**Thèse de Doctorat**
Spécialité : Chimie organique

Présentée par
**Marion GIZZI**

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR DE L'ECOLE POLYTECHNIQUE

# Réactions multicomposant, Couplages catalysés au palladium, et Synthèses d'hétérocycles

Soutenue le 1er Octobre 2010 devant le jury composé de :

| | |
|---|---|
| Dr Isabelle GILLAIZEAU | Rapporteur |
| Dr Philippe DAUBAN | Rapporteur |
| Pr Eric FOUQUET | Examinateur |
| Dr Laurence GRIMAUD | Examinateur |
| Dr Laurent EL KAIM | Examinateur |
| Dr Frédéric GUIR | Membre invité |

Ce travail de thèse a été réalisé au laboratoire de Chimie Organique de l'Unité de Chimie et Procédés de l'ENSTA, sous la direction des Docteurs Laurent El Kaïm et Laurence Grimaud. Je tiens à les remercier d'une part bien évidemment en tant qu'encadrants scientifiques, notamment pour leur très grande disponibilité ; mais d'autre part, en tant que personnes : toujours très compréhensifs, ils ont manifestement l'intérêt de leurs étudiants à cœur, et je leur en suis très sincèrement reconnaissante. J'estime avoir eu beaucoup de chance de réaliser ma thèse de doctorat dans leur laboratoire ; ces années furent très épanouissantes d'un point de vue personnel, et c'est en partie grâce à eux.

Je remercie les Docteurs Isabelle Gillaizeau, Philippe Dauban, et Frédéric Guir d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, et à plus fortes raisons le Professeur Eric Fouquet de l'avoir présidé.

Par ailleurs, je remercie la DGA pour avoir financé l'ensemble de ces travaux.

Une pensée d'ores et déjà empreinte de nostalgie pour mes compagnons de paillasse. Anaëlle, Aurélie, Aurélie, Caro, Didier, Romain, Simon. Merci pour tous les bons moments partagés, au labo, ou à l'extérieur. Vous avez tous été bien plus que de simples collègues, et si mes relations avec certains d'entres vous furent, parfois, un peu trop intenses, elles furent aussi et surtout, toujours, enrichissantes. Je vous souhaite à tous et à toutes beaucoup de bonheur, tant d'un point de vue professionnel que personnel.

Dans la rubrique vie quotidienne au labo, merci aussi à toutes les personnes que j'ai pu y cotoyer, entre autres Elise, Nico, Farah, les indiens, les mexicain(e)s, etc etc. Merci également à Oui FM pour la bande originale de ces années, aux cuisiniers du mess pour les généreuses rations de sauce marchand de vin, et à tout le personnel de l'ENSTA, où j'aurais déambulé 6 années durant… !

De manière plus personnelle, j'aimerais à présent remercier très vivement mes amis les plus chers pour leur présence le jour de ma soutenance, qui m'a énormément touchée, et pour leur présence (inestimable) dans ma vie en général. Une mention très spéciale à Brahim et à mes collocataires durant cette période, Oliv, Claire, et Romain, pour avoir patiemment écouté toutes mes lab stories…

Enfin, je remercie du fond du cœur, et ne remercierai jamais assez, mes parents et mes sœurs, pour leur soutien inconditionnel, leur amour, et en définitive, pour tout.

Merci, merci, merci !

Rideau !

# Table des Matières

**Introduction générale**
page 1

**Chapitre I**
page 5

*« Réactions multicomposant et isonitriles »*

I.1) Réactions multicomposant : vers la synthèse idéale 7
I.2) Les isonitriles 8
1°) Historique de la synthèse des isonitriles 8
2°) Réactivité 11
I.3) Réaction de Ugi (U-4CR) 15
1°) La réaction de Passerini (P-3CR) 15
2°) La réaction de Ugi : description 16
3°) Variations autour de la réaction de Ugi 17
I.4) Couplage de Ugi-Smiles 21
1°) Présentation 22
2°) Le réarrangement de Smiles 23
3°) Variations autour du couplage de Ugi-Smiles 25
4°) Couplage de Ugi-Smiles et phénols hétérocycliques 26
I.5) Conclusion 30

**Chapitre II**
page 31

*« Couplage de Ugi-Smiles et Ammoniac »*

II.1) Les dérivés N-arylés en chimie médicinale 33
II.2) De la difficulté d'utiliser l'ammoniac dans un couplage de Ugi ou de Ugi-Smiles 35
1°) L'ammoniac et la réaction de Ugi 35
2°) Stratégies palliatives : utilisation d'amines primaires convertibles dans le couplage de Ugi 39
3°) Retour sur le couplage de Ugi de l'ammoniac : utilisation du 2,2,2-trifluoroéthanol 42
4°) Premiers essais de couplage de Ugi-Smiles avec l'ammoniaque 43
5°) Stratégies palliatives : utilisation d'amines primaires convertibles dans le couplage de Ugi-Smiles 45
II.3) Mise au point du couplage de Ugi-Smiles de l'ammoniaque… 46
1°) …dans le trifluoroéthanol 46
2°) …dans le méthanol 50
3°) Application au couplage de Ugi 52
II.4) Conclusion 54

**Chapitre III**
page 55

*« Synthèse d'indoles par cascade de couplages Ugi-Smiles / Heck »*


III.1) Introduction 57
III.2) Présentation de la réaction de Heck 57
1°) Considérations mécanistiques 57
2°) Un vaste champ d'application 59
III.3) Tandem Ugi / Heck 61
1°) Les réactions de post-condensations 61
2°) Le tandem Ugi / Heck 62
III.4) Couplages de Ugi-Smiles et réactions de post-condensations 65
1°) Synthèse de 3,4-dihydroquinoxalinones 65
2°) Synthèse de benzotriazoles et benzimidazoles à partir d'*ortho*-phénylènediamine issue du couplage de Ugi-Smiles 68
3°) Synthèse de pyrimido-azépines par un tandem Ugi-Smiles / RCM 69
4°) Couplages oxydants et cyclisations intramoléculaires des adduits de Ugi-Smiles par catalyse au palladium 70
III.5) Indoles 72
1°) Activités biologiques 72
2°) Méthodes de synthèse 74
III.6) Couplage de Ugi-Smiles avec un phénol halogéné 79
1°) Elaboration de la stratégie de synthèse d'indoles 79
2°) Préparation des phénols halogénés 80
3°) Optimisation des conditions du couplage Ugi-Smiles avec un phénol halogéné 82
4°) Résultats du couplage Ugi-Smiles avec un phénol halogéné 84
III.7) Synthèse d'indole par un couplage de Heck sur un adduit de Ugi-Smiles 86
1°) Mise au point de la réaction de Heck 86
2°) Version *one-pot* de la cascade Ugi-Smiles / Heck 88
III.8) Applications aux phénols hétérocycliques 89
III.9) Conclusion 92


**Chapitre IV**
page 93

*« Synthèses de 1,2,4-triazoles via une amidrazone »*


IV.1) Les triazoles 95
1°) Applications thérapeutiques 95
2°) Synthèses de 1,2,4-triazoles par des méthodes « classiques » 96
3°) Synthèses de 1,2,4-triazoles par couplages oxydants 102
IV.2) Synthèse de 1,2,4-triazoles *via* une amidrazone obtenue à partir d'une hydrazone 106
1°) Premiers essais *one-pot* 106

2°) Obtention de l'amidrazone *via* un chlorure d'hydrazone 107
3°) Obtention de 1,2,4-triazoles *via* l'amidrazone 108
IV.3) Synthèse de 1,2,4-triazoles *via* une amidrazone obtenue à partir d'un chlorure d'imidoyle 111
1°) Obtention de l'amidrazone *via* un chlorure d'imidoyle 111
2°) Synthèse *one-pot* de 1,2,4-triazoles à partir d'amides *via* un chlorure d'imidoyle 112
IV.4) Discussion relative au mécanisme de l'oxydation de l'amidrazone en 1,2,4-triazoles 117
1°) Oxydation des hydrazones 117
2°) Proposition de mécanisme 119
IV.5) Conclusion 120

**Conclusion générale**
page 121

**Bibliographie**
page 125

**Partie expérimentale**
page 133

Généralités 135
Procédures générales utilisées dans le chapitre II 136
Caractérisations des composés du chapitre II 137
Procédures générales utilisées dans le chapitre III 154
Caractérisations des composés du chapitre III 155
Procédures générales utilisées dans le chapitre IV 181
Caractérisations des composés du chapitre IV 182

# Liste des abréviations

## Unités

| | |
|---|---|
| °C | degré Celsius |
| cm | centimètre |
| g, mg | gramme, milligramme |
| h, hr | heure |
| Hz, MHz | hertz, megahertz |
| j | jour |
| L, mL, µL | litre, millilitre, microlitre |
| M | $mol.L^{-1}$ |
| min | minute |
| mol, mmol | mole, millimole |
| ppm | parties par million |
| W | watt |

## Réactifs

| | |
|---|---|
| AIBN | azobisisobutyronitrile |
| APTS | acide *p*-toluènesulfonique |
| DABCO | 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane |
| dba | dibenzylidèneacétone |
| DBU | 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène |
| DIPA | diisopropylamine |
| DMA | diméthylacétamide |
| dppf | 1,1'-bis(diphènylphosphino)ferrocène |
| NCS | *N*-chlorosuccinimide |
| PPTS | *p*-toluènesulfonate de pyridinium |
| TFA | acide trifluoroacétique |
| TFAA | anhydride trifluoroacétique |
| TEA | triéthylamine |
| XPhos | 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényle |

## Solvants

| | |
|---|---|
| DCM | dichlorométhane |
| DMF | diméthylformamide |
| DMSO | diméthylsulfoxyde |
| EP | éther de pétrole |
| MeOH | méthanol |
| PE | éther de pétrole |

## Groupements chimiques

| | |
|---|---|
| All | allyle |
| Ar | aryle |
| Bn | benzyle |
| Boc | *tert*-butyloxycarbonyle |
| CBz | carbobenzyloxy |
| Cy | cyclohexyle |
| DMB | 2,4-diméthoxybenzyle |

| | |
|---|---|
| Et | éthyle |
| Me | méthyle |
| OAc | acétate |
| OTf | triflate |
| Ph | phényle |
| Pr | propyle |
| Tces | 2,2,2-trichloroethoxysulfonyle |
| *t*-Bu | *tert*-butyl |
| TMS | triméthylsilyle |
| Σ | groupement électroattracteur |

## Chromatographie et spectroscopie

| | |
|---|---|
| br s | singulet large |
| CCM | chromatographie sur couche mince |
| d | doublet |
| HRMS | spetrométrie de masse haute résolution |
| ICP | introduction chimique positive |
| ID | introduction directe |
| I.R. | infrarouge |
| *J* | constante de couplage |
| m | multiplet |
| NMR | résonance magnétique nucléaire |
| non. | nonuplet |
| q | quadruplet |
| quint. | quinutplet |
| Rf | rapport frontal |
| RMN | résonance magnétique nucléaire |
| sept. | septuplet |
| sext. | sextuplet |
| t | triplet |
| UV | ultra-violet |
| δ | déplacement chimique relativement au TMS |

## Autres

| | |
|---|---|
| Aq. | aqueux |
| BV | orbitale la plus basse vacante |
| cat. | catalyseur |
| éq | nombre d'équivalents |
| HO | orbitale la plus haute occupée |
| IMCR | réaction multicomposant avec un isonitrile |
| MCR | réaction multicomposant |
| Mol. Wt. | masse molaire |
| MP | point de fusion |
| OM | orbitale moléculaire |
| *one-pot* | réaction en un seul pot |
| pKa | constante d'acidité |
| RCM | Ring Closing Metathesis |
| Rdt | rendement |
| TA | température ambiante |
| Δ | chauffage |
| µW | micro-ondes |

# ***Introduction générale***

Pour faire face aux exigences d'une demande croissante en nouveaux médicaments, le secteur pharmaceutique se doit de produire de manière rapide et efficace des librairies variées de molécules ayant des structures apparentées, afin d'évaluer leur potentiel thérapeutique au moyen de screenings à haut débit. C'est dans ce contexte que la chimie combinatoire s'est imposée comme fer de lance de la fonction Recherche et Développement de cette industrie.

De part leur capacité intrinsèque à créer plusieurs liaisons en une seule étape, les réactions multicomposant sont incontestablement un outil de choix dans le domaine de la chimie combinatoire, en cela qu'elles permettent de générer en un temps record et avec de bons rendements des structures présentant une grande complexité moléculaire. En outre, ces réactions sont en règle générale faciles à mettre en œuvre et donc potentiellement automatisables, tout en étant respectueuses de l'environnement. Dès lors, on comprend que les réactions multicomposant aient attiré l'attention de nombreux groupes de recherche, que ce soit dans l'académique ou dans l'industrie.

Notre laboratoire, spécialisé dans la chimie des isonitriles, s'inscrit parfaitement dans le cadre de cette dynamique. En effet, bon nombre de réactions multicomposant reposent sur la réactivité aussi riche qu'originale de ces composés. C'est notamment le cas du couplage à 4 composants de Ugi-Smiles, découvert en 2005 au sein de notre groupe de recherche, qui permet d'accéder à une large gamme de structures hétérocycliques. L'élargissement de la portée synthétique de cette nouvelle réaction mutlicomposant, que ce soit par le développement d'extensions, ou par la réalisation de post-condensations, a été au cœur de ce travail de thèse.

En premier lieu, nous procèderons à une brève introduction aux réactions multicomposant ainsi qu'à la chimie des isonitriles. Nous nous attarderons notamment sur la réaction de Ugi, dont le couplage de Ugi-Smiles constitue *de facto* une variante.

Ensuite, nous détaillerons la mise au point du couplage de Ugi-Smiles de l'ammoniac, qui permet l'obtention en une seule étape de dérivés de type NH-aryl carboxamides, composés ayant un fort potentiel thérapeutique.

Dans le troisième chapitre sera décrit une nouvelle synthèse d'indoles par une cascade réaction multicomposant / couplage catalysé au palladium particulièrement efficace.

Enfin, en marge de ces travaux relatifs à la réaction de Ugi-Smiles, nous avons développé une synthèse de 1,2,4-triazoles par oxydation d'amidrazones, qui sera exposée dans le dernier chapitre de ce manuscrit.

# ***Chapitre I***

## ***« Réactions multicomposant et isonitriles »***

## I.1) Réactions multicomposant : vers la synthèse idéale

De manière intuitive, on envisage la synthèse d'une molécule cible comme une succession d'étapes élémentaires. Ce mode de synthèse, dit divergent ou séquentiel, n'est cependant pas toujours le plus judicieux.

En effet, il implique l'utilisation d'une grande quantité de solvants, ce qui génère un coût important, et une perte de temps significative du fait des multiples opérations d'extraction et de purification qu'il est nécessaire d'effectuer. Le rendement d'une synthèse séquentielle, est, en outre, relativement médiocre, puisqu'il résulte des rendements successifs des différentes réactions mises en jeu.

Une synthèse divergente est ainsi aux antipodes de ce que serait la synthèse idéale, à savoir une voie de synthèse qui permettrait d'obtenir avec un bon rendement le composé désiré en un minimum d'étapes, et ce, en utilisant des réactifs peu onéreux et qui permettent de réduire l'impact environnemental autant que faire se peut.

Dès lors, plus une méthode de synthèse est convergente, plus elle est efficace. Les réactions multicomposant[1] (MCRs), qui permettent l'obtention *one-pot* de la molécule cible à partir de trois produits de départ ou plus, sont un outil de choix pour assurer la convergence d'une stratégie de synthèse (schéma I.1). Elles sont constituées de plusieurs étapes élémentaires correspondant aux ruptures et formations des différentes liaisons impliquées dans le processus, et sont d'autant plus efficaces si l'une de ces étapes est irréversible.

Ces réactions permettent d'obtenir très rapidement des molécules d'une grande complexité, et, par ailleurs, la variation d'un des produits de départ augmente considérablement la diversité des structures accessibles. En tant que telles, elles intéressent tout particulièrement l'industrie pharmaceutique pour la création de chimiothèques destinées au criblage à haut débit, ce qui explique le fort développement qu'elles ont connu ces dernières années.

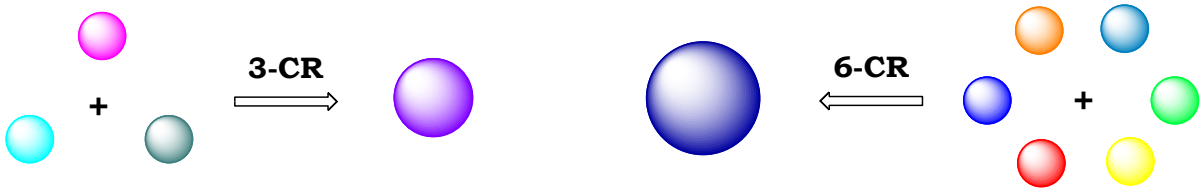



**Schéma I.1 : Principe des réactions multicomposant**

Si la terminologie MCR n'est apparue que dans les années 60, on considère généralement que la première réaction multicomposant à avoir été mise en oeuvre est la synthèse d' α-aminoacides par Strecker[2], publiée en 1850. Elle consiste en la condensation de chlorure d'ammonium et de

[1] Zhu, J.; Bienaymé, H. Multicomponent Reactions; eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005.
[2] a) Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27-51. b) Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1854**, *91*, 349-351.

cyanure de potassium sur un aldéhyde dont résulte un α-aminonitrile, qui est ensuite hydrolisé (schéma I.2).

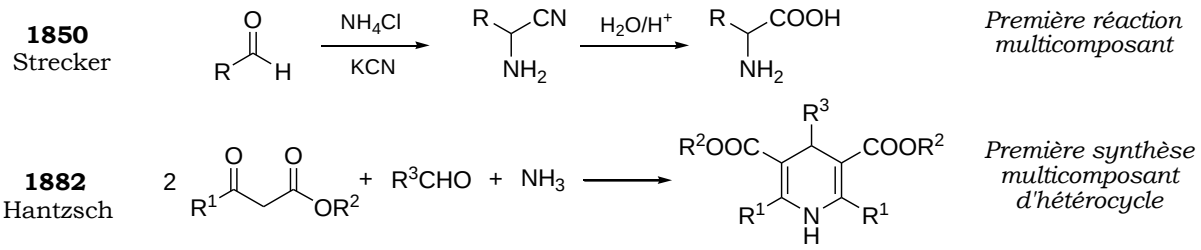



**Schéma I.2 : Historique des réactions multicomposant**

En 1882, Hantzsch réalise la première synthèse multicomposant d'hétérocycles. Il est en effet parvenu à former des 1,4-dihydropyridines par la réaction d'un aldéhyde avec deux équivalents de β-cétoester en présence d'ammoniaque[3] (schéma I.2). Cette méthode reste couramment employée de nos jours, tout comme la préparation de dihydropyridin-2-(*1H*)-ones à partir d'un β-cétoester, d'un aldéhyde et de l'urée, mise au point par Biginelli[4] en 1891 (schéma I.3).

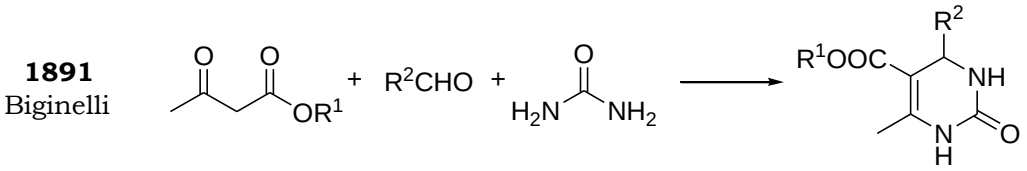



**Schéma I.3 : Historique des réactions multicomposant, suite**

L'une des MCRs les plus importantes en termes d'applications est sans aucun doute la réaction de Mannich[5], découverte en 1912. Il s'agit de la condensation d'un aldéhyde, d'une amine secondaire et d'un composé carbonylé énolisable, qui aboutit à la formation d'une β-aminocétone. Parmi les nombreuses synthèses de produits naturels qui ont utilisé la réaction de Mannich, nous pouvons citer celle de la tropinone, réalisée par Robinson[6] en 1917 (schéma I.4).

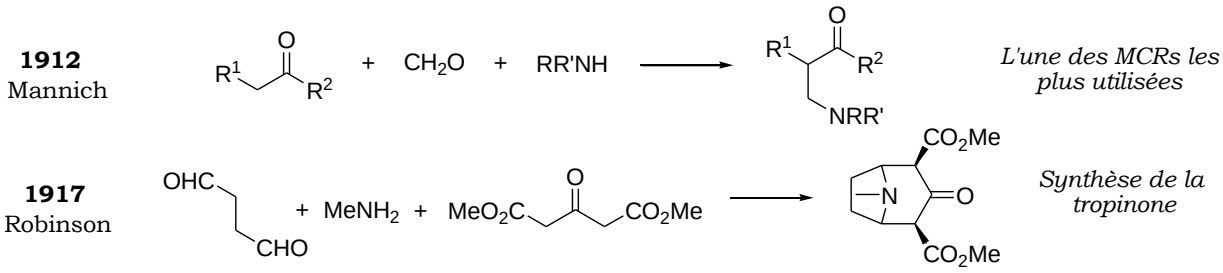



**Schéma I.4 : Historique des réactions multicomposant, fin**

[3] Hantz, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1855**, *215*, 1.
[4] Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 2962-2965.
[5] Mannich, C.; Krosche, W. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1912**, *250*, 647.
[6] Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1917**, *111*, 762-768.

Comme en témoigne la littérature, l'intérêt suscité par les réactions multicomposant n'a cessé de croître au cours du XXème siècle. Leur essor a été étroitement lié au développement de la chimie des isonitriles, et de nos jours, la plupart de ces réactions font appel à la réactivité unique de ces composés[7]. En effet, les isonitriles offrent de nombreuses perspectives dans le cadre des MCRs, et nous allons à présent nous y intéresser.

## I.2) Les isonitriles

### 1°) Historique de la synthèse des isonitriles

Les isonitriles ont été isolés pour la première fois en 1859 par Lieke, qui a fait réagir du cyanure d'argent avec un halogénure, initialement dans le but de synthétiser un nitrile[8] (schéma I.5). Lieke n'a d'ailleurs pas su identifier le composé qu'il avait formé, c'est Gautier[9] et Hofman[10] qui, 8 ans plus tard, ont à proprement parlé découvert les isonitriles.

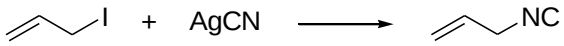



**Schéma I.5 : Première synthèse d'isonitrile par Lieke**

Les diverses voies de synthèse proposées au cours du siècle suivant se sont systématiquement avérées complexes et peu satisfaisantes. Ceci explique en partie pourquoi la chimie des isonitriles a été largement sous-exploitée durant cette période, l'autre raison étant probablement liée à l'odeur extrêmement désagréable que dégagent ces composés, tout du moins les éléments les plus simples.

Il a donc fallu attendre les années 60 et la mise au point par Ugi de deux méthodes de préparation efficaces et aisées à mettre en œuvre pour que la réactivité si particulière des isonitriles soit exploitée à sa juste valeur et que des réactions importantes les impliquant soient découvertes.

La première voie de synthèse découle directement des travaux d'Hoffman, qui, en 1867, a proposé de synthétiser des isonitriles en réalisant la condensation d'une amine primaire sur le chloroforme, en présence de potasse[9] (schéma I.6). Cette méthode, dite carbylamine, présentait toutefois les mêmes défauts que celle de Lieke, à savoir qu'elle n'était applicable qu'à un nombre restreint de composés, et qu'elle conduisait à des mélanges d'isonitriles et de nitriles, ainsi qu'à la formation d'autres produits secondaires.

[7] Les réactions multicomposant qui utilisent un isonitrile sont appelées IMCR.
[8] Lieke, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, *112*, 316.
[9] Gautier, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *142*, 289.
[10] Hofmann, A. W. *Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *144*, 114-120.

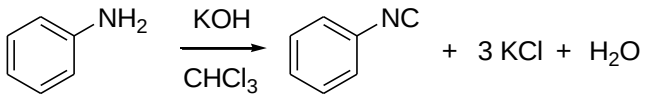



**Schéma I.6 : Synthèse d'Hoffman**

Le mécanisme réactionnel n'a été élucidé qu'en 1897 par Nef, et consiste en l'addition d'une amine primaire sur le dichlorocarbène généré *in situ* à partir du chloroforme en présence d'hydroxyde de potassium, suivie par l'élimination de deux molécules de chlorure d'hydrogène[11] (schéma I.7).

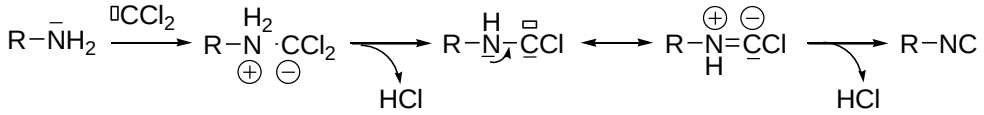



**Schéma I.7 : Mécanisme proposé par Nef pour la réaction d'Hoffman**

En 1972, Ugi eut l'idée de réaliser la réaction dans un mélange DCM / eau en présence d'un agent de transfert de phase (de type $NR_4^+$), de façon à faciliter les étapes de déprotonation et améliorer la sélectivité de l'attaque du dichlorocarbène sur l'amine[12] (schéma I.8).

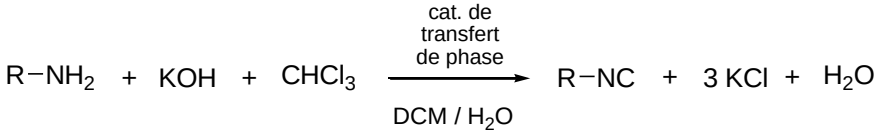



**Schéma I.8 : Synthèse de Ugi à partir d'amines**

C'est cette voie de synthèse qui est la plus utilisée dans notre laboratoire.

La seconde méthode repose sur la déshydratation de formamides issus d'amines primaires[13]. Dans sa version originelle, elle utilisait le phosgène, dont la toxicité est rédhibitoire pour nombre de chimistes. Une alternative a ensuite été développée[14], qui emploie un déshydratant moins dangereux, à savoir $POCl_3$, en présence d'une base dont la nature peut varier ; il s'agit toutefois généralement d'une amine (diisopropylamine, TEA, pyridine, DABCO…)[15](schéma I.9).

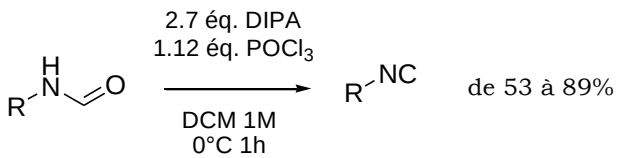



**Schéma I.9 : Synthèse de Ugi à partir de formamides**

[11] Nef, I. U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1897**, *298*, 202.
[12] Weber, W. P.; Gokel, G. W.; Ugi, I. *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 587.
[13] Ugi, I. ; Meyr, R. *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 702-703.
[14] Ugi, I.; Meyr, R. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 239.
[15] Obrecht, R. ; Herman, R.; Ugi, I. *Synthesis* **1985**, 400-402.

## 2°) Réactivité

La structure formelle des isonitriles a fait l'objet de nombreux débats depuis la fin du XIX$^{ème}$ siècle, et deux propositions ont été retenues (schéma I.10) :
- La première remonte à 1892, et représente le carbone comme étant divalent.
- La seconde utilise quant à elle une forme zwitterionique.

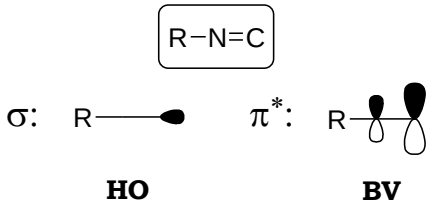


*Forme divalente* *Forme zwitterionique*

**Schéma I.10 : Représentation des isonitriles**

Le carbone divalent des isonitriles confère à ces composés une réactivité unique.

L'analyse des orbitales frontières montre que c'est sur l'atome de carbone que sont situés les plus gros coefficients de la HO et de la BV, ce qui indique que les électrophiles comme les nucléophiles vont, sous contrôle orbitalaire, se fixer sur l'atome de carbone terminal de la fonction isonitrile (schéma I.11). On voit ainsi apparaître la possibilité de faire réagir sur un même atome de carbone à la fois un électrophile et un nucléophile, propriété qui donne aux isonitriles un intérêt tout particulier. Les α-additions d'espèces anioniques et cationiques constituent le premier type de réactivité des isonitriles.



**HO** **BV**

**Schéma I.11 : Orbitales frontières d'un isonitrile**

Une autre branche de la chimie des isonitriles repose sur l'acidité de l'hydrogène en α de l'azote. Celle-ci augmente, en effet, lors du passage de l'amine primaire à l'isonitrile, mais reste toutefois modeste, ce qui explique que cette propriété est surtout exploitée dans le cas où des groupes attracteurs Σ sont situés en α de la fonction.

Enfin, les isonitriles peuvent subir des additions radicalaires.

Les différents types de réactivité des isonitriles sont résumés dans le schéma I.12 ci-après.

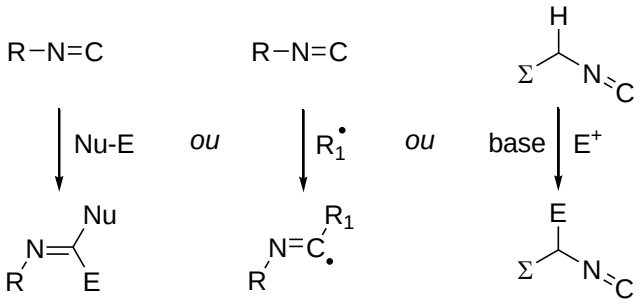



**Schéma I.12 : Les différents types de réactivité des isonitriles**

i) Isonitriles et chimie radicalaire

Les espèces radicalaires s'additionnent facilement sur le carbone terminal des isonitriles pour former un nouveau radical de type imidoyle (schéma I .13).

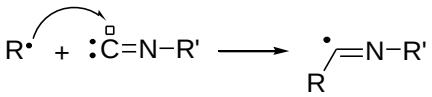
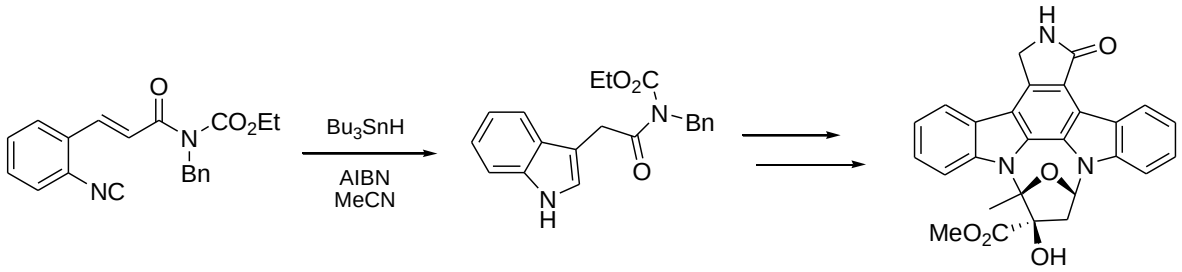


**Schéma I.13 : Addition d'un radical sur un isonitrile**

Si une liaison multiple est présente dans le radical imidoyle obtenu de la sorte, une cyclisation radicalaire intramoléculaire peut alors avoir lieu. Ainsi, l'affinité des isonitriles pour les radicaux a pu être exploitée pour la formation d'hétérocycles, comme l'ont fait Saegusa[16], Bachi[17], et Curran[18]. Nous pouvons également citer une synthèse d'indole mise au point par Kobayashi et Fukayama[19], dont ils ont tiré parti pour la préparation de divers produits naturels (schéma I.13).




*Inhibiteur de kinase (+)-K252a*

**Schéma I.14 : Synthèse d'indole radicalaire à partir d'un isonitrile**

ii) Acidité du proton en α

Le proton en α de la fonction isonitrile est relativement acide, du fait de l'effet inductif attracteur de cette dernière. Lorsque cette acidité est renforcée

[16] Saegusa, T.; Kobayashi, S.; Ito, Y.; Yasuda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4182.
[17] Bachi, M. D.; Balanov, A.; Bar-Ner, N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7752-7758.
[18] Curran, D. P.; Liu, H.; Josien, H.; Ko, S. B.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11385-11404.
[19] Kobayashi, Y.; Fukuyama, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 1043-1055.

par la présence d'un groupement attracteur en *ipso*, tel qu'un ester, un nitrile, un sulfonyle, ou un phosphonate, l'emploi d'une base faible peut suffire à la déprotonation de l'isonitrile. Il est alors susceptible d'attaquer une liaison multiple électrophile, formant ainsi une espèce intermédiaire anionique, qui peut cycliser sur le carbone de l'isonitrile. Cette méthodologie a été appliquée par Van Leusen[20] et Schöllkopf[21] à la synthèse de divers hétérocycles. En effet, en faisant varier la nature de l'électrophile utilisé, des imidazoles[19b], imidazolines[20f], oxazoles[20d], oxazolines[19c], thiazoles[20e], thiazolines, pyrroles[19a] ont pu être obtenus de cette manière (schéma I.15).

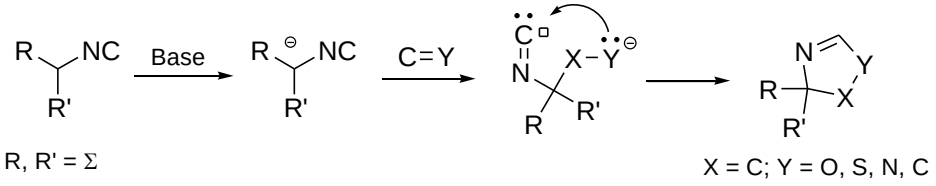



**Schéma I.15 : Synthèse d'hétérocycles exploitant l'acidité du H en α d'un isonitrile**

Ces travaux initiaux ont largement inspiré d'autres groupes de recherche. Orru, notamment, a développé une synthèse *one-pot* à 3 composants de 2-imidazolines[22] (schéma I.16). Le mécanisme proposé suppose qu'une imine, formée *in situ* à partir d'un aldéhyde et d'une amine, subit l'attaque de type aldolisation d'un isonitrile α-acide, dont résulte un adduit qui cyclise ensuite pour fournir l'hétérocycle attendu. C'est l'amine, présente à l'état de trace dans le milieu réactionnel, qui ferait office de catalyseur basique pour promouvoir l'addition de l'isonitrile sur l'imine.

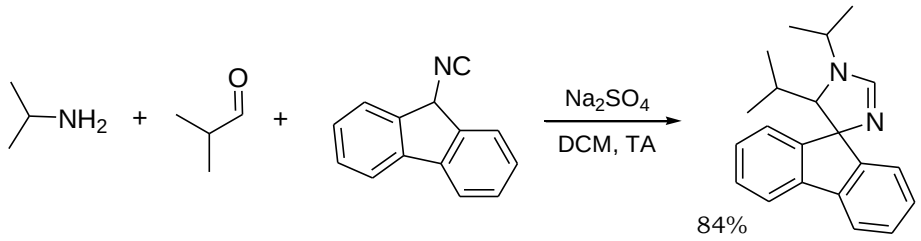



**Schéma I.16 : Synthèse *one-pot* à 3 composants de 2-imidazolines**

Les premiers exemples décrits étaient restreints à l'emploi du 2-phénylisocyanoacétate ou du 9-isocyanofluorène, qui comportent tout deux un hydrogène relativement acide en α. La portée de cette méthode a cependant pu être étendue à d'autres isonitriles moins réactifs, comme le *p*-

[20] a) Van Leusen, A. M.; Siderrius, H.; Hoogenboom, B. E.; Van Leusen, D. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 5337-5340. b) Van Leusen, A. M.; Wieldeman, J.; Oldenziel, O. H. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1153-1159. c) Van Leusen, A. M. *Synthesis* **1991**, 531-532.
[21] a) Hoppe, D.; Schöllkopf, U. *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, *763*, 1-16. b) Hoppe, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 789-804. c) Schöllkopf, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, *16*, 339-348. d) Schröder, R.; Schöllkopf, U.; Blume, E.; Hoppe, I. *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 533-546. e) U. Schöllkopf, P.H. Porsch, E. Blume, *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 7122. f) Meyer, R.; Schöllkopf, U.; Böhme, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 1183-1193.
[22] Bon, R. S.; Hong, C.; Bouma, M. J.; Schmitz, R. F.; de Kanter, F. J. J.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Orru, R. V. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3759-3762.

nitrobenzylisonitrile, moyennant le recours à un catalyseur à l'argent(I) (2% AgOAc)[23].

iii) α-addition d'espèces ioniques

Comme nous l'avons d'ores et déjà précisé, les isonitriles ont la particularité de pouvoir réagir aussi bien avec un électrophile qu'un nucléophile par le même atome, ce qui est relativement rare. En effet, en général, les sites électrophile(s) et nucléophile(s) que comporte une fonction organique donnée sont distincts. La fonction nitrile, par exemple, est attaquée par les nucléophiles sur l'atome de carbone, mais sur l'atome d'azote par les électrophiles (schéma I.17).

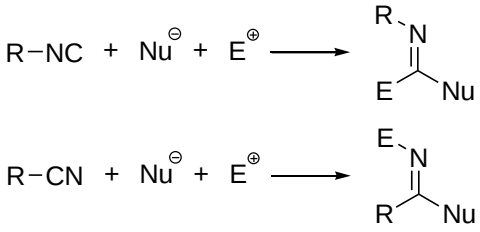



**Schéma I.17 : Réactivités comparées des isonitriles et des nitriles**

Plusieurs types de composés sont susceptibles de procéder à une α-addition sur un isonitrile. Les acides notamment, à condition qu'ils soient suffisament forts, peuvent réagir de la sorte. Sont donc concernés les acides halohydriques, carboxyliques[24], mais pas les alcools.

Nous pouvons également citer l'α-addition d'espèces organométalliques[25], dont résulte des dérivés organométalliques de type imidoyle qui peuvent ensuite être couplés avec un électrophile puis hydrolysés (schéma I.18).

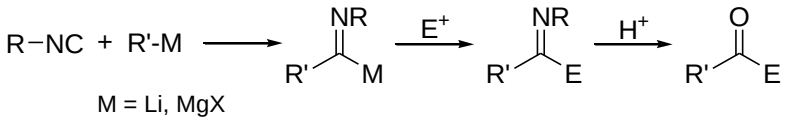



**Schéma I.18 : α-addition d'organométalliques**

La réaction avec les chlorures d'acide a été décrite par Nef[26] dès 1894, et conduit, après hydrolyse, à la formation d'un α-cétoamide *via* un chlorure d'imidoyle (schéma I.19).

[23] Bon, R. S.; van Vliet, B.; Sprenkels, N. E.; Schmitz, R. F.; de Kanter, F. J. J.; Stevens, C. V.; Swart, M.; Bickelhaupt, M.; Groen, M. B.; Orru, R. V. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3542-3553.
[24] Nef, J. U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1892**, *210*, 269.
[25] Periasamy, M. P.; Walborsky, H. M. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 611-618.
[26] Nef, J. U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *280*, 261.

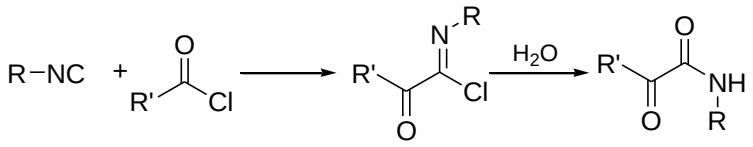


**Schéma I.19 : Réaction de Nef**

Pour finir, les cycloadditions constituent une autre famille de réactions que l'on peut ranger dans les α-additions auxquelles sont susceptibles de participer les isonitriles. En effet, les isonitriles se sont avérés être de bons partenaires pour des réactions de cycloadditions [4+1] formelles, qui ont trouvé de nombreuses applications en synthèse hétérocyclique[27]. Ainsi, des préparations de 5-aminoisoxazoles et 5-aminopyrazoles par des réactions de cycloadditions d'isonitriles avec des nitrosoalcènes ou azoalcènes ont été développées au laboratoire[28] (schéma I.20).

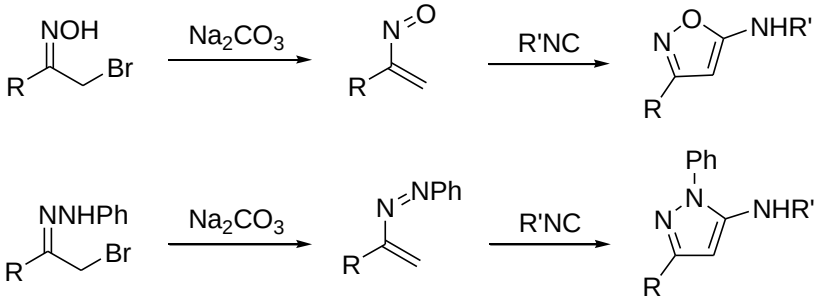


**Schéma I.20 : Synthèses d'héétrocycles par cycloaddition [4+1] avec des isonitriles**

Les α-additions précédemment décrites, qui font appel à l'ambivalence du carbone terminal de l'isonitrile, ont été largement exploitées dans le cadre des réactions multicomposant[29]. Elles interviennent notamment dans les réactions de Passerini et de Ugi, qui font l'objet du prochain paragraphe.

## I.3) Réaction de Ugi (U-4CR)

### 1°) La réaction de Passerini (P-3CR)

La première MCR tirant parti de la réactivité unique des isonitriles a été découverte en 1921 par Passerini. Elle consiste en l'addition d'un isonitrile sur un aldéhyde, ou de manière plus générale un composé carbonylé, activé par un acide carboxylique[30] (schéma I.21). En ce qui

[27] a) Rigby, J. H.; Qabar, M.; Ahmed, G.; Hughes, R. C. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10219-10228. b) Oshita, M.; Yamashita, K.; Tobisu, M.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 761-766.
[28] Atlan, V.; El Kaïm, L.; Buron, C. *Synlett* **2000**, 489-491.
[29] *Revues*: a) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17-89. b) Hulme, C.; Gore, V. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51-80. c) Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133-1144. d) Bienaymé, H.; Hulme, C.; Oddon, G.; Schmitt, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321-3329. e) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210.
[30] a) Passerini, M.; Simone, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126-129. b) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 181-189. c) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1922**, *52*, 432-435. d) *Revue*: Banfi, L.; Riva, R. *Org. React.* **2005**, *65*, 1-140.

concerne les conditions expérimentales, ce couplage s'effectue à forte concentration (1 M) et à température ambiante. Il est par ailleurs favorisé par l'utilisation de solvants non polaires, tels que le toluène.

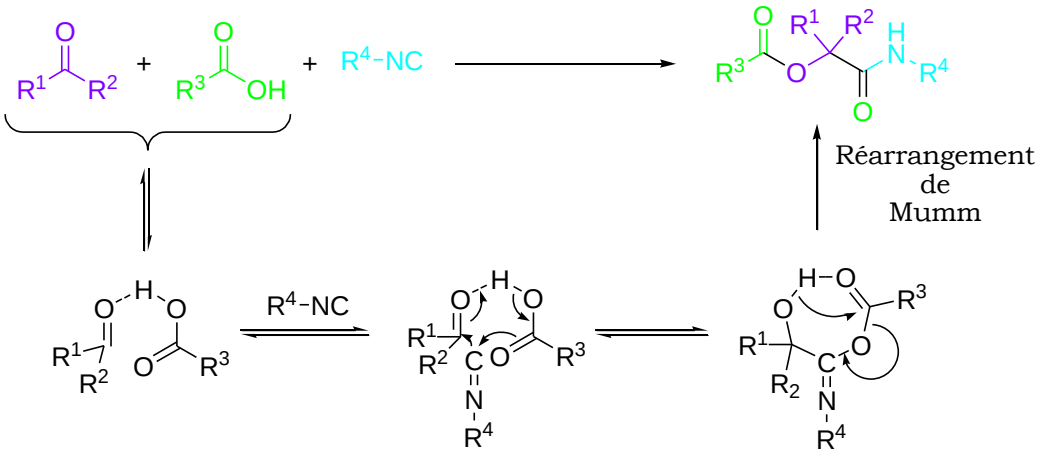



**Schéma I.21 : La réaction de Passerini**

Le mécanisme généralement accepté, qui a été proposé par Ugi, exclue l'intervention d'intermédiaires ioniques. En effet, l'hypothèse de la formation d'un ion nitrilium après protonation du carbonyle, qui réagirait ensuite avec l'ion carboxylate, n'est pas recevable dans un solvant peu polaire. Il est autrement plus probable qu'un adduit se forme entre l'acide carboxylique et le composé carbonylé par le biais de liaisons hydrogène, et qu'il donne lieu à une réaction d'α-insertion sur l'isonitrile *via* un état de transition cyclique. Au cours de cette addition, c'est le carbone du groupement carbonyle qui joue le rôle de l'électrophile, et l'oxygène de l'acide carboxylique qui remplit celui du nucléophile.

L'ensemble des équilibres est déplacé dans le sens du produit, de type α-acyloxycarboxamide, grâce à la dernière étape irréversible. Il s'agit d'un réarrangement, dit de Mumm[31], qui consiste en un transfert intramoléculaire du groupement acyle. Il permet de convertir un imidoyle en amide, ce qui est très favorable d'un point de vue thermodynamique.

La réaction de Passerini resta largement sous-exploitée jusqu'au développement des premières synthèses efficaces d'isonitriles par déshydratation de *N*-formylamides en 1958, qui rendirent alors possible l'essor de la chimie de ces composés. A la même époque, Ugi décrivit la plus importante variante de la réaction de Passerini, à laquelle nous allons à présent nous intéresser.

## 2°) La réaction de Ugi : description

En 1959, Ugi développa un couplage à 4 composants (U-4CR, Ugi-4-Component Reaction) qui permet d'accéder en une seule étape à des α-

[31] Mumm, O. *Ber. Dstch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 886-893.

amidocarboxamides, simplement en rajoutant une amine dans la réaction précédente[32]. Cette dernière se condense avec l'aldéhyde pour conduire à une imine, qui est alors protonée en iminium, espèce plus électrophile sur laquelle va s'additionner l'isonitrile. C'est dans cette attaque préférentielle de l'isonitrile sur l'imine activée par l'acide carboxylique plutôt que sur l'aldéhyde que réside la spécificité de la réaction de Ugi. Le nitrilium qui en résulte est ensuite piégé par le carboxylate nucléophile, pour aboutir à la formation d'un imidate qui subit finalement un réarrangement de Mumm. Comme précédemment, c'est cette dernière étape qui déplace l'ensemble des équilibres conduisant à la formation du produit et assure l'irréversibilité de la transformation, et donc son efficacité (schéma I.22).

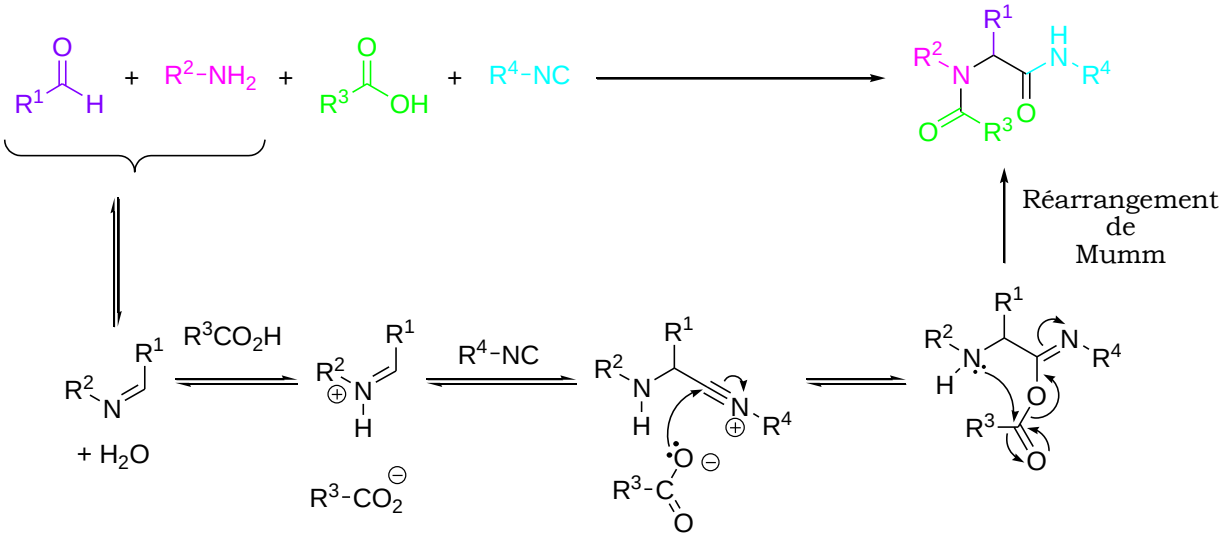



**Schéma I.22 : La réaction de Ugi**

Ce mécanisme, qui a été proposé par Ugi lui-même, implique, contrairement à la réaction de Passerini, des espèces intermédiaires ioniques. Cette hypothèse trouve sa justification dans le constat expérimental que les solvants polaires permettent de favoriser la réaction. En outre, les solvants protiques tels que le méthanol, l'éthanol, et le trifluoroéthanol accélèrent le couplage et sont donc couramment employés. Il est à noter que l'utilisation de solvants aprotiques polaires comme le DMF, l'acétonitrile, le DCM et le DMSO est néanmoins possible. Mise à part la nature du solvant, les conditions habituelles pour réaliser le couplage sont identiques à celles de la réaction de Passerini. La réaction se déroule donc à forte concentration, et à température ambiante.

## 3°) Variations autour de la réaction de Ugi

La réaction de Ugi constitue une voie d'accès extrêmement rapide et efficace à des α-amidocarboxamides, et trouve donc tout naturellement de nombreuses applications en synthèse peptidique. D'importants efforts de recherche ont toutefois porté ces dernières années sur la mise au point de

[32] a) Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386-388. b) Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267-268.

variantes de cette réaction, afin d'étendre la diversité des structures pouvant être générées, et, ainsi, le champ d'application de ce couplage.

Dans cette optique, plusieurs stratégies ont été envisagées. Tout d'abord, des composés cycliques peuvent être formés directement en utilisant des réactifs bifonctionnels, c'est-à-dire portant deux des fonctionnalités nécessaires à la réaction. Les structures les plus diverses peuvent par ailleurs être obtenues par une transformation du produit de la réaction (ou post-condensation). Enfin, une troisième approche consiste à changer la nature de l'un des réactifs, ce qui peut, le cas échéant, entraîner une modification du mécanisme réactionnel.

C'est sur ce dernier type de variantes que nous allons nous focaliser dans la suite de cette partie.

De nombreux isonitriles différents ont pu être utilisés avec succès dans le cadre de la réaction de Ugi. En ce qui concerne le choix du dérivé carbonylé, il existe une certaine liberté, puisque l'on peut engager dans le couplage aussi bien des aldéhydes aliphatiques, aromatiques, ou α,β-insaturés, que des cétones. Précisons cependant que les cétones requièrent des temps de réaction plus longs.

C'est toutefois sur l'amine, et surtout sur le composé acide, que les plus importantes variations ont été effectuées:

▪ *Variations autour de l'amine* :

Le transfert d'acyle qui correspond au réarrangement de Mumm ne peut avoir lieu sur l'atome d'azote de l'amine que s'il s'agit d'une amine primaire. Pour autant, il est possible de coupler une amine secondaire, puisque l'adduit comporte un autre atome d'azote susceptible de capter le groupement acyle, à savoir celui de l'isonitrile[33] (schéma I.23).

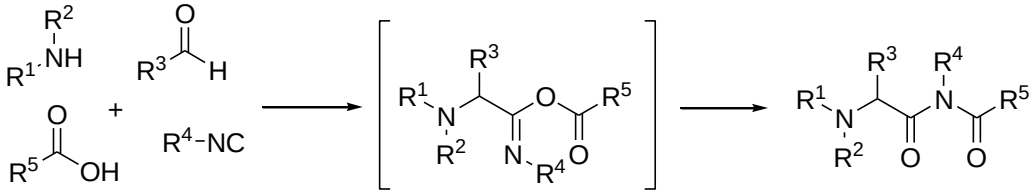


**Schéma I.23 : Couplage de Ugi des amines secondaires**

De son côté, Tron[34] a proposé de remplacer l'amine primaire usuelle par deux amines secondaires, introduites sous la forme d'une diamine. L'un des atomes d'azote attaque le groupement carbonyle comme dans le U-4CR classique pour former un iminium, qui réagit ensuite avec l'isonitrile et le carboxylate. L'intermédiaire ainsi formé subit alors une transacylation intramoléculaire, qui consiste en la migration du groupement acyle sur le second atome d'azote de la diamine (schéma I.24).

[33] Ugi, I.; Steinbrücker, C. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2802-2814.
[34] Giovenzana, G. B. ; Tron, G. C. ; Di Paola, S. ; Menegotto, I. G. ; Pirali, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *118*, 1117-1120.

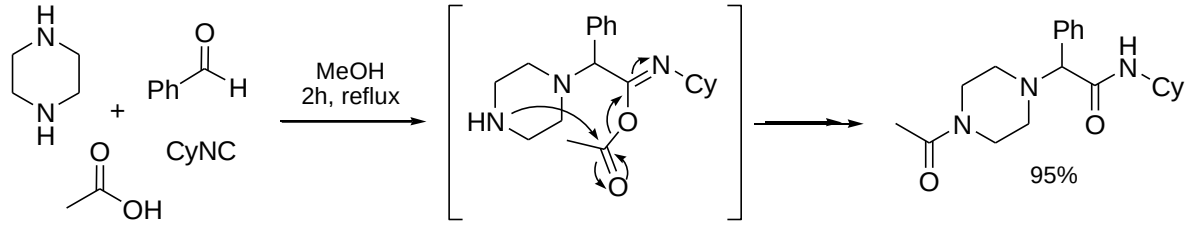



**Schéma I.24 : Couplage de Ugi de diamines**

Divers équivalents d'amine se sont avérés être des partenaires efficaces pour la réaction de Ugi. Les hydrazines et hydrazides[35] d'une part, les hydroxylamines et oximes[36] d'autre part, fournissent le produit de couplage attendu. Pour finir, l'amine a également été remplacée avec succès par des urées[37] (schéma I.25).

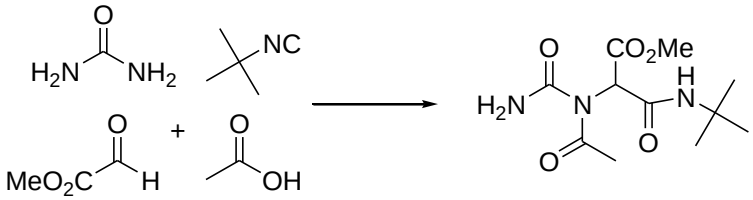


**Schéma I.25 : Couplage de Ugi d'urées**

▪ *Variations autour de l'acide* :

Depuis la découverte de la réaction de Ugi en 1959, différentes recherches plus ou moins fructueuses ont été menées en vue de substituer l'acide carboxylique[38]. Ugi a lui-même publié les travaux majeurs en ce sens[39].

Ainsi, les acides thiocarboxyliques, ou dithiocarboxyliques, réagissent exactement de la même manière que leurs analoques oxygénés pour donner les thioamides correspondants. L'étape finale est également un réarrangement irréversible de type Mumm, qui consiste dans ce cas en la migration du groupement acyle de l'atome de soufre vers l'atome d'azote (schéma I.26). En 2000, Dömling a décrit une synthèse de thiazoles[40] par une réaction de post-condensation réalisée sur un thioamide résultant d'un couplage de Ugi.

[35] a) Ugi, I.; Bodesheim, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *666*, 61-64. b) Zinner, G.; Kliegel, W. *Arch. Pharm.* **1966**, *299*, 746-756. c) Zinner, G.; Bock, W. *Arch. Pharm.* **1973**, *306*, 94-96.
[36] Hoffmann, P.; Gokel, G.; Marquarding, D.; Ugi, I. in *Isonitrile Chemistry*, Academic Press, New York, **1971**, 9.
[37] Zychlinski, S.; Ugi, I. *Heterocycles* **1998,** *49***,** 29-32.
[38] *Revue*: El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Tetdrahedron*, **2009**, *65*, 2153-2171.
[39] Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1962**, *1*, 8-21.
[40] Heck, S.; Dömling, A. *Synlett* **2000**, *3*, 424-426.

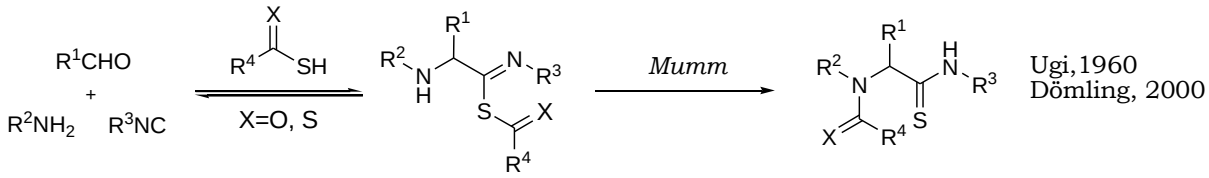



**Schéma I.26 : Synthèse de dérivés de thioamides à partir d'acides thiocarboxyliques ou dithiocarboxyliques**

Des sels d'acides minéraux en solution dans l'eau peuvent aussi catalyser le couplage U-4CR entre une amine, un composé carbonylé et un isonitrile[41]. Lors de ces réactions, l'irréversibilité du processus global est assurée par la tautomérie imidate-amide finale (schéma I.27).

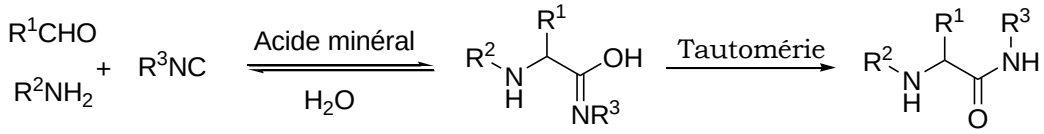



**Schéma I.27 : Utilisation d'un acide minéral dans le U-4CR**

L'oxygène de l'eau peut également être remplacée par un atome de soufre ou de sélénium, ce qui a pour effet de diminuer le pKa des acides correspondants. Ainsi, le réaction de Ugi réalisée avec le thiosulfate ou le sélénure d'hydrogène aboutit à la formation d'α-aminothioamides et d'α-aminosélénoamides[32] (schéma I.28).

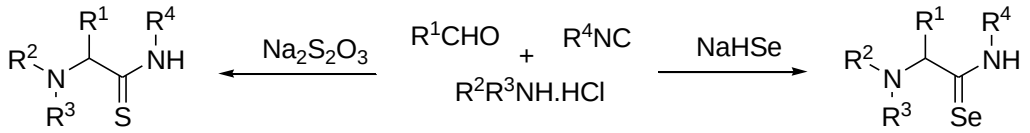



**Schéma I.28 : Formation d'α-aminothioamides et d'α-aminosélénoamides**

L'acide carbonique est aussi un substitut envisageable aux acides carboxyliques du couplage de Ugi originel. En effet, des monoesters de ce dernier peuvent être obtenus à partir d'un alcool sous pression de $CO_2$. Ainsi, si une amine, un isonitrile et un acide carboxylique sont placés en solution dans un alcool sous atmosphère de $CO_2$, le dérivé d'acide carbonique est formé *in situ*, et c'est alors un couplage de Ugi à 5 composants qui a lieu[42] (schéma I.29).

[41] a) Mcfarland, J. W. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2179-2181. b) Opitz, G.; Merz, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *652*, 163-175. c) Kreutzkamp, N.; Lämmerhirt, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 372-373. d) Weber, L. *Drug Disc. Today* **1998**, *3*, 379-385.
[42] a) Haslinger, E. *Monatsh. Chem.* **1978**, *109*, 747. b) Grob, H.; Gloede, J.; Keitel, I.; Kunath, D. *J. Prakt. Chem.* **1968**, *37*, 192.

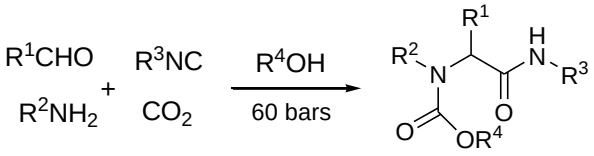


**Schéma I.29 : Couplage de Ugi à 5 composants sous pression de $CO_2$**

Les acides cyaniques ou thiocyaniques sont un autre type de partenaires potentiels dans le couplage de Ugi. Ils conduisent respectivement à la formation d'hydantoïnes ou thiohydantoïnes par un déplacement de l'ensemble des équilibres à l'aide d'une réaction finale irréversible de cyclisation[35] (schéma I.30).

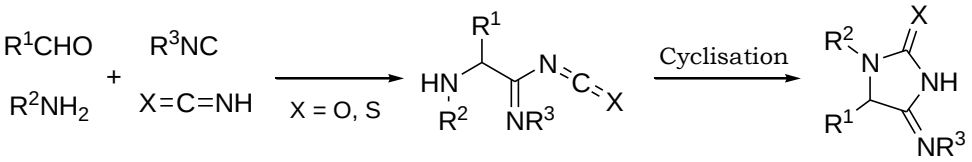


**Schéma I.30 : Synthèse d'hydantoïnes ou de thiohydantoïnes**

Nous terminerons cet inventaire non exhaustif des composés susceptibles de jouer le rôle de l'acide dans le U-4CR par le cas de l'acide hydrazoïque, particulièrement intéressant en cela que sa réaction avec une amine primaire ou secondaire, un composé carbonylé et un isonitrile conduit à la formation de tétrazoles[43]. La nature de l'étape finale est encore une fois différente, puisqu'il s'agit ici d'une électrocyclisation (schéma I.31).

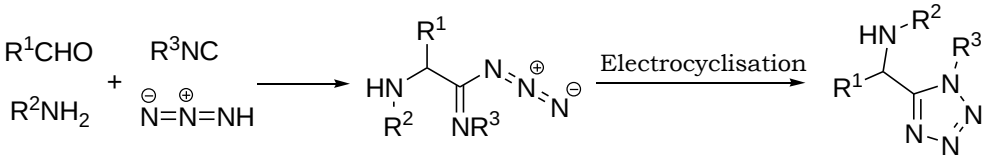


**Schéma I.31 : Synthèse de tétrazoles**

## I.4) Couplage de Ugi-Smiles

Comme nous l'avons vu, de nombreuses variantes de la réaction de Ugi ont été mises au point, élargissant ainsi la portée synthétique de ce couplage.

Depuis les travaux menés par Ugi lui-même au début des années 60, la variation du composé acide a toujours représenté un véritable challenge pour les différents groupes qui ont étudié le U-4CR. Cela s'explique par le fait que le candidat au remplacement de l'acide carboxylique doit satisfaire plusieurs exigences. En premier lieu, le composé doit être suffisamment acide pour activer l'imine vis-à-vis de l'addition nucléophile de l'isonitrile. De surcroît, il faut que son contre-anion soit d'une part assez nucléophile pour

[43] a) Opitz, G.; Griesinger, A.; Schubert, H. W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *665*, 91-101. b) Neidleim, R.; *Arch. Pharm.***1965**, *298*, 491-497.

attaquer le nitrilium, et d'autre part, puisse *in fine* induire un réarrangement irréversible de façon à assurer l'efficacité du processus global. La définition de ces critères a permis le développement au sein de notre laboratoire de recherche d'un nouveau couplage de type Ugi[44], que nous allons à présent décrire.

## 1°) Présentation

Les alcools ne sont pas suffisamment acides pour activer le couplage entre un isonitrile et une imine. Les phénols, en revanche, sont plus acides, et la valeur de leur pKa peut en outre être ajustée par la présence de substituants adéquats sur le noyau aromatique. Ainsi, un phénol comportant un groupement fortement électro-attracteur tel qu'un nitro s'est imposé comme le candidat acide idéal pour rendre possible un couplage de type Ugi : l' *o*-nitrophénol réagit en effet avec le cyclohexylisonitrile, la *p*-chlorobenzylamine, et le propionaldéhyde pour former le *N*-arylaminoamide attendu dans des conditions relativement douces (MeOH, 40°C), et avec un rendement de 74% (schéma I.32).

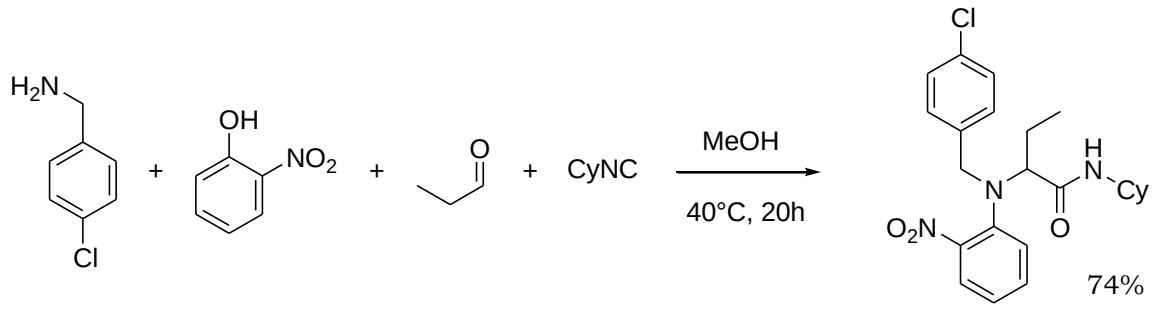



**Schéma I.32 : Variante de la réaction de Ugi avec un phénol**

Pour ce qui est du mécanisme, il apparaît que le phénol substitué par un groupement électroattracteur est suffisamment acide (pKa compris entre 7 et 9) pour protoner l'imine qui réagit ensuite avec l'isonitrile. Le nitrilium ainsi formé est alors attaqué par le phénolate, ce qui est tout à fait équivalent à ce qui a lieu dans la réaction de Ugi classique, à ceci près que le carboxylate est donc remplacé par le phénolate. Là où le mécanisme diverge, c'est dans le réarrangement final : c'est, en effet, un réarrangement de Smiles qui conduit à la formation du produit final, favorisée d'un point de vue thermodynamique (schéma I.33).

[44] El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7961-7964.

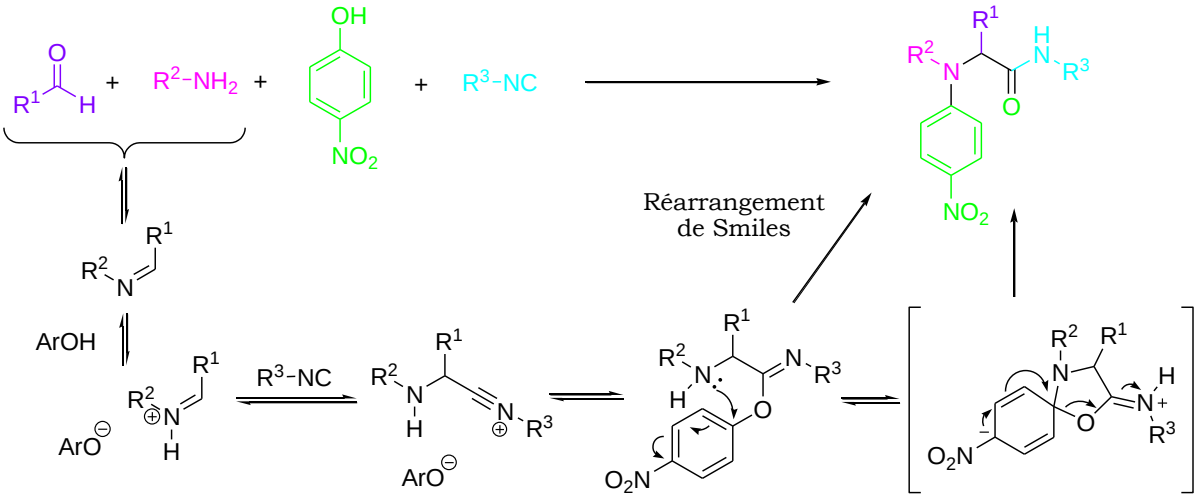



**Schéma I.33 : Mécanisme d'un couplage Ugi-Smiles avec un phénol**

## 2°) Le réarrangement de Smiles[45]

Il s'agit d'une substitution nucléophile aromatique intramoléculaire réversible, qui correspond formellement au transfert du groupe aryle d'un atome X porté par le cycle vers un autre atome Y. Ce réarrangement se fait *via* un intermédiaire *spiro*, qui consiste habituellement en un bicycle [6,6] ou [6,5] (schéma I.34).

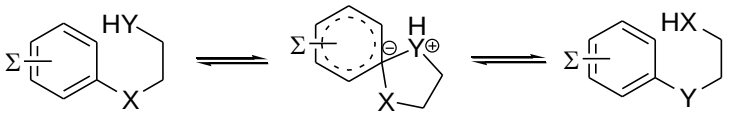


**Schéma I.34 : Le réarrangement de Smiles**

Les composés susceptibles de subir un réarrangement de Smiles sont ceux qui comportent un bon nucléophile (Y), un bon groupe partant (X), et dont le noyau aromatique est activé par un groupement électroattracteur à même de stabiliser l'intermédiaire spiro anionique. La réaction se fait en général à une température relativement élevée, et en présence d'une base forte.

Divers nucléophiles (amines, amides, alcools, phénols..) et nucléofuges (alcoolates, sulfures, sulfoxydes, sulfones..) peuvent convenir. Quant au groupement électroattracteur, il s'agit le plus souvent d'un nitro, qui se doit par ailleurs de se trouver en position *ortho* ou *para*. Toutefois, des exemples d'activation par un halogène[46], un groupement carbonylé[47], ou par complexation[48] ont été décrits.

[45] *Revues*: a) Bunnet, J. F.; Zahler, R. E. *Chem. Rev.* **1951**, *49* , 273-308. b) Truce, W. E.; Kreider, E. M.; Brand, W. W. *Org. React.* **1970**, *18*, 99-215.
[46] Green, G. R.; Mann, I. S.; Mullane, M. V. *Tetrahdron* **1998**, *54*, 9875-9894.
[47] Gilman, N. W.; Levitan, P.; Sternbach, L. H. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 373-377.
[48] Davies, S. G.; Hume, W. E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2673-2674.

Si le réarrangement de Smiles est potentiellement un équilibre, il est néanmoins possible de déplacer l'ensemble du processus dans le sens du produit désiré. L'irréversibilité de la transformation peut provenir soit de la différence de nucléophilie entre X et Y, soit d'une transformation ultérieure, soit d'une décompression stérique ou de tout autre facteur favorisant le produit par rapport au réactif.

