

Réactions multicomposant à base des isonitriles

Abdelbari Ben Abdessalem

▶ **To cite this version:**

Abdelbari Ben Abdessalem. Réactions multicomposant à base des isonitriles. Chimie organique. Université Paris Saclay (COmUE); Faculté des sciences de Bizerte (Tunisie), 2016. Français. NNT : 2016SACLY024 . tel-01679887

HAL Id: tel-01679887

https://pastel.hal.science/tel-01679887

Submitted on 10 Jan 2018

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

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

NNT : 2016SACY024

THESE DE DOCTORAT
DE
L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY
ET DE
L'UNIVERSITE DE CARTHAGE
PREPAREE A
L'ECOLE NATIONALE SUPERIEURE DE TECHNIQUES AVANCEES

ÉCOLE DOCTORALE N°573
Interfaces : Approches Interdisciplinaires, Fondements, Applications et Innovation

Spécialité de doctorat : Chimie

Par

Abdelbari BEN ABDESSALEM

Réactions multicomposant à base d'isonitriles

Thèse présentée et soutenue à Palaiseau, le 9 décembre 2016 :

Composition du Jury :

M, DAUBAN, Philippe	Directeur de recherche, ICSN-CNRS	Président du jury
Mme, GILLIZEAU, Isabelle	Professeur, Université d'Orléans	Rapporteur
M, JAMOUSSI, Bassem	Professeur, ISEFC-Tunis	Examinateur
M, EL KAÏM, Laurent	Professeur, École Polytechnique	Directeur de thèse
Mme, ABDERRAHIM, Raoudha	Professeur, Université de Carthage	Co-directeur de thèse
Mme, GRIMAUD, Laurence	Directeur de recherche, ENS-CNRS	Co-directeur de thèse

REMERCIEMENTS

Cette thèse a été réalisée au Laboratoire de Chimie Organique de l'Unité de Chimie et Procédés UCP de l'École Nationale Supérieure de Techniques Avancées, sous la direction de Monsieur le Professeur Laurent El KAÏM. Cet homme de sciences qui m'a accueilli avec une grande sympathie au sein de son équipe et a su me mettre sur la bonne voie faisant preuve d'une grande responsabilité. Je le remercie infiniment pour sa patience, pour sa présence à près de moi aux moments difficiles, pour ses conseils pertinents et pour sa confiance en moi durant mes années d'études.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Madame le Docteur Laurence GRIMAUD, co-directeur de ma thèse, pour son écoute, sa disponibilité, sa confiance et surtout son soutien pendant ma thèse.

J'adresse plus particulièrement mes compliments à Madame le Professeur Raoudha ABDERRAHIM qui m'a donné l'envie à approfondir mes études. Son aide, ses conseils avisés et son expérience m'ont permis de progresser sur le plan scientifique. Merci infiniment à Raoudha pour sa gentillesse, son humanité et sa disponibilité.

Je tiens également à exprimer toute ma reconnaissance à Monsieur le Docteur Philippe DAUBAN, Directeur de recherche CNRS à l'ICSN, qui m'a honoré en présidant le jury de thèse et pour avoir consacré son temps précieux à l'étude approfondie du manuscrit de ma thèse. Je tiens également à remercier Madame Isabelle GILLAISEAU, Professeur à l'Institut de Chimie Organique et Analytique ICOA - Université d'Orléans, d'avoir accepté de juger ce travail en étant rapporteur. Mes remerciements vont aussi à Monsieur Bassem JAMOUSSI, Professeur à l'Institut Supérieur de l'Éducation et de la Formation Continue ISEFC, d'avoir aimablement accepté d'être membre au jury de ma thèse.

Je remercie le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique – Tunisie pour avoir financé l'ensemble de ces travaux.

Je voudrais aussi adresser mes remerciements à tous les services de l'UCP, à savoir la vaisselle, la spectroscopie infrarouge, la documentation, l'informatique. Je tiens aussi à remercier Monsieur Michel LEVART de l'École Polytechnique pour les analyses de spectroscopie de masse haute résolution.

Merci également à tous les stagiaires qui ont pu passer au laboratoire et qui, même pour quelques mois seulement, y ont apporté leur sympathie et leur bonne humeur, Wassila, Sofia, Nancy, Sihem, Laeticia, Souad, Asma, Monia, Elodie, Andrew, LiLia… et à tous le monde..

Mes remerciements s'adressent aussi à toutes les personnes que j'ai côtoyées quotidiennement au laboratoire et qui ont contribué à la bonne ambiance régnante au laboratoire : Majid, Noisette, Aude, Mansour.

Merci à Aurélie, technicienne de laboratoire, pour sa bonne humeur quotidienne, sa disponibilité et sa gentillesse. Un immense merci également à Hachmia, ma collègue de laboratoire et de bureau, pour son aide précieuse, sa confiance et surtout son soutien moral pendant ma thèse. Je te souhaite le meilleur par la suite aussi bien dans ta vie personnelle que professionnelle. Et je n'oublie pas mon frère Kacem qui m'a promulgué de bons conseils et pour son aide fructueuse qui m'a accordée. Je le chéris infiniment !

Je n'oublierai jamais tous mes amis, mes collègues et le personnel du Labo ayant travaillé et participé avec moi à la bonne organisation de la soutenance.

