclohexyl), 2.19 – 2.05 (m, 3H, CH_2=CH-C<u>H$_2$</u> ; CH_2-6,3' bicyclohexyl), 2.02 – 1.90 (m, 2H, CH_2-4',6' bicyclohexyl), 1.86 – 1.71 (m, 1H, CH_2-5 bicyclohexyl), 1.70 – 1.49 (m, 7H, CH_2-5,6,3',4',5',6' bicyclohexyl), 1.40 (dt, *J* = 3.6, 10.1 Hz, 1H, CH_2-4 bicyclohexyl).

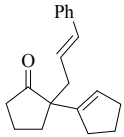
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 214.1 (CO), 136.0 (C_q, C-1' bicyclohexyl), 135.7 (CH_2=<u>C</u>H-CH_2), 125.2 (CH-2' bicyclohexyl), 117.0 (<u>C</u>H$_2$=CH-CH_2), 58.4 (C_q, C-1 bicyclohexyl), 41.0 (CH_2=CH-<u>C</u>H$_2$), 40.7 (CH_2-3 bicyclohexyl), 35.0 (CH_2-4 bicyclohexyl), 28.4 (CH_2-6 bicyclohexyl), 26.0 (CH_2-6' bicyclohexyl), 25.6 (CH_2-4' bicyclohexyl), 23.5 (CH_2-5' bicyclohexyl), 22.7 (CH_2-3' bicyclohexyl), 22.0 (CH_2-5 bicyclohexyl).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 3008, 2994, 2943, 2868, 1704, 1670, 1637, 1542, 1567, 1509, 1449, 1436, 1350, 1312, 1276, 1263, 1224, 1194, 1172, 1139, 1116, 1072, 1057.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 219 (MH^+), 177.

58

1-(3-phenylallyl)bicyclopentyl-1'-en-2-one



$C_{19}H_{22}O$
266.38

To a solution of 3.29 g (29.3 mmol, 1.1 eq.) of potassium *tert*-butylate in 50 mL of dry THF were added 4.0 g (26.6 mmol, 1.0 eq.) of crotone **42**. The resulting mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere for a 30-minute period. Then 4.0 mL (29.3 mmol, 1.1 eq) of cinnamyl chloride were added. The mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere for 19 hours. Diethyl ether was added and the solution was extracted with the same solvent. The combined organic layers were washed with an aqueous citric acid solution and dried over $MgSO_4$. After evaporation of the solvents *in vacuo*, α-cinnamylketone **58** was obtained without further purification in a quantitative yield.

TLC (Et_2O/PE, 5:95) R_f 0.6.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.36 – 7.29 (m, 4H, H_{Ar}-*ortho*,*meta*), 7.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H_{Ar}-*para*), 6.41 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, Ph-C<u>H</u>=CH), 6.01 (dt, *J* = 8.0, 15.5 Hz, 1H, Ph-CH=C<u>H</u>), 5.52 (s, 1H, CH-2' bicyclopentyl), 2.60 (dd, *J* = 8.3, 14.4 Hz, 1H, Ph-CH=CH-C<u>H$_2$</u>), 2.41 (dd, *J* = 8.3, 14.4 Hz, 1H, Ph-CH=CH-C<u>H$_2$</u>), 2.35 – 2.30 (m, 1H, CH_2-3 bicyclopentyl), 2.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H, CH_2-3',5' bicyclopentyl), 2.25 – 2.10 (m, 2H, CH_2-3,5 bicyclopentyl), 2.00 – 1.80 (m, 5H, CH_2-4,5,4' bicyclopentyl).

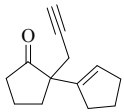
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 214.0 (CO), 143.1 (C_q, C-1' bicyclopentyl), 137.9 (C_{Ar}-*ipso*), 133.1 (Ph-<u>C</u>H=CH), 128.9 (CH_{Ar}-*meta*), 127.7 (CH-2' bicyclopentyl), 127.5 (CH_{Ar}-*para*), 126.6 (Ph-CH=<u>C</u>H), 126.5 (CH_{Ar}-*ortho*), 55.9 (C_q, C-1 bicyclopentyl), 39.0 (Ph-CH=CH-<u>C</u>H$_2$), 38.2 (CH_2-3 bicyclopentyl), 33.5 (CH_2-5 bicyclopentyl), 32.9 (CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 32.2 (CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 23.8 (CH_2-4' bicyclopentyl), 19.4 (CH_2-4 bicyclopentyl).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 3446, 2966, 2323, 2174, 2030, 1716, 1597, 1543, 1497, 1452, 1405, 1317, 1275, 1267, 1261, 1176, 1157, 1071, 1028, 1004.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 284 (MNH_4^+), 267 (MH^+), 249.

59

1-prop-2-ynylbicyclopentyl-1'-en-2-one



$C_{13}H_{16}O$
188.27

To a solution of 3.29 g (29.3 mmol, 1.1 eq.) of potassium *tert*-butylate in 50 mL of dry THF were added 4.0 g (26.6 mmol, 1.0 eq.) of crotone **42**. The resulting mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere for a 30-minute period. Then 3.6 mL (29.3 mmol, 1.1 eq) of propargyl bromide were added. The mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere for 19 hours. Diethyl ether was added and the solution was extracted with the same solvent. The combined organic layers were washed with an aqueous citric acid solution and dried over $MgSO_4$. After evaporation of the solvents *in vacuo*, α-propargylketone **59** was obtained without further purification in a 93% yield.

TLC (Et_2O/PE, 5:95) R_f 0.75.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.56 (s, 1H, CH-2' bicyclopentyl), 2.52 – 2.48 (m, 2H, HC≡C-C$\underline{H}_2$), 2.37 – 2.23 (m, 6H, CH_2-3,3',5' bicyclopentyl), 2.22 – 2.12 (m, 2H, CH_2-5 bicyclopentyl), 1.97 (quint, J = 2.5 Hz, 2H, CH_2-4 bicyclopentyl), 1.92 – 1.82 (m, 3H, $\underline{H}$C≡C ; CH_2-4' bicyclopentyl).

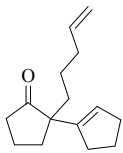
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 218.7 (CO), 142.2 (C_q, C-1' bicyclopentyl), 128.3 (CH-2' bicyclopentyl), 81.6 (HC≡$\underline{C}$), 70.6 (H$\underline{C}$≡C), 54.9 (C_q, C-1 bicyclopentyl), 38.0 (CH_2-3 bicyclopentyl), 33.3 (CH_2-5 bicyclopentyl), 32.9 (CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 32.0 (CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 25.2 (HC≡C-$\underline{C}H_2$), 23.6 (CH_2-4' bicyclopentyl), 19.4 (CH_2-4 bicyclopentyl).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 3301, 3064, 2966, 1731, 1708, 1597, 1453, 1436, 1403, 1275, 1267, 1263, 1157, 1047, 1005.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 206 (MNH_4^+), 189 (MH^+), 171.

74

1-pent-4-enylbicyclopentyl-1'-en-2-one



$C_{15}H_{22}O$
218.33

To a solution of 990 mg (8.8 mmol, 1.1 eq.) of potassium *tert*-butylate in 16 mL of dry THF were added 1.2 g (8.0 mmol, 1.0 eq.) of crotone **42**. The resulting mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere for a 30-minute period. Then 1.0 mL (8.0 mmol, 1.1 eq) of 5-bromopent-1-ene were added. The mixture was stirred at room temperature for 7 hours. Diethyl ether was added and the solution was extracted with the same solvent. The combined organic layers were washed with an aqueous citric acid solution and dried over $MgSO_4$. After evaporation of the solvents *in vacuo*, α-allylketone **74** was obtained without further purification in a 93% yield.

TLC (Et_2O/PE, 1:9) R_f 0.9.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.79 (tdd, J = 6.8, 10.1, 16.9 Hz, 1H, CH_2=C$\underline{H}$), 5.54 (s, 1H, CH-2' bicyclopentyl), 5.00 (d, J = 16.9 Hz, 1H, C$\underline{H}_2$=CH), 4.96 (d, J = 10.1 Hz, 1H, C$\underline{H}_2$=CH), 2.40 – 2.29 (m, 3H, CH_2-3,3' bicyclopentyl), 2.29 – 2.13 (m, 4H, CH_2-3,5,5' bicyclopentyl), 2.04 (q, J = 7.0 Hz, 2H, CH_2=CH-C$\underline{H}_2$),

1.92 – 1.80 (m, 5H, CH_2-4,5,4' bicyclopentyl), 1.80 – 1.68 (m, 2H, CH_2=CH-$(CH_2)_2$-C$\underline{H}_2$), 1.42 – 1.15 (m, 2H, CH_2=CH-CH_2-C$\underline{H}_2$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 213.9 (CO), 143.0 (C_q, C-1' bicyclopentyl), 139.0 ($\underline{C}H_2$=CH), 127.4 (CH-2' bicyclopentyl), 115.1 (CH_2=$\underline{C}H$), 55.7 (C_q, C-1 bicyclopentyl), 38.2 (CH_2-3 bicyclopentyl), 35.6 (CH_2=CH-$\underline{C}H_2$ or CH_2=CH-$(CH_2)_2$-$\underline{C}H_2$ or CH_2-5 bicyclopentyl), 34.9 (CH_2=CH-$\underline{C}H_2$ or CH_2=CH-$(CH_2)_2$-$\underline{C}H_2$ or CH_2-5 bicyclopentyl), 34.2 (CH_2=CH-$\underline{C}H_2$ or CH_2=CH-$(CH_2)_2$-$\underline{C}H_2$ or CH_2-5 bicyclopentyl), 32.9 (CH_2-3' bicyclopentyl), 32.1 (CH_2-5' bicyclopentyl), 24.6 (CH_2=CH-CH_2-$\underline{C}H_2$), 23.8 (CH_2-4' bicyclopentyl), 19.5 (CH_2-4 bicyclopentyl).

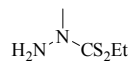
IR (DI) ν (cm^{-1}) 3441, 2947, 1713, 1605, 1457, 1437, 1406, 1276, 1261, 1180, 1049.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 235 (MNH_4^+), 217.

• Synthesis of dithiocarbazides

45

N-methylhydrazinecarbodithioic acid ethyl ester



$C_4H_{10}N_2S_2$
150.27

To a solution of 5.3 g (94.0 mmol, 1.0 eq.) of potassium hydroxyde in 47.0 mL of ethanol cooled down to 0°C were added 5.0 mL (94.0 mmol, 1.0 eq.) of methylhydrazine and 5.7 mL (94.0 mmol, 1.0 eq.) of carbon disulfide. The resulting mixture was stirred at 0°C under argon atmosphere for a 30-minute period. Then 7.5 mL (94.0 mmol, 1.0 eq.) of ethyl iodide were added and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours. Diethyl ether was added and the solution was extracted with the same solvent. The combined organic layers were washed with a 1N sodium hydroxyde solution. The alcaline solution was brought to pH 7 and extracted by ether. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (1 to 50%) gave dithiocarbazide **45** as a white, cristalline solid in a 57% isolated yield.

Jensen, K. A. ; Athoni, U. ; Holm, A. *Acta Chem. Scand.* **1969**, *23*, 1916.

TLC (Et_2O/PE, 2:8) R_f 0.2.

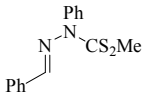
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.59 (bs, 2H, NH_2), 3.53 (s, 3H, N-CH_3), 3.31 – 3.27 (m, 2H, S-C$\underline{H}_2$-CH_3), 1.38 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, S-CH_2-C$\underline{H}_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 192.6 (C=S), 42.1 (S-$\underline{C}H_2$-CH_3), 32.6 (N-CH_3), 14.3 (S-CH_2-$\underline{C}H_3$).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 3306, 3269, 3180, 2975, 2924, 2868, 2365, 2346, 1620, 1513, 1452, 1406, 1375, 1297, 1276, 1261, 1219, 1107, 1058, 1026.

47

N′-benzylidene-*N*-phenylhydrazinecarbodithioic acid methyl ester



$C_{15}H_{14}N_2S_2$
286.42

To a suspension of 10.0 g (51.0 mmol, 1.0 eq.) of benzaldehyde phenylhydrazone in 100 mL of dry toluene were added a solution of 5.0 g (125.0 mmol, 2.5 eq.) of sodium hydroxide in 5.0 mL of water, 19.0 g (56.0 mmol, 1.1 eq.) of tetrabutylammonium hydrogenosulfate and 3.4 mL (56.0 mmol, 1.1 eq) of carbon disulfide. The resulting mixture was stirred for a 10-minute period under argon atmosphere then cooled down to 0°C. 4.4 mL (71.0 mmol, 1.4 eq.) of methyl iodide were added and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Then the solution was diluted with ice and ether, filtered, extracted with ether, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Recristallisation in ethanol afforded dithiocarbazone **47** as a yellow, cristalline powder in a 86% isolated yield.

This experimental procedure was taken from S. Zard research group.

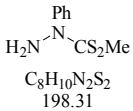
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.72 – 7.17 (m, 11H, H_{Ar} ; N=CH), 2.69 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 203.3 (C=S), 144.2 (N=CH), 139.5 (C_{Ar}-*ipso*), 134.0 (C_{Ar}-*ipso*), 131.1 (CH_{Ar}-*para*), 130.9 (CH_{Ar}-*ortho* or CH_{Ar}-*meta*), 130.1 (CH_{Ar}-*para*), 129.5 (CH_{Ar}-*ortho* or CH_{Ar}-*meta*), 129.3 (CH_{Ar}-*ortho* or CH_{Ar}-*meta*), 128.4 (CH_{Ar}-*ortho* or CH_{Ar}-*meta*), 19.5 (CH_3).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 3008, 2989, 2360, 2342, 1488, 1388, 1329, 1303, 1275, 1261, 1230, 1212, 1080, 1034.

48

N-phenylhydrazinecarbodithioic acid methyl ester



$C_8H_{10}N_2S_2$
198.31

To a solution of 6.23 g (21.7 mmol, 1.0 eq.) of dithiocarbazone **47** in 50 mL of ethanol were added 2.9 mL (29.4 mmol, 1.4 eq.) of phenylhydrazine and 0.7 mL (8.4 mmol, 0.4 eq.) of concentrated HCl. The resulting mixture was heated to reflux for 5 hours. Then ice was added and the precipitate of benzaldehyde phenylhydrazone was filtered. The filtrate was brought to pH 7-8 with sodium bicarbonate and extracted with ether. The combined organic layers were washed with water, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (20%) gave dithiocarbazide **48** as a pink solid in a 64% isolated yield.

TLC (Et_2O/PE, 2:8) R_f 0.3.

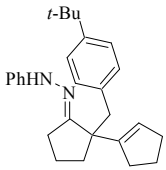
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.52 – 7.39 (m, 5H, H_{Ar}), 5.82 (bs, 2H, NH_2), 2.60 (s, 3H, CH_3).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 3264, 3185, 3008, 2989, 2919, 2360, 2342, 1593, 1489, 1455, 1420, 1376, 1277, 1262, 1173, 1113, 1072, 1058, 1040, 1022, 1003.

• Conversion of ketones into dithiocarbazones

49

N-[1-(4-*tert*-butylbenzyl)bicyclopentyl-1'-en-2-ylidene]-*N'*-phenylhydrazine



$C_{27}H_{34}N_2$
386.57

To a solution of 767 mg (2.58 mmol, 1.0 eq.) of ketone **43** in 3.4 mL of ethanol were added 340 µL (3.37 mmol, 1.3 eq.) of phenylhydrazine and 4 drops of acetic acid. The resulting mixture was heated at 50°C under argon atmosphere for 17 hours. Water was added and the precipitate was filtered and dried. Hydrazone **49** was obtained without further purification in a 94% yield.

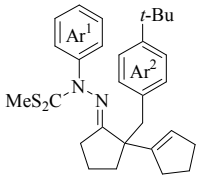
TLC (Et_2O/PE, 2:8) R_f 0.45.

IR (DI) ν (cm^{-1}) 3008, 2994, 2966, 2710, 1716, 1653, 1543, 1474, 1458, 1362, 1276, 1261, 1106.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 313 (MNH_3^+), 295, 257.

51

N'-[1-(4-*tert*-butylbenzyl)bicyclopentyl-1'-en-2-ylidene]-*N*-phenylhydrazine-carbodithioic acid methyl ester



$C_{29}H_{36}N_2S_2$
476.74

To a solution of 119 mg (0.31 mmol, 1.0 eq.) of hydrazone **49** in 0.6 mL of dry DMSO were added 38 mg (0.34 mmol, 1.1 eq.) of potassium *tert*-butylate and 20 µL (0.34 mmol, 1.1 eq.) of carbon disulfide. The resulting mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere for a 30-minute period. Then 20 µL (0.34 mmol, 1.1 eq.) of methyl iodide were added and the mixture was stirred at room temperature for 7 hours. Then diethyl ether was added and the solution was extracted with this solvent. The combined organic layer were washed with water, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with CH_2Cl_2/PE (20 to 40%) gave dithiocarbazone **51** in a 58% isolated yield.

TLC (CH_2Cl_2/PE, 4:6) R_f 0.3.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.47 – 7.41 (m, 4H, $H_{Ar}{}^1$-*ortho*,*meta*), 7.40 – 7.34 (m, 1H, $H_{Ar}{}^1$-*para*), 7.24 – 7.18 (m, 2H, $H_{Ar}{}^2$-*ortho*), 7.09 – 7.01 (m, 2H, $H_{Ar}{}^2$-*meta*), 5.65 – 5.49 (m, 1H, CH-2' bicyclopentyl), 3.26 (d, J_{ab} = 13.5 Hz, 1H, CH_2-Ph), 3.07 (d, J_{ab} = 13.5 Hz, 1H, CH_2-Ph), 2.64 (s, 3H, S-CH_3), 2.40 – 2.20 (m, 4H, CH_2-3',5' bicyclopentyl), 1.97 – 1.93 (m, 1H, CH_2-3 bicyclopentyl), 1.93 – 1.90 (m, 1H, CH_2-5 bicyclopentyl), 1.90 – 1.76 (m, 3H, CH_2-3,4' bicyclopentyl), 1.75 – 1.65 (m, 1H, CH_2-5 bicyclopentyl), 1.55 – 1.47 (m, 2H, CH_2-4 bicyclopentyl), 1.31 (s, 9H, C-$(CH_3)_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 200.1 (C=S), 184.6 (C=N), 157.2 ($C_{Ar}{}^1$-*ipso*), 149.3 ($C_{Ar}{}^2$-*para*), 145.0 (C_q, C-1' bicyclopentyl), 135.7 ($C_{Ar}{}^2$-*ipso*), 130.4 ($CH_{Ar}{}^2$-*meta*), 130.3 ($CH_{Ar}{}^1$-*para*), 129.3 ($CH_{Ar}{}^1$-*ortho* or $CH_{Ar}{}^1$-*meta*), 128.6 ($CH_{Ar}{}^1$-*ortho* or $CH_{Ar}{}^1$-*meta*), 128.4 (CH-2' bicyclopentyl), 125.0 ($CH_{Ar}{}^2$-*ortho*), 55.6 (C_q,

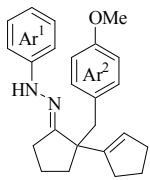
C-1 bicyclopentyl), 52.9 (C-$(CH_3)_3$), 42.8 (CH_2-Ph), 34.7 (CH_2-6 bicyclopentyl), 33.0 (CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 32.9 (CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 32.4 (CH_2-3 bicyclopentyl), 31.8 (C-$(CH_3)_3$), 24.1 (CH_2-4' bicyclopentyl), 21.5 (CH_2-4 bicyclopentyl), 20.3 (CH_3).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 3008, 2994, 2961, 2863, 1698, 1542, 1490, 1472, 1456, 1362, 1341, 1276, 1261, 1219, 1069, 1027.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 478 (MH_2^+), 239.

50

N-[1-(4-methoxybenzyl)bicyclopentyl-1'-en-2-ylidene]-*N'*-phenylhydrazine



$C_{24}H_{28}N_2O$
360.49

To a solution of 1.33 g (4.92 mmol, 1.0 eq.) of ketone **44** in 3.7 mL of ethanol were added 480 µL (4.92 mmol, 1.0 eq.) of phenylhydrazine and 4 drops of acetic acid. The resulting mixture was heated at 50°C under argon atmosphere for 40 hours. Water was added and the precipitate was filtered and dried. Hydrazone **50** was obtained without further purification in a 77% yield.

TLC (CH_2Cl_2/PE, 4:6) R_f 0.3.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{Ar}^1-*meta*), 7.15 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{Ar}^1-*ortho*), 7.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_{Ar}^2-*meta*), 6.86 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{Ar}^1-*para*), 6.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_{Ar}^2-*ortho*), 5.44 (s, 1H, CH-2' bicyclopentyl), 3.79 (s, 3H, CH_3), 3.06 (s, 2H, CH_2-Ph), 2.50 – 2.33 (m, 1H, CH_2-3 bicyclopentyl), 2.33 – 2.25 (m, 4H, CH_2-3',5' bicyclopentyl), 2.10 (dd, *J* = 8.8, 17.7 Hz, 1H, CH_2-3 bicyclopentyl), 1.96 – 1.91 (m, 1H, CH_2-5 bicyclopentyl), 1.89 – 1.80 (m, 2H, CH_2-4' bicyclopentyl), 1.72 – 1.60 (m, 3H, CH_2-4,5 bicyclopentyl).