Les travaux initiaux réalisés par Smiles dans les années 30 font appel à un oxygène ou un azote comme nucléophile et une sulfone comme groupe partant, le noyau aromatique étant activé par un groupement nitro. Ainsi, dans une solution aqueuse de soude à 50°C, la conversion de la 2-hydroxy-5-méthyl-2'-nitrodiphénylsulfone en l'éther diarylique correspondant est totale (schéma I.35).

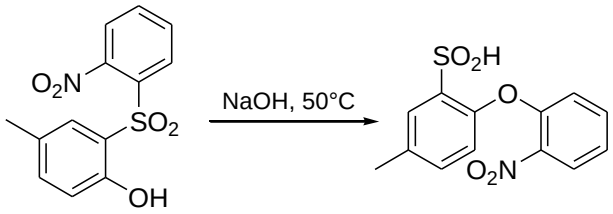



**Schéma I.35 : Réarrangement de Smiles entre une sulfone et un éther**

Le réarrangement de Smiles est ici complètement déplacé dans le sens direct pour deux raisons : d'une part, le noyau aromatique de la sulfone de départ est plus activé que le produit obtenu vis-à-vis de la substitution nucléophile aromatique en cela qu'il est plus déficient en électrons, et d'autre part, l'acide sulfinique est un moins bon nucléophile que le phénol.

Dans l'exemple ci-après, l'irréversibilité du processus est assurée par une cyclisation intramoléculaire, qui consiste en la substitution nucléophile aromatique d'un atome de fluor par un alcool en milieu basique[49] (schéma I.36).

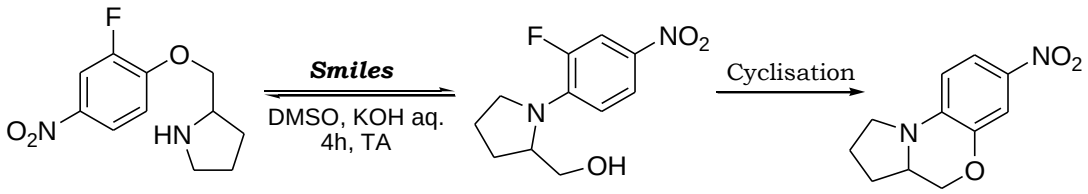



**Schéma I.36 : Réarrangement de Smiles entre une amine et un éther**

La variante du réarrangement de Smiles développée par Truce[50] se distingue des autres exemples dans la mesure où elle correspond à une création de liaison C-C. En effet, contrairement à la plupart des exemples qui utilisent un hétéroatome comme nucléophile, c'est ici un carbanion

[49] Buchstaller, H. P.; Anlauf, U. *Synthesis* **2005**, *4*, 639-643.
[50] a) Truce, W. E.; Ray, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 481-487. b) Truce, W. E.; Hampton, D. C. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2276-2279.

benzylique généré par le *n*-butyllithium qui attaque le noyau aromatique sur le carbone portant le nucléofuge, un groupement sulfone (schéma I.37).

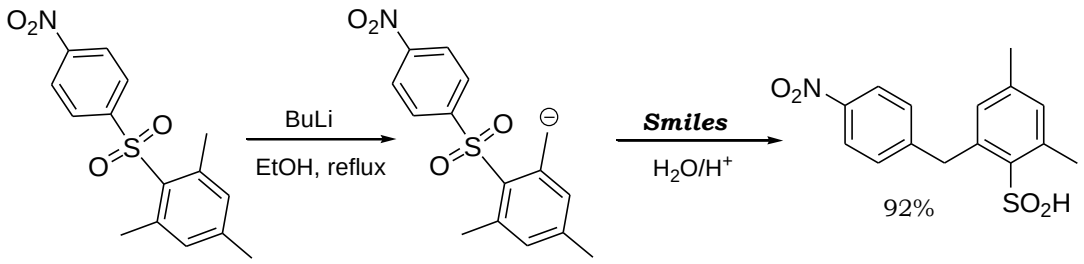



**Schéma I.37 : Réarrangement de Truce-Smiles**

## 3°) Variations autour du couplage de Ugi-Smiles

Le premier exemple d'adduit de type Ugi-Smiles a été obtenu au bout de 20 h de réaction dans le méthanol à 40°C. Ceci étant, l'utilisation du toluène comme solvant permet d'obtenir des résultats tout à fait comparables. Pour ce qui est de la température et de la durée de réaction, il peut s'avérer nécessaire de les augmenter, selon les réactifs employés.

Le couplage de Ugi-Smiles a une portée tout à fait générale. Il présente de fait une certaine souplesse relativement à la nature des réactifs.

Ainsi, des isonitriles variés ont pu être couplés, sans que l'on observe de restrictions. Fait notable, le fort encombrement que présente le *t*-butylisonitrile n'est pas un obstacle au bon déroulement du couplage.

Pour ce qui est du composé carbonylé, les aldéhydes aliphatiques donnent de très bons rendements, les aldéhydes aromatiques également, mais ils nécessitent toutefois une température plus élevée (60°C). Les cétones quant à elles peuvent être couplées avec succès, mais elles requièrent non seulement une température plus élevée, mais aussi un temps de réaction plus long (3 à 5 jours).

Les amines primaires, qu'elles soient aliphatiques ou benzyliques, fournissent de bons résultats. Nous pouvons d'ores et déjà préciser que l'ammoniac constitue un cas à part, auquel nous nous intéresserons dans le chapitre II. En revanche, les amines secondaires ainsi que les amines aromatiques ne participent pas au couplage de Ugi-Smiles, vraisemblablement parce qu'elles ne permettent pas au réarrangement final de Smiles d'avoir lieu.

Enfin, le partenaire phénolique a fait l'objet d'une étude particulièrement approfondie.

Les premiers exemples ont été réalisés avec l'*o*-nitrophénol, et l'on peut envisager aussi bien des substituants donneurs qu'attracteurs sur la position *para* de ce dernier, sans que cela ne perturbe le résultat du couplage.

Par ailleurs, le *p*-nitrophénol s'est avéré être également un bon partenaire pour la réaction. Les résultats relatifs à la substitution de ce dernier sont toutefois un peu plus complexes que ceux que nous venons de présenter pour son isomère de position. En effet, lorsqu'un substituant alkyle se trouve en *ortho* de l'hydroxyle, aucun produit de couplage n'a pu être isolé, ce qui indique que l'encombrement stérique influe sur la bonne marche de la réaction. Néanmoins, si le substituant contient un hétéroatome, alors la réaction devient efficace. L'hypothèse qui a été émise aux vues de ces résultats est que la création de liaisons hydrogènes entre ledit hétéroatome et l'amine de l'intermédiaire imidoyle stabilise les intermédiaires et états de transition impliqués dans le réarrangement de Smiles et facilite par conséquent ce dernier (schéma I.38).

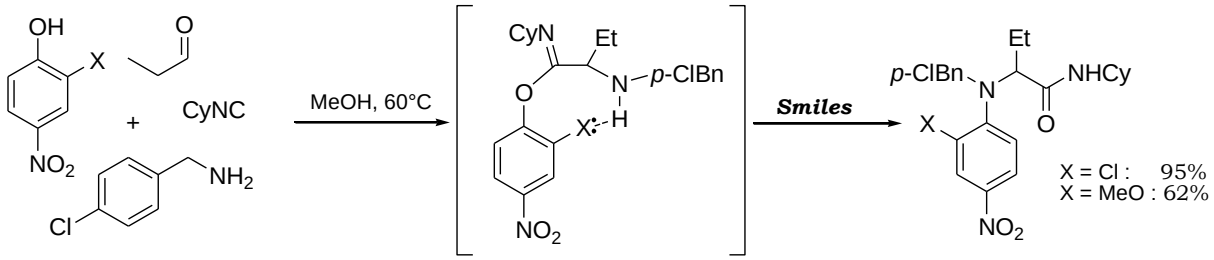



**Schéma I.38 : Effet d'un hétéroatome en *ortho* sur le réarrangement de Smiles**

Concernant le groupement porté par le phénol, d'autres substituants moins électroattracteurs que le nitro ont été testés. Il est apparu que les groupements cyano et phosphonate n'activent pas suffisamment le noyau aromatique, puisque aucune réaction n'a été observée avec des phénols substitués par ces derniers. Pour ce qui est des esters, la position de substitution s'est avérée revêtir une importance déterminante. En effet, aucun adduit de Ugi-Smiles n'a pu être obtenu à partir d'esters de l'acide *p*-hydroxybenzoïque, tandis que le salicylate de méthyle a pu être engagé dans le couplage avec succès. Ces résultats sont d'autant plus surprenants, qu'ils ne sont pas cohérents avec les valeurs des pKa. Les *o*-méthyl esters sont en effet moins acides que leurs isomères *para* (pKa de 9.8 contre 8.5), et nous aurions pu par conséquent nous attendre à ce qu'ils soient moins réactifs. Cela donne à penser que la réactivité de ces systèmes est beaucoup plus complexe qu'elle ne peut le sembler de prime abord.

Les hétérocycles constituent une autre famille de phénols susceptibles de donner lieu à un couplage de Ugi-Smiles, et nous allons à présent nous focaliser sur ces composés.

## 4°) Couplage de Ugi-Smiles et phénols hétérocycliques

Le partenaire phénolique utilisé pour le couplage doit être en mesure de subir un réarrangement de Smiles, ce qui est le cas de certains composés hétérocycliques, comme en atteste la littérature. Ainsi, des composés tels

que les 2-hydroxypyridines ou hydroxypyrimidines sont des réactifs potentiels pour le couplage de Ugi-Smiles (schéma I.39).

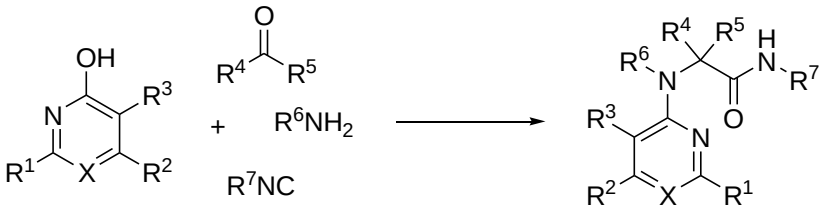


**Schéma I.39 : Couplage Ugi-Smiles des phénols hétérocycliques**

i) Réarrangement de Smiles des hétérocycles

Comme cela a déjà été précisé, un candidat au réarrangement de Smiles doit vérifier certains critères, parmi lesquels l'activation du noyau aromatique par un groupement électroattracteur.

Or, les cycles à 6 chaînons comportant un atome d'azote intracyclique, comme les pyridines, sont généralement pauvres en électrons. De fait, la densité électronique du système π est déplacée vers l'azote plus électronégatif, ce qui rend ainsi les atomes de carbone plus électrophiles, et donc susceptibles de subir un réarrangement de Smiles. Ainsi, Ma et Zhang ont décrit un réarrangement de Smiles de type S-N sur une pyridine en milieu basique, qui aboutit à la formation d'un hétérobicycle[51]. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le DBU, et en ayant recours à une irradiation aux micro-ondes. L'irréversibilité de la transformation est dans cet exemple assurée par l'étape de cyclisation finale (schéma I.40).

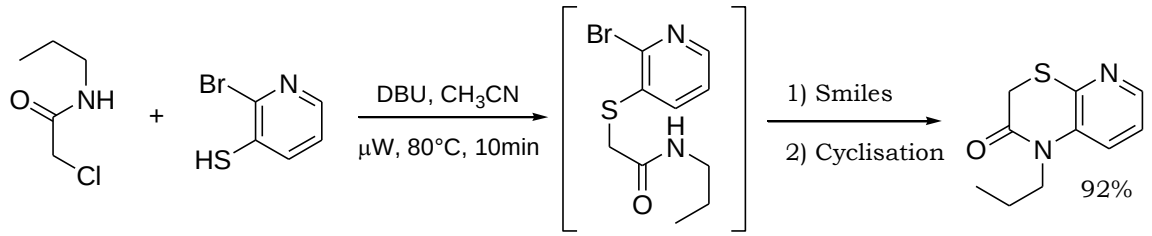



**Schéma I.40 : Réarrangement de Smiles sur une pyridine**

Si le nombre d'atomes d'azote augmente, comme c'est le cas pour les pyrimidines, le système montre alors une meilleure réactivité vis-à-vis des nucléophiles. L'activation du noyau par les atomes d'azote est si efficace, que des groupements donneurs peuvent être présents sur ce dernier sans que cela n'empêche la substitution nucléophile de se faire. C'est notamment le cas dans le réarrangement de 2-pyrimidinyloxy-*N*-arylbenzylamines mis au point par Guo et Lu[52] (schéma I.41).

[51] Ma, C.; Zhang, Q.; Ding, K.; Xin, L.; Zhang, D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7476-7479.
[52] Wang, H. Y.; Liao, Y. X.; Guo, Y. L.; Tang, Q. H.; Lu, L. *Synlett* **2005**, *8*, 1239-1242.

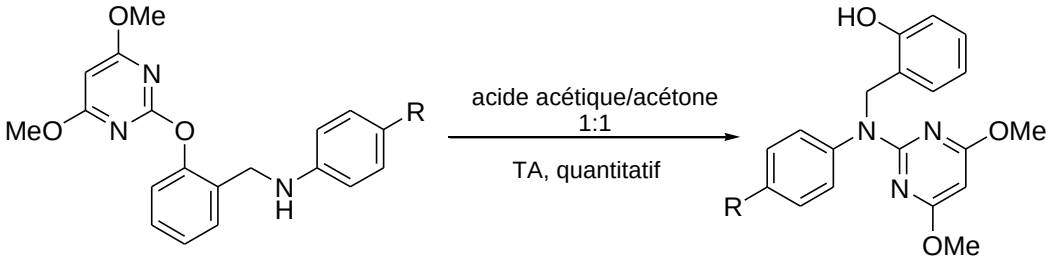



**Schéma I.41 : Réarrangement de Smiles sur une pyrimidine**

Fait notable, le réarrangement se produit ici dans un mélange acide acétique/acétone, et non en milieu basique, comme à l'accoutumée. D'après le mécanisme proposé par les auteurs, la protonation active l'hétérocycle, qui est alors attaqué par le nucléophile, ce qui génère l'intermédiaire spiro usuel (schéma I.42).

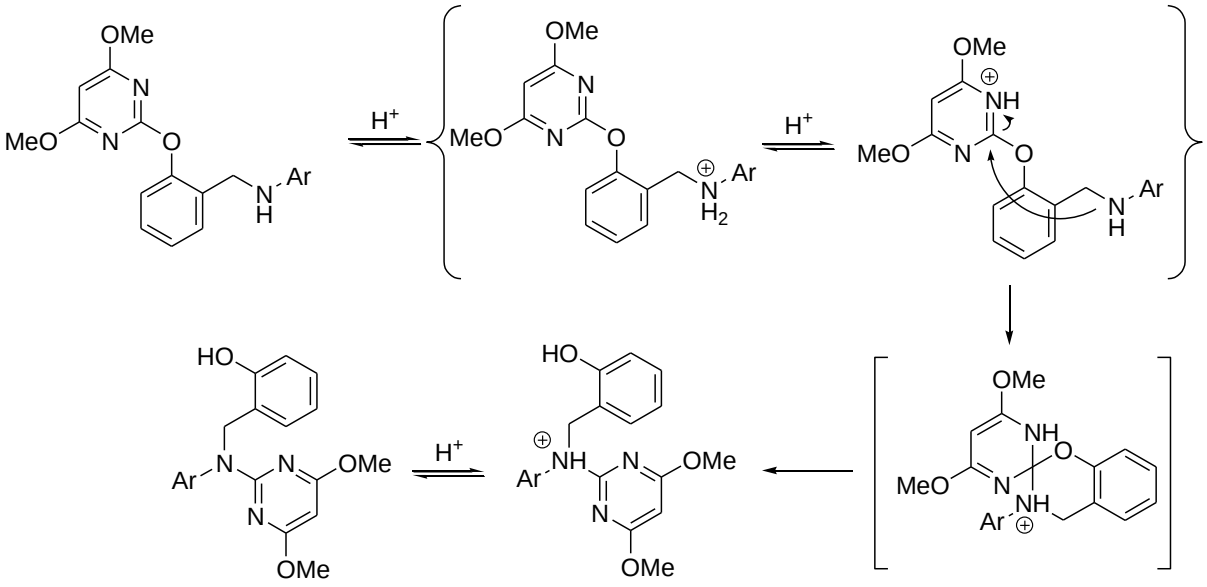



**Schéma I.42 : Mécanisme du réarrangement de Smiles sur une pyrimidine en milieu acide**

Pour finir, nous préciserons que les pyridines et les pyrimidines sont loin d'être les seuls hétérocycles à pouvoir être engagés dans un réarrangement de Smiles. Les azoles par exemple, constituent une autre famille hétérocyclique susceptible de donner lieu à une substitution nucléophile aromatique intramoléculaire, les travaux les plus connus à ce sujet étant ceux de Julia[53] et Kocienski[54] pour la synthèse d'oléfines.

[53] Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S.; A.; Ruel, O. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1175-1178.
[54] Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kocienski, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1998**, 26-28.

ii) Couplage de Ugi-Smiles des phénols hétérocycliques[55]

De nombreux hétérocycles ont été soumis aux conditions du couplage de Ugi-Smiles, et nous allons ici présenter les tendances générales qui se dégagent.

Concernant les pyridines, la présence d'un groupement électroattracteur apparaît importante. En effet, la 2-hydroxypyridine n'a pas pu être couplée, alors que d'excellents résultats ont été obtenus avec la 2-hydroxy-3-nitropyridine et la 2-hydroxy-5-nitropyridine dans le méthanol à 60°C. Cela dit, des groupes moins électroattracteurs comme $CF_3$ ou Cl sont envisageables, à condition d'augmenter la température. Il devient donc impératif d'utiliser le toluène comme solvant pour chauffer le milieu réactionnel à 90°C, ce qui permet d'atteindre des rendements convenables mais qui n'égalent pas pour autant ceux obtenus avec le nitro (schéma I.43).

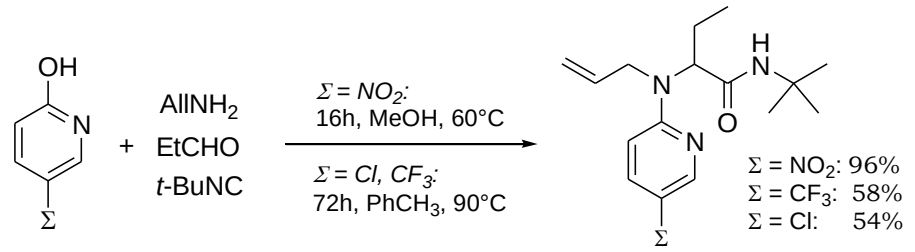



**Schéma I.43 : Couplage Ugi-Smiles des 2-hydroxypyridines substituées**

En revanche, les 2-hydroxypyrimidines et 4-hydroxypyrimidines, dont le noyau est plus activé de part la présence d'un atome d'azote supplémentaire, ne nécessitent pas d'activation supplémentaire par des groupements électroattracteurs pour donner lieu au couplage. Les temps de réaction impliqués sont néanmoins plus longs (72 h) (schéma I.44).

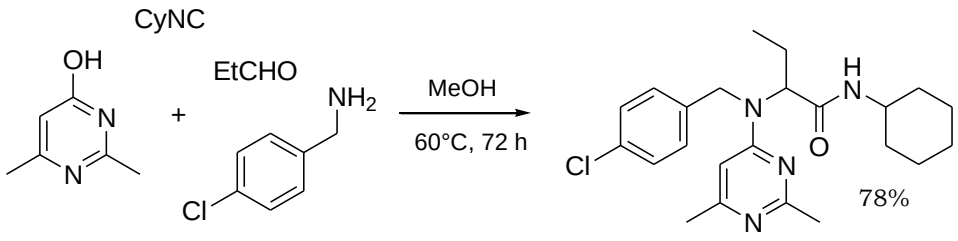



**Schéma I.44 : Couplage Ugi-Smiles d'une 2-hydroxypyrimidines disubstituée**

La réaction de Ugi-Smiles a en outre pu être étendue à divers thiols hétérocycliques : la 5-trifluorométhyl-2-mercaptopyridine, des 2- et 4-mercaptopyrimidines, mais aussi des cycles à 5, comme le 3-mercapto-1,2,4-triazole, ou encore des benzoxazoles et benzothiazoles ont ainsi été couplés avec des rendements convenables[56]. Le couplage de Ugi-Smiles constitue donc une voie d'accès directe et efficace à des thioamides substitués.

[55] El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4169-4180.
[56] a) El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J. *Org. Lett.* **2006** *8*, 4019-4021. b) El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J. *Synlett.* **2007** *3*, 465-469.

## I.5) Conclusion

Les réactions multicomposant permettent d'accéder à des édifices moléculaires complexes d'une manière particulièrement rapide et efficace. Intrinsèquement convergentes et économes en atomes, elles se sont imposées comme l'un des ressorts de prédilection du chimiste organicien en synthèse combinatoire, et ont en tant que telles su séduire l'industrie pharmaceutique. Leur essor a été intimement lié au développement de la chimie des isonitriles, composés qui offrent de part leur réactivité unique de nombreuses perspectives dans le cadre des couplages multicomposant.

La réaction de Ugi, qui a été découverte en 1959, compte indubitablement parmi les MCRs les plus prisées de nos jours. Sa puissance synthétique considérable a suscité l'intérêt de nombreux groupes de recherche, qui repoussent sans cesse les limites de son vaste champ d'applications.

En 2005, une variante de la réaction de Ugi, qui utilise un phénol déficient en électrons en lieu et place de l'acide carboxylique du couplage originel, a été développée au sein de notre laboratoire. L'originalité de cette nouvelle MCR réside dans le réarrangement final de type Smiles, qui permet de déplacer l'ensemble des équilibres dans le sens de la formation du produit.

Jusqu'à présent, toutes les tentatives qui visaient à utiliser l'ammoniac comme partenaire pour la réaction de Ugi-Smiles s'étaient soldées par un échec. La mise au point de conditions qui rendent possibles un tel couplage, et par là même l'accès à des dérivés de type NH-aryl carboxamides à fort potentiel thérapeutique, fait l'objet du prochain chapitre.

# ***Chapitre II***

## ***« Couplage de Ugi-Smiles et Ammoniac »***

L'ensemble de ce travail a fait l'objet d'une publiction :
Barthelon, A.; El Kaïm, L.; Gizzi, M.; Grimaud, L. Synlett **2010**, 2784-2788.

## II.1) Les dérivés *N*-arylés en chimie médicinale

Au cours du premier chapitre, nous avons présenté le couplage de Ugi-Smiles, qui constitue une voie d'accès rapide et efficace à des composés de type *N*-aryl carboxamides, ainsi qu'à leurs équivalents hétérocycliques.

Dans la littérature, il ressort que la plupart des dérivés *N*-arylés ou *N*-hétéroarylés qui ont trouvé une application thérapeutique possèdent une fonction N-H, ce qui élève les NH-pyridines ou NH-pyrimidines au rang de familles de composés à haut potentiel pharmacologique.

A titre d'exemple, nous pouvons mentionner les études menées indépendamment par Doherty[57] et Porter[58] sur l'intégrine VLA-4, qui s'exprime à la surface de nombreux leucocytes. Il a été montré que l'adhésion de cette molécule à certains ligands portés par les cellules endothéliales joue un rôle clé dans certains processus inflammatoires, notamment ceux impliqués dans l'asthme, ou l'arthrite rhumatoïde. Ainsi, la conception d'inhibiteurs de l'intégrine VLA-4 était au cœur des préoccupations de l'industrie pharmaceutique ces dernières années. Doherty d'une part, et Porter d'autre part, ont mis en évidence les intéressantes propriétés de dérivés de NH-pyridines et NH-pyrimidines à cet égard (schéma II.1). Ils ont en outre prouvé que ces dérivés *N*-hétéroarylés présentent une meilleure activité en tant qu'inhibiteurs de VLA-4 que leurs analogues *N*-arylés.

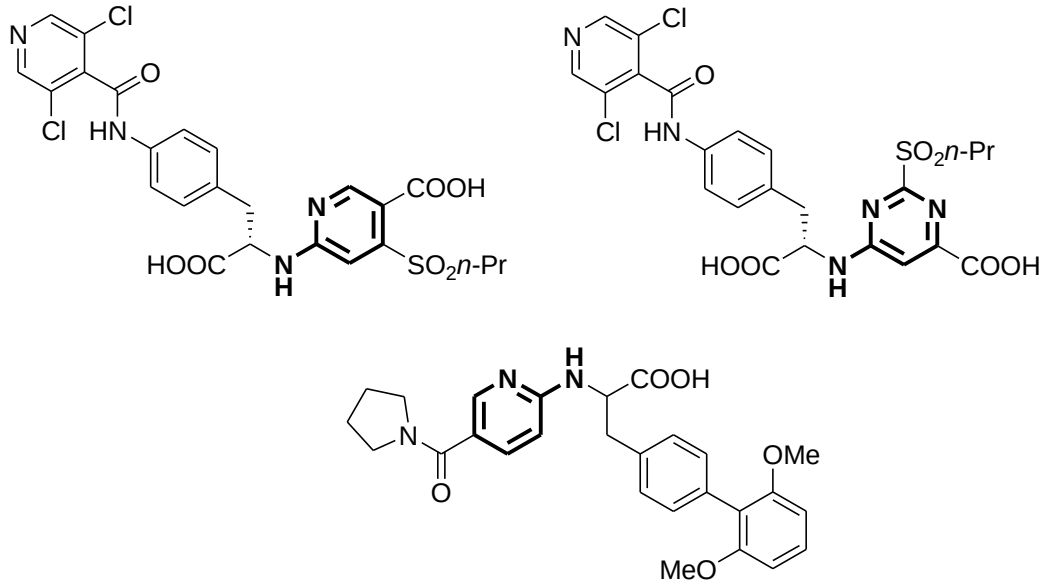
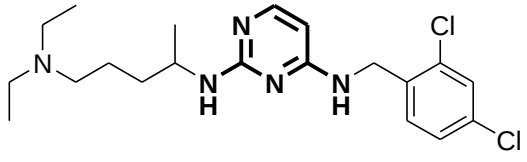



**Schéma II.1 : Des dérivées NH-pyridines et NH-pyrimidines inhibiteurs de l'intégrine VLA-4**

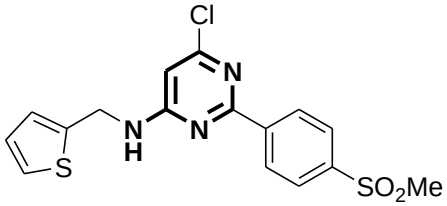
Une autre NH-pyrimidine, dont la structure est radicalement différente de celles présentées précédemment, mais qui possède également un potentiel

[57] Doherty, G. A.; Kamenecka, T.; McCauley, E.; Van Riper, G.; Mumford, R. A.; Tong, S.; Hagmann W. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 729-731.
[58] Porter, J. R.; Archibald, S. C.; Brown, J. A.; Childs, K.; Critchley, D.; Head, J. C.; Hutchinson, B.; Parton, T. A. H.; Robinson, M. K.; Shock, A.; Warrellow, G. J.; Zomaya, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1595-1598.

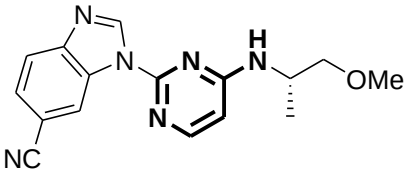
thérapeutique dans le traitement de l'asthme et l'arthrite rhumatoïde, a été découverte par Purandare[59]. Cette molécule intervient comme antagoniste des récepteurs CCR4 de chimiokines, groupe de petits peptides cytokiniques qui régulent le trafic cellulaire de plusieurs types de leucocytes. Elle présente en outre une activité contre le psoriasis (schéma II.2).



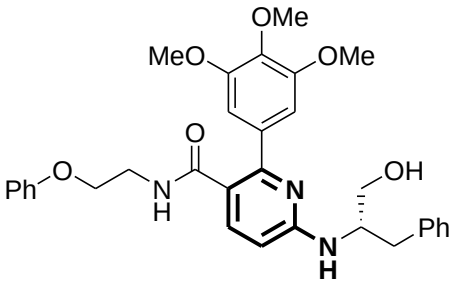
*Asthme, l'arthrite rhumatoïde, psoriasis*



*Anti-inflammatoire*



*Anticancéreux*



*Ostéoporose*

**Schéma II.2 : Applications thérapeutiques des NH-pyridines et NH-pyrimidines**

Sur ce même schéma figure également la structure d'une nouvelle classe d'anti-inflammatoires[60], qui agit par inhibition de l'enzyme cyclooxygénase 2 (COX-2), dont la surexpression entraîne une activité inflammatoire. Ces composés se distinguent des anti-inflammatoires non stéroidiens classiques, qui inhibent aussi bien COX-1 que COX-2, et se sont avérés être de potentiels facteurs déclencheurs d'ulcères. Ils constituent par ailleurs une alternative à toute une gamme d'inhibiteurs plus récents, sélectifs de COX-2, qui engendreraient une augmentation des risques cardiovasculaires. Le Rofécoxib, commercialisé par Merck sous le nom de Vioxx, avait été retiré du marché en 2004 pour cette raison, alors même qu'il avait généré 2,5 milliard de dollars de revenus l'année précédente.

D'autres dérivés NH-hétéroarylés ont encore été décrits comme permettant de lutter contre l'ostéoporose[61], ou présentant un caractère anticancéreux[62] (schéma II.2).

---

[59] Purandare, A. V.; Gao, A.; Wan, H.; Somerville, J.; Burke, C.; Seachord, C.; Vaccaro, W.; Wityak, J.; Poss, M. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2669-2672.
[60] Orjales, A.; Mosquera, R.; López, B.; Olivera, R.; Labeaga, L.; Núñez, M. T. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 2183-2199.
[61] Yang, W.; Ruan, Z.; Wang, Y.; Van Kirk, K.; Ma, Z.; Arey, B. J.; Cooper, C. B.; Seethala, R.; Feyen, J. H. M.; Dickson, J. K. Jr. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1204-1208.
[62] Chen, J. J.; Thakur, K. D.; Clark, M. P.; Laughlin, S. K.; George, K. M.; Bookland, R. G.; Davis, J. R.; Cabrera, E. J.; Easwaran, V.; De, B.; Zhang Y. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5633-5638.

## II.2) De la difficulté d'utiliser l'ammoniac dans un couplage de Ugi ou de Ugi-Smiles

Comme nous l'avons constaté précédemment, les dérivés *N*-arylés qui présentent un intérêt d'un point de vue thérapeutique appartiennent le plus souvent à la famille des NH-pyridines, ou NH-pyrimidines.

Or, il apparaît que ces molécules sont potentiellement accessibles par un couplage de Ugi-Smiles dont le partenaire amine serait l'ammoniac, au lieu de l'amine primaire usuelle (schéma II.3).

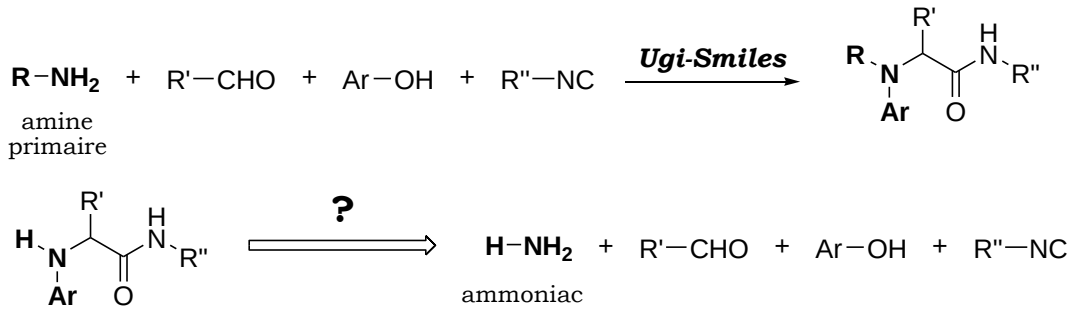



**Schéma II.3 : Les dérivées NH-arylés pourraient résulter d'un couplage de Ugi-Smiles**

### 1°) L'ammoniac et la réaction de Ugi

Toutefois, comme l'a souligné Kazmaier en 2003, rares sont les exemples de réaction de Ugi classique réalisés avec l'ammoniac.

Au cours de son travail sur la variante à 5 composants du couplage de Ugi, qui utilise un alcool et le dioxyde de carbone en lieu et place de l'acide carboxylique, Armstrong est parvenu à synthétiser plusieurs aminoamides protégés par une fonction carbamate à l'aide de l'U-5CC qui utilise l'ammoniac comme amine[63]. Selon les exemples, l'ammoniac a soit été introduit avec le dioxyde de carbone sous la forme d'un carbamate d'ammonium ($[H_2NCO_2]^-[NH4]^+$), soit mis à buller dans le solvant. Cependant, la spécificité de ces adduits, qui possèdent une liaison NH « libre », n'a pas fait l'objet d'un intérêt particulier.

De son côté, Kazmaier s'est intéressé à la réaction de Ugi, en tant qu'outil particulièrement puissant pour la synthèse de fragments peptidiques contenant des acides aminés non protéinogènes. Ces derniers sont largement répandus au sein des peptides ou cyclopeptides produits par des organismes et microorganismes marins[64], et une grande partie de ces structures présentent un haut potentiel pharmacologique[65]. Ceci étant, les quantités de produit qui peuvent être isolées de ces ressources naturelles sont souvent plus que modestes, et dès lors, pour que des études de

[63] Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 867-871.
[64] a) Wagner, I.; Musso, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1983**, *95*, 827-833. b) Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 1-48.
[65] Gräfe, U. *Biochemie der Antibiotika*; Spektrum: Heidelberg, **1992**.

corrélation structure-activité puissent être menées, ou des applications thérapeutiques envisagées, il devient impératif de mettre au point des synthèses de ces composés. C'est alors que les réactions multicomposant entrent en piste.

Lorsqu'une amine primaire est engagée dans le couplage de Ugi, le peptide obtenu est *N*-alkylé. L'utilisation de l'ammoniac permet d'accéder à des peptides contenant une fonction amide secondaire analogues à ceux que l'on peut trouver dans la nature, et c'est pour cette raison que Kazmaier a travaillé à son développement[66].

Ses premiers essais ont été effectués en 2003 avec l'isobutyraldéhyde, l'isocyanoglycinate de méthyle, et les sels d'ammonium de divers acides carboxyliques mis en solution dans le méthanol dans des proportions équimolaires. L'utilisation de sels d'acides forts comme l'acide trifluoroacétique, l'acide *p*-toluènesulfonique, ou l'acide pentafluorobenzoïque s'est soldée par un échec, puisqu'aucun adduit n'a pu être isolé. En revanche, le produit de Ugi a été observé lorsque le benzoate d'ammonium a été engagé dans le couplage, mais seulement à l'état de trace (5%) (schéma II.4, composé *U* tel que R = *i*-Pr). En effet, le produit majoritaire de la réaction est un produit secondaire, *SP1* (R = *i*-Pr, $R^s$ = Me, 33%), dans lequel deux molécules d'aldéhyde, ainsi qu'une molécule de solvant, ont été incorporées. Il semblerait donc que, dans ces conditions, un couplage à 6 composants soit plus favorisé que le U-4CR attendu. Dans un premier temps, la réaction a été reproduite avec deux équivalents d'aldéhyde pour tenter d'augmenter le rendement de cette transformation inattendue, mais de manière surprenante, c'est une molécule cyclique, *SP2*, qui a alors été obtenue (68%). Dans un deuxième temps, un solvant moins nucléophile que le méthanol, à savoir le trifluoroéthanol, a été employé de façon à empêcher l'insertion d'une molécule de solvant dans l'adduit final. Dans ces conditions (R = *i*-Pr, $R^s$ = $CF_3CH_2$), la formation du produit secondaire *SP1* a été évitée, et le produit de Ugi *U* désiré a été isolé avec un rendement satisfaisant de 45%.

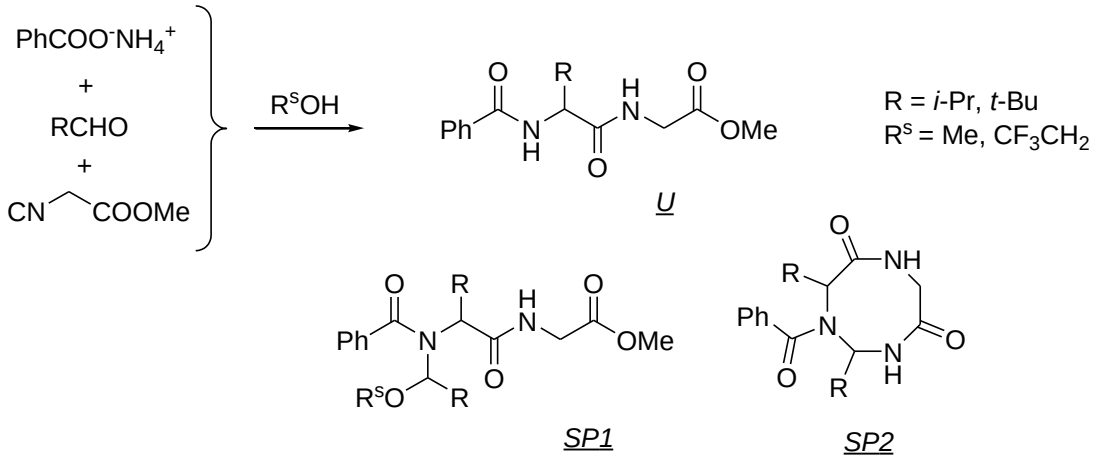



**Schéma II.4 : Obtention de produits secondaires lorsque l'ammoniac est engagé dans le couplage de Ugi**

[66] a) Kazmaier, U.; Hebach, C. *Synlett* **2003**, 1591-1594. b) Pick, R.; Bauer, M.; Kazmaier, U.; Hebach, C. *Synlett* **2005**, 757-760.

En ce qui concerne les mécanismes réactionnels d'obtention des sous-produits 1 et 2, l'imine qui résulte de la condensation de l'ammoniac et de l'isobutyraldéhyde subit vraisemblablement l'attaque nucléophile non pas de l'isonitrile comme le voudrait la réaction de Ugi classique, mais du méthanol, ou de l'ammoniac. Les deux adduits envisageables réagissent alors avec une autre molécule d'aldéhyde, pour former deux intermédiaires distincts sur lesquels vont finalement s'additionner l'isonitrile et le carboxylate. Comme dans le couplage de Ugi classique, c'est alors un réarrangement de Mumm qui a lieu, pour aboutir dans un cas au composé *SP1*, et dans l'autre au cycle à 7 *SP2*, après une étape de cyclisation supplémentaire (schéma II.5).

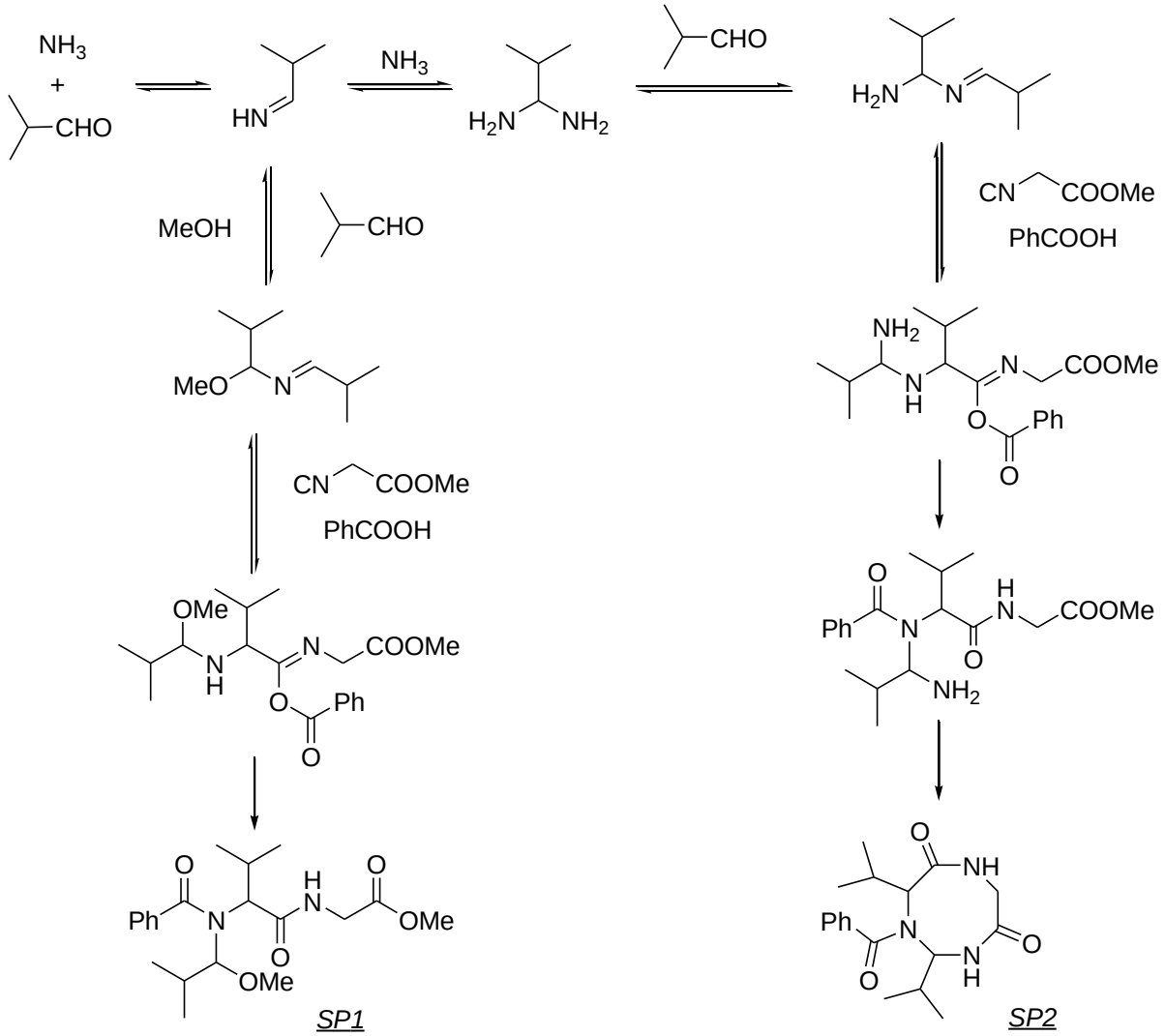



**Schéma II.5 : Mécanisme de formation des produits secondaires**

Ayant fait l'hypothèse de tels mécanismes, Kazmaier a supposé que l'emploi d'un aldéhyde plus encombré permettrait de prévenir la formation des produits secondaires. Cette hypothèse s'est avérée correcte, puisque lorsque le pivalaldéhyde est engagé dans le couplage, l'adduit de Ugi est obtenu avec un excellent rendement, toutefois non précisé dans la publication (schéma II.4, R = *t*-Bu). Il est à noter que Whittaker avait déjà

souligné en 1998 que l'encombrement de l'adéhyde était crucial pour la bonne marche du couplage de Ugi de l'ammoniac[67].

Ce travail a trouvé son aboutissement dans la synthèse de peptides par le couplage de Ugi d'amino-acides protégés, et de dipeptides en tant que partenaires acides.

Deux années plus tard, la même équipe s'est intéressée à l'importante diversité moléculaire présentée par les composés résultant du couplage à 6 composants, et a donc cherché à mettre au point des conditions qui permettraient d'accéder majoritairement à ces produits. Comme cela a déjà été dit précédemment, un moyen simple de favoriser la réaction à 6 composants est d'augmenter le ratio en aldéhyde. Le rendement en *SP2* croît effectivement lorsqu'une plus grande quantité d'aldéhyde est introduite, mais un autre adduit à 6 composants, *SP3*, dans lequel deux molécules d'aldéhyde et d'acide carboxylique ont été incorporées, a par ailleurs été observé. Sous certaines conditions (isonitrile, benzoate d'ammonium, aldéhyde introduits dans un rapport 1 : 2 : 4.4), il s'agit du seul sous-produit isolé (schéma II.6).

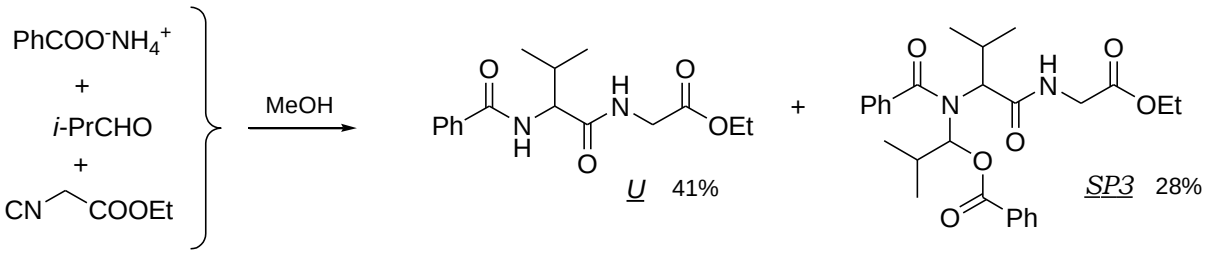



**Schéma II.6 : Un autre sous-produit issu d'un couplage à 6 composants**

En ce qui concerne le mécanisme de formation de *SP3*, il est tout à fait similaire à ceux de *SP1* et *SP2*, à ceci près que le nucléophile qui attaque l'imine formée dans la première étape est une molécule d'acide carboxylique. Cette addition nucléophile étant déterminante pour l'obtention de *SP3*, le ratio *U* / *SP3* dépend fortement de la nature de l'acide. Ainsi, si le noyau aromatique porte un substituant donneur, aucun sous-produit n'est formé, alors que la présence d'un substituant attracteur tel qu'un groupement nitro permet d'obtenir *SP3* à l'exclusion de tout autre composé. De surcroît, il est possible d'engager des acides aliphatiques dans le couplage.

Outre leur complexité moléculaire, les adduits de type *SP3* présentent un intérêt tout autre. En effet, la fonction aminoacylal peut être hydrolysée à l'aide de *p*-toluènesulfonate de pyridinium, entraînant la formation du produit de Ugi. Cette hydrolyse peut être réalisée *one-pot* directement après le couplage, ce qui constitue une autre façon d'obtenir les peptides NH originellement ciblés, qui plus est avec un meilleur rendement (84% contre 41% dans l'exemple donné schéma II.6) (schéma II.7).

[67] Floyd, C. D.; Harnett, L. A.; Miller, A.; Patel, S.; Saroglou, L.; Whittaker; M. *Synlett* **1998**, 637-639.

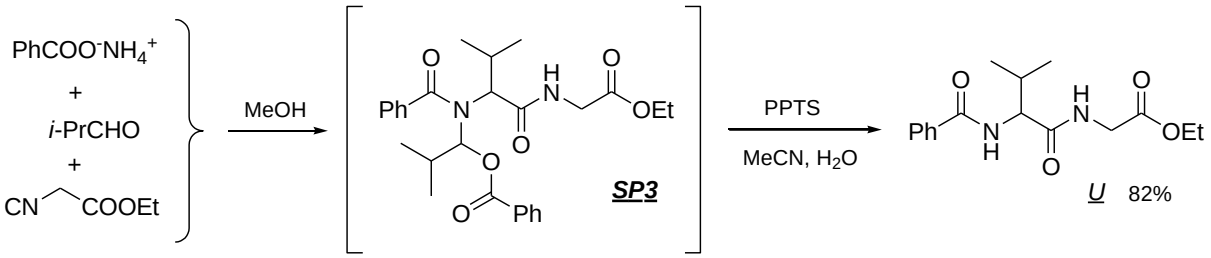



**Schéma II.7 : Obtention de l'adduit de Ugi en deux étapes**

## 2°) Stratégies palliatives : utilisation d'amines primaires convertibles dans le couplage de Ugi

Etant donné la difficulté que représente le contrôle de la formation des sous-produits du U-4CR avec l'ammoniac, plusieurs équipes ont tenté de contourner ce problème par l'utilisation d'amines primaires « convertibles », c'est-à-dire que l'on peut cliver une fois le couplage « classique » réalisé (schéma II.8). Le pionnier en la matière a été une fois de plus Ugi lui-même[68]. Ainsi, Meienhofer, qui n'est pas parvenu à coupler l'ammoniaque directement pour une synthèse de peptide, et ce même en l'utilisant comme solvant, s'est inspiré des travaux de Ugi et a pu mener à bien sa synthèse en ayant recours à un équivalent d'ammoniac (en l'occurrence une benzylamine)[69].

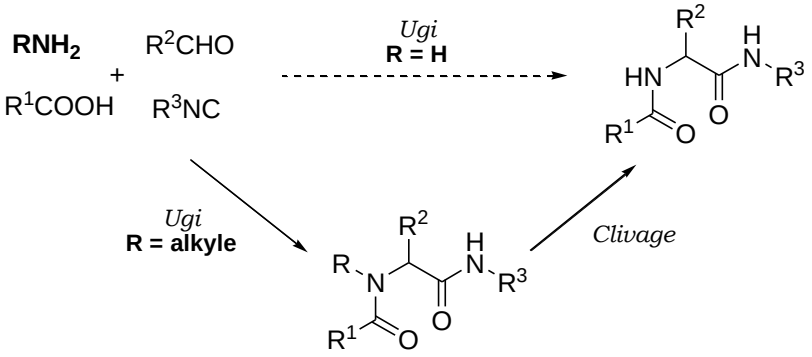



**Schéma II.8 : Stratégie en deux temps pour l'obtention des adduits NH**

L'une des amines primaires les plus efficaces qui a été utilisée dans cette optique est un hydrate de carbone qui comporte un groupement amino en position anomérique[70]. En effet, une fois le U-4CR réalisé, l'amide tertiaire peut être « désalkylé » facilement dans des conditions acides. L'emploi de ces aminopyranoses présente par ailleurs l'intérêt de permettre le développement d'une version diastéréosélective (ou énantiosélective après clivage) de la réaction de Ugi, tant et si bien que l'amine convertible est ici un équivalent

[68] a) Ugi, I.; Offermann, K. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 2996-3007. b) Costa, S. P. G.; Maia, H. I. S.; Pereira-Lima, S. M. M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1475-1479. c) Urban, R.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1975**, *87*, 61. d) Siglmüller, F.; Herrmann, R.; Ugi, I. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5931-5940.
[69] Waki, M.; Meienhofer, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 6075-6082.
[70] a) Kunz, H.; Pfrengle, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 651-652. b) Oertel, K.; Zech, G.; Kunz, H. *Angew. Chem. Int. Ed* **2000**, *39*, 1431-1433.

« d'ammoniac asymétrique ». Cette méthode possède cependant un inconvénient de taille, à savoir que la préparation de l'aminosucre nécessite plusieurs étapes.

Mjalli[71] a quant à lui synthétisé des dérivés de l'acide cinnamique par un couplage de Ugi dont l'amine est la résine de Rink[72]. L'adduit escompté est obtenu attaché au polymère, dont il peut être séparé par un traitement à l'acide trifluoroacétique (schéma II.9). Dans ce travail, la résine de Rink fait donc office à la fois d'équivalent d'ammoniac et de support solide pour la réaction. Les composés ainsi préparés ont été décrits comme étant des inhibiteurs d'une protéine tyrosine phosphatase spécifiques des cellules hématopoïétiques, dont la surexpression a été reliée à des cas de leucémie aigue.

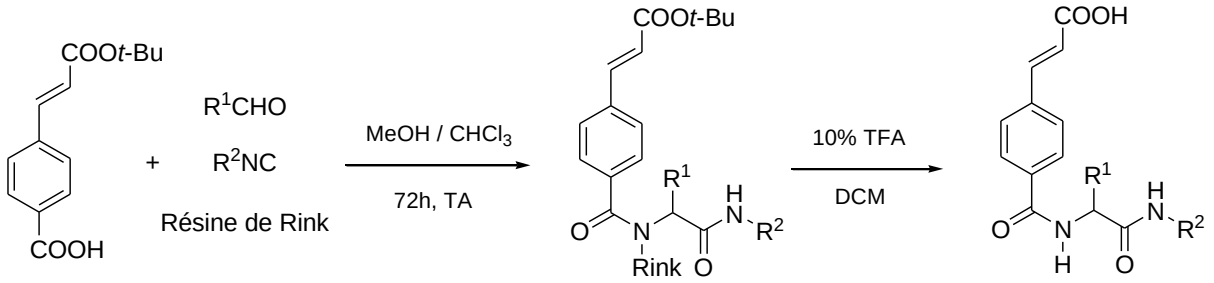



**Schéma II.9 : Synthèse de NH-acyl-α-aminoamides sur une résine de Rink**

Plus récemment, Sung a mis au point un mode opératoire permettant d'utiliser la 2-nitrobenzylamine comme équivalent d'ammoniac[73]. Dans un premier temps, le couplage de Ugi classique est réalisé, en agitant l'aldéhyde, l'acide carboxylique, l'isonitrile et la 2-nitrobenzylamine dans le méthanol à température ambiante. Une fois la conversion achevée, le produit brut est irradié à λ = 254 nm pendant 6 à 13 heures, ce qui entraîne le clivage du groupement benzylique (schéma II.10).

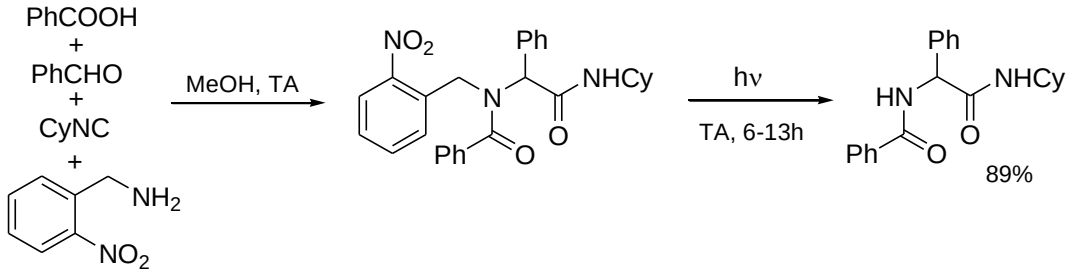



**Schéma II.10 : La 2-nitrobenzylamine comme équivalent d'ammoniac**

[71] Cao, X.; Moran, E. J. ; Lio, A.; Ohashi, C.; Mjalli, A. M. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2953-2958.
[72] Rink, H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3787-3790.
[73] Sung, K.; Chen, F.-L.; Huang, P.-C. *Synlett* **2006**, 2667-2668.

La portée de cette méthodologie est tout à fait générale, puisque divers adduits NH résultant du couplage de composés aussi bien aromatiques qu'aliphatiques ont pu être préparés de la sorte.

Une autre benzylamine, à savoir la 2,4-diméthoxybenzylamine (DMB), a séduit plusieurs groupes de recherche, de par la facilité avec laquelle elle peut être clivée en milieu acide[74]. Elle a notamment été utilisée en tant qu'amine convertible par Ichikawa et Matsuda dans un U-4CR qui constitue l'étape finale d'assemblage de plusieurs fragments lors de la synthèse totale de la (-)-muraymycin D2 et de son épimère[75]. Les muraymycins sont des antibiotiques naturels de la famille des 6'-*N*-alkyl-5'-*β*-*O*-aminoribosyl-*C*-glycyluridine, et leurs propriétés biologiques prometteuses conjuguées à leur structure originale font de ces molécules des cibles synthétiques doublement intéressantes.

Ichikawa et Matsuda avaient pour ambition affichée d'étudier les relations structure-activité au sein des muraymycins, ce qui les a amenés à songer à une rétrosynthèse qui s'achèverait par une réaction multicomposant. En effet, nous avons déjà souligné l'intérêt de ces réactions en chimie combinatoire, en cela qu'elles permettent d'accéder rapidement à une large gamme de molécules dont on peut *in fine* étudier les propriétés, simplement en variant l'un ou plusieurs des réactifs.

Le couplage de Ugi envisagé nécessitait l'utilisation de l'ammoniac comme amine, que les auteurs ont choisi d'introduire sous la forme protégée de la 2,4-diméthoxybenzylamine. Le U-4CR a donc été mis en œuvre entre cette amine, l'isovaleraldéhyde, ainsi qu'un acide carboxylique et un isonitrile relativement complexes préalablement synthétisés (schéma II.11). La réaction a été réalisée sans solvant à température ambiante, et l'adduit attendu a été obtenu au bout de 72 h avec un rendement de 54% sous la forme de deux épimères dans un rapport 1 : 1. Deux étapes quantitatives de déprotection fournissent ensuite la muraymycin désirée.

[74] a) Plant, A.; Thompson, P.; Williams, D. M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4870-4873. b) Scheffelaar, R.; Nijenhuis, R. A. K.; Paravidino, M.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Ehlers, A. W.; De Kanter, F. J. J.; Groen, M. B.; Orru, R. V. A.; Rujiter, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 660-668.
[75] Tanino, T.; Ichikawa, S.; Shiro, M.; Matsuda, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1366-1377.

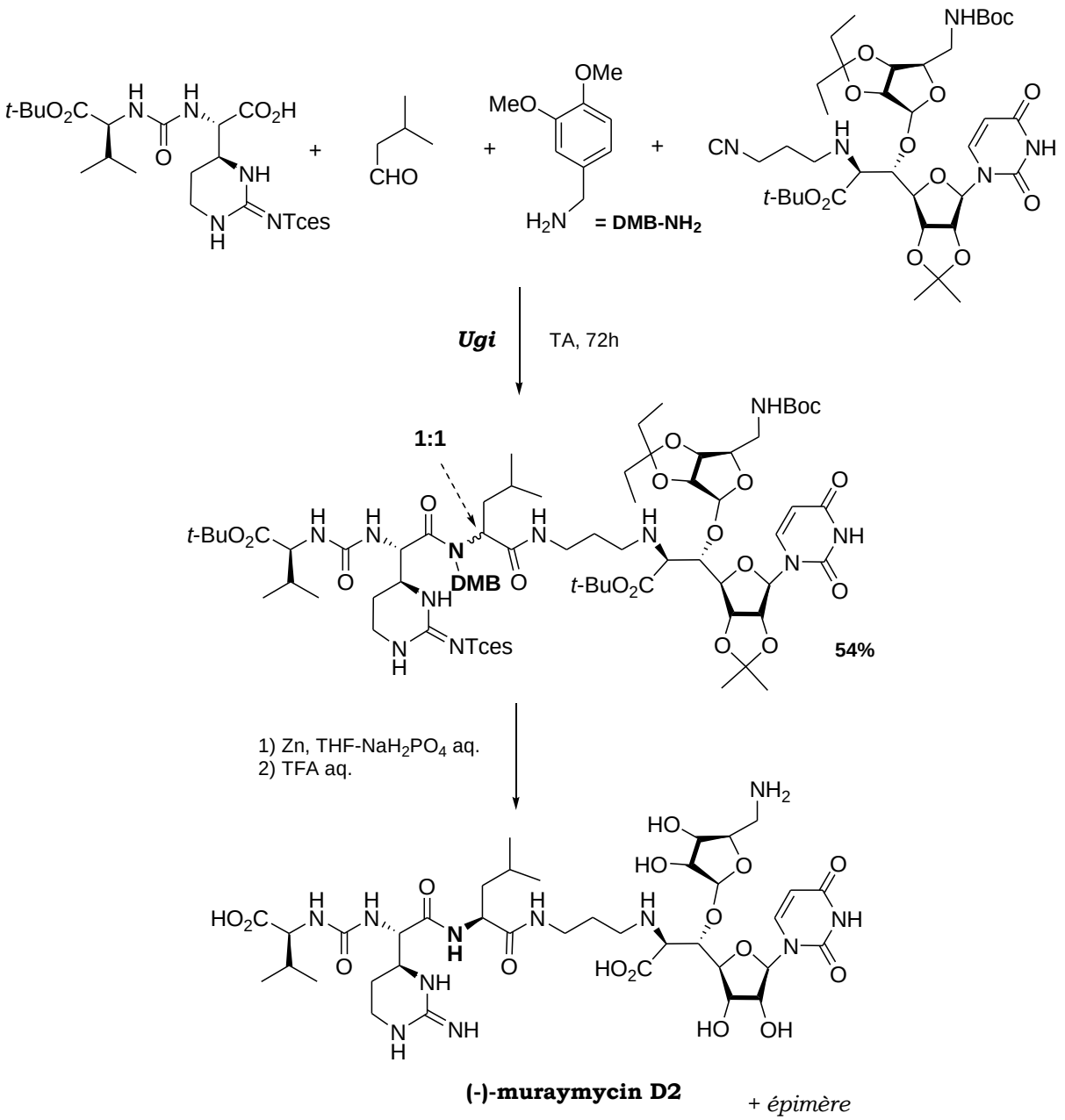



**Schéma II.11 : Synthèse de la (-)-muraymycin D2**

## 3°) Retour sur le couplage de Ugi de l'ammoniac : utilisation du 2,2,2-trifluoroéthanol

Aussi efficaces que soient les méthodologies qui reposent sur l'utilisation d'un équivalent d'ammoniac, il n'en demeure pas moins que la solution idéale reste de pouvoir engager directement l'ammoniac dans le couplage de Ugi. En effet, de manière générale, on préfère minimiser le nombre d'étapes constituant une voie de synthèse, et donc éviter autant que faire se peut les stratégies ayant recours à un groupement protecteur.

En s'appuyant sur les recherches de Kazmaier, qui préconisait l'utilisation de solvants moins nucléophiles que le méthanol pour limiter la

formation de produits secondaires, Chen[76] a mis au point un protocole qui permet d'utiliser l'ammoniac comme amine dans la réaction de Ugi. Il a conservé l'emploi du 2,2,2-trifluoroéthanol comme solvant, mais a modifié la source d'ammoniac, puisque Kazmaier n'obtenait de bons rendements qu'avec des aldéhydes encombrés. L'utilisation d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 30% a permis à Chen de coupler une grande variétés d'acides, d'aldéhydes et d'isonitriles avec de bons rendements, qu'il a comparés à ceux obtenus en deux étapes, lorsque la 2,4-diméthoxybenzylamine fait office d'équivalent d'ammoniac. Il en ressort que les résultats de la méthode directe sont toujours au moins aussi bons, et souvent meilleurs.

Par ailleurs, les adduits de Ugi NH ainsi préparés ont été ensuite transformés avec succès soit en 5-aminothiazoles, soit en oxazoles, l'ensemble du processus constituant donc une synthèse particulièrement efficace de ces dérivés hétérocycliques (schéma II.12).

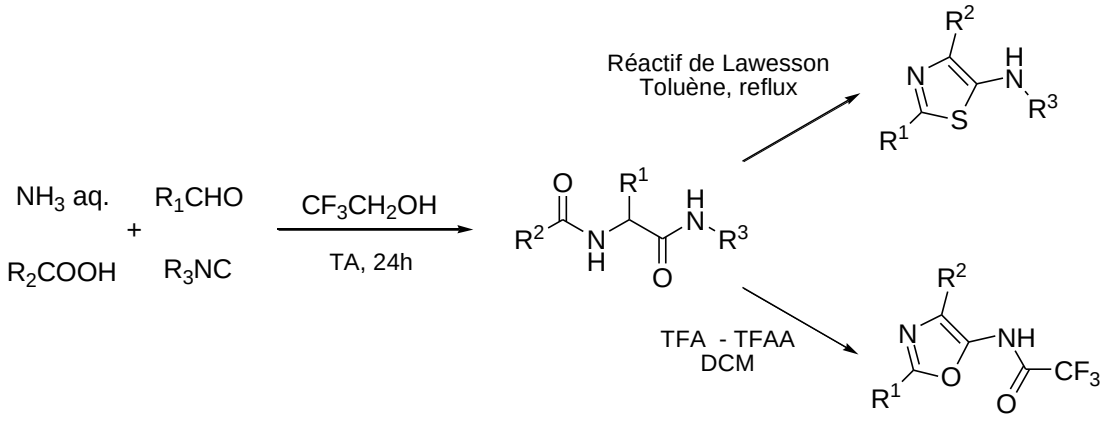



**Schéma II.12 : Application du couplage de Ugi-Smiles de NH3 à la synthèse de 5-aminothiazoles et oxazoles**

## 4°) Premiers essais de couplage de Ugi-Smiles avec l'ammoniaque

Plusieurs essais de couplage de Ugi-Smiles à partir de diverses sources d'ammoniac ont été réalisés au laboratoire:

### i) A partir de chlorure d'ammonium en milieu basique

Une première série d'essais a été réalisée avec le chlorure d'ammonium associé à une base permettant de libérer l'espèce nucléophile $NH_3$. Les partenaires qui ont été choisis, le 2-nitrophénol, l'isovaleraldéhyde, et le *p*-chlorobenzylisonitrile fournissent habituellement de bons résultats pour la réaction de Ugi-Smiles (schéma II.13).

[76] Thompson, M. J.; Chen, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7084-7093.

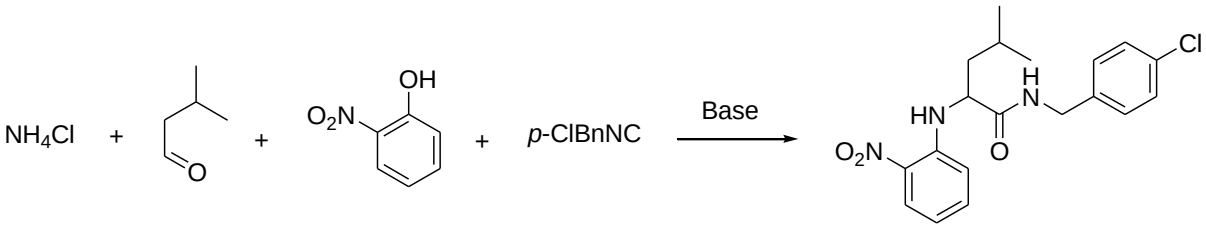



**Schéma II.13 : Essais de couplage à partir du chlorure d'ammonium**

Différentes combinaisons de bases et solvants ont été testés avec ou sans irradiation aux micro-ondes, mais, le plus souvent, l'adduit désiré a été obtenu sous la forme d'un mélange avec le produit de Passerini-Smiles (noté PS), le rendement global de la transformation n'excédant jamais 48% (tableau II.1).

| Base | Conditions | Ratio PS/US | Rdt global |
|---|---|---|---|
| TEA distillée | MeOH, 50°C, 5 j | 0:1 | 31% |
| TEA distillée | MeOH, µW | 0:1 | 37% |
| TEA distillée | $CH_3CN$ | 1:3 | 15% |
| TEA distillée | Toluène, 110°C, 4 j | 1:1 | 22% |
| TEA distillée | Toluène, µW | - | 0% |
| TEA distillée | Pyridine, 80°C, 4 j | 0:1 | 20% |
| $K_2CO_3$ | MeOH, µW | 1:4 | 20% |
| *t*-BuOK | MeOH, 50°C, 5 j | 1:5 | 48% |
| DBU | MeOH, 50°C, 5 j | 1:14 | 47% |

**Tableau II.1: Essais de couplage à partir du chlorure d'ammonium**

ii) A partir d'une solution aqueuse d'ammoniaque

Suite à ces résultats, une autre source a été évaluée, à savoir une solution aqueuse d'ammoniaque à 20%. Le choix du phénol qui a été utilisé pour ces essais, une base de Mannich représentée dans le schéma II.9, a été motivé par l'hypothèse que la formation de liaisons hydrogène entre l'un des atomes d'azote de la pipérazine et le NH de l'aniline qui constituent l'adduit désiré pourrait favoriser la formation de ce dernier. Par ailleurs, ce phénol fournit d'excellents résultats pour le couplage de Ugi-Smiles des amines primaires (sa réaction avec le propionaldéhyde, la *p*-chlorobenzylamine et le cyclohexylisonitrile conduit au *N*-arylaminoamide avec un rendement de 88%). Le méthanol, la pyridine, et le toluène ont été testés comme solvant, mais aucun n'a permis de dépasser les 20% de rendement (schéma II.14).

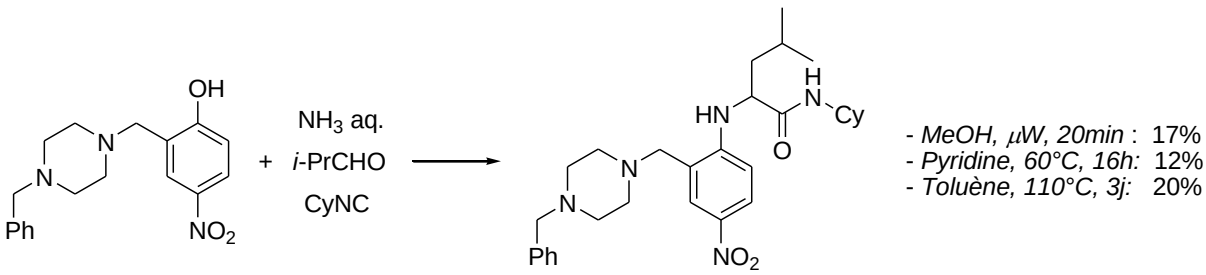



**Schéma II.14 : Essais de couplage à partir d'une solution aqueuse d'ammoniaque**

iii) A partir de la bis(triméthyl)silylamine

Une dernière série d'essais a été effectuée avec la bis(triméthylsilyl)amine (ou HMDS, hexaméthyldisilazane), mais ces tentatives se sont également soldées par un échec (schéma II.15).

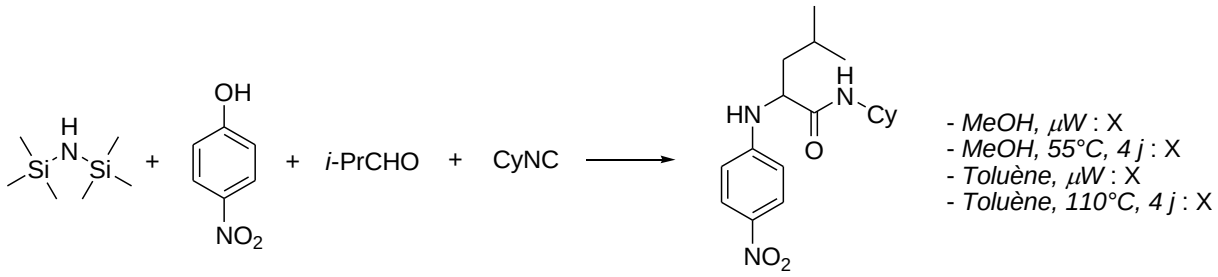



**Schéma II.15 : Essais de couplage à partir la bis(triméthylsilyl)amine**

## 5°) Stratégies palliatives : utilisation d'amines primaires convertibles dans le couplage de Ugi-Smiles

Suite à ces tentatives infructueuses, une stratégie en deux temps pour accéder aux adduits NH-arylés désirés a été élaborée au sein de notre groupe[77].