Enfin, j'adresse mes remerciements à mes chers parents pour leur présence à la soutenance et qui m'ont applaudi longuement à la proclamation positive à l'unanimité, avec la mention très honorable de ma réussite. Je dis tout simplement à ma mère Mahbouba : combien je t'estime !

A mon père Amor, cet éducateur de métier, dont j'étais l'élève au primaire : tes précieux conseils resteront gravés dans ma mémoire.

A mes frères et sœurs qui ont participé de loin ou de près à ma réussite, je vous aime tous.

Table des matières

Table des matières 5

Liste des abréviations 9

Introduction générale 13

Chapitre I : Isonitriles et réactions multicomposant 15

1. Les réactions multicomposant 17
   1. 1) Le principe des réactions multicomposant 17
   1. 2) Un bref historique de ces synthèses 18
2. Les isonitriles 20
   2. 1) Historique et synthèse des isonitriles 20
      2. 1) 1. Méthode de carbylamine 20
      2. 1) 2. Méthode de déshydratation du formamide 22
      2. 1) 3. Autres méthodes de synthèse d'isonitrile 22
   2. 2) Réactivité des isonitriles 25
      2. 2) 1. Réactivité du carbone terminal 25
      2. 2) 2. Acidité en α 26
      2. 2) 3. Interaction avec les radicaux 28
      2. 2) 4. Insertion en présence d'un métal 30
      2. 2) 5. Cycloadditions formelles 31
      2. 2) 6. Réactions d'insertion 33
3. Les réactions multicomposant impliquant des isonitriles 36
   3. 1) La réaction de Passerini (P-3CR) 36
      3. 1) 1. Réaction de Passerini énantiosélective 38
      3. 1) 2. Post-condensations d'adduits de Passerini 41
   3. 2) La réaction de Ugi (U-4CR) 48
   3. 3) Variations autour de la réaction de Ugi 50
      3. 3) 1. Utilisation de réactifs bi-fonctionnels 50
      3. 3) 2. Variation autour de l'isonitrile 50
      3. 3) 3. Variation autour de l'amine 52
      3. 3) 4. Variation autour de l'acide 54
4. Post-condensations d'adduits de Ugi 57
   4. 1) Substitution Nucléophile Aromatique S_NAr 57
   4. 2) Condensations 58

4. 3) Cycloadditions 61
4. 3) 1. Réaction de Diels-Alder.....61
4. 3) 2. Cycloadditions [2+2] et [3+2] 62
4. 4) Couplages organométalliques 63
4. 4) 1. Réactions d'arylations.....63
4. 4) 2. Couplage de Heck 65
4. 4) 3. Réactions de métathèse 66
4. 5) Réactions radicalaires 66
5. Post-condensations d'adduits de Ugi-Smiles 67
5. 1) Condensation 67
5. 2) Couplages organométalliques 69

Chapitre II : Couplage Ugi-Smiles avec la 6-mercaptopurine..... 71

1. Introduction 73
2. Rappel bibliographique 74
2. 1) Intérêt biologique 74
2. 2) Synthèse d'aminopurines.....75
2. 3) Réarrangement de Smiles de systèmes hétérocycliques 77
2. 3) 1. Mécanisme et caractéristique 77
2. 3) 2. Exemples de réarrangement de Smiles de systèmes hétérocycliques 79
2. 4) Coulage de Ugi-Smiles 81
2. 4) 1. Généralités 81
2. 4) 2. Couplage de Ugi-Smiles avec des phénols hétérocycliques.....82
2. 4) 3. Couplage de Ugi-Smiles avec des thiols hétérocycliques.....82
3. Le couplage de Ugi-Smiles avec 6-mercaptopurine 83
3. 1) Optimisation de la réaction de couplage 83
3. 2) Etendue et limites de la réaction.....86
4. Conclusion 88

Chapitre III : Nouvelle synthèse de 2,3-dihydropyrroles 89

1. Introduction 91
2. Rappel bibliographique 91
2. 1) Post-condensations sur des adduits de Ugi avec additions d'énolates 91
2. 2) Intérêt biologique 94
3. Voies de synthèse du cycle 2,3-dihydropyrrole 97
3. 1) Expansion de cycle 98
3. 2) Hydroamination 99

3. 3) Hydroformylation 101
3. 4) Iodoamination 101
3. 5) Métathèse cyclisante (RCM) 102
3. 6) Cycloaddition [3+2] 102
3. 7) Ouverture d'aziridines et de cyclopropanes 103
3. 8) Cycloaddition [4+1] 104
4. Résultats et discussion 105
4. 1) Optimisation des conditions réactionnelles 105
4. 2) Propositions mécanistiques 108
4. 3) Etendue et limites de la réaction 116
5. Conclusion 121