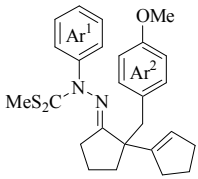
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 158.2 (C_{Ar}^2-*para*), 157.4 (C=N), 147.2 (C_q, C-1' bicyclopentyl), 146.6 (C_{Ar}^1-*ipso*), 131.9 (C_{Ar}^2-*ipso*), 131.8 (CH_{Ar}^2-*meta*), 129.6 (CH_{Ar}^1-*meta*), 126.5 (CH-2' bicyclopentyl), 119.8 (CH_{Ar}^1-*para*), 113.5 (CH_{Ar}^2-*ortho*), 113.2 (CH_{Ar}^1-*ortho*), 55.6 (CH_3), 53.5 (C_q, C-1 bicyclopentyl), 42.4 (CH_2-Ph), 34.9 (CH_2-5 bicyclopentyl), 32.9 (CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 32.6 (CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 27.0 (CH_2-3 bicyclopentyl), 24.1 (CH_2-4' bicyclopentyl), 21.6 (CH_2-4 bicyclopentyl).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 3008, 2985, 2957, 2840, 2365, 2342, 1732, 1700, 1609, 1512, 1458, 1301, 1276, 1260, 1178, 1113, 1034.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 377 (MNH_3^+), 287.

52

N'-[1-(4-methoxybenzyl)bicyclopentyl-1'-en-2-ylidene]-*N*-phenylhydrazine-carbodithioic acid methyl ester



$C_{26}H_{30}N_2OS_2$
450.66

To a solution of 600 mg (1.66 mmol, 1.0 eq.) of hydrazone **50** in 3.3 mL of dry DMSO were added 205 mg (1.83 mmol, 1.1 eq.) of potassium *tert*-butylate and 110 µL (1.83 mmol, 1.1 eq.) of carbon disulfide. The resulting mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere for a 30-minute period. Then 110 µL (1.83 mmol, 1.1 eq.) of methyl iodide were added and the mixture was stirred at room temperature for 24 hours. Then diethyl ether was added and the solution was extracted with this solvent. The combined organic layer were washed with water, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with CH_2Cl_2/PE (40 to 100%) gave dithiocarbazone **52** in a 76% isolated yield.

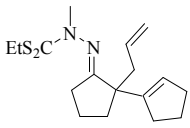
TLC (CH_2Cl_2/PE, 4:6) R_f 0.2.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.44 (s, 4H, $H_{Ar}{}^1$-*ortho*,*meta*), 7.40 – 7.35 (m, 1H, $H_{Ar}{}^1$-*para*), 7.03 (d, J = 7.5 Hz, 2H, $H_{Ar}{}^2$-*meta*), 6.74 (d, J = 7.5 Hz, 2H, $H_{Ar}{}^2$-*ortho*), 5.56 (bs, 1H, CH-2' bicyclopentyl), 3.80 (s, 3H, O-CH_3), 3.24 (d, J_{ab} = 13.0 Hz, 1H, CH_2-Ph), 3.03 (d, J_{ab} = 13.0 Hz, 1H, CH_2-Ph), 2.64 (s, 3H, S-CH_3), 2.44 – 2.34 (m, 1H, CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 2.33 – 2.26 (m, 2H, CH_2-3',5' cyclopentyl), 2.25 – 2.13 (m, 1H, CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 2.12 – 1.96 (m, 1H, CH_2-3 bicyclopentyl), 1.96 – 1.75 (m, 4H, CH_2-3,5,4' bicyclopentyl), 1.73 – 1.60 (m, 1H, CH_2-5 bicyclopentyl), 1.55 – 1.43 (m, 2H, CH_2-4 bicyclopentyl).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 200.9 (C=S), 176.1 (C=N), 158.8 ($C_{Ar}{}^2$-*para*), 144.2 (C_q, C-1' bicyclopentyl), 143.9 ($C_{Ar}{}^1$-*ipso*), 131.8 ($CH_{Ar}{}^2$-*meta*), 131.0 ($C_{Ar}{}^2$-*ipso*), 129.4 ($CH_{Ar}{}^1$-*ortho* or $CH_{Ar}{}^1$-*meta*), 128.7 ($CH_{Ar}{}^1$-*para*), 128.6 ($CH_{Ar}{}^1$-*ortho*), 128.4 (CH-2' bicyclopentyl), 113.6 ($CH_{Ar}{}^2$-*ortho*), 55.6 (O-CH_3), 52.8 (C_q, C-1 bicyclopentyl), 42.6 (CH_2-Ph), 34.8 (CH_2-5 bicyclopentyl), 33.0 (CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 32.9 (CH_2-3 bicyclopentyl or CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 32.8 (CH_2-3 bicyclopentyl or CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 24.0 (CH_2-4' bicyclopentyl), 21.4 (CH_2-4 bicyclopentyl), 20.2 (S-CH_3).

71

N'-(1-allylbicyclopentyl-1'-en-2-ylidene)-*N*-methylhydrazinecarbodithioic acid ethyl ester



$C_{17}H_{26}N_2S_2$
322.53

To a solution of 79 mg (0.53 mmol, 1.0 eq.) of dithiocarbazide **45** in 1.0 mL of dry toluene were added 100 mg (0.53 mmol, 1.0 eq.) of ketone **53** and 10 mg (0.05 mmol, 0.1 eq.) of *p*-toluenesulfonic acid. The resulting mixture was heated at 90°C under argon atmosphere for 16 hours. The mixture was filtered on basic alumina and the solvents were evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (1%) gave dithiocarbazone **71** as a colorless oil in a 71% isolated yield.

TLC (Et_2O/PE, 1:9) R_f 0.6.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.84 (tdd, *J* = 7.3, 10.1, 17.4 Hz, 1H, CH_2=C<u>H</u>), 5.67 (s, 1H, CH-2' bicyclopentyl), 5.16 – 5.06 (m, 2H, C<u>H$_2$</u>=CH), 3.64 (s, 3H, N-CH_3), 3.22 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, S-C<u>H$_2$</u>-CH_3), 2.72 (dd, *J* = 7.3, 13.9 Hz, 1H, CH_2=CH-C<u>H$_2$</u>), 2.54 – 2.42 (m, 2H, CH_2=CH-C<u>H$_2$</u> ; CH_2-5 bicyclopentyl), 2.42 – 2.26 (m, 5H, CH_2-5,3',5' bicyclopentyl), 2.20 – 2.10 (m, 1H, CH_2-3 bicyclopentyl), 1.93 – 1.75 (m, 5H, CH_2-3,4,4' bicyclopentyl), 1.34 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, S-CH_2-C<u>H$_3$</u>).

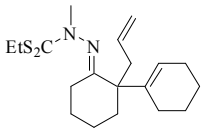
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 192.5 (C=S), 190.7 (C=N), 144.7 (C_q, C-1' bicyclopentyl), 135.1 (<u>C</u>H_2=CH), 127.7 (CH-2' bicyclopentyl), 118.1 (CH_2=<u>C</u>H), 53.3 (C_q, C-1 bicyclopentyl), 42.7 (N-CH_3), 41.4 (CH_2=CH-<u>C</u>H_2), 35.1 (CH_2-3 bicyclopentyl), 32.9 (CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 32.6 (CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 31.8 (CH_2-5 bicyclopentyl), 30.9 (S-<u>C</u>H_2-CH_3), 24.0 (CH_2-4' bicyclopentyl), 21.2 (CH_2-4 bicyclopentyl), 14.6 (S-CH_2-<u>C</u>H_3).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 3008, 2970, 2933, 2849, 1740, 1643, 1545, 1461, 1443, 1364, 1275, 1261, 1200, 1101, 1040.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 323 (MH^+), 187.

72

N'-(1-allylbicyclohexyl-1'-en-2-ylidene)-*N*-methylhydrazinecarbodithioic acid ethyl ester



$C_{19}H_{30}N_2S_2$
350.59

To a solution of 253 mg (1.68 mmol, 1.0 eq.) of dithiocarbazide **45** in 3.4 mL of dry toluene were added 300 mg (1.68 mmol, 1.0 eq.) of ketone **54** and 32 mg (0.17 mmol, 0.1 eq.) of *p*-toluenesulfonic acid. The resulting mixture was heated at 80°C under argon atmosphere for 15 hours. The mixture was filtered on basic alumina and the solvents were evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (3 to 5%) gave dithiocarbazone **72** as a pale yellow oil in a 62% isolated yield.

TLC (Et_2O/PE, 5:95) R_f 0.3.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.89 – 5.77 (m, 1H, CH_2=C<u>H</u>), 5.57 (bs, 1H, CH-2' bicyclohexyl), 5.03 – 4.99 (m, 2H, C<u>H$_2$</u>=CH), 3.63 (s, 3H, N-CH_3), 3.24 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, S-C<u>H$_2$</u>-CH_3), 2.69 (dd, *J* = 6.8, 14.2 Hz, 1H, CH_2=CH-C<u>H$_2$</u>), 2.50 (d, J_{ab} = 12.9 Hz, 1H, CH_2-6 bicyclohexyl), 2.38 (dd, *J* = 8.1, 14.2 Hz, 1H, CH_2=CH-C<u>H$_2$</u>), 2.31 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, CH_2-4 bicyclohexyl), 2.12 (bs, 2H, CH_2-3' bicyclohexyl), 2.09 – 1.96 (m, 2H, CH_2-3,6 bicyclohexyl), 1.92 – 1.83 (m, 1H, CH_2-4' bicyclohexyl), 1.75 – 1.41 (m, 9H, CH_2-3,4,5,4',5',6' bicyclohexyl), 1.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, S-CH_2-C<u>H$_3$</u>).

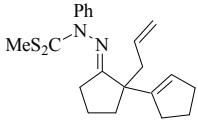
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 192.0 (C=S), 187.7 (C=N), 136.6 (C_q, C-1' bicyclohexyl), 135.7 (CH_2=<u>C</u>H-CH_2), 125.6 (CH-2' bicyclohexyl), 117.2 (<u>C</u>H_2=CH-CH_2), 53.0 (C_q, C-1 bicyclohexyl), 43.6 (N-CH_3), 42.0 (CH_2=CH-<u>C</u>H_2), 35.3 (CH_2-4 bicyclohexyl), 31.0 (S-<u>C</u>H_2-CH_3), 29.1 (CH_2-6 bicyclohexyl), 27.8 (CH_2-4' bicyclohexyl), 25.9 (CH_2-3' bicyclohexyl), 25.8 (CH_2-3 bicyclohexyl), 23.5 (CH_2-5 bicyclohexyl or CH_2-5' bicyclohexyl or CH_2-6' bicyclohexyl), 22.6 (CH_2-5 bicyclohexyl or CH_2-5' bicyclohexyl or CH_2-6' bicyclohexyl), 21.9 (CH_2-5 bicyclohexyl or CH_2-5' bicyclohexyl or CH_2-6' bicyclohexyl), 14.3 (S-CH_2-<u>C</u>H_3).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 3073, 3008, 2980, 2929, 2863, 2836, 1606, 1458, 1446, 1363, 1277, 1261, 1197, 1141, 1099, 1058, 1040.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 351 (MH^+).

73

N'-(1-allylbicyclopentyl-1'-en-2-ylidene)-*N*-phenylhydrazinecarbodithioic acid methyl ester



$C_{21}H_{26}N_2S_2$
370.58

To a solution of 100 mg (0.52 mmol, 1.0 eq.) of ketone **53** in 1.8 mL of dry THF were added 104 mg (0.52 mmol, 1.0 eq) and 90 µL (0.52 mmol, 1.0 eq) of boron trifluride diethyl etherate. The resulting mixture was heated at 60°C under argon atmosphere for 16 hours. Diethyl ether was added and the solution extracted with this solvent, washed with saturated ammonium chloride, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (2%) gave dithiocarbazone **73** in a 41% isolated yield.

TLC (Et_2O/PE, 1:9) R_f 0.6.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.44 – 7.41 (m, 4H, H_{Ar}-*ortho*,*meta*), 7.37 – 7.32 (m, 1H, H_{Ar}-*para*), 5.82 (tdd, J = 7.3, 10.1, 17.2 Hz, 1H, CH_2=C<u>H</u>), 5.54 (s, 1H, CH-2' bicyclopentyl), 5.12 – 5.02 (m, 2H, C<u>H$_2$</u>=CH), 2.73 (dd, J = 7.5, 14.2 Hz, 1H, CH_2=CH-C<u>H$_2$</u>), 2.61 (s, 3H, CH_3), 2.51 (dd, J = 7.5, 14.2 Hz, 1H, CH_2=CH-C<u>H$_2$</u>), 2.45 – 2.37 (m, 1H, CH_2-3 bicyclopentyl), 2.35 – 2.27 (m, 4H, CH_2-3',5' bicyclopentyl), 2.15 – 1.98 (m, 2H, CH_2-3,5 bicyclopentyl), 1.84 (quint, J = 7.6 Hz, 2H, CH_2-4' bicyclopentyl), 1.74 – 1.61 (m, 3H, CH_2-4,5 bicyclopentyl).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 199.8 (C=S), 188.2 (C=N), 145.1 (C_q, C-1' bicyclopentyl), 135.5 (<u>C</u>H$_2$=CH), 134.9 (C_{Ar}-*ipso*), 129.4 (CH_{Ar}-*ortho* or CH_{Ar}-*meta*), 129.3 (CH_{Ar}-*ortho* or CH_{Ar}-*meta*), 128.3 (CH_{Ar}-*para*), 127.3 (CH-2' bicyclopentyl), 117.8 (CH_2=<u>C</u>H), 54.1 (C_q, C-1 bicyclopentyl), 41.5 (CH_2=CH-<u>C</u>H$_2$), 34.8 (CH_2-5 bicyclopentyl), 32.9 (CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 32.6 (CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 32.4 (CH_2-3 bicyclopentyl), 24.1 (CH_2-4' bicyclopentyl), 21.4 (CH_2-4 bicyclopentyl), 20.2 (CH_3).

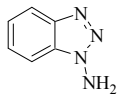
IR (DI) ν (cm^{-1}) 2961, 2919, 2365, 2346, 1637, 1592, 1490, 1454, 1344, 1302, 1221, 1066, 1005.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 371 (MH^+), 355, 287.

• Conversion of ketones into 1-aminobenzotriazole derivated hydrazones

37

benzotriazol-1-ylamine



$C_6H_6N_4$
134.14

To a solution of 11.0 mL (0.530 mol, 3.66 eq.) of sodium acetate in 450 mL of ethanol were added 67 mL (0.145 mol, 1.0 eq.) of malonic acid diethyl ester.

To 60 mL of a solution of HCl (prepared from 30 mL of water and 30 mL of a 37% aqueous HCl solution) were added 20.0 g (0.145 mol, 1.0 eq.) of *o*-nitroaniline, then the solution was cooled down to 5°C. A solution of 11.0 g (0.159 mol, 1.1 eq.) of sodium nitrite in 280 mL of a ethanol/water mixture (170:110)

was cooled down to 5°C and was added slowly (the temperature should be kept under 10°C).

To the solution of deprotonated malonic diester cooled down to 0°C was added the diazonium salt over a 20-minute period. The resulting mixture was stirred at room temperature until an orange precipitate appeared. The precipitate was filtered, washed with water and dried.

350 mL ethanol were added. To the resulting suspension were added 2 g of palladium on charcoal (10%). The mixture was stirred at room temperature under hydrogen atmosphere until gaz absorption stopped. The precipitate was filtered over celite and solvents were evaporated *in vacuo* to one third of the initial volume.

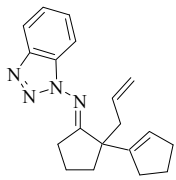
A solution of 11.0 g (0.159 mol, 1.1 eq.) of sodium nitrite in 35 mL of water was added. The resulting mixture was slowly added to a solution of 180 mL of HCl (prepared from 150 mL of water and 30 mL of a 37% aqueous HCl solution). The temperature should be kept under 10°C. The precipitate was filtered, washed with water and dried. Recrystallisation in ethanol followed by hydrolysis in HCl (as a 37% aqueous solution) at room temperature, neutralisation by K_2CO_3 and extraction in ethanol afforded 1-aminobenzotriazole **37** in a 28% overall yield.

Campbell, C. D. ; Rees, C. W. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 742.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.71 – 7.66 (m, 1H, H_{Ar}), 7.54 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.39 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 5.70 (bs, 2H, NH_2).

55

(1-allylbicyclopentyl-1'-en-2-ylidene)benzotriazol-1-ylamine



$C_{19}H_{22}N_4$
306.40

To a solution of 400.0 mg (2.98 mmol, 1.0 eq.) of 1-aminobenzotriazole **37** in 10.0 mL of dry toluene were added 567 mg (2.98 mmol, 1.0 eq.) of ketone **53** and 57 mg (0.3 mmol, 0.1 eq.) of *p*-toluenesulfonic acid. The resulting mixture was heated to reflux under argon atmosphere for 15 hours. The mixture was filtered on basic alumina and the solvents were evaporated *in vacuo*. Hydrazone **56** was obtained without further purification in a 95% yield.

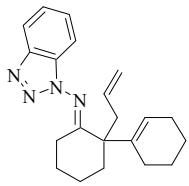
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.52 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.41 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 5.95 – 5.83 (m, 1H, CH_2=C<u>H</u>), 5.66 (s, 1H, CH-2' bicyclopentyl), 5.18 – 5.09 (m, 2H, C<u>H</u>$_2$=CH), 3.24 (dd, *J* = 7.9, 16.7 Hz, 1H, CH_2-3 bicyclopentyl), 3.00 – 2.87 (m, 1H, CH_2-5 bicyclopentyl), 2.78 (dd, *J* = 7.1, 14.4 Hz, 1H, CH_2=CH-C<u>H</u>$_2$), 2.62 (dd, *J* = 6.6, 14.4 Hz, 1H, CH_2=CH-C<u>H</u>$_2$), 2.58 – 2.42 (m, 2H, CH_2-3',5' bicyclopentyl), 2.39 – 2.25 (m, 2H, CH_2-3',5' bicyclopentyl), 1.97 – 1.78 (m, 6H, CH_2-3,4,5,4' bicyclopentyl).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 3071, 3007, 2956, 2848, 1733, 1718, 1700, 1684, 1637, 1617, 1560, 1541, 1523, 1507, 1494, 1465, 1447, 1408, 1331, 1274, 1269, 1263, 1243, 1212, 1284, 1152, 1135, 1042.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 307 (MH^+).

56

(1-allylbicyclohexyl-1'-en-2-ylidene)benzotriazol-1-ylamine



$C_{21}H_{26}N_4$
334.46

To a solution of 100.0 mg (0.75 mmol, 1.0 eq.) of 1-aminobenzotriazole **37** in 2.5 mL of dry toluene were added 163 mg (0.75 mmol, 1.0 eq.) of ketone **54** and 20 mg of *p*-toluenesulfonic acid. The resulting mixture was heated to reflux under argon atmosphere for 40 hours. The mixture was filtered on basic alumina and the solvents were evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (5%) gave hydrazone **56** in a 33% isolated yield.

TLC (Et_2O/PE, 5:95) R_f 0.25.

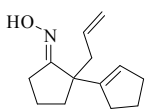
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.53 (t, J = 8.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.42 (t, J = 8.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 5.98 – 5.86 (m, 1H, CH_2=C<u>H</u>), 5.71 (s, 1H, CH-2' bicyclohexyl), 5.09 – 5.05 (m, 2H, C<u>H</u>$_2$=CH), 3.01 (d, J_{ab} = 13.1 Hz, 1H, CH_2-3 bicyclohexyl), 2.78 (dd, J = 7.1, 14.4 Hz, 1H, CH_2=CH-C<u>H</u>$_2$), 2.54 (dd, J = 6.6, 14.4 Hz, 1H, CH_2=CH-C<u>H</u>$_2$), 2.40 (dd, J = 4.1, 12.9 Hz, 1H, CH_2-4 bicyclohexyl), 2.26 (dd, J = 6.2, 13.1 Hz, 1H, CH_2-3' bicyclohexyl), 2.23 – 2.10 (m, 4H, CH_2-3,5,6,4' bicyclohexyl), 1.95 – 1.83 (m, 2H, CH_2-4',5' bicyclohexyl), 1.82 – 1.75 (m, 1H, CH_2-5' bicyclohexyl), 1.73 – 1.53 (m, 6H, CH_2-4,5,6,3' bicyclohexyl).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 3009, 2991, 2934, 2862, 2836, 2711, 2690, 1611, 1450, 1276, 1261, 1140, 1047.