Sur le modèle de ce qui a été réalisé autour de la réaction de Ugi, diverses benzylamines (*p*-chlorobenzylamine, 3,4-diméthoxybenzylamine, etc.) ont tout d'abord été évaluées comme potentiel équivalent d'ammoniac. Plusieurs tentatives de déprotection ont été effectuées, que ce soit par hydrogénation catalytique en flux continu (Pd/C, $Pd(OH)_2$), ou en milieu acide fort (TFA, APTS), mais toutes ont échoué.

C'est donc l'allylamine qui a été retenue, pour la facilité de la déallylation correspondante. Classiquement, ces déprotections se font à l'aide d'une catalyse au palladium, et le résidu allyle qui est alors généré est capté soit par le solvant, soit par un nucléophile ajouté dans le milieu réactionnel à cet effet. C'est un système Pd/C – acide sulfonique qui a été sélectionné au laboratoire, car en plus d'activer l'amine, il permet de détruire les traces d'isonitrile résiduelles. Ainsi, une fois le couplage de Ugi-Smiles achevé, le brut réactionnel a été traité par un équivalent d'acide *p*-toluènesulfonique, suivi de l'ajout de 10% de palladium sur charbon. Les anilines secondaires attendues ont pu être isolées avec de bons rendements au bout de 24 h d'agitation à 60°C dans le méthanol (schéma II.16).

[77] Coffinier, D.; El Kaim, L.; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 995-997.

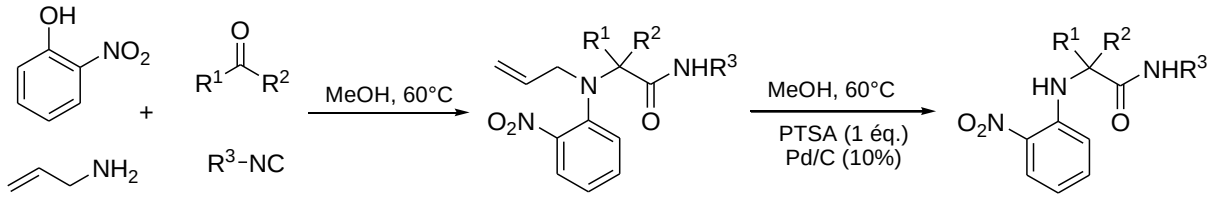



**Schéma II.16 : L'allylamine comme équivalent d'ammoniac dans le couplage de Ugi-Smiles**

Cette méthodologie a pu être appliquée à des aldéhydes aliphatiques ou aromatiques (rendements compris entre 55 et 88%), ainsi qu'à des cétones, ces dernières nécessitant un temps de réaction plus important pour la réaction multicomposant (10 jours contre 24 h pour un aldéhyde). En revanche, elle comporte une limitation drastique sur le phénol, puisque seuls des *o*-nitrophénols ont pu être employés. En effet, tous les essais de déprotection des adduits de Ugi-Smiles issus du *p*-nitrophénol ont échoué.

Les anilines obtenues ont ensuite été soumises à des transformations ultérieures, mais ces réactions dîtes de post-condensation seront abordées au chapitre III.

## II.3) Mise au point du couplage de Ugi-Smiles de l'ammoniaque...

### 1°) ...dans le 2,2,2-trifluoroéthanol

Inspirés par les travaux publiés par Chen sur la réaction de Ugi, nous avons tenté de développer le couplage de Ugi-Smiles de l'ammoniaque.

#### i) Optimisation des conditions du couplage

Le premier essai de couplage dans le 2,2,2-trifluoroéthanol a été réalisé entre le 2-nitrophénol, l'isovaleraldéhyde, le cyclohexylisonitrile et l'ammoniaque stoechiométriques, ce dernier étant introduit sous la forme d'une solution aqueuse à 30% (schéma II.17). Dans un premier temps, l'avancement de la réaction à température ambiante a été suivi par chromatographie sur couche mince. Nous avons été très surpris de constater au bout de 72 h la formation de l'adduit attendu, ce même dans des quantités très modestes, puisque le couplage de Ugi-Smiles nécessite usuellement une température de 60°C pour avoir lieu. Nous avons ensuite reproduit cette expérience, mais en chauffant à 60°C. Si le rendement après 72 h de réaction passe de 17 à 41%, il apparaît clairement par CCM que tout le phénol de départ n'a pas été consommé.

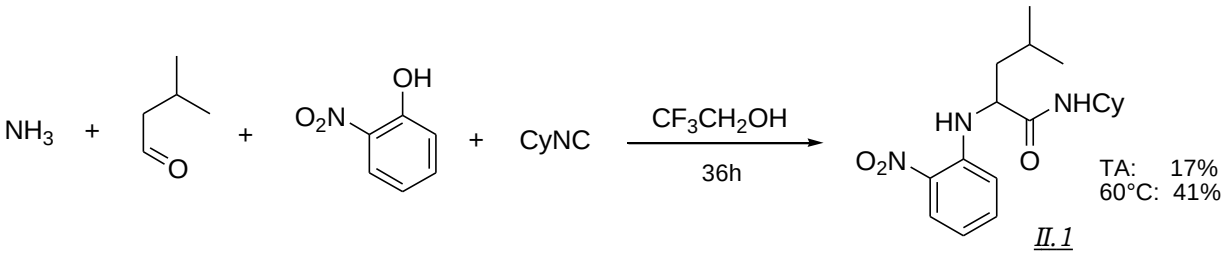



**Schéma II.17 : Premier essai de couplage de Ugi-Smiles de l'ammoniaque dans $CF_3CH_2OH$**

Nous avons donc procédé à un autre essai avec un isonitrile plus réactif, à savoir le *p*-chlorobenzylisonitrile. Outre le produit de Ugi-Smiles, qui a été obtenu avec un rendement de 53%, nous avons isolé un autre composé, un *N*-arylcarboxamide dans lequel ont été incorporés deux équivalents d'isonitrile (schéma II.18).

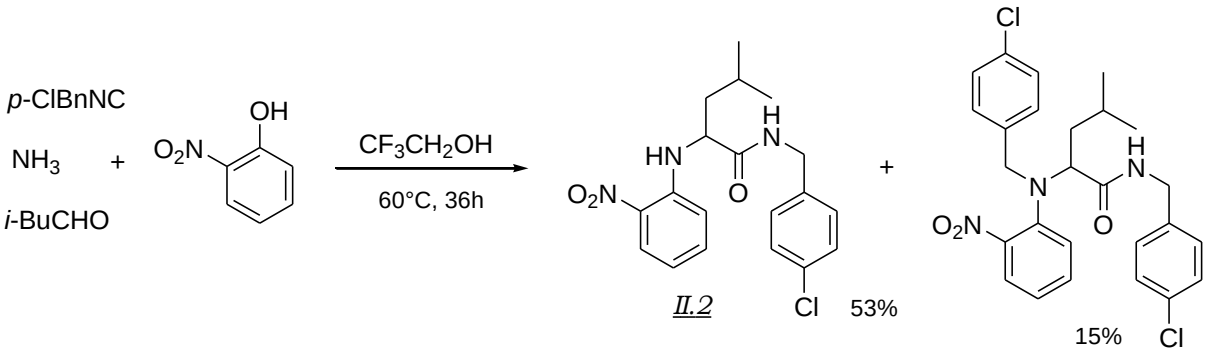



**Schéma II.18 : Obtention d'un sous-produit**

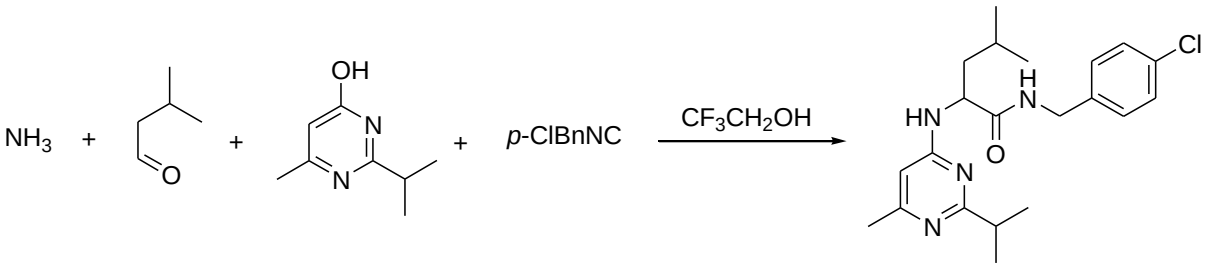
La formation de ce type de sous-produits avait déjà été reportée par Dai[78], qui avait constaté la formation d'adduits de Ugi (respectivement Ugi-Smiles) dans les conditions du couplage de Passerini (respectivement Passerini-Smiles), c'est-à-dire en l'absence d'amine. Le mécanisme proposé par les auteurs implique la transformation partielle de l'isonitrile en amine, qui peut ensuite réagir avec les trois autres partenaires (les composés carbonylé et acide, et une autre molécule d'isonitrile).

Dans notre cas, l'obtention de ce sous-produit résulte d'une compétition entre l'ammoniaque et l'amine issue de l'isonitrile. Par conséquent, pour limiter la formation de ce dernier, nous avons par la suite travaillé avec 1.5 équivalents d'ammoniaque, ce qui a effectivement permis d'augmenter le rendement de l'exemple à 58%, et d'empêcher l'apparition du sous-produit.

Nous nous sommes rapidement intéressés au couplage des phénols hétérocycliques, qui permettent d'accéder aux composés *N*-hétéroarylés, autrement plus intéressants en termes d'applications thérapeutiques. Les

[78] Dai, W.-M.; Li, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12866-12876.

premiers essais ont été réalisés avec le 2-isopropyl-6-méthylpyrimidin-4-ol dans les même conditions que précédemment, c'est-à-dire en chauffant le mélange réactionnel à 60°C (tableau II.2, entrées 1-3). Nous avons pu constater que le rendement au bout de 12 h était le même qu'après 36 h, et que l'ajout d'un équivalent de chlorure d'ammonium n'avait aucun impact. Les résultats obtenus de cette façon n'étant pas satisfaisants, nous avons eu l'idée de recourir à une irradiation aux micro-ondes. Nous avons eu le plaisir de constater qu'une telle activation permettait d'augmenter le rendement du couplage de 27 à 49% (tableau II.2, entrées 4-6).




| Entrée | Conditions | Durée | Rdt | Entrée | Conditions | Durée | Rdt |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Thermique, 60°C | 12 h | 27% | 4 | µW, 130°C, 100 W, 13 bars | 15 min | X |
| 2 | Thermique, 60°C | 36 h | 28% | 5 | µW, 130°C, 100 W, 13 bars | 90 min | **49%** |
| 3 | Thermique, 60°C 1 éq. $NH_4Cl$ | 12 h | 29% | 6 | µW, 130°C, 100 W, 13 bars | 3 h | 43% |

**Tableau II.2 : Optimisation des conditions expérimentales**

Il est à noter que l'adduit de Ugi-Smiles a été obtenu après purification sur silice sous la forme d'un mélange avec l'hétérocycle de départ, dans un rapport allant de 1 : 3 à 1 : 1. La pyrimidine peut toutefois être éliminée en ayant recours à un lavage basique au carbonate de potassium.

L'irradiation aux micro-ondes a également permis d'améliorer très légèrement les résultats obtenus avec le 2-nitrophénol, puisque le *N*-(4-chlorobenzyl)-4-méthyl-2-(2-nitrophénylamino)pentanamide a pu être ainsi préparé avec un rendement de 65%, à comparer aux 58% obtenus par un chauffage thermique. Si un écart de 7% entre ces deux rendements peut relever de l'erreur expérimentale, il n'en demeure pas moins que les micro-ondes permettent de réduire le temps de réaction de 12 h à 90 min, ce qui est extrêmement appréciable.

ii) Résultats

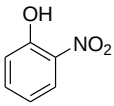
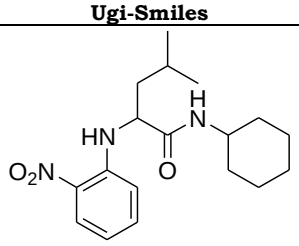
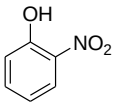
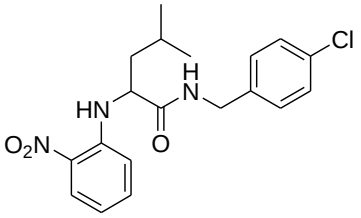
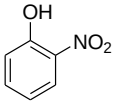
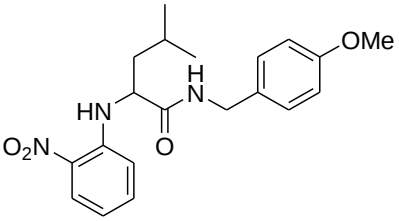
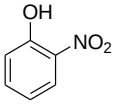
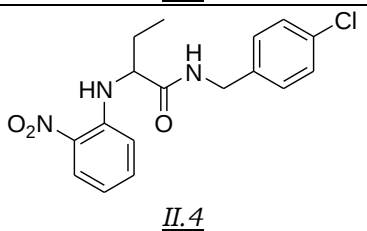
Dans ces conditions optimisées (1.5 éq. de $NH_3$, µW, 130°C, 100 W, 13 bars, 90 min), nous avons pu synthétiser divers adduits de Ugi-Smiles (tableau II.3).

Plusieurs isonitriles ont été engagés avec succès dans le couplage, mais une limitation apparaît au niveau du composé carbonylé, puisque seuls des aldéhydes aliphatiques ont réagi dans ces conditions. Les tentatives de

couplage du *p*-chlorobenzaldéhyde ont en effet échoué, alors que ce réactif donne de bons résultats avec des amines primaires.

Les variations les plus intéressantes ont été réalisées autour du phénol. Pour ce qui est des phénols ordinaires, les rendements obtenus avec le 2-nitrophénol sont plus élevés que ceux obtenus avec le 4-nitrophénol. (entrées 1-4 *versus* entrée 5). Comme cela a été observé dans le couplage de Ugi-Smiles, la présence d'un hétéroatome en *ortho* de l'hydroxy fournit de meilleurs résultats (entrée 6 *vs* 5).

Des phénols hétérocycliques variés ont par ailleurs été couplés avec des rendements convenables, ce qui a permis de synthétiser des NH-pyridines et NH-pyrimidines à haut potentiel pharmacologique (entrées 7-9). En revanche le 5-nitropyridin-2-ol n'a pas réagit dans les conditions mises au point.

| Entrée | Phénol | Aldéhyde | Isonitrile | Ugi-Smiles | Rdt |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 |  |  | CyNC |  *II.1* | 41% |
| 2 |  |  | *p*-ClBnNC |  *II.2* | 65% |
| 3 |  |  | *p*-MeOBnNC |  *II.3* | 60% |
| 4 |  |  | *p*-ClBnNC |  *II.4* | 45% |

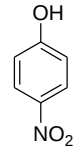
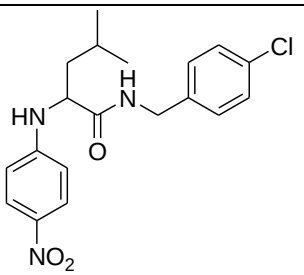
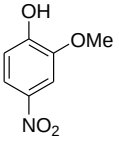
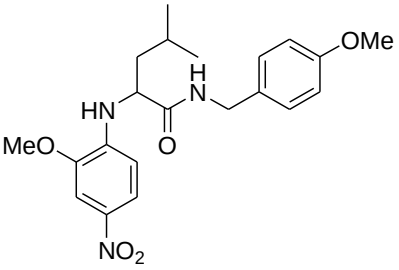
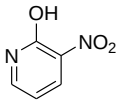
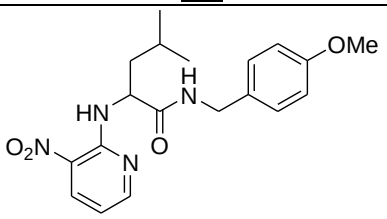
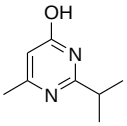
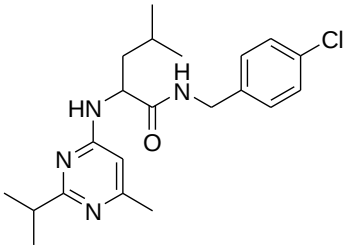
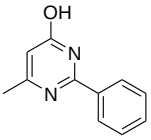
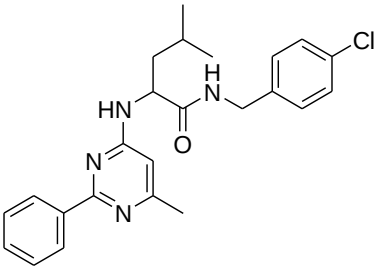
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 5 |  |  | *p*-ClBnNC |  *II.7* | 24% |
| 6 |  |  | *p*-MeOBnNC |  *II.8* | 30% |
| 7 |  |  | *p*-MeOBnNC |  *II.10* | 57% |
| 8 |  |  | *p*-ClBnNC |  *II.11* | 49% |
| 9 |  |  | *p*-ClBnNC |  *II.12* | 40% |

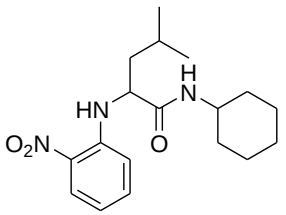
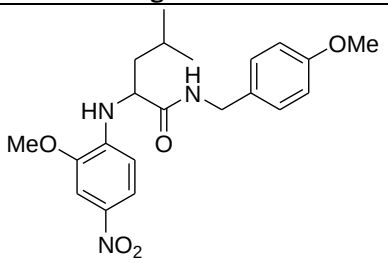
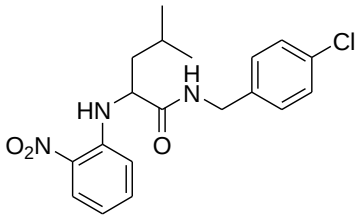
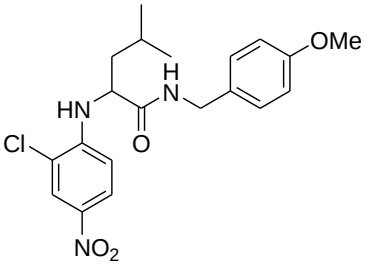
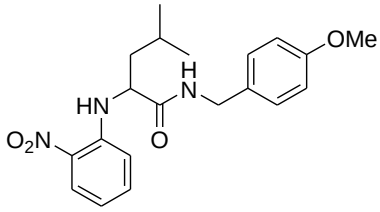
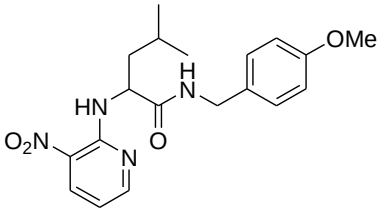
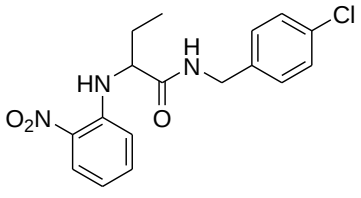
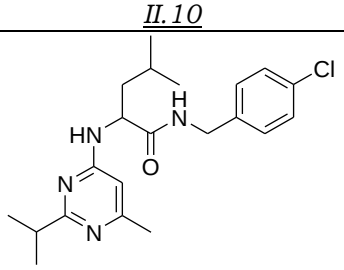
**Tableau II.3 : Couplage de Ugi-Smiles avec $NH_3$ dans $CF_3CH_2OH$**

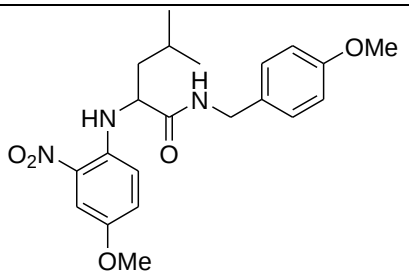
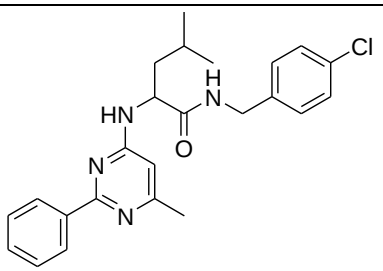
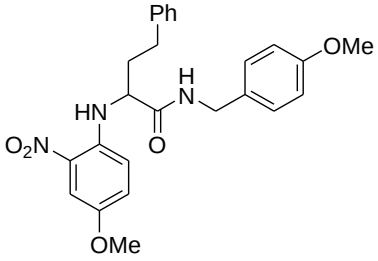
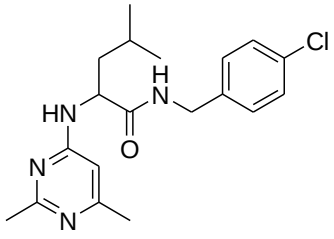
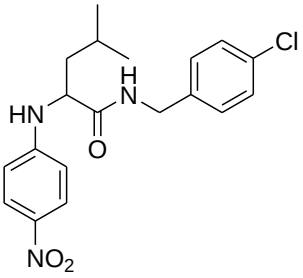
## 2°) …dans le méthanol

Suite aux résultats obtenus dans le 2,2,2-trifluoroéthanol, nous avons, par acquis de conscience, vérifié si le couplage ne pouvait pas se produire dans les mêmes conditions que précédemment (1.5 éq. de $NH_3$, µW, 130°C, 90 min), mais avec le méthanol comme solvant. Nous avons eu le plaisir de constater que d'une part la réaction de Ugi-Smiles avec l'ammoniaque se produit dans ce solvant beaucoup moins coûteux, et d'autre part que les

rendements obtenus de la sorte sont, dans la plupart des cas, bien meilleurs.

Nous avons en effet reproduit la totalité des exemples qui avaient été effectués dans le 2,2,2-trifluoroéthanol à titre de comparaison, et mis à part le 3-nitropyridin-2-ol et le 2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol qui fournissent des résultats légèrement moins bons, les rendements augmentent considérablement lorsque le couplage est réalisé dans le méthanol. Ainsi, le composé *II.2* a été synthétisé avec un rendement de 90% contre 65% dans le trifluoroéthanol, et la NH-pyrimidine *II.12* avec un rendement de 74% , contre 40% précédemment (tableau II.4, entrées 2 et 12 respectivement). Si de meilleurs résultats ont pu être ainsi obtenus avec le *p*-nitrophénol (42%, entrée 7), on constate à nouveau que la présence d'un hétéroatome en *ortho* permet de faciliter le couplage (53% avec OMe, entrée 8, 68% avec Cl, entrée 9). En outre, de nouveaux adduits ont été préparés (entrées 5, 6, 9 et 13), ce qui atteste de la généralité de la méthode, notamment pour la synthèse des dérivés NH-hétéroarylés .

| Ent | Ugi-Smiles | Rdt | Ent | Ugi-Smiles | Rdt |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 |  *II.1* | **44%** (41%) | 8 |  *II.8* | **53%** (30%) |
| 2 |  *II.2* | **90%** (65%) | 9 |  *II.9* | **68%** |
| 3 |  *II.3* | **89%** (60%) | 10 |  *II.10* | 47% **(57%)** |
| 4 |  *II.4* | **55%** (45%) | 11 |  *II.11* | 42% **(49%)** |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 5 |  *II.5* | **69%** | 12 |  *II.12* | **74%** (40%) |
| 6 |  *II.6* | **23%** | 13 |  *II.13* | **57%** |
| 7 |  *II.7* | **42%** (24%) | | | |

*Les résultats indiqués entre parenthèses sont un rappel de ceux obtenus dans le 2,2,2-trifluoroéthanol. En gras a été mis en évidence le meilleur rendement obtenu pour un exemple donné .*

**Tableau II.4 : Couplage de Ugi-Smiles avec $NH_3$ dans MeOH**

## 3°) Application au couplage de Ugi

La méthodologie développée pour le couplage de Ugi-Smiles a en outre pu être appliquée à la réaction de Ugi (schéma II.19).

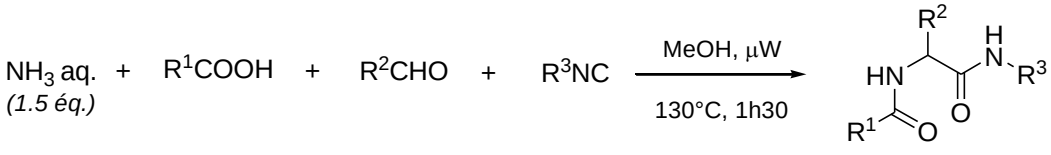



**Schéma II.19 : Application à la réaction de Ugi**

Elle s'avère là encore être particulièrement efficace, puisque les adduits de Ugi attendus ont été obtenus avec des rendements de bons à quantitatifs selon les exemples qui ont été réalisés (tableau II.5).

Des acides carboxyliques aussi bien aromatiques (entrées 1,2,4,6) qu'aliphatiques (entrées 3 et 5) ont pu être engagés dans la réaction. En revanche, les tentatives de couplage de l'acide acétique ont échouées.

En ce qui concerne le composé carbonylé, si aucun aldéhyde aromatique n'a réagi, les résultats obtenus n'en sont pas pour autant inintéressants. En effet, un adduit issu d'une cétone a pu être préparé avec un rendement de 60h en 1h30 de réaction, ce qui est assez remarquable. Par ailleurs, des aldéhydes peu encombrés ont pu être couplés avec des rendements convenables (entrées 4 et 5), ce qui constitue un réel progrès par rapport aux exemples réaction de Ugi avec l'ammoniac qui ont pu être décrits par le passé.

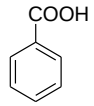
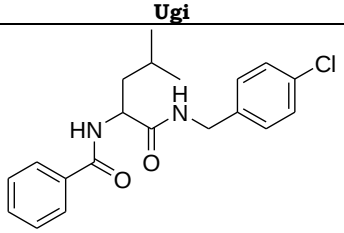
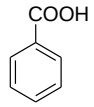
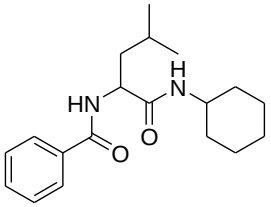
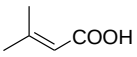
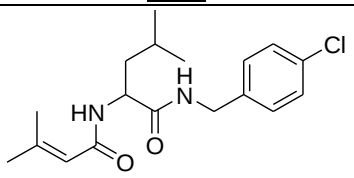
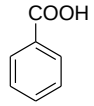
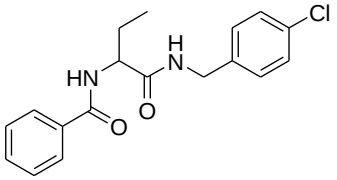
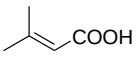
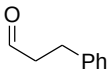
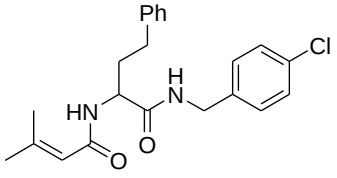
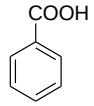
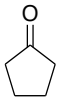
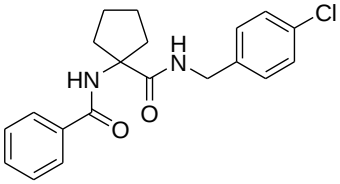
| Entrée | Acide | Aldéhyde | Isonitrile | Ugi | Rdt |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 |  |  | *p*-ClBnNC |  *II.14* | 93% |
| 2 |  |  | CyNC |  *II.15* | 92% |
| 3 |  |  | *p*-ClBnNC |  *II.16* | quant. |
| 4 |  |  | *p*-ClBnNC |  *II.17* | 64% |
| 5 |  |  | *p*-ClBnNC |  *II.18* | 45% |
| 6 |  |  | *p*-ClBnNC |  *II.19* | 60% |

**Tableau II.5 : Couplage de Ugi avec $NH_3$ dans MeOH**

## II.4) Conclusion

Pour conclure, nous avons mis au point une synthèse particulièrement efficace de dérivés NH-arylés et hétéroarylés par la réaction à 4 composants de Ugi-Smiles entre l'ammoniaque, un phénol ou un analogue hétérocyclique, un aldéhyde et un isonitrile .

Ces composés, qui comptent parmi les cibles de prédilection de l'industrie pharmaceutique, avaient précédemment été préparés au sein de notre laboratoire en deux étapes. Au couplage de Ugi-Smiles de l'allylamine, qui jouait alors le rôle d'équivalent d'ammoniaque, faisait suite une réaction de déprotection. Notre méthode, incontestablement plus directe, a en outre une portée beaucoup plus générale. Elle permet, de fait, d'éviter les problèmes d'incompatibilités entre l'utilisation de certains réactifs et les conditions de réactions de déprotection. De surcroît, la gamme des composés accessibles a été considérablement élargie, puisqu'une grande variété de phénols et d'hétérocycles ont pu être engagés dans le couplage.

La synthèse que nous avons développée allie la puissance combinatoire des couplages mutlicomposants à la simplicité du protocole et la rapidité des réactions réalisées par irradiation aux micro-ondes. Ceci étant, son efficacité repose également en partie sur l'emploi de 1.5 équivalents d'ammoniaque, qui permet de prévenir la formation de sous-produits, écueil auquel se sont heurtés tous les chimistes qui se sont penchés sur les couplages de type Ugi de ce réactif.

Dans un premier temps réalisée dans le 2,2,2-trifluoroéthanol, la réaction a pu ensuite être transposée dans le méthanol, solvant courant et peu onéreux, ce qui participe de la facilité de la mise en œuvre de la méthodologie que nous venons de présenter.

Elle a en outre été appliquée avec succès au couplage de Ugi traditionnel.

# ***Chapitre III***

# *Synthèse d'indoles par cascade de couplages Ugi-Smiles / Heck*

L'ensemble de ce travail a fait l'objet de deux publications :

a) Oble, J.; El Kaïm, L.; Gizzi, M.; Grimaud, L. *Heterocycles* **2007**, *73*, 503-517.
b) El Kaïm, L.; Gizzi, M.; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3417-3419.

## III.1) Introduction

L'un des moyens d'augmenter la diversité ainsi que la complexité structurale des composés accessibles par une réaction multicomposant donnée est de transformer les produits qu'elle fournit par le biais d'une autre réaction.

Ainsi, de nombreuses post-condensations réalisées sur les adduits de Ugi ont été développées depuis la description initiale du couplage éponyme. De façon analogue, la mise au point de synthèses d'hétérocycles par la transformation des produits issus du couplage de Ugi-Smiles a été l'une des principales thématiques de recherche de notre laboratoire au cours de ces cinq dernières années.

Dans le cadre de ce travail de thèse, une nouvelle synthèse d'indole par une cascade de couplages Ugi-Smiles / Heck a été développée, et fait l'objet du présent chapitre.

Dans un premier temps, nous allons procéder à une brève introduction autour de la réaction de Heck, pour ensuite nous focaliser sur le tandem Ugi / Heck. Après cela, nous nous intéresserons aux diverses valorisations des adduits de Ugi-Smiles qui ont été réalisées au laboratoire.

Dans un deuxième temps, nous allons, à la suite d'une introduction relative aux propriétés et aux voies de synthèse du noyau indolique, exposer notre travail à proprement parler. Cette présentation s'articulera en trois parties : la première portera sur le couplage de Ugi-Smiles des phénols halogénés, la deuxième sur la mise en œuvre de la réaction de Heck sur les adduits qui en résultent, et la dernière sur l'extension de la synthèse d'indoles par le tandem Ugi-Smiles / Heck précédent à des phénols hétérocycliques.

## III.2) Présentation de la réaction de Heck

La réaction de Heck, développée simultanément par Heck[79] et Mizoroki[80], correspond à l'arylation ou l'alkylation catalysée au palladium(0) d'une oléfine (schéma III.1).

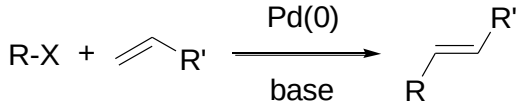



**Schéma III.1 : La réaction de Heck**

### 1°) Considérations mécanistiques

Le cycle catalytique généralement proposé est le suivant :

[79] Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *14*, 2320-2322.
[80] Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581-581.

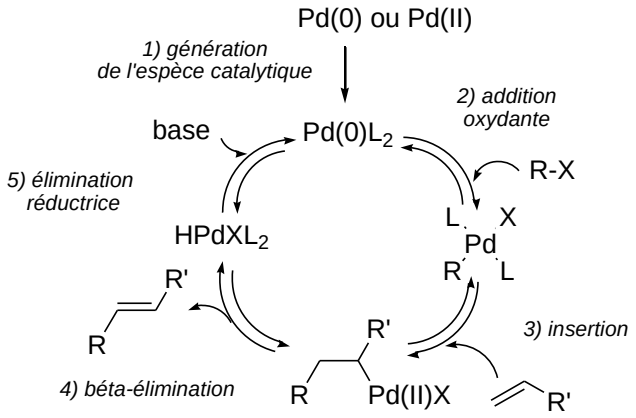



**Schéma III.2 : Cycle catalytique de Heck**

● *Génération du catalyseur*

On représente usuellement l'espèce catalytique sous la forme $Pd(0)L_2$, où L peut désigner une molécule de solvant ou un ligand « classique » de type phosphine. Elle peut être générée aussi bien à partir de Pd(0) que de Pd(II). Dans ce dernier cas, le Pd(0) est généré *in situ* à partir d'une source de Pd(II) stable et commerciale, en général en présence d'une phosphine, qui joue le rôle de réducteur.

● *Formation de l'espèce organopalladiée*

Sous la forme $Pd(0)L_2$, le Pd est riche en électrons, nucléophile, et possède des sites de coordination vacants. Il n'est dès lors pas surprenant qu'il réagisse avec des espèces électrophiles de type R-X *via* une addition oxydante. Dans la réaction de Heck, elle constitue l'étape cinétiquement limitante (schéma III.3).

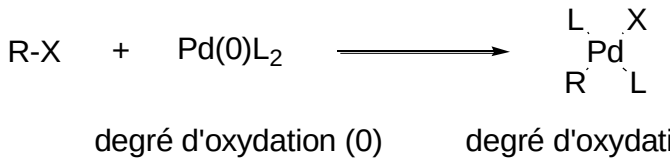



**Schéma III.3 : Formation de l'espèce organopalladiée par addition oxydante**

Ces réactions sont limitées aux composés RX de type vinyl, aryl, et benzyl, car si le groupement R présente un hydrogène en β du Pd après l'addition oxydante, le complexe n'est pas stable et conduit au produit de β-élimination.

Pour ce qui est du groupement X, il a été montré l'ordre de réactivité suivant : I > Br >> Cl.

Toutefois, de nouveaux catalyseurs qui permettent d'utiliser les dérivés chlorés, beaucoup moins onéreux que leurs analogues iodés et bromés, ont été développés. Ainsi, pour les aromatiques chlorés, Fu[81] préconise les

[81] Littke, A. F.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 10-11.

conditions suivantes : 1.5% $Pd_2(dba)_3$, 5% $P(t\text{-}Bu)_3$, 1.1 éq. $Cs_2CO_3$, le tout dans le dioxane.

● *Transformation de l'espèce organopalladiée*

Elle commence par la coordination de l'oléfine, qui s'accompagne inévitablement de la perte d'un ligand. S'en suit la syn-insertion qui conduit à un σ-alkyl palladium instable, qui subit donc une syn-β-élimination formant le produit *trans* (schéma III.4).

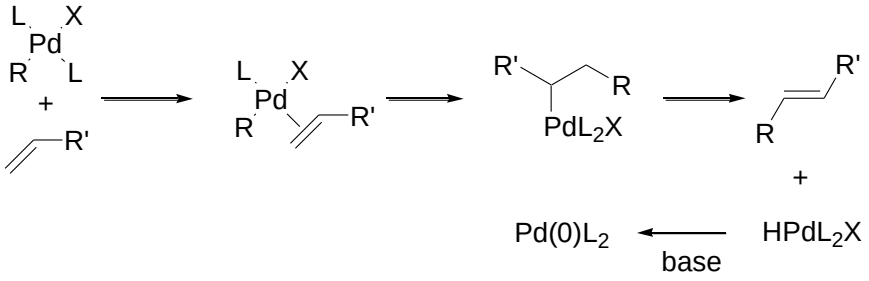



**Schéma III.4 : Etape d'insertion**

Deux mécanismes sont envisageables, selon que le ligand qui quitte le complexe pour permettre la coordination de l'oléfine est un ligand L ou $X^-$. Dans le premier cas, le complexe généré est neutre. C'est le mécanisme généralement admis pour les réactions de Heck « classiques » qui mettent en jeu des halogénures (X = I, Br, éventuellement Cl). Dans le second cas, le complexe est cationique. Ce type de mécanisme est prépondérant lorsque l'on utilise de triflates (X = OTf), la liaison Pd-X étant alors nettement plus labile.

● *Régénération du catalyseur et formation du produit*

La dernière étape du cycle consiste en la libération du produit par β-élimination, qui s'accompagne de la régénération de l'espèce catalytique par élimination réductrice sur le complexe $HPdXL_2$ à l'aide d'une base (schéma III.5).

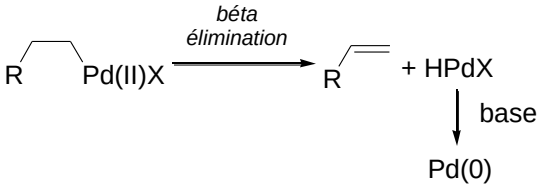



**Schéma III.5 : Régénération du catalyseur et libération du produit**

## 2°) Un vaste champ d'application

Si de manière classique le couplage de Heck consiste en la réaction inter ou intramoléculaire d'un halogénure vinylique ou aromatique avec une oléfine pauvre en électrons dans le DMF ou l'acétonitrile, de nombreuses

alternatives ont été développées, faisant de cette réaction un outil synthétique aussi adaptable que puissant[82].

En ce qui concerne le solvant et les conditions réactionnelles, les possibilités sont multiples[83] : la réaction de Heck peut aussi bien avoir lieu dans l'eau, que dans des liquides ioniques, des fluides supercritiques, sur support solide, et ce avec (ou sans) activation par micro-ondes, haute pression, ultra-son, etc.

Pour ce qui est des substrats, les halogénures sont les plus couramment utilisés, mais d'autres groupes partants sont envisageables, comme les diazoniums. En série aromatique, des susbtituants donneurs d'une part et accepteurs d'autre part sont tolérés sur le noyau, et ce sur toutes les positions.

Concernant les oléfines, celles appauvries par un groupement électroattracteur restent les plus largement employées. Il est néanmoins possible de coupler une oléfine riche en électrons si les conditions de la réaction favorisent le mécanisme cationique (utilisation de triflates, ou d'halogénures en présence de sels d'argent ou de thallium), l'attaque se faisant alors en α du groupement donneur de manière préférentielle.

De nouveaux et divers systèmes catalytiques ont par ailleurs fait leur apparition, mais un inventaire exhaustif dépasserait largement le cadre de cet exposé (le lecteur pourra se reporter aux revues de Beletskaya pour de plus amples informations). Nous nous contenterons ici de mentionner les systèmes biphasiques, particulièrement intéressants en cela qu'ils permettent le recyclage du catalyseur.

Pour finir, nous allons nous intéresser à la version asymétrique de la réaction de Heck, qui a connu un véritable essor depuis les premiers exemples reportés en 1989 par Overmann[84] et Shibasaki[85]. Lorsque l'on considère l'équation bilan de ce couplage palladocatalysé, qui consiste formellement en une vinylation, les aspects relevant de la stéréochimie n'apparaissent pas immédiatement. Toutefois, il existe certains cas de figure dans lesquels la réaction de Heck peut aboutir à la formation d'un seul stéréoisomère parmi plusieurs possibles (schéma III.6). Lorsque la réaction d'insertion génère un carbone asymétrique, plusieurs configurations peuvent permettrent de le conserver dans la suite du processus:

- l'atome de carbone sur lequel le groupement alkyl a été inséré possède un atome d'hydrogène, mais, pour des raisons électroniques ou stériques, il se peut que ce ne soit pas celui-ci qui subisse la β-élimination (cas 1).
- le carbone asymétrique créé est quaternaire, et la β-élimination ne peut donc se faire qu'à l'opposé de la réaction d'insertion (cas 2).

---

[82] a) Campagne, J-M ; Prim, D. *Les complexes de palladium en synthèse organique* ; CNRS Editions, Paris, 2001. b) *Revue*: Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066.
[83] *Revue*: Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11771-11835.
[84] Carpenter, N. E; Kucera, D. J.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5846-5848.
[85] Sato, Y.; Sodeoka, M.; Shibasaki. M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4738-4739.

- le carbone asymétrique créé est quaternaire, et aucun atome d'hydrogène ne se trouve en β du palladium. On est alors en présence d'un « organopalladate vivant », qui peut ensuite évoluer selon une réaction tandem (cas 3).

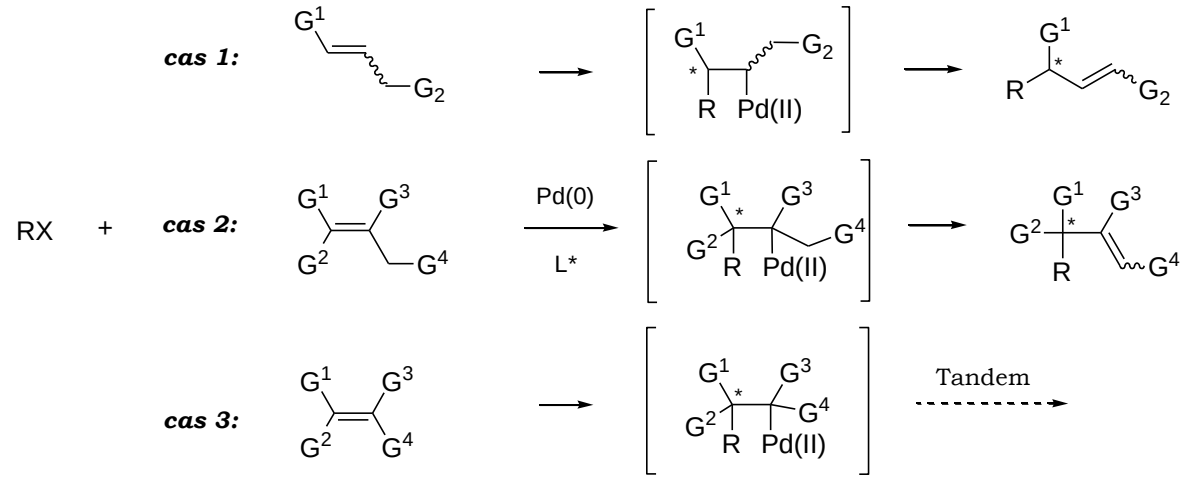



**Schéma III.6 : réaction de Heck asymétrique**

Nous avions d'ores et déjà souligné la puissance synthétique du couplage de Heck, mais la possibilité supplémentaire qui a émergé ces dernières années d'en contrôler les aspects stéréochimiques contribue à en faire l'un des outils de prédilection pour la création de liaison C-C en synthèse totale[86].

## III.3) Tandem Ugi / Heck

### 1°) Les réactions de post-condensation

Comme nous l'avons déjà précisé dans le chapitre I, les réactions multicomposant, et notamment le U-4CR, constituent une voie d'accès extrêmement rapide et efficace à des molécules d'une grande complexité. Les produits ainsi obtenus peuvent à leur tour subir une transformation, appelée post-condensation, permettant la synthèse d'une grande variété de composés à la complexité encore accrue. Le plus souvent, les post-condensations consistent en une cyclisation, dont résulte la formation d'un hétérocycle. Cette famille de composés compte parmi les plus importantes en chimie organique, en cela qu'elle est largement représentée au sein des produits biologiquement actifs. Cela explique le grand intérêt que les réactions dites de post-condensation ont suscité, et l'abondance des publications sur le sujet[1, 29a, 87].

Etant donné le nombre considérable de post-condensations qui ont été réalisées sur les produits du U-4CR, nous nous cantonnerons ici à la

[86] *Revue*: Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103,* 2945-2963.
[87] *Revue*: Akritopoulou-Zanze, I.; Djuric, S. W. *Heterocycles* **2007**, *73,* 125–147.

description du tandem Ugi / Heck. Ensuite, nous nous intéresserons aux transformations des adduits de Ugi-Smiles.

## 2°) Le tandem Ugi-Heck

Le couplage de Ugi autorise une grande souplesse quant aux fonctionnalités présentes sur les réactifs. Il est dès lors possible d'obtenir un α-amidoamide comportant à la fois un halogénure de vinyle ou d'aryle et une oléfine, qui peut donc subir une réaction de Heck intramoléculaire pour former un hétérocycle azoté. Il convient de souligner que ce tandem permet d'accéder à des structures diverses, selon les réactifs que l'on choisit pour porter les fonctionnalités nécessaires au couplage organométallique.

La première synthèse d'hétérocycle azoté par un tel tandem a été réalisée en 2004 par Gracias[88] (schéma III.7).

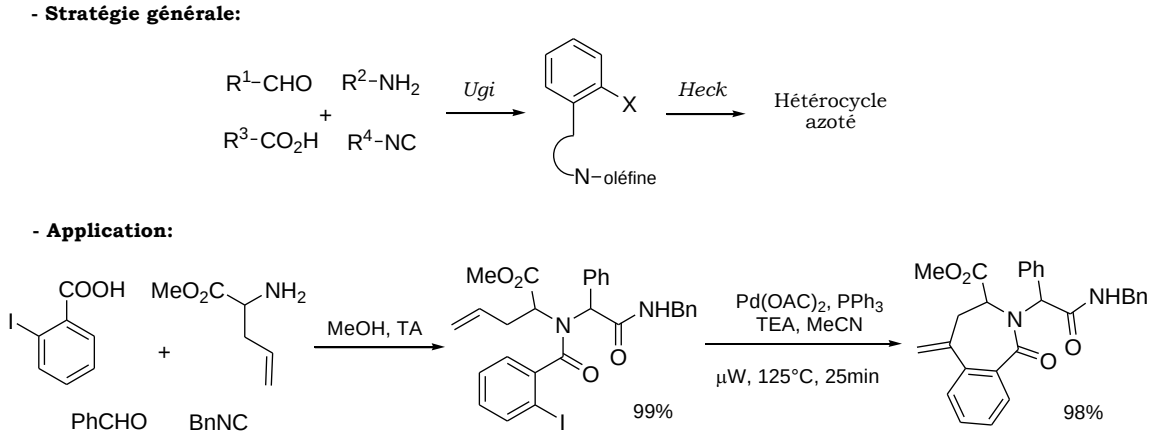



**Schéma III.7 : Synthèse d'hétérocycles azotés par un tandem Ugi-Heck**

Les premiers adduits de Ugi qui ont été étudiés résultaient de la condensation d'un acide carboxylique α,β-insaturé qui faisait office d'oléfine, de l'*o*-bromobenzaldéhyde en tant qu'halégénure d'aryle, d'une benzylamine et d'un benzylisonitrile. La cyclisation de Heck réalisée sur ses composés a permis de préparer plusieurs cycles à 6, y compris des structures de type spiro, avec d'excellents rendements (91 à 97% de rendement pour la seconde étape). En outre, il est à noter que le couplage organométallique a été effectué à l'aide de micro-ondes, ce qui a permis de réduire considérablement les temps de réaction par rapport à ceux requis en voie thermique (2 h contre 18 h pour les composés spiro).

D'autres hétérocycles azotés ont pu être préparés par cette méthode, en variant simplement la nature des réactifs. Entre autres exemples, l'utilisation de l'ester méthylique de l'allylglycine et de l'*o*-iodobenzaldéhyde comme réactifs pour le couplage de Heck s'est concrétisée par l'obtention de 7-lactames (schéma III.7).

[88] Gracias, V.; Moore, J. D.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *47*, 417-420.

Simultanément, Yang a mis au point une synthèse d'isoquinolines en deux étapes, également par un tandem Ugi-Heck[89]. Selon le réactif qui porte le groupement halogéné, deux types de structures peuvent être obtenus. En effet, si un acide carboxylique iodé est utilisé, le couplage avec l'allylamine fournit une première famille d'isoquinolines, notée A. En revanche, si l'atome d'iode se trouve initialement sur l'aldéhyde, les isoquinolines qui résultent du tandem ont un squelette différent, que l'on appelle B (schéma III.8).

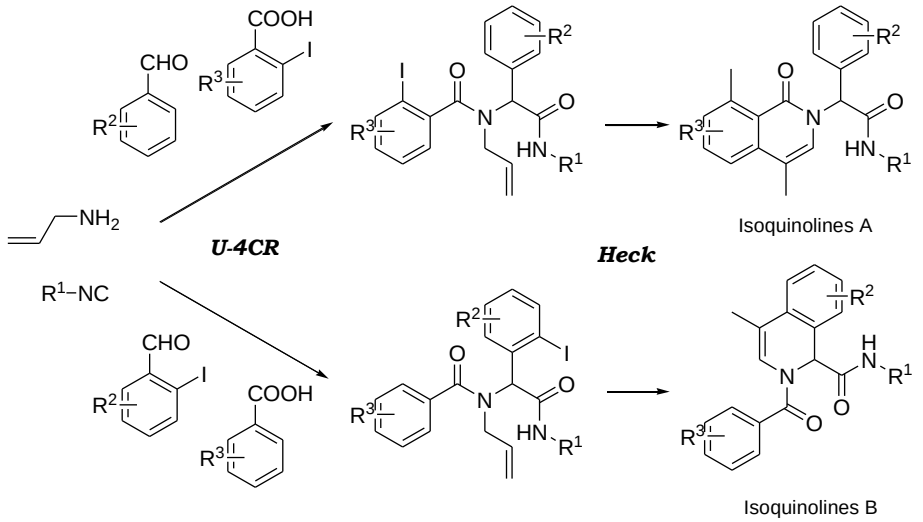



**Schéma III.8 : Synthèse d'isoquinolines**

A titre d'exemple, la préparation d'une isoquinoline de type A est illustrée dans le schéma III.9 ci-après. Le tandem Ugi-Heck réalisé avec l'allylamine, le *tert*-butylisonitrile, le *para*-méthoxybenzaldéhyde et l'acide *ortho*-iodobenzoïque fournit, après isomérisation du produit *exo*-méthylène résultant de la cyclisation pallado-catalysée, l'isoquinoline attendue (schéma III.9).

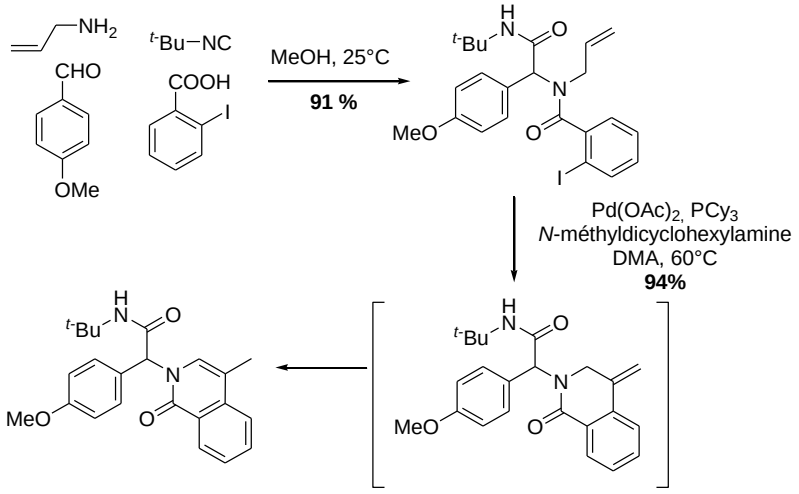



**Schéma III.9 : Synthèse d'isoquinolines**

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

La même équipe a appliqué une méthodologie tout à fait similaire pour obtenir deux sortes de quinolines[90] à partir d'un isonitrile et d'une aniline couplés soit avec un aldéhyde iodé et un acide carboxylique, soit avec un acide iodé et un aldéhyde.

Umkehrer et Kalinski ont pour leur part développé des synthèses *one-pot* d'indol-2-ones 1,3-disubstituées[91] et de 1*H*-indoles[92], toujours *via* un tandem Ugi-Heck.

Les premières sont obtenues directement par la réaction de l'*ortho*-bromoaniline et d'un acide acrylique avec un aldéhyde et un isonitrile (schéma III.10).

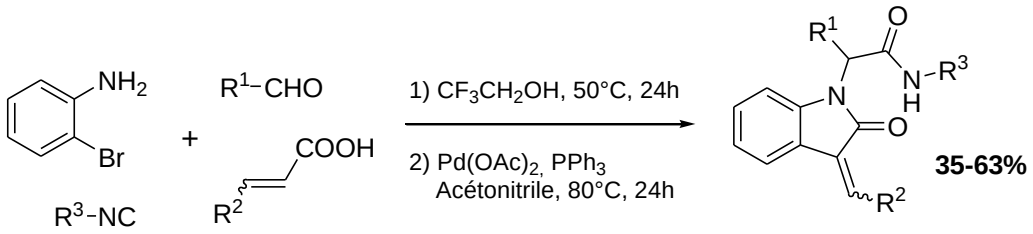



**Schéma III.10 : Synthèse d'indol-2-ones**

Les indoles résultent quant à eux du clivage du groupement formique présent sur le produit du tandem appliqué à une *ortho*-bromoaniline, le cinnamaldéhyde, un isonitrile, et l'acide formique (schéma III.11).

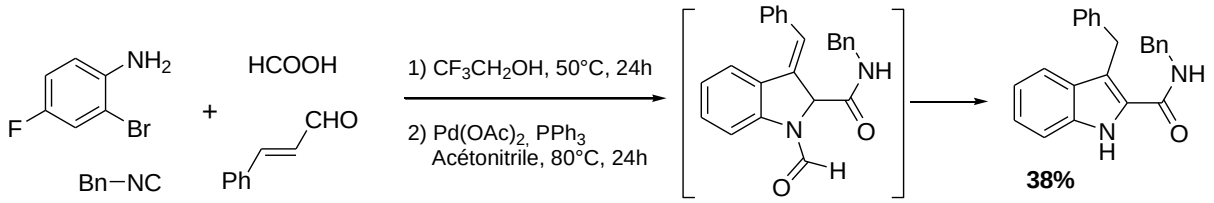



**Schéma III.11 : Synthèse d'un 1*H*-indole**

En effet, le produit issu d'une post-condensation sur un adduit de Ugi est bien évidemment lui-même susceptible d'être à nouveau transformé. Ainsi, Zanze et Djuric ont réalisé une synthèse diastéréosélective de lactames bicycliques pontés par une séquence Ugi / métathèse cyclisante / Heck particulièrement efficace[93].

De manière encore plus spectaculaire, Balalaie[94] a mis en œuvre une réaction à six composants qui consiste en une cascade *one-pot* Ugi / Heck / Sonogashira /addition nucléophile permettant d'obtenir des 3-arylidène-2-

[90] Ma, Z.; Xiang, Z.; Luo, T.; Lu, K.; Xu, Z.; Chen, J.; Yang, Z. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8,* 696-704.
[91] Umkehrer, M.; Kalinski, C.; Kolb, J.; Burdack, C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47,* 2391-2393.
[92] Kalinski, C.; Umkehrer, M.; Schmidt, J.; Ross, G.; Kolb, J.; Burdack, C.; Hiller, W.; Hoffman, S. D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47,* 4683-4686.
[93] Ribelin, T. P.; Judd, A. S.; Akritopoulou-Zanze, I.; Henry, R. F.; Cross, J. L.; Whittern, D. N.; Djuric, S. W.; *Org. Lett.* **2007**, *9,* 5119-5122.
[94] Bararjanian, M.; Balalaie, S.; Rominger, F.; Movassagh, B.; Bijanzadeh, H. R. *J. Org. Chem.*. **2010**, *75*, 2806-2812**.**

oxindoles avec un très bon rendement et qui plus est de manière stéréosélective (schéma III.12).

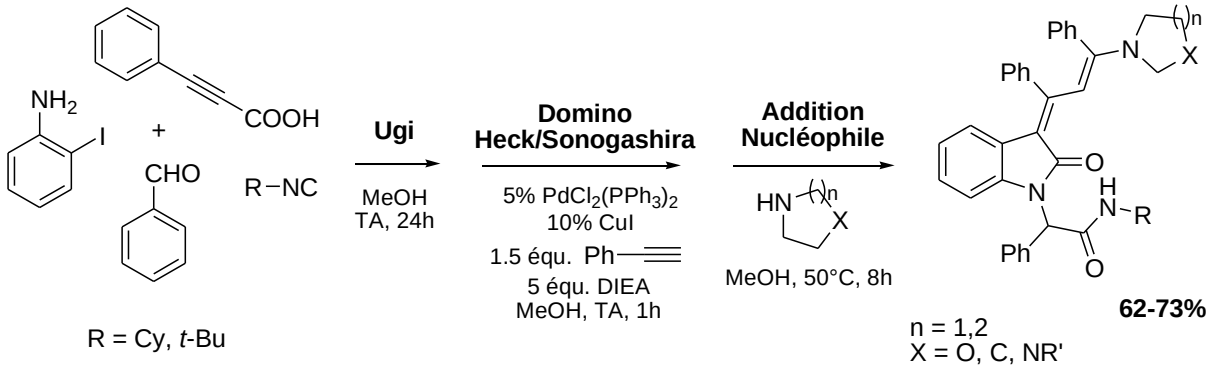



**Schéma III.12 : Synthèse de 3-arylidène-2-oxindoles**

Nous allons à présent nous intéresser aux post-condensations qui ont été réalisées à la suite du couplage de Ugi-Smiles.

## III.4) Couplage de Ugi-Smiles et réactions de post-condensations

A l'instar des post-condensations qui ont été développées sur les adduits de Ugi, des recherches ont été menées dans notre laboratoire sur les possibilités qu'offraient les *N*-arylaminocarboxamides obtenus par le couplage de Ugi-Smiles, dans le but de développer de nouvelles synthèses d'hétérocycles et ainsi d'augmenter le potentiel synthétique de cette MCR.

Nous présentons ci-après une courte synthèse des résultats qui ont été obtenus.

### 1°) Synthèses de 3,4-dihydroquinoxalinones…

#### i) …par une séquence hydrogénolyse / cyclisation acide[95]

Une nouvelle synthèse de 3,4-dihydroquinoxalinones a été mise au point selon la stratégie suivante : les adduits de Ugi-Smiles issus de l'*ortho*-nitrophénol peuvent être réduits de façon à obtenir une aniline, qui peut alors cycliser sur l'amide en milieu acide (schéma III.13).

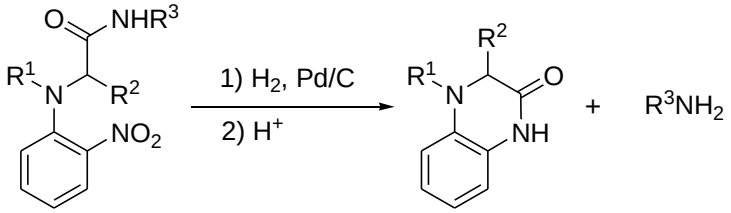



**Schéma III.13 : Séquence hydrogénolyse / cyclisation sur un adduit de Ugi-Smiles**

[95] Oble, J. ; El Kaïm, L.; Gizzi, M.; Grimaud, L. *Heterocycles* **2007**, *73*, 503-517.

Ainsi, lorsque l'adduit de Ugi-Smiles préparé à partir du cyclohexylisonitrile, de la *p*-chlorobenzylamine, du propionaldéhyde et de l'*ortho*-nitrophénol est placé en solution dans le méthanol sous atmosphère d'hydrogène en présence d'une quantité catalytique de Pd/C (10%) et à température ambiante, l'aniline correspondante est isolée après 12 h. Cette dernière est alors traitée par une quantité catalytique d'acide *para*-toluène sulfonique (10%) dans le méthanol pendant 24 h à température ambiante. La cyclisation acide engendre bel et bien la 3,4-dihydroquinoxalin-2-(*1H*)-one attendue avec un rendement de 67% sur deux étapes (schéma III.14).

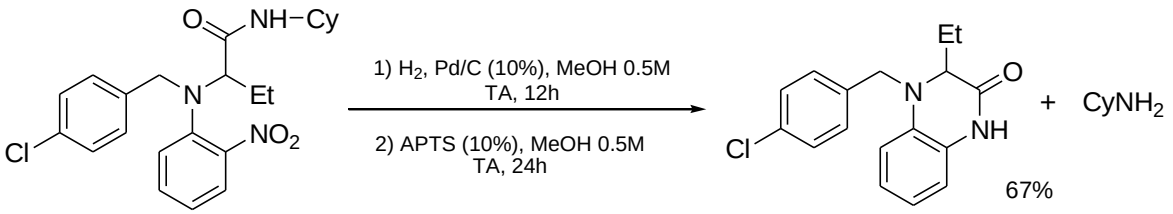



**Schéma III.14 : Synthèse de la 3-éthyl-4-(2-méthoxyethyl)-3,4-dihydroquinoxalin-2(*1H*)-one**

Si la méthode a pu être étendue à divers aldéhydes et amines, il est à noter que les adduits issus du *tert*-butylisonitrile n'ont pas réagi de la manière escomptée. Il semblerait que l'encombrement du groupe *tert*-butyle interdise la cyclisation de l'aniline sur l'amide. La même stratégie appliquée à la 2-hydroxy-3-nitropyridine constitue une nouvelle synthèse de pyrido-pipérazones.

L'ensemble de ces hétérocycles a par ailleurs pu être obtenu par un procédé *one-pot*, *i.e* sans isoler l'adduit de Ugi-Smiles (schéma III.15).




**Schéma III.15 : Synthèse *one-pot* de la 3-éthyl-4-(2-méthoxyethyl)-3,4-dihydroquinoxalin-2(*1H*)-one**

On remarque que dans la synthèse précédente, le fragment correspondant à l'isonitrile employé dans le couplage de Ugi-Smiles est *in fine* éliminé. Il s'agit donc d'une synthèse non pas à 4, mais à 3 composants, et qui offre par conséquent une diversité structurelle moindre comparativement au couplage de Ugi-Smiles simple. Une autre voie de synthèse a donc été envisagée.

ii) …*N*-arylation intramoléculaire[95]

De fait, les quinoxalinones peuvent également résulter d'une *N*-arylation intramoléculaire de l'amide sur le noyau aromatique si ce dernier est convenablement fonctionnalisé (schéma III.16).

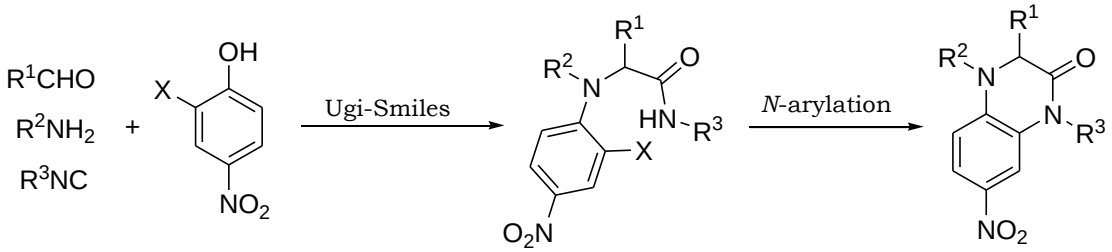



**Schéma III.16 : Voie de synthèse alternative pour la préparation de quinoxalinones**

Il est ressorti de la littérature que les *N*-arylations peuvent être facilement mises en œuvre sur des aromatiques substitués par un atome d'iode ou de brome. Très souvent, ces réactions reposent sur l'utilisation de l'iodure de cuivre accompagné d'un ligand diamine, et sont en outre favorisées par une température élevée, ainsi qu'un solvant polaire.

Les adduits de Ugi-Smiles issus de la condensation d'un *o*-iodonitrophénol se sont avérés être de bons substrats pour réaliser un tel couplage[96]. La quinoxalinone représentée dans le schéma suivant a ainsi pu être préparée avec un bon rendement dans des conditions classiques (10% CuI, 20% *L*-proline, dans l'acétonitrile à 80°C) à partir du composé issu du couplage du 2-iodo-4-nitrophénol avec l'allylamine, l'isovaleraldéhyde, et le *p*-chlorobenzylisonitrile (schéma III.17).

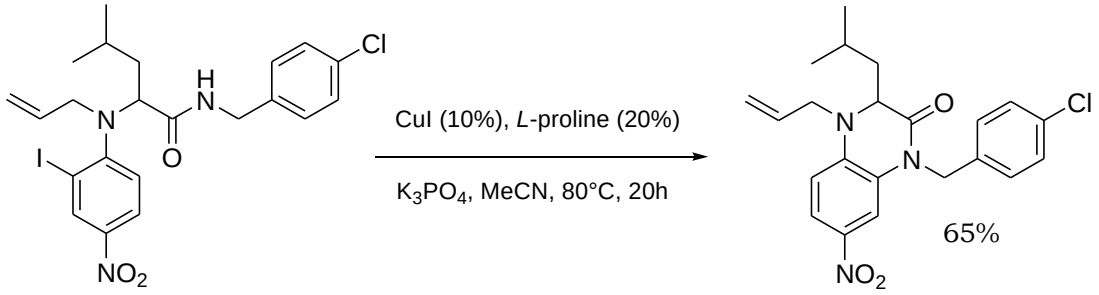



**Schéma III.17 : *N*-arylation d'amide sur un adduit de Ugi-Smiles**

Cette stratégie de synthèse alternative a pu être appliquée à la préparation de plusieurs quinoxalinones, avec des rendements s'échelonnant de 45 à 65%. Une version *one-pot* a par ailleurs été développée, qui permet d'obtenir l'hétérocycle désiré en deux étapes directement à partir des réactifs du couplage de Ugi-Smiles sans isoler l'adduit résultant de ce dernier. Ce procédé a notamment permis d'obtenir la quinoxalinone précédente avec un rendement de 25%.

[96] La mise au point des conditions experimentales pour ce couplage sera détaillée plus loin dans ce chapitre.

## 2°) Synthèse de benzotriazoles et benzimidazoles à partir d'*ortho*-phénylènediamines issues du couplage de Ugi-Smiles[77]

Les benzotriazoles et benzimidazoles sont des familles de composés qui se distinguent par leur haut potentiel en chimie médicinale[97]. En tant que telles, elles ont fait l'objet de l'attention de nombreux groupes de recherche, qui ont travaillé à l'élaboration de nouvelles voies d'accès.

Les dérivés de type *ortho*-phénylènediamine s'avèrent être des substrats de choix pour la synthèse de ces composés. Or, ces derniers peuvent être directement préparés par réduction du groupement nitro des adduits de Ugi-Smiles issus d'un couplage avec l'*ortho*-nitrophénol et l'ammoniac[98]. Cette réduction a de fait été réalisée par une hydrogénation catalytique en flux continu, et l'*ortho*-phénylènediamine ainsi obtenue a ensuite été convertie sans être préalablement isolée.

Ainsi, les benzotriazoles proviennent de son traitement par de l'acide acétique et du nitrite de sodium, comme indiqué sur le schéma III.18.

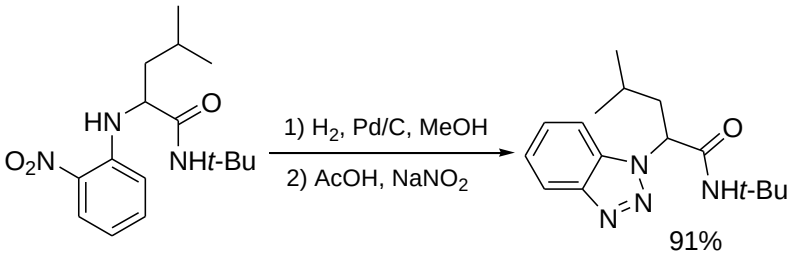



**Schéma III.18 : Synthèse de benzotriazoles**

Deux familles différentes de benzimidazoles sont par ailleurs accessibles en appliquant des méthodologie similaires (schéma III.19).

Si la phénylènediamine est mise en solution dans l'éthanol (0.3 M) en présence d'un excès de disulfure de carbone (3 éq.) et chauffée à 120°C sous micro-ondes, le mercaptobenzimidazole souhaité est obtenu au bout de 15 minutes (étape 2.i sur le schéma III.19).

La réaction pallado-catalysée avec un aldéhyde aromatique réalisée dans le DMF en présence d'air permet quant à elle d'accéder à des 2-arylbenzimidazoles (étape 2.ii).

---

[97] a) Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev*. **2003**, *103*, 893–930. b) Kopanska, K.; Najda, A.; Zebrowska, J.; Chomicz, L.; Piekarczyk, J.; Myjak, P.; Bretner, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2617–2624. c) He, F. Q.; Liu, X. H.; Wang, B. L.; Li, Z. M. *J. Chem. Res.* **2006**, 809–811.

[98] Dans les travaux que nous citons ici, l'ammoniac avait été introduit sous la forme protégée d'une allylamine. (cf chap. II, § II.2.5)

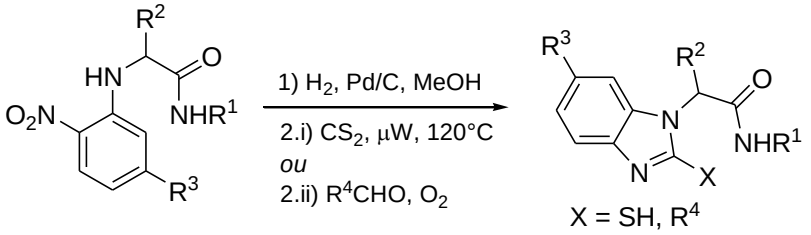



**Schéma III.19: Synthèse de benzimidazoles**

## 3°) Synthèse de pyrimido-azépines par un tandem Ugi-Smiles / RCM[99]

Il a été envisagé de réaliser un tandem analogue au U-4CR / RCM, moyennant l'introduction d'une oléfine sur le phénol de départ.

Cependant, le 2-allyl-4-nitrophénol n'a pas pu être couplé. Une solution a été trouvée en utilisant un phénol *O*-allylé, puisque la présence d'un hétéroatome en *ortho* de l'hydroxy du phénol facilite le couplage de Ugi-Smiles. Mais c'est alors la réaction de métathèse cyclisante qui s'est avérée inefficace (schéma III.20).