Chapitre IV : Nouvelle synthèse d'α-cétoamides 123

1. Introduction 125
2. Rappel bibliographique 125
2. 1) Intérêt synthétique 125
2. 2) Intérêt biologique 126
2. 3) Méthodes de synthèse 130
2. 3) 1. A partir des isonitriles 130
2. 3) 2. Synthèses multicomposants 132
2. 3) 3. Oxydation des ynamines 133
2. 3) 4. Oxydation des aryles acétamides 133
2. 3) 5. A partir de la réaction de Stetter 135
2. 3) 6. Méthode d'α-cétocyanophosphoranes 136
2. 3) 7. A partir des chlorures d'acide 137
3. Nouvelle synthèse d'α-cétoamides 140
3. 1) Optimisation des conditions 140
3. 2) Etendue et limites de la réaction 141
3. 3) Mécanisme de la réaction 145
4. Conclusion 148

Conclusion générale 151

Bibliographie 155

Partie expérimentale 167

Experimental Part Chapter II 171
Experimental Part Chapter III 181
Experimental Part Chapter IV 215

Liste des abréviations

Groupements fonctionnels

Ac	acyle
All	allyle
Ar	aryle
Bn	benzyle
Boc	*ter*-butyloxycarbonyle
Bu	butyle
Bz	benzoyle
Cbz	carbamate de benzyle
Cy	cyclohexyle
Et	éthyle
Fmoc	fluorénylméthyloxycarbonyle
Me	méthyle
Ns	nosyle
OAc	acetate
OTf	triflate
Ph	phényle
PMB	*para*-méthoxybenzyle
Pr	propyle
Tf	triflyle
TMS	triméthylsilyle
Ts	tosyle (*p*-toluènesulfonyle)

Composés chimiques

AIBN	azobis(isobutyronitrile)
APTS	acide *para*-toluène sulfonique
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
BOPCl	chlorure de *N,N*-bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphorodiamidique
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
dba	dibenzylidèneacétone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DIBAL	hydrure de diisobutylaluminium
DIPEA	diisopropyléthylamine
DMAD	acétylènedicarboxylate de diméthyle
DMAP	4-(*N,N*-diméthylaminopyridine
dppf	bis(diphénylphosphino)ferrocène
DTBMP	2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine
DTBP	peroxyde de di-*tert*-butyle
LDA	diisopropylamide de lithium
LiHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
NaHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
PDC	dichromate de pyridinium
Ps	polystyrène
TEA	triéthylamine
TEBAC	chlorure de triéthylbenzylammonium

TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl
TFA	acide trifluoroacétique
TMSCl	chlorotriméthylsilane
TMSOTf	triméthylsilyl trifluorométhanesulfonate
TosMIC	4-méthyltoluènesulfonylméthyl isonitrile
XPhos	2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

Solvants

DCM	dichlorométhane
DMF	diméthylforamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
TFE	trifluoroéthanol
THF	tétrahydrofurane

Autres

aq.	Aqueux
BV	orbitale la plus basse vacante
CAM	molybdate de cérium et d'ammonium
cat.	Catalyseur
/C	sur charbon
d.r.	rapport diastéréomérique
E	électrophile
ee	excès énantiométrique
équiv.	équivalent
HO	orbitale la plus haute occupée
hv	lumière
MCRs	réactions multicomposant
M.p.	point de fusion
M.S.	tamis moléculaire
MW	micro-ondes
M.W.	masse moléculaire
Nu	nucléophile
pka	constante d'acidité
SN_{Ar}	substitution nucléophile aromatique
t.a.	température ambiante

Unité et mesures

cal.	Calorie
°C	degré Celsius
g	gramme
h	heure
Hz	hertz
j	jour
M	$mol.L^{-1}$
min	minute
mol	mole
ppm	partie par million
W	Watt

Chromatographie et spectroscopies

d	doublet
HPLC	chromatographie liquide haute performance
HRMS	spectrométrie de masse à haute résolution
IR	infrarouge
J	constante de couplage
K	kelvin
NMR/RMN	résonnance magnétique nucléaire
q	quadruplet
Rdt	rendement
Rf	rapport frontal
s	singulet
t	triplet
TLC/CCM	chromatographie sur couche mince

Introduction générale

L'élaboration de synthèses rapides et efficaces de molécules organiques complexes à partir de substrats de départ simples et utilisant un minimum d'étapes constitue un véritable enjeu de la chimie organique contemporaine. Dans ce contexte, la chimie combinatoire est apparue comme une solution permettant d'atteindre un nombre important de produits combinant complexité structurale et rapidité d'accès.

Dans ce contexte, le développement de nouvelles réactions multicomposant est une activité de recherche en chimie organique intimement liée aux problématiques modernes du développement durable et de la chimie verte : recherche d'une économie d'étapes, de temps et d'atomes…

C'est dans ce cadre que s'inscrit mon projet de thèse, qui vise la mise au point de nouvelles réactions multicomposant impliquant des isonitriles mais également le développement de nouvelles cascades réactionnelles.

Après un premier chapitre constituant un rappel bibliographique sur les isonitriles et les réactions multicomposant associées, l'objet du deuxième chapitre de cette thèse concernera l'extension de la réaction de couplage de Ugi-Smiles au 6-mercaptopurine.

La mise au point, le développement et l'étude du mécanisme d'une nouvelle synthèse de 2,3-dihydropyrroles feront l'objet du troisième chapitre.

Le quatrième chapitre sera consacré à la mise au point d'une nouvelle voie d'accès aux α-cétoamides.