• Conversion of ketones into oximes

60

1-allylbicyclopentyl-1'-en-2-one oxime



$C_{13}H_{19}NO$
205.30

To a solution of 172 mg (2.1 mmol, 1.0 eq) of sodium acetate in 4.2 mL of ethanol 95% were added 175 mg (2.5 mmol, 1.2 eq.) of hydroxylamine chlorhydrate. The resulting mixture was heated at 50°C under argon atmosphere until a white precipitate of sodium chloride appeared. Then 400 mg (2.1 mmol, 1.0 eq.) of ketone **53** were added and the mixture was stirred at 50°C for 16 hours. Diethyl ether was added and the solution was extracted with the same solvent. The combined organic layers were washed with water and dried over $MgSO_4$. After evaporation of the solvents *in vacuo*, oxime **60** was obtained without further purification in a quantitative yield.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.81 – 5.68 (m, 1H, CH_2=C<u>H</u>), 5.52 (s, 1H, CH-2' bicyclopentyl), 5.09 – 5.00 (m, 2H, C<u>H</u>$_2$=CH), 2.63 – 2.42 (m, 3H, CH_2=CH-C<u>H</u>$_2$; CH_2-3 bicyclopentyl), 2.39 – 2.24 (m, 5H, CH_2=CH-C<u>H</u>$_2$; CH_2-3',5' bicyclopentyl), 2.06 – 1.94 (m, 1H, CH_2-5 bicyclopentyl), 1.86 (quint, J = 7.5 Hz, 2H, CH_2-4' bicyclopentyl), 1.80 – 1.60 (m, 3H, CH_2-4,5 bicyclopentyl).

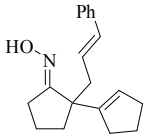
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 169.1 (C=N), 145.9 (C_q, C-1' bicyclopentyl), 135.5 (<u>C</u>H$_2$=CH), 126.6 (CH-2' bicyclopentyl), 117.4 (CH_2=<u>C</u>H), 51.5 (C_q, C-1 bicyclopentyl), 41.4 (CH_2=CH-<u>C</u>H$_2$), 35.7 (CH_2-5 bicyclopentyl), 32.8 (CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 32.2 (CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 27.6 (CH_2-3 bicyclopentyl), 23.9 (CH_2-4' bicyclopentyl), 21.2 (CH_2-4 bicyclopentyl).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 3325, 3008, 2957, 1703, 1638, 1597, 1542, 1452, 1438, 1418, 1275, 1261, 1184, 1042.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 206 MH^+), 165.

61

1-(3-phenylallyl)bicyclopentyl-1'-en-2-one oxime



$C_{19}H_{23}NO$
281.39

To a solution of 308 mg (3.75 mmol, 1.0 eq) of sodium acetate in 7.5 mL of ethanol 95% were added 313 mg (4.50 mmol, 1.2 eq.) of hydroxylamine chlorhydrate. The resulting mixture was heated at 50°C under argon atmosphere until a white precipitate of sodium chloride appeared. Then 1.0 g (3.75 mmol, 1.0 eq.) of ketone **58** were added and the mixture was stirred at 50°C for 17 hours. Diethyl ether was added and the solution was extracted with this solvent. The combined organic layers were washed with water and dried over $MgSO_4$. After evaporation of the solvents *in vacuo*, oxime **61** was obtained without further purification as a pale yellow oil in a 80% yield.

TLC (Et_2O/PE, 1:9) R_f 0.6.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{Ar}-*ortho*), 7.30 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{Ar}-*meta*), 7.21 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{Ar}-*para*), 6.41 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, Ph-C<u>H</u>=CH), 6.20 – 6.12 (m, 1H, Ph-CH=C<u>H</u>), 5.55 (s, 1H, CH-2' bicyclopentyl), 2.68 (dd, *J* = 7.5, 11.0 Hz, 1H, Ph-CH=CH-C<u>H</u>$_2$), 2.60 – 2.47 (m, 3H, Ph-CH=CH-C<u>H</u>$_2$; CH_2-3 bicyclopentyl), 2.39 – 2.30 (m, 4H, CH_2-3',5' bicyclopentyl), 2.07 – 2.00 (m, 1H, CH_2-5 bicyclopentyl), 1.87 (quint, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH_2-4' bicyclopentyl), 1.81 – 1.67 (m, 3H, CH_2-4,5 bicyclopentyl).

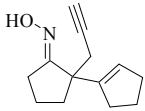
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 169.4 (C=N), 146.2 (C_q, C-1' bicyclopentyl), 138.1 (C_{Ar}-*ipso*), 132.6 (Ph-<u>C</u>H=CH), 128.9 (CH_{Ar}-*meta*), 127.5 (Ph-CH=<u>C</u>H), 127.4 (CH_{Ar}-*para*), 126.8 (CH-2' bicyclopentyl), 126.5 (CH_{Ar}-*ortho*), 52.0 (C_q, C-1 bicyclopentyl), 40.7 (Ph-CH=CH-<u>C</u>H_2), 35.8 (CH_2-5 bicyclopentyl), 32.9 (CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 32.3 (CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 27.6 (CH_2-3 bicyclopentyl), 24.1 (CH_2-4' bicyclopentyl), 21.4 (CH_2-4 bicyclopentyl).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 3278, 3008, 2994, 2957, 2849, 2714, 2360, 1495, 1449, 1421, 1277, 1261, 1184, 1071, 1041, 1028.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 282 (MH^+).

62

1-prop-2-ynylbicyclopentyl-1'-en-2-one oxime



$C_{13}H_{17}NO$
203.28

To a solution of 436 mg (5.3 mmol, 1.0 eq) of sodium acetate in 10.5 mL of ethanol 95% were added 443 mg (6.4 mmol, 1.2 eq.) of hydroxylamine chlorhydrate. The resulting mixture was heated at 50°C under argon atmosphere until a white precipitate of sodium chloride appeared. Then 1.0 g (5.3 mmol, 1.0 eq.) of ketone **59** were added and the mixture was stirred at 50°C for 16 hours. Diethyl ether was added and the solution was extracted with the same solvent. The combined organic layers were washed with wa-

ter and dried over $MgSO_4$. After evaporation of the solvents *in vacuo*, oxime **62** was obtained without further purification as a pale yellow powder in a 89% yield.

TLC (Et_2O/PE, 1:9) R_f 0.6.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.57 (s, 1H, CH-2' bicyclopentyl), 2.60 – 2.50 (m, 4H, HC≡C-C$\underline{H}_2$; CH_2-3 bicyclopentyl), 2.38 – 2.25 (m, 4H, CH_2-3',5' bicyclopentyl), 2.25 – 2.13 (m, 1H, CH_2-5 bicyclopentyl), 2.00 – 1.90 (m, 1H, CH_2-5 bicyclopentyl), 1.88 (quint, J = 7.5 Hz, 2H, CH_2-4 bicyclopentyl), 1.85 – 1.65 (m, 3H, $\underline{H}$C≡C ; CH_2-4' bicyclopentyl).

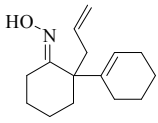
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 168.4 (C=N), 145.3 (C_q, C-1' bicyclopentyl), 127.4 (CH-2' bicyclopentyl), 82.2 (HC≡$\underline{C}$), 70.3 (H$\underline{C}$≡C), 51.1 (C_q, C-1 bicyclopentyl), 35.7 (CH_2-5 bicyclopentyl), 32.8 (CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 32.2 (CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 27.6 (CH_2-3 bicyclopentyl), 27.0 (HC≡C-$\underline{C}H_2$), 23.9 (CH_2-4 bicyclopentyl), 21.4 (CH_2-4' bicyclopentyl).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 3292, 3008, 2994, 2957, 2849, 2710, 2323, 1559, 1542, 1507, 1488, 1474, 1457, 1422, 1276, 1261, 1208, 1185, 1041, 1028, 1013.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 204 (MH^+).

63

1-allylbicyclohexyl-1'-en-2-one oxime



$C_{15}H_{23}NO$
233.35

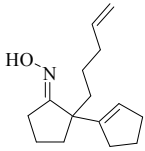
To a solution of 376 mg (4.58 mmol, 1.0 eq) of sodium acetate in 9.0 mL of ethanol 95% were added 382 mg (5.50 mmol, 1.2 eq.) of hydroxylamine chlorhydrate. The resulting mixture was heated at 50°C under argon atmosphere until a white precipitate of sodium chloride appeared. Then 1.0 g (4.58 mmol, 1.0 eq.) of ketone **54** were added and the mixture was stirred at 50°C for 17 hours. Diethyl ether was added and the solution was extracted with the same solvent. The combined organic layers were washed with water and dried over $MgSO_4$. After evaporation of the solvents *in vacuo*, oxime **63** was obtained without further purification as a white solid in a 91% yield.

TLC (Et_2O/PE, 1:9) R_f 0.9.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.78 – 5.66 (m, 1H, CH_2=C$\underline{H}$), 5.51 (bs, 1H, CH-2' bicyclohexyl), 5.02 – 4.93 (m, 2H, C$\underline{H}_2$=CH), 3.28 (d, J_{ab} = 14.4 Hz, 1H, CH_2=CH-C$\underline{H}_2$), 2.45 (dd, J = 8.1, 14.4 Hz, 1H, CH_2=CH-C$\underline{H}_2$), 2.20 – 2.13 (m, 2H, CH_2-3 bicyclohexyl), 2.10 (s, 1H, N-OH), 2.09 (bs, 2H, CH_2-3',4 bicyclohexyl), 1.95 – 1.86 (m, 1H, CH_2-5 bicyclohexyl or CH_2-6 bicyclohexyl), 1.84 – 1.77 (m, 1H, CH_2-5 bicyclohexyl or CH_2-6 bicyclohexyl), 1.71 – 1.64 (m, 2H, CH_2-3',4 bicyclohexyl), 1.62 – 1.50 (m, 6H, CH_2-4',5',6' bicyclohexyl), 1.40 – 1.30 (m, 2H, CH_2-5,6 bicyclohexyl).

75

1-pent-4-enylbicyclopentyl-1'-en-2-one oxime



$C_{15}H_{23}NO$
233.35

To a solution of 376 mg (4.58 mmol, 1.0 eq) of sodium acetate in 9.0 mL of ethanol 95% were added 350 mg (5.04 mmol, 1.1 eq.) of hydroxylamine chlorhydrate. The resulting mixture was heated at 50°C under argon atmosphere until a white precipitate of sodium chloride appeared. Then 1.0 g (4.58 mmol, 1.0 eq.) of ketone **74** were added and the mixture was stirred at 50°C for 5 hours. Diethyl ether was added and the solution was extracted with the same solvent. The combined organic layers were washed with water and dried over $MgSO_4$. After evaporation of the solvents *in vacuo*, oxime **75** was obtained without further purification in a 76% yield.

TLC (Et_2O/PE, 1:9) R_f 0.8.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.80 (tdd, J = 6.6, 10.1, 16.6 Hz, 1H, CH_2=C<u>H</u>), 5.50 (s, 1H, CH-2' bicyclopentyl), 5.00 (d, J = 16.6 Hz, 1H, C<u>H</u>$_2$=CH), 4.95 (d, J = 10.1 Hz, 1H, C<u>H</u>$_2$=CH), 2.63 – 2.52 (m, 1H, CH_2-3 bicyclopentyl), 2.47 (dd, J = 8.6, 19.2 Hz, 1H, CH_2-3 bicyclopentyl), 2.36 – 2.20 (m, 5H, CH_2-3',5' bicyclopentyl ; N-OH), 2.04 (q, J = 7.5 Hz, 3H, CH_2=CH-C<u>H</u>$_2$; CH_2-5 bicyclopentyl), 1.85 (quint, J = 7.5 Hz, 2H, CH_2-4' bicyclopentyl), 1.79 – 1.58 (m, 4H, CH_2=CH-$(CH_2)_2$-C<u>H</u>$_2$; CH_2-4,5 bicyclopentyl), 1.50 (td, J = 5.1, 11.9 Hz, 1H, CH_2=CH-$(CH_2)_2$-C<u>H</u>$_2$), 1.41 – 1.25 (m, 2H, CH_2=CH-CH_2-C<u>H</u>$_2$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 169.7 (C=N), 145.8 (C_q, C-1' bicyclopentyl), 139.3 (<u>C</u>H$_2$=CH), 126.4 (CH-2' bicyclopentyl), 114.9 (CH_2=<u>C</u>H), 52.0 (C_q, C-1 bicyclopentyl), 36.6 (CH_2-5 bicyclopentyl), 36.5 (CH_2=CH-$(CH_2)_2$-<u>C</u>H$_2$), 34.7 (CH_2=CH-<u>C</u>H$_2$), 32.9 (CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 32.2 (CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 27.7 (CH_2-3 bicyclopentyl), 24.8 (CH_2=CH-CH_2-<u>C</u>H$_2$), 24.0 (CH_2-4' bicyclopentyl), 21.4 (CH_2-4 bicyclopentyl).

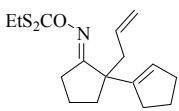
IR (DI) ν (cm^{-1}) 3301, 3008, 2938, 2868, 2849, 1640, 1458, 1277, 1263, 1186, 1040.

MS (DI, CI, NH_3) m/z 234 (MH^+).

• Conversion of oximes into xanthates

64

O-(1-allylbicyclopentyl-1'-en-2-ylideneamino)-*S*-ethylxanthate



$C_{16}H_{23}NOS_2$
309.49

To a solution of 300 mg (1.46 mmol, 1.0 eq.) of oxime **60** in 4.5 mL of dry THF cooled down to 0°C were added 180 mg (1.61 mmol, 1.1 eq.) of potassium *tert*-butylate and 100 µL (1.61 mmol, 1.1 eq.) of carbon disulfide. The resulting mixture was stirred at 0°C under argon atmosphere for a 30-minute period. Then 130 µL (1.61 mmol, 1.1 eq.) of ethyl iodide were added and the mixture was stirred at 0°C for another 30-minute period. After evaporation of the solvents *in vacuo*, purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (1%) gave

xanthate **64** as a yellow liquid in a 29% isolated yield.

TLC (Et_2O/PE, 1:99) R_f 0.3.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.85 – 5.70 (m, 1H, CH_2=C<u>H</u>), 5.53 (s, 1H, CH-2' bicyclopentyl), 5.12 – 5.00 (m, 2H, C<u>H_2</u>=CH), 3.40 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, S-C<u>H_2</u>-CH_3), 2.67 (dd, *J* = 7.3, 13.9 Hz, 1H, CH_2=CH-C<u>H_2</u>), 2.49 – 2.23 (m, 7H, CH_2=CH-C<u>H_2</u> ; CH_2-5,3',5' bicyclopentyl), 2.18 – 2.12 (m, 1H, CH_2-3 bicyclopentyl), 1.95 – 1.73 (m, 5H, CH_2-3,4,4' bicyclopentyl), 1.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, S-CH_2-C<u>H_3</u>).

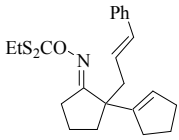
IR (DI) ν (cm^{-1}) 3008, 2989, 2932, 2846, 2708, 2694, 1734, 1717, 1698, 1646, 1622, 1541, 1508, 1472, 1456, 1376, 1276, 1263, 1064, 1028.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 326 (MNH_3^+), 310 (MH^+), 292.

HRMS (DI) *m/z calculated for* $C_{16}H_{23}NOS_2$ *:* 309.1221 ; *measured :* 309.1223.

65

O-[1-(3-phenylallyl)bicyclopentyl-1'-en-2-ylideneamino]-*S*-ethylxanthate



$C_{22}H_{27}NOS_2$
385.59

To a solution of 840 mg (3.0 mmol, 1.0 eq.) of oxime **61** in 10.5 mL of dry THF cooled down to 0°C were added 370 mg (3.3 mmol, 1.1 eq.) of potassium *tert*-butylate. The resulting mixture was stirred at 0°C under argon atmosphere for a 5-minute period. Then 200 µL (3.3 mmol, 1.1 eq.) of carbon disulfide were added and the resulting mixture was stirred at 0°C for another 5-minute period. Then 270 µL (3.3 mmol, 1.1 eq.) of ethyl iodide were added and the mixture was stirred at room temperature for 17 hours. After evaporation of the solvents *in vacuo*, purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (1%) gave xanthate **65** in a 33% isolated yield.

TLC (Et_2O/PE, 1:99) R_f 0.2.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.38 – 7.27 (m, 4H, H_{Ar}-*ortho*,*meta*), 7.25 – 7.20 (m, 1H, H_{Ar}-*para*), 6.45 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, Ph-C<u>H</u>=CH), 6.32 – 6.21 (m, 1H, Ph-CH=C<u>H</u>), 5.55 (s, 1H, CH-2' bicyclopentyl), 3.37 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, S-C<u>H_2</u>-CH_3), 2.77 (dd, *J* = 7.5, 11.0 Hz, 1H, Ph-CH=CH-C<u>H_2</u>), 2.59 (dd, *J* = 7.5, 11.0 Hz, 1H, Ph-CH=CH-C<u>H_2</u>), 2.50 – 2.40 (m, 2H, CH_2-3 bicyclopentyl), 2.39 – 2.30 (m, 4H, CH_2-3',5' bicyclopentyl), 2.21 – 2.13 (m, 1H, CH_2-5 bicyclopentyl), 1.93 – 1.75 (m, 5H, CH_2-4,5,4' bicyclopentyl), 1.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, S-CH_2-C<u>H_3</u>).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 204.0 (C=S), 180.4 (C=N), 144.9 (C_q, C-1' bicyclopentyl), 138.2 (C_{Ar}-*ipso*), 132.6 (Ph-<u>C</u>H=CH), 128.9 (CH_{Ar}-*meta*), 127.7 (CH_{Ar}-*para*), 127.6 (Ph-CH=<u>C</u>H or CH-2' bicyclopentyl), 127.4 (Ph-CH=<u>C</u>H or CH-2' bicyclopentyl), 126.5 (CH_{Ar}-*ortho*), 56.2 (C_q, C-1 bicyclopentyl), 40.5 (Ph-CH=CH-<u>C</u>H_2), 35.6 (CH_2-5 bicyclopentyl), 34.3 (CH_2-3 bicyclopentyl), 33.0 (CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 32.3 (CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 29.4 (S-<u>C</u>H_2-CH_3), 24.0 (CH_2-4' bicyclopentyl), 21.5 (CH_2-4 bicyclopentyl), 13.2 (S-CH_2-<u>C</u>H_3).

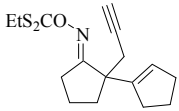
IR (DI) ν (cm^{-1}) 3008, 2971, 2929, 2849, 2710, 1734, 1717, 1698, 1653, 1622, 1542, 1509, 1472, 1456, 1375, 1276, 1263, 1063, 1027.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 401, 386 (MH^+), 351, 281.

HRMS (DI) *m/z calculated for* $C_{22}H_{27}NOS_2$ *:* 385.1534 ; *measured :* 385.1533.

66

O-[1-prop-2-ynylbicyclopentyl-1'-en-2-ylideneamino]-*S*-ethylxanthate



$C_{16}H_{21}NOS_2$
307.48

To a solution of 954 mg (4.7 mmol, 1.0 eq.) of oxime **62** in 9.4 mL of dry THF cooled down to 0°C were added 580 mg (5.2 mmol, 1.1 eq.) of potassium *tert*-butylate. The resulting mixture was stirred at 0°C under argon atmosphere for a 5-minute period. Then 310 µL (5.2 mmol, 1.1 eq.) of carbon disulfide were added and the resulting mixture was stirred at 0°C for another 5-minute period. Then 410 µL (5.2 mmol, 1.1 eq.) of ethyl iodide were added and the mixture was stirred at room temperature for 23 hours. After evaporation of the solvents *in vacuo*, purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (1%) gave xanthate **66** in a 15% isolated yield.

TLC (Et_2O/PE, 5:95) R_f 0.6.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.59 (s, 1H, CH-2' bicyclopentyl), 3.39 (q, J = 7.5 Hz, 2H, S-C$\underline{H}_2$-CH_3), 2.74 (d, J_{ab} = 16.0 Hz, 1H, HC≡C-C$\underline{H}_2$), 2.64 (d, J_{ab} = 16.0 Hz, 1H, HC≡C-C$\underline{H}_2$), 2.49 – 2.23 (m, 7H, CH_2-3,5,3',5' bicyclopentyl), 2.09 – 1.78 (m, 6H, HC≡C ; CH_2-4,5,4' bicyclopentyl), 1.41 (t, J = 7.5 Hz, 3H, S-CH_2-C$\underline{H}_3$).

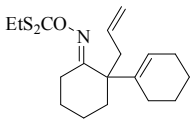
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 195.4 (C=S), 178.8 (C=N), 144.1 (C_q, C-1' bicyclopentyl), 128.0 (CH-2' bicyclopentyl), 82.2 (HC≡$\underline{C}$), 70.4 (H$\underline{C}$≡C), 55.1 (C_q, C-1 bicyclopentyl), 35.2 (CH_2-5 bicyclopentyl), 34.1 (CH_2-3 bicyclopentyl), 33.0 (CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 32.2 (CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 29.4 (S-$\underline{C}H_2$-CH_3), 27.1 (HC≡C-$\underline{C}H_2$), 23.9 (CH_2-4' bicyclopentyl), 21.6 (CH_2-4 bicyclopentyl), 13.2 (S-CH_2-$\underline{C}H_3$).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 2959, 2926, 2860, 2359, 2342, 1718, 1698, 1654, 1542, 1461, 1278, 1263.