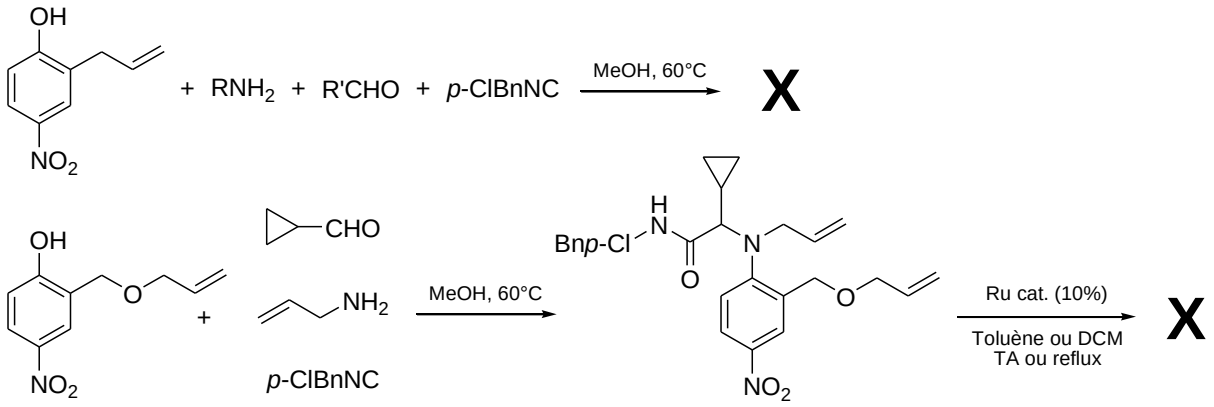



**Schéma III.20 : Essai de tandem Ugi-Smiles / RCM**

Le tandem a, en revanche, pu être réalisé sur des composés de type 4-hydroxypyrimidines substituées par une oléfine, donnant ainsi accès de manière rapide et efficace à des dérivés de type pyrimido-azépine.

En effet, les 5-allyl et 5-homoallyl-4-hydroxypyrimidines fournissent avec un bon rendement les adduits attendus, dans les conditions expérimentales habituellement utilisées lorsque une hydroxypyrimidine est engagée dans le couplage de Ugi-Smiles (toluène, 110°C, 3 M, pendant plusieurs jours) (schéma III.21).

[99] El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5835-5838.

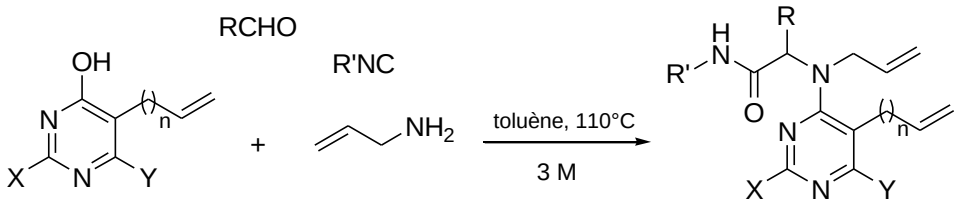



**Schéma III.21 : Couplage de Ugi-Smiles avec les 5-allyl et 5-homoallyl-4-hydroxypyrimidines**

Lorsque les produits de Ugi-Smiles issus des pyrimidines sont placés en solution dans le toluène en présence du catalyseur de seconde génération d'Hoveyda-Grubbs, les produits de simple cyclisation ou de cyclisation suivie d'une isomérisation de la double liaison sont obtenus. L'isomérisation a lieu pour des températures plus élevées et une durée de réaction plus grande (schéma III.22).

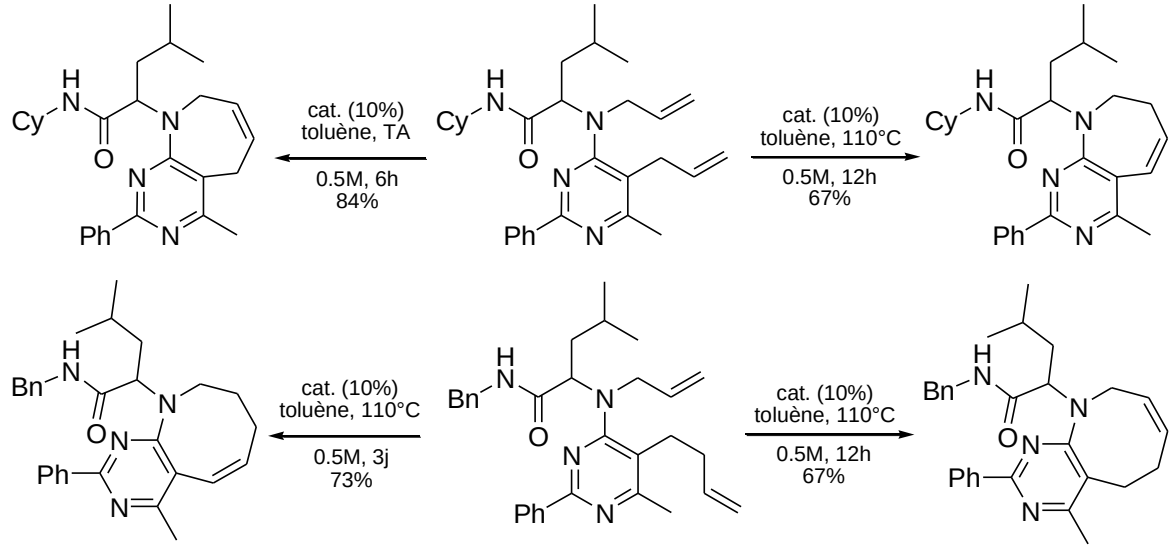



**Schéma III.22 : Métathèse cyclisante de 4-aminopyrimidines allylées**

## 4°) Clivages oxydatifs et cyclisations intramoléculaires d'adduits de Ugi-Smiles par catalyse au palladium[100]

Lorsque l'adduit de Ugi-Smiles résultant du couplage de l'*o*-bromobenzaldéhyde, du *p*-nitrophénol, de la 2-méthoxyéthanamine et du cyclohexylisonitrile a été soumis à des conditions classiques pour la réaction de Heck (5% $Pd(OAc)_2$, 10% $PCy_3$, 2 éq. $K_2CO_3$, DMF, 110°C), ce n'est pas le produit de cyclisation escompté qui a été isolé, mais un α-cétoamide et une amine issus d'un clivage oxydatif (schéma III.23).

[100] El Kaïm, L.; Gamez-Montaño, R.; Grimaud, L.; Ibarra-Rivera, T. *Chem. Commun.* **2008**, 1350–1352.

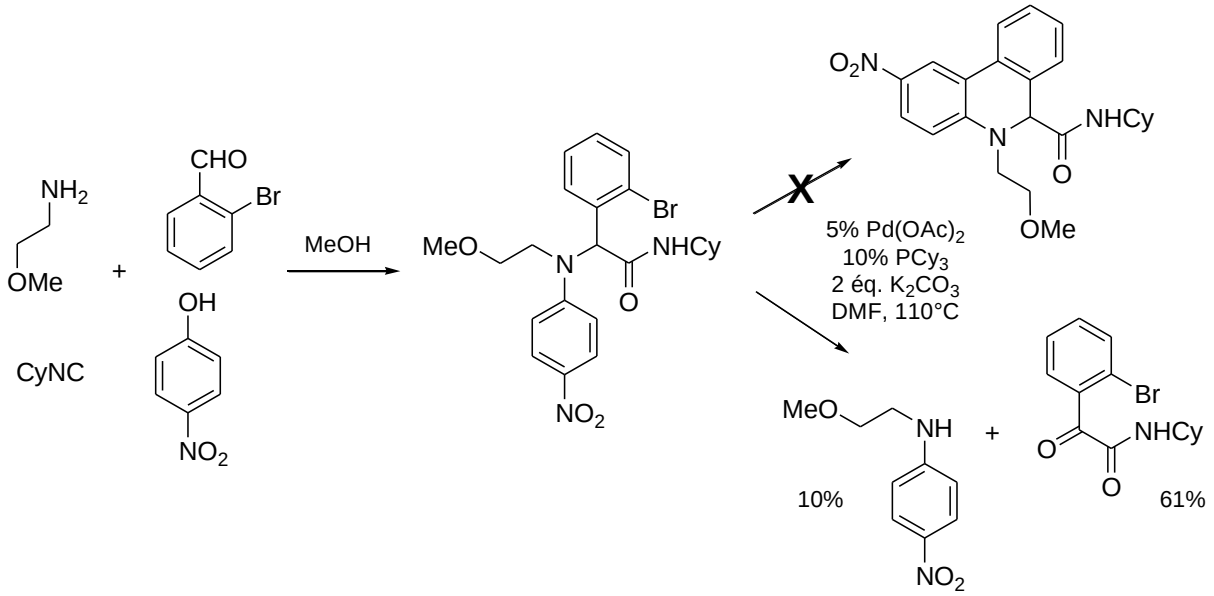



**Schéma III.23 : Clivage oxydatif palladocatalysé**

L'hypothèse qui a alors été émise est que ce clivage palladocatalysé était du à la lente introduction d'oxygène dans le milieu réactionnel. Cette supposition s'est avérée correcte, puisque la réaction est beaucoup plus rapide lorsqu'elle est réalisée à l'air libre. Divers adduits de Ugi-Smiles ont pu être clivés, mais la présence d'un atome d'hydrogène acide au sein de la molécule est apparue indispensable. En effet, seuls les α-arylamino amides issus du couplage d'un aldéhyde aromatique donnent lieu à la réaction de fragmentation. Cela donne à penser qu'elle débute par la formation d'un énolate de palladium, qui peut ensuite évoluer en iminium, ce dernier conduisant à l'amide observé après hydrolyse (schéma III.24).

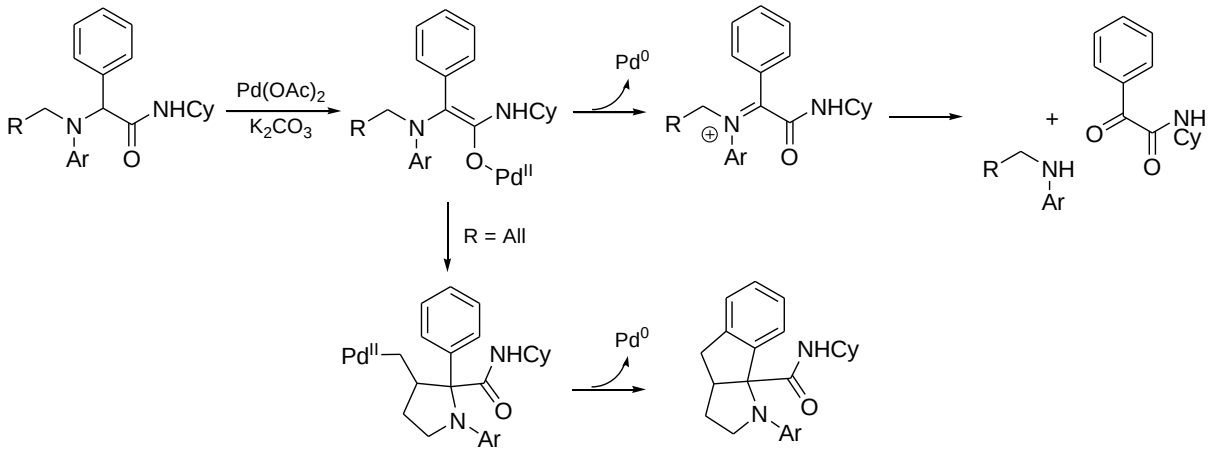



**Schéma III.24 : Mécanisme proposé**

Une preuve supplémentaire de la formation de l'anion stabilisé a été fournie par son piégeage intramoléculaire. Ainsi, des produits polycycliques ont pu être obtenus par une cascade palladocatalysée mise en œuvre sur des adduits de ugi-Smiles dérivés de l'homoallylamine (schéma III.24).

Une nouvelle post-condensation sur les adduits de Ugi-Smiles a été développée au cours de ce travail de thèse. La fonctionnalisation du phénol par l'introduction d'un halogène a en effet ouvert la porte à la mise au point d'une nouvelle synthèse d'indoles, famille de composés à laquelle nous allons à présent nous intéresser.

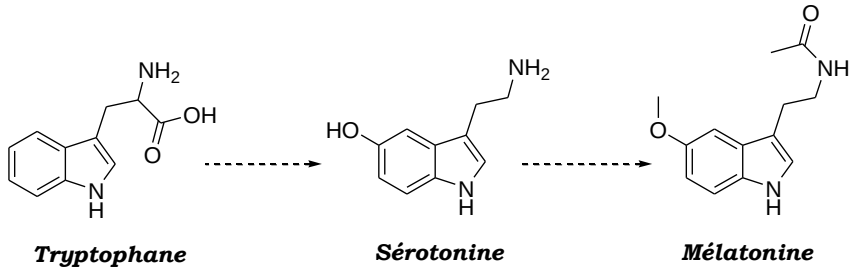
## III.5) Indoles

### 1°) Activité biologique

Le noyau indolique est sans aucun doute l'un des hétérocycles les plus répandus dans la nature. On le trouve donc présent au sein d'une multitude de composés présentant des structures et des propriétés biologiques différentes[101].

Le tryptophane, par exemple, est un acide aminé indolique, qui, dans sa configuration lévogyre, est l'un des vingt acides aminés constituants des protéines. Outre son utilisation dans la biosynthèse des protéines, il est le précurseur d'autres composés qui jouent un rôle fondamental dans les règnes animal et végétal. Ainsi, au niveau du cerveau, le tryptophane est hydroxylé par une enzyme et transformé en 5-hydroxytryptophane, qui est à son tour décarboxylé (en présence de vitamine B6) pour donner la sérotonine (3-(2-aminoethyl)-5-hydroxyindole). Cette dernière joue dans le cerveau le rôle de neurotransmetteur, mais on la retrouve par ailleurs dans le système digestif. Elle est impliquée dans la régulation de fonctions telles que la thermorégulation, les comportements alimentaires et sexuels, le cycle veille-sommeil, la douleur, l'anxiété ou le contrôle moteur.

La mélatonine, qui est l'hormone centrale de régulation des rythmes chronobiologiques et de pratiquement l'ensemble des sécrétions hormonales, chez l'homme, chez tous les mammifères et semble-t-il chez la plupart des espèces animales complexes, est synthétisée à partir de la sérotonine (schéma III.25).




***Tryptophane*** ***Sérotonine*** ***Mélatonine***

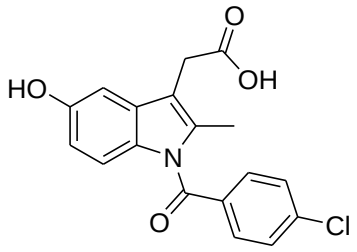
**Schéma III.25**

Le motif indolique est aussi présent dans de nombreux produits naturels de type alcaloïdes ou métabolites issus de microorganismes et d'algues.

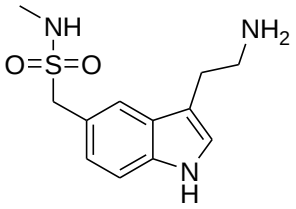
---

[101] a) Kawasaki, T.; Higuchi, K. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 761-793. b) Somei, M.; Yamada, F. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 278-311.

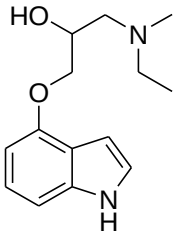
Etant données les nombreuses occurrences du noyau indole dans les structures de composés biologiquement actifs, on comprend que le nombre de dérivés indoliques ayant trouvé une application thérapeutique soit très élevé. Parmi ceux-ci, on peut citer l'indométhacine, un agent anti-inflammatoire non stéroïdien, le sumatriptan, utilisé dans le traitement des migraines, et le pindolol, un agent β-bloquant (schéma III.26).



***Indométhacine***



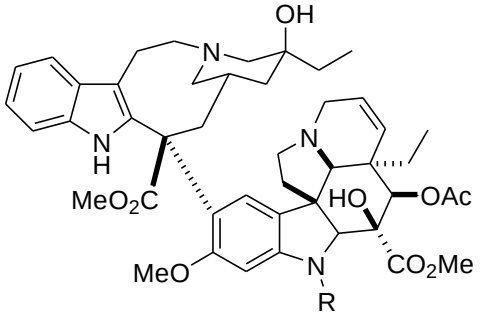
***Sumatriptan***



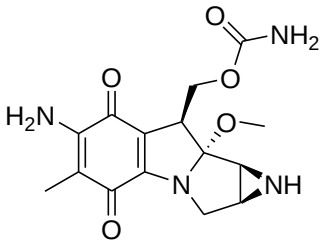
***Pindolol***

**Schéma III.26**

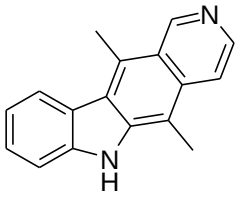
Plusieurs composés indoliques d'origine naturelle sont d'une importance thérapeutique majeure, notamment dans le traitement de certains cancers. Ainsi, la vinblastine et la vincristine, qui sont des vinca-alcaloïdes directement extraits de pervenches tropicales (Catharanthus roseus et Vinca rosea), ont été parmi les premiers agents chimiothérapeutiques de type antimitotique utilisés en clinique. Les mitomycines et les dérivés de l'ellipticine sont d'autres exemples de composés possédant une activité antitumorale (schéma III.27).



R=Me ***Vinblastine***
R=CHO ***Vincristine***



***Mitomycine C***



***Ellipticine***

**Schéma III.27**

Dès lors, on comprend aisément que les dérivés indoliques suscitent un réel engouement scientifique, et que par conséquent, leur synthèse et leur réactivité fassent l'objet de recherches intensives depuis plus d'un siècle.

## 2°) Méthodes de synthèse

La première synthèse d'indole a été mise au point en 1883 par Fischer[102] (schéma III.28), et, depuis, la synthèse ainsi que la fonctionnalisation de ces composés ont fait l'objet de nombreux efforts de recherche[103].

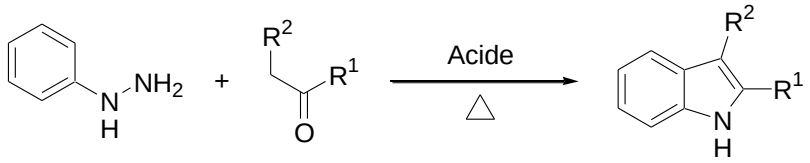



**Schéma III.28 : Synthèse d'indole par Fischer**

Les isonitriles et leur réactivité si particulière se sont avérés être des outils de choix pour la formation du noyau indole par cyclisation[104].

Ceci étant, c'est le développement des transformations catalysées au palladium qui a eu l'impact le plus notable sur les stratégies de synthèse de composés indoliques. En effet, de multiples méthodes qui permettent l'obtention d'indoles fonctionnalisés en s'appuyant sur une catalyse au palladium ont été développées[105]. Ce succès s'explique par les nombreux avantages que présentent les synthèses pallado-catalysées. En effet, ces dernières se distinguent par leur tolérance vis-à-vis d'une grande variété de groupements fonctionnels, la douceur des conditions réactionnelles requises, leur régiosélectivité, et pour finir, les très bons rendements obtenus.

On peut distinguer deux types d'approches différentes : la première opte pour la construction de la structure indolique à partir de précurseurs benzéniques qui subissent des réactions de cyclisations, et la seconde se contente de fonctionnaliser un indole préformé.

La plupart des réactions cyclisantes consistent en la formation du noyau pyrrole fonctionnalisé sur le squelette benzénique. Cette méthode repose sur l'assemblage d'un fragment contenant un atome d'azote nucléophile, et d'un autre qui peut être soit un alcyne, soit un alcène. Dans les deux cas, le procédé peut aussi bien être inter- qu'intra-moléculaire.

▪ *A partir d'alcynes* :

Comme le montre le schéma III.29, qui n'a pas la prétention d'être exhaustif, il existe diverses stratégies de formation du cycle pyrrolique basées sur la réaction d'une fonction alcyne.

---

[102] Fischer, E.; Jourdan, F. *Chemische Berichte* **1883**, *16*, 2241-2245.
[103] *Revues*: a) Gribble, G. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2000**, 1045-1075. b) Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875-2911.
[104] *Revue*: Campo, J.; Garcia-Valverde, M.; Marcaccini, S.; Rojo, M. J.; Torroba, T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 757-765.
[105] *Revue*: Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873-2920.

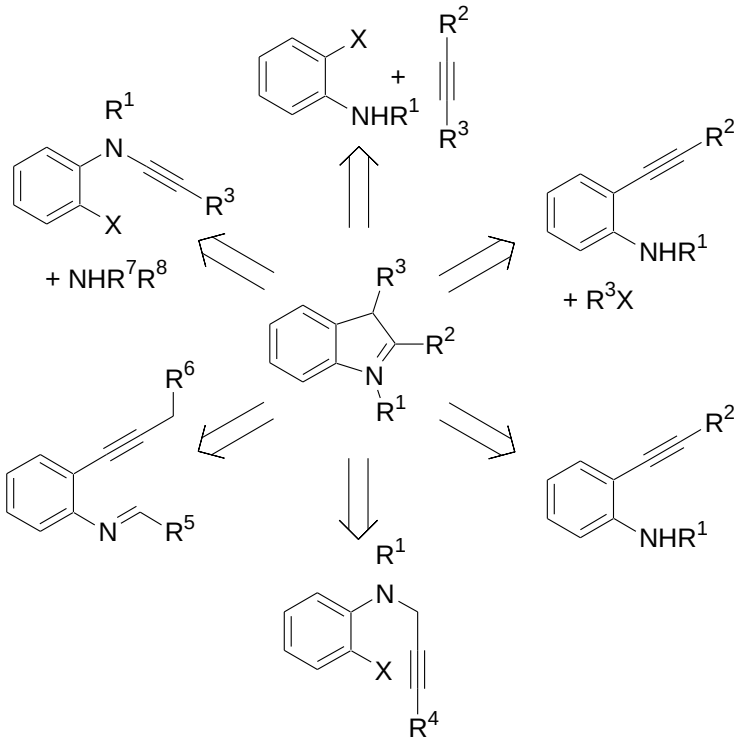


**Schéma III.29 : Exemples de stratégies de synthèses d'indoles à partir d'alcynes**

L'annulation de Larock d'*o*-haloanilines ou des dérivés *N*-méthyl, *N*-acétyl, et *N*-tosyl correspondants figure sans aucun doute parmi les plus puissantes méthodes synthétiques développées pour la formation d'indoles[106].

En traitant l'*o*-iodoaniline avec un excès d'alcyne, en présence de carbonate de potassium ou de sodium, d'un équivalent de chlorure de lithium ou de chlorure de tétrabutylammonium, avec ou sans triphénylphosphine, à 100°C dans le DMF, les indoles 2,3-disubstitués sont obtenus de manière régiosélective avec d'excellents rendements (schéma III.30).

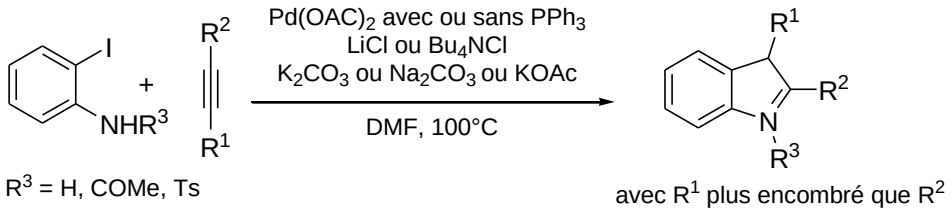



**Schéma III.30 : Annulation de Larock**

[106] a) Roesch, K. R.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 412-420. b) Roesch, K. R.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1551-1553. c) Larock, R. C.; Yum, E. K.; Refvik, M. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7652-7662. d) Larock, R. C.; Yum, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6689-6690.

▪ *A partir d'alcènes* :

Comme nous l'avons d'ores et déjà précisé, des méthodes analogues reposant sur des alcènes existent (schéma III.31).

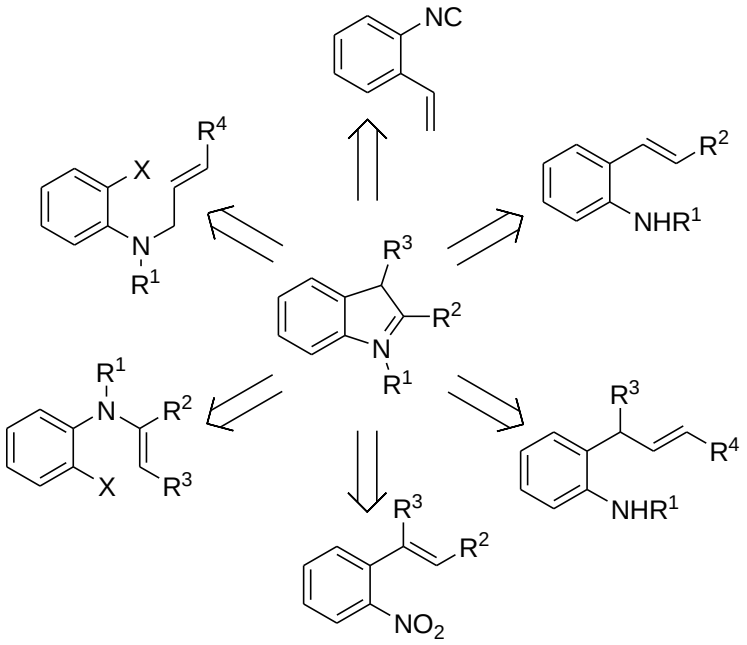



**Schéma III.31 : Exemples de stratégies de synthèses d'indoles à partir d'alcènes**

Nous pouvons entre autres mentionner la réaction de Heck intramoléculaire mettant en jeu une cyclisation 5-*exo* suivie d'une isomérisation de la double liaison (schéma III.32), qui a largement été utilisée pour la synthèse d'indoles substitués depuis les premières descriptions de Mori[107] et Hegedus[108].

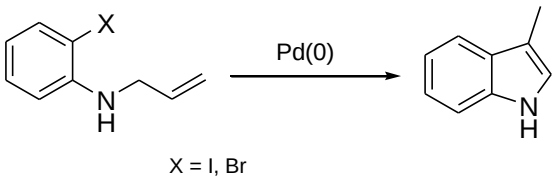



**Schéma III.32 : Synthèse d'indole par réaction de Heck intramoléculaire**

De même, les cyclisations d'*ortho*-haloanilino énamines initialement décrites par Kibayashi[109] ont été considérablement développées depuis. En règle générale, l'énamine est stabilisée par conjugaison avec un groupement carbonyle voisin, et est synthétisée lors d'une étape préliminaire.

Le procédé d'annulation *one-pot* d'*ortho*-haloanilines et d'aldéhydes mis au point par Zhu fait partie intégrante de cette famille de synthèses d'indoles[110] (schéma III.33).

---

[107] Mori, M.; Chiba, K.; Ban, Y. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1037-1040.
[108] Odle, R.; Blevins, B.; Radcliff, M.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2709-2710.
[109] Lida, H.; Yuasa, Y.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 2938-2942.
[110] Jia, Y.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7826-7834.

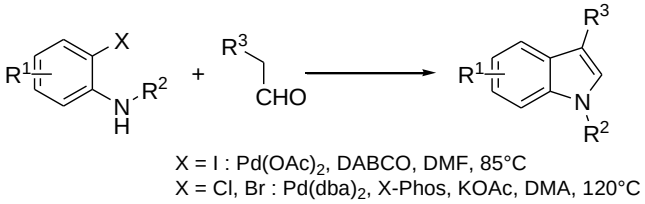



**Schéma III.33 : Annulation *one-pot* d'*ortho*-haloanilines et d'aldéhydes**

Comme nous l'avons vu, dans la plupart des synthèses d'indoles l'atome d'azote constitutif du noyau est initialement présent dans un réactif de type aniline. Ceci étant, d'autres stratégies sont envisageables, le motif indolique pouvant, de fait, provenir de l'amination d'un benzène convenablement substitué.

Ainsi, Willis a travaillé sur la double amination pallado-catalysée d'un styrène bis-activé par une amine primaire[111] (schéma III.34). La préparation des précurseurs nécessaires peut toutefois s'avérer être délicate.

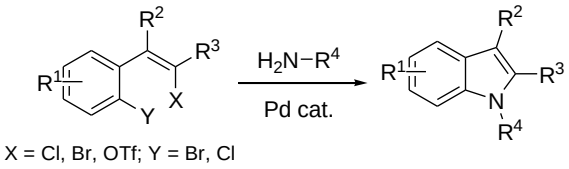



**Schéma III.34 : Synthèse d'indole par double amination d'un dérivé du styrène**

Baxter et Cleator ont quant à eux mis au point une nouvelle synthèse de 3-méthylindoles qui consiste en une réaction de Heck régiosélective entre une allylamine protégée et un chlorotriflate, suivie d'une cyclisation par un couplage carbamate / chlorure d'aryle, et qui s'achève par une isomérisation de la double liaison[112] (schéma III.35).

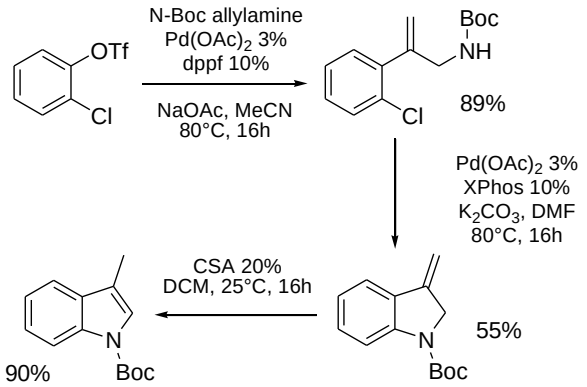



**Schéma III.35 : Synthèse de 3-méthylindole par une séquence Heck / Cyclisation / Isomérisation**

[111] a) Willis, M. C.; Brace, G. N.; Holmes, I. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 403-406. b) Fletcher, A. J.; Bax, M. N.; Willis, M. C. *Chem. Commun.* **2007**, 4764-4766. c) Hodkinson, R. C.; Schulz, J.; Willis, M. C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8940-8949.
[112] Baxter, C. A.; Cleator, E.; Alam, M.; Davies, A. J.; Goodyear, A.; O'Hagan, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 668-671.

Ce processus tolère aussi bien des groupements donneurs qu'accepteurs sur le triflate, et le groupement protecteur Boc peut être retiré pour fournir *in fine* un 1*H*-indole.

▪ *Par réactions multicomposant* :

Ces dernières années, les réactions multi composants ont fait leur apparition dans les stratégies de synthèses d'indoles. Comme nous l'avons déjà précisé, les MCRs sont des outils de choix pour la création de chimiothèques destinées au criblage à haut débit. Puisque l'hétérocycle indolique intéresse fortement les industries pharmaceutiques, on comprend la pertinence de synthèses multicomposant de ce dernier.

De nombreux exemples ont été publiés récemment. Ainsi, Lebel a mis au point une synthèse d'indoles *one-pot* multicomposant à partir de l'acide 2-iodobenzoïque[113]. Ce premier subit tout d'abord un réarrangement de Curtius, puis l'indole est formé par un procédé catalysé au palladium (schéma III.36).

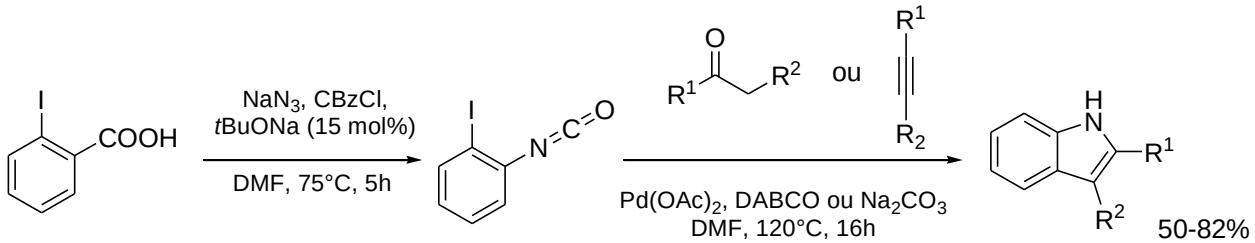



**Schéma III.36 : Synthèse d'indole par une cascade one-pot Réarrangement de Curtius/Indolisation catalysée au palladium**

Barluenga a quant à lui développée une synthèse à trois composants catalysée au palladium[114]. L'indole est obtenu à partir d'une amine primaire, d'un bromoalcène, et d'un dihalobenzène par la cascade d'une *N*-oléfination, *C*-arylation, et d'une *N*-arylation intramoléculaire (schéma III.37).

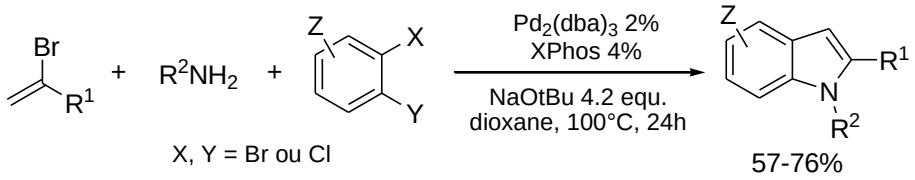



**Schéma III.37 : Synthèse d'indole à trois composants**

[113] Leogane, O.; Lebel, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 350-352.
[114] Barluenga, J.; Jimenez-Aquino, A.; Valdes, C.; Aznar, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1529-1532.

Nous terminerons cette partie par une autre synthèse *one-pot* à trois composants palladocatalysée mise au point par Larock[115]. Elle consiste en un couplage de type Sonogashira entre une *N,N*-disubstituée 2-iodoaniline et un alcyne terminal, suivi de l'addition d'acétonitrile et d'un iodure d'aryle (schéma III.38).

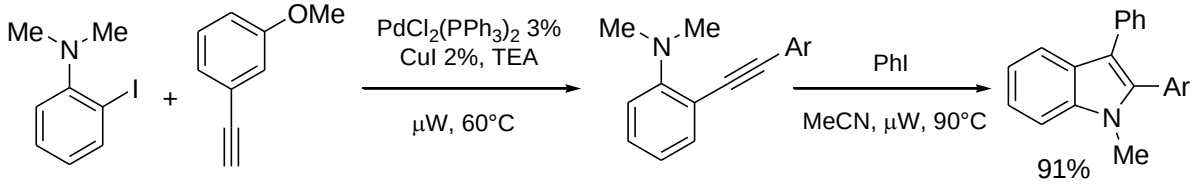



**Schéma III.38 : Synthèse d'indole à trois composants**

En ce qui nous concerne, nous avons développé une synthèse d'indole par une cascade MCR / réaction de post-condensation, dont la description fait l'objet de la suite de ce chapitre.

## III.6) Couplage de Ugi-Smiles avec un phénol halogéné

### 1°) Elaboration de la stratégie de synthèse d'indoles

Le tandem Ugi-Smiles permet de réaliser le couplage d'un composé carbonylé, d'une amine primaire, d'un isonitrile, et d'un phénol pauvre en électrons. Si l'amine utilisée est l'allylamine, et si le phénol est substitué par un halogène en position 2, on peut envisager la formation d'un indole par une réaction de post-condensation de type Heck (schéma III.39).

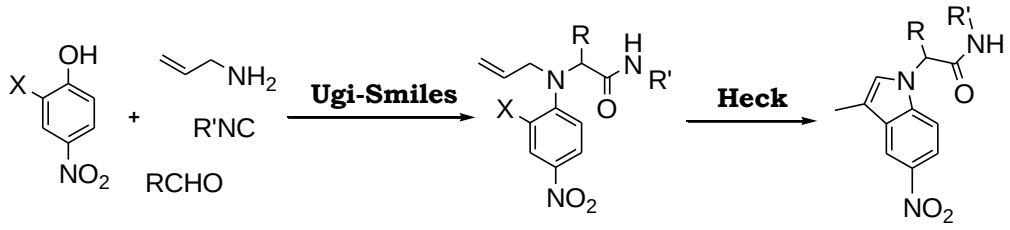



**Schéma III.39 : Stratégie de synthèse d'indole**

Le choix de positionner l'halogène sur le phénol s'explique par deux raisons distinctes.

Tout d'abord, il permet d'exploiter directement la spécificité du couplage de Ugi-Smiles, qui introduit un phénol en lieu et place de l'acide carboxylique du couplage de Ugi classique. En effet, la mise en œuvre d'une cyclisation de Heck sur un adduit de Ugi-Smiles dont l'halogène serait porté par un autre composé que le phénol de départ n'aurait pas constitué une réelle innovation par rapport aux travaux semblables réalisés sur les adduits de Ugi. Rappelons à ce sujet la synthèse d'indole par un tandem Ugi-Heck de Umkehrer, qui a d'ores et déjà été présentée dans ce chapitre.

[115] Chen, Y.; Markina, N. A.; Larock, R. C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8908-8915.

Par ailleurs, des recherches menées en parallèle au laboratoire sur les clivages oxydatifs des adduits de Ugi-Smiles ont exclu la possibilité d'utiliser un benzaldéhyde comme précurseur du noyau indolique. Rappelons en effet que si un benzaldéhyde est engagé dans le couplage, l'hydrogène situé au pied de ce dernier dans le produit alors obtenu présente un léger caractère acide, et, lorsque l'on soumet ce type de composé à des conditions usuelles pour réaliser un couplage de Heck, il se forme un énolate de palladium[100].

Comme le couplage de Ugi-Smiles du 2-chloro-4-nitrophénol avait déjà été réalisé avec succès au laboratoire, nous avons initialement testé notre stratégie sur des composés chlorés. Le 2-chloro-4-nitrophénol réagit avec l'allylamine, un aldéhyde aliphatique, et un isonitrile pour fournir le *N*-allyl,*N*-arylaminocarboxamide attendu. La réaction est réalisée sous irradiation aux micro-ondes (80°C, 10 bars, 50 W), et au bout de seulement 20 minutes, un rendement de plus de 80 % est atteint (schéma III.40).

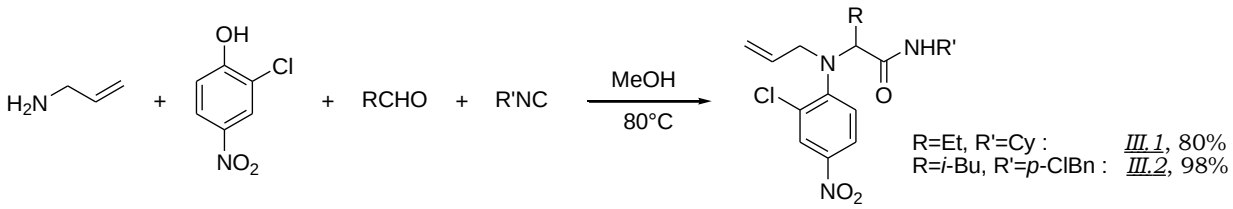



**Schéma III.40 : Couplage Ugi-Smiles avec le 2-chloro-4-nitrophénol**

Les premiers essais de réaction de Heck sur le produit de couplage ne se sont cependant pas avérés très encourageants. En effet, même dans les conditions optimisées par Fu pour les couplages d'aryles chlorés (1.5% $Pd_2(dba)_3$ , 6% P(t-Bu)$_3$, 1.1 éq. $Cs_2CO_3$)[116], la formation du produit de cyclisation n'a pas été observée (schéma III.41).

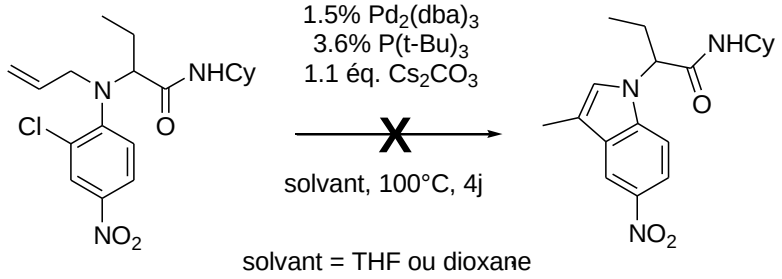



**Schéma III.41 : Echec de la réaction de Heck avec un aryl chloré**

Les quantités de palladium et de phosphine ont été augmentées à 5 et 10% respectivement, en vain. Divers systèmes catalytiques ont alors été testés : différentes sources de palladium, à savoir $Pd_2(dba)_3$ et $Pd(OAc)_2$, ont été associées à plusieurs phosphines (tri-*t*-butylphosphine, dppf, tricyclohexylphosphine, et XPhos) en présence de $Cs_2CO_3$ dans le THF ou le 1,4-dioxane, mais aucune de ces conditions n'a permis l'obtention du produit cyclique attendu.

[116] Littke, A. F.; Fu, G. C. J. Org. Chem. 1999, 64, 10-11.

## 2°) Préparation des phénols halogénés

Plutôt que de travailler avec des phénols chlorés, nous avons donc décidé d'utiliser leurs analogues iodés. En effet, la réaction de Heck est connue pour être plus difficile avec des composés chlorés que des composés iodés et bromés. D'après les informations disponibles dans la littérature, il semblait plus compliqué de synthétiser des 2-bromo phénols que des 2-iodo phénols, et notre choix s'est par conséquent porté sur ces derniers. Il est à noter que peu de références existent sur le sujet, ce qui peut sembler paradoxal étant donné la simplicité apparente de ces réactions. Cela s'explique, sans doute, par le fait qu'il est difficile de s'arrêter à la réaction de mono-halogénation. En outre, il ressort de la littérature que la iodation des phénols déficients en électrons est encore plus délicate[117].

Nous avons donc préparé le 2-iodo-4-nitrophénol en suivant la procédure décrite par Sun et al[118]. Le produit désiré a été isolé avec un rendement de 80% (schéma III.42).

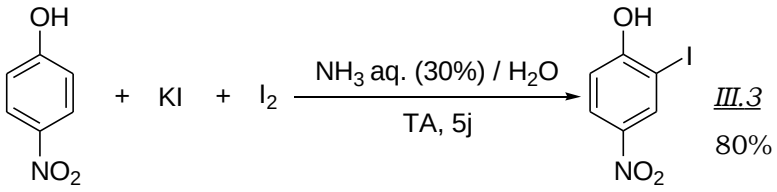



**Schéma III.42: Préparation du 2-iodo-4-nitrophénol**

Nous avons été amenés à synthétiser ce composé de nombreuses fois, et avons été confrontés à des problèmes de reproductibilité. En effet, à plusieurs reprises, nous avons pu constater l'obtention du produit diiodé. Si nous avons remarqué que la réaction était extrêmement sensible à la concentration de l'ammoniaque, et donc au pH de la solution, nous ne sommes néanmoins pas parvenus à rationaliser complètement la non reproductibilité de cette iodation.

Une nouvelle méthode de iodation des phénols déficients en électrons, en particulier des phénols fluorés, a récemment été décrite par Waldvogel[119]. Etant données les similarités des conditions employées ($I_2$, KI, NaOH, $H_2O$), elle constitue peut-être une alternative plus fiable que la méthode que nous avons utilisée. Nous n'avons toutefois à ce jour pas eu l'occasion de le vérifier.

Nous avons également synthétisé le 2-chloro-6-iodo-4-nitrophénol, avec un rendement de 90%, en portant une solution aqueuse de diode, de 2-

[117] Stavber, S.; Jereb, M.; Zupan, M. Synthesis 2008, 10, 1487-1513.
[118] Sun, M.; Cowart, M. J. Med. Chem. 2005, 48, 6482-6490.
[119] Francke, R.; Schnakenburg, G.; Waldvogel, S. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2357-2362.

iodo-4-nitrophénol, et d'hydroxyde de sodium à reflux pendant une nuit[120] (schéma III.43).

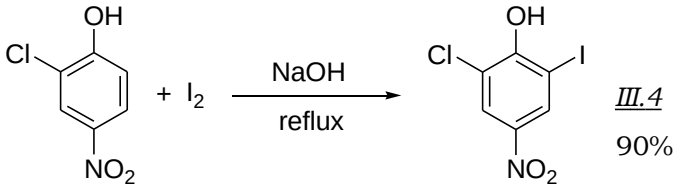



**Schéma III.43 : Préparation du 2-chloro-6-iodo-4-nitrophénol**

De manière assez surprenante, la préparation du 2-iodo-6-méthoxy-4-nitrophénol à partir du 2-méthoxy-4-nitrophénol s'est avérée impossible dans ces conditions. Nous ne sommes pas non plus parvenus à ioder le salicylate de méthyle, et l'hydroxyquinoléine (schéma III.44).

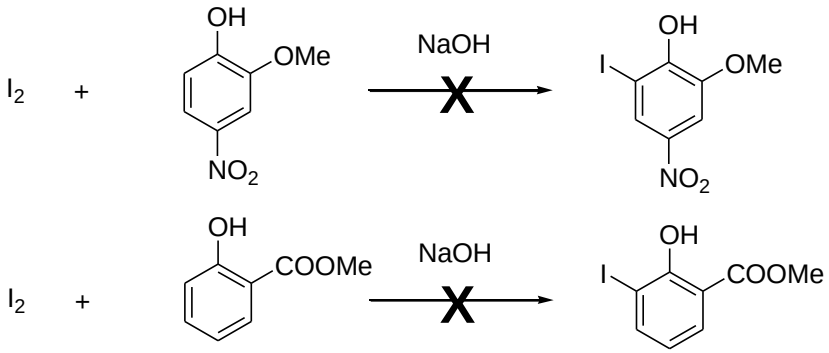



**Schéma III.44**

## 3°) Optimisation des conditions du couplage Ugi-Smiles avec un phénol halogéné

Les premiers essais ont été effectués avec les réactifs qui fournissent le meilleur rendement pour le couplage de Ugi-Smiles du *para*-nitrophénol, à savoir le benzylisonitrile et l'isovaleraldéhyde (schéma III.45).

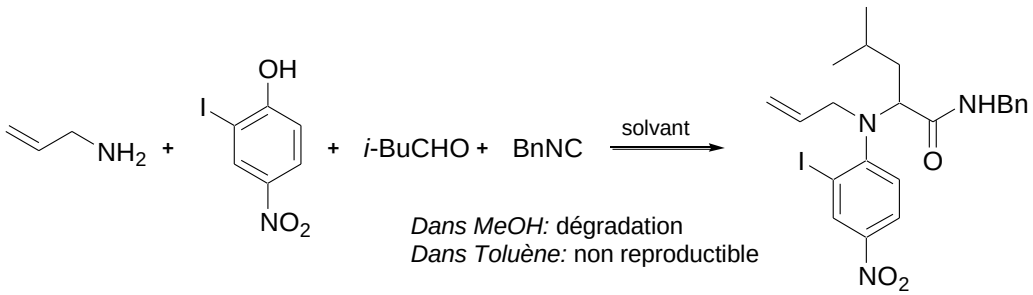
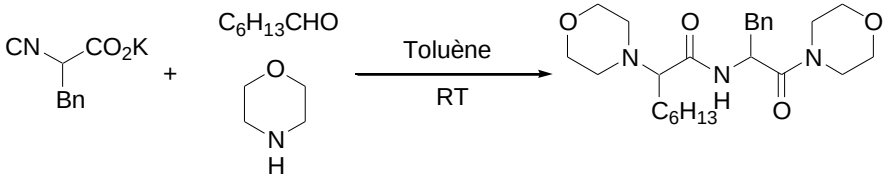



**Schéma III.45 : Couplage de Ugi-Smiles avec le 2-iodo-4-nitrophénol**

[120] Ellingboe, J. W.; Collini, M. D.; Quagliato, D.; Chen, J.; Antane, M.; Schmid, J.; Hartupee, D.; White, V.; Park, C. H.; Tanikella, T.; Bagli, J. F. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4251-4260.

Dans les conditions habituelles, le couplage s'est montré inefficace. En effet, lorsque la réaction est réalisée dans le méthanol à 60°C, aucun produit n'a pu être isolé, et si l'adduit désiré est obtenu comme produit majoritaire dans le toluène, la réaction ne présente cependant pas une bonne reproductibilité. En effet, lorsque le toluène n'est pas distillé, le rendement est de 55%, alors qu'il n'est que de 35% si le toluène est distillé. Si l'on utilise comme solvant un mélange toluène distillé / eau dans un rapport volumétrique de 9 : 1, on retrouve un rendement du même ordre que celui obtenu dans le toluène non distillé, à savoir 47%. La présence d'eau dans le solvant semble donc importante.

Un rendement de 50% n'étant cependant pas pleinement satisfaisant, nous avons poursuivi l'optimisation des conditions expérimentales. Zhu a montré que l'ajout de chlorure d'ammonium permettait d'augmenter considérablement le rendement de la variante de la U-4CC suivante :




En effet, avec $NH_4Cl$, le rendement est de 90%, alors que sans, il chute à 17%[121].

Inspirés par ces travaux, nous avons étudié l'effet de l'ajout de chlorure d'ammonium dans le milieu réactionnel. Aucune amélioration de l'efficacité de la transformation n'a été notée lorsque la réaction est conduite dans le toluène distillé avec 1.0 équivalent de $NH_4Cl$. En revanche, dans un mélange toluène / eau, le même ajout permet d'obtenir un rendement de 95%.

| | |
|---|---|
| Toluène non distillé, 110°C | 55% |
| Toluène distillé, 110°C | 35% |
| MeOH, 60°C (avec ou sans μW) | X* |
| Toluène-$H_2O$ (9:1), 110°C | 47% |
| Toluène distillé, $NH_4Cl$ (1 Eq.), 110°C | 49% |
| **Toluène-$H_2O$ (9:1), $NH_4Cl$ (1 Eq.), 110°C**** | **95%** |

** mélange complexe*
*** le bain est chauffé à 110°C, mais la température effective du mélange réactionnel est probablement voisine de celle de l'hétéroazéotrope du système toluène-eau, qui est de 84°C.*

**Tableau III.1 : Optimisation des conditions expérimentales**

Nous avons ainsi établi que le rendement du couplage de Ugi-Smiles avec le 2-iodo-4-nitrophénol est optimal lorsque le solvant consiste en un mélange toluène / eau (9 : 1) et qu'un équivalent de chlorure d'ammonium est ajouté au mélange réactionnel[95] (schéma III.46).

[121] Bonne, D.; Dekhane, M.; Zhu, J. *Org. Lett.*. **2004**, 4771-4774.

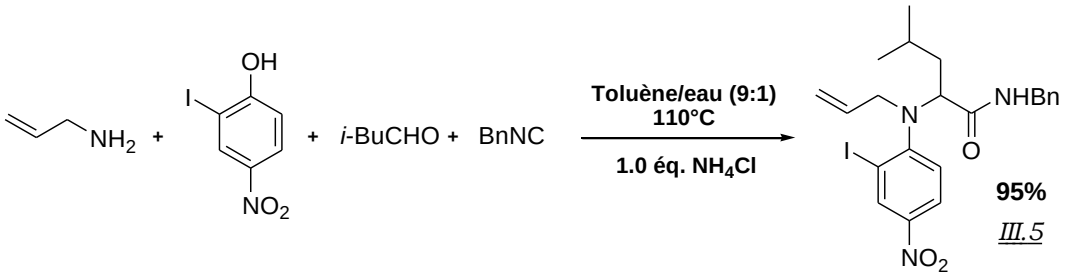



**Schéma III.46 : Couplage de Ugi-Smiles avec le 2-iodo-4-nitrophénol optimisé**

## 4°) Résultats du couplage Ugi-Smiles avec un phénol halogéné

▪ *Variations autour du phénol :*

Comme nous l'avons déjà souligné, la préparation de différents iodophénols s'est avérée délicate. Nous avons, par conséquent, été considérablement limités dans le choix du phénol. La plupart des expériences ont ainsi été réalisées avec le 2-iodo-4-nitrophénol (tableau III.2, entrées 1-4).

Lors de l'utilisation du 2-chloro-6-iodo-4-nitrophénol (entrée 5), nous avons constaté l'obtention d'atropoisomères. En effet, tous les pics en RMN du proton et du carbone sont dédoublés, et, par ailleurs, une réaction de post-condensation de Heck aboutit à la formation d'un unique produit, ce qui indique bien que l'échantillon de départ n'est constitué que d'un seul composé. L'obtention d'atropoisomères, qui n'est pas observée avec le 2-iodo-4-nitrophénol, s'explique par l'encombrement induit par l'ajout d'un atome de chlore en position 2.

Enfin, nous avons réalisé des essais avec le 2,6-diiodo-4-nitrophénol, commercial, mais l'adduit attendu n'a été isolé qu'en très petites quantités.

▪ *Variations autour de l'amine* :

Le but de ces travaux étant de réaliser après le couplage de Ugi-Smiles une réaction de Heck, nous nous sommes limités à l'utilisation de l'allylamine et la 2-méthyl-allylamine.

▪ *Variations autour de l'aldéhyde* :

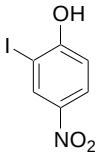
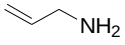
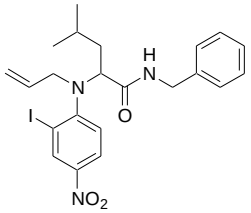
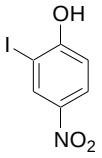
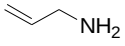
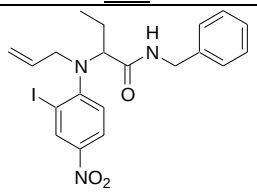
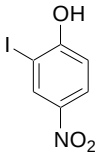
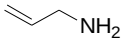
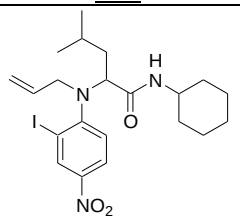
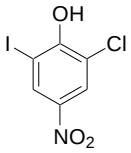
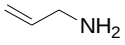
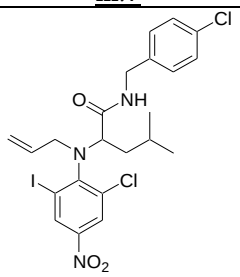
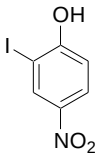
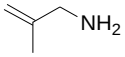
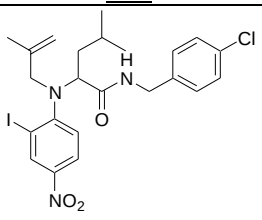
Les meilleurs résultats ont été obtenus avec l'isovaleraldéhyde. De manière assez surprenante, on note une baisse de rendement de 30% lorsque l'on utilise le propionaldéhyde (entrées 1 et 3).

▪ *Variations autour de l'isonitrile* :

De très bons résultats sont obtenus avec le benzylisonitrile et le *para*-chlorobenzylisonitrile (entrées 1,3,4, et 5). L'emploi du cyclohexylisonitrile se traduit par une diminution radicale du rendement (de 95 à 32%), et le

produit attendu n'a pas pu être isolé avec le *tert*-butylisonitrile. On obtient, en effet, dans ce dernier cas, un mélange du produit de Ugi-Smiles et du produit de Passerini-Smiles[122].

Les différents résultats obtenus sont résumés dans le tableau III.2 ci-après.

| Entrée | Phénol | Aldéhyde | Amine | Isonitrile | Produit | Rdt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 |  |  |  | BnNC |  *III.5* | 95% |
| 2 |  |  |  | BnNC |  *III.6* | 65% |
| 3 |  |  |  | CyNC |  *III.7* | 32% |
| 4 |  |  |  | *p*-ClBnNC |  *III.8* | 73% |
| 5 |  |  |  | *p*-ClBnNC |  *III.9* | 49% |

*L'ensemble de ces réactions ont été réalisées dans un mélange toluène / eau (9 : 1) à 110°C, en présence d'un équivalent de $NH_4Cl$, pendant environ 20 h.*

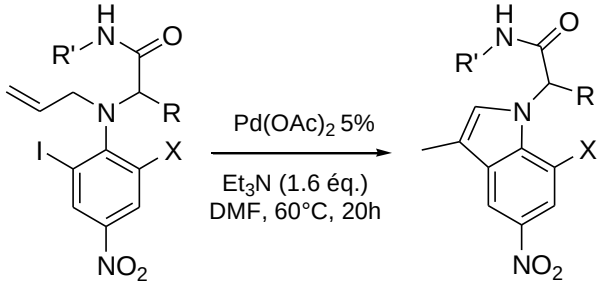
**Tableau III.2 : Couplage de Ugi-Smiles de phénols halogénés**

[122] El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5021-5023.

## III.7) Synthèse d'indole par un couplage de Heck sur un adduit de Ugi-Smiles

### 1°) Mise au point de la réaction de Heck

Dans un premier temps, nous avons voulu vérifier que la réaction de Heck pouvait être effectuée sur les produits de couplages Ugi-Smiles. Nous avons donc soumis ces composés préalablement purifiés à des conditions opératoires classiques pour une réaction de Heck, à savoir 5% de $Pd(OAc)_2$, 1.6 équivalent de TEA, le tout dans le DMF à 60°C (schéma III.47).




*Préalablement purifié*

**Schéma III.47 : Réaction de Heck dans le DMF**

Nous avons eu le plaisir de constater sur 3 exemples différents la formation de l'indole avec des rendements voisins de 70% (tableau III.3).

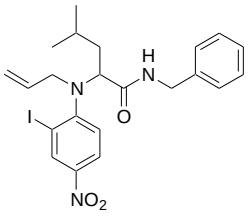
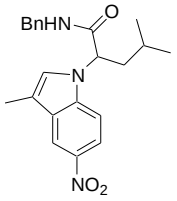
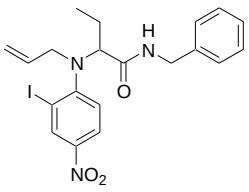
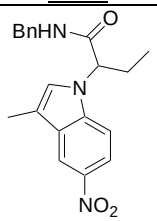
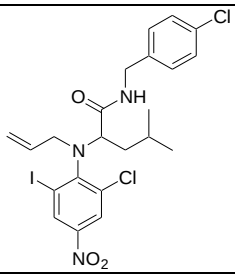
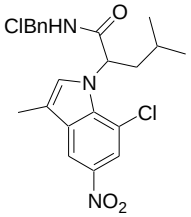
| Entrée | Ugi-Smiles | Heck | Rdt |
|---|---|---|---|
| 1 |  |  *III.10* | 70% |
| 2 |  |  *III.11* | 64% |
| 3 |  |  *III.12* | 74% |

**Tableau III.3 : Synthèse d'indoles par couplage de Heck**

Nous avons ensuite réalisé la réaction de Heck dans les mêmes conditions, mais sur le brut réactionnel du couplage de l'allylamine, du 2-iodo-4-nitrophénol, de l'isovaléraldéhyde, et du *p*-chlorobenzylisonitrile. L'hétérocycle attendu a bel et bien été isolé au bout de 24 h, mais avec le rendement décevant de 35%. Comme le suivi par CCM indiquait qu'une partie de l'adduit de Ugi-Smiles n'avait pas réagi, nous avons reproduit cet essai. Sans surprise, la réaction n'était toujours pas complète au bout de 24 h, mais nous avons pu en outre constater qu'elle n'évoluait pas plus si l'on chauffait le mélange réactionnel 24 h supplémentaires. Nous avons alors émis l'hypothèse que les résidus d'isonitrile présents dans le brut réactionnel du couplage de Ugi-Smiles se coordonnaient au complexe de palladium, et empêchaient par conséquent ce dernier de remplir son rôle de catalyseur pour la réaction de Heck. Afin de neutraliser l'isonitrile résiduel, 0.2 équivalents d'acide trifluoroacétique ont été ajoutés au mélange réactionnel, ainsi qu'une quantité d'acétate de palladium(II) égale à celle qui avait été initialement introduite. Au bout de 20 h supplémentaires, l'indole désiré a été obtenu avec un rendement de 70%. Ce résultat a été confirmé en renouvellant l'expérience de la manière suivante: une fois le couplage de Ugi-Smiles terminé (l'avancement de la réaction est suivi par CCM), le solvant a été évaporé sous pression réduite, puis le brut réactionnel solubilisé dans le DMF. 0.2 éq. de TFA ont alors été ajoutés, et après 10 min d'agitation, la TEA et le catalyseur au palladium ont finalement été introduits. L'indole a pu être isolée après 20 h à 60°C (schéma III.48).

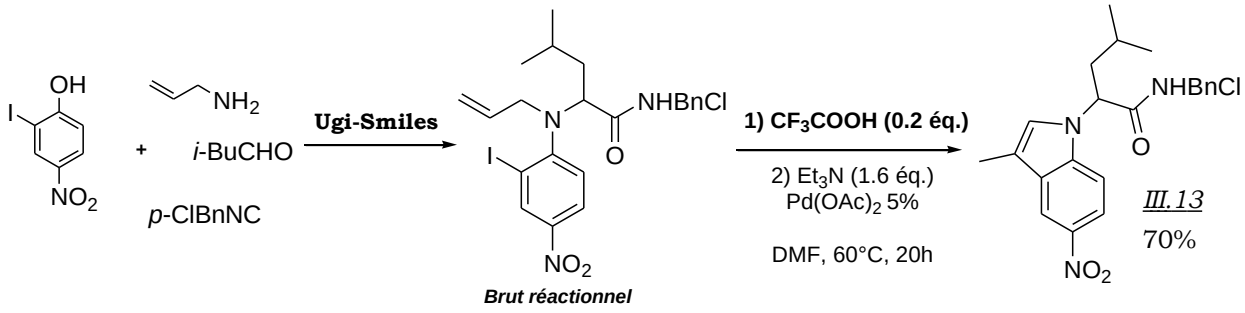



**Schéma III.48 : Tandem couplage de Ugi-Smiles / Réaction de Heck**

L'ajout d'acide trifluoroacétique a été motivé par les travaux de Danishefsky sur la réaction des isonitriles avec les acides carboxyliques[123]. En présence d'acide trifluoroacétique, l'isonitrile résiduel se protone sur le carbone terminal générant ainsi un nitrilium électrophile, qui est ensuite attaqué par l'anion carboxylate. L'adduit qui en résulte peut alors soit subir une *N*-acylation intramoléculaire, soit, en présence d'eau, être hydrolysé en formamide (schéma III.49).

[123] a) Li, X.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5446-5448 b) Li, X.; Danishefsky, S. J. *Nat. Protocols* **2008**, *3*, 1666. c) Wu, X.; Li, X.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1523-1525.

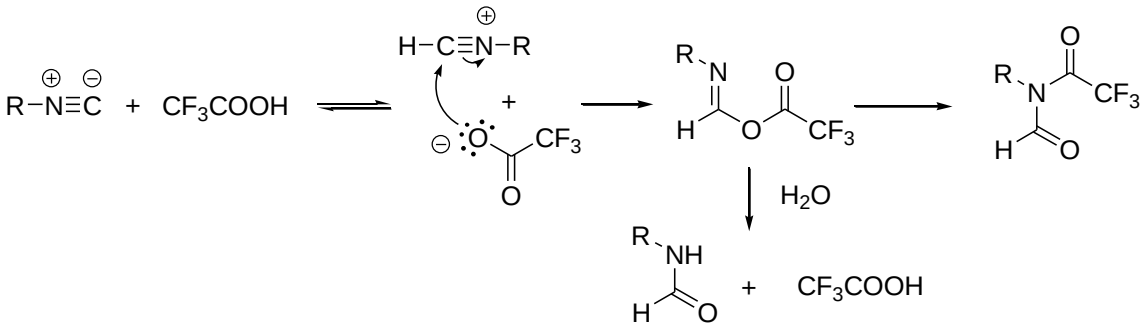


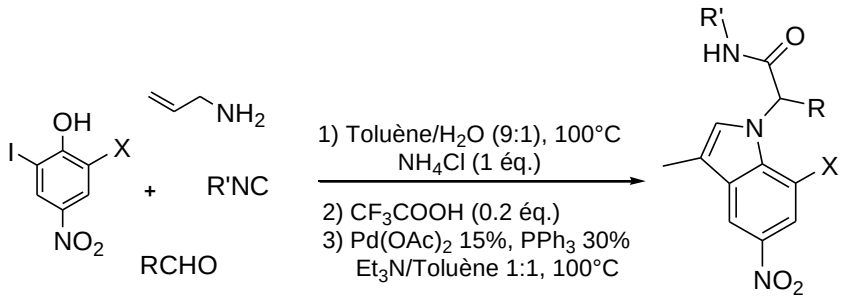
**Schéma III.49 : Réaction d'un isonitrile avec l'acide trifluoroacétique**

Suite à cette mise au point conluante de la réaction de Heck sur le brut réactionnel du couplage de Ugi-Smiles, nous avons alors entrepris la synthèse de l'indole *one-pot* par le tandem Ugi-Smiles / Heck.

## 2°) Version *one-pot* de la cascade Ugi-Smiles / Heck

Le toluène est loin d'être un solvant classique pour la réaction de Heck. Nous avons cependant trouvé quelques références dans la littérature, et nous sommes inspirés de l'une d'elles pour mettre au point les conditions suivantes[124] : 0.2 équivalents de $CF_3COOH$ sont introduits dans un premier temps pour neutraliser l'isonitrile résiduel, puis 15% de $Pd(OAc)_2$ et 30% de $PPh_3$, le tout dans un mélange TEA / Toluène dans un rapport 1 : 1.

Ces conditions se sont avérées efficaces, puisqu'elles nous ont permis de réaliser la version *one-pot* de la cascade couplage de Ugi-Smiles / réaction de Heck (schéma III.50).



X = Cl, R = *i*-Bu, R' = *p*-ClBn Rdt: 74% *III.12*
X = H, R = Et, R' = *p*-ClBn Rdt: 51% *III.14*

**Schéma III.50: Version *one-pot* du tandem Couplage Ugi-Smiles / Réaction de Heck**

Les rendements obtenus de cette façon sont du même ordre que ceux auxquels on parvient en effectuant une étape de purification intermédiaire. Pour le composé III.12 par exemple, on obtient un rendement de 74% que l'on purifie le produit de couplage de Ugi-Smiles, ou non.

[124] Trost, B. M.; Dumas, J.; Villa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9836-9845.

## III.8) Applications aux phénols hétérocycliques

Une fois le procédé *one-pot* mis au point, nous avons cherché à rendre d'autres familles d'hétérocycles accessibles par cette cascade de façon à en étendre le potentiel synthétique.

Nous avons donc préparé les dérivés iodés de pyrimidin-4-ols et pyridin-2-ols. Les premières sont mises en solution dans le THF en présence de diiode et de carbonate de potassium[125]. Le mélange réactionnel est porté à reflux toute une nuit pour obtenir le composé souhaité. Une procédure analogue réalisée dans le DMF fournit le 3-iodo-5-nitropyridin-2-ol[126] (schéma III.51).

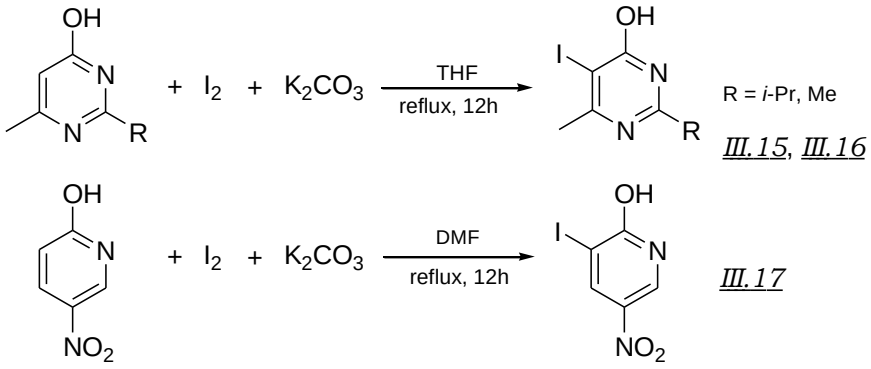



**Schéma III.51 : Iodation de phénols hétérocycliques**

Ces hétérocycles iodés réagissent dans les conditions classiques du couplage de Ugi-Smiles (méthanol à 60°C ou toluène à 80°C) pour fournir les adduits attendus en quelques heures pour la pyridine, et au bout de 3 jours pour les pyrimidines. Ces temps de réactions sont similaires à ceux requis pour les hétérocycles non halogénés (schéma III.52).

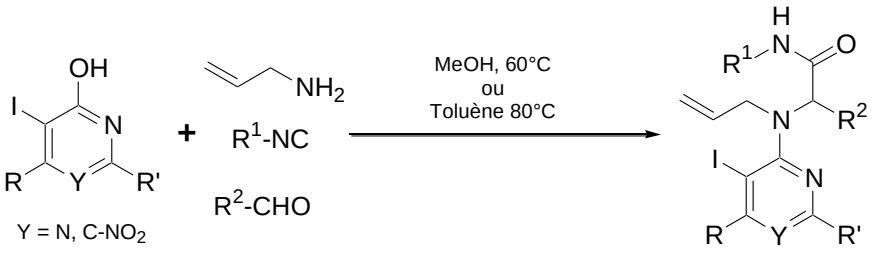



**Schéma III.52 : Couplage de Ugi-Smiles de phénols hétérocycliques iodés**

Les différents résultats obtenus sont résumés dans le tableau III.4 ci-après.

[125] Elokdah, H. M.; Friedrichs, G. S.; Chai, S.-Y.; Harrison, B. L.; Primeau, J.; Chlenov, M.; Crandall, D. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1967-1971.
[126] Brown, L. L.; Kulkarni, S.; Pavlova, O. A.; Koren, A. O.; Mukhin, A. G.; Newman, A. H.; Horti A. G. *J. Med. Chem.* **2002,** *45,* 2841-2849.

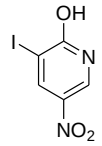
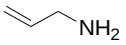
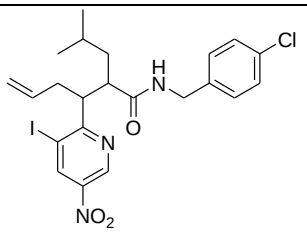
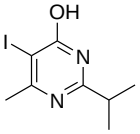
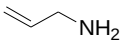
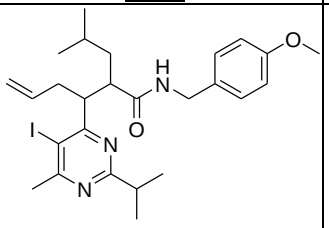
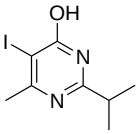
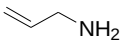
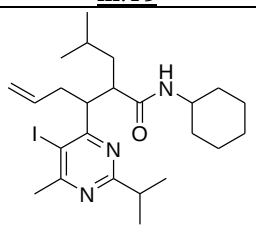
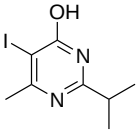
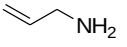
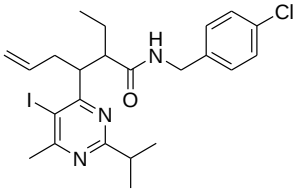
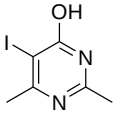
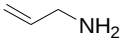
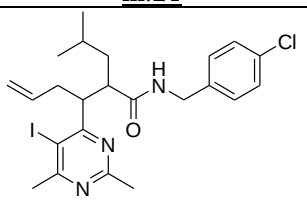
| Entrée | Phénol | Aldéhyde | Amine | Isonitrile | Produit | Rdt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 |  |  |  | *p*-ClBnNC |  *III.18* | 54% |
| 2 |  |  |  | *p*-MeOBnNC |  *III.19* | 70% |
| 3 |  |  |  | CyNC |  *III.20* | 47% |
| 4 |  |  |  | *p*-ClBnNC |  *III.21* | 63% |
| 5 |  |  |  | *p*-ClBnNC |  *III.22* | 85% |

**Tableau III.4 : Couplage de Ugi-Smiles de iodophénols hétérocycliques**

Les premiers essais de la réaction de Heck ont été effectués dans les mêmes conditions que celles utilisées pour les phénols simples, soit dans le toluène. Le couplage s'est alors avéré très lent, et si une RMN $^1$H du brut réactionnel atteste clairement que le produit désiré a été formé, elle montre aussi la présence de nombreuses impuretés, voire sous-produits. En revanche, dans le méthanol à 60°C, l'indole attendu est obtenu au bout de 12 heures. C'est plus précisément un mélange de l'indolopyrimidine et du produit *exo*-méthylène correspondant dans un rapport allant de 1 : 1 à 1 : 3 qui est obtenu, ce qui suggère que le milieu n'est pas suffisamment acide pour que se produise l'isomérisation de la double liaison. Ceci étant, en traitant l'indolopyrimidine non isomérisée par 1.0 équivalent d'acide trifluoroacétique dans le méthanol à 60°C pendant une nuit, on obtient exclusivement l'indolopyrimidine désirée (schéma III.53).