Chapitre I : Isonitriles et réactions multicomposant

1. Les réactions multicomposant

Lors d'une synthèse classique en chimie organique, il existe en général une succession d'étapes au cours desquelles une ou plusieurs liaisons chimiques sont formées entre deux substrats de départ. Après chaque étape de synthèse, il est généralement nécessaire d'extraire et de purifier le produit intermédiaire formé, qui sera réengagé dans de nouvelles conditions réactionnelles pour l'étape consécutive (Schéma I.1).

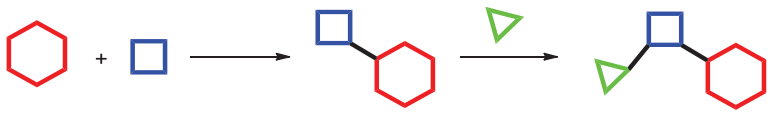


Schéma I.1 : Synthèse séquentielle classique

Cette approche de synthèse apparaît comme assez complexe à mettre en œuvre, coûteuse et peu reproductible. Le concept de « synthèse idéale »[1] repose sur l'obtention du produit désiré en un minimum d'étapes de synthèse et d'énergie à partir de substrats simples et/ou commerciaux peu onéreux tout en limitant la formation de sous-produits (économie d'atomes) de déchets toxiques.

1. 1) Le principe des réactions multicomposant

Les réactions multicomposant[2] (MCRs) sont définies comme étant des processus permettant d'assembler en une seule étape au minimum trois réactifs qui sont introduits dans le même pot pour conduire à un seul produit final incorporant la majorité des atomes des différents substrats de départ (Schéma I.2). Si l'on considère le mécanisme des MCRs, le produit est formé par une suite d'actes élémentaires au cours desquelles une ou plusieurs liaisons chimiques sont crées ou rompues, et non par un couplage simultané de tous les partenaires réactionnels. Si l'une de ces étapes est irréversible, la réaction devient alors particulièrement efficace.



Schéma I.2 : Principe des réactions multicomposant

Contrairement aux réactions séquencées classiques, les réactions multicomposant sont simples à mettre en œuvre, convergentes et permettent de créer plusieurs liaisons chimiques en une seule

[1] (a) Wender, P. A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1-2. (b) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210.
[2] (a) Zhu, J.; Bienaymé, H., Eds. *Multicomponent Reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2005**. (b) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17-89.

opération. Ce sont souvent des réactions propres, sélectives et qui permettent d'obtenir une grande diversité et complexité moléculaire. Ainsi, la variation de substrat de départ associée à une simplification ou fonctionnalisation de la structure rend possible la constitution rapide de bibliothèques de molécules diversement fonctionnalisées.

Le caractère monotope, économique en temps et en coût fait de ces réactions des outils formidables pour la recherche pharmaceutique afin de créer des chiomothèques destinées au criblage à haut débit.

1. 2) Un bref historique de ces synthèses

La synthèse d'α-aminoacides de Strecker,[3] puliée en 1850, est généralement considérée comme la première réaction multicomposant, même si Laurent et Gerhard l'auraient déjà effectuée douze ans plus tôt.[4] Elle consiste en la condensation du chlorure d'ammonium sur un aldéhyde en présence de cyanure d'hydrogène pour aboutir à la formation d'un α-aminonitrile qui est ensuite hydrolysé en α-aminoacide (Schéma I.3).

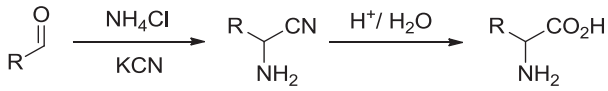


Schéma I.3 : Synthèse d'α-aminoacides de Strecker, 1850

En 1882, Hantzsch a réalisé la première synthèse multicomposant d'hétérocycles.[5] Cette synthèse consiste à faire réagir deux molécules de β-cétoesters et un aldéhyde dans l'ammoniaque pour conduire à une 1,4-dihydropyridine (Schéma I.4).

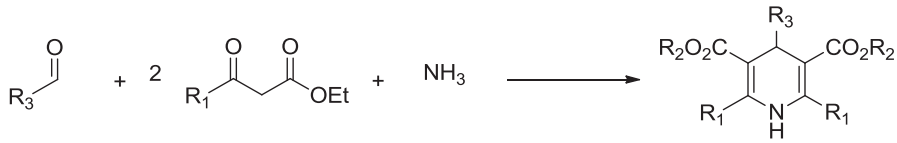


Schéma I.4 : Réaction de Hantzsch, 1882

La précédente réaction a été revisitée par le chimiste italien Pietro Biginelli en 1891.[6] En remplaçant l'ammoniaque par l'urée, Biginelli a proposé une synthèse générale de dihydropyridin-2-(1*H*)-ones (Schéma I.5).

[3] Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27-51.
[4] (a) Laurent, A.; Gerhardt, C. F. *Annal. Chim. Phys.* **1838**, *66*, 181. (b) Laurent, A.; Gerhardt, C. F. *Liebigs Ann. Chem.* **1838**, *28*, 265-269.
[5] Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1-82.