HRMS (DI) *m/z calculated for* $C_{16}H_{21}NOS_2$ *:* 307.1065 ; *measured :* 307.1063.

67

O-(1-allylbicyclohexyl-1'-en-2-ylideneamino)-*S*-ethylxanthate



$C_{18}H_{27}NOS_2$
337.55

To a solution of 520 mg (2.23 mmol, 1.0 eq.) of oxime **63** in 7.4 mL of dry THF cooled down to 0°C were added 275 mg (2.45 mmol, 1.1 eq.) of potassium *tert*-butylate. The resulting mixture was stirred at 0°C under argon atmosphere for a 5-minute period. Then 150 µL (2.45 mmol, 1.1 eq.) of carbon disulfide were added and the resulting mixture was stirred at 0°C for another 5-minute period. Then 200 µL (2.45 mmol, 1.1 eq.) of ethyl iodide were added and the mixture was stirred at room temperature for 21 hours. After evaporation of the sol-

vents *in vacuo*, purification by flash chromatography on silica gel with CH_2Cl_2/PE (1%) gave xanthate **67** in a 2% isolated yield.

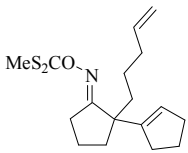
TLC (Et_2O/PE, 1:99) R_f 0.5.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.90 – 5.80 (m, 1H, CH_2=C<u>H</u>), 5.51 (bs, 1H, CH-2' bicyclohexyl), 5.03 – 5.00 (m, 2H, C<u>H$_2$</u>=CH), 3.39 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, S-C<u>H$_2$</u>-CH_3), 2.73 (dd, *J* = 6.5, 14.0 Hz, 1H, CH_2=CH-C<u>H$_2$</u>), 2.59 (d, J_{ab} = 14.0 Hz, 1H, CH_2-4 bicyclohexyl), 2.41 (dd, *J* = 8.0, 14.0 Hz, 1H, CH_2=CH-C<u>H$_2$</u>), 2.29 – 2.17 (m, 2H, CH_2-3,4 bicyclohexyl), 2.10 (bs, 2H, CH_2-3' bicyclohexyl), 2.03 – 1.85 (m, 2H, CH_2-5,6 bicyclohexyl), 1.70 – 1.52 (m, 8H, CH_2-5,6,4',5',6' bicyclohexyl), 1.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, S-CH_2-C<u>H$_3$</u>), 1.38 – 1.24 (m, 1H, CH_2-3 bicyclohexyl).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 195.8 (C=S), 175.9 (C=N), 137.1 (C_q, C-1' bicyclohexyl), 136.5 (CH_2=<u>C</u>H-CH_2), 125.0 (CH-2' bicyclohexyl), 116.8 (<u>C</u>H_2=CH-CH_2), 55.9 (C_q, C-1 bicyclohexyl), 42.3 (CH_2=CH-<u>C</u>H_2), 42.3 (CH_2-3 bicyclohexyl), 33.9 (CH_2-4 bicyclohexyl), 29.2 (S-<u>C</u>H_2-CH_3), 27.3 (CH_2-5 bicyclohexyl), 26.0 (CH_2-3' bicyclohexyl), 25.6 (CH_2-6 bicyclohexyl), 23.6 (CH_2-4' bicyclohexyl or CH_2-5' bicyclohexyl or CH_2-6' bicyclohexyl), 22.7 (CH_2-4' bicyclohexyl or CH_2-5' bicyclohexyl or CH_2-6' bicyclohexyl), 22.0 (CH_2-4' bicyclohexyl or CH_2-5' bicyclohexyl or CH_2-6' bicyclohexyl), 13.3 (S-CH_2-<u>C</u>H_3).

76

O-[1-pent-4-enylbicyclopentyl-1'-en-2-ylideneamino]-*S*-ethylxanthate



$C_{17}H_{25}NOS_2$
323.52

To a solution of 600 mg (2.57 mmol, 1.0 eq.) of oxime **75** in 5.0 mL of dry THF cooled down to 0°C were added 318 mg (2.82 mmol, 1.1 eq.) of potassium *tert*-butylate. The resulting mixture was stirred at 0°C under argon atmosphere for a 5-minute period. Then 170 µL (2.82 mmol, 1.1 eq.) of carbon disulfide were added and the resulting mixture was stirred at 0°C for another 5-minute period. Then 170 µL (2.82 mmol, 1.1 eq.) of methyl iodide were added and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. After evaporation of the solvents *in vacuo*, purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (5 to 20%) gave xanthate **76** in a 29% isolated yield.

TLC (Et_2O/PE, 1:99) R_f 0.3.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.83 (tdd, *J* = 6.3, 10.1, 16.7 Hz, 1H, CH_2=C<u>H</u>), 5.51 (s, 1H, CH-2' bicyclopentyl), 5.02 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, C<u>H$_2$</u>=CH), 4.96 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, C<u>H$_2$</u>=CH), 2.41 (s, 3H, CH_3), 2.38 – 2.25 (m, 5H, CH_2-3,3',5' bicyclopentyl), 2.24 – 2.15 (m, 2H, CH_2-3,5 bicyclopentyl), 2.08 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH_2=CH-C<u>H$_2$</u>), 1.97 – 1.75 (m, 4H, CH_2-4,4' bicyclopentyl), 1.77 – 1.59 (m, 2H, CH_2=CH-$(CH_2)_2$-C<u>H$_2$</u> ; CH_2-5 bicyclopentyl), 1.55 – 1.38 (m, 1H, CH_2=CH-$(CH_2)_2$-C<u>H$_2$</u>), 1.34 – 1.21 (m, 2H, CH_2=CH-CH_2-C<u>H$_2$</u>).

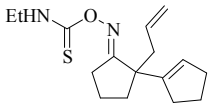
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 196.6 (C=S), 183.5 (C=N), 145.0 (C_q, C-1' bicyclopentyl), 139.3 (<u>C</u>H_2=CH), 126.9 (CH-2' bicyclopentyl), 114.8 (CH_2=<u>C</u>H), 56.0 (C_q, C-1 bicyclopentyl), 36.4 (CH_2=CH-$(CH_2)_2$-<u>C</u>H_2), 36.2 (CH_2-5 bicyclopentyl), 34.9 (CH_2-3 bicyclopentyl), 34.8 (CH_2=CH-<u>C</u>H_2), 32.9 (CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 32.2 (CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 24.8 (CH_2=CH-CH_2-<u>C</u>H_2), 24.0 (CH_2-4' bicyclopentyl), 21.5 (CH_2-4 bicyclopentyl), 13.3 (CH_3).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 3008, 2989, 2933, 2849, 1736, 1641, 1458, 1411, 1276, 1263, 1180, 1042.

• Conversion of oximes into thiocarbamates

70

O-(1-allylbicyclopentyl-1'-en-2-ylideneamino)-*N*-ethylthiocarbamate



$C_{16}H_{24}N_2OS$
292.44

To a solution of 200 mg (0.97 mmol, 1.0 eq.) of oxime **60** in 2.0 mL of dry toluene were added 130 µL (1.46 mmol, 1.5 eq.) of ethylisothiocyanate and 2 drops of DBU. The resulting mixture was heated at 100°C under argon atmosphere for 2 hours. After evaporation of the solvents *in vacuo*, purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (10%) gave thiocarbamate **70** as a colorless oil in a 10% isolated yield.

TLC (Et_2O/PE, 2:8) R_f 0.2.

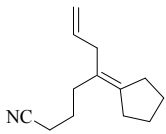
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.31 (bs, 1H, NH), 5.75 (tdd, J = 7.1, 10.1, 17.2 Hz, 1H, CH_2=C<u>H</u>), 5.50 (s, 1H, CH-2' bicyclopentyl), 5.11 – 5.03 (m, 2H, C<u>H$_2$</u>=CH), 3.35 (quint, J = 7.8 Hz, 2H, N-C<u>H$_2$</u>-CH_3), 2.79 – 2.67 (m, 1H, CH_2-3 bicyclopentyl), 2.63 – 2.57 (m, 1H, CH_2-3 bicyclopentyl), 2.52 (dd, J = 7.1, 14.4 Hz, 1H, CH_2=CH-C<u>H$_2$</u>), 2.42 (dd, J = 6.6, 14.4 Hz, 1H, CH_2=CH-C<u>H$_2$</u>), 2.38 – 2.27 (m, 4H, CH_2,3',5' bicyclopentyl), 2.09 – 1.98 (m, 1H, CH_2-5 bicyclopentyl), 1.89 (quint, J = 7.3 Hz, 2H, CH_2-4' bicyclopentyl), 1.83 – 1.63 (m, 3H, CH_2-4,5 bicyclopentyl), 1.22 (t, J = 7.8 Hz, 3H, N-CH_2-C<u>H$_3$</u>).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 173.9 (C=N), 156.3 (C=S), 144.9 (C_q, C-1' bicyclopentyl), 135.3 (<u>C</u>H_2=CH), 127.9 (CH-2' bicyclopentyl), 117.6 (CH_2=<u>C</u>H), 52.6 (C_q, C-1 bicyclopentyl), 41.1 (CH_2=CH-<u>C</u>H_2), 36.3 (N-<u>C</u>H_2-CH_3), 35.9 (CH_2-5 bicyclopentyl), 32.9 (CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 32.1 (CH_2-3' bicyclopentyl or CH_2-5' bicyclopentyl), 29.6 (CH_2-3 bicyclopentyl), 24.0 (CH_2-4' bicyclopentyl), 21.2 (CH_2-4 bicyclopentyl), 15.5 (N-CH_2-<u>C</u>H_3).

• Free radical β-fragmentations

57

5-cyclopentylidene-oct-7-enenitrile



$C_{13}H_{19}N$
189.30

To a solution of 115 mg (0.37 mmol, 1.0 eq.) of xanthate **64** in 18.5 mL of dry 1,2-dichloroethane were added 6 mg (0.04 mmol, 0.1 eq.) of AIBN and 120 µL (0.45 mmol, 1.2 eq.) of tributyltin hydride. The resulting mixture was heated to reflux under argon atmosphere for 2 hours. Smalls amounts of AIBN were added every 1 hour. After evaporation of the solvents *in vacuo*, purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (1%) gave nitrile **57** as a colorless oil in a 53% isolated yield.

TLC (Et_2O/PE, 1:99) R_f 0.15.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.74 (tdd, J = 6.6, 10.1, 16.7 Hz, 1H, C<u>H$_2$</u>=CH), 5.04 (d, J = 16.7 Hz, 1H, CH_2=C<u>H</u>), 4.99 (d, J = 10.1 Hz, 1H, CH_2=C<u>H</u>), 2.76 (d, J = 6.3 Hz, 2H, CH_2=CH-C<u>H$_2$</u>), 2.32 (t, J = 7.0 Hz, 2H,

CN-$(CH_2)_2$-C$\underline{H}_2$), 2.28 – 2.21 (m, 4H, CH_2-2,5 cyclopentyl), 2.18 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CN-CH_2), 1.76 (quint, J = 7.5 Hz, 2H, CN-CH_2-C$\underline{H}_2$), 1.69 – 1.64 (m, 4H, CH_2-3,4 cyclopentyl).

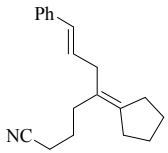
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 141.3 (C_q, C-1 cyclopentyl), 136.4 (CH_2=$\underline{C}$H), 125.1 (C_q, $\underline{C}$=C-1 cyclopentyl), 120.4 (CN), 115.5 ($\underline{C}H_2$=CH), 37.9 (CH_2=CH-$\underline{C}H_2$), 32.5 (CN-$\underline{C}H_2$), 31.0 (CH_2-2 cyclopentyl or CH_2-5 cyclopentyl), 30.8 (CH_2-2 cyclopentyl or CH_2-5 cyclopentyl), 27.2 (CH_2-3 cyclopentyl or CH_2-4 cyclopentyl), 27.0 (CH_2-3 cyclopentyl or CH_2-4 cyclopentyl), 24.1 (CN-CH_2-$\underline{C}H_2$), 17.2 (CN-$(CH_2)_2$-$\underline{C}H_2$).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 3008, 2989, 2933, 2868, 2365, 2342, 1702, 1656, 1543, 1510, 1459, 1278, 1265, 1106.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 207 (MNH_4^+).

68

5-cyclopentylidene-8-phenyl-oct-7-enenitrile



$C_{19}H_{23}N$
265.39

To a solution of 100 mg (0.26 mmol, 1.0 eq.) of xanthate **65** in 13.0 mL of dry 1,2-dichloroethane were added 4.3 mg (0.026 mmol, 0.1 eq.) of AIBN and 80 µL (0.31 mmol, 1.2 eq.) of tributyltin hydride. The resulting mixture was heated to reflux under argon atmosphere for 6 hours. Smalls amounts of AIBN were added every 2 hours. After evaporation of the solvents *in vacuo*, purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (5%) gave nitrile **68** as a colorless oil in a 51% isolated yield.

TLC (Et_2O/PE, 5:95) R_f 0.3.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.39 – 7.29 (m, 4H, H_{Ar}-*ortho,meta*), 7.22 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H_{Ar}-*para*), 6.40 (d, J = 16.0 Hz, 1H, Ph-C$\underline{H}$=CH), 6.20 – 6.09 (m, 1H, Ph-CH=C$\underline{H}$), 2.92 (d, J = 6.5 Hz, 2H, Ph-CH=CH-C$\underline{H}_2$), 2.36 – 2.27 (m, 6H, CN-$(CH_2)_2$-C$\underline{H}_2$; CH_2-2,5 cyclopentyl), 2.23 (t, J = 7.1 Hz, 2H, CN-CH_2), 2.80 (quint, J = 7.5 Hz, 2H, CN-CH_2-C$\underline{H}_2$), 1.73 – 1.67 (m, 4H, CH_2-3,4 cyclopentyl).

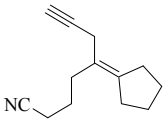
IR (DI) ν (cm^{-1}) 3455, 2947, 2877, 2253, 1708, 1540, 1494, 1451, 1424, 1276, 1261, 1176, 1072, 1045, 1028, 1004.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 299, 283 (MNH_4^+).

HRMS (DI) *m/z calculated for $C_{19}H_{23}N$:* 265.1831 ; *measured :* 265.1830.

69

5-cyclopentylidene-oct-7-ynenitrile



$C_{13}H_{17}N$
187.28

To a solution of 50 mg (0.16 mmol, 1.0 eq.) of xanthate **66** in 8.0 mL of dry 1,2-dichloroethane were added 3 mg (0.02 mmol, 0.1 eq.) of AIBN and 50 µL (0.18 mmol, 1.2 eq.) of tributyltin hydride. The resulting mixture was heated to reflux under argon atmosphere for 3 hours. After evaporation of the solvents *in vacuo*, purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (1%) gave nitrile **69** as a colorless oil in a 7% isolated yield.

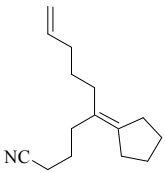
TLC (Et_2O/PE, 5:95) R_f 0.2.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.92 (s, 2H, HC≡C-C$\underline{H}_2$), 2.39 – 2.30 (m, 4H, CN-C$\underline{H}_2$-CH_2-C$\underline{H}_2$), 2.30 – 2.24 (m, 4H, CH_2-2,5 cyclopentyl), 2.00 (t, J = 2.8 Hz, 1H, HC≡C), 1.91 – 1.83 (m, 2H, CN-CH_2-C$\underline{H}_2$), 1.72 – 1.65 (m, 4H, CH_2-3,4 cyclopentyl).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 142.6 (C_q, C-1 cyclopentyl), 121.8 (C_q, $\underline{C}$=C-1 cyclopentyl), 120.1 (CN), 82.7 (HC≡$\underline{C}$), 68.9 (H$\underline{C}$≡C), 32.6 (CN-$\underline{C}H_2$), 31.3 (CH_2-2 cyclopentyl or CH_2-5 cyclopentyl), 31.1 (CH_2-2 cyclopentyl or CH_2-5 cyclopentyl), 27.2 (CH_2-3 cyclopentyl or CH_2-4 cyclopentyl), 26.9 (CH_2-3 cyclopentyl or CH_2-4 cyclopentyl), 24.1 (CN-CH_2-$\underline{C}H_2$), 22.6 (HC≡C-$\underline{C}H_2$), 17.1 (CN-$(CH_2)_2$-$\underline{C}H_2$).

77

5-cyclopentylidenedec-9-enenitrile



$C_{15}H_{23}N$
217.35

To a solution of 40 mg (0.12 mmol, 1.0 eq.) of xanthate **76** in 12.4 mL of dry 1,2-dichloroethane were added 2 mg (0.01 mmol, 0.1 eq.) of AIBN and 40 µL (0.14 mmol, 1.2 eq.) of tributyltin hydride. The resulting mixture was heated to reflux under argon atmosphere for 8 hours. Smalls amounts of AIBN were added every 2 hours. After evaporation of the solvents *in vacuo*, purification by flash chromatography on silica gel with CH_2Cl_2/PE (20%) gave nitrile **77** as a mixture of two unseparable isomers (ratio 74:26) in a 52% overall yield.

TLC (CH_2Cl_2/PE, 2:8) R_f 0.3.

☞ *Major isomer*

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.82 (tdd, J = 9.9, 10.1, 16.9 Hz, 1H, CH_2=C$\underline{H}$), 5.00 (d, J = 16.9 Hz, 1H, C$\underline{H}_2$=CH), 4.96 (d, J = 9.9 Hz, 1H, C$\underline{H}_2$=CH), 2.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CN-CH_2), 2.24 – 2.09 (m, 2H, CN-$(CH_2)_2$-C$\underline{H}_2$), 2.09 – 1.93 (m, 2H, CH_2=CH-C$\underline{H}_2$), 1.73 (quint, J = 7.5 Hz, 2H, CN-CH_2-C$\underline{H}_2$), 1.68 – 1.54 (m, 4H, CH_2-2,5 cyclopentyl), 1.50 – 1.14 (m, 6H, CH_2=CH-CH_2-C$\underline{H}_2$; CH_2-3,4 cyclopentyl), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 2H, CH_2=CH-$(CH_2)_2$-C$\underline{H}_2$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 139.9 (C_q, C=C), 139.3 (CH_2=$\underline{C}$H), 127.6 (C_q, C=C), 120.4 (CN), 114.9 ($\underline{C}H_2$=CH), 34.2 (CN-$(CH_2)_2$-$\underline{C}H_2$), 32.6 (CH_2=CH-$\underline{C}H_2$), 27.3 (CH_2=CH-CH_2-$\underline{C}H_2$), 27.2 (CH_2-2 cyclopentyl or CH_2-5 cyclopentyl), 27.1 (CH_2-2 cyclopentyl or CH_2-5 cyclopentyl), 24.3 (CN-$\underline{C}H_2$-CH_2), 17.9 (CH_2-3

cyclopentyl or CH_2-4 cyclopentyl), 17.8 (CH_2-3 cyclopentyl or CH_2-4 cyclopentyl), 17.2 (CN-$\underline{C}H_2$), 14.0 (CH_2=CH-$(CH_2)_2$-$\underline{C}H_2$).

☞ *Minor Isomer*

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.85 – 5.75 (m, 1H, CH_2=C$\underline{H}$), 5.37 (s, 1H, CH-2' cyclopentyl), 5.04 – 4.92 (m, 2H, C$\underline{H_2}$=CH), 2.34 – 2.26 (m, 2H), 2.24 – 2.09 (m, 3H), 2.09 – 1.93 (m, 2H), 1.78 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.14 (m, 8H), 0.95 – 0.83 (m, 2H).

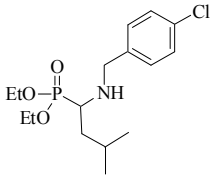
IR (DI) ν (cm^{-1}) 3008, 2989, 2863, 2714, 1700, 1541, 1474, 1458, 1276, 1261, 1056.

Chapter 3

• Optimisation of the Kabachnik-Fields reaction

81

[1-(4-chlorobenzylamino)-3-methylbutyl]phosphonic acid diethyl ester



$C_{16}H_{27}ClNO_3P$
347.82

To 4.0 g (39.0 mmol, 1.9 eq.) of neutral alumina were successively added 2.2 mL (20.5 mmol, 1.0 eq.) of isovaleraldeyde, 2.5 mL (20.5 mmol, 1.0 eq.) of *p*-chlorobenzylamine and 2.6 mL (20.5 mmol, 1.0 eq.) of diethylphosphite. The resulting mixture was exposed to microwaves (750 W) for 1 minute, then cooled down for 15 minutes and exposed to microwaves (750 W) for another minute. Then dichloromethane was added and the solution was filtered, washed with water, dried over $MgSO_4$ and evaporated *in vacuo*. α-aminophosphonate **81** was obtained without further purification as a yellow oil in a 66% yield.