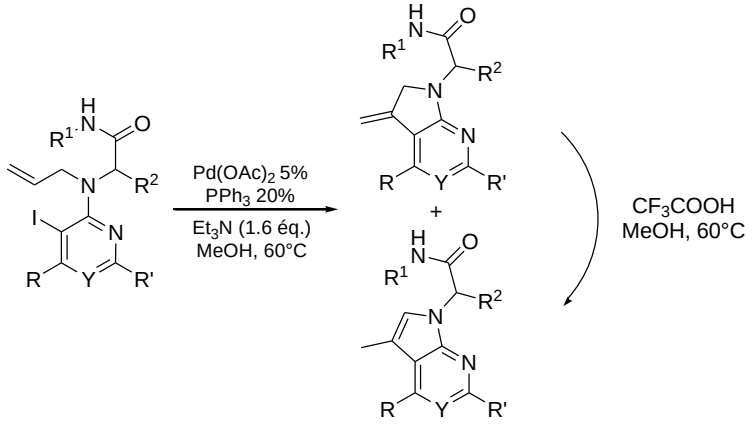



**Schéma III.53 : Couplage de Heck sur les adduits de Ugi-Smiles issus d'hétérocycles**

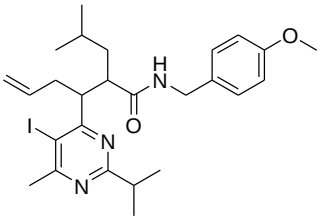
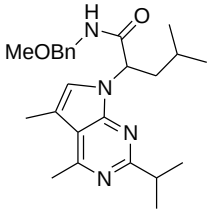
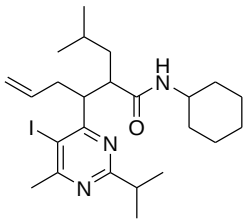
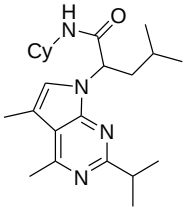
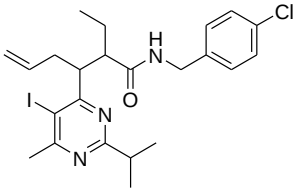
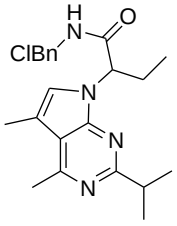
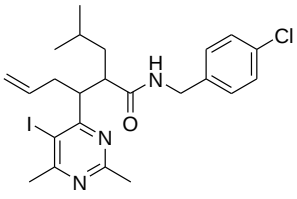
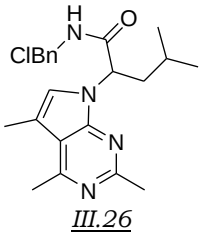
| Entrée | Ugi-Smiles | Heck | Rdt |
|---|---|---|---|
| 1 |  |  *III.23* | 80% |
| 2 |  |  *III.24* | 69% |
| 3 |  |  *III.25* | 89% |
| 4 |  |  *III.26* | 83% |

**Tableau III.5 : Couplage de Heck sur les adduits de Ugi-Smiles issus d'hétérocycles**

Puisque le couplage de Ugi-Smiles se déroule tout aussi bien dans le toluène et le méthanol, la cascade Ugi-Smiles / Heck / Isomérisation peut être mise en œuvre *one-pot* dans le méthanol (schéma III.54).

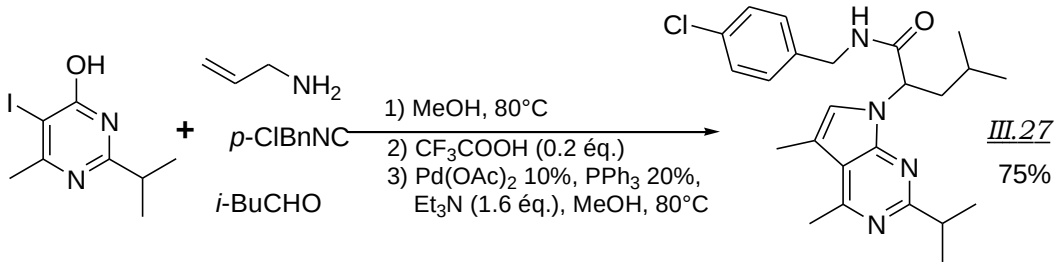



**Schéma III.54 : Version *one-pot* du tandem Couplage Ugi-Smiles / Réaction de Heck**

## III.9) Conclusion

La fonctionnalisation du phénol utilisé lors du couplage Ugi-Smiles par l'introduction d'un halogène nous a permis de développer une nouvelle séquence Ugi-Smiles/post-condensation. Nous avons ainsi mis au point une nouvelle synthèse d'indole hautement fonctionnalisé par un tandem *one-pot* Couplage Multicomposant / Réaction de Heck très efficace. Son extension à des phénols hétéroaromatiques, à savoir des pyrimidin-4-ols et pyridin-2-ols, en fait un moyen puissant d'obtention de structures hétérocycliques variées.

# ***Chapitre IV***

# ***« Synthèses de 1,2,4-triazoles via une amidrazone »***

L'ensemble de ce travail a fait l'objet d'une publication :

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

# IV.1) Les 1,2,4-triazoles

## 1°) Applications thérapeutiques

La famille des 1,2,4-triazoles joue un rôle de premier plan en chimie médicinale. En effet, cette structure hétérocyclique est présente au sein de multiples composés ayant des applications thérapeutiques extrêmement diverses.

L'une des classes de médicaments qui comporte le plus de 1,2,4-triazoles est peut-être celle des antifongiques[127]. Ainsi, des molécules comme le Fluconazole et le Voriconazole sont actuellement commercialisées (schéma IV.1). Le Ribavarin, un ribose *N*-glycoside qui contient une entité 3-aminocarbonyl-triazole, est quant à lui un agent antiviral au champ d'action très large : il est actif contre les virus à ADN et ARN, et est en outre utilisé pour le traitement de la grippe, de la fièvre de Lassa, ou du virus Hantaan[128]. Autres molécules que nous avons choisi de mettre en lumière, le Vorozole, et l'Anastrozole, qui préviennent le cancer du sein[129]. Pour finir, nous avons également fait figurer sur le schéma IV.1 des antagonistes du récepteur angiotensin II, qui sont utilisés pour augmenter la pression sanguine.

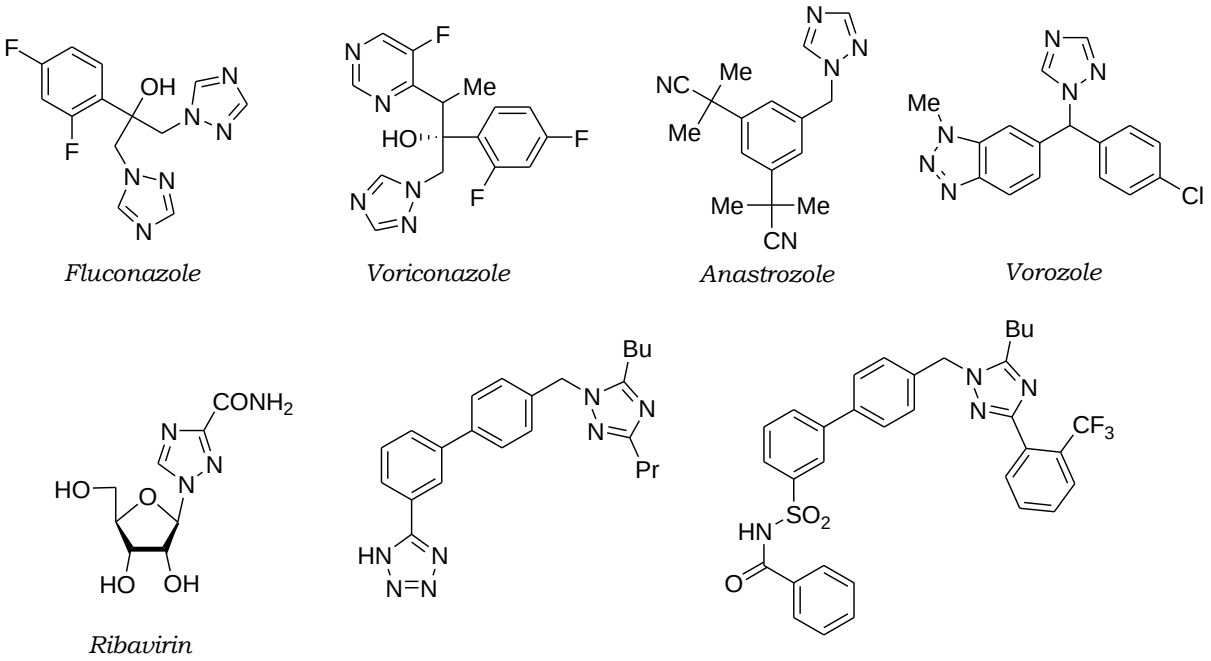



**Schéma IV.1 : Les 1,2,4-triazoles en chimie médicinale**

Les dérivés de 1,2,4-triazoles possèdent toutefois de nombreuses autres vertus, puisque certains ont été décrits comme présentant un

[127] a) Yagisawa, M.; *Jpn. Med. Mycol.* **2004**, *45*, 77-81. b) Kaku, Y.; tsuruoka, A.; Kakinuma, H.; Tsukada, I.; Yanagisawa, M.; Naito, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1125-1129 c) Tanoury, G. J.; Senanayake, C. H.; Hett, R.; Kuhn, A. M.; Kessler, D. W.; Wald, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6845-6848.
[128] Hanna, N. B.; Dimitrijevich, S.; Larson, S. B.; Robins, R. K.; Ravankar, G. R. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 1857-1862.
[129] Clemons, M.; Coleman, R. E.; Verma, S. *Cancer Treat. Rev.* **2004**, *30*, 325-332.

caractère antibactérien[130], anticonvulsivant[131], antidépresseur[132], etc. Nous terminerons cet inventaire non exhaustif par l'exemple de l'acide-4-[3,5-bis-(2-hydroxyphényl)-1,2,4-triazol-1-yl]-benzoïque, utilisé pour le traitement de l'excès de fer dans l'organisme. Si les déficiences en fer sont relativement communes et peuvent être aisément palliées, les excès en fer sont plutôt rares, mais autrement plus pernicieux. En effet, puisque le corps humain est incapable d'excréter le fer, les excès s'accumulent dans les tissus sous la forme de FeOOH solide, ce qui n'est pas sans dommage au niveau des organes. Un moyen de traiter cette pathologie est d'administrer au patient un composé chélatant en mesure de complexer les excès de $Fe^{III}$ et donc de les transformer en une forme soluble, excrétable. Un bon candidat à l'élimination des surplus en fer de l'organisme a été trouvé par Hegetschweiler *et al.*, qui ont montré que l'acide-4-[3,5-bis-(2-hydroxyphényl)-1,2,4-triazol-1-yl]-benzoïque était un agent complexant du $Fe^{III}$ particulièrement sélectif et efficace[133] (schéma IV.2).

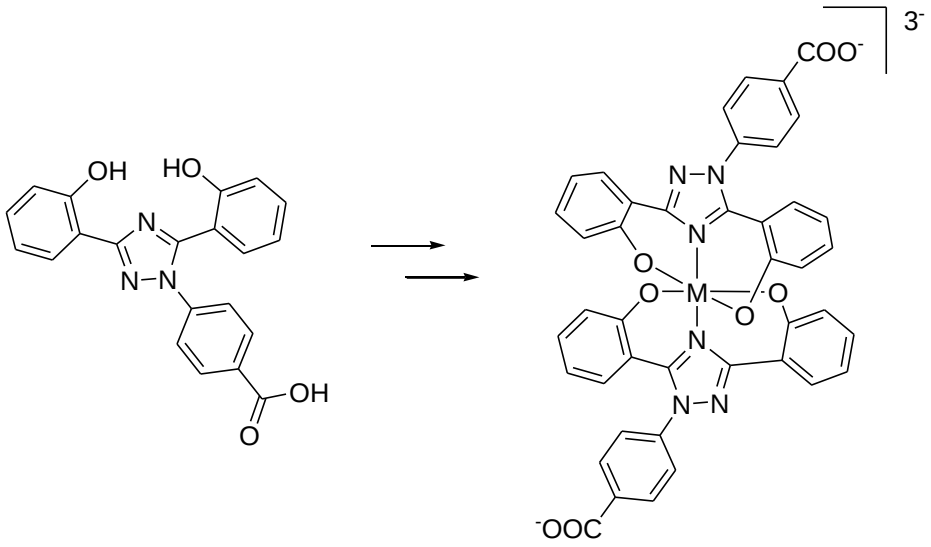



**Schéma IV.2 : L'excès de fer dans l'organisme traité par un triazole.**

## 2°) Synthèses de 1,2,4-triazoles par des méthodes « classiques »

De part les multiples applications thérapeutiques qu'ils présentent, les triazoles ont fait l'objet de l'attention de bon nombre de chimistes, et de ce fait, les voies d'accès à ces hétérocycles abondent[134]. Dans ce paragraphe, nous allons nous focaliser sur les méthodes que nous qualifierons de classiques, par opposition à des synthèses plus atypiques développées ces

[130] Sui, Z.; Guan, J.; Hlasta, D. J.; Macielag, M. J.; Foleno, B. D.; Goldschimdt, R. M.; Loeloff, M. J.; Webb, G. C.; Barett, J. F. *Bioorg. Med. Chem.. Lett.* **1998**, *8*, 1929-1934.
[131] Husian, M. I.; Amir, M. *J. Indian. Chem. Soc.* **1986**, *106*, 317-319.
[132] Chiu, S.-H. L.; Huskey, S.-E. W. *Drug Metab. Dispos.* **1998**, *26*, 838-847.
[133] Heinz, U.; Hegetschweiler, K.; Acklin, P.; Faller, B.; Lattmann, R.; Schnebli, H. P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl* **1999**, *38*, 2568-2570.
[134] *Revues*: a) Al-Masoudi, I. A.; Al-Soud, Y. A.; Al-Salihi, N. J.; Al-Masoudi, N. A. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2006**, *42*, 1377-1403. b) Moulin, A.; Bibian, M.; Blayo, A.-L.; El Habnouni, S.; Martinez, J.; Fehrentz, J.-A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1809-1827.

20 dernières années, à savoir des couplages oxydants, qui feront l'objet de la prochaine partie.

i) Synthèses de 1,2,4-triazoles *via* un intermédiaire de type *N*-acylamidrazone

Si la diversité des méthodologies qui permettent d'obtenir des 1,2,4-triazoles est telle qu'il serait aussi long que fastidieux d'en établir un inventaire exhaustif, nous pouvons néanmoins affirmer que les principaux précurseurs de cette famille de composés sont les *N*-acylamidrazones. En effet, une cyclisation intramoléculaire de ces derniers, qui consiste formellement en une réaction de déshydratation par formation d'une imine, fournit directement le noyau triazole.

Le premier exemple que nous citerons a été réalisé par Luthman en 1995 dans le cadre d'un travail de recherche sur des analogues de dipeptides, qui seraient notamment chimiquement plus stables que les originaux. Des analogues de dérivés de la glycine ont, dans ce but, été synthétisés, certains contenant un noyau 1,2,4- ou 1,3,4-oxadiazole, et d'autres un motif 1,2,4-triazole[135]. Pour préparer ces derniers, une acylamidrazone a dans un premier temps été formée par le traitement d'un anhydride mixte du *L*-acide aminé (protégé par un groupement Boc) avec un amidrazonate d'éthyle. Le chauffage de cet intermédiaire entraîne une condensation intramoléculaire dont résulte le triazole attendu (schéma IV.3).

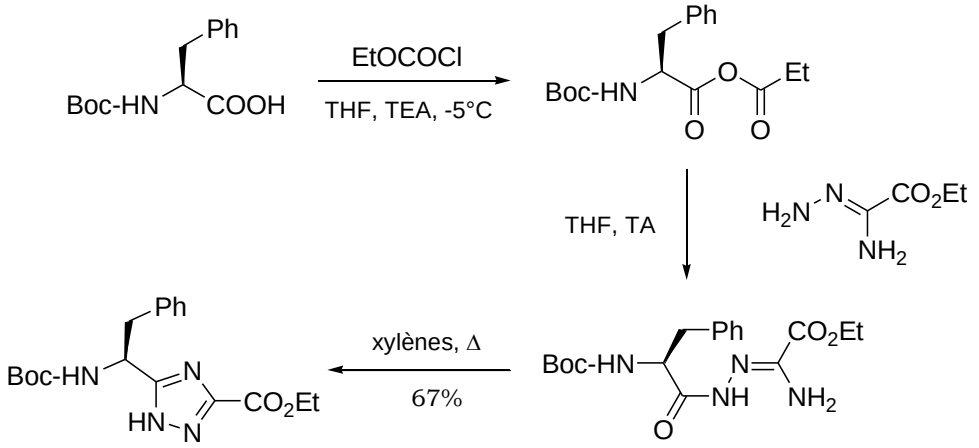



**Schéma IV.3 : Synthèse de 1,2,4-triazoles par condensation intramoléculaire d'une *N*-acylamidrazone**

Les récepteurs opiacés, qui modulent plusieurs fonctions dont la réponse à la douleur, au stress, et le contrôle des émotions, sont très largement distribués dans le système nerveux central. Il en existe au moins trois sortes, μ, δ et κ qui ont chacun leurs spécificités, et les agonistes ou antagonistes sélectifs d'un type de récepteur offrent de multiples applications pharmaceutiques. Très récemment, Welsh a mis en évidence

[135] Borg, S.; Estenne-Bouhtou, G.; Luthman, K.; Csöregh, I.; Hesselink, W.; Hacksell, U. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3112-3120.

l'excellente affinité d'une nouvelle famille de 1,2,4-triazoles 1,3,5-trisubstitués envers les récepteurs opiacés δ[136]. Les triazoles ont été préparés à partir d'un sel de diazonium dérivé d'une aniline, que l'on traite par l'éthyl-2-chloro-3-oxobutanoate pour obtenir un chlorure d'hydrazone. La réaction de cet intermédiaire avec l'ammoniac fournit une amidrazone, qui est ensuite condensée sur un chlorure d'acyle, pour former le noyau 1,2,4-triazole. Quelques étapes supplémentaires suffisent alors pour isoler les antagonistes souhaités (schéma IV.4).

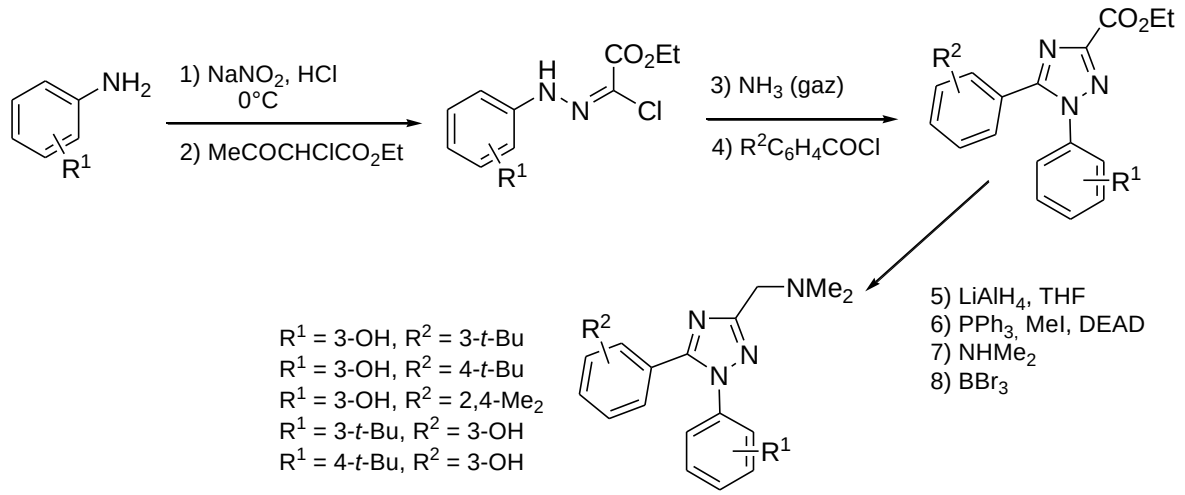



**Schéma IV.4 : Synthèse d'antagonistes des récepteur opiacés δ**

Dans la synthèse *one-pot* à 3 composants de 1,2,4-triazoles proposée par Stocks[137], le précurseur amidrazone est cette fois obtenu par une réaction de transamination sur un *N'*-acyl-*N,N*-diméthyl-hydrazonoformamide, lui-même issu de la combinaison d'un acétylhydrazide avec le diméthylacétal du diméthylformamide. (schéma IV.5)

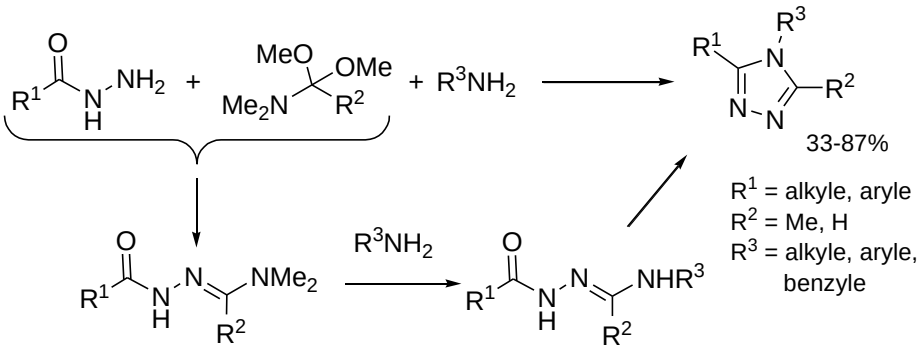



**Schéma IV.5: Synthèse *one-pot* à 3 composants de 1,2,4-triazoles**

Si l'un des atomes d'azote du fragment amidine de la fonction amidrazone est intracyclique, les *N*-acylamidrazones peuvent également être de bons intermédiaires pour la préparation de triazoles bicycliques. Ainsi,

[136] Peng, Y.; Zhang, Q.; Arora, S.; Keenan, S. M.; Kortagere, S.; Wannemacher, K. M.; Howells, R. D.; Welsh, W. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6442-6450.
[137] Stocks, M. J.; Cheshire, D. R.; Reynolds, R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2969-2971.

Balsells a mis au point la synthèse de [1,2,4]triazolo[4,3-α]pipérazines par la condensation de chlorométhyloxadiazoles avec une éthylènediamine[138] (schéma IV.6).

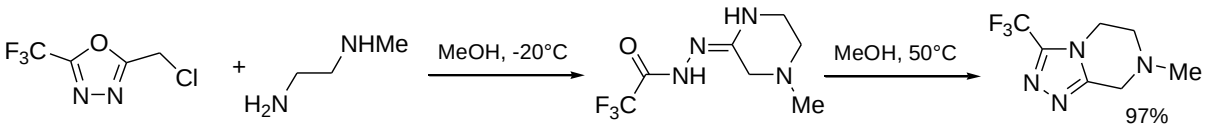



**Schéma IV.6 : Synthèse de [1,2,4]triazolo[4,3-α]piperazines**

Il est à noter que dans cet exemple, le triazole est issu de la conversion d'un autre hétérocycle à 5 atomes, ce qui relève d'une stratégie assez répandue dans la synthèse de triazoles[139].

ii) Synthèses de 1,2,4-triazoles par cycloaddition dipolaire

Les cycloadditions 1,3-dipolaires constituent un autre type de méthodologie qui a été abondamment exploitée pour la synthèse de 1,2,4-triazoles.

• *avec des nitrile imines :*

Parmi les travaux qui font figure de référence, nous pouvons citer ceux de Conde, qui décrit la préparation de 1,2,4-triazoles 1,3,5-trisubstitués par la cycloaddition d'une nitrile imine, générée *in situ* par le traitement d'un chlorure d'hydrazone avec du chlorure d'aluminium $AlCl_3$, sur un nitrile[140] (schéma IV.7).

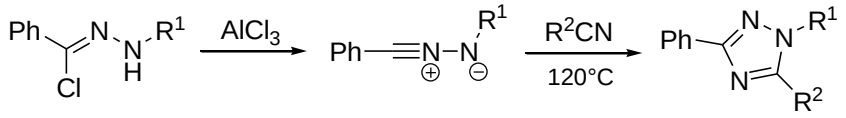



**Schéma IV.7 : Synthèse de 1,2,4-triazoles 1,3,5-trisubstitués par la cycloaddition 1,3-dipolaire d'une nitrileimine sur un nitrile**

Des variantes de cette réaction ont été développées, qui utilisent de la triéthylamine[141] ou du carbonate d'argent[142] à la place du chlorure d'aluminium.

• *avec des ions 1-aza-2-azoniallène :*

En 1992, Jochims a décrit la synthèse d'une nouvelle classe d'ions hétérocumuléniques, à savoir les cations 1-aza-2-azoniallène[143], qui

[138] Balsells, J.; DiMichele, L.; Liu, J.; Kubryk, M.; Hansen, K.; Armstrong, J. D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1039-1042.
[139] Polya, J. N. *Comp. Heterocycl. Chem.* **1984**, *5*, 733-735.
[140] Conde, S.; Corral, C.; Madronero, R. *Synthesis* **1973**, 28-29.
[141] Broggini, G.; Garanti, L.; Molteni, G.; Zecchi, G. *Synthesis* **1996**, 1076-1078.
[142] Broggini, G.; Garanti, L.; Molteni, G.; Zecchi, G. *Heterocycles* **2000**, 53, 917_919.
[143] Wang, Q.; Jochims, J. C.; Köhlbrandt, S.; Dahlenburg, L.; Al-Talib, M.; Hamed, A.; Ismail, A. E.-H. *Synthesis* **1992**, 710-718.

s'obtiennent à partir d'un azo α-chloré mis en présence d'un acide de Lewis, comme le pentachlorure d'antimoine. La durée de vie de ces sels est très courte, mais on peut les piéger par des composés qui comportent une liaison multiple, tels que les alcènes, alcynes, nitriles et isonitriles, avec lesquels ils donnent lieu à une réaction de cycloaddition. Le cation cyclique qui en résulte subit alors un réarrangement spontané, ce qui aboutit à la formation d'hétérocycles variés (schéma IV.8).

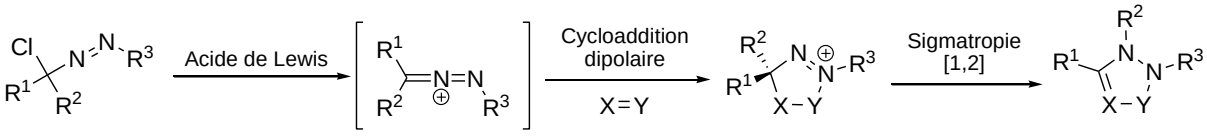



**Schéma IV.8: Cycloaddition dipolaire de 1-aza-2-azoniallènes**

Appliquée aux nitriles, cette réaction constitue une voie d'accès aux 1,2,4-triazoles. La transformation finale consiste alors en un réarrangement de type Wagner-Meerwein, à ceci près que la migration du groupement alkyl a lieu sur un atome d'azote, déficient en électrons.

Cette stratégie a été largement exploitée entre autres par Al-Masoudi pour la synthèse de bon nombre de molécules biologiquement actives. Ainsi, des 1,2,4-triazoles *C*-ribonuclésoides ont pu être préparés par la réaction du β-*D*-ribofuranosylnitrile peracylé avec un cation 1-aza-2-azoniallène[144]. Le sel d'iminium qui résulte de la cycloaddition est aussitôt hydrolysé par du bicarbonate de sodium aqueux, pour donner, après perte du groupement $CO_2Et$, le 1,2,4-triazole nucléoside attendu (schéma IV.9).

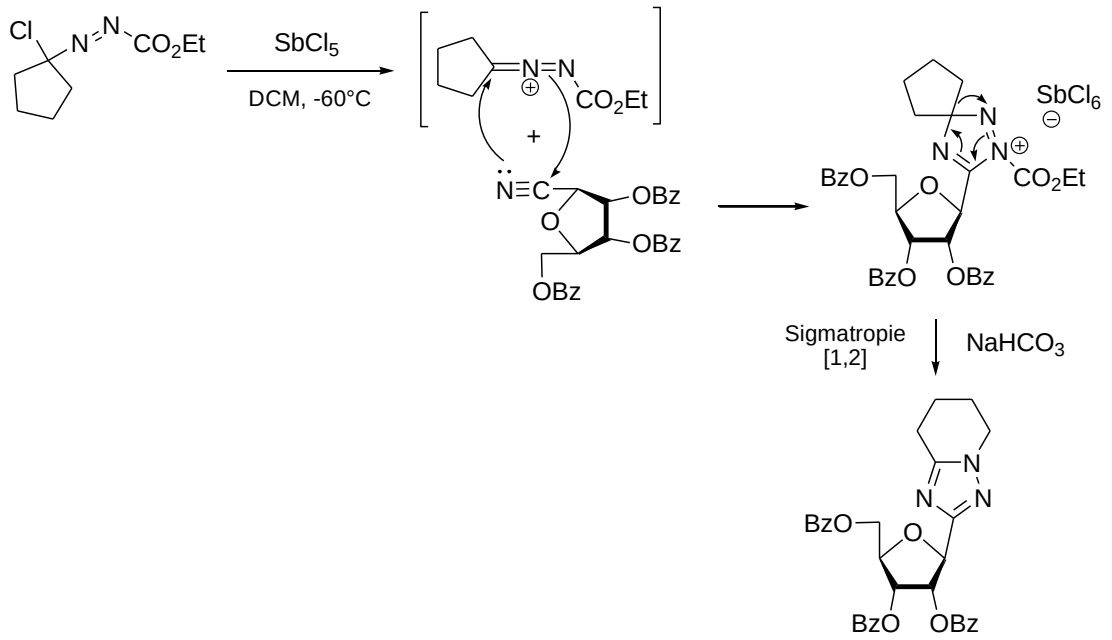



**Schéma IV.9: Synthèse de 1,2,4-triazoles *C*-ribonuclésoides**

[144] Al-Masoudi, N. A.; Hassan, N. A. ; Al-Soud, Schmidt, A. E.-D. M.; Gaafar, M.; Weng, S.; Marino, S.; Schoch, A.; Amer, A.; Jochims, J. C. *J. Chem. Soc., Perkins Trans. I.* **1998**, 947-949.

A partir des intermédiaires de type hexachloroantimonates de chloroalkylazo ont pu être synthétisés des dérivés de pyrimidine, phtalimide, piperazine, benzotriazoles, etc. qui présentent un grand potentiel d'un point de vue thérapeutique[134a] (schéma IV.10).

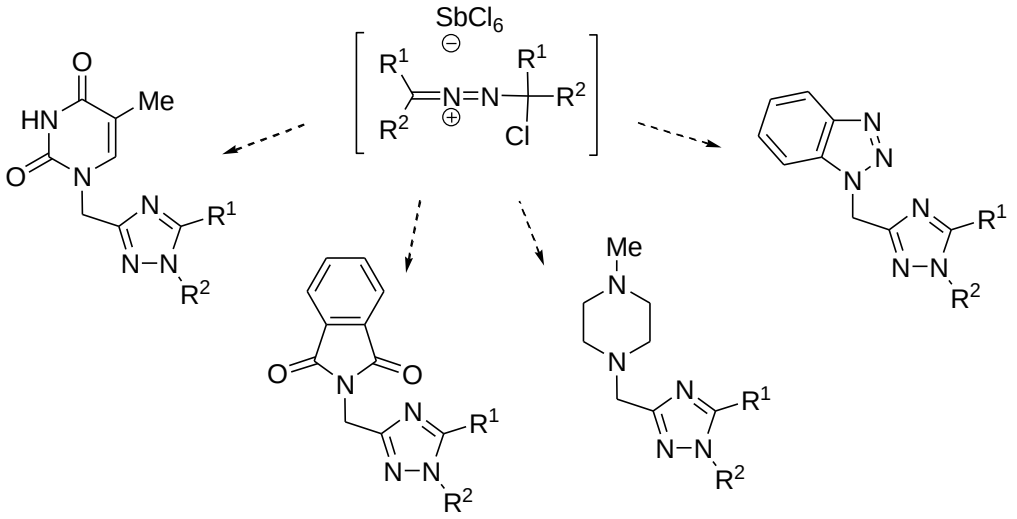


**Schéma IV.10 : Synthèse de dérivés de 1,2,4-triazoles par cycloadditions dipolaires**

La méthode de préparation de ces intermédiaires, ainsi que le mécanisme proposé par les auteurs pour l'obtention des 1,2,4-triazoles, sont donnés ci-après dans le schéma IV.11 à titre indicatif.

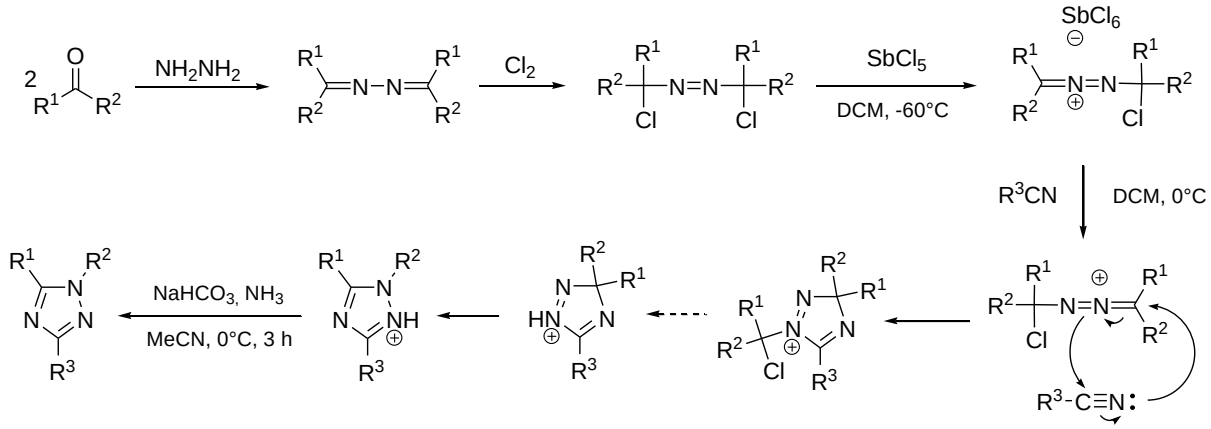


**Schéma IV.11 : Mécanisme proposé par les auteurs**

Après ce rapide tour d'horizon des voies d'accès traditionnelles aux 1,2,4-triazoles, nous allons à présent nous intéresser à des synthèses à la fois plus récentes et plus atypiques, à savoir des réactions de couplages oxydants.

## 3°) Synthèses de 1,2,4-triazoles par couplages oxydants

### i) Introduction aux hétérocyclisations oxydantes

Dans le contexte actuel qui place la préservation de l'environnement au cœur des préoccupations de tout un chacun, les chimistes ont été amenés à proposer des alternatives à des voies de synthèse traditionnelles qui impliquaient l'emploi de réactifs toxiques ou polluants, ce afin de répondre aux nouvelles exigences en termes d'éco-compatibilité des procédés chimiques.

Ainsi, en ce qui concerne les processus oxydatifs, les méthodes « classiques » qui utilisaient des quantités stœchiométriques de métaux tels que le chrome, le plomb, ou l'argent ont été délaissées au profit de transformations faisant appel à l'oxygène ou des peroxydes comme co-oxydant[145]. Ceci explique le regain d'intérêt pour les oxydations catalysées au cuivre ou au palladium auquel nous avons assisté ces dernières années[146].

Lorsque qu'il s'agit de dérivés hétérocycliques, la formation de systèmes aromatiques s'avère parfois être une force motrice telle que l'oxydation peut avoir lieu au contact de l'air sans que l'ajout d'un catalyseur métallique ne soit nécessaire.

A ce sujet, la conversion de pyrazolines 1,3,5-trisubstituées en pyrazoles décrite par Hayashi est un exemple particulièrement pertinent[147]. En effet, l'oxydation de la 5-(4-chlorophényl)-1,3-diphénylpyrazoline en 5-(4-chlorophényl)-1,3-diphényl-1*H*-pyrazole a dans un premier temps été mise en œuvre dans l'acide acétique en présence d'un catalyseur au palladium. Après ce premier essai concluant, les auteurs ont toutefois constaté que la réaction pouvait tout aussi bien se dérouler sans palladium, sous pression de dioxygène. Si le rendement de la transformation est moins bon lorsque cette seconde méthode est employée, il n'en demeure pas moins tout à fait satisfaisant (62% contre 84%). Le temps de réaction est par ailleurs moins important (schéma IV.12).

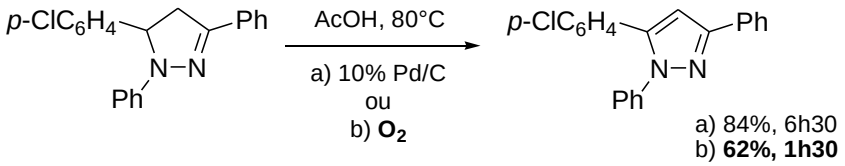



**Schéma IV.12 : Oxydation de pyrazoline en pyrazole en présence d'$O_2$**

[145] a) Punniyamurthy, T.; Velusamy, S.; Iqbal, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2329-2363. b) Marko, I. E.; Giles, P. R.; Tsukazaki, M.; Gautier, A.; Dumeunier, R.; Dodo, K.; Philippart, F.; Chelle-Regnault, I.; Mutonkole, J.-L.; Brown, S. M.; Urch, C. J. *Aerobic, metal-catalyzed oxidation of alcohols, Transition Metal for Organic Synthesis;* Wiley-VCH: Wemheim, 2004; Vol. 2, pp. 437-478.

[146] a) Punniyamurthy, T.; Rout, L. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 134-154. b) Mirica, L. M.; Ottenwaelder, X.; Stack, T. D. P. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1013-1046. c) Lewis, E. A.; Tolman, W. B. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1047-1076. d) Stahl, S. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3400-3420. e) Kotov, V.; Scarborough, C. C.; Stahl, S. S. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1910-1923. f) Wu, L.; Qiu, S.; Liu, G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2707-2710. g) Wurtele, C.; Sander, O.; Lutz, V.; Waitz, T.; Tuczek, F.; Schindler, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7544-7545.

[147] Nakamichi, N.; Kawashita, Y.; Hayashi, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3955-3957.

ii) Applications à la synthèse de 1,2,4-triazoles

Les premières synthèses de triazoles par couplages oxydants ont été reportées dans les années 80. Ainsi, Shine a décrit la synthèse de 1,2,4-triazoles 1,3,5-trisubstitués par la cycloaddition oxydante d'arylhydrazones issues du benzaldéhyde ou du butyraldéhyde sur l'acéto-, le propio-, et l'acrylonitrile[148]. L'oxydation était assurée par un cation radical, le perchlorate de thianthrényle ($Th^{\bullet+}$, $ClO_4^-$) ou l'hexachloroantimonate de tris(2,4-dibromophényl)aminium ($Ar_3N^{\bullet+}$, $SbCl_6^-$) selon les exemples.

Plus récemment, Döring a mis au point une nouvelle synthèse de 1,2,4-triazoles bicycliques par une cyclisation intramoléculaire oxydante rendue possible par l'emploi de deux équivalents de dichlorure de cuivre[149] (schéma IV.13).

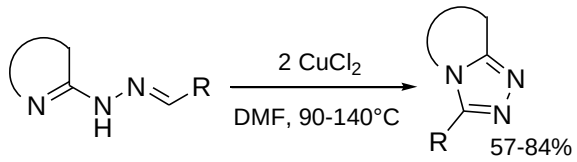



**Schéma IV.13 : Synthèse de 1,2,4-triazoles par l'oxydation d'hydrazones hétérocycliques à l'aide de chlorure de cuivre(II)**

Grâce à cette méthodologie, des 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]-pyridines, -pyrimidines, -pyridazines, -phthalazines et –quinoxalines ont pu être formées. En revanche, les auteurs ne sont pas parvenus à développer une version catalytique de cette réaction, et ce même avec l'oxygène atmosphérique comme co-oxydant.

Une voie de synthèse qui n'utilise qu'une quantité catalytique de cuivre a été découverte par Nagasawa[150]. Le noyau triazolique est issu de la réaction d'une aminopyridine et d'un benzonitrile en présence de 5% de bromure de cuivre(I) et de 1,10-phénanthroline dans le 1,2-dichlorobenzène à 130°C et au contact de l'air (schéma IV.14). Il a de surcroît été montré que l'ajout de 10% de diiodure de zinc augmentait considérablement le rendement de la transformation. En ce qui concerne le mécanisme réactionnel, il débute par l'attaque nucléophile de la 2-aminopyridine sur le nitrile, vraisemblablement facilitée par la coordination de ces deux espèces à l'atome de cuivre. L'amidine qui en résulte cyclise ensuite par la formation intramoléculaire de la liaison N-N, pour fournir la triazolopyridine attendue. Cette seconde étape oxydante est elle aussi induite par le cuivre catalytique (schéma IV.14).

[148] Shine, H. J.; Mansurul Hoque, A. K. M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4349-4353.
[149] Ciesielski, M.; Pufky, D.; Döring, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5942-5947.
[150] Ueda, S.; Nagasawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15080-15081.

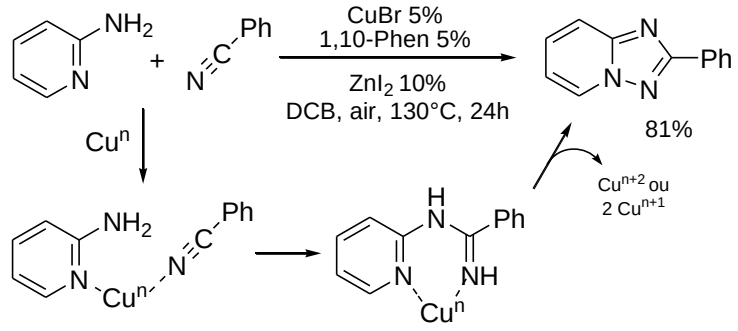



**Schéma IV.14 : Synthèse de 1,2,4-triazoles par un tandem addition-cyclisation oxydante catalysée au cuivre**

Moyennant une adaptation des conditions expérimentales (5% CuBr, 3 éq. $Cs_2CO_3$ dans le DMSO), cette réaction a pu être étendue aux amidines, constituant ainsi un accès aux 1*H*-1,2,4-triazoles.

iii) Cas particulier : synthèse de 1,2,4-triazoles par la cyclisation oxydante d'amidrazones

En 1992, Buzykin a publié une synthèse de 1,2,4-triazoles par la cyclisation oxydante d'une amidrazone traitée par une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène et d'hydroxyde de potassium[151] (schéma IV.15). Le mécanisme alors proposé pour cette transformation débuterait par la formation d'une azoimine, suivie de la cyclisation d'un tautomère de cette dernière, puis d'une étape oxydante finale.

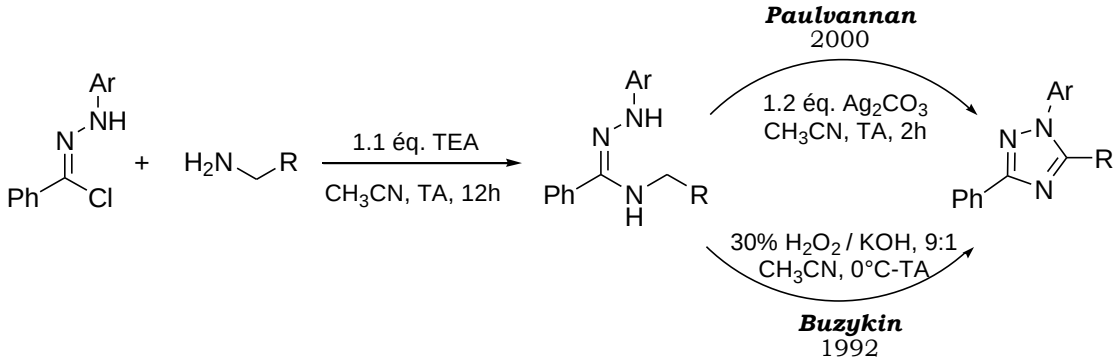



**Schéma IV.15 : Synthèse(s) de 1,2,4-triazoles par la cyclisation oxydante d'une amidrazone**

Quelques années plus tard, Paulvannan s'est penché sur l'étude de la réaction de Buzykin, et a mis en évidence plusieurs aspects négatifs. Ainsi, les faibles rendements en triazoles obtenus, qui s'expliquent par la formation de divers produits secondaires, limitent considérablement la portée de cette réaction. De même, son intolérance à la présence de certains groupements fonctionnels sur les substrats de départ est pour le moins gênante. Paulvannan a par conséquent travaillé au développement de conditions

[151] a) Buzykin, B. I.; Bredikhina, Z. A. Molodykh, A. V. *Bull. Acad. Sci. USSR* **1991**, *41*, 1870-1872. b) Buzykin, B. I.; Bredikhina, Z. A. *Synthesis* **1993**, 59-61.

expérimentales plus douces, de façon à limiter la formation de produits secondaires et à élargir la gamme des composés susceptibles d'être couplés. L'utilisation de carbonate d'argent (1.2 éq.) dans l'acétonitrile s'est avérée être l'alternative la plus intéressante, puisque des 1,2,4-triazoles variés ont pu être obtenus de la sorte avec de très bons rendements. Paulvannan présume que le mécanisme réactionnel est identique à celui suggéré par Buzykin, car seule la nature de l'agent oxydant change lorsque l'on passe d'une procédure à l'autre.

En parallèle, des études portant sur les α-nitrohydrazones étaient menées au sein de notre laboratoire. Une synthèse d'amidrazones par l'addition nucléophile d'une amine (3.0 éq.) sur une α-nitrohydrazone réalisée dans le toluène au reflux a ainsi été mise au point[152]. Les rendements de cette réaction sont nettement moins bons pour les amines primaires que ceux obtenus avec les amines secondaires, et cela s'explique par la formation d'un produit secondaire, à savoir un triazole. Un rapprochement avec les travaux de Buzykin et de Paulvannan a aussitôt était fait, et l'hypothèse qui a été émise est que l'agent oxydant qui permet la cyclisation de l'amidrazone en triazole n'est autre que l'anion nitrite libéré dans le milieu au cours de la réaction. Cette supposition a pu être confirmée par le fait que l'ajout de nitrite de sodium (4.0 éq.), une fois la transformation de la nitrohydrazone en amidrazone achevée, permet d'isoler le triazole correspondant comme unique produit de la réaction avec un excellent rendement (schéma IV.16).

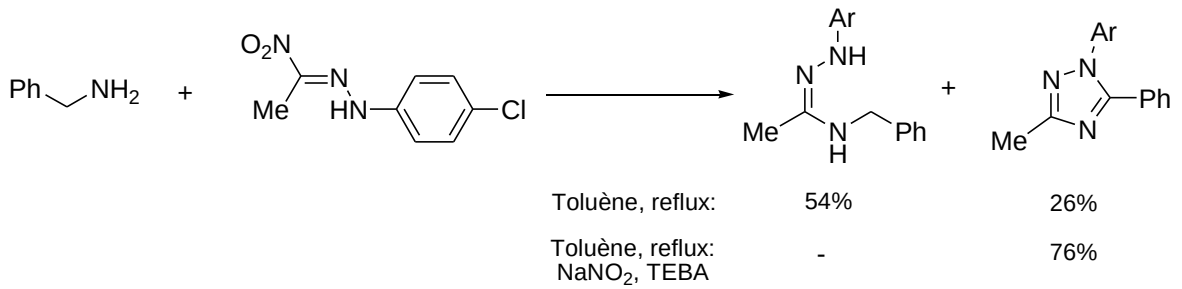



**Schéma IV.16 : Réaction d'une nitrohydrazone avec une amine primaire**

Afin d'étudier cette réaction d'oxydation de manière plus précise, nous avons décidé de préparer l'intermédiaire clé, l'amidrazone[153], d'une autre manière. Une première stratégie de synthèse a pris comme point de départ des composés de type hydrazone, et la seconde s'est appuyée sur des chlorures d'imidoyles.

[152] El Kaim, L.; Grimaud, L.; Jana, N. K.; Mettetal, F.; Tirla, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8925-8927.
[153] Revue: Neilson, D. G.; Roger, R.; Heatlie, J. W. M.; Newlands, L. R. *Chem. Rev.* **1970**, 151-170.

## IV.2) Synthèse de 1,2,4-triazoles *via* une amidrazone obtenue à partir d'une hydrazone

### 1°) Premiers essais *one-pot*

Dans un premier temps, nous avons entrepris d'obtenir le 1,2,4-triazole désiré directement à partir d'une hydrazone et d'une amine soumises à des conditions oxydantes, en présence d'un catalyseur au palladium (schéma IV.17).

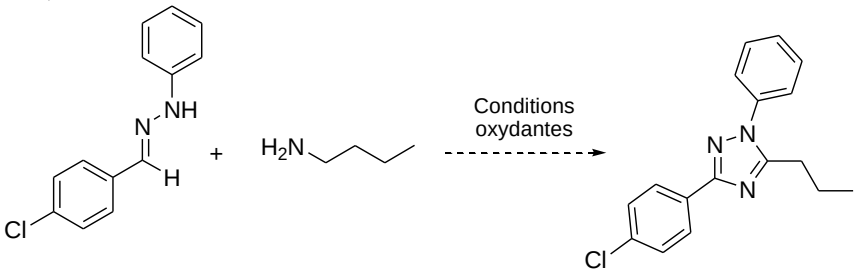



**Schéma IV.17 : Essai d'obtention one-pot de triazoles à partir d'une hydrazone**

Nous espérions que le complexe de palladium(II) activerait l'hydrazone vis-à-vis de l'attaque nucléophile de l'amine, de telle sorte que l'on obtiendrait, après tautomérie, une amidrazone. Le palladium entrerait alors à nouveau en scène, pour permettre une première oxydation en α de l'atome d'azote issu de l'amine, ce qui génèrerait une espèce intermédiaire susceptible de donner lieu à une cyclisation intramoléculaire. En présence du dioxygène de l'air pourrait dans une étape finale s'établir l'aromaticité de l'hétérocycle formé, qui n'est autre que le triazole souhaité (schéma IV.18).

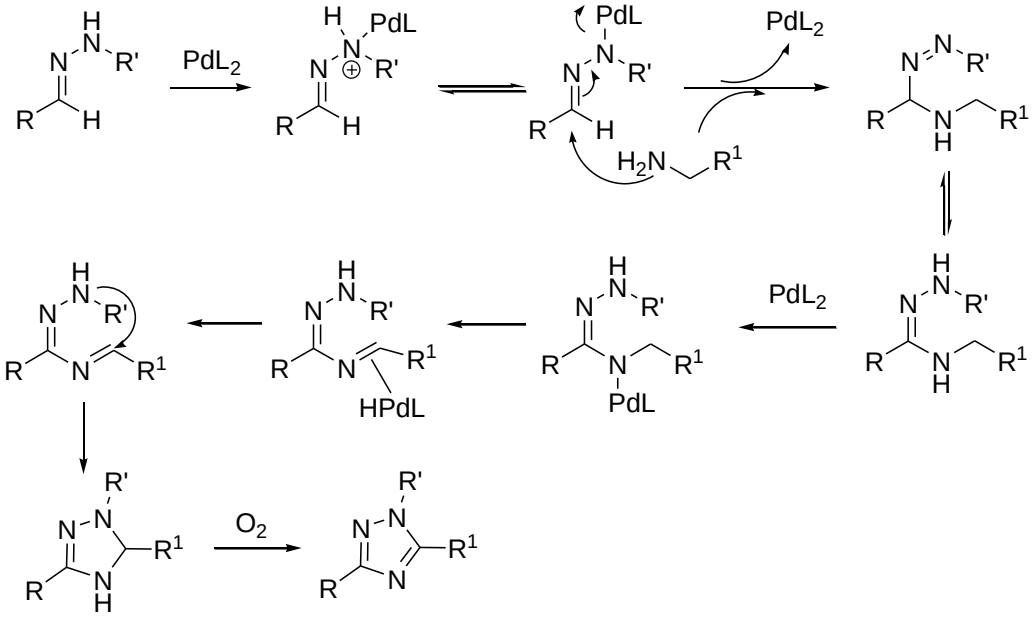



**Schéma IV.18 : Proposition de mécanisme pour la synthèse *one-pot* de triazoles à partir d'une hydrazone et d'une amine soumises à des conditions oxydantes en présence d'un catalyseur au palladium**

L'hydrazone utilisée pour ces premiers essais a été obtenue par la réaction quantitative de la phénylhydrazine avec le *p*-chlorobenzaldéhyde dans le toluène à température ambiante.

Le seul composé qui a pu être isolé lors du chauffage des réactifs au contact de l'oxygène de l'air et en présence d'un catalyseur au Pd (tableau IV.1, entrées 1-4) est l'amide résultant de l'addition de l'amine sur l'hydrazone et de la perte par hydrolyse de la fonction hydrazine qui en résulte (schéma IV.19). Quelles que soient les conditions utilisées, l'amide en question a toujours été obtenu avec un rendement inférieur à 20%.

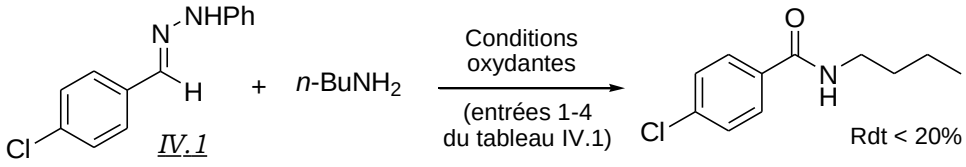



**Schéma IV.19 : Essai d'obtention *one-pot* de triazoles à partir d'une hydrazone**

| Entrée | Solvant | T (°C) | Atmosphère | Pd | Base | Précaution |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | DMF | 100 | $O_2$ (air) | 10% $Pd(OAc)_2$ | X | Garde KOH |
| 2 | DMF | 85 | $O_2$ (air) | 10% $Pd(OAc)_2$ | 1.1 éq. TEA | Garde KOH |
| 3 | Amine | 60 | $O_2$ (air) | 10% $Pd(OAc)_2$ | X | Garde KOH |
| 4 | Amine | 60 | $O_2$ (air) | 10% $Pd(OAc)_2$ | 1.1 éq. TEA | Garde KOH |
| 5 | Amine distillée | 80 | $O_2$ (air) | 10% $Pd(OAc)_2$ | 2 éq. TEA | Garde KOH Tamis moléculaire |
| 6 | Amine distillée | 80 | Argon | 10% $Pd(OAc)_2$ | 2 éq. TEA | Tamis moléculaire |
| 7 | Amine distillée | 80 | $O_2$ (air) | 10% $PdCl_2$ | 2 éq. TEA | Garde KOH Tamis moléculaire |

**Tableau IV.1 : Conditions testées pour l'obtention one-pot de triazoles à partir d'une hydrazone**

Un autre jeu d'essais a donc été réalisé, dans des conditions supposées garantir un milieu anhydre et ainsi empêcher l'hydrolyse d'avoir lieu (tableau IV.1, entrées 5-7), mais aucun produit n'a alors pu être isolé.

Nous nous sommes par conséquent résolus à synthétiser l'amidrazone lors d'une étape préliminaire, pour pouvoir ensuite étudier séparément la cyclisation oxydante en triazole.

## 2°) Obtention de l'amidrazone *via* un chlorure d'hydrazone

L'amidrazone qui préfigure l'hétérocycle désiré peut être obtenue simplement par l'addition nucléophile d'une amine sur un chlorure d'hydrazone.

Ces intermédiaires ont été préparés grâce à la méthode mise au point par Patel[154], qui repose sur l'utilisation du réactif de Corey-Kim[155]. Ce dernier

[154] Patel, H. V.; Vyas, K. A.; Pandey, S. P.; Fernandes, P. S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 661-668.

est généré *in situ*, en additionnant du diméthylsulfure à une solution de *N*-chlorosuccinimide dans le dichlorométhane à 0°C. Le mélange ainsi obtenu est refroidi à -40°C, et l'hydrazone que l'on souhaite halogéner peut alors être ajoutée. La formation du chlorure d'hydrazone attendu est complète au bout de 30 minutes (schéma IV.20).

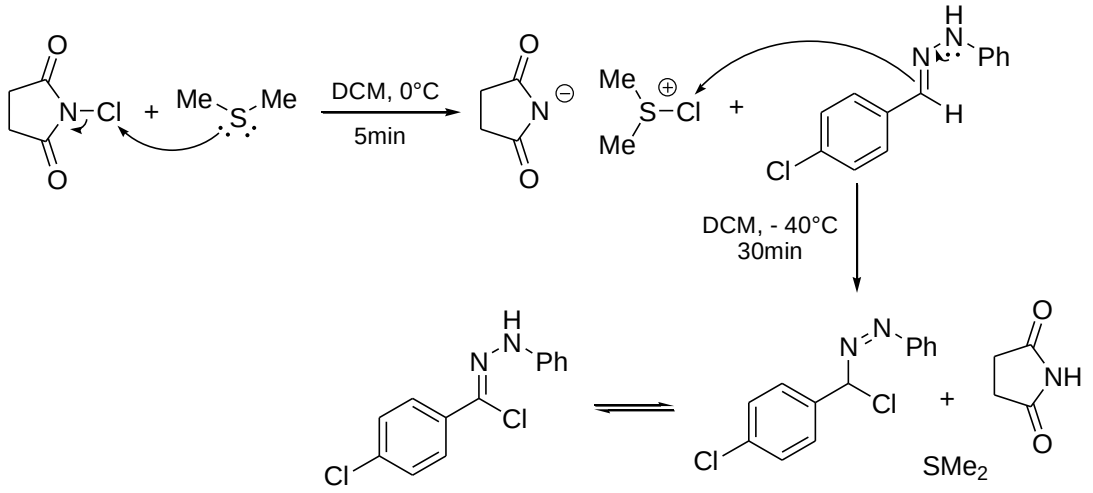



**Schéma IV.20 : Préparation d'un chlorure d'hydrazone**

Ces composés étant hautement allergisants, nous avons préféré ne pas les isoler, et nous sommes donc contentés d'évaporer le solvant sous pression réduite. Le solide brut obtenu de la sorte a ensuite été solubilisé dans l'acétonitrile, et l'on a ajouté au mélange précédent une amine (3.0 éq.), ainsi que de la triéthylamine (1.1 éq.). Après une nuit d'agitation, l'amidrazone attendue est obtenue avec un rendement de 47% (schéma IV.21).

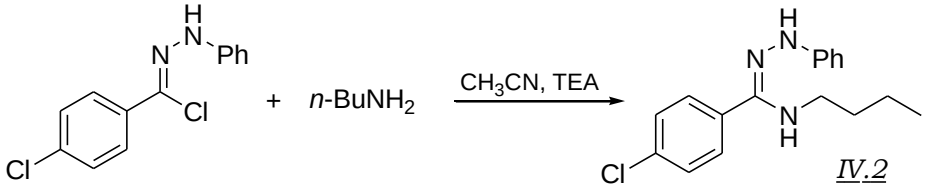



**Schéma IV.21 : Synthèse d'amidrazones à partir de chlorure d'hydrazone**

## 3°) Obtention de 1,2,4-triazoles *via* l'amidrazone

### i) Premiers essais

L'amidrazone précédemment synthétisée a fait l'objet d'une première tentative de cyclisation oxydante. Comme nous l'avions supposé, la transformation en 1,2,4-triazole s'opère en chauffant l'amidrazone à 85°C dans le DMF au contact de l'air, et en présence d'un catalyseur au

[155] Corey, E. J.; Kim, C. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7586-7587.

palladium. De surcroît, le rendement de la réaction est quasi quantitatif (schéma IV.22).

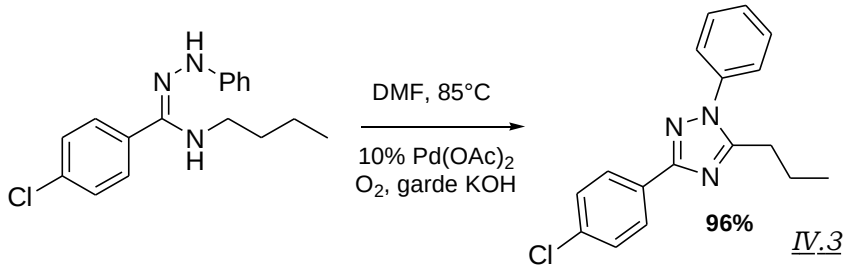



**Schéma IV.22 : Synthèse de 1,2,4-triazoles à partir d'une amidrazone**

Suite à ce premier essai très encourageant, nous avons tenté de mettre en œuvre une synthèse *one-pot* à partir de l'hydrazone. Une fois l'intermédiaire chloré obtenu sous la forme d'un solide non purifié, ce dernier a été solubilisé dans le DMF, puis ont été ajoutés l'amine, la triéthylamine, et le $Pd(OAc)_2$ . Nous avons eu le plaisir de constater la formation de l'hétérocycle ciblé avec un rendement de 77% après 12 h à 85°C, au contact de l'oxygène de l'air (schéma IV.23).

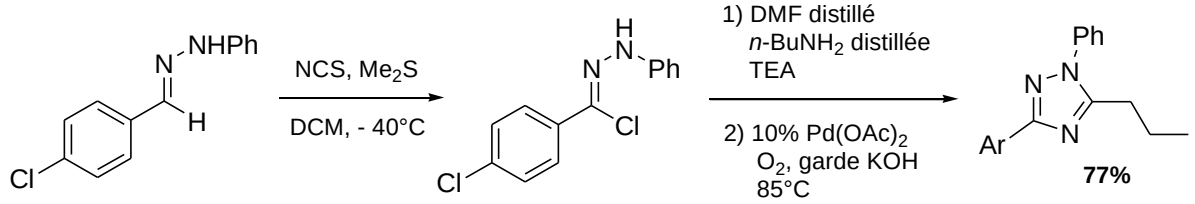



**Schéma IV.23 : Synthèse one-pot de 1,2,4-triazoles à partir d'une hydrazone**

ii) Discussion des conditions expérimentales

Afin d'élucider le mécanisme réactionnel impliqué, nous avons passé au crible les conditions expérimentales dans le but de déterminer quels étaient les éléments déterminants pour cette transformation. Tout d'abord, nous avons pu remarquer que la pureté de l'amine utilisée était capitale. En effet, si l'on utilise une amine non distillée, le rendement en triazole est divisé par 2 (tableau IV.2, entrées 2-3), ce qui tend à prouver que cette réaction est relativement sensible. En ce qui concerne le catalyseur au Pd(II), nous avons pu constater qu'il n'est absolument pas nécessaire à la bonne marche du processus oxydant, contrairement à notre hypothèse initiale. En effet, la présence, ou non, d'acétate de palladium(II) n'influe pas sur le rendement global de la transformation (tableau IV.2, entrées 1-2). Très surpris par ce résultat, nous avons mis en doute la reproductibilité de la réaction, mais nous avons pu confirmer le rendement en 1,2,4-triazole obtenu dans les conditions précédemment établies à plusieurs reprises.

| Entrée | Amine | TEA | Catalyseur Pd | Rdt |
|---|---|---|---|---|
| 1 | distillée | 1.1 éq. | $Pd(OAc)_2$ | 77% |
| 2 | *Non* distillée | X | $Pd(OAc)_2$ | 33% |
| 3 | *Non* distillée | 1.1 éq. | $Pd(OAc)_2$ | 38% |
| 4 | distillée | 2.0 éq. | X | **73%** |

**Tableau IV.2 : Passage au crible des conditions expérimentales pour l'obtention *one-pot* de triazoles à partir d'une hydrazone**

iii) Extension de la synthèse à d'autres amines

Pour corroborer les résultats établis avec la *n*-butylamine, une autre série d'essais à été réalisée en parallèle avec la *p*-méthoxybenzylamine. Une première expérience avec 10% d'acétate de palladium(II) et 1.1 équivalent de TEA s'est soldée par l'obtention du triazole correspondant avec un rendement de 45%. Comme nous savons que cette réaction est très sensible aux conditions expérimentales, nous l'avons reproduite en présence de sulfate de magnésium, puis de tamis moléculaire. Les rendements obtenus se sont avérés être respectivement moins bon (32%) ou équivalent (43%).

Un dernier essai a été effectué, sans catalyseur, avec une quantité plus importante de TEA (2.0 éq.), et en prenant soin de mettre le milieu réactionnel sous atmosphère d'argon pour la deuxième étape, la garde KOH étant placée sur le ballon une fois que l'ensemble des réactifs ont été ajoutés. Cela correspond au protocole optimisé avec la *n*-butylamine, et dans le cas de la *p*-méthoxybenzylamine, il s'agit également du jeu de conditions pour lequel le rendement est le plus élevé, à savoir 52%.

Un troisième exemple, celui du 3-(4-chlorophényl)-5-(méthoxyméthyl)-1-phényl-1*H*-1,2,4-triazole, a pu être réalisé (schéma IV.24). Le rendement de la synthèse, de 52%, est relativement satisfaisant, et permet de supposer que la voie de synthèse de 1,2,4-triazoles à partir d'une hydrazone *via* une amidrazone a une portée relativement générale.

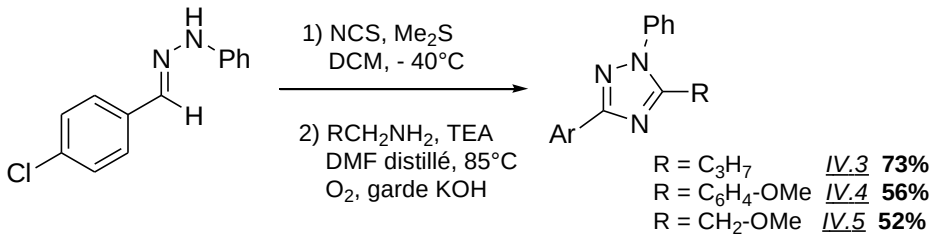



**Schéma IV.24 : Synthèse one-pot de 1,2,4-triazoles à partir d'une hydrazone *via* une amidrazone**

Ceci étant, comme les chlorures d'hydrazone sont des composés extrêmement allergisants, nous n'étions pas pleinement satisfaits par cette méthode, et avons cherché à mettre au point une alternative.

## IV.3) Synthèse de 1,2,4-triazoles *via* une amidrazone obtenue à partir d'un chlorure d'imidoyle

### 1°) Obtention de l'amidrazone *via* un chlorure d'imidoyle

Afin d'éviter la préparation des intermédiaires hautement allergisants que sont les chlorures d'hydrazone, nous avons songé à synthétiser les amidrazones précurseurs par la réaction d'une hydrazine sur un chlorure d'imidoyle. L'addition nucléophile de l'hydrazine sur le carbone du chlorure d'imidoyle fournit après déprotonation un hydrazine amide, qui est en équilibre avec la forme amidrazone, tautomère majoritaire[156] (schéma IV.25).

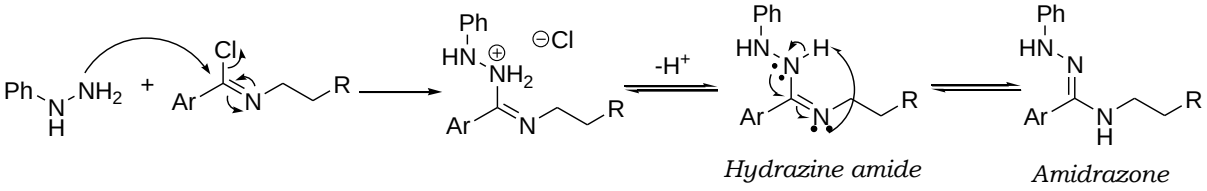



**Schéma IV.25 : Synthèse d'amidrazones à partir de chlorure d'imidoyle**

Historiquement, les chlorures d'imidoyles sont obtenus par la déshydratation d'amides secondaires en les chauffant en présence d'un excès de réactifs tels que $SOCl_2$, $PCl_5$ et $POCl_3$, ou en les traitant par un mélange $PPh_3$ / $CCl_4$ à température ambiante[157]. Néanmoins, outre leur manque de généralité, la plupart de ces méthodes présentent de sérieux inconvénients. En effet, l'excès d'agent déshydratant ainsi que les abondants sous-produits générés par ces procédés doivent être éliminés, et, par conséquent, l'obtention du chlorure d'imidoyle pur nécessite souvent d'avoir recours à une distillation fractionnée ou à des techniques de précipitation sous conditions anhydres.

Une voie de synthèse plus douce a été développée par Bilodeau[158], dans laquelle le chlorure d'imidoyle est obtenu par la réaction d'un amide secondaire avec une quantité stœchiométrique de chlorure d'oxalyle et en présence d'un excès de 2,6-lutidine à 0°C dans le dichlorométhane. Cette méthode est d'autant plus facilement exploitable, que le chlorure d'imidoyle généré de la sorte peut être utilisé *in situ* pour une transformation ultérieure. Ainsi, Bilodeau a mis au point une synthèse d'amide 2-aminopyridines par la réaction entre un amide secondaire et un oxyde de *N*-pyridine *via* un chlorure d'imidoyle intermédiaire (schéma IV.26).

[156] Smith, R. F.; Johnson, D. S.; Abgott, R. A.; Madden, M. J. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1344-1348.
[157] Kantlehner, W. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Eds.; Pergamon Press: New York, 1991, Vol. 6, p. 485.
[158] Manley, P. J.; Bilodeau, M. T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3127-3129.