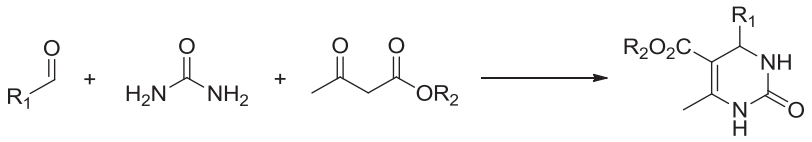


Schéma I.5 : Synthèse de dihydropyridin-2-(1*H*)-ones de Biginelli, 1891

La synthèse de Mannich,[7] découverte en 1912, constitue une des réactions multicomposant les plus importantes en chimie de synthèse. Elle consiste en la condensation du formaldéhyde, d'une amine secondaire et d'un composé carbonylé énolisable pour former une β-aminocétone (Schéma I.6).

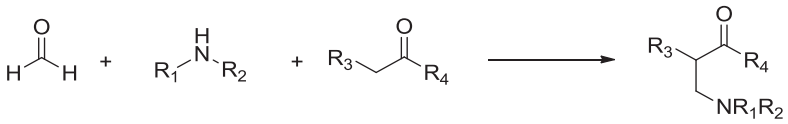


Schéma I.6 : Synthèse de β-aminocétones de Mannich, 1912

Cette réaction multicomposant s'est révélée particulièrement intéressante la synthèse de produits naturels comme la tropinone, réalisée par Robinson en 1917 par addition de dialdéhyde succinique sur la méthylamine et l'acide acétonedicarboxylique (Schéma I.7).[8]

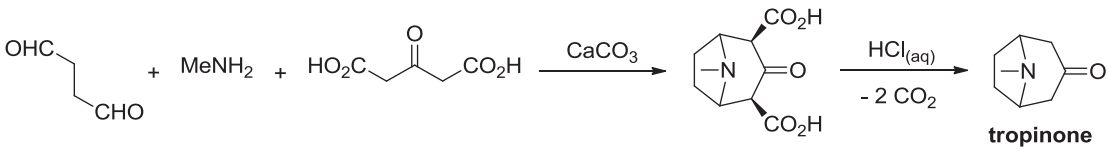


Schéma I.7 : Synthèse de la tropinone de Robinson, 1917

En 1929, Bucherer et Bergs ont décrit une extension intéressante de la réaction de Strecker « par ajout de CO_2 » permettant la synthèse monotope d'hydantoïnes, précurseurs essentiels d'α-aminoacides non naturels. Cette première réaction à quatre composants fait intervenir la condensation d'une cétone (ou aldéhyde), de cyanure de potassium et de carbonate d'ammonium (Schéma I.8).[9]

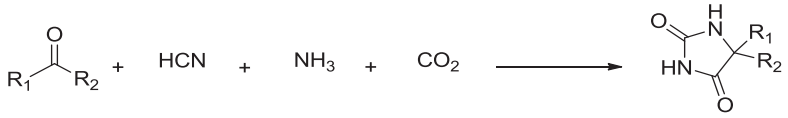


Schéma I.8 : Synthèse de Bucherer-Bergs, 1934

[6] (a) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 2962-2965. (b) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 447-450.
[7] Mannich, C.; Krösche, W. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1912**, *250*, 647-667.
[8] Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1917**, *111*, 762-768.
[9] (a) Bergs, H. DE-B 566,094, **1929**. (b) Bucherer, H. T.; Barsch, H. *J. Prakt. Chem.* **1934**, *140*, 151-171.

2. Les isonitriles

2. 1) Historique et synthèse des isonitriles

Les premiers isonitriles ont été synthétisés en 1859 par Lieke [10], qui a fait réagir du cyanure d'argent avec un halogénure, notamment l'iodure d'allyle, initialement dans le but d'obtenir un nitrile (Schéma I.9). Il a d'abord cru avoir obtenu l'allylnitrile désiré, mais le *N*-allylformamide a été formé par hydrolyse. N'ayant pas obtenu l'acide carboxylique, Lieke n'a pas su identifier le produit formé. Ce n'est que huit ans plus tard que Gautier[11] et Hofmann[12] ont pu identifier le produit de synthèse comme étant un isonitrile.

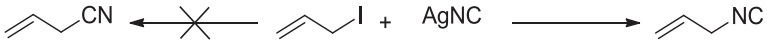


Schéma I.9 : Synthèse de Lieke, 1859

Les isonitriles sont des composés peu toxiques dont l'odeur est particulièrement désagréable et persistante. La xanthocilline X, extraite en 1953 du champion *penicilium notatum*, représente la première molécule naturelle isolée comportant un motif isonitrile (Schéma I.10).[13]

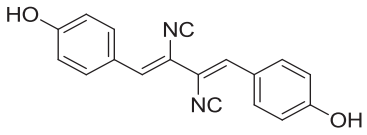


Schéma I.10 : Xanthocilline X, premier isonitrile naturel (agent antibiotique)

Différentes voies d'accès aux isonitriles ont été décrites dans la littérature. Parmi l'ensemble de ces voies, il existe deux méthodes de synthèse classiques et générales :

2. 1) 1. Méthode de carbylamine

La première méthode de synthèse, dite carbylamine, a été proposée par Hoffmann en 1867.[14] Elle fait intervenir la réaction d'une amine primaire avec le chloroforme en présence d'hydroxyde de