TLC (Et_2O) R_f 0.55.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.30 (s, 4H, CH_{Ar}), 4.21 – 4.13 (m, 4H, O-C$\underline{H}_2$-CH_3), 4.01 (d, J_{ab} = 13.1 Hz, 1H, CH_2-Ph), 3.88 (d, J_{ab} = 13.1 Hz, 1H, CH_2-Ph), 2.93 – 2.87 (m, 1H, CH-P), 1.92 – 1.85 (m, 1H, C$\underline{H}$-$(CH_3)_2$), 1.65 (bs, 1H, NH), 1.55 – 1.49 (m, 2H, C$\underline{H}_2$-CH-P), 1.40 – 1.34 (m, 6H, O-CH_2-C$\underline{H}_3$), 0.92 (d, J = 5.6 Hz, 3H, CH-CH_3), 0.77 (d, J = 5.6 Hz, 3H, CH-CH_3).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 139.2 (C_{Ar}-*ipso*), 133.1 (C_{Ar}-*para*), 130.1 (CH_{Ar}-*ortho* or CH_{Ar}-*meta*), 128.8 (CH_{Ar}-*ortho* or CH_{Ar}-*meta*), 62.3 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.0 Hz, O-C$\underline{H}_2$-CH_3), 52.5 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 147.9 Hz, CH-P), 51.8 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 3.0 Hz, CH_2-Ph), 39.5 (C$\underline{H}_2$-CH-P), 24.8 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 12.1 Hz, C$\underline{H}$-$(CH_3)_2$), 23.8 (CH-CH_3), 21.7 (CH-CH_3), 17.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 6.0 Hz, O-CH_2-C$\underline{H}_3$), 17.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 6.0 Hz, O-CH_2-C$\underline{H}_3$).

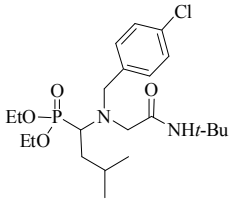
MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 348 (MH^+), 278, 210.

HRMS (DI) *m/z calculated for $C_{16}H_{27}ClNO_3P$:* 347.1417 ; *measured :* 347.1419.

• Optimisation of the Ugi reaction

82

[1-[(*tert*-butylcarbamoylmethyl)-(4-chlorobenzyl)amino]-3-methylbutyl]-phosphonic acid diethyl ester



$C_{22}H_{38}ClN_2O_4P$
460.97

To a solution of 350 mg (1.0 mmol, 1.0 eq.) of aminophosphonate **81** in 1.0 mL of ethanol were added 1.5 g (15 mmol, 15 eq.) of neutral alumina. Formaldehyde (90 µL, 1.2 mmol, 1.2 eq., as a 40% solution in water), *tert*-butylisocyanide (115 µL, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and acetic acid (60 µL, 1.0 mmol, 1.0 eq.) were successively added. The mixture was stirred for 15 hours under argon atmosphere at room temperature. The reaction was followed by ^{1}H NMR. Then dichloromethane was added. The mixture was filtered, washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by filtration on neutral alumina with AcOEt/PE (20 to 100%) gave amidophosphonate **82** in a 81% isolated yield.

TLC (AcOEt) R_f 0.2.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.36 – 7.25 (m, 4H, H_{Ar}), 7.14 (bs, 1H, NH), 4.15 (q, J = 6.8 Hz, 2H, O-C$\underline{H}_2$-CH$_3$), 4.13 (q, J = 6.8 Hz, 2H, O-C$\underline{H}_2$-CH$_3$), 3.95 (d, J_{ab} = 13.1 Hz, 1H, N-CH$_2$-Ph), 3.91 (d, J_{ab} = 13.1 Hz, 1H, N-CH$_2$-Ph), 3.31 (s, 2H, N-CH$_2$-CO), 3.02 – 2.91 (m, 1H, CH-P), 1.80 – 1.66 (m, 1H, C$\underline{H}$-(CH$_3$)$_2$), 1.65 – 1.55 (m, 1H, C$\underline{H}_2$-CH-P), 1.53 – 1.43 (m, 1H, C$\underline{H}_2$-CH-P), 1.39 – 1.31 (m, 6H, O-CH$_2$-C$\underline{H}_3$), 1.29 (s, 9H, C-(CH$_3$)$_3$), 0.93 (d, J = 5.6 Hz, 3H, CH-C$\underline{H}_3$), 0.78 (d, J = 5.6 Hz, 3H, CH-C$\underline{H}_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 170.6 (CO), 137.1 (C_{Ar}-*ipso*), 133.9 (C_{Ar}-*para*), 131.2 (CH_{Ar}-*ortho* or CH_{Ar}-*meta*), 128.5 (CH_{Ar}-*ortho* or CH_{Ar}-*meta*), 62.4 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.3 Hz, O-C$\underline{H}_2$-CH$_3$), 62.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.3 Hz, O-C$\underline{H}_2$-CH$_3$), 57.5 (N-CH$_2$-Ph), 57.3 (N-C$\underline{H}_2$-CO), 56.3 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 145.9 Hz, CH-P), 50.9 (C-(CH$_3$)$_3$), 36.8 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.1 Hz, C$\underline{H}_2$-CH-P), 29.1 (C-(C$\underline{H}_3$)$_3$), 25.5 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 10.1 Hz, C$\underline{H}$-(CH$_3$)$_2$), 23.5 (CH-C$\underline{H}_3$), 22.0 (CH-C$\underline{H}_3$), 17.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.9 Hz, O-CH$_2$-C$\underline{H}_3$), 17.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.9 Hz, O-CH$_2$-C$\underline{H}_3$).

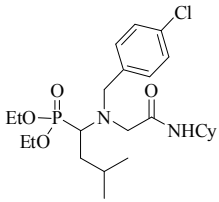
IR (DI) ν (cm^{-1}) 3353, 2966, 2938, 2910, 2873, 2169, 1672, 1541, 1521, 1508, 1493, 1457, 1394, 1366, 1277, 1260, 1227, 1162, 1090, 1049, 1016.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 462 (MH^+), 321.

HRMS (DI) *m/z calculated for $C_{22}H_{38}ClN_2O_4P$:* 460.2258 ; *measured :* 460.2275.

83

[1-[(4-chlorobenzyl)cyclohexylcarbamoylmethylamino]-3-methylbutyl]-phosphonic acid diethyl ester



$C_{24}H_{40}ClN_2O_4P$
487.01

To a solution of 350 mg (1.0 mmol, 1.0 eq.) of aminophosphonate **81** in 1.0 mL of ethanol were added 1.5 g (15 mmol, 15 eq.) of neutral alumina. Formaldehyde (90 µL, 1.2 mmol, 1.2 eq., as a 40% solution in water), cyclohexylisocyanide (120 µL, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and acetic acid (60 µL, 1.0 mmol, 1.0 eq.) were successively added. The mixture was stirred for 20 hours under argon atmosphere at room temperature. The reaction was followed by ^{1}H NMR. Then dichloromethane was added. The mixture was filtered, washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by filtration on neutral alumina with AcOEt/PE (20 to 100%) gave amidophosphonate **83** as a colorless oil in a 51% isolated yield.

TLC (AcOEt) R_f 0.2.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H, NH), 7.34 – 7.30 (m, 4H, H_{Ar}), 4.19 – 4.09 (m, 4H, O-C$\underline{H}_2$-CH_3), 4.00 (dd, J = 3.3, 12.9 Hz, 1H, N-CH_2-Ph), 3.75 – 3.71 (m, 1H, CH-1 cyclohexyl), 3.68 (d, J_{ab} = 12.9 Hz, 1H, N-CH_2-Ph), 3.37 (s, 2H, N-CH_2-CO), 3.01 – 2.93 (m, 1H, CH-P), 1.89 – 1.79 (m, 2H, CH_2-2,6 cyclohexyl), 1.78 – 1.70 (m, 3H, C$\underline{H}$-$(CH_3)_3$; CH_2-3,5 cyclohexyl), 1.69 – 1.59 (m, 1H, CH_2-4 cyclohexyl), 1.59 – 1.42 (m, 2H, C$\underline{H}_2$-CH-P), 1.42 – 1.35 (m, 2H, CH_2-3,5 cyclohexyl), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 6H, O-CH_2-C$\underline{H}_3$), 1.23 – 1.10 (m, 3H, CH_2-2,4,6 cyclohexyl), 0.92 (d, J = 5.6 Hz, 3H, CH-C$\underline{H}_3$), 0.79 (d, J = 5.6 Hz, 3H, CH-C$\underline{H}_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 170.3 (CO), 137.1 (C_{Ar}-*ipso*), 133.9 (C_{Ar}-*para*), 131.0 (CH_{Ar}-*ortho*), 129.2 (CH_{Ar}-*meta*), 62.5 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.3 Hz, O-$\underline{C}H_2$-CH_3), 62.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.3 Hz, O-$\underline{C}H_2$-CH_3), 56.9 (N-$\underline{C}H_2$-CO), 56.6 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.3 Hz, N-CH_2-Ph), 55.9 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 148.0 Hz, CH-P), 48.1 (CH-1 cyclohexyl), 36.6 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.0 Hz, $\underline{C}H_2$-CH-P), 33.5 (CH_2-2 cyclohexyl or CH_2-6 cyclohexyl), 33.3 (CH_2-2 cyclohexyl or CH_2-6 cyclohexyl), 25.9 (CH_2-4 cyclohexyl), 25.5 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 10.1 Hz, $\underline{C}$H-$(CH_3)_3$), 25.3 (CH_2-3,5 cyclohexyl), 23.4 (CH-$\underline{C}H_3$), 22.2 (CH-$\underline{C}H_3$), 17.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.9 Hz, O-CH_2-$\underline{C}H_3$), 16.9 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.9 Hz, O-CH_2-$\underline{C}H_3$).

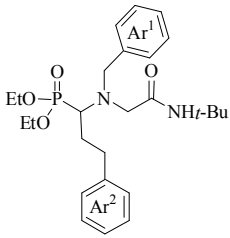
IR (DI) ν (cm^{-1}) 3306, 2989, 2933, 2859, 2160, 2020, 1654, 1558, 1541, 1521, 1509, 1490, 1457, 1275, 1261, 1231, 1163, 1092, 1050, 1018.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 488 (MH^+), 387, 346.

• One-pot sequence

84

[1-[benzyl-(*tert*-butylcarbamoylmethyl)amino]-3-phenylpropyl]phosphonic acid diethyl ester



$C_{26}H_{39}N_2O_4P$
474.57

To 130 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of dihydrocinnamaldehyde were successively added 20 mg (0.2 mmol, 0.2 eq.) of lithium perchlorate, 110 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of benzylamine and 130 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of diethylphosphite. The resulting mixture was heated at 60°C under argon atmosphere and stirred for 24 hours. After completion, the mixture was cooled down to room temperature. Then formaldehyde (90 µL, 1.2 mmol, 1.2 eq., as a 40% solution in water), *tert*-butylisocyanide (115 µL, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and acetic acid (30 µL, 0.5 mmol, 0.5 eq.) were successively added. The mixture was stirred for 20 hours at room temperature. Both steps were followed by ^{1}H NMR. The mixture was extracted with dichloromethane, washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by filtration on neutral alumina with AcOEt/PE (20 to 100%) gave amidophosphonate **84** as a pale yellow oil in a 62% isolated yield.

TLC (AcOEt/PE, 5:5) R_f 0.2.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.31 – 7.24 (m, 9H, H_{Ar}; NH), 7.13 (bs, 2H, H_{Ar}), 4.09 – 4.04 (m, 4H, O-C$\underline{H}_2$-CH_3), 3.93 (d, J_{ab} = 12.8 Hz, 1H, N-CH_2-Ph), 3.70 (dd, J = 3.6, 12.8 Hz, 1H, N-CH_2-Ph), 3.42 (d, J_{ab} = 16.8 Hz, 1H, N-CH_2-CO), 3.30 (d, J_{ab} = 16.8 Hz, 1H, N-CH_2-CO), 3.10 – 2.92 (m, 1H, CH-P), 2.88 – 2.78 (m, 1H, CH-CH_2-C$\underline{H}_2$-Ph), 2.76 – 2.62 (m, 1H, CH-CH_2-C$\underline{H}_2$-Ph), 2.19 – 1.91 (m, 2H, CH-C$\underline{H}_2$-CH_2-Ph), 1.40 – 1.20 (m, 15H, O-CH_2-C$\underline{H}_3$; C-$(CH_3)_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 170.7 (CO), 141.4 (C_{Ar}^2-*ipso*), 138.4 (C_{Ar}^1-*ipso*), 129.9 (CH_{Ar}-*ortho* or CH_{Ar}-*meta*), 129.1 (CH_{Ar}-*ortho* or CH_{Ar}-*meta*), 129.0 (CH_{Ar}-*ortho* or CH_{Ar}-*meta*), 128.8 (CH_{Ar}-*ortho* or CH_{Ar}-*meta*), 128.1 (CH_{Ar}^1-*para*), 126.7 (CH_{Ar}^2-*para*), 62.3 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.3 Hz, O-$\underline{C}H_2$-CH_3), 62.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.3 Hz, O-$\underline{C}H_2$-CH_3), 58.3 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.1 Hz, N-CH_2-Ph), 57.2 (N-$\underline{C}H_2$-CO), 57.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 146.8 Hz, CH-P), 51.0 (C-$(CH_3)_3$), 33.9 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 10.3 Hz, CH-CH_2-$\underline{C}H_2$-Ph), 29.4 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.5 Hz, CH-$\underline{C}H_2$-CH_2-Ph), 29.1 (C-$(\underline{C}H_3)_3$), 17.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.5 Hz, O-CH_2-$\underline{C}H_3$).

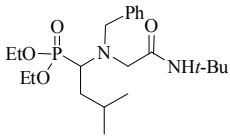
IR (DI) ν (cm^{-1}) 3325, 3031, 2980, 2933, 2863, 2169, 2020, 1670, 1656, 1560, 1539, 1523, 1509, 1497, 1474, 1455, 1392, 1364, 1341, 1277, 1261, 1228, 1163, 1132, 1099, 1048, 1024.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 476 (MH_2^+), 371, 335.

HRMS (DI) *m/z calculated for $C_{26}H_{39}N_2O_4P$:* 474.2646 ; *measured :* 474.2644.

86

[1-[benzyl-(*tert*-butylcarbamoylmethyl)amino]-3-methylbutyl]-phosphonic acid diethyl ester



$C_{22}H_{39}N_2O_4P$
426.53

To 110 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of isovaleraldehyde were successively added 20 mg (0.2 mmol, 0.2 eq.) of lithium perchlorate, 110 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of benzylamine and 130 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of diethylphosphite. The resulting mixture was heated at 60°C under argon atmosphere and stirred for 7 hours. After completion, the mixture was cooled down to room temperature. Then formaldehyde (90 µL, 1.2 mmol, 1.2 eq., as a 40% solution in water), *tert*-butylisocyanide (115 µL, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and acetic acid (30 µL, 0.5 mmol, 0.5 eq.) were successively added. The mixture was stirred for 4 days at room temperature. Both steps were followed by ^{1}H NMR. The mixture was extracted with dichloromethane, washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by filtration on neutral alumina with AcOEt/PE (15 to 100%) gave amidophosphonate **86** as a pale yellow oil in a 62% isolated yield.

TLC (AcOEt/PE, 5:5) R_f 0.3.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.37 – 7.30 (m, 5H, H_{Ar}), 7.20 (bs, 1H, NH), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H, O-C$\underline{H}_2$-CH$_3$), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H, O-C$\underline{H}_2$-CH$_3$), 3.95 (dd, J = 3.3, 12.9 Hz, 1H, N-CH$_2$-Ph), 3.76 (d, J_{ab} = 12.9 Hz, 1H, N-CH$_2$-Ph), 3.35 (s, 2H, N-CH$_2$-CO), 3.01 (ddd, J = 4.5, 9.3, 17.9 Hz, 1H, CH-P), 1.83 – 1.70 (m, 1H, C$\underline{H}$-(CH$_3$)$_2$), 1.65 – 1.55 (m, 1H, C$\underline{H}_2$-CH-P), 1.52 – 1.43 (m, 1H, C$\underline{H}_2$-CH-P), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H, O-CH$_2$-C$\underline{H}_3$), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H, O-CH$_2$-C$\underline{H}_3$), 1.30 (s, 9H, C-(CH$_3$)$_3$), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH-C$\underline{H}_3$), 0.73 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH-C$\underline{H}_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 170.8 (CO), 138.6 (C_{Ar}-*ipso*), 130.0 (CH_{Ar}-*ortho*), 129.1 (CH_{Ar}-*meta*), 128.1 (CH_{Ar}-*para*), 62.2 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.3 Hz, O-C$\underline{H}_2$-CH$_3$), 62.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.3 Hz, O-C$\underline{H}_2$-CH$_3$), 58.3 (N-CH$_2$-Ph), 57.3 (N-C$\underline{H}_2$-CO), 56.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 142.0 Hz, CH-P), 50.8 (C-(CH$_3$)$_3$), 37.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.1 Hz, C$\underline{H}_2$-CH-P), 29.0 (C-(C$\underline{H}_3$)$_3$), 25.5 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 10.1 Hz, C$\underline{H}$-(CH$_2$)$_2$), 23.6 (CH-C$\underline{H}_3$), 21.9 (CH-C$\underline{H}_3$), 17.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.9 Hz, O-CH$_2$-C$\underline{H}_3$), 17.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.9 Hz, O-CH$_2$-C$\underline{H}_3$).

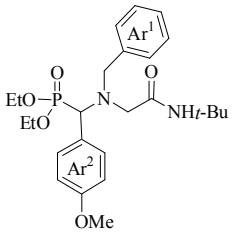
IR (DI) ν (cm^{-1}) 3343, 3059, 2966, 2933, 2873, 2174, 2020, 1672, 1654, 1558, 1541, 1521, 1455, 1392, 1364, 1340, 1275, 1265, 1228, 1163, 1097, 1052, 1022.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 428 (MH_2^+), 332.

HRMS (DI) *m/z calculated for $C_{22}H_{39}N_2O_4P$:* 426.2648 ; *measured :* 426.2658.

87

[[benzyl-(*tert*-butylcarbamoylmethyl)amino]-(4-methoxyphenyl)methyl]-phosphonic acid diethyl ester



$C_{25}H_{37}N_2O_5P$
476.55

To 120 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of anisaldehyde were successively added 20 mg (0.2 mmol, 0.2 eq.) of lithium perchlorate, 110 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of benzylamine and 130 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of diethylphosphite. The resulting mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere for 4 days. After completion, formaldehyde (90 µL, 1.2 mmol, 1.2 eq., as a 40% solution in water), *tert*-butylisocyanide (115 µL, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and acetic acid (30 µL, 0.5 mmol, 0.5 eq.) were successively added. The mixture was stirred for 24 hours at room temperature. Both steps were followed by ^{1}H NMR. The mixture was extracted with dichloromethane, washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by filtration on neutral alumina with AcOEt/PE (15 to 100%) gave amidophosphonate **87** as a pale yellow oil in a 70% isolated yield.

TLC (AcOEt/PE, 5:5) R_f 0.2.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.40 – 7.35 (m, 6H, H_{Ar}^1-*ortho*,*meta* ; H_{Ar}^2-*meta*), 7.32 – 7.28 (m, 2H, H_{Ar}^1-*para* ; NH), 6.93 (d, J = 9.1 Hz, 2H, H_{Ar}^2-*ortho*), 4.23 – 4.07 (m, 3H, O-C<u>H</u>$_2$-CH$_3$; N-C<u>H</u>$_2$-Ph), 4.06 – 3.91 (m, 2H, O-C<u>H</u>$_2$-CH$_3$; CH-P), 3.85 (s, 3H, O-CH$_3$), 3.78 – 3.73 (m, 1H, O-C<u>H</u>$_2$-CH$_3$), 3.70 (d, J_{ab} = 16.1 Hz, 1H, N-C<u>H</u>$_2$-CO), 3.39 (d, J_{ab} = 14.4 Hz, 1H, N-C<u>H</u>$_2$-Ph), 2.89 (d, J_{ab} = 16.1 Hz, 1H, N-C<u>H</u>$_2$-CO), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H, O-CH$_2$-C<u>H</u>$_3$), 1.35 (s, 9H, C-(CH$_3$)$_3$), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H, O-CH$_2$-C<u>H</u>$_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 170.5 (CO), 160.1 (C_{Ar}^2-*para*), 138.5 (C_{Ar}^1-*ipso*), 132.4 (CH_{Ar}^2-*meta*), 129.4 (CH_{Ar}^1-*ortho* or CH_{Ar}^1-*meta*), 129.1 (CH_{Ar}^1-*ortho* or CH_{Ar}^1-*meta*), 128.0 (CH_{Ar}^1-*para*), 123.6 (C_{Ar}^2-*ipso*), 114.3 (CH_{Ar}^2-*ortho*), 63.3 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.3 Hz, O-<u>C</u>H$_2$-CH$_3$), 62.3 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.3 Hz, O-<u>C</u>H$_2$-CH$_3$), 60.6 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 142.0 Hz, CH-P), 57.4 (N-CH$_2$-Ph), 56.8 (N-<u>C</u>H$_2$-CO), 55.7 (O-CH$_3$), 50.9 (<u>C</u>-(CH$_3$)$_3$), 29.1 (C-(<u>C</u>H$_3$)$_3$), 17.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.9 Hz, O-CH$_2$-<u>C</u>H$_3$), 16.7 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.9 Hz, O-CH$_2$-<u>C</u>H$_3$).