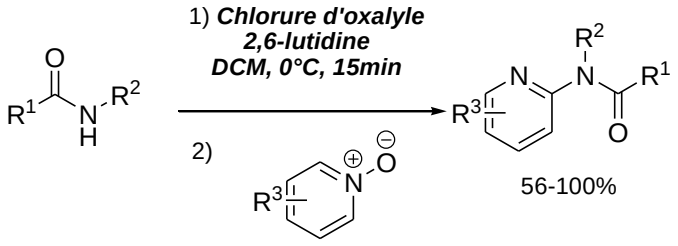



**Schéma IV.26 : Synthèse d'amide 2-aminopyridine *via* un chlorure d'imidoyle**

En ce qui concerne le mécanisme de formation du chlorure d'imidoyle, on peut supposer que la 2,6-lutidine déprotone l'amide, qui va ensuite s'additionner sur le chlorure d'oxalyle. L'α-oxoester-imine qui en résulte subit ensuite une attaque nucléophile d'un atome de chlore, entraînant aussitôt l'élimination d'une molécule de dioxyde de carbone et de monoxyde de carbone, ce qui aboutit à la formation du chlorure d'imidoyle désiré. (schéma IV.27).

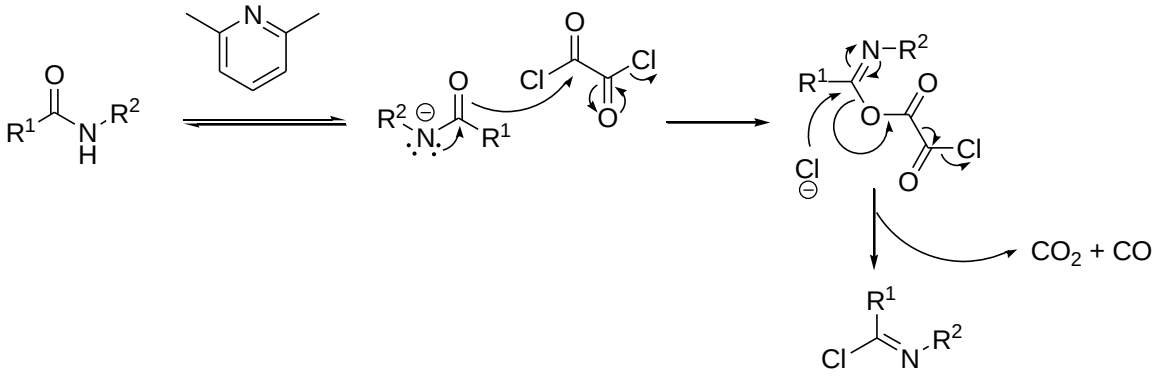


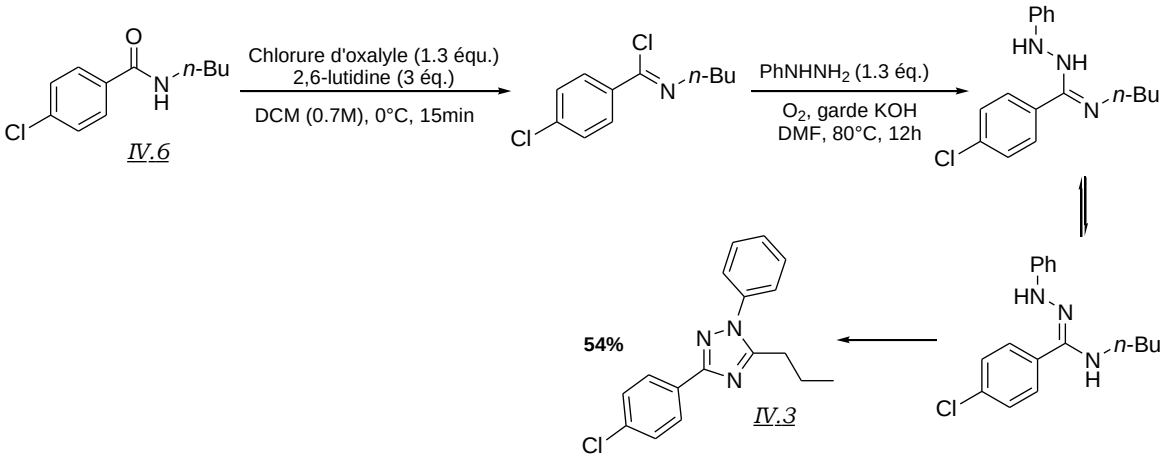

**Schéma IV.27 : Mécanisme de la formation d'un chlorure d'imidoyle par la réaction d'un amide secondaire avec le chlorure d'oxalyle en présence de 2,6-lutidine**

Il est à noter qu'une synthèse de chlorure d'imidoyle à partir d'amide et de chlorure d'oxalyle avait d'ores et déjà été réalisée en 1971 par Newcomb[159].

## 2°) Synthèse *one-pot* de 1,2,4-triazoles à partir d'amides *via* un chlorure d'imidoyle

A titre de premier essai, nous avons soumis le *N*-butyl-4-chlorobenzamide aux conditions prescrites par Bilodeau pour la synthèse de chlorures d'imidoyle. Nous avons ensuite évaporé le solvant afin de le remplacer par du DMF, puis ajouté la phénylhydrazine dans le milieu. Le mélange réactionnel ainsi obtenu a été porté à 85°C pendant 12 h au contact de l'oxygène de l'air, et finalement, nous avons pu isoler le 3-(4-chlorophényl)-1-phényl-5-propyl-1*H*-1,2,4-triazole attendu avec un rendement de 54% (schéma IV.28).

[159] Newcomb, M.; Esker, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1035-1038.




*IV.6* *IV.3*

**Schéma IV.28 : Premier essai de synthèse de triazole *via* un chlorure d'imidoyle**

Le même triazole ayant été obtenu avec un rendement de 73% à partir d'une hydrazone, nous avons entrepris d'optimiser les conditions de la réaction.

Pour commencer, nous avons remplacé la 2,6-lutidine par de la pyridine, mais l'hétérocycle attendu n'a pas été observé dans ces conditions. Ceci s'explique sans doute par le fait que la pyridine est une moins bonne base que la 2,6-lutidine, mais aussi un meilleur nucléophile, qui risque donc d'entre en compétition avec l'amide pour l'attaque du chlorure d'oxalyle. Nous sommes donc revenus à l'emploi de la 2,6-lutidine, et avons tenté une procédure *one-pot* pour limiter les pertes en intermédiaire. Deux solvants ont été évalués : dans le THF, aucun produit n'a été isolé, et dans le DMF, le rendement chute à 38%. La procédure initiale a cependant pu être améliorée. En effet, si l'on réalise la première étape dans le DCM, et que l'on ajoute directement le DMF lorsque la conversion en chlorure d'imidoyle est complète, sans évaporation préalable du DCM (ce dernier disparaissant de toute façon rapidement du milieu lors de la seconde étape qui se déroule à 80°C), le rendement atteint 60%. Précisons par ailleurs qu'une précaution supplémentaire a été prise lors de cet essai, à savoir que la phénylhydrazine employée a été séchée sur du carbonate de potassium.

Dans ces conditions, deux autres exemples ont été réalisés, l'un avec le 4-chloro-*N*-(4-méthoxybenzyl)benzamide, l'autre avec le 4-chloro-*N*-(2-méthoxyéthyl)benzamide. Le rendement dans chacun des cas n'est que de 27%. La présence éventuelle d'eau, même à l'état de traces, menaçant d'hydrolyser le chlorure d'imidoyle intermédiaire, nous avons reproduit ces expériences en utilisant du tamis moléculaire. Les rendements obtenus augmentent alors nettement (tableau IV.3).

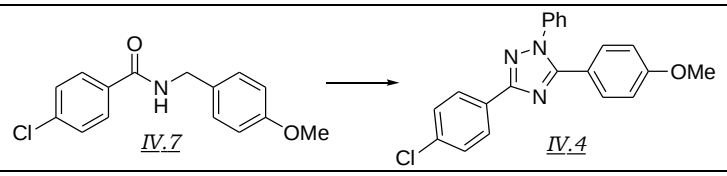
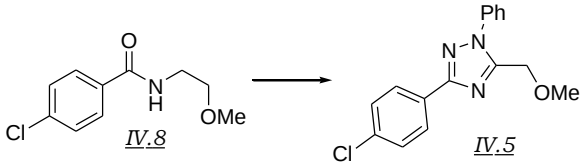
| | **Rdt *sans* tamis** | **Rdt *avec* tamis** |
|---|---|---|
|   *IV.7* *IV.4* | 27% | 41% |
|   *IV.8* *IV.5* | 27% | 38% |

**Tableau IV.3 : Passage au crible des conditions expérimentales pour l'obtention *one-pot* de triazoles à partir d'une hydrazone**

Une fois ces conditions optimisées mises au point (schéma IV.29), la synthèse *one-pot* en deux étapes de plusieurs 1,2,4-triazoles a pu être mise en œuvre (tableau IV.4).

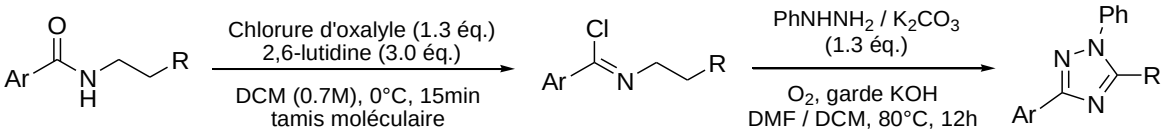
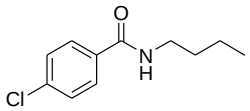
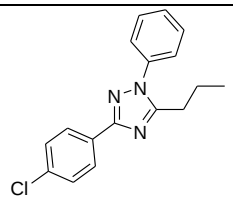
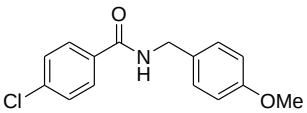
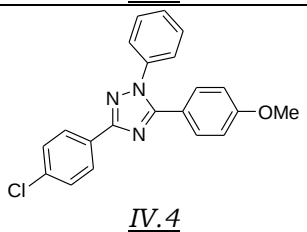



**Schéma IV.29 : Conditions optimisées pour la synthèse *one-pot* de triazoles à partir d'amides *via* un chlorure d'imidoyle**

La réaction donne de bons rendements avec les amides issus d'un aldéhyde aromatique, dont le noyau peut porter aussi bien des substituants électroattracteurs (tableau IV.4 entrées 1-7, 9-10) qu'électrodonneur (tableau IV.4, entrée 8).

| **Entrée** | **Amides** | **Triazoles** | **Rdt** |
|---|---|---|---|
| 1 |   *IV.6* |   *IV.3* | 60% |
| 2 |   *IV.7* |   *IV.4* | 41% |

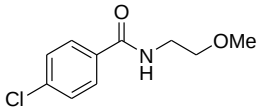
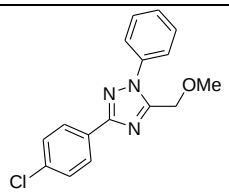
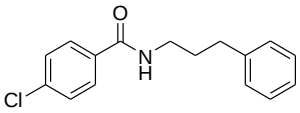
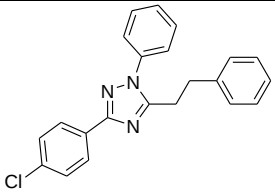
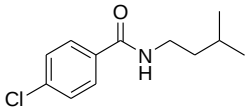
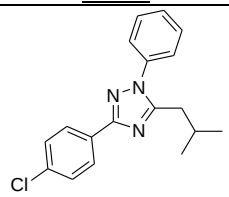
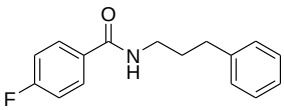
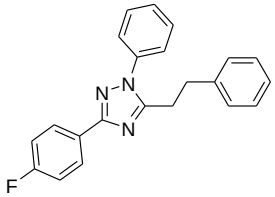
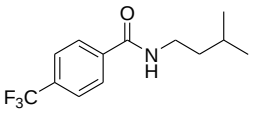
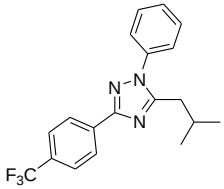
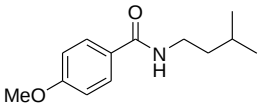
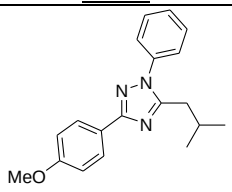
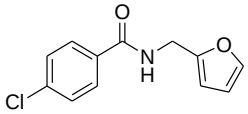
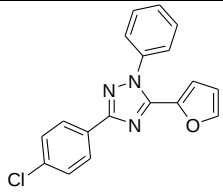
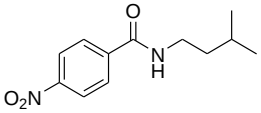
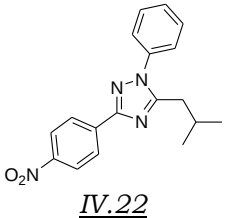
| | | | |
|---|---|---|---|
| 3 |  *IV.8* |  *IV.5* | 38% |
| 4 |  *IV.9* |  *IV.16* | 66% |
| 5 |  *IV.10* |  *IV.17* | 64% |
| 6 |  *IV.11* |  *IV.8* | 50% |
| 7 |  *IV.12* |  *IV.19* | 55% |
| 8 |  *IV.13* |  *IV.20* | 54% |
| 9 |  *IV.14* |  *IV.21* | 34% |
| 10 |  *IV.15* |  *IV.22* | 30% |

**Tableau IV.4 : Synthèses de 1,2,4-triazoles à partir d'amides**

En revanche, nous ne sommes pas parvenus à obtenir des triazoles qui seraient issus d'alkylamides. Ces derniers semblent réagir, mais aucun produit n'a pu être isolé (schéma IV.30).

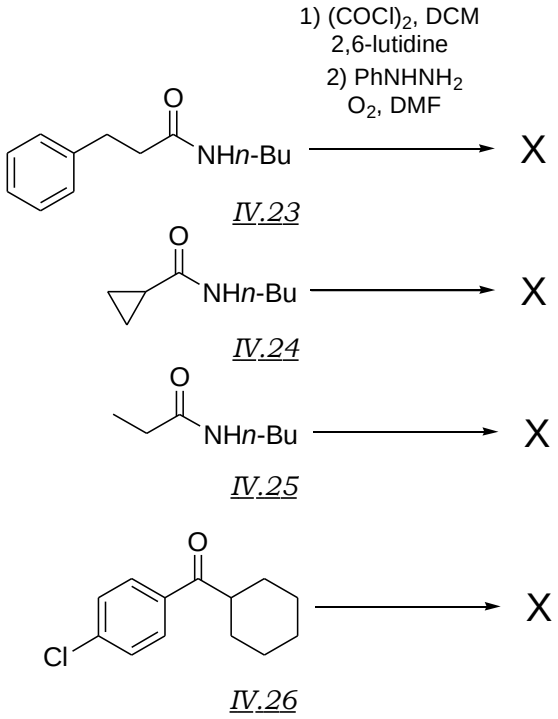



**Schéma IV.30 : Les alkylamides ne réagissent pas**

Pour ce qui est du fragment de l'azote, diverses amines primaires ont pu être utilisées (tableau IV.4), mais pas d'amines secondaires. En effet, la (4-chlorophényl)(pipéridin-1-yl)méthanone *IV.26* ne réagit pas dans les conditions proposées.

Lorsque l'amide issu de la cyclohexylamine et du chlorure d'acide 4-chlorobenzoïque a été soumis aux conditions de la réaction, le 1,2,4-triazole *IV.28* a été isolé. Ce dernier résulte probablement du clivage oxydant d'un intermédiaire de type spiro triazoline (schéma IV.31).

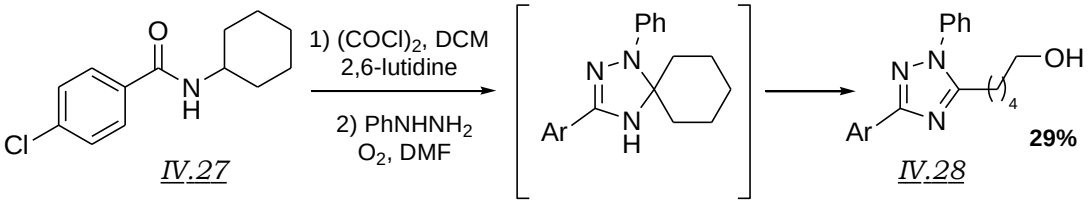



**Schéma IV.31 : Réaction d'un amide α-cyclique**

Pour finir, plusieurs tentatives de réaction avec la méthylhydrazine ont été menées, mais toutes ont échoué.

## IV.4) Discussion relative au mécanisme de l'oxydation de l'amidrazone en 1,2,4-triazole

Les deux voies de synthèse pour l'obtention de 1,2,4-triazoles que nous venons de présenter passent par un intermédiaire de type amidrazone, qui est doublement oxydé pour aboutir à la formation de l'hétérocycle souhaité.

De prime abord, il peut paraître surprenant qu'une telle réaction d'oxydation puisse avoir lieu dans des conditions aussi douces. En effet, un groupement $CH_2$ en α de l'azote d'une amine nécessite en règle générale d'être activé par un substituant aryle ou un autre atome électro-donneur pour qu'il soit possible de l'oxyder. De ce fait, il apparaît plus raisonnable de penser que l'oxydation de l'amidrazone est régie par la fonction hydrazone de la molécule.

### 1°) Oxydation des hydrazones

L'auto-oxydation des hydrazones a été découverte, et largement étudiée, au début du siècle dernier. Les premiers chercheurs qui s'y sont intéressés ont postulé qu'il s'agissait d'un processus spontané qui ne nécessitait pas d'être déclenché par un stimulus extérieur, tout en soulignant qu'une irradiation par une source lumineuse permettait d'augmenter la vitesse de la réaction[160]. S'il a toujours été clair que cette réaction impliquait l'addition d'une molécule de dioxygène sur l'hydrazone, diverses structures ont été proposées pour les produits qui en résultent. Ainsi, Busch et Dietz[161] avaient initialement suggéré que des adduits de type dioxetanes étaient obtenus, hypothèse qui a été plus tard infirmée par Pausacker[162] et Criegee et al[163]. Ces derniers ont en effet établi que les produits formés par cette réaction sont des α-azohydroperoxydes (schéma IV.32).

Plusieurs constatations expérimentales ont permis d'apporter un éclairage sur le mécanisme. Tout d'abord, les hydrazones susceptibles de subir une auto-oxydation sont celles qui possèdent au moins un atome d'hydrogène sur l'azote, c'est-à-dire celles qui sont issues d'hydrazines primaires. Par ailleurs, la vitesse de l'auto-oxydation de la phénylhydrazone du benzaldéhyde dépend d'une part du solvant utilisé, et d'autre part de la nature des substituants portés par l'un et l'autre des noyaux aromatiques : elle est augmentée par les groupements électrodonneurs, et diminuée par les groupements électroattracteurs[164]. De plus, l'influence des substituants du noyau provenant de l'hydrazine est nettement plus sensible que celles des groupes initialement situés sur l'aldéhyde.

Ces observations sont cohérentes avec un mécanisme radicalaire en chaîne, qui débute par l'abstraction de l'atome d'hydrogène de la fonction

[160] Stobbe, H.; Nowak, R. *Chem. Ber.* **1913**, *46*, 2887-2900.
[161] Busch, M.; Dietz, W. *Chem. Ber.* **1914**, *47*, 3277-3291.
[162] Pausacker, K. H. *J. Chem. Soc.* **1950**, 3478-3481.
[163] Criegee, R.; Lohaus, G. *Chem. Ber.* **1951**, *84*, 219-224.
[164] Khizhan, E. I.; Filippenko, T. A.; Nikolaevskii, A. N. *Russ. J App. Chem.* **2004**, *3*, 423-426.

hydrazone par un radical peroxyde. Le radical hydrazonyle ainsi généré subit alors l'addition d'une molécule de dioxygène, donnant naissance à un autre radical peroxyde qui fournit quant à lui l'α-azohydroperoxyde précédemment mentionné, ce après avoir capté un autre atome d'hydrogène (schéma IV.32).

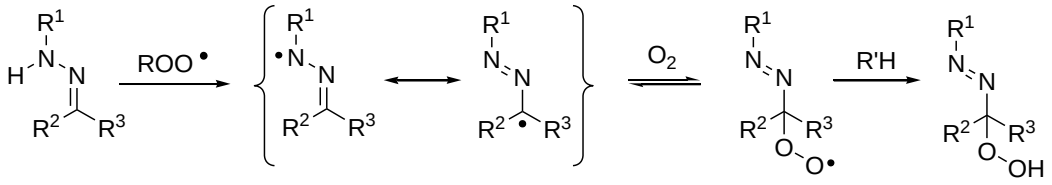


**Schéma IV.32 : Auto-oxydation des hydrazones**

La nature exacte de l'étape d'initiation n'est pas clairement définie. En revanche, il est établi que l'abstraction de l'atome d'hydrogène est plus facile avec les hydrazones issues d'hydrazines aromatiques qu'aliphatiques[165]. Ceci s'explique par la stabilisation du radical généré par délocalisation dans le cycle benzénique.

L'α-azohydroperoxyde formé par l'addition du dioxygène sur le radical hydrazonyle est une espèce très instable, qui se décompose spontanément en cétone, réaction au cours de laquelle se produit un dégagement de diazote (schéma IV.33). Ansi, Suginome a décrit l'obtention de benzophénones par irradiation des acétylhydrazones correspondantes en présence de dioxygène[166].

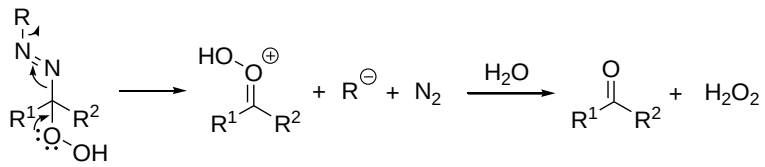


**Schéma IV.33 Décomposition des α-azohydroperoxyde**

Si un autre atome portant des doublets non liants que l'oxygène de la fonction peroxyde est présent en α du groupement azo, un mécanisme alternatif peut alors entrer en compétition avec le dégagement de ce dernier. Ainsi, dans le cas des amidrazones, on peut imaginer que l'atome d'azote issu de l'amine assiste le départ de l'hydroperoxyde, très bon groupe partant de surcroît (schéma IV.34).

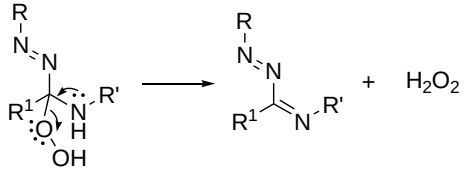


**Schéma IV.34 : Mécanisme en compétition dans le cas des amidrazones**

[165] Harej, M.; Dolenc, D. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7214-7221.
[166] Suginome, H.; Uchida, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 3225-3231.

Ces différentes considérations nous ont amené à proposer un mécanisme radicalaire en chaîne pour les oxydations d'amidrazones précédemment décrites, que nous présentons dans le paragraphe suivant.

## 2°) Proposition de mécanisme

En présence de lumière, l'atome d'hydrogène du groupement hydrazone peut être capté par une espèce radicalaire présente dans le milieu, générant ainsi un radical hydrazonyle intermédiaire. L'attaque de ce dernier par le dioxygène de l'air donne naissance à un radical hydroperoxyde qui capte aussitôt un hydrogène pour fournir un intermédiaire tétraédrique instable. Celui-ci perd alors une molécule de peroxyde d'hydrogène, et forme ainsi une azoimine. Cette dernière subit ensuite une sigmatropie [1,5] qui permet d'obtenir l'amidrazone initiale oxydée au pied de l'azote de l'amine. L'atome d'azote de la fonction hydrazone de ce composé peut alors cycliser sur l'imine, et l'hétérocycle qui en résulte s'aromatise pour aboutir finalement au triazole attendu (schéma IV.35).

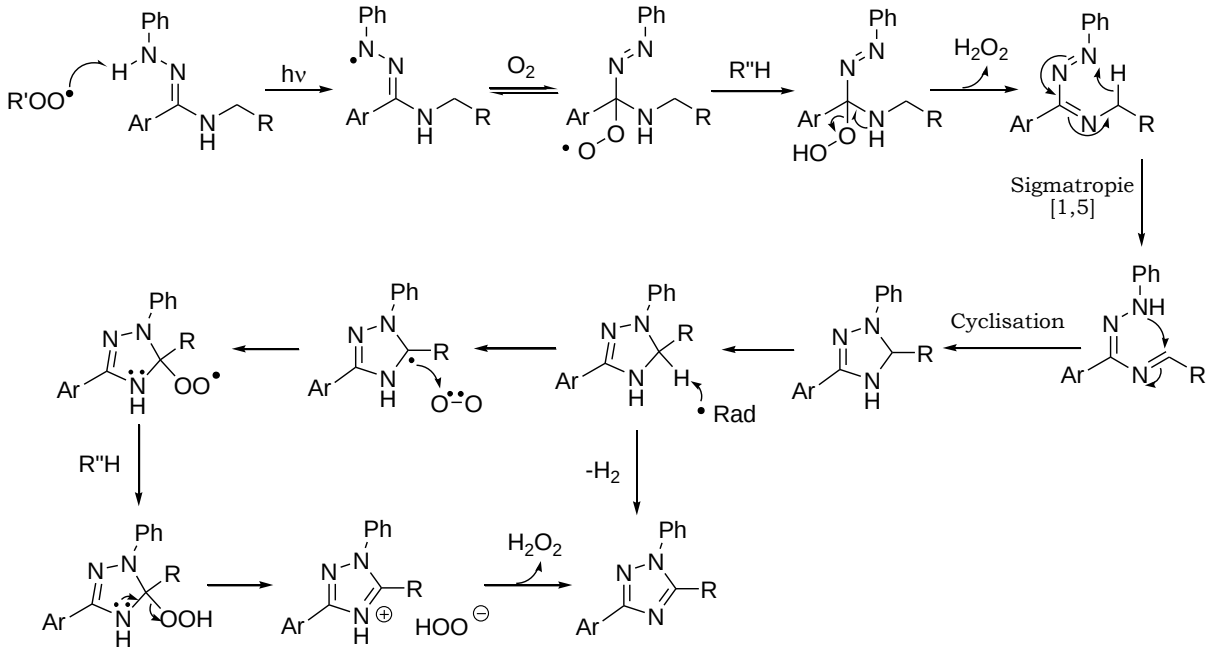



**Schéma IV.35 : Mécanisme proposé pour la cyclisation oxydante de l'amidrazone en 1,2,4-triazole**

Le radical qui initie le mécanisme en chaîne, représenté R'OO• dans le schéma ci-dessus, n'est pas précisément déterminé. Il peut s'agir de n'importe quel espèce radicalaire présente dans le milieu. Il est à noter qu'une fois que cette initiation a eu lieu, deux radicaux peroxydes sont générés au cours du mécanisme, qui peuvent tout à fait capter l'hydrogène de l'amidrazone initiale (qui joue donc le rôle de R"H dans le mécanisme proposé).

Ce mécanisme est cohérent avec les résultats que nous avons obtenus. En effet, nous ne sommes pas parvenus à synthétiser de triazoles à partir d'aldéhydes et d'hydrazines aliphatiques, ce qui s'explique par le fait que l'abstraction de l'atome d'hydrogène de l'hydrazone est beaucoup plus difficile avec ces derniers qu'avec leurs équivalents aromatiques. La présence de groupement aromatique engendre une importante délocalisation, qui d'une part permet de favoriser l'absorption de l'énergie lumineuse et donc l'abstraction de l'hydrogène, et d'autre part stabilise le radical hydrazonyle qui en résulte, favorisant par conséquent sa formation.

## IV.5) Conclusion

De nombreuses réactions d'oxydations « classiques », notamment celles de composés azotés, reposent sur l'utilisation de métaux tels que le plomb ou le chrome en quantité stoechiométrique, et sont donc loin de satisfaire les exigences environnementales actuelles. De nos jours, on leur préfère des procédés qui n'utilisent qu'une quantité catalytique de métal, le palladium étant l'un des plus prisés.

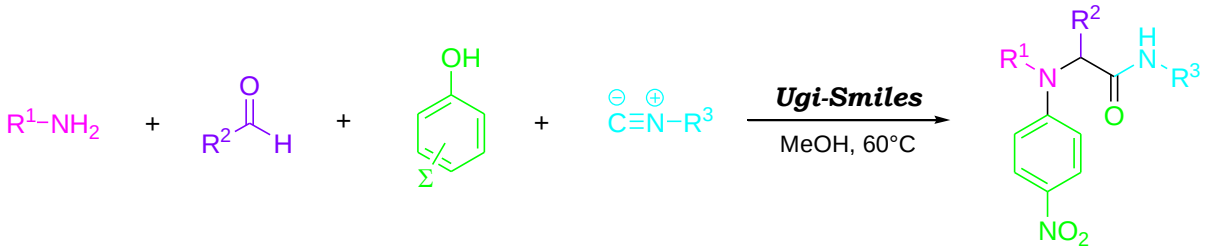
C'est dans ce contexte que nous avons travaillé à la mise au point d'une nouvelle synthèse de 1,2,4-triazoles par oxydation palladocatalysée d'amidrazones.

Dans un premier temps, nous avons synthétisé lesdites amidrazones *via* un chlorure d'hydrazone, pour nous atteler ensuite à l'oxydation de ces dernières. Une étude plus approfondie de l'étape oxydante nous a permis de conclure que le seul oxygène de l'air suffisait à sa réalisation, et que le processus n'avait donc pas besoin d'être catalysé par du palladium : il est *de facto* parfaitement écocompatible.

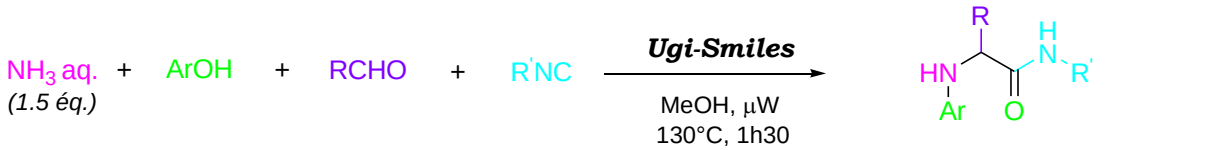
Comme les chlorures d'hydrazones sont des composés hautement allergisants, nous avons cherché une autre voie d'accès aux amidrazones. L'alternative que nous avons proposée consiste en l'attaque de la phénylhydrazine sur un chlorure d'imidoyle, qui peut lui-même être obtenu à partir d'un amide. Cette séquence aboutit à la formation d'une amidrazone, qui est ensuite oxydée comme précédemment pour fournir le triazole désiré.

# ***Conclusion générale***

Notre laboratoire a mis au point en 2005 les premiers réarrangements de Smiles dans des réactions de type Ugi, qui conduisent à des *N*-arylaminoamides par couplages à quatre composants entre isonitriles, phénols électroniquement appauvris, amines et dérivés carbonylés.

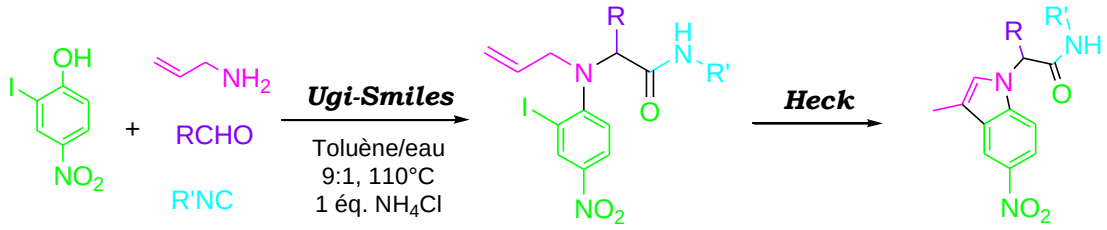



Jusqu'à présent, il n'était pas possible d'utiliser l'ammoniac dans cette réaction, puisqu'il ne réagissait pas dans les conditions classiques. Au cours de ce travail de thèse, nous avons élaboré un nouveau mode opératoire qui permet de réaliser ce couplage particulièrement intéressant, en cela qu'il permet d'obtenir en une seule étape et de manière efficace des produits de type NH-aryl carboxamide, composés ayant un fort potentiel thérapeutique.

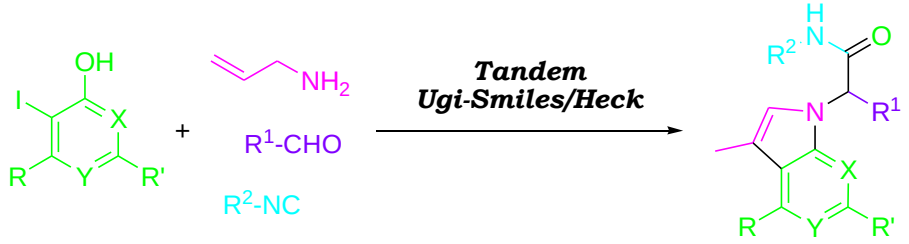



*Ar = Ph, Pyridine, ou Pyrimidine*

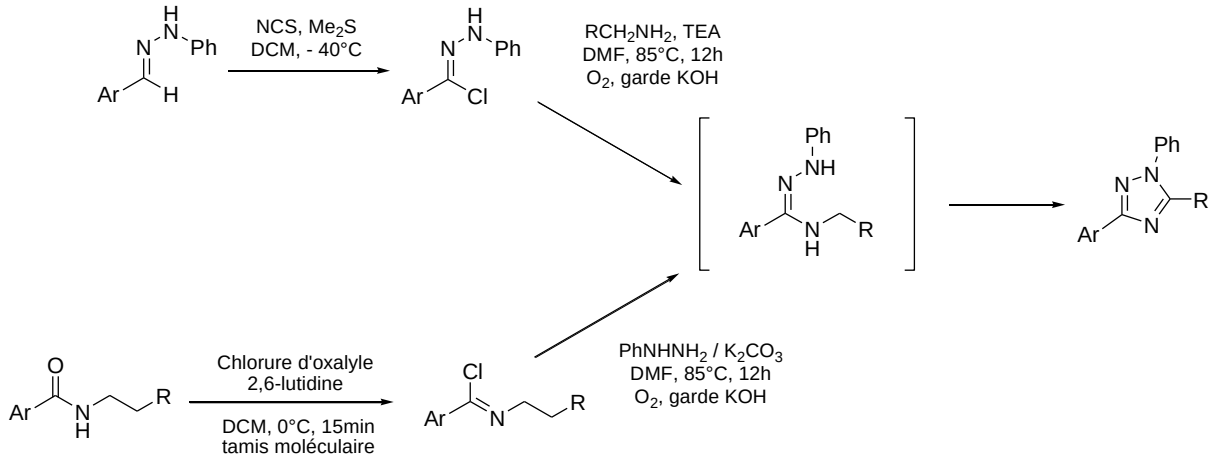
Un autre projet a porté sur la fonctionnalisation de phénols par introduction d'un groupement halogéné, et a abouti au développement d'une nouvelle synthèse *one-pot* d'indole par cascade de couplages Ugi-Smiles / Heck.




Cette méthode a pu être étendue à d'autres structures hétéroaromatiques, à savoir des pyrimidines et des pyridines, permettant ainsi l'obtention de structures hétérocycliques variées.



En marge de ces développements autour du couplage de Ugi-Smiles, nous avons mis au point une nouvelle synthèse de 1,2,4-triazoles par oxydation d'amidrazones. L'intérêt de ce procédé réside dans sa parfaite écocompatibilité, puisqu'il utilise l'oxygène de l'air comme oxydant, sans qu'il soit nécessaire d'avoir recours à un catalyseur.




Pour conclure, ce travail de thèse a permi l'élaboration de nouvelles synthèses de divers hétérocycles, cibles privilégiées de l'industrie pharmaceutique.

# ***Bibliographie***

[1] Zhu, J.; Bienaymé, H. Multicomponent Reactions; eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005.
[2] a) Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27-51. b) Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1854**, *91*, 349-351.
[3] Hantz, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1855**, *215*, 1.
[4] Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 2962-2965.
[5] Mannich, C.; Krosche, W. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1912**, *250*, 647.
[6] Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1917**, *111*, 762-768.
[8] Lieke, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, *112*, 316.
[9] Gautier, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *142*, 289.
[10] Hofmann, A. W. *Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *144*, 114-120.
[11] Nef, I. U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1897**, *298*, 202.
[12] Weber, W. P.; Gokel, G. W.; Ugi, I. *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 587.
[13] Ugi, I. ; Meyr, R. *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 702-703.
[14] Ugi, I.; Meyr, R. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 239.
[15] Obrecht, R. ; Herman, R.; Ugi, I. *Synthesis* **1985**, 400-402.
[16] Saegusa, T.; Kobayashi, S.; Ito, Y.; Yasuda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4182.
[17] Bachi, M. D.; Balanov, A.; Bar-Ner, N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7752-7758.
[18] Curran, D. P.; Liu, H.; Josien, H.; Ko, S. B.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11385-11404.
[19] Kobayashi, Y.; Fukuyama, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 1043-1055.
[20] a) Van Leusen, A. M.; Siderrius, H.; Hoogenboom, B. E.; Van Leusen, D. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 5337-5340. b) Van Leusen, A. M.; Wieldeman, J.; Oldenziel, O. H. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1153-1159. c) Van Leusen, A. M. *Synthesis* **1991**, 531-532.
[21] a) Hoppe, D.; Schöllkopf, U. *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, *763*, 1-16. b) Hoppe, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 789-804. c) Schöllkopf, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, *16*, 339-348. d) Schröder, R.; Schöllkopf, U.; Blume, E.; Hoppe, I. *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 533-546. e) U. Schöllkopf, P.H. Porsch, E. Blume, *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 7122. f) Meyer, R.; Schöllkopf, U.; Böhme, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 1183-1193.
[22] Bon, R. S.; Hong, C.; Bouma, M. J.; Schmitz, R. F.; de Kanter, F. J. J.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Orru, R. V. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3759-3762.
[23] Bon, R. S.; van Vliet, B.; Sprenkels, N. E.; Schmitz, R. F.; de Kanter, F. J. J.; Stevens, C. V.; Swart, M.; Bickelhaupt, M.; Groen, M. B.; Orru, R. V. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3542-3553.
[24] Nef, J. U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1892**, *210*, 269.
[25] Periasamy, M. P.; Walborsky, H. M. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 611-618.
[26] Nef, J. U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *280*, 261.
[27] a) Rigby, J. H.; Qabar, M.; Ahmed, G.; Hughes, R. C. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10219-10228. b) Oshita, M.; Yamashita, K.; Tobisu, M.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 761-766.
[28] Atlan, V.; El Kaïm, L.; Buron, C. *Synlett* **2000**, 489-491.
[29] *Revues*: a) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17-89. b) Hulme, C.; Gore, V. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51-80. c) Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133-1144. d) Bienaymé, H.; Hulme, C.; Oddon, G.; Schmitt, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321-3329. e) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210.
[30] a) Passerini, M.; Simone, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126-129. b) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 181-189. c) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1922**, *52*, 432-435. d) *Revue*: Banfi, L.; Riva, R. *Org. React.* **2005**, *65*, 1-140.
[31] Mumm, O. *Ber. Dstch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 886-893.
[32] a) Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386-388. b) Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267-268.
[33] Ugi, I.; Steinbrücker, C. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2802-2814.
[34] Giovenzana, G. B. ; Tron, G. C. ; Di Paola, S. ; Menegotto, I. G. ; Pirali, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *118*, 1117-1120.
[35] a) Ugi, I.; Bodesheim, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *666*, 61-64. b) Zinner, G.; Kliegel, W. *Arch. Pharm.* **1966**, *299*, 746-756. c) Zinner, G.; Bock, W. *Arch. Pharm.* **1973**, *306*, 94-96.
[36] Hoffmann, P.; Gokel, G.; Marquarding, D.; Ugi, I. in *Isonitrile Chemistry*, Academic Press, New York, **1971**, 9.
[37] Zychlinski, S.; Ugi, I. *Heterocycles* **1998,** *49***,** 29-32.
[38] *Revue*: El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Tetdrahedron*, **2009**, *65*, 2153-2171.
[39] Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1962**, *1*, 8-21.

[40] Heck, S.; Dömling, A. *Synlett* **2000**, *3*, 424-426.
[41] a) Mcfarland, J. W. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2179-2181. b) Opitz, G.; Merz, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *652*, 163-175. c) Kreutzkamp, N.; Lämmerhirt, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 372-373. d) Weber, L. *Drug Disc. Today* **1998**, *3*, 379-385.
[42] a) Haslinger, E. *Monatsh. Chem.* **1978**, *109*, 747. b) Grob, H.; Gloede, J.; Keitel, I.; Kunath, D. *J. Prakt. Chem.* **1968**, *37*, 192.
[43] a) Opitz, G.; Griesinger, A.; Schubert, H. W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *665*, 91-101. b) Neidleim, R.; *Arch. Pharm.***1965**, *298*, 491-497.
[44] El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7961-7964.
[45] *Revues*: a) Bunnet, J. F.; Zahler, R. E. *Chem. Rev.* **1951**, *49* , 273-308. b) Truce, W. E.; Kreider, E. M.; Brand, W. W. *Org. React.* **1970**, *18*, 99-215.
[46] Green, G. R.; Mann, I. S.; Mullane, M. V. *Tetrahdron* **1998**, *54*, 9875-9894.
[47] Gilman, N. W.; Levitan, P.; Sternbach, L. H. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 373-377.
[48] Davies, S. G.; Hume, W. E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2673-2674.
[49] Buchstaller, H. P.; Anlauf, U. *Synthesis* **2005**, *4*, 639-643.
[50] a) Truce, W. E.; Ray, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 481-487. b) Truce, W. E.; Hampton, D. C. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2276-2279.
[51] Ma, C.; Zhang, Q.; Ding, K.; Xin, L.; Zhang, D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7476-7479.
[52] Wang, H. Y.; Liao, Y. X.; Guo, Y. L.; Tang, Q. H.; Lu, L. *Synlett* **2005**, *8*, 1239-1242.
[53] Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S.; A.; Ruel, O. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1175-1178.
[54] Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kocienski, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1998**, 26-28.
[55] El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4169-4180.
[56] a) El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J. *Org. Lett.* **2006** *8*, 4019-4021. b) El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J. *Synlett.* **2007** *3*, 465-469.
[57] Doherty, G. A.; Kamenecka, T.; McCauley, E.; Van Riper, G.; Mumford, R. A.; Tong, S.; Hagmann W. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 729-731.
[58] Porter, J. R.; Archibald, S. C.; Brown, J. A.; Childs, K.; Critchley, D.; Head, J. C.; Hutchinson, B.; Parton, T. A. H.; Robinson, M. K.; Shock, A.; Warrellow, G. J.; Zomaya, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1595-1598.
[59] Purandare, A. V.; Gao, A.; Wan, H.; Somerville, J.; Burke, C.; Seachord, C.; Vaccaro, W.; Wityak, J.; Poss, M. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2669-2672.
[60] Orjales, A.; Mosquera, R.; López, B.; Olivera, R.; Labeaga, L.; Núñez, M. T. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 2183-2199.
[61] Yang, W.; Ruan, Z.; Wang, Y.; Van Kirk, K.; Ma, Z.; Arey, B. J.; Cooper, C. B.; Seethala, R.; Feyen, J. H. M.; Dickson, J. K. Jr. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1204-1208.
[62] Chen, J. J.; Thakur, K. D.; Clark, M. P.; Laughlin, S. K.; George, K. M.; Bookland, R. G.; Davis, J. R.; Cabrera, E. J.; Easwaran, V.; De, B.; Zhang Y. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5633-5638.
[63] Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 867-871.
[64] a) Wagner, I.; Musso, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1983**, *95*, 827-833. b) Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 1-48.
[65] Gräfe, U. *Biochemie der Antibiotika*; Spektrum: Heidelberg, **1992**.
[66] a) Kazmaier, U.; Hebach, C. *Synlett* **2003**, 1591-1594. b) Pick, R.; Bauer, M.; Kazmaier, U.; Hebach, C. *Synlett* **2005**, 757-760.
[67] Floyd, C. D.; Harnett, L. A.; Miller, A.; Patel, S.; Saroglou, L.; Whittaker; M. *Synlett* **1998**, 637-639.
[68] a) Ugi, I.; Offermann, K. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 2996-3007. b) Costa, S. P. G.; Maia, H. I. S.; Pereira-Lima, S. M. M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1475-1479. c) Urban, R.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1975**, *87*, 61. d) Siglmüller, F.; Herrmann, R.; Ugi, I. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5931-5940.
[69] Waki, M.; Meienhofer, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 6075-6082.
[70] a) Kunz, H.; Pfrengle, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 651-652. b) Oertel, K.; Zech, G.; Kunz, H. *Angew. Chem. Int. Ed* **2000**, *39*, 1431-1433.
[71] Cao, X.; Moran, E. J. ; Lio, A.; Ohashi, C.; Mjalli, A. M. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2953-2958.
[72] Rink, H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3787-3790.
[73] Sung, K.; Chen, F.-L.; Huang, P.-C. *Synlett* **2006**, 2667-2668.
[74] a) Plant, A.; Thompson, P.; Williams, D. M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4870-4873. b) Scheffelaar, R.; Nijenhuis, R. A. K.; Paravidino, M.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Ehlers, A. W.; De Kanter, F. J. J.; Groen, M. B.; Orru, R. V. A.; Rujiter, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 660-668.

[75] Tanino, T.; Ichikawa, S.; Shiro, M.; Matsuda, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1366-1377.
[76] Thompson, M. J.; Chen, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7084-7093.
[77] Coffinier, D.; El Kaim, L.; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 995-997.
[78] Dai, W.-M.; Li, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12866-12876.
[79] Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *14*, 2320-2322.
[80] Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581-581.
[81] Littke, A. F.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 10-11.
[82] a) Campagne, J-M ; Prim, D. *Les complexes de palladium en synthèse organique* ; CNRS Editions, Paris, 2001. b) *Revue*: Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066.
[83] *Revue*: Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11771-11835.
[84] Carpenter, N. E; Kucera, D. J.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5846-5848.
[85] Sato, Y.; Sodeoka, M.; Shibasaki. M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4738-4739.
[86] *Revue*: Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103,* 2945-2963.
[87] *Revue*: Akritopoulou-Zanze, I.; Djuric, S. W. *Heterocycles* **2007**, *73,* 125–147.
[88] Gracias, V.; Moore, J. D.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *47*, 417-420.
[89] Xiang, Z.; Luo, T.; Lu, K.; Cui, J. ; Shi, X. ; Fathi, R. ; Chen, J. ; Yang, Z. *Org. Lett.*. **2004**, *6,* 3155-3158.
[90] Ma, Z.; Xiang, Z.; Luo, T.; Lu, K.; Xu, Z.; Chen, J.; Yang, Z. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8,* 696-704.
[91] Umkehrer, M.; Kalinski, C.; Kolb, J.; Burdack, C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2391-2393.
[92] Kalinski, C.; Umkehrer, M.; Schmidt, J.; Ross, G.; Kolb, J.; Burdack, C.; Hiller, W.; Hoffman, S. D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4683-4686.
[93] Ribelin, T. P.; Judd, A. S.; Akritopoulou-Zanze, I.; Henry, R. F.; Cross, J. L.; Whittern, D. N.; Djuric, S. W.; *Org. Lett.* **2007**, *9,* 5119-5122.
[94] Bararjanian, M.; Balalaie, S.; Rominger, F.; Movassagh, B.; Bijanzadeh, H. R. *J. Org. Chem.*. **2010**, *75*, 2806-2812**.**
[95] Oble, J. ; El Kaïm, L.; Gizzi, M.; Grimaud, L. *Heterocycles* **2007**, *73*, 503-517.
[97] a) Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev*. **2003**, *103*, 893–930. b) Kopanska, K.; Najda, A.; Zebrowska, J.; Chomicz, L.; Piekarczyk, J.; Myjak, P.; Bretner, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2617–2624. c) He, F. Q.; Liu, X. H.; Wang, B. L.; Li, Z. M. *J. Chem. Res.* **2006**, 809–811.
[99] El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5835-5838.
[100] El Kaïm, L.; Gamez-Montaño, R.; Grimaud, L.; Ibarra-Rivera, T. *Chem. Commun.* **2008**, 1350–1352.
[101] a) Kawasaki, T.; Higuchi, K. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 761-793. b) Somei, M.; Yamada, F. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 278-311.
[102] Fischer, E.; Jourdan, F. *Chemische Berichte* **1883**, *16*, 2241-2245.
[103] *Revues*: a) Gribble, G. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2000**, 1045-1075. b) Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875-2911.
[104] *Revue*: Campo, J.; Garcia-Valverde, M.; Marcaccini, S.; Rojo, M. J.; Torroba, T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 757-765.
[105] *Revue*: Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873-2920.
[106] a) Roesch, K. R.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 412-420. b) Roesch, K. R.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1551-1553. c) Larock, R. C.; Yum, E. K.; Refvik, M. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7652-7662. d) Larock, R. C.; Yum, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6689-6690.
[107] Mori, M.; Chiba, K.; Ban, Y. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1037-1040.
[108] Odle, R.; Blevins, B.; Radcliff, M.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2709-2710.
[109] Lida, H.; Yuasa, Y.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 2938-2942.
[110] Jia, Y.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7826-7834.
[111] a) Willis, M. C.; Brace, G. N.; Holmes, I. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 403-406. b) Fletcher, A. J.; Bax, M. N.; Willis, M. C. *Chem. Commun.* **2007**, 4764-4766. c) Hodkinson, R. C.; Schulz, J.; Willis, M. C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8940-8949.
[112] Baxter, C. A.; Cleator, E.; Alam, M.; Davies, A. J.; Goodyear, A.; O'Hagan, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 668-671.
[113] Leogane, O.; Lebel, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 350-352.
[114] Barluenga, J.; Jimenez-Aquino, A.; Valdes, C.; Aznar, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1529-1532.

[115] Chen, Y.; Markina, N. A.; Larock, R. C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8908-8915.
[116] Littke, A. F.; Fu, G. C. J. Org. Chem. 1999, 64, 10-11.
[117] Stavber, S.; Jereb, M.; Zupan, M. Synthesis 2008, 10, 1487-1513.
[118] Sun, M.; Cowart, M. J. Med. Chem. 2005, 48, 6482-6490.
[119] Francke, R.; Schnakenburg, G.; Waldvogel, S. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2357-2362.
[120] Ellingboe, J. W.; Collini, M. D.; Quagliato, D.; Chen, J.; Antane, M.; Schmid, J.; Hartupee, D.; White, V.; Park, C. H.; Tanikella, T.; Bagli, J. F. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4251-4260.
[121] Bonne, D.; Dekhane, M.; Zhu, J. *Org. Lett.*. **2004**, 4771-4774.
[122] El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5021-5023.
[123] a) Li, X.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5446-5448 b) Li, X.; Danishefsky, S. J. *Nat. Protocols* **2008**, *3*, 1666. c) Wu, X.; Li, X.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1523-1525.
[124] Trost, B. M.; Dumas, J.; Villa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9836-9845.
[125] Elokdah, H. M.; Friedrichs, G. S.; Chai, S.-Y.; Harrison, B. L.; Primeau, J.; Chlenov, M.; Crandall, D. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1967-1971.
[126] Brown, L. L.; Kulkarni, S.; Pavlova, O. A.; Koren, A. O.; Mukhin, A. G.; Newman, A. H.; Horti A. G. *J. Med. Chem.* **2002,** *45,* 2841-2849.
[127] a) Yagisawa, M.; *Jpn. Med. Mycol.* **2004**, *45*, 77-81. b) Kaku, Y.; tsuruoka, A.; Kakinuma, H.; Tsukada, I.; Yanagisawa, M.; Naito, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1125-1129 c) Tanoury, G. J.; Senanayake, C. H.; Hett, R.; Kuhn, A. M.; Kessler, D. W.; Wald, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6845-6848.
[128] Hanna, N. B.; Dimitrijevich, S.; Larson, S. B.; Robins, R. K.; Ravankar, G. R. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25,* 1857-1862.
[129] Clemons, M.; Coleman, R. E.; Verma, S. *Cancer Treat. Rev.* **2004**, *30*, 325-332.
[130] Sui, Z.; Guan, J.; Hlasta, D. J.; Macielag, M. J.; Foleno, B. D.; Goldschimdt, R. M.; Loeloff, M. J.; Webb, G. C.; Barett, J. F. *Bioorg. Med. Chem.. Lett.* **1998**, *8*, 1929-1934.
[131] Husian, M. I.; Amir, M. *J. Indian. Chem. Soc.* **1986**, *106*, 317-319.
[132] Chiu, S.-H. L.; Huskey, S.-E. W. *Drug Metab. Dispos.* **1998**, *26*, 838-847.
[133] Heinz, U.; Hegetschweiler, K.; Acklin, P.; Faller, B.; Lattmann, R.; Schnebli, H. P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl* **1999**, *38*, 2568-2570.
[134] *Revues*: a) Al-Masoudi, I. A.; Al-Soud, Y. A.; Al-Salihi, N. J.; Al-Masoudi, N. A. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2006**, *42*, 1377-1403. b) Moulin, A.; Bibian, M.; Blayo, A.-L.; El Habnouni, S.; Martinez, J.; Fehrentz, J.-A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1809-1827.
[135] Borg, S.; Estenne-Bouhtou, G.; Luthman, K.; Csöregh, I.; Hesselink, W.; Hacksell, U. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3112-3120.
[136] Peng, Y.; Zhang, Q.; Arora, S.; Keenan, S. M.; Kortagere, S.; Wannemacher, K. M.; Howells, R. D.; Welsh, W. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6442-6450.
[137] Stocks, M. J.; Cheshire, D. R.; Reynolds, R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2969-2971.
[138] Balsells, J.; DiMichele, L.; Liu, J.; Kubryk, M.; Hansen, K.; Armstrong, J. D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1039-1042.
[139] Polya, J. N. *Comp. Heterocycl. Chem.* **1984**, *5*, 733-735.
[140] Conde, S.; Corral, C.; Madronero, R. *Synthesis* **1973**, 28-29.
[141] Broggini, G.; Garanti, L.; Molteni, G.; Zecchi, G. *Synthesis* **1996**, 1076-1078.
[142] Broggini, G.; Garanti, L.; Molteni, G.; Zecchi, G. *Heterocycles* **2000**, 53, 917_919.
[143] Wang, Q.; Jochims, J. C.; Köhlbrandt, S.; Dahlenburg, L.; Al-Talib, M.; Hamed, A.; Ismail, A. E.-H. *Synthesis* **1992**, 710-718.
[144] Al-Masoudi, N. A.; Hassan, N. A. ; Al-Soud, Schmidt, A. E.-D. M.; Gaafar, M.; Weng, S.; Marino, S.; Schoch, A.; Amer, A.; Jochims, J. C. *J. Chem. Soc., Perkins Trans. I.* **1998**, 947-949.
[145] a) Punniyamurthy, T.; Velusamy, S.; Iqbal, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2329-2363. b) Marko, I. E.; Giles, P. R.; Tsukazaki, M.; Gautier, A.; Dumeunier, R.; Dodo, K.; Philippart, F.; Chelle-Regnault, I.; Mutonkole, J.-L.; Brown, S. M.; Urch, C. J. *Aerobic, metal-catalyzed oxidation of alcohols, Transition Metal for Organic Synthesis;* Wiley-VCH: Wemheim, 2004; Vol. 2, pp. 437-478.
[146] a) Punniyamurthy, T.; Rout, L. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 134-154. b) Mirica, L. M.; Ottenwaelder, X.; Stack, T. D. P. *Chem. Rev*. **2004**, *104*, 1013-1046. c) Lewis, E. A.; Tolman, W. B. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1047-1076. d) Stahl, S. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3400-3420. e) Kotov, V.; Scarborough, C. C.; Stahl, S. S. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1910-1923.

f) Wu, L.; Qiu, S.; Liu, G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2707-2710. g) Wurtele, C.; Sander, O.; Lutz, V.; Waitz, T.; Tuczek, F.; Schindler, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7544-7545.
[147] Nakamichi, N.; Kawashita, Y.; Hayashi, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3955-3957.
[148] Shine, H. J.; Mansurul Hoque, A. K. M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4349-4353.
[149] Ciesielski, M.; Pufky, D.; Döring, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5942-5947.
[150] Ueda, S.; Nagasawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15080-15081.
[151] a) Buzykin, B. I.; Bredikhina, Z. A. Molodykh, A. V. *Bull. Acad. Sci. USSR* **1991**, *41*, 1870-1872. b) Buzykin, B. I.; Bredikhina, Z. A. *Synthesis* **1993**, 59-61.
[152] El Kaim, L.; Grimaud, L.; Jana, N. K.; Mettetal, F.; Tirla, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8925-8927.
[153] Revue: Neilson, D. G.; Roger, R.; Heatlie, J. W. M.; Newlands, L. R. *Chem. Rev.* **1970**, 151-170.
[154] Patel, H. V.; Vyas, K. A.; Pandey, S. P.; Fernandes, P. S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 661-668.
[155] Corey, E. J.; Kim, C. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7586-7587.
[156] Smith, R. F.; Johnson, D. S.; Abgott, R. A.; Madden, M. J. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1344-1348.
[157] Kantlehner, W. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Eds.; Pergamon Press: New York, 1991, Vol. 6, p. 485.
[158] Manley, P. J.; Bilodeau, M. T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3127-3129.
[159] Newcomb, M.; Esker, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1035-1038.
[160] Stobbe, H.; Nowak, R. *Chem. Ber.* **1913**, *46*, 2887-2900.
[161] Busch, M.; Dietz, W. *Chem. Ber.* **1914**, *47*, 3277-3291.
[162] Pausacker, K. H. *J. Chem. Soc.* **1950**, 3478-3481.
[163] Criegee, R.; Lohaus, G. *Chem. Ber.* **1951**, *84*, 219-224.
[164] Khizhan, E. I.; Filippenko, T. A.; Nikolaevskii, A. N. *Russ. J App. Chem.* **2004**, *3*, 423-426.
[165] Harej, M.; Dolenc, D. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7214-7221.
[166] Suginome, H.; Uchida, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 3225-3231.

# ***Partie expérimentale***

# ***Experimental part***

## General information

● Equipment and analytical techniques :

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

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

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

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

● Chromatographies :

-Flash chromatography was carried out with Kieselgel 60 silica (35-70µm).

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

● Solvents purification and usual experimental conditions :

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

## General procedures used in chapter II

● General procedure II.A: Ugi-Smiles couplings of ammonia in 2,2,2-trifluoroethanol:

In a microwave tube under argon atmosphere were introduced $CF_3CH_2OH$ (1.0 mL), the phenol (1.0 mmol), ammonia (120 µL, 1.5 eq.), the aldehyde (1.0 eq.), and the isocyanide (1.0 eq.). The reaction mixture was stirred for 90 min under microwave irradiation (100 W) at 130°C under pressure (13 bars). The solvent was removed afterwards under reduced pressure to afford the Ugi-Smiles product after purification by flash column chromatography on silica gel.

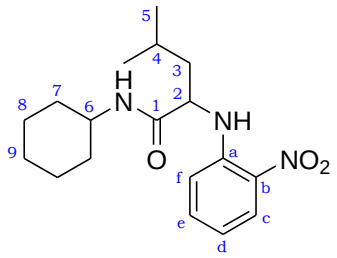
● General procedure II.B: Ugi-Smiles couplings of ammonia in methanol:

In a microwave tube under argon atmosphere were introduced MeOH (1.0 mL), the phenol (1.0 mmol), ammonia (120 µL, 1.5 eq.), the aldehyde (1.0 eq.), and the isocyanide (1.0 eq.). The reaction mixture was stirred for 90 min under microwave irradiation (100 W) at 130°C under pressure (13 bars). The solvent was removed afterwards under reduced pressure to afford the Ugi-Smiles product after purification by flash column chromatography on silica gel.

# Caracterization of the compounds of chapter II

*II.1*

**_N_-cyclohexyl-4-methyl-2-(2-nitrophenylamino)pentanamide**




**$C_{18}H_{27}N_3O_3$**
**Mol. Wt. = 333.43 g.mol$^{-1}$**
Yellow oil

Compound II.1 was prepared using both general procedures II.A and II.B applied to 2-nitrophenol (139 mg, 1.0 mmol), isovaleraldehyde (108 µL, 1.0 eq.), and cyclohexylisocyanide (125 µL, 1.0 eq.).

**Yield** 41% (136 mg) using II.A
44% (146 mg) using II.B

**$R_f$** 0.3 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8.24 (dd, 1H, *J* = 8.2 , 1.1 Hz, H-c), 8.08 (d, 1H, *J* = 4.3 Hz, H-N-aniline), 7.49 (t, 1H, *J* = 8.2 Hz, H-e), 6.82 (t, 1H, *J* = 8.2 Hz, H-d), 6.76 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, H-f), 6.16 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H-N-amide), 3.90 (dt, 1H, *J* = 9.2, 4.3 Hz, H-2), 3.83-3.72 (m, 1H, H-6), 1.95-1.83 (m, 3H, H-3, H-4, H-Cy), 1.80-1.66 (m, 4H, H-3, H-Cy), 1.41-1.25 (m, 3H, H-Cy), 1.16-1.07 (m, 2H, H-Cy), 1.04 (d, 3H, *J* = 6.1 Hz, H-5), 1.01-0.95 (m, 1H, H-Cy), 0.93 (d, 3H, *J* = 6.1 Hz, H-5).

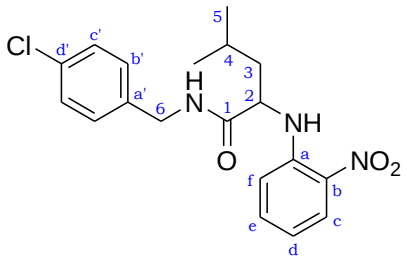
**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 171.9 (C-1), 144.6 (C-a), 137.0 (C-e), 133.4 (C-b), 127.2 (C-c), 117.8 (C-d), 115.1 (C-f), 58.3 (C-2), 48.5 (C-6), 42.7 (C-3), 33.3 (C-Cy), 25.7 (C-4), 25.6 (C-Cy), 25.2 (C-Cy), 25.1 (C-Cy), 23.6, 21.8 (C-5).

**HRMS** calculated 333.2052, found 333.2051

**I.R.** (thin film) 3375, 3295, 2930, 2857, 1650, 1620, 1509, 1353, 1269, 1155 cm$^{-1}$

*II.2*

**_N_-(4-chlorobenzyl)-4-methyl-2-(2-nitrophenylamino)pentanamide**




**$C_{19}H_{22}ClN_3O_3$**
**Mol. Wt. = 375.85 g.mol$^{-1}$**
Yellow solid

Compound II.2 was prepared using both general procedures II.A and II.B applied to 2-nitrophenol (139 mg, 1.0 mmol), isovaleraldehyde (108 µL, 1.0 eq.), and *p*-chlorobenzylisocyanide (150 µL, 1.0 eq.).

**Yield** 65% (244 mg) using II.A
90% (338 mg) using II.B

**$R_f$** 0.2 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**MP** 91°C

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8.22 (dd, 1H, *J* = 8.6, 1.4 Hz, H-c), 8.07 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, H-N-aniline), 7.48 (ddd, 1H, *J* = 8.4, 7.1, 1.4 Hz, H-e), 7.24 (dt, 2H, *J* = 8.6, 2.3 Hz, H-b'), 7.09 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-c'), 6.84 (ddd, 1H, *J* = 8.6, 7.1, 1.3 Hz, H-d), 6.76 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-f), 6.72 (t, 1H, *J* = 5.9 Hz, H-N-amide), 4.43 (dd, 1H, *J* = 15.3, 5.9 Hz, H-6), 4.38 (dd, 1H, *J* = 15.3, 5.9 Hz, H-6), 4.01 (dt, 1H, *J* = 9.3, 4.5 Hz, H-2), 1.98-1.75 (m, 3H, H-3, H-4), 1.05 (d, 3H, *J* = 6.2 Hz, H-5), 0.95 (d, 3H, *J* = 6.2 Hz, H-5).

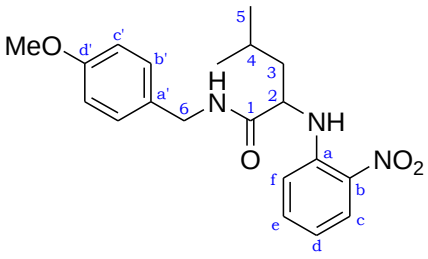
**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 173.1 (C-1), 144.3 (C-a), 137.1 (C-e), 136.8 (C-b), 133.8 (C-a'), 133.6 (C-d'), 129.3 (C-c'), 129.2 (C-b'), 127.4 (C-c), 118.0 (C-d), 115.0 (C-f), 58.1 (C-2), 43.0 (C-6), 42.7 (C-3), 25.6 (C-4), 23.6, 21.8 (C-5).

**HRMS** calculated 375.1350, found 375.1352

**I.R.** (thin film) 3379, 3291, 2960, 2930, 1654, 1620, 1506, 1421, 1353, 1266, 1239 cm$^{-1}$

*II.3*

**_N_-(4-methoxybenzyl)-4-methyl-2-(2-nitrophenylamino)pentanamide**




**$C_{20}H_{25}N_3O_4$**
**Mol. Wt. = 371.43 g.mol$^{-1}$**
Orange oil

Compound II.3 was prepared using both general procedures II.A and II.B applied to 2-nitrophenol (139 mg, 1.0 mmol), isovaleraldehyde (108 µL, 1.0 eq.), and *p*-methoxybenzylisocyanide (150 µL, 1.0 eq.).

**Yield** 60% (223 mg) using II.A
89% (331 mg) using II.B

**$R_f$** 0.2 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8.20 (dd, 1H, *J* = 8.6 , 1.4 Hz, H-c), 8.07 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz, H-N-aniline), 7.48 (ddd, 1H, *J* = 8.3, 7.1, 1.4 Hz, H-e), 7.08 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-c'), 6.84-6.79 (m, 1H, H-d), 6.80 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-b'), 6.77 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H-f), 6.65 (t, 1H, *J* = 5.8 Hz, H-N-amide), 4.42 (dd, 1H, *J* = 14.7, 5.8 Hz, H-6), 4.33 (dd, 1H, *J* = 14.7, 5.8 Hz, H-6), 3.99 (dt, 1H, *J* = 9.3, 4.6 Hz, H-2), 3.78 (s, 3H, MeO), 1.98-1.75 (m, 3H, H-3, H-4), 1.04 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, H-5), 0.94 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, H-5).

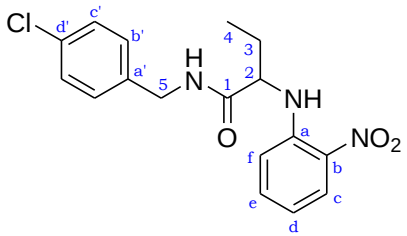
**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 172.9 (C-1), 159.4 (C-d'), 144.4 (C-a), 137.1 (C-e), 133.4 (C-b), 130.3 (C-a'), 129.3 (C-c'), 127.3 (C-c), 117.8 (C-d), 115.1 (C-f), 114.4 (C-b'), 58.1 (C-2), 55.7 (MeO), 43.2 (C-6), 42.7 (C-3), 25.6 (C-4), 23.6, 21.8 (C-5).

**HRMS** calculated 371.1845, found 371.1839

**I.R.** (thin film) 3375, 3295, 2956, 2930, 1658, 1612, 1503, 1357, 1239, 1167, 1037 cm$^{-1}$

*II.4*

**_N_-(4-chlorobenzyl)-2-(2-nitrophenylamino)butanamide**




**$C_{17}H_{18}ClN_3O_3$**
**Mol. Wt. = 347.80 g.mol$^{-1}$**
Yellow solid

Compound II.4 was prepared using both general procedures II.A and II.B applied to 2-nitrophenol (139 mg, 1.0 mmol), propionaldehyde (80 µL, 1.0 eq.), and *p*-chlorobenzylisocyanide (150 µL, 1.0 eq.).

**Yield** 45% (157 mg) using II.A
55% (338 mg) using II.B

**$R_f$** 0.1 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**MP** 118°C

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8.22 (dd, 1H, *J* = 8.3 , 1.0 Hz, H-c), 8.13 (d, 1H, *J* = 4.2 Hz, H-N-aniline), 7.48 (t, 1H, *J* = 8.3 Hz, H-e), 7.24 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H-b'), 7.10 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H-c'), 6.83 (t, 1H, *J* = 8.3 Hz, H-d), 6.74 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H-f), 6.71 (t, 1H, *J* = 5.8 Hz, H-N-amide), 4.44 (dd, 1H, *J* = 15.9, 5.8 Hz, H-5), 4.40 (dd, 1H, *J* = 15.9, 5.8 Hz, H-5), 3.93 (dt, 1H, *J* = 8.3, 4.2 Hz, H-2), 2.21-2.09 (m, 1H, H-3), 2.02-1.90 (m, 1H, H-3), 1.14 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, H-4).

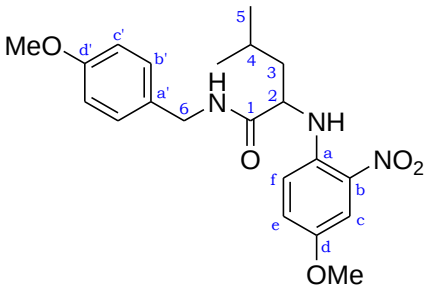
**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 172.6 (C-1), 144.5 (C-a), 137.1 (C-e), 136.9 (C-a'), 133.7 (C-d'), 133.4 (C-b), 129.3 (C-c'), 129.1 (C-b'), 127.3 (C-c), 117.8 (C-d), 115.0 (C-f), 60.7 (C-2), 42.9 (C-5), 27.1 (C-3), 11.0 (C-4).

**HRMS** calculated 347.1037, found 347.1036

**I.R.** (thin film) 3371 ,3295, 2972, 2930, 1658, 1612, 1502, 1418, 1353, 1262, 1163, 1091 cm$^{-1}$

*II.5*

**2-(4-methoxy-2-nitrophenylamino)-*N*-(4-methoxybenzyl)-4-methylpentanamide**




**$C_{21}H_{27}N_3O_5$**
**Mol. Wt. = 401.46 g.mol$^{-1}$**
Red oil

Compound II.5 was prepared using general procedure II.B applied to 4-methoxy-2-nitrophenol (170 mg, 1.0 mmol), isovaleraldehyde (108 µL, 1.0 eq.), and *p*-methoxybenzylisocyanide (150 µL, 1.0 eq.).