[10] Lieke, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, *112*, 316-321.
[11] (a) Gautier, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *142*, 289-294. (b) Gautier, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1869**, *146*, 119-124.
[12] Hofmann, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *144*, 114-120.
[13] (a) Rothe, W. *Pharmazie* **1950**, *5*, 190-198. (b) Chang, W. J.; Scheuer, P. J. *Topics in Current Chemistry*; Springer-Verlag-Berlin, 1993. Pour des revues récentes, voir : (a) Garson, M. J.; Simpson, J. S. *Nat. Prod. Rep.*, **2004**, *21*, 164-179. (b) Edenborough, M. S.; Herbert, R. B. *Nat. Prod. Rep.*, **1988**, *5*, 229-245.
[14] Hofmann, A. W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *144*, 114-120.

potassium dans l'éthanol. Cette méthode présente certains inconvénients tels que la faible reproductibilité ainsi que l'obtention d'isonitriles pollués (Schéma I.11).

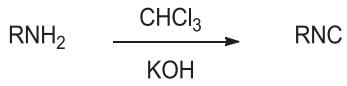


Schéma I.11 : Synthèse d'Hoffmann d'isonitriles, 1867

En 1897, un mécanisme réactionnel pour cette réaction a été suggéré par Nef.[15] Ainsi, une réaction d'addition nucléophile intermoléculaire de l'amine primaire sur le dichlorocarbène, intermédiaire généré *in situ* à partir de chloroforme en présence d'hydroxyde de potassium, se déroulerait probablement dans un premier temps pour former un intermédiaire zwittérionique. Ce dernier subit alors deux éliminations de chlorure d'hydrogène pour aboutir finalement à l'isonitrile attendu (Schéma I.12).

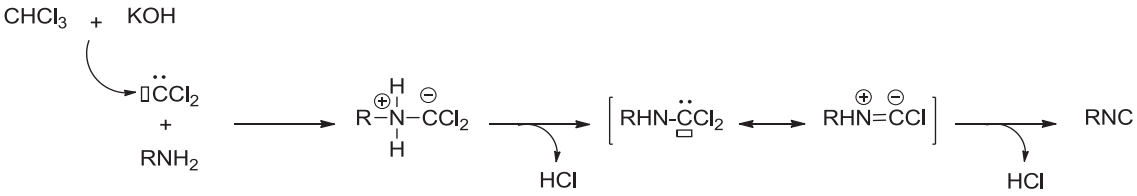


Schéma I.12 : Mécanisme proposé par Nef pour la méthode de carbylamine

Cette voie de synthèse a été améliorée en 1972 par Weber, Gokel et Ugi[16] en utilisant une catalyse par transfert de phase. Ainsi, l'utilisation d'un agent de transfert de phase de type ammonium quaternaire en milieu biphasique (eau/ dichlorométhane) permet d'améliorer la sélectivité de l'addition du dichlorocarbène sur l'amine primaire et limite ainsi la formation des produits secondaires. De ce fait, les rendements obtenus sont alors améliorés ainsi qu'une bonne reproductibilité de réaction qui permet une synthèse à moyenne échelle d'isonitriles à partir d'amines commerciales peu onéreuses (de l'ordre de 50 g) (Schéma I.13).

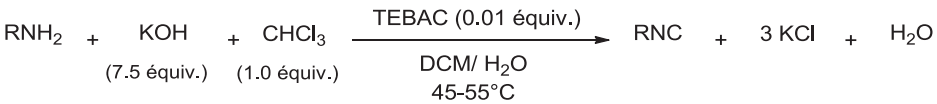


Schéma I.13 : Synthèse d'isonitriles développée par Ugi

[15] Nef, I. U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1897**, *298*, 202-374.
[16] (a) Weber, W.; Gokel, G. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *11*, 1637-1640. (b) Weber, W. P.; Gokel, G. W.; Ugi, I. *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 587.

Les rendements de cette synthèse restent toutefois modérés, de plus une purification de l'isonitrile par chromatographie sur gel de silice ou par distillation reste nécessaire pour éliminer les sous-produits et surtout l'excès de l'amine introduite en excès. Cette méthode de synthèse est celle la plus fréquemment utilisée dans notre laboratoire.

2. 1) 2. Méthode de déshydratation du formamide

Cette voie de synthèse d'isonitriles a été développée en parallèle de la précédente à la fin des années 1950 grâce aux travaux de Corey et Ugi.[17] Elle consiste en la déshydratation de *N*-formamides en utilisant un agent déshydratant et une base pour former des isonitriles. Les formamides *N*-monosubstitués sont aisément préparés par condensation d'une amine primaire sur de formiate de méthyle ou de l'acide formique (Schéma I.14).