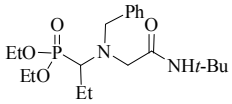
IR (DI) ν (cm^{-1}) 3334, 2989, 2933, 2840, 2165, 2025, 1672, 1656, 1609, 1560, 1542, 1511, 1457, 1394, 1364, 1305, 1275, 1261, 1230, 1179, 1113, 1099, 1050, 1025.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 478 (MH_2^+), 337.

HRMS (DI) *m/z calculated for $C_{25}H_{37}N_2O_5P$:* 476.2440 ; *measured :* 476.2450.

88

|1-[benzyl-(*tert*-butylcarbamoylmethyl)amino]propyl]phosphonic acid diethyl ester



$C_{20}H_{35}N_2O_4P$
398.48

To 70 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of propionaldehyde were successively added 20 mg (0.2 mmol, 0.2 eq.) of lithium perchlorate, 110 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of benzylamine and 130 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of diethylphosphite. The resulting mixture was heated at 60°C under argon atmosphere and stirred for 24 hours. After completion, the mixture was cooled down to room temperature. Then formaldehyde (90 µL, 1.2 mmol, 1.2 eq., as a 40% solution in water), *tert*-butylisocyanide (115 µL, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and acetic acid (30 µL, 0.5 mmol, 0.5 eq.) were successively added. The mixture was stirred for 20 hours at room temperature. Both steps were followed by ^{1}H NMR. The mixture was extracted with dichloromethane, washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by filtration on neutral alumina with AcOEt/PE (10 to 100%) gave amidophosphonate **88** as a pale yellow oil in a 15% isolated yield.

TLC (AcOEt/PE, 5:5) R_f 0.3.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.36 (s, 1H, NH), 7.35 (s, 4H, H_{Ar}-*ortho*,*meta*), 7.32 – 7.29 (m, 1H, H_{Ar}-*para*), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H, O-CH_2-$C\underline{H}_3$), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H, O-CH_2-$C\underline{H}_3$), 3.95 (dd, J = 2.8, 13.1 Hz, 1H, N-CH_2-Ph), 3.77 (d, J_{ab} = 13.1 Hz, 1H, N-CH_2-Ph), 3.39 (dd, J = 2.8, 16.9 Hz, 1H, N-CH_2-CO), 3.28 (d, J_{ab} = 16.9 Hz, 1H, N-CH_2-CO), 2.87 (ddd, J = 5.6, 8.6, 18.2 Hz, 1H, CH-P), 1.88 – 1.71 (m, 2H, $C\underline{H}_2$-CH-P), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 6H, O-CH_2-$C\underline{H}_3$), 1.30 (s, 9H, C-$(CH_3)_3$), 1.07 (t, J = 7.3 Hz, 3H, $C\underline{H}_3$-CH_2-CH-P).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 170.8 (CO), 138.6 (C_{Ar}-*ipso*), 129.8 (CH_{Ar}-*ortho* or CH_{Ar}-*meta*), 129.0 (CH_{Ar}-*ortho* or CH_{Ar}-*meta*), 128.1 (CH_{Ar}-*para*), 62.2 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.3 Hz, O-$C\underline{H}_2$-CH_3), 62.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.3 Hz, O-$C\underline{H}_2$-CH_3), 60.2 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 144.9 Hz, CH-P), 58.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.1 Hz, N-$C\underline{H}_2$-Ph), 57.3 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 3.7 Hz, N-$C\underline{H}_2$-CO), 50.9 ($\underline{C}$-$(CH_3)_3$), 29.2 (C-$(\underline{C}H_3)_3$), 20.8 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.1 Hz, $C\underline{H}_2$-CH-P), 17.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 2.2 Hz, O-CH_2-$C\underline{H}_3$), 17.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 2.2 Hz, O-CH_2-$C\underline{H}_3$), 13.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 12.4 Hz, $C\underline{H}_3$-CH_2-CH-P).

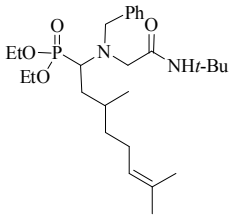
IR (DI) ν (cm^{-1}) 3315, 2980, 2933, 2877, 2165, 2020, 1652, 1560, 1542, 1521, 1497, 1474, 1455, 1394, 1364, 1277, 1261, 1226, 1167, 1097, 1048, 1022.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 398 (M^+), 263.

HRMS (DI) *m/z calculated for $C_{20}H_{35}N_2O_4P$:* 398.2334 ; *measured :* 398.2327.

89

[1-[benzyl-(*tert*-butylcarbamoylmethyl)amino]-3,7-dimethyl-oct-6-enyl]-phosphonic acid diethyl ester



$C_{27}H_{47}N_2O_4P$
494.65

To 180 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of citronellal were successively added 20 mg (0.2 mmol, 0.2 eq.) of lithium perchlorate, 110 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of benzylamine and 130 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of diethylphosphite. The resulting mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere for 30 hours. After completion, formaldehyde (90 µL, 1.2 mmol, 1.2 eq., as a 40% solution in water), *tert*-butylisocyanide (115 µL, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and acetic acid (30 µL, 0.5 mmol, 0.5 eq.) were successively added. The mixture was stirred for 4 days at room temperature. Both steps were followed by ^{1}H NMR. The mixture was extracted with dichloromethane, washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by filtration on neutral alumina with AcOEt/PE (15 to 100%) gave amidophosphonate **89** as a mixture of two unseparable isomers (ratio 57:43) in a 55% isolated yield.

TLC (AcOEt/PE, 5:5) R_f 0.2.

☞ *Major isomer*

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.40 – 7.29 (m, 5H, H_{Ar}), 7.11 (bs, 1H, NH), 5.10 (t, J = 6.7 Hz, 1H, CH=C), 4.19 – 4.06 (m, 4H, O-C$\underline{H}_2$-CH_3), 3.93 (dd, J = 3.0, 12.8 Hz, 1H, N-C$\underline{H}_2$-Ph), 3.79 (d, J_{ab} = 12.8 Hz, 1H, N-C$\underline{H}_2$-Ph), 3.36 (s, 2H, N-C$\underline{H}_2$-CO), 3.07 – 2.97 (m, 1H, CH-P), 2.04 – 1.92 (m, 2H, C=CH-C$\underline{H}_2$), 1.91 – 1.35 (m, 3H, C$\underline{H}_2$-CH-P ; C$\underline{H}$-CH_3), 1.71 (s, 3H, CH=C-C$\underline{H}_3$), 1.62 (s, 3H, CH=C-C$\underline{H}_3$), 1.37 – 1.32 (m, 6H, O-CH_2-C$\underline{H}_3$), 1.27 (s, 9H, C-$(CH_3)_3$), 1.15 – 0.90 (m, 2H, C=CH-CH_2-C$\underline{H}_2$), 0.70 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH-C$\underline{H}_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 170.7 (CO), 138.5 (C_{Ar}-*ipso*), 131.7 (C=CH), 130.1 (CH_{Ar}-*ortho*), 129.1 (CH_{Ar}-*meta*), 128.1 (CH_{Ar}-*para*), 124.7 (CH=C), 62.2 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.3 Hz, O-$\underline{C}H_2$-CH_3), 61.9 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.3 Hz, O-$\underline{C}H_2$-CH_3), 58.1 (N-CH_2-Ph), 56.9 (N-$\underline{C}H_2$-CO), 55.5 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 143.9 Hz, CH-P), 50.8 ($\underline{C}$-$(CH_3)_3$), 38.2 (C=CH-CH_2-$\underline{C}H_2$), 35.5 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 10.1 Hz, $\underline{C}H_2$-CH-P), 29.9 (CH-CH_3), 29.0 (C-$(\underline{C}H_3)_3$), 26.1 (CH=C-$\underline{C}H_3$), 25.6 (C=CH-$\underline{C}H_2$), 18.9 (CH-$\underline{C}H_3$), 18.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.0 Hz, C=CH-$\underline{C}H_2$), 16.9 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5,5 Hz, O-CH_2-$\underline{C}H_3$).

☞ *Minor isomer*

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.40 – 7.29 (m, 5H, H_{Ar}), 7.11 (bs, 1H, NH), 5.01 (t, J = 6.7 Hz, 1H, CH=C), 4.19 – 4.06 (m, 4H, O-C$\underline{H}_2$-CH_3), 3.98 (dd, J = 3.0, 13.1 Hz, 1H, N-C$\underline{H}_2$-Ph), 3.72 (d, J_{ab} = 13.1 Hz, 1H, N-C$\underline{H}_2$-Ph), 3.30 (s, 2H, N-C$\underline{H}_2$-CO), 3.07 – 2.97 (m, 1H, CH-P), 1.91 – 1.59 (m, 5H, C=CH-C$\underline{H}_2$; C$\underline{H}_2$-CH-P ; C$\underline{H}$-CH_3), 1.69 (s, 3H, CH=C-C$\underline{H}_3$), 1.60 (s, 3H, CH=C-C$\underline{H}_3$), 1.37 – 1.32 (m, 6H, O-CH_2-C$\underline{H}_3$), 1.31 (s, 9H, C-$(CH_3)_3$), 1.15 – 0.90 (m, 2H, C=CH-CH_2-C$\underline{H}_2$), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH-C$\underline{H}_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 170.8 (CO), 138.5 (C_{Ar}-*ipso*), 132.0 (C=CH), 129.9 (CH_{Ar}-*ortho*), 129.2 (CH_{Ar}-*meta*), 128.3 (CH_{Ar}-*para*), 124.8 (CH=C), 62.2 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.3 Hz, O-$\underline{C}H_2$-CH_3), 61.9 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.3 Hz, O-$\underline{C}H_2$-CH_3), 58.1 (N-CH_2-Ph), 56.9 (N-$\underline{C}H_2$-CO), 55.5 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 143.9 Hz, CH-P), 50.8 ($\underline{C}$-$(CH_3)_3$), 36.5 (C=CH-CH_2-$\underline{C}H_2$), 35.4 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 10.1 Hz, $\underline{C}H_2$-CH-P), 30.0 (CH-CH_3), 29.1 (C-$(\underline{C}H_3)_3$), 26.0 (CH=C-$\underline{C}H_3$), 25.6 (C=CH-$\underline{C}H_2$), 20.4 (CH-$\underline{C}H_3$), 18.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.0 Hz, C=CH-$\underline{C}H_2$), 16.9 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5,5 Hz, O-CH_2-$\underline{C}H_3$).

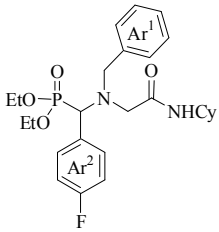
IR (DI) ν (cm^{-1}) 3315, 2971, 2959, 2873, 2165, 2020, 1654, 1558, 1541, 1523, 1499, 1474, 1457, 1392, 1364, 1275, 1261, 1226, 1162, 1099, 1050, 1024.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 495 (MH^+), 389, 352.

HRMS (DI) *m/z calculated for* $C_{27}H_{47}N_2O_4P$ *:* 494.3273 ; *measured :* 494.3273.

90

[(benzylcyclohexylcarbamoylmethylamino)-(4-fluorophenyl)methyl]phosphonic acid diethyl ester



$C_{26}H_{36}FN_2O_4P$
490.55

To 110 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of *p*-fluorobenzaldehyde were successively added 20 mg (0.2 mmol, 0.2 eq.) of lithium perchlorate, 110 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of benzylamine and 130 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of diethylphosphite. The resulting mixture was heated at 60°C under argon atmosphere and stirred for 24 hours. After completion, the mixture was cooled down to room temperature. Then formaldehyde (90 µL, 1.2 mmol, 1.2 eq., as a 40% solution in water), cyclohexylisocyanide (125 µL, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and acetic acid (30 µL, 0.5 mmol, 0.5 eq.) were successively added. The mixture was stirred for 20 hours at room temperature. Both steps were followed by ^{1}H NMR. The mixture was extracted with dichloromethane, washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by filtration on neutral alumina with AcOEt/PE (15 to 100%) gave amidophosphonate **90** in a 58% isolated yield.

TLC (AcOEt/PE, 5:5) R_f 0.3.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.44 (dd, J = 5.3, 7.8 Hz, 2H, $H_{Ar}{}^2$-*ortho*), 7.40 – 7.29 (m, 6H, $H_{Ar}{}^1$; NH), 7.10 (t, J = 8.3 Hz, 2H, $H_{Ar}{}^2$-*meta*), 4.22 – 4.15 (m, 3H, O-C<u>H</u>$_2$-CH_3 ; N-CH_2-Ph), 4.05 (d, J = 26.5 Hz, 1H, CH-P), 4.01 – 3.92 (m, 1H, O-C<u>H</u>$_2$-CH_3), 3.85 – 3.73 (m, 2H, O-C<u>H</u>$_2$-CH_3 ; CH-1 cyclohexyl), 3.70 (dd, J = 1.8, 16.4 Hz, 1H, N-CH_2-CO), 3.32 (d, J_{ab} = 13.4 Hz, 1H, N-CH_2-Ph), 2.98 (d, J_{ab} = 16.4 Hz, 1H, N-CH_2-CO), 1.95 – 1.85 (m, 2H, CH_2-2,6 cyclohexyl), 1.77 – 1.69 (m, 2H, CH_2-3,5 cyclohexyl), 1.69 – 1.60 (m, 1H, CH_2-4 cyclohexyl), 1.45 – 1.32 (m, 2H, CH_2-3,5 cyclohexyl), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H, O-CH_2-C<u>H</u>$_3$), 1.25 – 1.13 (m, 3H, CH_2-2,4,6 cyclohexyl), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H, O-CH_2-C<u>H</u>$_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 169.9 (CO), 165.3 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 139.0 Hz, $C_{Ar}{}^2$-*para*), 138.2 ($C_{Ar}{}^1$-*ipso*), 133.0 ($C_{Ar}{}^2$-*ipso*), 132.9 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 8.8 Hz, $CH_{Ar}{}^2$-*ortho*), 129.2 ($CH_{Ar}{}^1$-*ortho* or $CH_{Ar}{}^1$-*meta*), 129.1 ($CH_{Ar}{}^1$-*ortho* or $CH_{Ar}{}^1$-*meta*), 128.1 ($CH_{Ar}{}^1$-*para*), 116.0 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 21.2 Hz, $CH_{Ar}{}^2$-*meta*), 63.4 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 6.6 Hz, O-<u>C</u>H_2-CH_3), 62.6 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.3 Hz, O-<u>C</u>H_2-CH_3), 61.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 163.2 Hz, CH-P), 57.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 8.8 Hz, N-CH_2-Ph), 55.9 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.3 Hz, N-<u>C</u>H_2-CO), 48.1 (CH-1 cyclohexyl), 33.6 (CH_2-2 cyclohexyl or CH_2-6 cyclohexyl), 33.5 (CH_2-2 cyclohexyl or CH_2-6 cyclohexyl), 26.0 (CH_2-4 cyclohexyl), 25.2 (CH_2-3,5 cyclohexyl), 17.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.1 Hz, O-CH_2-<u>C</u>H_3), 16.7 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.8 Hz, O-CH_2-<u>C</u>H_3).

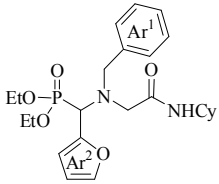
IR (DI) ν (cm^{-1}) 3306, 2989, 2933, 2854, 2169, 2020, 1668, 1654, 1602, 1560, 1541, 1521, 1507, 1457, 1394, 1371, 1275, 1259, 1224, 1163, 1099, 1052, 1020.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 491 (MH^+), 347.

HRMS (DI) *m/z calculated for* $C_{26}H_{36}FN_2O_4P$ *:* 490.2397 ; *measured :* 490.2397.

91

[(benzylcyclohexylcarbamoylmethylamino)-furan-2-ylmethyl]phosphonic acid diethyl ester



$C_{24}H_{35}N_2O_5P$
462.52

To 85 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of furfural were successively added 20 mg (0.2 mmol, 0.2 eq.) of lithium perchlorate, 110 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of benzylamine and 130 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of diethylphosphite. The resulting mixture was heated at 80°C under argon atmosphere and stirred for 48 hours. After completion, the mixture was cooled down to 50°C. Then formaldehyde (90 µL, 1.2 mmol, 1.2 eq., as a 40% solution in water), cyclohexylisocyanide (125 µL, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and acetic acid (30 µL, 0.5 mmol, 0.5 eq.) were successively added. The mixture was stirred for 4 days at 50°C. Both steps were followed by ^{1}H NMR. The mixture was extracted with dichloromethane, washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by filtration on neutral alumina with AcOEt/PE (15 to 100%) gave amidophosphonate **91** in a 36% isolated yield.

TLC (AcOEt/PE, 5:5) R_f 0.3.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H, NH), 7.50 (dd, J = .8, 1.8 Hz, 1H, H_{Ar}^2-5), 7.38 (s, 2H, H_{Ar}^1-*ortho* or H_{Ar}^1-*meta*), 7.36 (s, 2H, H_{Ar}^1-*ortho* or H_{Ar}^1-*meta*), 7.32 (t, J = 4.2 Hz, 1H, H_{Ar}^1-*para*), 6.53 (s, 1H, H_{Ar}^2-4), 6.43 (dd, J = 2.0, 3.5 Hz, 1H, H_{Ar}^2-3), 4.21 (d, J = 26.3 Hz, 1H, CH-P), 4.16 – 4.01 (m, 4H, O-C<u>H</u>$_2$-CH$_3$; N-CH$_2$-Ph), 3.97 – 3.86 (m, 1H, O-C<u>H</u>$_2$-CH$_3$), 3.86 – 3.74 (m, 1H, CH-1 cyclohexyl), 3.71 (dd, J = 1.8, 16.7 Hz, 1H, N-CH$_2$-CO), 3.48 (d, J_{ab} = 13.4 Hz, 1H, N-CH$_2$-Ph), 3.06 (d, J_{ab} = 16.7 Hz, 1H, N-CH$_2$-CO), 1.98 – 1.86 (m, 2H, CH$_2$-2,6 cyclohexyl), 1.79 – 1.69 (m, 2H, CH$_2$-3,5 cyclohexyl), 1.69 – 1.56 (m, 1H, CH$_2$-4 cyclohexyl), 1.46 – 1.32 (m, 2H, CH$_2$-3,5 cyclohexyl), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H, O-CH$_2$-C<u>H</u>$_3$), 1.28 – 1.16 (m, 3H, CH$_2$-2,4,6 cyclohexyl), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H, O-CH$_2$-C<u>H</u>$_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 170.2 (CO), 147.4 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 9.5 Hz, C_{Ar}^2-2), 143.6 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 1.5 Hz, CH_{Ar}^2-5), 138.2 (C_{Ar}^1-*ipso*), 129.6 (CH_{Ar}^1-*ortho* or CH_{Ar}^1-*meta*), 129.0 (CH_{Ar}^1-*ortho* or CH_{Ar}^1-*meta*), 128.1 (CH_{Ar}^1-*para*), 112.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 4.4 Hz, CH_{Ar}^2-4), 111.0 (CH_{Ar}^2-3), 63.3 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 6.6 Hz, O-<u>C</u>H$_2$-CH$_3$), 62.9 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 6.6 Hz, O-<u>C</u>H$_2$-CH$_3$), 58.2 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 9.5 Hz, N-CH$_2$-Ph), 56.6 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.1 Hz, N-<u>C</u>H$_2$-CO), 55.5 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 166.9 Hz, CH-P), 48.0 (CH-1 cyclohexyl), 33.6 (CH$_2$-2 cyclohexyl or CH$_2$-6 cyclohexyl), 33.5 (CH$_2$-2 cyclohexyl or CH$_2$-6 cyclohexyl), 26.0 (CH$_2$-4 cyclohexyl), 25.2 (CH$_2$-3,5 cyclohexyl), 16.9 (O-CH$_2$-<u>C</u>H$_3$), 16.8 (O-CH$_2$-<u>C</u>H$_3$).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 3315, 3008, 2989, 2938, 2859, 2155, 2020, 1672, 1558, 1541, 1521, 1507, 1457, 1396, 1275, 1263, 1162, 1048, 1029.

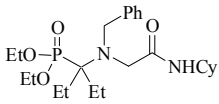
MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 473, 463 (MH^+), 423, 406, 392, 384, 373, 360, 346.

HRMS (DI) *m/z calculated for $C_{24}H_{35}N_2O_5P$:* 462.2284 ; *measured :* 462.2279.

• Extension of the Kabachnik-Fields reaction to symmetric ketones

95

[1-(benzylcyclohexylcarbamoylmethylamino)-1-ethylpropyl]phosphonic acid diethyl ester



$C_{24}H_{41}N_2O_4P$
452.57

To 105 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of pentan-3-one were successively added 20 mg (0.2 mmol, 0.2 eq.) of lithium perchlorate, 110 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of benzylamine and 130 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of diethylphosphite. The resulting mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere for 24 hours. After completion, formaldehyde (90 µL, 1.2 mmol, 1.2 eq., as a 40% solution in water), cyclohexylisocyanide (125 µL, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and acetic acid (30 µL, 0.5 mmol, 0.5 eq.) were successively added. The mixture was stirred for 65 hours at room temperature. Both steps were followed by ^{1}H NMR. The mixture was extracted with dichloromethane, washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by filtration on neutral alumina with AcOEt/PE (15 to 100%) gave amidophosphonate **95** as a pale yellow oil in a 35% isolated yield.