**Yield** 69% (277 mg) using II.B

**$R_f$** 0.2 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.81 (d, 1H, *J* = 4.3 Hz, H-N-aniline), 7.57 (d, 1H, *J* = 3.0, H-c), 7.07 (dd, 1H, *J* = 9.2, 2.8 Hz, H-e), 7.00 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-b'), 6.73 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-c'), 6.63 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, H-f), 6.54 (t, 1H, *J* = 5.8 Hz, H-N-amide), 4.33 (dd, 1H, *J* = 14.4, 5.8 Hz, H-6), 4.24 (dd, 1H, *J* = 14.4, 5.8 Hz, H-6), 3.88 (dt, 1H, *J* = 9.6, 4.3 Hz, H-2), 3.74 (s, 3H, MeO), 3.71 (s, 3H, MeO'), 1.87-1.74 (m, 3H, H-3, H-4), 1.72-1.64 (m, 1H, H-3),0.94 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, H-5), 0.84 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, H-5).

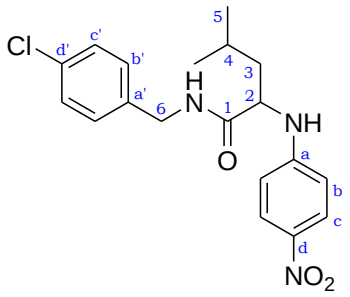
**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 172.7(C-1), 159.0 (C-d'), 151.0 (C-d), 139.4 (C-a), 132.5 (C-b), 129.9 (C-a'), 129.0 (C-b'), 126.8 (C-e), 116.0 (C-f), 114.0 (C-c'), 107.8 (C-c), 58.1 (C-2), 55.9 (MeO), 55.3 (MeO'), 42.8 (C-6), 42.4 (C-3), 25.2 (C-4), 23.2, 21.4 (C-5).

**HRMS** calculated 401.1951, found 401.1953

**I.R.** (thin film) 3371, 3299, 2971, 1654, 1513, 1235, 1170, 1033 cm$^{-1}$

*II.7*

**_N_-(4-chlorobenzyl)-4-methyl-2-(4-nitrophenylamino)pentanamide**




**$C_{19}H_{22}ClN_3O_3$**
**Mol. Wt. = 375.85 g.mol$^{-1}$**
Brown oil

Compound II.7 was prepared using both general procedures II.A and II.B applied to 4-nitrophenol (139 mg, 1.0 mmol), isovaleraldehyde (108 µL, 1.0 eq.), and *p*-chlorobenzylisocyanide (150 µL, 1.0 eq.).

**Yield** 24% (91 mg) using II.A
42% (159 mg) using II.B

**$R_f$** 0.3 ($Et_2O$/PE: 80:20)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8.09 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz, H-c), 7.26 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-b'), 7.12 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-c'), 6.72-6.67 (m, 1H, H-N-amide), 6.59 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz, H-b), 4.72 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz, H-N-aniline), 4.48 (dd, 1H, *J* = 14.8, 5.9 Hz, H-6), 4.36 (dd, 1H, *J* = 14.8, 5.9 Hz, H-6), 3.94 (dt, 1H, *J* = 9.3, 4.9 Hz, H-2), 1.94-1.86 (m, 1H, H-3), 1.85-1.74 (m, 1H, H-4), 1.72-1.62 (m, 1H, H-3), 1.03 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H-5), 0.96 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H-5).

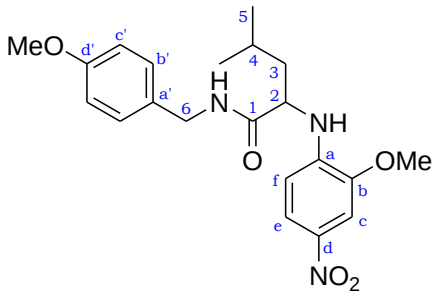
**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 172.7 (C-1), 152.2 (C-a), 140.0 (C-d), 136.7 (C-a'), 133.9 (C-d'), 129.4 (C-c'), 129.3 (C-b'), 126.7 (C-c), 112.6 (C-b), 57.8 (C-2), 43.1 (C-6), 42.8 (C-3), 25.5 (C-4), 23.4, 22.1 (C-5).

**HRMS** calculated 375.1350, found 375.1359

**I.R.** (thin film) 3265, 2960, 1666, 1597, 1506, 1296, 1113, 1087 cm$^{-1}$

*II.8*

**2-(2-methoxy-4-nitrophenylamino)-*N*-(4-methoxybenzyl)-4-methylpentanamide**




**$C_{21}H_{27}N_3O_5$**
**Mol. Wt. = 401.46 g.mol$^{-1}$**
Orange oil

Compound II.8 was prepared using both general procedures II.A and II.B applied to 2-methoxy-4-nitrophenol (170 mg, 1.0 mmol), isovaleraldehyde (108 µL, 1.0 eq.), and *p*-methoxybenzylisocyanide (150 µL, 1.0 eq.).

**Yield** 30% (121 mg) using II.A
53% (215 mg) using II.B

**$R_f$** 0.3 ($Et_2O$/PE: 80:20)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.87 (dd, 1H, *J* = 8.8 , 2.4 Hz, H-e), 7.66 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, H-c), 7.10 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-b'), 6.82 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-c'), 6.59 (t, 1H, *J* = 5.9 Hz, H-N-amide), 6.47 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, H-f), 5.11 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz, H-N-aniline), 4.44 (dd, 1H, *J* = 14.4, 5.9 Hz, H-6), 4.32 (dd, 1H, *J* = 14.4, 5.9 Hz, H-6), 3.96 (s, 3H, MeO), 3.90 (dt, 1H, *J* = 9.6, 4.8 Hz, H-2), 3.79 (s, 3H, MeO'), 1.97-1.91 (m, 1H, H-3), 1.86-1.77 (m, 1H, H-4), 1.76-1.67 (m, 1H, H-3), 1.03 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, H-5), 0.94 (d, 3H, *J* = 6.2 Hz, H-5).

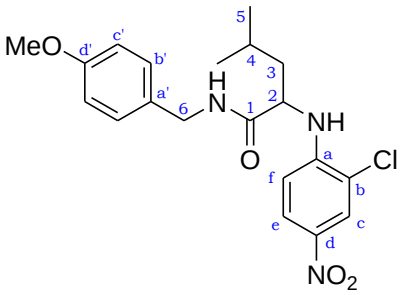
**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 172.7 (C-1), 159.5 (C-d'), 146.0 (C-b), 142.9 (C-a), 139.2 (C-d), 130.3 (C-a'), 129.4 (C-b'), 119.7 (C-e), 114.4 (C-c'), 108.7 (C-f), 105.3 (C-c), 57.7 (C-2), 56.4 (MeO), 55.7 (MeO'), 43.2 (C-6), 42.8 (C-3), 25.6 (C-4), 23.5, 22.0 (C-5).

**HRMS** calculated 401.1951, found 401.1955

**I.R.** (thin film) 3387, 3299, 2956, 1662, 1597, 1509, 1464, 1319, 1285, 1247, 1170, 1098, 1033 cm$^{-1}$

*II.9*

**2-(2-chloro-4-nitrophenylamino)-*N*-(4-methoxybenzyl)-4-methylpentanamide**




**$C_{20}H_{24}ClN_3O_4$**
**Mol. Wt. = 405.88 g.mol$^{-1}$**
Orange oil

Compound II.9 was prepared using general procedure II.B applied to 2-chloro-4-nitrophenol (179 mg, 1.0 mmol), isovaleraldehyde (108 µL, 1.0 eq.), and *p*-methoxybenzylisocyanide (150 µL, 1.0 eq.).

**Yield** 68% (276 mg)

**$R_f$** 0.3 ($Et_2O$/PE: 80:20)

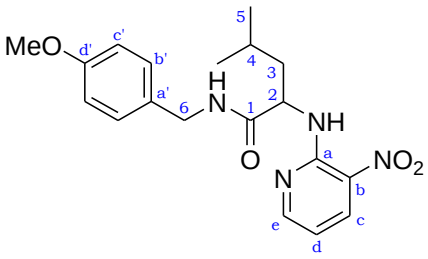
**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) ), 8.18 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H-c), 8.00 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz, H-N-aniline), 7.37 (dd, 1H, *J* = 8.8 , 2.5 Hz, H-e), 7.06 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-b'), 6.79 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-c'), 6.69 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, H-f), 6.45 (t, 1H, *J* = 5.7 Hz, H-N-amide), 4.39 (dd, 1H, *J* = 14.6, 5.7 Hz, H-6), 4.31 (dd, 1H, *J* = 14.6, 5.7 Hz, H-6), 3.93 (dt, 1H, *J* = 9.6, 4.6 Hz, H-2), 3.78 (s, 3H, MeO), 1.94-1.71 (m, 3H, H-3, H-4), 1.01 (d, 3H, *J* = 6.1 Hz, H-5), 0.91 (d, 3H, *J* = 6.1 Hz, H-5).

**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 172.7 (C-1), 159.8 (C-d'), 143.2 (C-a), 137.3 (C-d), 133.6 (C-a'), 130.3 (C-c), 129.6 (C-b'), 126.7 (C-b), 123.0 (C-e), 116.6 (C-f), 114.7 (C-c'), 58.5 (C-2), 56.0 (MeO), 43.5 (C-6), 42.9 (C-3), 25.8 (C-4), 23.8, 22.0 (C-5).

**HRMS** calculated 405.1455, found 405.1450

*II.10*

**_N_-(4-methoxybenzyl)-4-methyl-2-(3-nitropyridin-2-ylamino)pentanamide**




**$C_{19}H_{24}N_4O_4$**
**Mol. Wt. = 372.42 g.mol$^{-1}$**
Orange oil

Compound II.10 was prepared using both general procedures II.A and II.B applied to 3-nitropyridin-2-ol (141 mg, 1.0 mmol), isovaleraldehyde (108 µL, 1.0 eq.), and *p*-methoxybenzylisocyanide (150 µL, 1.0 eq.).

**Yield** 57% (212 mg) using II.A
47% (175 mg) using II.B

**$R_f$** 0.5 ($Et_2O$/PE: 80:20)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8.46 (dd, 1H, *J* = 8.3, 1.8 Hz, H-c), 8.38 (dd, 1H, *J* = 4.4, 1.8 Hz, H-e), 8.28 (d, 1H, *J* = 6.3 Hz, H-N-aniline), 7.14 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-c'), 6.83 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-b'), 6.76 (dd, 1H, *J* = 8.3, 4.4 Hz, H-d), 6.40 (t, 1H, *J* = 5.3 Hz, H-N-amide), 4.76 (dt, 1H, *J* = 9.3, 5.8 Hz, H-2), 4.40 (d, 2H, *J* = 5.8 Hz, H-6), 3.81 (s, 3H, MeO), 1.98-1.88 (m, 1H, H-3), 1.86-1.76 (m, 2H, H-3, H-4), 1.03 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz, H-5), 0.85 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz, H-5).

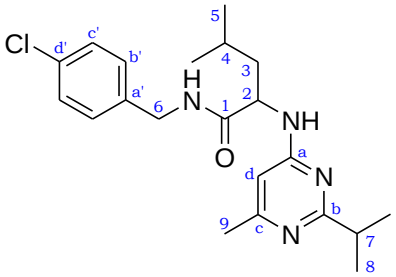
**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 172.6 (C-1), 159.3 (C-d'), 155.8 (C-e), 152.3 (C-a), 135.8 (C-c), 130.6 (C-a'), 129.4 (C-c'), 129.1 (C-b), 114.3 (C-b'), 113.4 (C-d), 55.7 (MeO), 54.7 (C-2), 43.3 (C-6), 41.6 (C-3), 25.5 (C-4), 23.5, 22.2 (C-5).

**HRMS** calculated 372.1798, found 372.1802

**I.R.** (thin film) 3387, 3303, 2960, 1658, 1612, 1574, 1502, 1243 cm$^{-1}$

*II.11*

**_N_-(4-chlorobenzyl)-2-(2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ylamino)-4-methylpentanamide**




**$C_{21}H_{29}ClN_4O$**
**Mol. Wt. = 388.93 g.mol$^{-1}$**
Yellow solid

Compound II.11 was prepared using both general procedures II.A and II.B applied to 2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (153 mg, 1.0 mmol), isovaleraldehyde (108 µL, 1.0 eq.), and *p*-chlorobenzylisocyanide (150 µL, 1.0 eq.).

**Yield** 49% (191 mg) using II.A
42% (164 mg) using II.B

**$R_f$** 0.1 ($Et_2O$/PE: 80:20)

**MP** 71°C

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.22 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-b'), 7.15-7.11 (m, 1H, H-N-amide), 7.08 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-c'), 6.06 (s, 1H, H-d), 5.62 (br s, H-N-aniline), 4.65-4.45 (m, 1H, H-2), 4.38 (dd, 1H, *J* = 14.6, 5.8 Hz, H-6), 4.33 (dd, 1H, *J* = 14.6, 5.8 Hz, H-6), 2.95-2.86 (m, 1H, H-7), 2.28 (s, 3H, H-9), 1.83-1.57 (m, 3H, H-3, H-4), 1.20 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H-8), 1.15 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H-8), 0.95 (d, 3H, *J* = 6.2 Hz, H-5), 0.90 (d, 3H, *J* = 6.2 Hz, H-5).

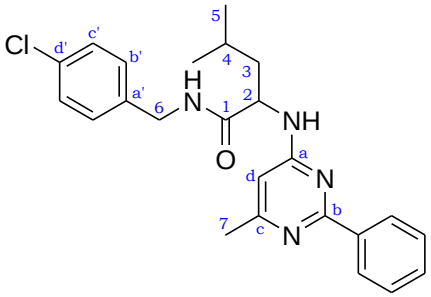
**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 174.8 (C-1), 173.7 (C-b), 166.0 (C-c), 162.7 (C-a), 137.0 (C-a'), 133.6 (C-d'), 129.2 (C-c'), 129.1 (C-b'), 110.5 (C-d), 58.4 (C-2), 43.1 (C-6), 41.3 (C-3), 37.8 (C-7), 25.2 (C-4), 24.4 (C-9), 23.4, 22.3 (C-5), 22.1, 22.0 (C-8).

**HRMS** calculated 388.2030, found 388.2022

**I.R.** (thin film) 3284, 2964, 1662, 1593, 1498, 1193, 1094 cm$^{-1}$

*II.12*

**_N_-(4-chlorobenzyl)-4-methyl-2-(6-methyl-2-phenylpyrimidin-4-ylamino)pentanamide**




**$C_{24}H_{27}ClN_4O$**
**Mol. Wt. = 422.95 g.mol$^{-1}$**
Yellow oil

Compound II.12 was prepared using both general procedures II.A and II.B applied to 6-methyl-2-phenylpyrimidin-4-ol (187 mg, 1.0 mmol), isovaleraldehyde (108 µL, 1.0 eq.), and *p*-chlorobenzylisocyanide (150 µL, 1.0 eq.).

**Yield** 40% (227 mg) using II.A
74% (311 mg) using II.B

**$R_f$** 0.2 ($Et_2O$/PE: 80:20)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8.32 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz, H-Ph), 7.49-7.40 (m, 3H, H-Ph), 7.12-7.04 (m, 4H, H-b', H-c'), 6.87 (t, 1H, *J* = 5.6 Hz, H-N-amide), 6.18 (s, 1H, H-d), 5.10 (br s, 1H, H-N-aniline), 4.71-4.49 (m, 1H, H-2), 4.43 (dd, 1H, *J* = 14.9, 5.6 Hz, H-6), 4.33 (dd, 1H, *J* = 14.9, 5.6 Hz, H-6), 2.43 (s, 3H, H-7), 1.94-1.86 (m, 1H, H-3), 1.85-1.76 (m, 1H, H-4), 1.75-1.66 (m, 1H, H-3), 1.05 (d, 3H, *J* = 6.2 Hz, H-5), 0.95 (d, 3H, *J* = 6.2 Hz, H-5).

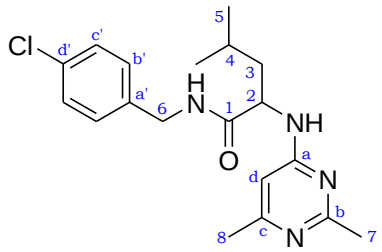
**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 173.5 (C-1), 164.2 (C-c), 162.7 (C-b), 138.4 (C-a), 136.8 (C-a'), 133.5 (C-d'), 130.7 (C-Ph), 129.2 (C-c'), 129.1 (C-b'), 128.8 (C-Ph), 128.4 (C-Ph), 111.4 (C-d), 53.9 (C-2), 43.1 (C-6), 41.6 (C-3), 25.4 (C-4), 24.6 (C-7), 23.5 (C-5), 22.3 (C-5).

**HRMS** calculated 422.1873, found 422.1871

**I.R.** (thin film) 3291, 2960, 1658, 1601, 1574, 1498, 1371 cm$^{-1}$

*II.13*

**_N_-(4-chlorobenzyl)-2-(2,6-dimethylpyrimidin-4-ylamino)-4-methylpentanamide**




**$C_{19}H_{25}ClN_4O$**
**Mol. Wt. = 360.88 g.mol$^{-1}$**
Yellow oil

Compound II.13 was prepared using general procedure II.B applied to 2,6-dimethylpyrimidin-4-ol (125 mg, 1.0 mmol), isovaleraldehyde (108 µL, 1.0 eq.), and *p*-methoxybenzylisocyanide (150 µL, 1.0 eq.).

**Yield** 57% (206 mg)

**$R_f$** 0.1 (EtOAc/PE: 90:10)

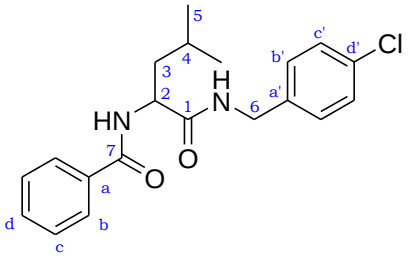
**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.17 (dt, 2H, *J* = 8.3, 2.2 Hz, H-b'), 7.03 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-c'), 6.81 (t, *J* = 5.6 Hz, H-N-amide), 5.96 (s, 1H, H-d), 5.12 (d, 1H, *J* = 6.3 Hz, H-N-aniline), 4.32 (dd, 1H, *J* = 15.1, 5.6 Hz, H-6), 4.32-4.28 (m, 1H, H-2), 4.28 (dd, 1H, *J* = 15.1, 5.6 Hz, H-6), 2.35 (s, 3H, H-7), 2.23 (s, 3H, H-8), 1.77-1.70 (m, 1H, H-4), 1.69-1.61 (m, 1H, H-3), 1.58-1.51 (m, 1H, H-4), 0.89 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, H-5), 0.85 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, H-5).

**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 172.8 (C-1), 167.1 (C-b), 165.8 (C-c), 162.2 (C-a), 136.5 (C-a'), 133.3 (C-d'), 128.9 (C-c'), 128.8 (C-b'), 100.2 (C-d), 54.0 (C-2), 42.7 (C-6), 41.4 (C-4), 25.9 (C-7), 24.9 (C-3), 24.0 (C-8), 23.0, 21.8 (C-5).

**HRMS** calculated 360.1717, found 360.1712

*II.14*

**_N_-(1-(4-chlorobenzylamino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)benzamide**




**$C_{20}H_{23}ClN_3O_3$**
**Mol. Wt. = 358.86 g.mol$^{-1}$**
White solid

Compound II.14 was prepared using both general procedure II.B applied to benzoic acid (123 mg, 1.0 mmol), isovaleraldehyde (108 µL, 1.0 eq.), and *p*-chlorobenzylisocyanide (150 µL, 1.0 eq.).

**Yield** 93% (334 mg)

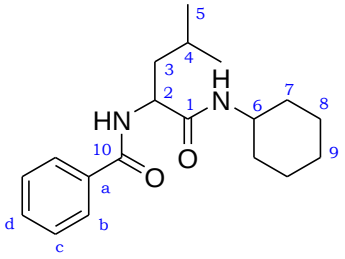
**$R_f$** 0.3 (DCM/AcOEt: 80:20)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.81 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, H-b), 7.61-7.56 (m, 1H, H-d), 7.53-7.46 (m, 2H, H-c), 7.32 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-c'), 7.24 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-b'), 6.73 (br. s, 1H, H-N-1), 6.61 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H-N-7), 4.77-4.70 (m, 1H, H-2), 4.52-4.41 (m, 2H, H-6), 1.98-1.75 (m, 3H, H-3, H-4), 1.02 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, H-5), 1.01 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, H-5).

**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 172.8 (C-1), 167.6 (C-7), 136.8 (C-a'), 133.6 (C-a), 133.0 (C-d'), 131.8 (C-d), 128.9 (C-b'), 128.6 (C-c'), 128.5 (C-c), 127.3 (C-b), 52.2 (C-2), 43.7 (C-6), 41.3 (C-3), 24.9 (C-4), 22.8, 22.3 (C-5).

*II.15*

**_N_-(1-(cyclohexylamino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)benzamide**




**$C_{19}H_{28}N_2O_2$**
**Mol. Wt. = 316.44 g.mol$^{-1}$**
White solid

Compound II.15 was prepared using both general procedure II.B applied to benzoic acid (123 mg, 1.0 mmol), isovaleraldehyde (108 µL, 1.0 eq.), and cyclohexylisocyanide (125 µL, 1.0 eq.).

**Yield** 92% (292 mg)

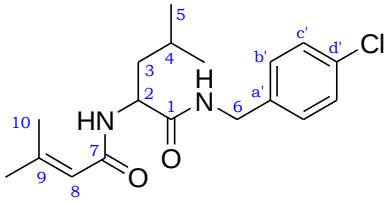
**$R_f$** 0.3 (DCM/AcOEt: 80:20)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.76 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz, H-b), 7.45-7.40 (m, 1H, H-d), 7.37-7.31 (m, 2H, H-c), 7.14 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H-N-10), 6.71 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H-N-1), 4.68-4.61 (m, 1H, H-2), 3.72-3.61 (m, 2H, H-6), 1.88-1.72 (m, 2H, H-Cy), 1.68-1.56 (m, 3H, H-3, H-Cy), 1.55-1.47 (m, 1H, H-Cy), 1.33-1.01 (m, 6H, H-Cy), 0.92-0.77 (m, 1H, H-4), 0.85 (t, 6H, J = 5.8 Hz, H-5).

**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 171.2 (C-1), 167.3 (C-10), 136.8 (C-a'), 134.0 (C-a), 131.7 (C-d), 128.5 (C-c), 127.2 (C-b), 52.2 (C-2), 48.4 (C-6), 41.6 (C-3), 33.0, 32.8 (C-7), 25.5 (C-9), 24.9 (C-4), 24.8, 24.8 (C-8), 22.9, 22.5 (C-5).

*II.16*

**_N_-(4-chlorobenzyl)-4-methyl-2-(3-methylbut-2-enamido)pentanamide**




**$C_{18}H_{25}ClN_2O_2$**
**Mol. Wt. = 336.86 g.mol$^{-1}$**
White solid

Compound II.16 was prepared using both general procedure II.B applied to 3-methylbut-2-enoic acid (100 mg, 1.0 mmol), isovaleraldehyde (108 µL, 1.0 eq.), and *p*-chlorobenzylisocyanide (150 µL, 1.0 eq.).

**Yield** quantitative

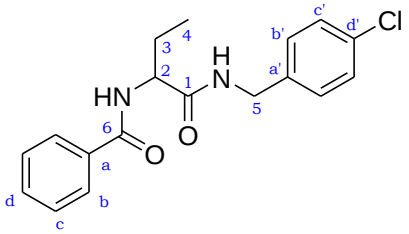
**$R_f$** 0.6 (DCM/AcOEt: 70:30)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.94 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz, H-N-1), 7.24 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-c'), 7.15 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-b'), 6.89 (br. s, 1H, H-N-7), 5.64 (s, 1H, H-8), 4.71-4.64 (m, 1H, H-2), 4.36 (dd, 1H, *J* = 15.0, 5.8 Hz), 4.27 (dd, 1H, *J* = 15.0, 5.8 Hz), 2.10 (s, 3H, H-10), 1.82 (s, 3H, H-10), 1.69-1.55 (m, 3H, H-3, H-4), 0.92 (d, 3H, *J* = 6.1 Hz, H-5), 0.88 (d, 3H, *J* = 6.1 Hz, H-5).

**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 173.0 (C-1), 167.0 (C-7), 152.0 (C-9), 136.9 (C-a'), 132.9 (C-d'), 128.8 (C-b'), 128.6 (C-c'), 118.1 (C-8), 51.3 (C-2), 42.6 (C-6), 41.2 (C-3), 27.3 (C-10), 24.8 (C-4), 22.8, 22.1 (C-5), 19.1 (C-10).

*II.17*

**_N_-(1-(4-chlorobenzylamino)-1-oxobutan-2-yl)benzamide**




**$C_{18}H_{19}ClN_2O_2$**
**Mol. Wt. = 330.81 g.mol$^{-1}$**
White solid

Compound II.17 was prepared using both general procedure II.B applied to benzoic acid (123 mg, 1.0 mmol), propionaldehyde (80 µL, 1.0 eq.), and *p*-chlorobenzylisocyanide (150 µL, 1.0 eq.).

**Yield** 64% (210 mg)

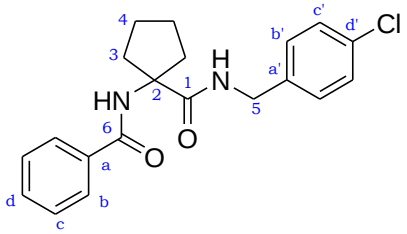
**$R_f$** 0.5 (DCM/AcOEt: 80:20)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.64 (d, 2H, *J* = 7.1 Hz, H-b), 7.44 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, H-d), 7.38 (t, 1H, *J* = 5.9 Hz, H-N-1), 7.35-7.31 (m, 2H, H-c), 7.16 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-c'), 7.10 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-b'), 7.03 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H-N-6), 4.69-4.64 (m, 1H, H-2), 4.38 (dd, 1H, *J* = 15.0, 6.1 Hz, H-5), 4.27 (dd, 1H, *J* = 15.0, 5.6 Hz, H-5), 1.94-1.84 (m, 1H, H-3), 1.76-1.65 (m, 1H, H-3), 0.88 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H-4).

**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 171.8 (C-1), 167.4 (C-6), 136.6 (C-a'), 133.6 (C-a), 133.2 (C-d'), 131.9 (C-d), 129.1 (C-b'), 128.8 (C-c'), 128.6 (C-c), 127.1 (C-b), 54.7 (C-2), 42.9 (C-5), 26.1 (C-3), 10.0 (C-4).

*II.19*

**_N_-(1-(4-chlorobenzylcarbamoyl)cyclopentyl)benzamide**




**$C_{20}H_{21}ClN_2O_2$**
**Mol. Wt. = 356.85 g.mol$^{-1}$**
White solid

Compound II.19 was prepared using both general procedure II.B applied to benzoic acid (123 mg, 1.0 mmol), cyclopentanone (90 µL, 1.0 eq.), and *p*-chlorobenzylisocyanide (150 µL, 1.0 eq.).

**Yield** 60% (212 mg)

**$R_f$** 0.5 (DCM/AcOEt: 90:10)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.65 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, H-b), 7.52 (t, 1H, *J* = 5.8 Hz, H-N-1), 7.48-7.45 (m, 1H, H-d), 7.40-7.36 (m, 2H, H-c), 7.20-7.11 (m, 4H, H-b', H-c'), 7.52 (br. s, 1H, H-N-6), 4.35 (d, 2H, *J* = 5.8 Hz, H-5), 2.41-2.31 (m, 2H, H-3), 2.12-2.03 (m, 2H, H-3), 1.80-1.69 (m, 4H, H-4).

**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 173.7 (C-1), 168.3 (C-6), 137.2 (C-a'), 134.1 (C-a), 132.9 (C-d'), 132.1 (C-d), 128.8 (C-b'), 128.8 (C-c'), 128.7 (C-c), 126.9 (C-b), 68.3 (C-2), 42.6 (C-5), 36.8 (C-3), 23.9 (C-4).

## General procedures used in chapter III

● General procedure III.A: Ugi-Smiles couplings of 2-Iodophenols

To a mixture of dry toluene and water (respectively 0.9 and 0.1 mL) under argon atmosphere were introduced 0.8 mmol of phenol and 43 mg of $NH_4Cl$ (1.0 eq.). Then, the amine (1.0 eq.), the aldehyde (1.0 eq.), and finally, the isocyanide (1.0 eq.), were added. The reaction mixture was stirred for 24 hrs at 110°C. The solvent was removed afterwards under reduced pressure to afford Ugi-Smiles products after purification by flash column chromatography on silica gel.

● General procedure III.B: Ugi-Smiles couplings of 5-Iodopyrimidin-4-ols

To a solution of 5-iodopyrimidin-4-ol (0.8 mmol) in MeOH (1 mL) under argon atmosphere were added the amine (1.0 eq.), the aldehyde (1.0 eq.), and finally, the isocyanide (1.0 eq.). The reaction mixture was stirred for 3 days at 60°C. The solvent was removed afterwards under reduced pressure to afford Ugi-Smiles products after purification by flash column chromatography on silica gel.

● General procedure III.C: Heck reaction in DMF

Under argon atmosphere, a solution of the Ugi-Smiles adduct in DMF (0.15 M) was prepared. Then, 1.6 eq. of $Et_3N$, and 10% of $Pd(OAc)_2$ were added. The reaction mixture was stirred for 24 hrs at 60°C. The aqueous layer was extracted with $Et_2O$ (10 mL), and washed with water (10 x 1 mL). The organic layer was afterwards dried over anhydrous $MgSO_4$, and reduced under vacuum to eventually afford Heck products after purification by flash column chromatography on silica gel.

● General procedure III.D: *one-pot* synthesis in toluene

A mixture of 7 mL of toluene and 8 mL of $Et_3N$ was prepared, in order to get *in fine* a 0.05 M solution. Then, 27 mg of $Pd(OAc)_2$ (15%) and 63 mg of triphenylphosphine (30%) were added. The resulting solution was stirred for 30 min at room temperature. 14 µL of $CF_3COOH$ (0.2 eq.) were added to the Ugi-Smiles reaction mixture (0.8 mmol), that was next introduced into the previous solution. The mixture was heated to 110°C for 20 hrs. The solvent was removed afterwards under reduced pressure to afford the expected product after purification by flash column chromatography on silica gel.

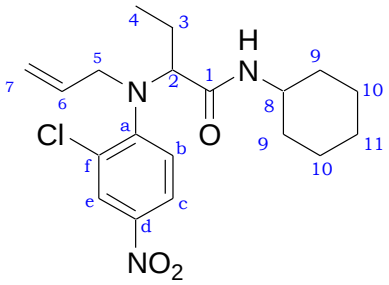
● General procedure III.E: Heck reaction in MeOH

Under argon atmosphere, a solution of the Ugi-Smiles adduct in MeOH (0.2 M) was prepared. Then, 1.6 eq. of $Et_3N$, 10% of $Pd(OAc)_2$, and 20% of triphenylphosphine were added. The reaction mixture was stirred for 24 hrs at 60°C. The solvent was removed afterwards under reduced pressure to afford the expected product after purification by flash column chromatography on silica gel.

# Caracterization of the compounds of chapter III

*III. 1*

**2-[Allyl-(2-chloro-4-nitro-phenyl)-amino]-*N*-cyclohexyl-butyramide**




**$C_{19}H_{26}ClN_3O_3$**
**Mol. Wt. = 379.88 g.mol$^{-1}$**

In a microwave tube were introduced MeOH (0.8 mL), 2-chloro -4-nitrophenol (139 mg, 0.8 mmol), allylamine (60 µL, 1.0 eq.), propionaldehyde (58 µL, 1.0 eq.), and cyclohexylisocyanide (100 µL, 1.0 eq.). The reaction mixture was stirred for 20 min in the microwave (50 W) at 80°C under pressure (10 bars). The solvent was removed afterwards under reduced pressure to afford the Ugi-Smiles product after purification by flash column chromatography on silica gel.

**Yield** 80% (243 mg)

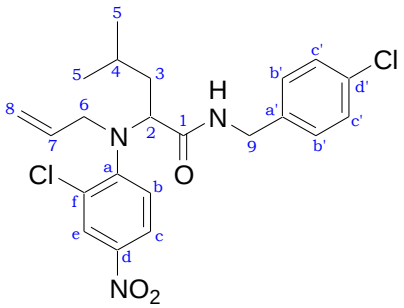
**$R_f$** 0.2 ($Et_2O$/PE: 50 :50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.72 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H-e), 7.46 (dd, 1H, *J* = 8.8, 2.5 Hz, H-c), 7.23 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, H-b), 6.80 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H-N), 5.63 (ddt, 1H, *J* = 16.8, 10.6, 6.2 Hz, H-6), 5.12 (dd, 1H, *J* = 10.4, 1.3 Hz, H-7), 5.10 (dd, 1H, *J* = 16.8, 1.3 Hz, H-7), 3.80-3.75 (m, 2H, H-5, H-8), 3.67 (dd, 1H, *J* = 7.6, 6.0 Hz, H-2), 3.53 (dd, 1H, *J* = 15.5, 6.2 Hz, H-5), 2.00-1.04 (m, 12H, H-3, H-9, H-10, H-11), 0.93 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H-4).

**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 170.4 (C-1), 146.1 (C-a), 141.8 (C-d), 133.3 (C-c), 132.7 (C-6), 129.0 (C-f), 126.8 (C-b), 125.5 (C-e), 120.0 (C-7), 68.8 (C-2), 53.3 (C-5), 48.3 (C-8), 33.4, 33.1, 25.9, 25.1, 23.5, 23.5 (C-3, C-9, C-10, C-11), 11.5 (C-4).

*III.2*

**2-[Allyl-(2-chloro-4-nitro-phenyl)-amino]-4-methyl-pentanoic acid 4-chloro-benzylamide**



**$C_{22}H_{25}Cl_2N_3O_3$**
**Mol. Wt. = 450.36 g.mol$^{-1}$**

In a microwave tube were introduced MeOH (0.8 mL), 2-chloro-4-nitrophenol (139 mg, 0.8 mmol), allylamine (60 µL, 1.0 eq.), isovaleraldehyde (86 µL, 1.0 eq.), and *p*-chlorobenzylisocyanide (120 µL, 1.0 eq.). The reaction mixture was stirred for 20 min in the microwave (50 W) at 80°C under pressure (10 bars). The solvent was removed afterwards under reduced pressure to afford the Ugi-Smiles product after purification by flash column chromatography on silica gel.

**Yield** 98% (353 mg)

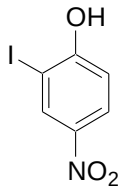
**$R_f$** 0.5 ($Et_2O$/PE: 50 :50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.65 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H-e), 7.41 (dd, 1H, *J* = 8.8 , 2.5 Hz, H-c), 7.32-7.28 (m, 2H, H-c'), 7.22 (t, 1H, *J* = 5.9 Hz, H-N), 7.17 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, H-b), 7.16-7.14 (m, 2H, H-b'), 5.58 (ddt, 1H, *J* = 17.0, 10.3, 5.9 Hz, H-7), 5.08 (d, 1H, *J* = 10.3 Hz, H-8-*cis*), 5.07 (d, 1H, *J* = 17.0 Hz, H-8-*trans*), 4.42 (dd, 1H, *J* = 15.6, 5.9 Hz, H-9), 4.41 (dd, 1H, *J* = 15.6, 5.9 Hz, H-9), 3.82-3.76 (m, 2H, H-6, H-2), 3.51 (dd, 1H, *J* = 15.8, 5.9 Hz, H-6), 1.91 (ddd, 1H, *J* = 13.9, 8.3, 5.8 Hz, H-3), 1.66-1.56 (m, 1H, H-4), 1.46 (ddd, 1H, *J* = 13.9, 8.1, 5.8 Hz, H-3), 0.86 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H-5), 0.82 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H-5).

**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 171.8 (C-1), 145.7 (C-a), 141.4 (C-d), 137.1 (C-a'), 133.2 (C-c), 132.8 (C-7), 129.5 (C-b'), 129.1 (C-c'), 129.0 (C-d'), 126.1 (C-b); 125.6 (C-e), 119.7 (C-8), 65.8 (C-2), 52.6 (C-6), 43.3 (C-9), 39.0 (C-3), 25.9 (C-4), 23.2, 22.6 (C-5).

*III.3*

**2-Iodo-4-nitro-phenol**




**$C_6H_4INO_3$**
**Mol. Wt. = 265.01 g.mol$^{-1}$**
Yellow solid

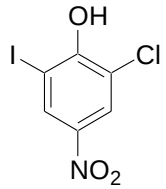
In 77 mL of an ammonia solution (30%) were dissolved 2.0 g (14.4 mmol) of *para*-nitrophenol. Then 20mL of an aqueous solution of potassium iodide (11.7g, 70.5 mmol, 4.9 eq.) diiodine (3.7g, 14.4mmol, 1.0 eq.) were added. The reaction mixture was stirred for 5 days at room temperature. Citric acid was added to the solution until a pH of 7 was reached. Then 100 mL of DCM were added, and the resulting mixture was put in an ice bath for 2 hrs. The precipitate was removed by filtration, and dried on a filter paper. The crude product did not need any purification.

**$R_f$** 0.3 ($Et_2O$/PE: 50:50) **Yield** 80% (3.1 g)

**$^1$H NMR** (400 MHz, MeOD) : δ (ppm) 8.47 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz, H-3), 8.00 (dd, 1H, *J* = 9.1, 2.8 Hz, H-5), 6.79 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz, H-6).

*III.4*

**2-Chloro-6-iodo-4-nitro-phenol**




**$C_6H_3ClINO_3$**
**Mol. Wt. = 299.45 g.mol$^{-1}$**
Yellow solid

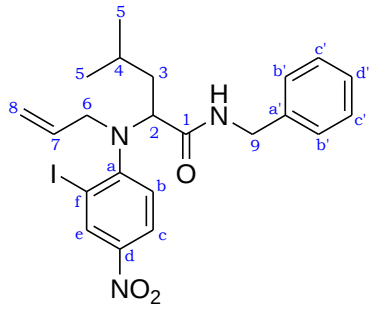
1.0g (11.5 mmol.) of 2-chloro-4-nitrophenol and 1.5 g of diiodine (1.0 eq.) were added to 15 mL of a sodium hydroxide solution (1 M). The resulting mixture was heated to reflux during one night, and extracted with DCM. The organic layer was concentrated under vacuum. The crude product did not need any purification.

**$R_f$** 0.4 ($Et_2O$/PE: 50:50) **Yield** 90% (3.1 g)

**$^1$H NMR** (400 MHz, MeOD) : δ (ppm) 8.52 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz, H-3), 8.24 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz, H-5).

*III.5*

**2-(Allyl(2-iodo-4-nitrophenyl)amino)-*N*-benzyl-4-methylpentanamide**



**$C_{22}H_{26}IN_3O_3$**
**Mol. Wt. = 507.36 g.mol$^{-1}$**
Brown oil

Compound III.5 was prepared using the general procedure III.A applied to 2-iodo-4-nitrophenol (212 mg, 0.8 mmol), allylamine (60 µL, 1.0 eq.), isovaleraldehyde (86 µL, 1.0 eq.), and benzylisocyanide (100 µL, 1.0 eq.).

**Yield** 95% (387 mg)

**$R_f$** 0.4 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8.63 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz, H-e), 8.10 (dd, 1H, *J* = 8.9 , 2.6 Hz, H-c), 7.31-7.23 (m, 3H, H-Ar), 7.23-7.19 (m, 2H, H-Ar), 7.14 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, H-b), 6.97 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz, H-N), 5.62 (ddt, 1H, *J* = 17.1, 10.5, 5.8 Hz, H-7), 5.06 (dd, 1H, *J* = 10.5, 1.0 Hz, H-8-*cis*), 5.02 (dd, 1H, *J* = 17.1, 1.0 Hz, H-8-*trans*), 4.47 (dd, 1H, *J* = 14.8, 6.0 Hz, H-9), 4.41 (dd, 1H, *J* = 14.8, 6.0 Hz, H-9), 4.01 (dd, 1H, *J* = 8.8, 5.1 Hz, H-2), 3.92 (dd, 1H, *J* = 15.9, 5.8 Hz, H-6), 3.64 (dd, 1H, *J* = 15.9, 5.8 Hz, H-6), 1.91 (ddd, 1H, *J* = 13.7, 8.6, 5.1 Hz, H-3), 1.68-1.56 (m, 1H, H-4), 1.52-1.44 (m, 1H, H-3), 0.83 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H-5), 0.82 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H-5).

**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 171.5 (C-1), 156.4 (C-a), 144.3 (C-d), 138.4 (C-a'), 136.2 (C-e), 132.9 (C-7), 129.1 (C-c'), 128.3 (C-b'), 128.0 (C-d'), 124.9 (C-b), 124.2 (C-c), 119.5 (C-8), 98.0 (C-f), 65.3 (C-2), 52.2 (C-6), 43.9 (C-9), 38.7 (C-3), 26.0 (C-4), 23.4, 22.5 (C-5).

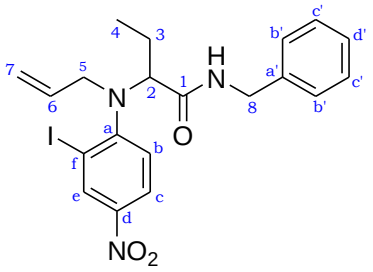
**MS** (DI, CI $NH_3$) *m/z* 508 ($M+H^+$).

**HRMS** calculated 507.1019, found 507.1014

**I.R.** (thin film) 2955, 2922, 1652, 1513, 1465, 1337, 1261, 1114 cm$^{-1}$

*III.6*

**2-(Allyl(2-iodo-4-nitrophenyl)amino)-*N*-benzylbutanamide**



**$C_{20}H_{22}IN_3O_3$**
**Mol. Wt. = 479.31 g.mol$^{-1}$**
Brown oil

Compound III.6 was prepared using the general procedure III.A applied to 2-iodo-4-nitrophenol (212 mg, 0.8 mmol), allylamine (60 µL, 1.0 eq.), propionaldehyde (58 µL, 1.0 eq.), and benzylisocyanide (100 µL, 1.0 eq.).

**Yield** 65% (248 mg)

**$R_f$** 0.3 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8.59 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz, H-e), 8.11 (dd, 1H, *J* = 8.8, 2.8 Hz, H-c), 7.28-7.24 (m, 3H, H-c', H-d'), 7.18-7.14 (m, 3H, H-b', H-b), 6.93 (br s, 1H, *J* = 5.7 Hz, H-N), 5.64 (ddt, 1H, *J* = 17.0, 10.6, 6.2 Hz, H-6), 5.09 (dd, 1H, *J* = 10.6, 1.3 Hz, H-7-*cis*), 5.02 (dd, 1H, *J* = 17.0, 1.3 Hz, H-7-*trans*), 4.49 (dd, 1H, *J* = 14.6, 6.3 Hz, H-8), 4.34 (dd, 1H, *J* = 14.6, 5.5 Hz, H-8), 3.87 (dd, 1H, *J* = 8.3, 5.1 Hz, H-2), 3.85 (dd, 1H, *J* = 15.4, 6.2 Hz, H-5), 3.65 (dd, 1H, *J* = 15.4, 6.2 Hz, H-5), 1.93-1.85 (m, 1H, H-3), 1.84-1.75 (m, 1H, H-3), 0.94 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H-4).

**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 171.6 (C-1), 156.4 (C-a), 144.7 (C-d), 138.1 (C-a'), 136.0 (C-e), 132.3 (C-6), 129.1 (C-b'), 128.3 (C-c'), 128.0 (C-d'), 125.5 (C-b), 124.3 (C-c), 120.0 (C-7), 99.5 (C-f), 68.0 (C-2), 53.4 (C-5), 43.9 (C-8), 23.5 (C-3), 11.3 (C-4).

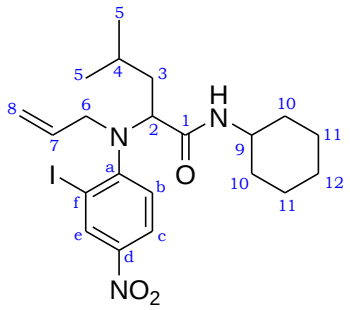
**MS** (DI, CI $NH_3$) *m/z* 480 ($M+H^+$).

**HRMS** calculated 479.0706, found 479.0694

**I.R.** (thin film) 1653, 1574, 1514, 1465, 1336, 1263, 1227, 1115 cm$^{-1}$

*III.7*

**2-(Allyl(2-iodo-4-nitrophenyl)amino)-*N*-cyclohexyl-4-methylpentanamide**



**$C_{21}H_{30}IN_3O_3$**
**Mol. Wt. = 499.39 g.mol$^{-1}$**
Orange oil

Compound III.7 was prepared using the general procedure III.A applied to 2-iodo-4-nitrophenol (212 mg, 0.8 mmol), allylamine (60 µL, 1.0 eq.), isovaleraldehyde (86 µL, 1.0 eq.), and cyclohexylisocyanide (100 µL, 1.0 eq.).

**Yield** 32% (128 mg)

**$R_f$** 0.5 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8.75 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz, H-e), 8.19 (dd, 1H, *J* = 8.9, 2.7 Hz, H-c), 7.19 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, H-b), 6.74 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H-N), 5.70 (ddt, 1H, *J* = 17.2, 10.6, 5.7 Hz, H-7), 5.13 (dd, 1H, *J* = 10.6, 1.3 Hz, H-8-*cis*), 5.09 (dd, 1H, *J* = 17.2, 1.3 Hz, H-8-*trans*), 3.97 (dd, 1H, *J* = 8.4, 5.3 Hz, H-2), 3.95-3.89 (m, 1H, H-6), 3.86-3.76 (m, 1H, H-9), 3.63 (dd, 1H, *J* = 16.2, 5.7 Hz, H-6), 1.89-0.90 (m, 13H, H-3, H-4, H-Cy), 0.79 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H-5), 0.77 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H-5).

**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 170.5 (C-1), 156.4 (C-a), 144.3 (C-d), 136.3 (C-e), 133.0 (C-7), 124.9 (C-b), 124.3 (C-c), 119.3 (C-8), 97.7 (C-f), 65.4 (C-2), 52.1 (C-6), 48.5 (C-9), 38.6 (C-3), 33.6, 33.3, 26.0, 25.8, 25.1, 25.0 (C-4, C-10, C-11, C-12), 23.3, 22.5 (C-5).

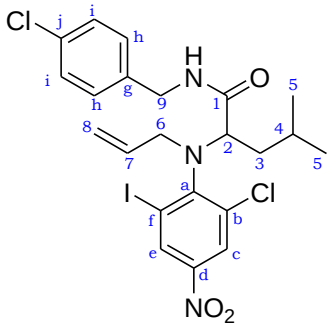
**MS** (DI, CI $NH_3$) *m/z* 499 ($M^+$).

**HRMS** calculated 499.1332, found 499.1320

**I.R.** (thin film) 2929, 2855, 2358, 1662, 1559, 1516, 1466, 1334, 1296, 1275, 1217, 1109 cm$^{-1}$

*III.8*

**2-[Allyl-(2-chloro-6-iodo-4-nitro-phenyl)-amino]-4-methyl-pentanoic acid 4-chloro-benzylamide**



**$C_{22}H_{24}Cl_2IN_3O_3$**
**Mol. Wt. = 576.25 g.mol$^{-1}$**

In a microwave tube were introduced toluene (0.9 mL), water (0.1 mL), $NH_4Cl$ (43 mg, 1.0 eq.), 2-chloro-6-iodo-4-nitrophenol (241 mg, 0.8 mmol), allylamine (60 µL, 1.0 eq.), isovaleraldehyde (86 µL, 1.0 eq.), and *p*-chlorobenzylisocyanide (120 µL, 1.0 eq.). The reaction mixture was stirred for 20 min in the microwave (100 W) at 100°C under pressure (13 bars). The solvent was removed afterwards under reduced pressure to afford the Ugi-Smiles product after purification by flash column chromatography on silica gel.
Two atropoisomers were obtained, in a 1 : 1.5 ratio.

**Yield** 73% (337 mg)

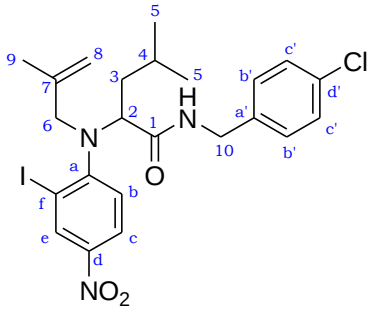
**$R_f$** 0.5 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8.07 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H-c), 7.99 (d, 1.5H, *J* = 2.5 Hz, H-c'), 7.83 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz, H-N), 7.60 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H-e), 7.48 (d, 1.5H, *J* = 2.5 Hz, H-e'), 7.38-7.23 (m, 10H, H-h, H-i, H-h', H-i'), 7.04 (t, 1.5H, *J* = 6.1 Hz, H'-N), 5.63-5.53 (m, 1H, H-7), 5.46-5.36 (m, 1.5H, H-7'), 4.98 (m, 5H, H-8, H-8'), 4.56-4.42 (m, 5H, H-9, H-9'), 4.38 (dd, 1.5H, *J* = 12.1, 4.3 Hz, H-2'), 3.91 (dd, 1H, *J* = 12.3, 4.2 Hz, H-2), 3.89 (dd, 1.5H, *J* = 13.5, 8.5 Hz, H-6'), 3.54 (dd, 1H, *J* = 13.4, 5.6 Hz, H-6), 3.37 (dd, 1.5H, *J* = 13.5, 8.5 Hz, H-6'), 3.31 (dd, 1H, *J* = 13.4, 5.6 Hz, H-6), 1.67-1.54 (m, 2.5H, H-3, H-3'), 1.49-1.38 (m, 2.5H, H-4, H-4'), 1.00-0.89 (m, 2.5H, H-3, H-3'), 1.03 (d, 4.5H, *J* = 6.5 Hz, H-5'), 0.96 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, H-5), 0.79 (d, 7.5H, *J* = 6.5 Hz, H-5, H-5').

**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 173.3 (C-1'), 173.1 (C-1), 151.4, 151.0, 143.7, 142.7, 139.4, 139.1, 137.5, 137.4, 134.8, 134.2, 134.1, 133.7 (C-Ar), 133.5 (C-7'), 133.1 (C-7), 132.7, 131.2, 129.6, 129.6, 129.4, 129.3, 129.1, 128.4, 126.1, 123.7 (C-Ar), 120.5, 120.3 (C-8, C-8'), 113.1, 99.2 (C-f, C-f'), 68.7, 65.8 (C-2, C-2'), 57.1, 56.1 (C-6, C-6'), 43.0, 42.8 (C-9, C-9'), 41.1, 40.9 (C-3, C-3'), 25.5, 25.4 (C-4, C-4'), 24.6, 24.6, 21.7, 21.5 (C-5, C-5').

*III.9*

**_N_-(4-chlorobenzyl)-2-((2-iodo-4-nitrophenyl)(2-methylallyl)amino)-4-methylpentanamide**



**$C_{23}H_{27}ClIN_3O_3$**
**Mol. Wt. = 555.84 g.mol$^{-1}$**
Yellow oil

Compound III.9 was prepared using the general procedure III.A applied to 2-iodo-4-nitrophenol (212 mg, 0.8 mmol), 2-methylallylamine (73 µL, 1.0 eq.), isovaleraldehyde (86 µL, 1.0 eq.), and *p*-chlorobenzylisocyanide (120 µL, 1.0 eq.).

**Yield** 49% (216 mg)

**$R_f$** 0.5 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8.64 (s, 1H, H-e), 8.06 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H-c), 7.25 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H-c'), 7.17 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H-b'), 7.17 (br s, 1H, H-N), 7.05 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H-b), 4.75 (s, 1H, H-8), 4.70 (s, 1H, H-8), 4.45 (dd, 1H, *J* = 14.7, 6.1 Hz, H-10), 4.36 (dd, 1H, *J* = 14.7, 5.6 Hz, H-10), 4.02 (dd, 1H, *J* = 8.1, 4.9 Hz, H-2), 3.87 (d, 1H, *J* = 16.2, H-6), 3.52 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, H-6), 2.08 (ddd, 1H, *J* = 13.5, 8.1, 6.0 Hz, H-3), 1.61-1.51 (m, 1H, H-4), 1.55 (s, 3H, H-9), 1.45 (ddd, 1H, *J* = 13.5, 8.2, 4.9 Hz, H-3), 0.75 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H-5), 0.73 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H-5).

**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 171.0 (C-1), 156.4 (C-a), 143.8 (C-d), 140.6 (C-7), 137.1 (C-e), 136.6 (C-a'), 133.7 (C-d'), 129.7 (C-c'), 129.2 (C-b'), 124.1 (C-b, C-c), 114.7 (C-8), 95.5 (C-f), 65.6 (C-2), 53.3 (C-6), 43.3 (C-10), 37.4 (C-3), 26.1 (C-4), 23.1, 22.5 (C-5), 21.1 (C-9).

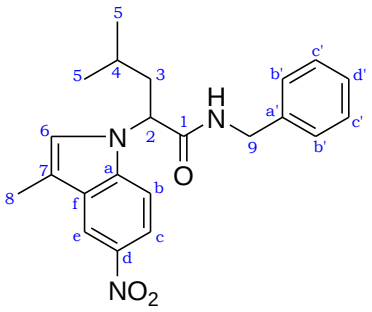
**MS** (DI, CI $NH_3$) *m/z* 557 ($M+H^+$), 556 (M).

**HRMS** calculated 555.0786, found 555.0793

**I.R.** (thin film) 2955, 2928, 1653, 1573, 1512, 1491, 1464, 1337, 1262, 1115 cm$^{-1}$

*III.10*

**_N_-benzyl-4-methyl-2-(3-methyl-5-nitro-1_H_-indol-1-yl)pentanamide**



**$C_{22}H_{25}N_3O_3$**
**Mol. Wt. = 379.45 g.mol$^{-1}$**
Green solid

Compound III.10 was prepared using the general procedure III.C applied to III.5 (145 mg, 0.3 mmol).

**Yield** 70% (80mg)

**$R_f$** 0.3 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**MP** 96°C

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8.49 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H-e), 8.07 (dd, 1H, *J* = 9.1, 2.0 Hz, H-c), 7.33 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz, H-b), 7.29-7.23 (m, 3H, H-c', H-d'), 7.19 (s, 1H, H-6), 7.11-7.08 (m, 2H, H-b'), 6.04 (t, 1H, *J* = 5.5 Hz, H-N), 5.01 (dd, 1H, *J* = 10.6, 5.2 Hz, H-2), 4.38 (d, 2H, *J* = 5.5 Hz, H-9), 2.38 (s, 3H, H-8), 2.26-2.11 (m, 2H, H-3), 1.39-1.32 (m, 1H, H-4), 0.93 (d, 3H, *J* = 7.8 Hz, H-5), 0.92 (d, 3H, *J* = 7.8 Hz, H-5).

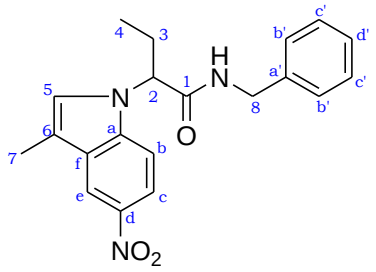
**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 170.6 (C-1), 141.9 (C-a), 139.8 (C-d), 137.9 (C-a'), 129.1 (C-f), 128.8 (C-d'), 128.1 (C-c'), 127.8 (C-b'), 126.2 (C-6), 118.3 (C-c), 117.2 (C-e), 115.8 (C-7), 109.5 (C-b), 58.8 (C-2), 44.0 (C-9), 40.5 (C-3), 25.1 (C-4), 23.5, 21.8 (C-5), 10.1 (C-8).

**HRMS** calculated 379.1896, found 379.1902

**I.R.** (thin film) 2955, 2928, 1652, 1615, 1513, 1457, 1389, 1330, 1276, 1264, 1217, 1195, 1116, 1068 cm$^{-1}$

*III.11*

**_N_-Benzyl-2-(3-methyl-5-nitro-indol-1-yl)-butyramide**




**$C_{20}H_{21}N_3O_3$**
**Mol. Wt. = 351.40 g.mol$^{-1}$**
Orange solid

Compound III.11 was prepared using the general procedure C applied to III.6 (127 mg, 0.27 mmol).

**Yield** 64% (68 mg)

**$R_f$** 0.1 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8.48 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H-e), 8.03 (dd, 1H, *J* = 9.2 , 2.0 Hz, H-c), 7.31 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, H-b), 7.28-7.24 (m, 3H, H-c', H-d'), 7.21 (s, 1H, H-5), 7.12-7.10 (m, 2H, H-b'), 6.27 (br s, 1H, H-N), 4.81 (dd, 1H, *J* = 10.1, 5.3 Hz, H-2), 4.42 (dd, 1H, *J* = 15.0, 5.9 Hz, H-8), 4.36 (dd, 1H, *J* = 15.0, 6.0 Hz, H-8), 2.49-2.40 (m, 1H, H-3), 2.38 (s, 3H, H-7), 2.15-2.09 (m, 1H, H-3), 0.86 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, H-4).

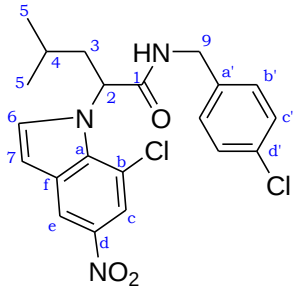
**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 170.2 (C-1), 141.8 (C-a), 140.0 (C-d), 137.9 (C-a'), 129.1 (C-f), 128.8 (C-d'), 128.0 (C-c'), 127.9 (C-b'), 126.4 (C-5), 118.1 (C-c), 117.1 (C-e), 115.6 (C-6), 109.6 (C-b), 62.2 (C-2), 44.0 (C-8), 25.5 (C-3), 11.3 (C-4), 10.0 (C-7).

**HRMS** calculated 351.1583, found 351.1594

**I.R.** (thin film) 2971, 2928, 1653, 1615, 1512, 1457, 1330, 1275, 1222, 1199, 1115, 1063 cm$^{-1}$

*III.12*

**2-(7-Chloro-3-methyl-5-nitro-indol-1-yl)-4-methyl-pentanoic acid 4-chloro-benzylamide**




**$C_{22}H_{23}Cl_2N_3O_3$**
**Mol. Wt. = 448.34 g.mol$^{-1}$**
Green solid

Compound III.12 was prepared using the general procedure C applied to III.8 (121 mg, 0.2 mmol).

III.12 was also obtained in a *one-pot* version:
2-chloro-6-iodo-4-nitrophenol (241 mg, 0.8 mmol), allylamine (60 µL, 1.0 eq.), isovaleraldehyde (86 µL, 1.0 eq.), and *p*-chlorobenzylisocyanide (120 µL, 1.0 eq.) were treated according to the general procedure A.
Then, the crude product was cold to room temperature, and $CF_3COOH$ (14 µL, 0.2 eq.) was added. III.12 was isolated afterwards by following the procedure D.

**Yield** 74% in both procedures

**$R_f$** 0.5 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**MP** 144°C

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.80 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H-c), 7.78 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H-e), 7.31 (br s, 1H, H-6), 7.29-7.26 (m, 2H, H-b'), 7.16 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-c'), 6.45 (t, 1H, *J* = 5.9 Hz, H-N), 5.08 (dd, 1H, *J* = 9.6, 5.8 Hz, H-2), 4.51 (dd, 1H, *J* = 15.1, 5.9 Hz, H-9), 4.39 (dd, 1H, *J* = 15.1, 5.9 Hz, H-9), 2.33 (d, 3H, *J* = 1.0 Hz, H-8), 2.03-1.89 (m, 2H, H-3), 1.02-0.97 (m, 1H, H-4), 0.83 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, H-5), 0.77 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, H-5).

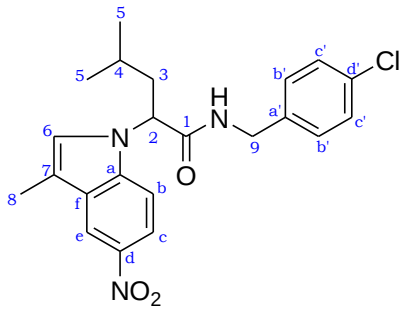
**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 170.3 (C-1), 136.6 (C-d), 136.5 (C-a), 134.9 (C-a'), 133.8 (C-d'), 129.3 (C-c'), 129.2 (C-b'), 128.4 (C-f), 126.9 (C-6), 125.4 (C-c), 124.4 (C-e), 120.6 (C-7), 114.3 (C-b), 59.0 (C-2), 43.5 (C-9), 42.2 (C-3), 24.9 (C-4), 23.3, 21.9 (C-5), 9.9 (C-8).

**HRMS** calculated 447.1117, found 447.1114

**I.R.** (thin film) 2955, 2927, 1658, 1519, 1492, 1445, 1361, 1330, 1263, 1224, 1183, 1091, 1014 cm$^{-1}$

*III.13*

**4-Methyl-2-(3-methyl-5-nitro-indol-1-yl)-pentanoic acid 4-chloro-benzylamide**



**$C_{22}H_{24}ClN_3O_3$**
**Mol. Wt. = 413.90 g.mol$^{-1}$**
Orange oil

III.13 was obtained in a *one-pot* version:
2-iodo-4-nitrophenol (212 mg, 0.8 mmol), allylamine (60 µL, 1.0 eq.), isovaleraldehyde (86 µL, 1.0 eq.), and *p*-chlorobenzylisocyanide (120 µL, 1.0 eq.) were treated according to the general procedure III.A.
Then, the crude product was cold to room temperature, and $CF_3COOH$ (14 µL, 0.2 eq.) was added. III.13 was isolated afterwards by following the procedure III.C.

**Yield** 70% (232 mg)

**$R_f$** 0.1 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8.55 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, H-e), 8.13 (dd, 1H, *J* = 9.1, 2.3 Hz, H-c), 7.32 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz, H-b), 7.24 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-c'), 7.15 (s, 1H, H-6), 7.03 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-b'), 5.79 (br s, 1H, H-N), 4.99 (dd, 1H, *J* = 10.9, 4.7 Hz, H-2), 4.36 (dd, 1H, *J* = 14.9, 5.8 Hz, H-9), 4.32 (d, 1H, *J* = 14.9, 5.8 Hz, H-9), 2.40 (d, 3H, *J* = 1.0 Hz, H-8), 2.27-2.10 (m, 2H, H-3), 1.38-1.30 (m, 1H, H-4), 0.93 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H-5), 0.92 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H-5).

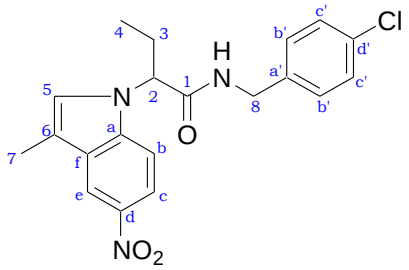
**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 170.7 (C-1), 141.9 (C-d), 139.8 (C-a), 136.5 (C-a'), 133.8 (C-d'), 129.8, 129.5, 129.3, 129.2 (C-c', C-b'), 128.8 (C-f), 126.1 (C-6), 118.3 (C-c), 117.2 (C-e), 115.9 (C-7), 109.5 (C-b), 58.8 (C-2), 43.3 (C-9), 40.5 (C-3), 25.1 (C-4), 23.4, 21.8 (C-5), 10.1 (C-8).

**HRMS** calculated 413.1506, found 413.1501

**I.R.** (thin film) 2955, 2927, 1653, 1615, 1513, 1492, 1471, 1331, 1276, 1264, 1115, 1091, 1015 cm$^{-1}$

*III.14*

**_N_-(4-Chloro-benzyl)-2-(3-methyl-5-nitro-indol-1-yl)-butyramide**




**$C_{20}H_{20}ClN_3O_3$**
**Mol. Wt. = 385.84 g.mol$^{-1}$**
Brown solid

III.14 was obtained in a *one-pot* version:
2-iodo-4-nitrophenol (212 mg, 0.8 mmol), allylamine (60 µL, 1.0 eq.), propionaldehyde (58 µL, 1.0 eq.), and *p*-chlorobenzylisocyanide (120 µL, 1.0 eq.) were treated according to the general procedure A.
Then, the crude product was cold to room temperature, and $CF_3COOH$ (14 µL, 0.2 eq.) was added. III.14 was isolated afterwards by following the procedure III.D.

**Yield** 51% (157 mg)

**$R_f$** 0.1 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**MP** 138°C

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8.49 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz, H-e), 8.06 (dd, 1H, *J* = 8.9, 1.7 Hz, H-c), 7.30 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, H-b), 7.23 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H-c'), 7.18 (s, 1H, H-5), 7.05 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H-b'), 6.09 (br s, 1H, H-N), 4.80 (dd, 1H, *J* = 10.3, 5.1 Hz, H-2), 4.38-4.34 (m, 2H, H-8), 2.54-2.42 (m, 1H, H-3), 2.38 (s, 3H, H-7), 2.19-2.08 (m, 1H, H-3), 0.87 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, H-4).

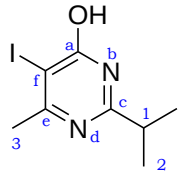
**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 170.2 (C-1), 142.1 (C-a), 140.0 (C-d), 136.4 (C-a'), 133.9 (C-d'), 129.4, 129.3, 129.1 (C-c', C-b'), 128.9 (C-f), 126.1 (C-5), 118.3 (C-c), 117.2 (C-e), 115.9 (C-6), 109.6 (C-b), 62.4 (C-2), 43.3 (C-8), 25.3 (C-3), 11.3 (C-4), 10.1 (C-7).

**HRMS** calculated 385.1193, found 385.1207

**I.R.** (thin film) 2971, 2932, 1653, 1514, 1492, 1460, 1332, 1225, 1111, 1092, 1015 cm$^{-1}$

*III.15*

**5-Iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol**




**$C_8H_{11}IN_2O$**
**Mol. Wt. = 278.09 g.mol$^{-1}$**
White solid

In 22 mL of THF (0.3 M) under argon atmosphere were dissolved 1.0 g (6.57 mmol) of 2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol, 1.91 g of potassium carbonate (2.1 eq.) and 3.33 mg of diiodine (2.0 eq.). The reaction mixture was stirred for 12 hours at 65°C. After having removed most of the THF under reduced pressure, 10 mL of water were added as well as small amounts of a solution of HCl (1.0 M), until a pH of 7 was reached. The resulting mixture was extracted with DCM. The organic layer was washed three times with sodium sulfite, and concentrated under vacuum. The crude solid did not need any purification.

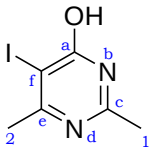
**Yield** 88% (1.6 g)

**$R_f$** 0.2 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 2.93 (sept., 1H, *J* = 7.1 Hz, H-1), 2.61 (s, 3H, H-3), 1.36 (d, 6H, *J* = 7.1 Hz, H-2).

*III.16*

**5-Iodo-2,6-dimethylpyrimidin-4-ol**




**$C_6H_7IN_2O_2$**
**Mol. Wt. = 250.04 g.mol$^{-1}$**

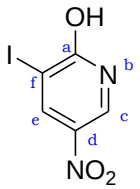
In 15 mL of THF (0.3 M) under argon atmosphere were dissolved 500 mg (4.03 mmol) of 2,6-dimethylpyrimidin-4-ol, 1.18 g of potassium carbonate (2.1 eq.) and 2.05 mg of diiodine (2.0 eq.). The reaction mixture was stirred for 12 hours at 65°C. After having removed most of the THF under reduced pressure, 10 mL of water were added as well as small amounts of a solution of HCl (1.0 M), until a pH of 7 was reached. The resulting mixture was extracted with DCM. The organic layer was washed three times with sodium sulfite, and concentrated under vacuum. The crude solid did not need any purification.

**$R_f$** 0.2 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 2.61 (s, 3H, H-2), 2.48 (s, 3H, H-1).

*III.17*

**3-Iodo-5-nitropyridin-2-ol**




**$C_{20}H_3IN_2O_3$**
**Mol. Wt. = 265.99 g.mol$^{-1}$**
Orange solid

In 7 mL of DMF (0.5 M) were dissolved 500 mg (3.57 mmol) of 5-nitropyridin-2-ol, 493 mg of potassium carbonate (1.0 eq.) and, after a few minutes, 906 mg of diiodine (1.0 eq.). The reaction mixture was stirred for 12 hours at reflux. After having removed most of the DMF under reduced pressure, 20 mL of water were added, and small amounts of citric acid were introduced in the solution until a pH of 5 was reached. The reaction mixture was cooled down to 5°C for a couple of hours, which allowed the apparition of a precipitate that was removed by filtration, and dried on a filter paper. The crude product did not need any purification.

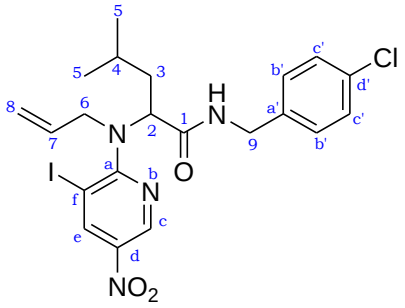
**Yield** 78% (744 mg)

**$R_f$** 0.1 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) : δ (ppm) 8.73 (d, 1H, *J* = 2.9 Hz, H-e), 8.68 (d, 1H, *J* = 2.9 Hz, H-c).

*III.18*

**2-[Allyl-(3-iodo-5-nitro-pyridin-2-yl)-amino]-4-methyl-pentanoic acid 4-chloro-benzylamide**



**$C_{21}H_{24}ClIN_4O_3$**
**Mol. Wt. = 542.80 g.mol$^{-1}$**
Brown oil

To a solution of 3-iodo-5-nitro-pyridin-2-ol (213 mg, 0.8 mmol) in toluene (1 mL) under argon atmosphere were added allylamine (60 µL, 1.0 eq.), isovaleraldehyde (86 µL, 1.0 eq.), and *p*-methoxybenzylisocyanide (120 µL, 1.0 eq.). The reaction mixture was stirred for 3 hrs at 110°C. The solvent was removed afterwards under reduced pressure to afford the Ugi-Smiles product after purification by flash column chromatography on silica gel.