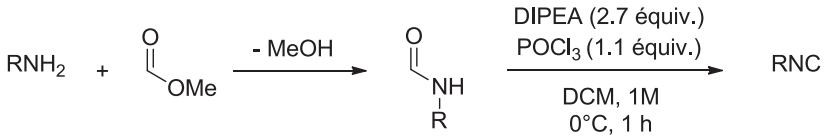


Schéma I.14 : Synthèse des isonitriles par déshydratation du formamide

Le premier agent déshydratant utilisé a été le phosgène $COCl_2$[18] mais il a été rapidement abandonné en raison de sa grande toxicité. Pour contourner ce problème, du diphosgène[19] a été proposé avec des rendements encore améliorés. Plusieurs autres agents déshydratants[20] tels que le pentoxyde de diphosphore P_4O_{10}, l'oxychlorure de phosphore $POCl_3$ ou chlorure de thionyle $SOCl_2$ sont désormais utilisés. Ces derniers doivent être utilisés en combinaison avec une base comme une trialkylamine, la pyridine, l'hydroxyde de sodium ou bien une base forte telle que le *tert*-butylate de potassium.[21]

2. 1) 3. Autres méthodes de synthèse d'isonitrile

Les isonitriles occupent une place marquante en chimie combinatoire aussi bien qu'en synthèse hétérocyclique. De nombreuses méthodes de préparations d'isonitriles sont donc régulièrement proposées dans la littérature mais elles restent moins générales et plus limitées à la nature du substrat.

---

[17] (a) Hertler, W.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1221-1222. (b) Ugi, I.; Meyr, R. *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 702-703.
[18] Ugi, I.; Fetzer, U.; Eholzer, U.; Knupfer, H.; Offermann, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 472-484.
[19] Skorna, G.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 259-260.
[20] Ugi, I.; Meyr, R. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 239-248.
[21] Obrecht, R.; Hermann, R.; Ugi, I. *Synthesis* **1985**, 400-402.

Une synthèse alternative repose sur la réduction des isocyanates, isothiocyanates et dichlorures d'isonitrile. Les isocyanates peuvent être réduits en prèsence de la triéthylphosphite, tandis que les isothiocyanates nécessitent l'action de la triéthylphosphine, de l'hydrure de triphénylétain ou de cuivre. Les températures réactionnelles assez élevées (150°C) requises pour cette synthèse peuvent entraîner la polymérisation de l'isonitrile formé qui est un facteur limitant de cette méthode. Le choix judicieux d'autres agents réducteurs plus complexes tels que la 2-phényl-3-méthyl-1,3,2-oxazaphospholidine, le diphényl-*tert*-butylsilyl lithium ou d'un mélange trichlorosilane-triéthylamine a permis ainsi de réduire ces précurseurs à température relativement basse (5-36°C) (Schéma I.15).[22]

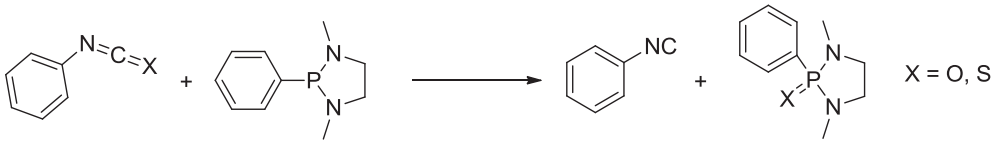


Schéma I.15 : Synthèse d'isonitriles par réaction d'oxydoréduction

Ces dernières années, de nombreuses études ont été menées portant sur la formation d'isonitriles selon la voie initiée par Lieke grâce à l'utilisation de dérivés d'ions cyanures.[23] Notre laboratoire a ainsi pu développer, à la fin des années 2000, une méthode simple et efficace de préparation *in situ* d'isonitriles à partir de dérivés halogénés en présence de cyanure d'argent. Ces derniers formés *in situ* pouvant être utilisés ensuite dans diverses réactions (Schéma I.16).[24]

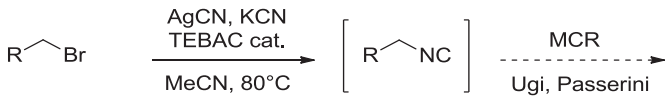


Schéma I.16 : Exemple de préparation d'isonitriles *in situ*

Une synthèse monotope d'isonitriles suggérée par l'équipe de Kitano propose d'accéder aux isonitriles à partir des alcools en présence de cyanure de triméthylsilyle et d'acide méthanesulfonique. La neutralisation subséquente de milieu réactionnel par la triéthylamine suivie par la déshydratation de formamide intermédiaire par un système chlorure de tosyle – pyridine a conduit à l'isonitrile souhaité (Schéma I.17).[25]

[22] (a) Mukaiyama, T.; Yokota, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1965**, *38*, 858-859. (b) Baldwin, J. E.; Bottaro, J. C.; Riordan, P. D.; Derome, A. E. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1982**, 942-943. (c) Baldwin, J. E.; Derome, A. E.; Riordan, P. D. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2989-2994.
[23] Kitano, Y.; Manoda, T.; Miura, T.; Chiba, K.; Tada, M. *Synthesis* **2006**, 405-410.
[24] (a) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Schiltz, A. *Synlett.* **2009**, 1401-1404. (b) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Schiltz, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5235-5237. (c) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Schiltz, A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3024-3026.
[25] Okada, I.; Kitano, Y. *Synthesis* **2011**, 3997-4002.

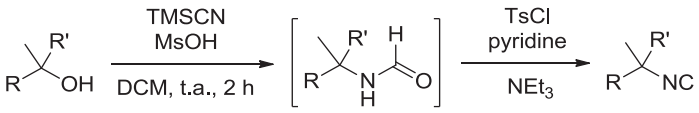


Schéma I.17 : Synthèse d'isonitriles utilisant un précurseur alcool

Une méthode rapide et efficace suggérée par Porcheddu et son équipe[26] consiste en la déshydratation de formamides en présence de la trichlorotriazine sous une irradiation micro-ondes. Cette méthode de synthèse permet l'obtention des isonitriles aliphatiques et aromatiques avec des rendements corrects (75-98%) (Schéma I.18).