TLC (AcOEt/PE, 5:5) R_f 0.2.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.32 – 7.26 (m, 5H, H_{Ar}), 6.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H, NH), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H, O-C<u>H</u>$_2$-CH$_3$), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H, O-C<u>H</u>$_2$-CH$_3$), 3.99 (d, J = 1.5 Hz, 2H, N-CH$_2$-Ph), 3.55 (s, 2H, N-CH$_2$-CO), 3.43 – 3.32 (m, 1H, CH-1 cyclohexyl), 2.04 – 1.86 (m, 4H, C<u>H</u>$_2$-CH$_3$), 1.78 – 1.61 (m, 1H, CH$_2$-4 cyclohexyl), 1.61 – 1.46 (m, 5H, CH$_2$-2,3,4,5,6 cyclohexyl), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 6H, O-CH$_2$-C<u>H</u>$_3$), 1.29 – 1.17 (m, 2H, CH$_2$-3,5 cyclohexyl), 1.09 (t, J = 7.3 Hz, 6H, CH$_2$-C<u>H</u>$_3$), 0.75 (dd, J = 12.1, 22.2 Hz, 2H, CH$_2$-2,6 cyclohexyl).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 171.0 (CO), 139.5 (C_{Ar}-*ipso*), 130.4 (CH_{Ar}-*ortho* or CH_{Ar}-*meta*), 129.1 (CH_{Ar}-*ortho* or CH_{Ar}-*meta*), 127.9 (CH_{Ar}-*para*), 65.6 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 130.0 Hz, C_q, C-P), 62.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.1 Hz, O-C<u>H</u>$_2$-CH$_3$), 57.5 (N-CH$_2$-Ph), 54.7 (N-C<u>H</u>$_2$-CO), 47.6 (CH-1 cyclohexyl), 33.0 (CH$_2$-2,6 cyclohexyl), 25.9 (CH$_2$-4 cyclohexyl), 25.1 (CH$_2$-3,5 cyclohexyl), 23.9 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.7 Hz, <u>C</u>H$_2$-CH$_3$), 17.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.1 Hz, O-CH$_2$-<u>C</u>H$_3$), 8.6 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 6.9 Hz, CH$_2$-<u>C</u>H$_3$).

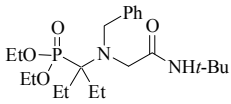
IR (DI) ν (cm^{-1}) 3371, 3301, 2984, 2933, 2849, 2174, 2016, 1654, 1558, 1541, 1523, 1497, 1474, 1455, 1389, 1375, 1319, 1275, 1263, 1228, 1155, 1106, 1046, 1022.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 453 (MH^+), 310.

HRMS (DI) *m/z calculated for $C_{24}H_{41}N_2O_4P$:* 452.2804 ; *measured :* 452.2801.

96

[1-[benzyl-(*tert*-butylcarbamoylmethyl)amino]-1-ethylpropyl]phosphonic acid diethyl ester



$C_{22}H_{39}N_2O_4P$
426.53

To 105 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of pentan-3-one were successively added 20 mg (0.2 mmol, 0.2 eq.) of lithium perchlorate, 110 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of benzylamine and 130 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of diethylphosphite. The resulting mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere for 24 hours. After completion, formaldehyde (90 µL, 1.2 mmol, 1.2 eq., as a 40% solution in water), *tert*-butylisocyanide (115 µL, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and acetic acid (30 µL, 0.5 mmol, 0.5 eq.) were successively added. The mixture was stirred for 4 days at room temperature. Both steps were followed by ^{1}H NMR. The mixture was extracted with dichloromethane, washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by filtration on neutral alumina with AcOEt/PE (10 to 100%) gave amidophosphonate **96** in a 35% isolated yield.

TLC (AcOEt/PE, 5:5) R_f 0.2.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.33 – 7.28 (m, 5H, H_{Ar}), 6.48 (bs, 1H, NH), 4.23 – 4.17 (m, 4H, O-C$\underline{H}_2$-CH_3), 3.97 (bs, 2H, N-CH_2-Ph), 3.47 (bs, 2H, N-CH_2-CO), 2.01 – 1.90 (m, 4H, C$\underline{H}_2$-CH_3), 1.41 – 1.35 (m, 6H, O-CH_2-C$\underline{H}_3$), 1.11 – 1.04 (m, 6H, CH_2-C$\underline{H}_3$), 0.98 (s, 9H, C-$(CH_3)_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 172.0 (CO), 139.5 (C_{Ar}-*ipso*), 130.6 (CH_{Ar}-*ortho* or CH_{Ar}-*meta*), 129.2 (CH_{Ar}-*ortho* or CH_{Ar}-*meta*), 127.9 (CH_{Ar}-*para*), 63.5 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 272.8 Hz, C_q, C-P), 62.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.9 Hz, O-$\underline{C}H_2$-CH_3), 57.6 (N-CH_2-Ph), 55.3 (N-$\underline{C}H_2$-CO), 50.3 ($\underline{C}$-$(CH_3)_3$), 28.5 (C-$(\underline{C}H_3)_3$), 24.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.7 Hz, $\underline{C}H_2$-CH_3), 17.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.1 Hz, O-CH_2-$\underline{C}H_3$), 8.5 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 6.9 Hz, CH_2-$\underline{C}H_3$).

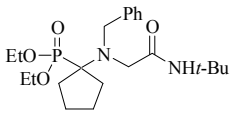
IR (DI) ν (cm^{-1}) 3362, 2980, 2165, 1672, 1656, 1560, 1541, 1521, 1474, 1455, 1392, 1364, 1275, 1261, 1228, 1163, 1141, 1106, 1046, 1020.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 428 (MH_2^+), 287.

HRMS (DI) *m/z calculated for $C_{22}H_{39}N_2O_4P$:* 426.2648 ; *measured :* 426.2649.

97

[1-[benzyl-(*tert*-butylcarbamoylmethyl)amino]cyclopentyl]phosphonic acid diethyl ester



$C_{22}H_{37}N_2O_4P$
424.51

To 90 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of cyclopentanone were successively added 20 mg (0.2 mmol, 0.2 eq.) of lithium perchlorate, 110 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of benzylamine and 130 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of diethylphosphite. The resulting mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere for 24 hours. After completion, formaldehyde (90 µL, 1.2 mmol, 1.2 eq., as a 40% solution in water), *tert*-butylisocyanide (115 µL, 1.0 mmol, 1.0

eq.) and acetic acid (30 µL, 0.5 mmol, 0.5 eq.) were successively added. The mixture was stirred for 4 days at room temperature. Both steps were followed by ^{1}H NMR. The mixture was extracted with dichloromethane, washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by filtration on neutral alumina with AcOEt/PE (20 to 100%) gave amidophosphonate **97** in a 43% isolated yield.

TLC (AcOEt) R_f 0.2.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.36 – 7.24 (m, 5H, H_{Ar}), 6.46 (bs, 1H, NH), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H, O-C$\underline{H}_2$-CH$_3$), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H, O-C$\underline{H}_2$-CH$_3$), 3.93 (bs, 2H, N-CH$_2$-Ph), 3.45 (bs, 2H, N-CH$_2$-CO), 2.27 – 2.13 (m, 2H, CH$_2$-2,5 cyclopentyl), 2.06 – 1.90 (m, 2H, CH$_2$-2,5 cyclopentyl), 1.87 – 1.78 (m, 4H, CH$_2$-3,4 cyclopentyl), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 6H, O-CH$_2$-C$\underline{H}_3$), 0.98 (s, 9H, C-(CH$_3$)$_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 171.6 (CO), 139.9 (C_{Ar}-*ipso*), 129.9 (CH_{Ar}-*ortho*), 129.2 (CH_{Ar}-*meta*), 127.9 (CH_{Ar}-*para*), 70.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 138.0 Hz, C_q, C-P), 62.3 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.3 Hz, O-$\underline{C}$H$_2$-CH$_3$), 59.5 (N-CH$_2$-Ph), 57.7 (N-$\underline{C}$H$_2$-CO), 50.3 ($\underline{C}$-(CH$_3$)$_3$), 35.7 (CH$_2$-2,5 cyclopentyl), 28.5 (C-($\underline{C}$H$_3$)$_3$), 25.9 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 8.1 Hz, CH$_2$-3,4 cyclopentyl), 17.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.9 Hz, O-CH$_2$-$\underline{C}$H$_3$).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 3357, 2975, 2910, 2873, 2165, 2020, 1670, 1654, 1558, 1541, 1516, 1472, 1455, 1390, 1362, 1338, 1319, 1275, 1261, 1126, 1193, 1158, 1097, 1045, 1018.

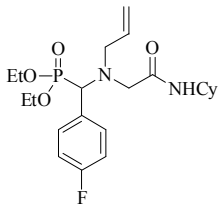
MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 425 (MH^+), 283.

HRMS (DI) *m/z calculated for* $C_{22}H_{37}N_2O_4P$ *:* 424.2491 ; *measured :* 424.2492.

• Extension of the Kabachnik-Fields reaction to other amines

98

[(allylcyclohexylcarbamoylmethylamino)-(4-fluorophenyl)methyl]phosphonic acid diethyl ester



$C_{22}H_{34}FN_2O_4P$
440.49

To 110 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of *p*-fluorobenzaldehyde were successively added 20 mg (0.2 mmol, 0.2 eq.) of lithium perchlorate, 75 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of allylamine and 130 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of diethylphosphite. The resulting mixture was heated at 60°C under argon atmosphere and stirred for 3 days. After completion, the mixture was cooled down to room temperature. Then formaldehyde (90 µL, 1.2 mmol, 1.2 eq., as a 40% solution in water), cyclohexylisocyanide (125 µL, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and acetic acid (30 µL, 0.5 mmol, 0.5 eq.) were successively added. The mixture was stirred for 3 days at room temperature. Both steps were followed by ^{1}H NMR. The mixture was extracted with dichloromethane, washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by filtration on neutral alumina with AcOEt/PE (5 to 100%) gave amidophosphonate **98** in a 40% isolated yield.

TLC (AcOEt/PE, 5:5) R_f 0.7.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.45 (dd, *J* = 5.8, 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}-*ortho*), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, NH), 7.90 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}-*meta*), 5.86 – 5.74 (m, 1H, CH_2=C<u>H</u>), 5.30 – 5.22 (m, 2H, C<u>H_2</u>=CH), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, O-C<u>H_2</u>-CH_3), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, O-C<u>H_2</u>-CH_3), 4.13 (d, *J* = 26.0 Hz, 1H, CH-P), 4.07 – 3.94 (m, 1H, O-C<u>H_2</u>-CH_3), 3.89 – 3.77 (m, 2H, O-C<u>H_2</u>-CH_3 ; CH-1 cyclohexyl), 3.71 (dd, *J* = 1.5, 16.7 Hz, 1H, N-CH_2-CO), 3.53 (d, J_{ab} = 14.4 Hz, 1H, CH_2=CH-C<u>H_2</u>), 2.93 (dd, *J* = 8.3, 14.4 Hz, 1H, CH_2=CH-C<u>H_2</u>), 2.92 (d, J_{ab} = 16.7 Hz, 1H, N-CH_2-CO), 1.99 – 1.88 (m, 2H, CH_2-2,6 cyclohexyl), 1.78 – 1.69 (m, 2H, CH_2-3,5 cyclohexyl), 1.68 – 1.56 (m, 1H, CH_2-4 cyclohexyl), 1.47 – 1.35 (m, 2H, CH_2-3,5 cyclohexyl), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, O-CH_2-C<u>H_3</u>), 1.26 – 1.15 (m, 3H, CH_2-2,4,6 cyclohexyl), 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, O-CH_2-C<u>H_3</u>).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 170.1 (CO), 163.2 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 246.6 Hz, C_{Ar}-*para*), 135.1 (CH_2=C<u>H</u>), 132.7 (t, *J* = 8.5 Hz, CH_{Ar}-*ortho*), 127.8 (dd, *J* = 3.7, 5.1 Hz, C_{Ar}-*ipso*), 119.4 (C<u>H_2</u>=CH), 116.0 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 21.9 Hz, CH_{Ar}-*meta*), 63.3 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 6.6 Hz, O-C<u>H_2</u>-CH_3), 62.7 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 6.6 Hz, O-C<u>H_2</u>-CH_3), 61.5 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 163.9 Hz, CH-P), 56.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 9.5 Hz, CH_2=CH-C<u>H_2</u>), 55.7 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 6.6 Hz, N-C<u>H_2</u>-CO), 48.0 (CH-1 cyclohexyl), 33.6 (CH_2-2 cyclohexyl or CH_2-6 cyclohexyl), 33.5 (CH_2-2 cyclohexyl or CH_2-6 cyclohexyl), 26.0 (CH_2-4 cyclohexyl), 25.2 (CH_2-3,5 cyclohexyl), 17.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.1 Hz, O-CH_2-C<u>H_3</u>), 16.7 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.1 Hz, O-CH_2-C<u>H_3</u>).

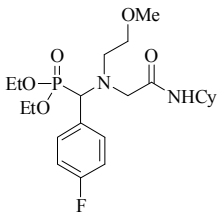
IR (DI) ν (cm^{-1}) 3361, 3008, 2989, 2933, 2854, 2165, 2016, 1670, 1663, 1654, 1603, 1558, 1541, 1507, 1450, 1420, 1394, 1369, 1315, 1275, 1259, 1224, 1163, 1099, 1052, 1022.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 441 (MH^+), 299.

HRMS (DI) *m/z calculated for* $C_{22}H_{34}FN_2O_4P$ *:* 440.2240 ; *measured :* 440.2246.

99

[[cyclohexylcarbamoylmethyl-(2-methoxyethyl)amino](4-fluorophenyl)methyl]-phosphonic acid diethyl ester



$C_{22}H_{36}FN_2O_5P$
458.50

To 110 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of *p*-fluorobenzaldehyde were successively added 20 mg (0.2 mmol, 0.2 eq.) of lithium perchlorate, 90 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of 2-methoxyethylamine and 130 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of diethylphosphite. The resulting mixture was heated at 50°C under argon atmosphere and stirred for 48 hours. After completion, the mixture was cooled down to room temperature. Then formaldehyde (90 µL, 1.2 mmol, 1.2 eq., as a 40% solution in water), cyclohexylisocyanide (125 µL, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and acetic acid (30 µL, 0.5 mmol, 0.5 eq.) were successively added. The mixture was stirred for 3 days at room temperature. Both steps were followed by ^{1}H NMR. The mixture was extracted with dichloromethane, washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by filtration on neutral alumina with AcOEt/PE (20 to 100%) gave amidophosphonate **99** in a 47% isolated yield.

TLC (AcOEt) R_f 0.3.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, NH), 7.47 (dd, *J* = 5.3, 7.6 Hz, 2H, H_{Ar}-*ortho*), 7.05 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}-*meta*), 4.24 – 4.14 (m, 2H, O-C<u>H_2</u>-CH_3), 4.16 (d, *J* = 25.0 Hz, 1H, CH-P), 4.05 – 3.94 (m, 1H, O-C<u>H_2</u>-CH_3), 3.90 – 3.73 (m, 2H, O-C<u>H_2</u>-CH_3 ; CH-1 cyclohexyl), 3.68 (dd, *J* = 2.1, 17.1 Hz, 1H, N-CH_2-CO), 3.53 – 3.40 (m, 2H, N-CH_2-C<u>H_2</u>-O-CH_3), 3.35 (s, 3H, O-CH_3), 3.09 – 3.00 (m, 1H, N-C<u>H_2</u>-CH_2-O-CH_3), 3.05 (d, J_{ab} = 17.1 Hz, 1H, N-CH_2-CO), 2.70 (ddd, *J* = 3.5, 5.6, 13.9 Hz, 1H, N-C<u>H_2</u>-CH_2-O-CH_3), 1.95 – 1.82 (m, 2H, CH_2-2,6 cyclohexyl), 1.76 – 1.66 (m, 2H, CH_2-3,5 cyclohexyl), 1.66 –

1.58 (m, 1H, CH_2-4 cyclohexyl), 1.41 – 1.30 (m, 2H, CH_2-3,5 cyclohexyl), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H, O-CH_2-C$\underline{H}_3$), 1.22 – 1.14 (m, 3H, CH_2-2,4,6 cyclohexyl), 1.12 (t, J = 7.1 Hz, 3H, O-CH_2-C$\underline{H}_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 170.4 (CO), 163.1 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 247.4 Hz, C_{Ar}-*para*), 132.5 (d, J = 8.1 Hz, CH_{Ar}-*ortho*), 128.8 (dd, J = 3.7, 5.9 Hz, C_{Ar}-*ipso*), 115.9 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 21.2 Hz, CH_{Ar}-*meta*), 71.1 (N-CH_2-$\underline{C}H_2$-O-CH_3), 63.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.3 Hz, O-$\underline{C}H_2$-CH_3), 62.8 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.3 Hz, O-$\underline{C}H_2$-CH_3), 62.4 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 160.3 Hz, CH-P), 59.1 (O-CH_3), 56.8 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 6.6 Hz, N-$\underline{C}H_2$-CO), 53.2 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 9.5 Hz, N-$\underline{C}H_2$-CH_2-O-CH_3), 48.1 (CH-1 cyclohexyl), 33.5 (CH_2-2 cyclohexyl or CH_2-6 cyclohexyl), 33.4 (CH_2-2 cyclohexyl or CH_2-6 cyclohexyl), 26.0 (CH_2-4 cyclohexyl), 25.3 (CH_2-3,5 cyclohexyl), 17.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.1 Hz, O-CH_2-$\underline{C}H_3$), 16.7 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.1 Hz, O-CH_2-$\underline{C}H_3$).

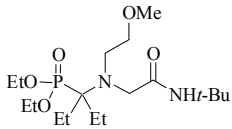
IR (DI) ν (cm^{-1}) 3334, 3008, 2989, 2933, 2854, 2169, 2020, 1652, 1603, 1558, 1541, 1521, 1507, 1474, 1450, 1394, 1369, 1319, 1275, 1261, 1224, 1163, 1100, 1050, 1020.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 459 (MH^+), 316.

HRMS (DI) *m/z calculated for $C_{22}H_{36}FN_2O_5P$:* 458.2346 ; *measured :* 458.2345.

100

[1-[(*tert*-butylcarbamoylmethyl)-(2-methoxyethyl)amino]-1-ethylpropyl]-phosphonic acid diethyl ester



$C_{18}H_{39}N_2O_5P$
394.49

To 105 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of pentan-3-one were successively added 20 mg (0.2 mmol, 0.2 eq.) of lithium perchlorate, 90 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of 2-methoxyéthylamine and 130 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of diethylphosphite. The resulting mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere for 4 days. After completion, formaldehyde (90 µL, 1.2 mmol, 1.2 eq., as a 40% solution in water), *tert*-butylisocyanide (115 µL, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and acetic acid (30 µL, 0.5 mmol, 0.5 eq.) were successively added. The mixture was stirred for 3 days at room temperature. Both steps were followed by ^{1}H NMR. The mixture was extracted with dichloromethane, washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by filtration on neutral alumina with AcOEt/PE (30 to 100%, then EtOH 3%) gave amidophosphonate **100** in a 43% isolated yield.

TLC (AcOEt) R_f 0.2.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.42 (s, 1H, NH), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H, O-C$\underline{H}_2$-CH_3), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H, O-C$\underline{H}_2$-CH_3), 3.36 (bs, 2H, N-CH_2-CO), 3.35 – 3.31 (m, 2H, N-CH_2-C$\underline{H}_2$-O-CH_3), 3.34 (s, 3H, O-CH_3), 3.04 (bs, 2H, N-C$\underline{H}_2$-CH_2-O-CH_3), 1.95 – 1.70 (m, 4H, C$\underline{H}_2$-CH_3), 1.37 (s, 9H, C-$(CH_3)_3$), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 6H, O-CH_2-C$\underline{H}_3$), 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 6H, CH_2-C$\underline{H}_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 173.4 (CO), 71.0 (N-CH_2-$\underline{C}H_2$-O-CH_3), 64.7 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 128.8 Hz, C_q, C-P), 61.9 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 8.1 Hz, O-$\underline{C}H_2$-CH_3), 59.0 (O-CH_3), 55.2 (N-$\underline{C}H_2$-CO), 52.7 (N-$\underline{C}H_2$-CH_2-O-CH_3), 50.8 ($\underline{C}$-$(CH_3)_3$), 29.0 (C-($\underline{C}H_3$)$_3$), 23.5 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.1 Hz, $\underline{C}H_2$-CH_3), 17.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.1 Hz, O-CH_2-$\underline{C}H_3$), 7.8 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.3 Hz, CH_2-$\underline{C}H_3$).

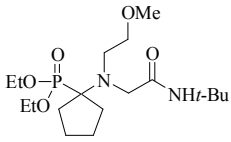
IR (DI) ν (cm^{-1}) 3325, 2980, 2933, 2169, 2020, 1670, 1652, 1558, 1541, 1521, 1507, 1472, 1457, 1392, 1362, 1275, 1261, 1224, 1120, 1100, 1046, 1039, 1017.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 394 (M^+), 257.