**Yield** 54% (235 mg)

**$R_f$** 0.4 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 9.00 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, H-c), 8.82 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, H-e), 7.59 (t, 1H, *J* = 5.7 Hz, H-N), 7.31-7.28 (m, 2H, H-c'), 7.24-7.22 (m, 2H, H-b'), 5.58 (ddt, 1H, *J* = 17.1, 10.5, 5.8 Hz, H-7), 5.10 (d, 1H, *J* = 17.1 Hz, H-8-*trans*), 5.04 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz, H-8-*cis*), 4.77 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, H-2), 4.63 (ddd, 1H, *J* = 16.3, 5.8, 1.0 Hz, H-6), 4.47 (dd, 1H, *J* = 14.9, 5.7 Hz, H-9), 4.42 (dd, 1H, *J* = 14.9, 5.7 Hz, H-9), 3.90 (ddd, 1H, *J* = 16.3, 5.8, 1.5 Hz, H-6), 1.91-1.82 (m, 2H, H-3), 1.54 (sept., 1H, *J* = 6.8 Hz, H-4), 0.91 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H-5), 0.72 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H-5).

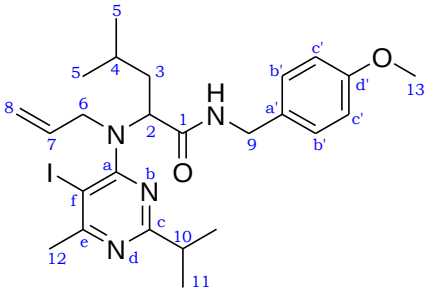
**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 171.7 (C-1), 163.8 (C-a), 145.8 (C-e), 143.0 (C-c), 138.7 (C-d), 137.1 (C-a'), 133.8 (C-7), 133.5 (C-d'), 129.7 (C-b'), 129.2 (C-c'), 119.0 (C-8), 80.2 (C-f), 62.8 (C-2), 50.2 (C-6), 43.4 (C-9), 38.4 (C-3), 25.2 (C-4), 23.6, 21.9 (C-5).

**HRMS** calculated 542.0582, found 542.0576

**I.R.** (thin film) 2955, 2928, 2868, 1661, 1567, 1492, 1324, 1276, 1128, 1091 cm$^{-1}$

*III.19*

**2-[Allyl-(5-iodo-2-isopropyl-6-methyl-pyrimidin-4-yl)-amino]-4-methyl-pentanoic acid 4-methoxy-benzylamide**



**$C_{25}H_{35}IN_4O_2$**
**Mol. Wt. = 550.48 g.mol$^{-1}$**
Yellow oil

Compound III.19 was prepared using the general procedure III.B applied to 5-iodo-2-isopropyl-6-methyl-pyrimidin-4-ol (222 mg, 0.8 mmol), allylamine (60 µL, 1.0 eq.), isovaleraldehyde (86 µL, 1.0 eq.), and *p*-methoxybenzylisocyanide (120 µL, 1.0 eq.).

**Yield** 70% (617 mg)

**$R_f$** 0.4 ($Et_2O$/PE: 50 :50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8.27 (br s, 1H, N-H), 7.19 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-b'), 6.83 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-c'), 5.66 (ddt, 1H, *J* = 16.9, 10.3, 6.3 Hz, H-7), 5.12 (d, 1H, *J* = 16.9 Hz, H-8-*trans*), 5.03 (d, 1H, *J* = 10.3, H-8-*cis*), 4.57 (dd, 1H, *J* = 10.1, 5.3 Hz, H-2), 4.48 (dd, 1H, *J* = 16.0, 6.3 Hz, H-6), 4.42 (dd, 1H, *J* = 14.4, 5.7 Hz, H-9), 4.33 (dd, 1H, *J* = 14.4, 5.7 Hz, H-9), 3.79 (s, 3H, H-13), 3.73 (dd, 1H, *J* = 16.0, 6.3 Hz, H-6), 2.88 (sept., 1H, *J* = 6.8 Hz, H-10), 2.66 (s, 3H, H-12), 1.92 (ddd, 1H, *J* = 14.5, 10.1, 4.7 Hz, H-3), 1.77 (ddd, 1H, *J* = 14.5, 9.4, 5.3 Hz, H-3), 1.61-1.48 (m, 1H, H-4), 1.15 (d, 6H, *J* = 6.8, H-11), 0.86 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H-5), 0.71 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H-5).

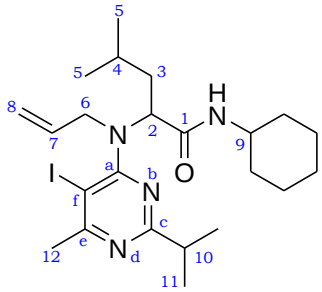
**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 172.8 (C-1), 172.7 (C-c), 171.5 (C-e), 166.3 (C-a), 159.3 (C-d'), 134.1 (C-7), 130.8 (C-a'), 129.9 (C-b'), 118.8 (C-8), 114.3 (C-c'), 83.9 (C-f), 62.5 (C-2), 55.7 (C-13), 51.1 (C-6), 43.5 (C-9), 38.2 (C-3), 36.9 (C-10), 30.9 (C-12), 25.1 (C-4), 23.7 (C-5), 22.0, 21.8 (C-11), 21.7 (C-5).

**HRMS** calculated 550.1805, found 550.1805

**I.R.** (thin film) 2955, 2929, 1662, 1533, 1511, 1465, 1247, 1174, 1033 cm$^{-1}$

*III.20*

**2-[Allyl-(5-iodo-2-isopropyl-6-methyl-pyrimidin-4-yl)-amino]-4-methyl-pentanoic acid cyclohexylamide**



**$C_{23}H_{37}IN_4O$**
**Mol. Wt. = 512.47 g.mol$^{-1}$**
Yellow oil

Compound III.20 was prepared using the general procedure III.B applied to 5-iodo-2-isopropyl-6-methyl-pyrimidin-4-ol (222 mg, 0.8 mmol), allylamine (60 µL, 1.0 eq.), isovaleraldehyde (86 µL, 1.0 eq.), and cyclohexylisocyanide (100 µL, 1.0 eq.).

**Yield** 47% (193 mg)

**$R_f$** 0.7 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.51 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, N-H), 5.74 (ddt, 1H, *J* = 17.1, 10.5, 5.9 Hz, H-7), 5.15 (d, 1H, *J* = 17.1 Hz, H-8-*trans*), 5.07 (d, 1H, *J* = 10.5, H-8-*cis*), 4.60-4.54 (m, 1H, H-2), 4.54 (dd, 1H, *J* = 15.6, 5.9 Hz, H-6), 3.85-3.74 (m, 1H, H-9), 3.64 (dd, 1H, *J* = 15.6, 5.9 Hz, H-6), 3.01 (sept., 1H, *J* = 6.8 Hz, H-10), 2.67 (s, 3H, H-12), 2.00-1.84 (m, 2H, H-Cy), 1.84-1.76 (m, 2H, H-3), 1.76-1.58 (m, 3H, H-Cy), 1.55-1.44 (m, 1H, H-4), 1.44-1.32 (m, 2H, H-Cy), 1.30 (3H, *J* = 6.8, H-11), 1.27 (d, 3H, *J* = 6.8, H-14), 1.22-1.06 (m, 3H, H-Cy), 0.83 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, H-5), 0.63 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, H-5).

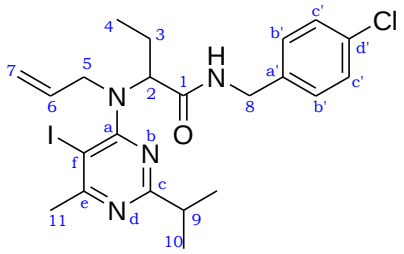
**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 172.8 (C-c), 171.4 (C-1), 171.3 (C-e), 166.5 (C-a), 134.4 (C-7), 118.2 (C-8), 83.8 (C-f), 62.8 (C-2), 49.9 (C-6), 48.6 (C-9), 38.2 (C-3), 37.0 (C-10), 33.7, 33.6 (C-Cy), 30.9 (C-12), 26.0, 25.4, 25.3 (C-Cy), 25.1 (C-4), 23.7 (C-5), 22.3, 21.9 (C-11), 21.6 (C-5).

**HRMS** calculated 512.2012, found 512.2009

**I.R.** (thin film) 2954, 2928, 2853, 2359, 2337, 1670, 1534, 1508, 1458, 1386, 1327, 1276, 1261, 1154, 1091 cm$^{-1}$

*III.21*

**2-(Allyl(5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)amino)-*N*-(4-chlorobenzyl)butanamide**



**$C_{22}H_{28}ClIN_4O$**
**Mol. Wt. = 526.84 g.mol$^{-1}$**
Orange oil

Compound III.21 was prepared using the general procedure III.B applied to 5-iodo-2-isopropyl-6-methyl-pyrimidin-4-ol (222 mg, 0.8 mmol), allylamine (60 µL, 1.0 eq.), propionaldehyde (58 µL, 1.0 eq.), and *p*-chlorobenzylisocyanide (120 µL, 1.0 eq.).

**Yield** 63% (264 mg)

**$R_f$** 0.4 ($Et_2O$/PE: 50:50)

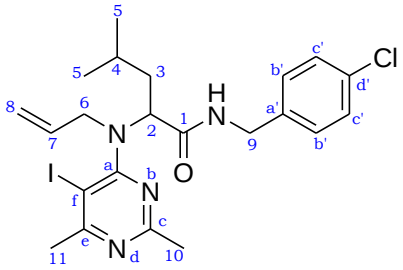
**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8.32 (br s, 1H, N-H), 7.26 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, H-c'), 7.19 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, H-b'), 5.64 (ddt, 1H, *J* = 17.0, 10.5, 5.8 Hz, H-6), 5.11 (d, 1H, *J* = 17.0 Hz, H-7-*trans*), 5.02 (d, 1H, *J* = 10.5, H-7-*cis*), 4.50-4.45 (m, 1H, H-2), 4.23-4.36 (m, 3H, H-5, H-8), 3.75 (dd, 1H, *J* = 15.8, 5.8 Hz, H-5), 2.90 (sept., 1H, *J* = 6.8 Hz, H-9), 2.65 (s, 3H, H-11), 2.14-2.03 (m, 1H, H-3), 1.94-1.83 (m, 1H, H-3), 1.16 (d, 6H, *J* = 6.8 Hz, H-10), 0.87 (t, 6H, *J* = 7.2 Hz, H-4).

**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 176.9 (C-c), 172.7 (C-1), 171.6 (C-e), 166.6 (C-a), 137.3 (C-a'), 134.1 (C-6), 133.6 (C-d'), 129.8 (C-c'), 129.1 (C-b'), 118.7 (C-7), 84.3 (C-f), 66.3 (C-2), 54.9 (C-5), 44.3 (C-8), 36.9 (C-9), 30.9 (C-11), 22.9 (C-3), 21.9 (C-10), 11.7 (C-4).

**I.R.** (thin film) 2964, 2928, 1662, 1532, 1507, 1457, 1428, 1410, 1386, 1329, 1282, 1159, 1091 cm$^{-1}$

*III.22*

**2-[Allyl-(5-iodo-2,6-dimethyl-pyrimidin-4-yl)-amino]-4-methyl-pentanoic acid 4-chloro-benzylamide**



**$C_{22}H_{28}ClIN_4O$**
**Mol. Wt. = 526.84 g.mol$^{-1}$**
Yellow oil

Compound III.22 was prepared using the general procedure III.B applied to 5-iodo-2,6-dimethyl-pyrimidin-4-ol (200 mg, 0.8 mmol), allylamine (60 µL, 1.0 eq.), isovaleraldehyde (86 µL, 1.0 eq.), and *p*-chlorobenzylisocyanide (120 µL, 1.0 eq.).

**Yield** 85% (358 mg)

**$R_f$** 0.3 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8.47 (br s, 1H, N-H), 7.29 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-c'), 7.22 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-b'), 5.60 (ddt, 1H, *J* = 17.0, 10.3, 6.1 Hz, H-7), 5.11 (d, 1H, *J* = 17.0 Hz, H-8-*trans*), 5.02 (d, 1H, *J* = 10.3, H-8-*cis*), 4.57 (dd, 1H, *J* = 9.8, 5.5 Hz, H-2), 4.49 (dd, 1H, *J* = 15.9, 6.1 Hz, H-6), 4.43 (dd, 1H, *J* = 14.4, 5.0 Hz, H-9), 4.38 (dd, 1H, *J* = 14.4, 5.0 Hz, H-9), 3.77 (dd, 1H, *J* = 15.9, 6.1 Hz, H-6), 2.65 (s, 3H, H-11), 2.34 (s, 3H, H-10), 1.90 (ddd, 1H, *J* = 14.5, 9.8, 4.8 Hz, H-3), 1.73 (ddd, 1H, *J* = 14.5, 9.1, 5.5 Hz, H-3), 1.65-1.54 (m, 1H, H-4), 0.89 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H-5), 0.75 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H-5).

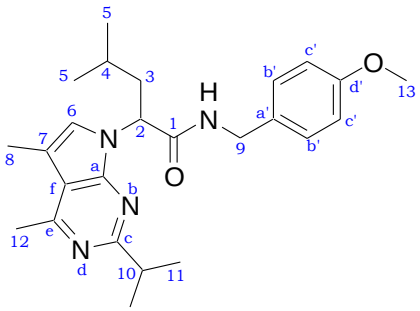
**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 172.9 (C-1), 171.6 (C-e), 166.3 (C-a), 165.1 (C-c), 137.2 (C-a'), 133.9 (C-7), 133.7 (C-d'), 129.8 (C-b'), 129.2 (C-c'), 118.9 (C-8), 83.6 (C-f), 62.1 (C-2), 50.8 (C-6), 43.4 (C-9), 38.1 (C-3), 30.8 (C-11), 25.1 (C-4), 25.1 (C-10), 23.7 (C-5), 21.9 (C-5).

**HRMS** calculated 526.0997, found 526.1001

**I.R.** (thin film) 2954, 2927, 2867, 1663, 1532, 1492, 1465, 1429, 1388, 1325, 1091 cm$^{-1}$

*III.23*

**2-(2-Isopropyl-4,5-dimethyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-4-methyl-pentanoic acid 4-methoxy-benzylamide**



**$C_{25}H_{34}N_4O_2$**
**Mol. Wt. = 422.56 g.mol$^{-1}$**
Orange solid

Compound III.23 was prepared using the general procedure III.E applied to III.19 (300 mg, 0.54 mmol).

**Yield** 80% (182 mg)

**$R_f$** 0.5 ($Et_2O$/PE: 80:20)

**MP** 101°C

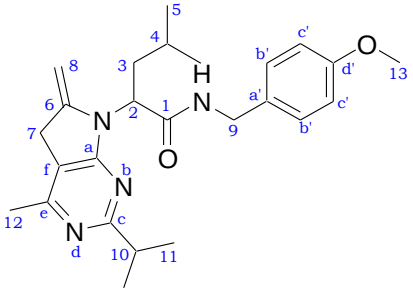
**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.04 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-b'), 7.00 (br s, 1H, H-N), 6.94 (s, 1H, H-6), 6.79 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-c'), 5.31 (dd, 1H, *J* = 10.4, 5.6 Hz, H-2), 4.31 (d, 2H, *J* = 5.3 Hz, H-9), 3.79 (s, 3H, H-13), 3.16 (sept., 1H, *J* = 6.9 Hz, H-10), 2.79 (s, 3H, H-12), 2.43 (s, 3H, H-8), 2.29-2.21 (m, 1H, H-3), 2.07 (ddd, 1H, *J* = 14.5, 8.8, 5.6 Hz, H-3), 1.27-1.22 (m, 1H, H-4), 1.25 (d, 6H, *J* = 6.9 Hz, H-11), 0.92 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H-5), 0.90 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H-5).

**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 171.0 (C-1), 168.4 (C-c), 160.2 (C-e), 159.3 (C-d'), 151.9 (C-a), 130.2 (C-a'), 129.3 (C-b'), 123.4 (C-6), 116.0 (C-f), 114.4 (C-c'), 111.5 (C-7), 57.2 (C-2), 55.6 (C-13), 43.5 (C-9), 39.6 (C-3), 37.5 (C-10), 25.0 (C-4), 23.5 (C-5), 22.7 (C-12), 22.5, 22.5 (C-11), 21.9 (C-5), 13.1 (C-8).

**HRMS** calculated 422.2682, found 422.2688

**I.R.** (thin film) 2956, 2928, 1660, 1585, 1564, 1546, 1512, 1453, 1422, 1247, 1224, 1191, 1175, 1090, 1034 cm$^{-1}$

**2-(2-Isopropyl-4-methyl-6-methylene-5,6-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-4-methyl-pentanoic acid 4-methoxy-benzylamide**



**$C_{25}H_{34}N_4O_2$**
**Mol. Wt. = 422.56 g.mol$^{-1}$**
Yellow oil

**$R_f$** 0.4 ($Et_2O$/PE: 80:20)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.06 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H-b'), 6.79 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H-c'), 6.77 (br s, 1H, H-N), 5.36 (br s, 1H, H-8), 5.22 (br s, 1H, H-8), 4.77 (dd, 1H, *J* = 9.7, 6.2 Hz, H-2), 4.32 (d, 1H, *J* = 6.1 Hz, H-9), 4.31 (d, 1H, *J* = 6.1 Hz, H-9), 4.27 (br s, 2H, H-7), 3.79 (s, 3H, H-13), 2.93-2.86 (m, 1H, H-10), 2.45 (s, 3H, H-12), 1.94-1.77 (m, 2H, H-3), 1.59-1.49 (m, 1H, H-4), 1.17 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H-11), 1.13 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H-11), 0.98 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, H-5), 0.94 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, H-5).

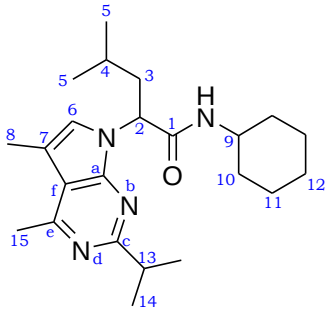
**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 174.9 (C-c), 170.7 (C-1), 168.2 (C-a), 159.3 (C-d'), 139.3 (C-f), 130.5 (C-a'), 129.3 (C-b'), 114.4 (C-c'), 113.8 (C-e, C-6), 107.4 (C-8), 55.7 (C-13), 54.6 (C-2), 52.3 (C-7), 43.3 (C-9), 37.7 (C-10), 36.8 (C-3), 25.1 (C-4), 23.6 (C-5), 22.8 (C-12), 22.3 (C-5), 22.1, 21.9 (C-11).

**HRMS** calculated 512.2012, found 522.2673

**I.R.** (thin film) 2958, 2928, 1659, 1586, 1566, 1512, 1465, 1424, 1248, 1175, 1089, 1034 cm$^{-1}$

*III.24*

**_N_-cyclohexyl-2-(2-isopropyl-4,5-dimethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-4-methylpentanamide**



**$C_{23}H_{36}N_4O$**
**M = 384.56 g.mol$^{-1}$**

Compound III.24 was prepared using the general procedure III.E applied to III.20 (140 mg, 0.27 mmol).

**Yield** 69% (72 mg)

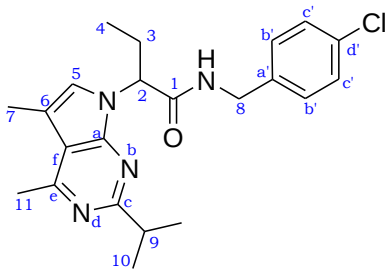
**$R_f$** 0.3 ($Et_2O$/PE: 80:20)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 6.94 (s, 1H, H-6), 6.43 (br s, 1H, H-N), 5.24 (dd, 1H, *J* = 10.1, 5.6 Hz, H-2), 3.75-3.63 (m, 1H, H-9), 3.32-3.21 (m, 1H, H-13), 2.81 (s, 3H, H-15), 2.44 (s, 3H, H-8), 2.24-2.15 (m, 1H, H-3), 2.10-2.01 (m, 1H, H-3), 1.88-1.52 (m, 4H, H-Cy), 1.39 (d, 6H, *J* = 6.6 Hz, H-14), 1.36-0.95 (m, 7H, H-4,H-Cy), 1.21-1.10 (m, 1H, H-4), 0.92 (d, 6H, *J* = 6.6 Hz, H-5), 0.91 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz, H-5).

**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 168.1 (C-1), 163.9 (C-c), 155.4 (C-e), 151.2 (C-a), 128.1 (C-6), 115.6 (C-f), 114.2 (C-7), 56.4 (C-2), 49.4 (C-9), 41.1 (C-3), 33.9 (C-13), 33.3, 33.2, (C-10) 30.1 (C-12), 25.7 (C-4), 25.2, 25.1 (C-11), 25.1, 23.3 (C-5), 21.9, 21.7 (C-14), 17.6 (C-15), 12.6 (C-8).

*III.25*

**_N_-(4-chlorobenzyl)-2-(2-isopropyl-4,5-dimethyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)butanamide**



**$C_{22}H_{27}ClN_4O$**
**Mol. Wt. = 398.93 g.mol$^{-1}$**
Orange oil

Compound III.25 was prepared using the general procedure III.E applied to III.21 (190 mg, 0.36 mmol).

**Yield** 89% (128 mg)

**$R_f$** 0.5 ($Et_2O$/PE: 80:20)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.50 (br s, 1H, H-N), 7.21 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-c'), 7.02 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-b'), 6.93 (s, 1H, H-5), 5.04 (dd, 1H, *J* = 9.2, 6.7 Hz, H-2), 4.37 (dd, 1H, *J* = 14.9, 6.0 Hz, H-8), 4.32 (dd, 1H, *J* = 14.9, 5.6 Hz, H-8), 3.15 (sept., 1H, *J* = 6.8 Hz, H-9), 2.81 (s, 3H, H-11), 2.44 (s, 3H, H-7), 2.44-2.36 (m, 1H, H-3), 2.29-2.17 (m, 1H, H-3), 1.26 (d, 3H, *J* = 7.3 Hz, H-10), 1.24 (d, 3H, *J* = 7.3 Hz, H-10), 0.90 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H-4).

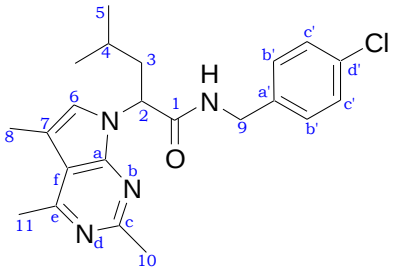
**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 170.8 (C-1), 168.3 (C-c), 160.5 (C-e), 151.7 (C-a), 136.8 (C-a'), 133.6 (C-d'), 129.2 (C-b'), 129.1 (C-c'), 123.7 (C-5), 116.3 (C-f), 111.3 (C-6), 61.2 (C-2), 43.2 (C-8), 37.5 (C-9), 24.0 (C-3), 22.8 (C-11), 22.6, 22.4 (C-10), 13.0 (C-7), 11.1 (C-4).

**HRMS** calculated 398.1873, found 398.1884

**I.R.** (thin film) 2965, 2929, 1661, 1584, 1564, 1546, 1492, 1452, 1422, 1223, 1191, 1090, 1015 cm$^{-1}$

*III.26*

**4-Methyl-2-(2,4,5-trimethyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-pentanoic acid 4-chloro-benzylamide**




**$C_{22}H_{27}ClN_4O$**
**Mol. Wt. = 398.93 g.mol$^{-1}$**
Orange oil

Compound III.26 was prepared using the general procedure III.E applied to III.22 (45 mg, 0.085 mmol).

**Yield** 83% (28 mg)

**$R_f$** 0.1 ($Et_2O$/PE: 80 :20)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.24 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-c'), 7.05 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-b'), 6.97 (s, 1H, H-6), 6.95 (br s, 1H, H-N), 5.33 (dd, 1H, *J* = 9.9, 6.1 Hz, H-2), 4.34 (d, 2H, *J* = 5.8 Hz, H-9), 3.62-3.50 (m, 1H, H-10), 2.79 (s, 3H, H-11), 2.65 (s, 3H, H-10), 2.44 (d, 3H, *J* = 0.8 Hz, H-8), 2.18-2.05 (m, 2H, H-3), 1.37-1.28 (m, 1H, H-4), 0.92 (d, 6H, *J* = 6.6 Hz, H-5).

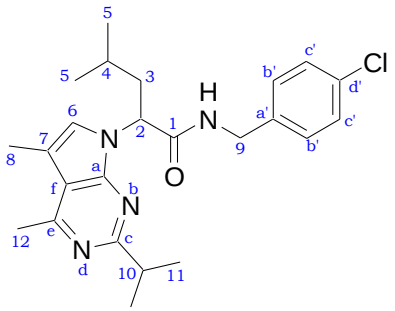
**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 170.9 (C-1), 160.5 (C-c), 160.2 (C-e), 151.9 (C-a), 136.7 (C-a'), 133.7 (C-d'), 129.2 (C-b'), 129.2 (C-c'), 123.1 (C-6), 115.7 (C-f), 111.7 (C-7), 56.5 (C-2), 43.3 (C-9), 39.7 (C-3), 26.1 (C-10), 25.1 (C-4), 23.4 (C-5), 22.5 (C-11), 22.1 (C-5), 13.0 (C-8).

**HRMS** calculated 398.1873, found 398.1881

**I.R.** (thin film) 2960, 2926, 1683, 1669, 1662, 1653, 1585, 1575, 1558, 1541, 1507, 1490, 1481, 1456, 1420, 1275, 1260, 1090, 1015 cm$^{-1}$

*III.27*

**2-(2-Isopropyl-4,5-dimethyl-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-4-methyl-pentanoic acid 4-chloro-benzylamide**



**$C_{24}H_{31}ClN_4O$**
**Mol. Wt. = 426.98 g.mol$^{-1}$**
Brown oil

III.27 was obtained in a *one-pot* version:
5-iodo-2-isopropyl-6-methyl-pyrimidin-4-ol (222 mg, 0.8 mmol), allylamine (60 µL, 1.0 eq.), isovaleraldehyde (86 µL, 1.0 eq.), and *p*-chlorobenzylisocyanide (120 µL, 1.0 eq.) were treated according to the general procedure III.B.
Then, the crude product was cold to room temperature, and $CF_3COOH$ (14 µL, 0.2 eq.) was added. III.27 was isolated afterwards by following the procedure III.E.

**Yield** 75% (256 mg)

**$R_f$** 0.5 ($Et_2O$/PE: 80:20)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.46 (br s, 1H, H-N), 7.25 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-c'), 7.25 (s, 1H, H-6), 7.16 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-b'), 5.57 (dd, 1H, *J* = 10.9, 5.1 Hz, H-2), 4.42 (dd, 1H, *J* = 14.8, 5.8 Hz, H-9), 4.33 (dd, 1H, *J* = 14.8, 5.4 Hz, H-9), 3.62-3.50 (m, 1H, H-10), 3.00 (s, 3H, H-12), 2.48 (s, 3H, H-8), 2.20-2.09 (m, 1H, H-3), 2.04-1.94 (m, 1H, H-3), 1.35 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H-11), 1.34 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H-11), 1.21-1.10 (m, 1H, H-4), 0.91 (d, 6H, *J* = 6.6 Hz, H-5).

**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 169.6 (C-1), 163.9 (C-c), 155.4 (C-e), 151.4 (C-a), 136.6 (C-a'), 133.8 (C-d'), 129.5 (C-b'), 129.2 (C-c'), 128.2 (C-6), 115.6 (C-f), 114.0 (C-7), 56.1 (C-2), 43.5 (C-9), 41.2 (C-3), 34.1 (C-10), 25.0 (C-4), 23.4 (C-5), 21.8, 21.7 (C-11), 21.6 (C-5), 17.8 (C-12), 12.1 (C-8).

**HRMS** calculated 426.2186, found 426.2195

**I.R.** (thin film) 2961, 2930, 1665, 1611, 1489, 1470, 1198, 1131, 1090, 1015 cm$^{-1}$

## General procedures used in chapter IV

● General procedure IV.A: conversion of a chlorohydrazone to a 5-alkyl-3aryl-1-phenyl-1H-1,2,4-triazole via an amidrazone

A solution of NCS (400 mg, 3.0 mmol, 1.5 eq.) and dimethysulfide (440 µL, 6.0 mmol, 3.0 eq.) in DCM (5 mL, 0.4 M) under argon atmosphere was cooled down to 0°C, and stirred for 15 minutes. The hydrazone was added (2.0 mmol), and the resulting mixture was stirred for 1 hr at -40°C, and 2 more hrs at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude chlorohydrazone. Then were added under argon atmosphere DMF (2 mL), the amine (3.0 eq.) and TEA (560 µL, 2.0 eq.). The flask was equipped with a drying tower filled with KOH, and the reaction mixture was stirred for 12 hrs at 80°C. The mixture was then extracted with ethoxyethane (20 mL), and after the organic phase was washed with water (10 * 1 mL), it was dried over $MgSO_4$. The solvent was removed afterwards under reduced pressure to afford 5-alkyl-3aryl-1-phenyl-1*H*-1,2,4-triazole after purification by flash column chromatography on silica gel.

● General procedure IV.B: preparation of amides

To a solution of acid chloride in DCM (1 M) was added the amine dropwise (1.2 eq.), and, afterwards, TEA (1.6 eq.). The resulting mixture was stirred at room temperature for a couple of hours. Once the reaction was completed, a few millimeters of water were added, and the aqueous phase was extracted twice with DCM. The organic phase was dried over $MgSO_4$, and the solvent was removed under reduced pressure to afford the expected amide in a quantitative yield.

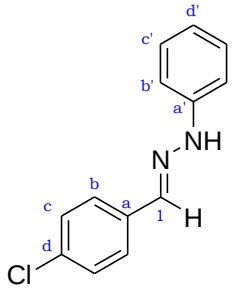
● General procedure IV.C: conversion of an imidoyl chloride to a 5-alkyl-3aryl-1-phenyl-1H-1,2,4-triazole via an amidrazone

A solution of amide (1.0 mmol) in DCM (1,5 mL) on activated molecular sieve and under argon atmosphere was cooled down to 0°C. Then, 2,6-lutidine was added (350 µL, 3.0 eq.), and, dropwise, oxalyl chloride (114 µL, 1.3 eq.). After the resulting mixture was stirred for 1 hr at room temperature, DMF (2 mL) and phenylhydrazine dried over KOH (130 µL, 1.3 eq.) were added. The flask was equipped with a drying tower filled with KOH, and the reaction mixture was stirred 12 hrs at 80°C. The mixture was then extracted with ethoxyethane (20 mL), and after the organic phase was washed with water (10 * 1 mL), it was dried over $MgSO_4$. The solvent was removed afterwards under reduced pressure to afford 5-alkyl-3aryl-1-phenyl-1*H*-1,2,4-triazole after purification by flash column chromatography on silica gel.

# Caracterization of the compounds of chapter IV

*IV.1*

**(*E*)-1-(4-chlorobenzylidene)-2-phenylhydrazine**




**$C_{13}H_{11}ClN_2$**
**Mol. Wt. = 230.69 g.mol$^{-1}$**
Yellow solid

In 50 mL of toluene were added 14.1 g (100 mmol) of *para*-benzaldehyde and 9.8 mL of phenylhydrazine (1.0 eq.). The reaction mixture was stirred for 24 hrs at room temperature. A precipitate was removed by filtration, dried under reduced pressure, and turned out to be the expected compound IV.1. The crude product did not need any purification.

**Yield** 94% (22.0 g)

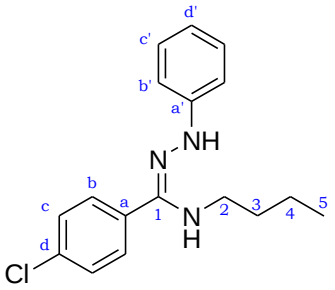
**$R_f$** 0.8 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.68 (s, 1H, NH), 7.66 (s, 1H, H-1), 7.61 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-b), 7.36 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-c), 7.31 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz, H-b'), 7.16-7.11 (m, 2H, H-c'), 6.91 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H-d').

**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 144.8 (C-a'), 136.2 (C-1), 134.4 (C-d), 134.2 (C-a), 129.7 (C-c), 129.2 (C-b), 127.7 (C-c'), 120.8 (C-d'), 113.2 (C-b').

*IV.2*

**(*Z*)-*N*-butyl-4-chloro-*N'*-phenylbenzohydrazonamide**




**$C_{17}H_{20}ClN_3$**
**Mol. Wt. = 301.81 g.mol$^{-1}$**
Yellow oil

A solution of NCS (400 mg, 1.5 eq.) and dimethysulfide (440 µL, 3.0 eq.) in DCM (5 mL, 0.4 M) under argon atmosphere was cooled down to 0°C, and stirred for 15 minutes. Hydrazone IV.1 was added (2.0 mmol), and the resulting mixture was stirred for 1 hr at -40°C, and 2 more hrs at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure to afford the crude chlorohydrazone. Then were added under argon atmosphere acetonitrile (2 mL), butan-1-amine (593 µL, 3.0 eq.) and TEA (307 µL, 1.1 eq.). The reaction mixture was stirred during 12 hrs at room temperature. The solvent was removed afterwards under reduced pressure to afford compound IV.2 after purification by flash column chromatography on silica gel.

**Yield** 47% (285 mg)

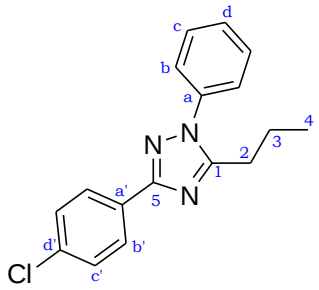
**$R_f$** 0.3 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.56 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-b), 7.42 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-c), 7.27 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz, H-b'), 7.03-6.99 (m, 2H, H-c'), 6.89 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, H-d'), 6.24 (s, 1H, NH), 5.93 (s, 1H, NH), 3.10 (q, 2H, *J* = 6.6 Hz, H-2), 1.48 (quint., 2H, *J* = 7.3 Hz, H-3), 1.32 (sext., 2H, *J* = 7.3 Hz, H-4), 0.89 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H-5).

**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 157.3 (C-1), 148.2 (C-a'), 135.7 (C-d), 132.9 (C-a), 130.0 (C-b), 129.4 (C-b'), 129.0 (C-c), 120.5 (C-d'), 114.8 (C-c'), 44.6 (C-2), 33.9 (C-3), 20.2 (C-4), 14.2 (C-5).

*IV.3*

**3-(4-chlorophenyl)-1-phenyl-5-propyl-1*H*-1,2,4-triazole**




**$C_{17}H_{16}ClN_3$**
**Mol. Wt. = 297.78 g.mol$^{-1}$**
Yellow solid

Compound IV.3 was first prepared using the general procedure IV.A applied to hydrazone IV.1 (462 mg , 2.0 mmol) and butan-1-amine (593 µL, 3.0 eq.).
It was also obtained using the general procedure IV.C, applied to *N*-butyl-4-chlorobenzamide IV.6 (212 mg, 1.0 mmol.)

**Yield** 73% (437 mg) using procedure IV.A
60% (180 mg) using procedure IV.C

**$R_f$** 0.3 ($Et_2O$/PE: 20:80)

**MP** 105°C

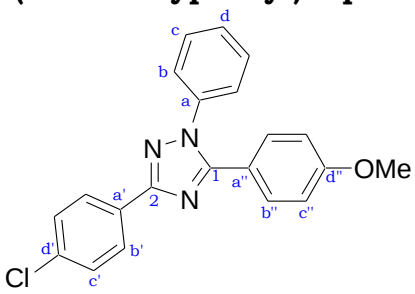
**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8.11 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-b'), 7.58-7,48 (m, 5H, H-Ph), 7.43 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-c'), 2.82 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz, H-2), 1.88-1.79 (m, 2H, H-3), 0.99 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H-4).

**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 160.9 (C-5), 157.5 (C-1), 137.9 (C-a), 135.4 (C-a'), 130.0 (C-Ph), 129.9 (C-d), 129.5 (C-d'), 129.2 (C-c'), 128.2 (C-b'), 125.7 (C-Ph), 28.9 (C-2), 21.9 (C-3), 14.2 (C-4).

**HRMS** calculated 297.1033, found 297.1037

*IV.4*

**3-(4-chlorophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-1*H*-[1,2,4]triazole**




**$C_{21}H_{16}ClN_3O$**
**Mol. Wt. = 361.82 g.mol$^{-1}$**
Brown solid

Compound IV.4 was first prepared using the general procedure IV.A applied to hydrazone IV.1 (462 mg , 2.0 mmol) and *p*-methoxybenzylamine (780 µL, 3.0 eq.).
It was also obtained using the general procedure IV.C, applied to 4-chloro-*N*-(4-methoxybenzyl)benzamide IV.7 (276 mg, 1.0 mmol.)

**Yield** 56% (402 mg) using procedure IV.A
41% (148 mg) using procedure IV.C

**$R_f$** 0.6 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**MP** 98°C

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8.19 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H-b'), 7.50 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-b''), 7.48-7,42 (m, 7H, H-Ph, H-c'), 6.89 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-c''), 3.84 (s, 3H, MeO).

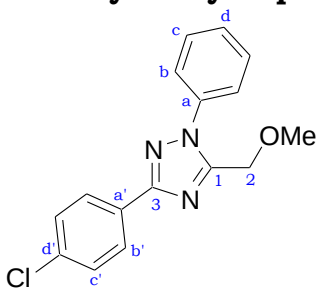
**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 161.4 (C-d''), 161.2 (C-2), 155.2 (C-1), 138.7 (C-a), 135.6 (C-a'), 130.9 (C-b''), 129.9 (C-Ph), 129.8 (C-d), 129.3 (C-d'), 129.2 (C-c'), 128.3 (C-b'), 125.9 (C-Ph), 120.5 (C-a''), 114.4 (C-c''), 55.7 (MeO).

**HRMS** calculated 361.0982, found 361.0994

**I.R.** (thin film) 3067j, 2960, 2933, 2869, 1600, 1509, 1415, 1338, 1121, 1091 cm$^{-1}$

*IV.5*

**3-(4-Chlorophenyl)-5-methoxymethyl-1-phenyl-1*H*-[1,2,4]triazole**




**$C_{16}H_{14}ClN_3O$**
**Mol. Wt. = 299.75 g.mol$^{-1}$**
Brown solid

Compound IV.5 was first prepared using the general procedure IV.A applied to hydrazone IV.1 (462 mg , 2.0 mmol) and *2*-methoxyethanamine (522 µL, 3.0 eq.).
It was also obtained using the general procedure IV.C, applied to 4-chloro-N-(2-methoxyethyl)benzamide IV.8 (214 mg, 1.0 mmol.)

**Yield** 52% (320 mg) using procedure IV.A
38% (113 mg) using procedure IV.C

**$R_f$** 0.7 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**MP** 110°C

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8.14 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H-b'), 7.70 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-Ph), 7.58-7,50 (m, 3H, H-Ph), 7.44 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H-c'), 4.60 (s, 2H, H-2), 3.52 (s, 3H, MeO).

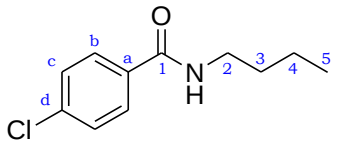
**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 161.2 (C-3), 152.8 (C-1), 137.6 (C-a), 135.8 (C-a'), 129.9 (C-Ph), 129.5 (C-d), 129.4 (C-d'), 129.2 (C-c'), 128.3 (C-b'), 124.6 (C-Ph), 64.9 (C-2), 59.1 (MeO).

**HRMS** calculated 299.0825, found 299.0827

**I.R.** (thin film) 3853, 3745, 3067, 2963, 1597, 1498, 1452, 1342, 1125, 1091 cm$^{-1}$

*IV.6*

**_N_-butyl-4-chlorobenzamide**




**$C_{11}H_{14}ClNO$**
**Mol. Wt. = 211.69 g.mol$^{-1}$**
White solid

Compound IV.6 was prepared using the general procedure IV.B applied to 4-chlorobenzoyl chloride (641 µL, 5.0 mmol) and butan-1-amine (593 µL, 1.2 eq.).

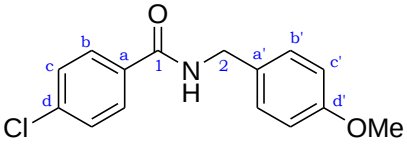
**$R_f$** 0.3 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.72 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-b), 7.40 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-c), 6.24 (br s, 1H, H-N), 3.45 (dt, 2H, *J* = 7.1, 6.1 Hz, H-2), 1.65-1.56 (m, 2H, H-3), 1.42 (sext., 2H, *J* = 7.3 Hz, H-4), 0.97 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H-5).

**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 166.5 (C-1), 137.6 (C-d), 133.2 (C-a), 128.8 (C-c), 128.3 (C-b), 39.9 (C-2), 31.7 (C-3), 20.2 (C-4), 13.8 (C-5).

*IV.7*

**4-Chloro-_N_-(4-methoxybenzyl)benzamide**




**$C_{15}H_{14}ClNO_2$**
**Mol. Wt. = 275.73 g.mol$^{-1}$**
White solid

Compound IV.7 was prepared using the general procedure IV.B applied to 4-chlorobenzoyl chloride (385 µL, 3.0 mmol) and *p*-methoxybenzylamine (468 µL, 1.2 eq.).

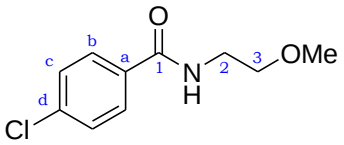
**$R_f$** 0.3 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.74 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-b), 7.42 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-c), 7.31 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-b'), 6.91 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-c'), 6.28 (br s, 1H, H-N), 4.59 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz, H-2), 3.83 (s, 3H, MeO).

**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 166.2 (C-1), 159.2 (C-2), 137.8 (C-d), 132.8 (C-a'), 130.0 (C-a), 129.4 (C-b), 128.9 (C-c), 128.4 (C-b'), 114.2 (C-c'), 55.4 (MeO), 43.8 (C-2).

*IV.8*

**4-Chloro-*N*-(2-methoxyethyl)benzamide**




**$C_{10}H_{12}ClNO_2$**
**Mol. Wt. = 213.66 g.mol$^{-1}$**
White solid

Compound IV.8 was prepared using the general procedure IV.B applied to 4-chlorobenzoyl chloride (385 µL, 3.0 mmol) and 2-methoxyethanamine (317 µL, 1.2 eq.).

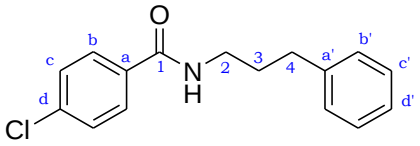
**$R_f$** 0.1 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.75 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-b), 7.43 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-c), 6.49 (br s, 1H, H-N), 3.67 (q, 2H, *J* = 5.0 Hz, H-2), 3.58 (t, 2H, *J* = 5.0 Hz, H-3), 3.42 (s, 3H, MeO).

**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 166.4 (C-1), 137.7(C-d), 132.9 (C-a), 128.8 (C-c), 128.5 (C-b), 71.1 (C-3), 58.9 (MeO), 39.8 (C-2).

*IV.9*

**4-Chloro-*N*-(3-phenylpropyl)benzamide**




**$C_{16}H_{16}ClNO$**
**Mol. Wt. = 273.76 g.mol$^{-1}$**
Yellow solid

Compound IV.9 was prepared using the general procedure IV.B applied to 4-chlorobenzoyl chloride (641 µL, 5.0 mmol) and 3-phenylpropan-1-amine (853 µL, 1.2 eq.).

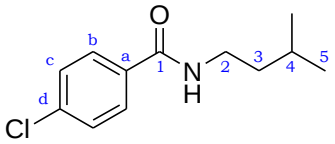
**$R_f$** 0.3 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.59 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-b), 7.39 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-c), 7.35-7,31 (m, 2H, H-Ph), 7.25-7,22 (m, 3H, H-Ph), 5.99 (br s, 1H, H-N), 3.53 (q, 2H, *J* = 6.9 Hz, H-2), 2.76 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, H-4), 2.00 (quint., 2H, *J* = 6.9 Hz, H-3).

**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 166.4 (C-1), 141.5 (C-a'), 137.6 (C-d), 133.0 (C-a), 128.8 (C-c), 128.7 (C-b), 128.4 (C-c'), 126.2 (C-b'), 126.2 (C-d'), 40.0 (C-2), 33.6 (C-4), 31.0 (C-3).

*IV.10*

**4-Chloro-*N*-isopentylbenzamide**




**$C_{12}H_{16}ClNO$**
**Mol. Wt. = 225.71 g.mol$^{-1}$**
White solid

Compound IV.10 was prepared using the general procedure IV.B applied to 4-chlorobenzoyl chloride (641 µL, 5.0 mmol) and 3-phenylpropan-1-amine (853 µL, 1.2 eq.).

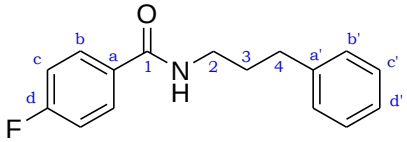
**$R_f$** 0.2 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.72 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-b), 7.41 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-c), 6.03 (br s, 1H, H-N), 3.49 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, H-2), 1.76-1.66 (m, 1H, H-4), 1.53 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, H-3), 0.98 (d, 6H, *J* = 6.6 Hz, H-5).

**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 166.8 (C-1), 137.9 (C-d), 133.6 (C-a), 129.2 (C-c), 128.7 (C-b), 38.9 (C-2, C-3), 26.4 (C-4), 22.9 (C-5).

*IV.11*

**4-Fluoro-*N*-(3-phenylpropyl)benzamide**




**$C_{16}H_{16}FNO$**
**Mol. Wt. = 257.30 g.mol$^{-1}$**
Yellow solid

Compound IV.11 was prepared using the general procedure IV.B applied to 4-fluorobenzoyl chloride (355 µL, 3.0 mmol) and 3-methylbutan-1-amine (512 µL, 1.2 eq.).

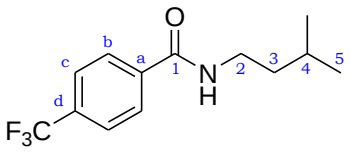
**$R_f$** 0.2 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.65 (dd, 2H, $J_{H\text{-}H,\ H\text{-}F}$ = 8.3, 5.6 Hz, H-b), 7.34-7.31 (m, 2H, H-Ph'), 7.25-7.22 (m, 3H, H-Ph'), 7.65 (t, 2H, $J_{H\text{-}H,\ H\text{-}F}$ = 8.3 Hz, H-c),

3.53 (q, 2H, *J* = 6.9 Hz, H-2), 2.76 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, H-4), 2.01 (quint., 2H, *J* = 6.9 Hz, H-3).

*IV.12*

***N*-isopentyl-4-(trifluoromethyl)benzamide**




**$C_{13}H_{16}F_3NO$**
**Mol. Wt. = 259.27 g.mol$^{-1}$**
White solid

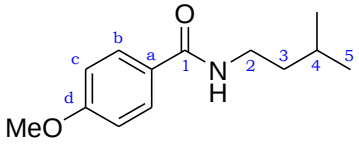
Compound IV.12 was prepared using the general procedure IV.B applied to 4-(trifluoromethyl)benzoyl chloride (446 µL, 3.0 mmol) and 3-phenylpropan-1-amine (426 µL, 1.2 eq.).

**$R_f$** 0.4 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.88 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H-b), 7.72 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H-c), 6.09 (br s, 1H, H-N), 3.52 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, H-2), 1.77-1.65 (m, 1H, H-4), 1.55 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, H-3), 0.99 (d, 6H, *J* = 6.6 Hz, H-5).

*IV.13*

***N*-isopentyl-4-methoxybenzamide**




**$C_{13}H_{19}NO_2$**
**Mol. Wt. = 221.30 g.mol$^{-1}$**
White solid

Compound IV.13 was prepared using the general procedure IV.B applied to 4-methoxybenzoyl chloride (413 µL, 3.0 mmol) and 3-phenylpropan-1-amine (426 µL, 1.2 eq.).

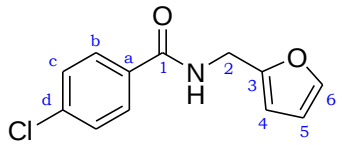
**$R_f$** 0.3 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.74 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-b), 6.94 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-c), 5.99 (br s, 1H, H-N), 3.87 (s, 3H, MeO), 3.48 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H-2), 1.76-1.66 (m, 1H, H-4), 1.52 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H-3), 0.97 (d, 6H, *J* = 6.6 Hz, H-5).

**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 167.3 (C-1), 162.4 (C-d), 129.0 (C-b), 127.5 (C-a), 114.1 (C-c), 55.8 (MeO), 39.0 (C-3), 38.7 (C-2), 26.4 (C-4), 22.9 (C-5).

*IV.14*

**4-Chloro-*N*-(furan-2-ylmethyl)benzamide**




**$C_{12}H_{10}ClNO_2$**
**Mol. Wt. = 235.67 g.mol$^{-1}$**
Brown solid

Compound IV.14 was prepared using the general procedure IV.B applied to 4-chlorobenzoyl chloride (641 µL, 5.0 mmol) and furan-2-ylmethanamine (531 µL, 1.2 eq.).

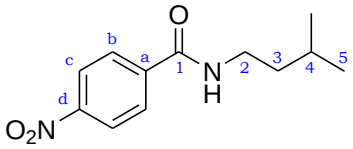
**$R_f$** 0.3 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.75 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-b), 7.43 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-c), 7.41-7.39 (m, 1H, H-6), 6.43-6.30 (m, 3H, H-5, H-4, H-N), 4.66 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz, H-2).

**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 166.2 (C-1), 150.9 (C-3), 142.5 (C-6), 137.9 (C-d), 132.5 (C-a), 128.9 (C-c), 128.5 (C-b), 110.6 (C-5), 108.0 (C-4), 37.1 (C-2).

*IV.15*

***N*-isopentyl-4-nitrobenzamide**




**$C_{12}H_{16}N_2O_3$**
**Mol. Wt. = 236.27 g.mol$^{-1}$**
Yellow solid

Compound IV.14 was prepared using the general procedure IV.B applied to 4-nitrobenzoyl chloride (557 mL, 3.0 mmol) and 3-phenylpropan-1-amine (426 µL, 1.2 eq.).

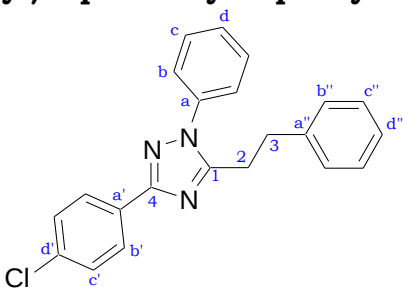
**$R_f$** 0.2 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8.31 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-c), 7.93 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-b), 6.12 (br s, 1H, H-N), 3.53 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H-2), 1.77-1.56 (m, 1H, H-4), 1.56 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H-3), 0.99 (d, 6H, *J* = 6.6 Hz, H-5).

**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 165.5 (C-1), 144.0 (C-d), 140.4 (C-a), 128.1 (C-b), 123.9 (C-c), 38.8 (C-3), 38.4 (C-2), 26.0 (C-4), 22.5 (C-5).

*IV.16*

**3-(4-Chlorophenyl)-5-phenethyl-1-phenyl-1*H*-[1,2,4]triazole**




**$C_{22}H_{18}ClN_3$**
**Mol. Wt. = 359.85 g.mol$^{-1}$**
Brown solid

Compound IV.16 was prepared using the general procedure IV.C applied to 4-chloro-*N*-(3-phenylpropyl)benzamide IV.9 (274 mg, 1.0 mmol).

**Yield** 66% (236 mg)

**$R_f$** 0.6 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**MP** 89°C

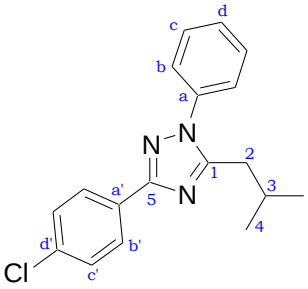
**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8.14 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-b'), 7.50-7.46 (m, 3H, H-Ph), 7.45 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-c'), 7.28-7.20 (m, 5H, H-Ph, H-Ph''), 7.12 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz, H-Ph''), 3.19-3.09 (m, 4H, H-2, H-3).

**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 161.0 (C-4), 156.7 (C-1), 140.6 (C-a''), 137.6 (C-a), 135.6 (C-a'), 129.9 (C-d'), 129.8 (C-Ph), 129.5 (C-d), 129.2 (C-c'), 129.0 (C-Ph''), 128.8 (C-Ph''), 128.2 (C-b'), 126.9 (C-d''), 125.7 (C-Ph), 34.5 (C-2), 29.1 (C-3).

**HRMS** calculated 359.1189, found 359.1189

*IV.17*

**3-(4-Chloro-phenyl)-5-isobutyl-1-phenyl-1*H*-[1,2,4]triazole**




**$C_{18}H_{18}ClN_3$**
**Mol. Wt. = 311.81 g.mol$^{-1}$**
Brown solid

Compound IV.17 was prepared using the general procedure IV.C applied to 4-chloro-*N*-isopentylbenzamide IV.10 (226 mg, 1.0 mmol).

**Yield** 64% (198 mg)

**$R_f$** 0.7 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**MP** 62°C

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8.12 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-b'), 7.58-7.47 (m, 5H, H-Ph), 7.43 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-c'), 2.72 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, H-2), 2.22 (non., 1H, *J* = 7.0 Hz, H-3), 0.95 (d, 6H, *J* = 7.0 Hz, H-4).

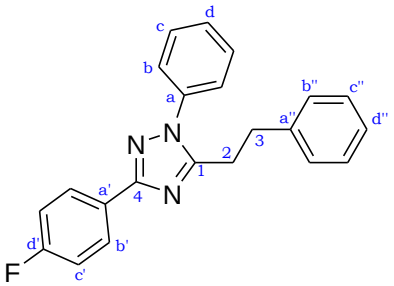
**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 161.0 (C-5), 157.0 (C-1), 137.8 (C-a), 135.4 (C-a'), 129.9 (C-d), 129.9 (C-Ph), 129.5 (C-d'), 129.2 (C-c'), 128.2 (C-b'), 126.0 (C-Ph), 35.6 (C-2), 28.5 (C-3), 22.8 (C-4).

**HRMS** calculated 311.1189, found 311.1193

**I.R.** (thin film) 2964, 2933, 2876, 1673, 1593, 1498, 1456, 1414 cm$^{-1}$

*IV.18*

**3-(4-Fluorophenyl)-5-phenethyl-1-phenyl-1*H*-1,2,4-triazole**




**$C_{22}H_{18}FN_3$**
**Mol. Wt. = 343.40 g.mol$^{-1}$**
Brown oil

Compound IV.18 was prepared using the general procedure IV.C applied to 4-fluoro-*N*-(3-phenylpropyl)benzamide IV.11 (257 mg, 1.0 mmol).

**Yield** 50% (171 mg)

**$R_f$** 0.5 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8.18 (dd, 2H, $J_{H\text{-}H,\ H\text{-}F}$ = 8.9, 5.4 Hz, H-b'), 7.52-7.46 (m, 3H, H-Ph), 7.30-7.21 (m, 5H, H-Ph, H-Ph"), 7.17 (t, 2H, $J_{H\text{-}H,\ H\text{-}F}$ = 8.9 Hz, H-c'), 7.14-7.10 (m, 2H, H-Ph"), 3.19-3.09 (m, 4H, H-2, H-3).

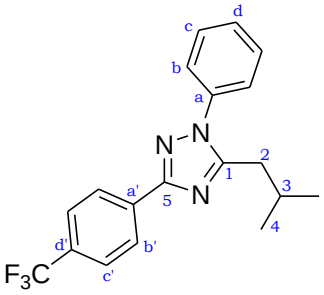
**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 163.9 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 248.8 Hz, C-d'), 161.2 (C-4), 165.6 (C-1), 140.6 (C-a"), 137.6 (C-a), 129.8 (C-Ph), 129.4 (C-d), 129.0 (C-Ph"), 128.8 (C-Ph"), 128.8 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 6.6 Hz, C-b'), 127.6 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 2.9 Hz, C-a'), 126.9 (C-d"), 125.7 (C-Ph), 116.0 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 21.2 Hz, C-c'), 34.5 (C-2), 29.0 (C-3).

**HRMS** calculated 343.1485, found 343.1489

**I.R.** (thin film) 3071, 3025, 2914, 1608, 1502, 1471, 1418, 1342, 1224 cm$^{-1}$

*IV.19*

**5-Isobutyl-1-phenyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazole**




**$C_{19}H_{18}F_3N_3$**
**Mol. Wt. = 345.36 g.mol$^{-1}$**
Brown oil

Compound IV.19 was prepared using the general procedure IV.C applied to *N*-isopentyl-4-(trifluoromethyl)benzamide IV.12 (260 mg, 1.0 mmol).

**Yield** 55% (198 mg)

**$R_f$** 0.2 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8.30 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H-b'), 7.72 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H-c'), 7.60-7.48 (m, 5H, H-Ph), 2.74 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz, H-2), 2.23 (non., 1H, *J* = 6.9 Hz, H-3), 0.96 (d, 6H, *J* = 6.9 Hz, H-4).

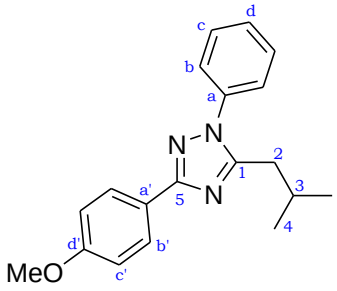
**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 160.7 (C-5), 157.3 (C-1), 137.9 (C-a), 134.8 (C-a'), 131.3 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.2 Hz, C-d'), 129.9 (C-Ph), 129.6 (C-d), 127.1 (C-b'), 126.0 (C-Ph), 125.9 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 3.7 Hz, C-c'), 124.6 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 272.2 Hz, C-$CF_3$), 35.6 (C-2), 28.5 (C-3), 22.8 (C-4).

**HRMS** calculated 345.1453, found 345.1461

**I.R.** (thin film) 2960, 2865, 1502, 1422, 1327, 1174, 1113, 1075, 1026 cm$^{-1}$

*IV.20*

**5-Isobutyl-3-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-1*H*-1,2,4-triazole**




**$C_{19}H_{21}N_3O$**
**Mol. Wt. = 307.39 g.mol$^{-1}$**
Brown oil

Compound IV.20 was prepared using the general procedure IV.C applied to *N*-isopentyl-4-methoxybenzamide IV.13 (222 mg, 1.0 mmol).

**Yield** 54% (198 mg)

**$R_f$** 0.5 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8.11 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-b'), 7.57-7.46 (m, 5H, H-Ph), 6.98 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H-c'), 3.87 (s, 3H, MeO), 2.72 (d, 2H, *J* = 6.8 Hz, H-2), 2.21 (nonuplet, 1H, *J* = 6.8 Hz, H-3), 0.94 (d, 6H, *J* = 6.8 Hz, H-4).

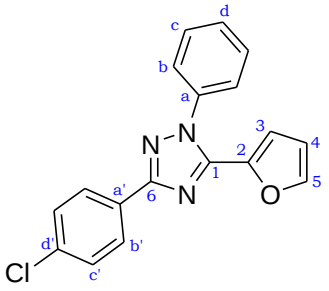
**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 161.7 (C-5), 160.9 (C-d'), 156.7 (C-1), 138.1 (C-a), 129.8 (C-Ph), 129.7 (C-Ph), 128.3 (C-b'), 126.1 (C-d), 124.1 (C-a'), 114.3 (C-c'), 55.7 (MeO), 35.6 (C-2), 28.6 (C-3), 22.8 (C-4).

**HRMS** calculated 307.1685, found 307.1692

**I.R.** (thin film) 2960, 1608, 1498, 1464, 1422, 1250, 1170, 1026 cm$^{-1}$

*IV.21*

**3-(4-Chlorophenyl)-5-(furan-2-yl)-1-phenyl-1*H*-1,2,4-triazole**




**$C_{18}H_{12}ClN_3O$**
**Mol. Wt. = 321.76 g.mol$^{-1}$**
Brown solid

Compound IV.21 was prepared using the general procedure IV.C applied to 4-chloro-*N*-(furan-2-ylmethyl)benzamide IV.14 (236 mg, 1.0 mmol).

**Yield** 34% (111 mg)

**$R_f$** 0.6 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**MP** 88°C

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8.19 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-b'), 7.59-7.51 (m, 6H, H-Ph, H-5), 7.45 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-c'), 6.49 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz, H-3), 6.45 (dd, 1H, *J* = 3.4, 1.8 Hz, H-4).

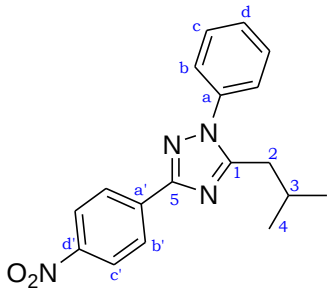
**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 161.7 (C-6), 147.5 (C-1), 144.9 (C-5), 142.6 (C-2), 138.3 (C-a), 135.9 (C-a'), 130.2 (C-d), 129.9 (C-Ph), 129.3 (C-d'), 129.2 (C-c'), 128.4 (C-b'), 126.6 (C-Ph), 113.4 (C-3), 112.0 (C-4).

**HRMS** calculated 321.0669, found 321.0668

**I.R.** (thin film) 1601, 1502, 1460, 1418, 1342, 1094, 1003 cm$^{-1}$

*IV.22*

**5-isobutyl-3-(4-nitrophenyl)-1-phenyl-1H-1,2,4-triazole**




**$C_{18}H_{18}N_4O_2$**
**Mol. Wt. = 322.36 g.mol$^{-1}$**
Brown solid

Compound IV.22 was prepared using the general procedure IV.C applied to *N*-isopentyl-4-nitrobenzamide IV.15 (236 mg, 1.0 mmol).

**Yield** 30% (98 mg)

**$R_f$** 0.6 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**MP** 89°C

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8.36 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz, H-b'), 8.32 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz, H-c'), 7.61-7.48 (m, 5H, H-Ph), 2.75 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz, H-2), 2.24 (non., 1H, *J* = 6.9 Hz, H-3), 0.97 (d, 6H, *J* = 6.9 Hz, H-4).

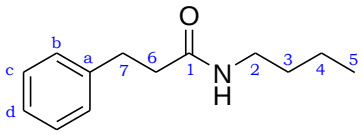
**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 160.0 (C-5), 157.6 (C-1), 148.6 (C-d'), 137.7 (C-a), 137.6 (C-a'), 130.0 (C-Ph), 129.8 (C-d), 127.5 (C-b'), 125.9 (C-Ph), 124.3 (C-c'), 35.6 (C-2), 28.5 (C-3), 22.8 (C-4).

**HRMS** calculated 322.1430, found 322.1436

**I.R.** (thin film) 2960, 2933, 2873, 1601, 1525, 1502, 1456, 1338, 1110 cm$^{-1}$

*IV.23*

**_N_-butyl-3-phenylpropanamide**




**$C_{13}H_{19}NO$**
**Mol. Wt. = 205.30 g.mol$^{-1}$**
Yellow solid

Compound IV.23 was prepared using the general procedure IV.B applied to 3-phenylpropanoyl chloride chloride (743 µL, 5.0 mmol) and butan-1-amine (593 µL, 1.2 eq.).

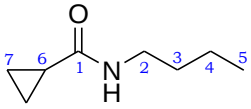
**$R_f$** 0.3 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.33-7.27 (m, 2H, H-Ph), 7.25-7.19 (m, 3H, H-Ph), 5.30 (br s, 1H, H-N), 3.22 (q, 2H, *J* = 7.6 Hz, H-2), 2.99 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, H-7), 2.48 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz, H-6), 1.42 (quint., 2H, *J* = 7.6 Hz, H-3), 1.27 (sext., 2H, *J* = 7.6 Hz, H-4), 0.91 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz, H-5).

**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 172.3 (C-1), 141.3 (C-a), 128.9 (C-c), 128.8 (C-b), 126.6 (C-d), 39.6 (C-2), 39.1 (C-6), 32.2 (C-7), 32.0 (C-3), 20.4 (C-4), 14.1 (C-5).

*IV.24*

**_N_-butylcyclopropanecarboxamide**




**$C_8H_{15}NO$**
**Mol. Wt. = 141.21 g.mol$^{-1}$**
Yellow solid

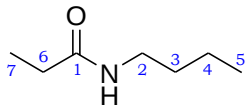
Compound IV.24 was prepared using the general procedure IV.B applied to cyclopropanecarbonyl chloride (275 µL, 3.0 mmol) and butan-1-amine (356 µL, 1.2 eq.).

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 5.58 (br s, 1H, H-N), 3.29 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz, H-2), 1.52 (quint., 2H, *J* = 7.3 Hz, H-3), 1.44-1.28 (m, 3H, H-4, H-6), 1.00-0.96 (m, 2H, H-7), 0.95 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz, H-5), 0.73 (ddd, 2H, *J* = 7.2, 7.2, 4.0 Hz, H-7).

**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 173.4 (C-1), 39.5 (C-2), 31.9 (C-3), 20.1 (C-4), 14.8 (C-6), 13.8 (C-5), 7.0 (C-7).

*IV.25*

**_N_-butylpropionamide**




**$C_7H_{15}NO$**
**Mol. Wt. = 129.20 g.mol$^{-1}$**
Aspect

Compound IV.24 was prepared using the general procedure IV.B applied to propionyl chloride (437 µL, 5.0 mmol) and butan-1-amine (593 µL, 1.2 eq.).

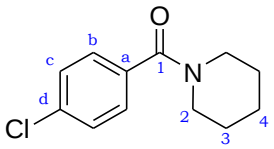
**$R_f$** 0.2 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 5.44 (br s, 1H, H-N), 3.27 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz, H-2), 2.21 (q, 2H, *J* = 7.6 Hz, H-6), 1.50 (quint., 2H, *J* = 7.3 Hz, H-3), 1.36 (sext., 2H, *J* = 7.3 Hz, H-4), 1.17 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz, H-7), 0.94 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H-5).

**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 174.1 (C-1), 39.6 (C-2), 32.2 (C-3), 30.2 (C-6), 20.5 (C-4), 14.2 (C-5), 10.4 (C-7).

*IV.26*

**(4-Chlorophenyl)(piperidin-1-yl)methanone**




**$C_{12}H_{14}ClNO$**
**Mol. Wt. = 223.70 g.mol$^{-1}$**
White solid

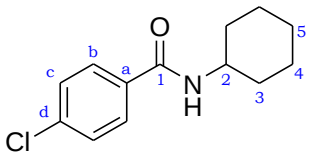
Compound IV.26 was prepared using the general procedure IV.B applied to 4-chlorobenzoyl chloride (385 µL, 3.0 mmol) and piperidine (356 µL, 1.2 eq.).

**$R_f$** 0.2 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.40 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-b), 7.36 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-c), 3.78-3.62 (m, 2H, H-2), 3.41-3.29 (m, 2H, H-2), 1.75-1.48 (m, 6H, H-3, H-4).

*IV.27*

**4-Chloro-*N*-cyclohexylbenzamide**




**$C_{13}H_{16}ClNO$**
**Mol. Wt. = 237.73 g.mol$^{-1}$**
White solid

Compound IV.27 was prepared using the general procedure IV.B applied to 4-chlorobenzoyl chloride (641 µL, 5.0 mmol) and cyclohexylamine (688 µL, 1.2 eq.).

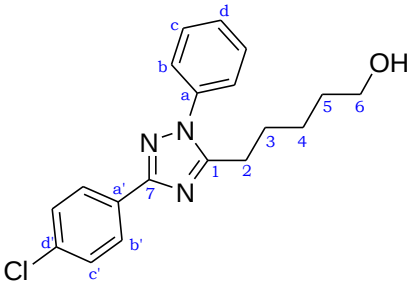
**$R_f$** 0.4 (Et2O/PE: 50:50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.71 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-b), 7.42 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-c), 5.91 (br s, 1H, H-N), 4.04-3.93 (m, 1H, H-2), 2.09-2.01 (m, 2H, H-Cy), 1.82-1.63 (m, 3H, H-Cy), 1.51-1.38 (m, 2H, H-Cy), 1.31-1.16 (m, 3H, H-Cy).

**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 165.6 (C-1), 137.5 (C-d), 133.5 (C-a), 128.8 (C-c), 128.3 (C-b), 48.9 (C-2), 33.3 (C-3), 25.6 (C-5), 24.9 (C-9).

*IV.28*

**5-(5-(4-Chlorophenyl)-2-phenyl-2*H*-1,2,4-triazol-3-yl)pentan-1-ol**




**$C_{19}H_{20}ClN_3O$**
**Mol. Wt. = 341.83 g.mol$^{-1}$**
Brown solid

Compound IV.28 was prepared using the general procedure IV.C applied to 4-chloro-*N*-cyclohexylbenzamide IV.27 (238 mg, 1.0 mmol).

**Yield** 29% (98 mg)

**$R_f$** 0.1 ($Et_2O$/PE: 80:20)

**MP** 46°C

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 8.11 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-b'), 7.59-7,48 (m, 5H, H-Ph), 7.43 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-c'), 3.66 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz, H-6), 2.86 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, H-2), 1.86 (quint., 2H, *J* = 7.6 Hz, H-3), 1.63-1.55 (m, 2H, H-5), 1.52-1.43 (m, 2H, H-4).

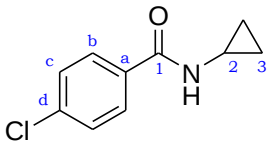
**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 160.9 (C-7), 157.4 (C-1), 137.8 (C-a), 135.5 (C-a'), 130.0 (C-Ph), 129.8 (C-d'), 129.5 (C-d), 129.2 (C-c'), 128.2 (C-b'), 125.6 (C-Ph), 62.8 (C-6), 32.4 (C-5), 27.6 (C-3), 26.9 (C-2), 25.6 (C-4).

**HRMS** calculated 341.1295, found 341.1303

**I.R.** (thin film) 3368, 2937, 2861, 2362, 2339, 1601, 1506, 1470, 1414, 1326, 1117, 1087 $cm^{-1}$

*IV.29*

**4-Chloro-*N*-cyclopropylbenzamide**




**$C_{10}H_{10}ClNO$**
**Mol. Wt. = 195.65 g.mol$^{-1}$**
Yellow solid

Compound IV.27 was prepared using the general procedure IV.B applied to 4-chlorobenzoyl chloride (641 µL, 5.0 mmol) and cyclopropylamine (416 µL, 1.2 eq.).

**$R_f$** 0.3 ($Et_2O$/PE: 50:50)

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 7.70 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-b), 7.41 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-c), 6.20 (br s, 1H, H-N), 2.95-2.88 (m, 1H, H-2), 0.94-0.87 (m, 2H, H-3), 0.67-0.61 (m, 2H, H-3).

**$^{13}$C NMR** (100.6 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) 167.9 (C-1), 137.5 (C-d), 132.8 (C-a), 128.8 (C-c), 128.3 (C-d), 23.2 (C-2), 6.8 (C-3).