HRMS (DI) *m/z calculated for* $C_{18}H_{39}N_2O_5P$ *:* 394.2597 ; *measured :* 394.2598.

101

[1-[(*tert*-butylcarbamoylmethyl)-(2-methoxyethyl)amino]cyclopentyl]-phosphonic acid diethyl ester



$C_{18}H_{37}N_2O_5P$
392.47

To 90 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of cyclopentanone were successively added 20 mg (0.2 mmol, 0.2 eq.) of lithium perchlorate, 90 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of 2-methoxyéthylamine and 130 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of diethylphosphite. The resulting mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere for 4 days. After completion, formaldehyde (90 µL, 1.2 mmol, 1.2 eq., as a 40% solution in water), *tert*-butylisocyanide (115 µL, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and acetic acid (30 µL, 0.5 mmol, 0.5 eq.) were successively added. The mixture was stirred for 3 days at room temperature. Both steps were followed by ^{1}H NMR. The mixture was extracted with dichloromethane, washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by filtration on neutral alumina with AcOEt/PE (30 to 100%, then EtOH 10%) gave amidophosphonate **101** in a 55% isolated yield.

TLC (AcOEt) R_f 0.2.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.44 (bs, 1H, NH), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, O-C<u>H</u>$_2$-CH$_3$), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, O-C<u>H</u>$_2$-CH$_3$), 3.39 – 3.33 (m, 2H, N-CH$_2$-CO), 3.34 (s, 3H, O-CH$_3$), 3.28 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H, N-CH$_2$-C<u>H</u>$_2$-O-CH$_3$), 3.13 (bs, 2H, N-C<u>H</u>$_2$-CH$_2$-O-CH$_3$), 2.13 – 2.00 (m, 2H, CH$_2$-2,5 cyclopentyl), 1.88 – 1.79 (m, 2H, CH$_2$-2,5 cyclopentyl), 1.78 – 1.70 (m, 4H, CH$_2$-3,4 cyclopentyl), 1.37 (s, 9H, C-(CH$_3$)$_3$), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, O-CH$_2$-C<u>H</u>$_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 173.1 (CO), 70.9 (N-CH$_2$-<u>C</u>H$_2$-O-CH$_3$), 69.4 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 136.9 Hz, C_q, C-P), 62.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.3 Hz, O-<u>C</u>H$_2$-CH$_3$), 59.0 (O-CH$_3$), 57.8 (N-<u>C</u>H$_2$-CO), 54.8 (N-<u>C</u>H$_2$-CH$_2$-O-CH$_3$), 50.8 (<u>C</u>-(CH$_3$)$_3$), 35.4 (CH$_2$-2,5 cyclohexyl), 29.0 (C-(<u>C</u>H$_3$)$_3$), 25.9 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 8.1 Hz, CH$_2$-3,4 cyclohexyl), 17.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.1 Hz, O-CH$_2$-<u>C</u>H$_3$).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 3320, 2966, 2873, 2165, 2020, 1670, 1654, 1558, 1541, 1521, 1488, 1472, 1455, 1390, 1362, 1317, 1275, 1261, 1226, 1198, 1160, 1107, 1048, 1017.

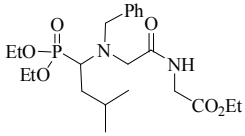
MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 392 (MH^+), 255.

HRMS (DI) *m/z calculated for* $C_{18}H_{37}N_2O_5P$ *:* 392.2440 ; *measured :* 392.2435.

• Extension of the Ugi reaction to other isocyanides

102

[2-[benzyl-[1-(diethylphosphoryl)-3-methylbutyl]amino]acetylamino]acetic acid ethyl ester



$C_{22}H_{37}N_2O_6P$
456.51

To 110 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of isovaleraldehyde were successively added 20 mg (0.2 mmol, 0.2 eq.) of lithium perchlorate, 110 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of benzylamine and 130 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of diethylphosphite. The resulting mixture was heated at 50°C under argon atmosphere and stirred for 24 hours. After completion, the mixture was cooled down to room temperature. Then formaldehyde (90 µL, 1.2 mmol, 1.2 eq., as a 40% solution in water), isocyanoacetic acid diethyl ester (110 µL, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and acetic acid (30 µL, 0.5 mmol, 0.5 eq.) were successively added. The mixture was stirred for 4 days at room temperature. Both steps were followed by ^{1}H NMR. The mixture was extracted with dichloromethane, washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by filtration on neutral alumina with AcOEt/PE (10 to 100%) gave amidophosphonate **102** in a 46% isolated yield.

TLC (AcOEt) R_f 0.5.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.00 (t, J = 5.5 Hz, 1H, NH), 7.43 (d, J = 7.1 Hz, 2H, H_{Ar}-*ortho*), 7.35 (t, J = 7.1 Hz, 2H, H_{Ar}-*meta*), 7.88 (t, J = 7.1 Hz, 1H, H_{Ar}-*para*), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CO-O-C<u>H</u>$_2$-CH$_3$), 4.17 – 4.02 (m, 6H, P-(O-C<u>H</u>$_2$-CH$_3$)$_2$; N-CH$_2$-Ph ; N-CH$_2$-CO-OEt), 3.98 (dd, J = 5.5, 18.2 Hz, 1H, N-CH$_2$-CO-OEt), 3.74 (d, J_{ab} = 12.6 Hz, 1H, N-CH$_2$-Ph), 3.46 (s, 2H, N-CH$_2$-CO-N), 3.11 (ddd, J = 5.0, 8.8, 18.8 Hz, 1H, CH-P), 1.80 (bs, 1H, C<u>H</u>-(CH$_3$)$_2$), 1.67 – 1.59 (m, 1H, C<u>H</u>$_2$-CH-P), 1.54 – 1.42 (m, 1H, C<u>H</u>$_2$-CH-P), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3H, P-(O-CH$_2$-C<u>H</u>$_3$)$_2$), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H, P-(O-CH$_2$-C<u>H</u>$_3$)$_2$), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CO-O-CH$_2$-C<u>H</u>$_3$), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH-C<u>H</u>$_3$), 0.72 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH-C<u>H</u>$_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 172.0 (CO-N), 170.0 (CO-O), 138.3 (C_{Ar}-*ipso*), 130.0 (CH_{Ar}-*ortho*), 129.0 (CH_{Ar}-*meta*), 128.1 (CH_{Ar}-*para*), 62.4 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.3 Hz, P-O-<u>C</u>H$_2$-CH$_3$), 62.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.3 Hz, P-O-<u>C</u>H$_2$-CH$_3$), 61.7 (CO-O-<u>C</u>H$_2$-CH$_3$), 57.5 (N-CH$_2$-Ph), 56.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.9 Hz, N-<u>C</u>H$_2$-CO-N), 55.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 146.0 Hz, CH-P), 41.5 (N-<u>C</u>H$_2$-CO-OEt), 36.6 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 4.4 Hz, <u>C</u>H$_2$-CH-P), 25.4 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 10.2 Hz, <u>C</u>H-(CH$_3$)$_2$), 23.5 (CH-<u>C</u>H$_3$), 22.1 (CH-<u>C</u>H$_3$), 17.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.1 Hz, P-O-CH$_2$-<u>C</u>H$_3$), 16.9 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.1 Hz, P-O-CH$_2$-<u>C</u>H$_3$), 14.6 (CO-O-CH$_2$-<u>C</u>H$_3$).

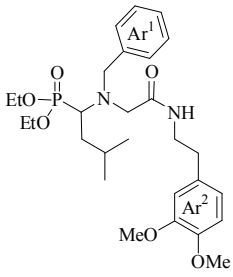
IR (DI) ν (cm^{-1}) 3371, 3008, 2989, 2365, 2342, 2160, 2025, 1746, 1682, 1672, 1558, 1541, 1521, 1507, 1457, 1375, 1275, 1261, 1163, 1127, 1099, 1050, 1020.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 457 (MH^+), 314.

HRMS (DI) *m/z calculated for $C_{22}H_{37}N_2O_6P$:* 456.2389 ; *measured :* 456.2381.

103

[1-[benzyl-[[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethylcarbamoyl]methyl]amino]-3-methyl-butyl]phosphonic acid diethyl ester



$C_{28}H_{43}N_2O_6P$
534.62

To 110 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of isovaleraldehyde were successively added 20 mg (0.2 mmol, 0.2 eq.) of lithium perchlorate, 110 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of benzylamine and 130 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of diethylphosphite were added. The resulting mixture was heated at 50°C under argon atmosphere and stirred for 24 hours. After completion, the mixture was cooled down to room temperature. Then formaldehyde (90 µL, 1.2 mmol, 1.2 eq., as a 40% solution in water), homoveratrylisocyanide (190 µL, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and acetic acid (30 µL, 0.5 mmol, 0.5 eq.) were successively added. The mixture was stirred for 4 days at room temperature. Both steps were followed by ^{1}H NMR. The mixture was extracted with dichloromethane, washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by filtration on neutral alumina with AcOEt/PE (20 to 100%) gave amidophosphonate **103** in a 46% isolated yield.

TLC (AcOEt) R_f 0.3.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.55 (t, J = 5.8 Hz, 1H, NH), 7.31 – 7.26 (m, 3H, H_{Ar^1}), 7.20 – 7.16 (m, 2H, H_{Ar^1}), 6.80 – 6.74 (m, 3H, H_{Ar^2}), 4.18 – 4.04 (m, 4H, O-C$\underline{H}_2$-CH_3), 3.99 (dd, J = 2.5, 12.9 Hz, 1H, N-CH_2-Ph), 3.87 (s, 3H, O-CH_3-*meta*), 3.86 (s, 3H, O-CH_3-*para*), 3.65 (d, J_{ab} = 12.9 Hz, 1H, N-CH_2-Ph), 3.60 – 3.47 (m, 2H, N-C$\underline{H}_2$-CH_2), 3.41 (bs, 2H, N-CH_2-CO), 2.95 (ddd, J = 5.1, 8.8, 18.7 Hz, 1H, CH-P), 2.77 (td, J = 2.3, 7.5 Hz, 2H, N-CH_2-C$\underline{H}_2$), 1.70 – 1.52 (m, 2H, C$\underline{H}_2$-CH-P ; C$\underline{H}$-$(CH_3)_2$), 1.51 – 1.38 (m, 1H, C$\underline{H}_2$-CH-P), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H, O-CH_2-C$\underline{H}_3$), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H, O-CH_2-C$\underline{H}_3$), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH-C$\underline{H}_3$), 0.68 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH-C$\underline{H}_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 171.7 (CO), 149.4 (C_{Ar^2}-1 or C_{Ar^2}-2), 148.0 (C_{Ar^2}-1 or C_{Ar^2}-2), 138.0 (C_{Ar^1}-*ipso*), 131.7 (C_{Ar^2}-4), 129.7 (CH_{Ar^1}-*ortho* or CH_{Ar^1}-*meta*), 128.9 (CH_{Ar^1}-*ortho* or CH_{Ar^1}-*meta*), 128.1 (CH_{Ar^1}-*para*), 120.9 (CH_{Ar^2}-5), 112.0 (CH_{Ar^2}-3 or CH_{Ar^2}-6), 111.5 (CH_{Ar^2}-3 or CH_{Ar^2}-6), 62.3 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 6.8 Hz, O-C$\underline{H}_2$-CH_3), 61.9 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 6.8 Hz, O-C$\underline{H}_2$-CH_3), 57.6 (N-CH_2-Ph), 56.3 (N-C$\underline{H}_2$-CO), 56.2 (O-CH_3), 55.3 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 146.0 Hz, CH-P), 40.5 (N-C$\underline{H}_2$-CH_2), 36.7 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 4.4 Hz, C$\underline{H}_2$-CH-P), 35.5 (N-CH_2-C$\underline{H}_2$), 25.3 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 10.2 Hz, C$\underline{H}$-$(CH_3)_2$), 23.5 (CH-C$\underline{H}_3$), 22.0 (CH-C$\underline{H}_3$), 17.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.1 Hz, O-CH_2-C$\underline{H}_3$), 16.9 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.1 Hz, O-CH_2-C$\underline{H}_3$).

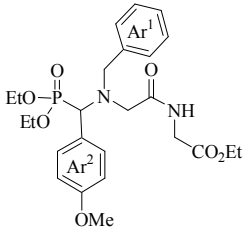
IR (DI) ν (cm^{-1}) 3371, 3008, 2989, 2961, 2938, 2873, 2836, 2169, 2020, 1670, 1591, 1558, 1541, 1514, 1466, 1457, 1420, 1389, 1368, 1340, 1275, 1261, 1235, 1158, 1142, 1099, 1050, 1025.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 536 (MH_2^+), 394.

HRMS (DI) *m/z calculated for $C_{28}H_{43}N_2O_6P$:* 534.2859 ; *measured :* 534.2856.

104

[2-[benzyl-[(diethylphosphoryl)-(4-methoxyphenyl)methyl]amino]acetylamino]-acetic acid ethyl ester



$C_{25}H_{35}N_2O_7P$
506.53

To 120 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of anisaldehyde were successively added 20 mg (0.2 mmol, 0.2 eq.) of lithium perchlorate, 110 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of benzylamine and 130 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of diethylphosphite were added. The resulting mixture was heated at 50°C under argon atmosphere and stirred for 24 hours. After completion, the mixture was cooled down to room temperature. Then formaldehyde (90 µL, 1.2 mmol, 1.2 eq., as a 40% solution in water), isocyanoacetic acid diethyl ester (110 µL, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and acetic acid (30 µL, 0.5 mmol, 0.5 eq.) were successively added. The mixture was stirred for 4 days at room temperature. Both steps were followed by ^{1}H NMR. The mixture was extracted with dichloromethane, washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by filtration on neutral alumina with AcOEt/PE (10 to 100%) gave amidophosphonate **104** in a 36% isolated yield.

TLC (AcOEt/PE, 5:5) R_f 0.5.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.04 (t, J = 5.6 Hz, 1H, NH), 7.45 – 7.34 (m, 6H, H_{Ar^1}-*ortho,meta* ; H_{Ar^2}-*meta*), 7.30 (t, J = 7.1 Hz, 1H, H_{Ar^1}-*para*), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar^2}-*ortho*), 4.27 – 4.10 (m, 7H, O-C$\underline{H}_2$-CH_3 ; N-CH_2-Ph ; N-CH_2-CO-OEt ; CH-P), 4.02 – 3.93 (m, 2H, P-(O-C$\underline{H}_2$-CH_3)$_2$; N-CH_2-CO-OEt), 3.86 (s, 3H, O-CH_3), 3.85 – 3.74 (m, 2H, P-(O-C$\underline{H}_2$-CH_3)$_2$; N-CH_2-CO-N), 3.28 (d, J_{ab} = 13.1 Hz, 1H, N-CH_2-Ph), 3.05 (d, J_{ab} = 16.7 Hz, 1H, N-CH_2-CO-N), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H, P-O-CH_2-C$\underline{H}_3$), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H, P-O-CH_2-C$\underline{H}_3$), 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CO-O-CH_2-C$\underline{H}_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 171.8 (CO-N), 170.0 (CO-O), 160.1 (C_{Ar^2}-*para*), 138.2 (C_{Ar^1}-*ipso*), 132.5 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 8.8 Hz, CH_{Ar^2}-*meta*), 129.4 (CH_{Ar^1}-*ortho*), 128.9 (CH_{Ar^1}-*meta*), 127.9 (CH_{Ar^1}-*para*), 122.9 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.1 Hz, C_{Ar^2}-*ipso*), 114.2 (CH_{Ar^2}-*ortho*), 63.3 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.3 Hz, P-O-$\underline{C}H_2$-CH_3), 62.4 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 6.6 Hz, P-O-$\underline{C}H_2$-CH_3), 61.6 (CO-O-$\underline{C}H_2$-CH_3), 60.8 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 161.0 Hz, CH-P), 56.9 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.3 Hz, N-CH_2-Ph), 55.6 (O-CH_3), 55.5 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 8.1 Hz, N-$\underline{C}H_2$-CO-N), 41.5 (N-$\underline{C}H_2$-CO-OEt), 16.8 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.9 Hz, P-O-CH_2-$\underline{C}H_3$), 16.6 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.9 Hz, P-O-CH_2-$\underline{C}H_3$), 14.5 (CO-O-CH_2-$\underline{C}H_3$).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 3380, 3059, 3008, 2989, 2938, 2910, 2845, 2165, 2020, 1747, 1682, 1609, 1558, 1541, 1509, 1457, 1394, 1375, 1303, 1275, 1261, 1202, 1179, 1113, 1097, 1052, 1024.

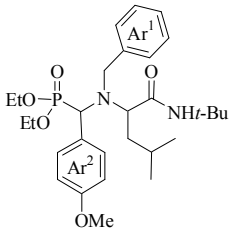
MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 508 (MH_2^+), 367.

HRMS (DI) *m/z calculated for $C_{25}H_{35}N_2O_7P$:* 506.2182 ; *measured :* 506.2181.

• Extension of the Ugi reaction to other aldehydes

105

[[benzyl-(1-*tert*-butylcarbamoyl-3-methylbutyl)amino]-(4-methoxyphenyl)-methyl]phosphonic acid diethyl ester



$C_{29}H_{45}N_2O_5P$
532.65

To 120 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of anisaldehyde were successively added 20 mg (0.2 mmol, 0.2 eq.) of lithium perchlorate, 110 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of benzylamine and 130 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) of diethylphosphite were added. The resulting mixture was heated at 50°C under argon atmosphere and stirred for 48 hours. After completion, the mixture was cooled down to room temperature. Then isovaleraldehyde (110 µL, 1.0 mmol, 1.0 eq.), *tert*-butylisocyanide (115 µL, 1.0 mmol, 1.0 eq.) and acetic acid (30 µL, 0.5 mmol, 0.5 eq.) were successively added. The mixture was stirred for 5 days at room temperature. Both steps were followed by ^{1}H NMR. The mixture was extracted with dichloromethane, washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by filtration on neutral alumina with AcOEt/PE (10 to 100%) gave amidophosphonate **105** in a 27% isolated yield.

TLC (AcOEt/PE, 5:5) R_f 0.7.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H, $H_{Ar}{}^2$-*meta*), 7.40 (d, J = 7.3 Hz, 2H, $H_{Ar}{}^1$-*ortho*), 7.35 (d, J = 7.3 Hz, 2H, $H_{Ar}{}^1$-*meta*), 7.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H, $H_{Ar}{}^1$-*para*), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H, $H_{Ar}{}^2$-*ortho*), 5.72 (s, 1H, NH), 4.43 (dd, J = 3.5, 14.9 Hz, 1H, N-CH_2-Ph), 4.21 – 4.09 (m, 3H, O-CH_2-CH_3 ; CH-P), 3.96 – 3.87 (m, 2H, O-CH_2-CH_3 ; N-CH_2-Ph), 3.83 (s, 3H, O-CH_3), 3.72 – 3.61 (m, 1H, O-CH_2-CH_3), 3.53 (dd, J = 4.3, 9.3 Hz, 1H, N-CH-CO), 1.84 – 1.75 (m, 1H, CH_2-CH-CO), 1.73 – 1.65 (m, 1H, CH-$(CH_3)_2$), 1.58 – 1.49 (m, 1H, CH_2-CH-CO), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H, O-CH_2-CH_3), 1.16 (s, 9H, C-$(CH_3)_3$), 1.03 (t, J = 7.1 Hz, 3H, O-CH_2-CH_3), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH-CH_3), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH-CH_3).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 172.9 (CO), 159.8 ($C_{Ar}{}^2$-*para*), 140.9 ($C_{Ar}{}^1$-*ipso*), 132.3 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 8.8 Hz, $CH_{Ar}{}^2$-*meta*), 129.3 ($CH_{Ar}{}^1$-*ortho*), 128.7 ($CH_{Ar}{}^1$-*meta*), 127.6 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.1 Hz, $C_{Ar}{}^2$-*ipso*), 127.4 ($CH_{Ar}{}^1$-*para*), 114.2 ($CH_{Ar}{}^2$-*ortho*), 63.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.3 Hz, O-CH_2-CH_3), 62.0 (N-CH-CO), 61.9 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 7.3 Hz, O-CH_2-CH_3), 60.3 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 152.0 Hz, CH-P), 55.7 (O-CH_3), 52.6 (N-CH_2-Ph), 50.8 (C-$(CH_3)_3$), 39.4 (CH_2-CH-CO), 28.8 (C-(CH_3)$_3$), 26.0 (CH-$(CH_3)_2$), 23.9 (CH-CH_3), 22.7 (CH-CH_3), 17.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.9 Hz, O-CH_2-CH_3), 16.6 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.9 Hz, O-CH_2-CH_3).

IR (DI) ν (cm^{-1}) 3343, 3961, 2933, 2874, 2169, 2020, 1672, 1609, 1558, 1541, 1509, 1457, 1390, 1364, 1305, 1275, 1259, 1226, 1177, 1097, 1052, 1027.

MS (DI, CI, NH_3) *m/z* 534 (MH_2^+), 434, 392.

HRMS (DI) *m/z calculated for $C_{29}H_{45}N_2O_5P$:* 532.3066 ; *measured :* 532.3065.