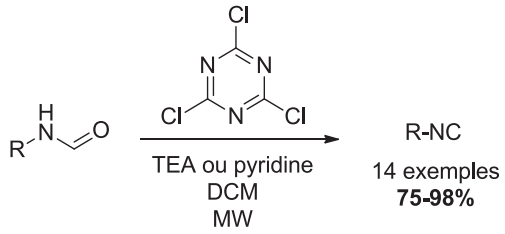


Schéma I.18 : Nouvelle synthèse d'isonitriles sous irradiation micro-ondes

Plus récemment, Pirrung et son groupe ont notamment choisi l'oxazole ou le benzoxazole comme substrat de départ pour développer une synthèse d'isonitriles. Leur stratégie de synthèse repose sur l'ouverture d'oxazole lithié en position 2. D'une façon surprenante, ils ont constaté que les isonitriles obtenus ainsi n'avaient pas l'odeur habituelle désagréable (Schéma I.19).[27]

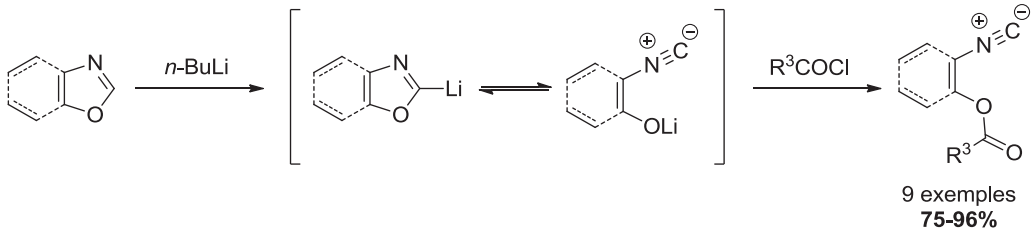


Schéma I.19 : Synthèse d'isonitrile par ouverture d'oxazole

De même, il est également possible d'obtenir des isonitriles fonctionnalisés à partir des isonitriles commerciaux ou facilement accessibles. Ainsi, Bienaymé a reporté en 1998 une synthèse remarquable d'isonitriles complexes *via* la réaction de Bredereck (Schéma I.20).[28]

[26] Porcheddu, A.; Giacomelli, G.; Salaris, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2361-2363.
[27] Pirrung, M. C.; Ghorai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11772-11773.
[28] Bienaymé, H. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 4255-4258.

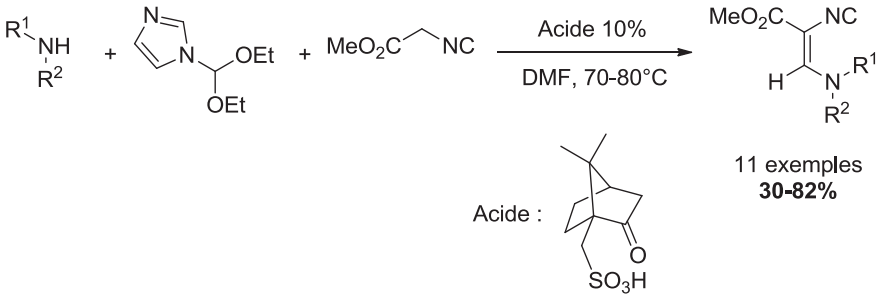


Schéma I.20 : Synthèse d'isonitriles *via* la réaction de Bredereck

Finalement, l'action des amines primaires ou secondaires sur l'α-isocyanoacétate de méthyle constitue un accès rapide et efficace à des α-isocyanoamides.[29] Ces derniers peuvent subir une monoalkylation dans des conditions basiques pour aboutir à des α-isocyanoamides α-substitués (Schéma I.21).[30]

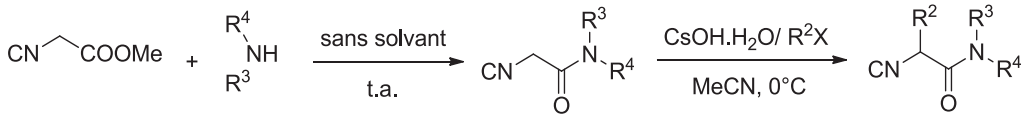


Schéma I.21 : Synthèse d'α-isocyanoamides monoalkylés

2. 2) Réactivité des isonitriles

2. 2) 1. Réactivité du carbone terminal

Différentes études théoriques ont été menées pour essayer de comprendre la réactivité particulière du carbone divalent de l'isonitrile. Dans le cas de méthylisonitrile, l'analyse des orbitales frontières par la méthode de Hückel étendue montre que les plus gros coefficients de la HO (σ) et de la BV (π^*) sont situés sur le carbone divalent (Schéma I.22).

[29] Dömling, A.; Beck, B.; Fuchs, T.; Yazback, A. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 872-880.
[30] Housseman, C.; Zhu, J. *Synlett* **2006**, *11*, 1777-1779.

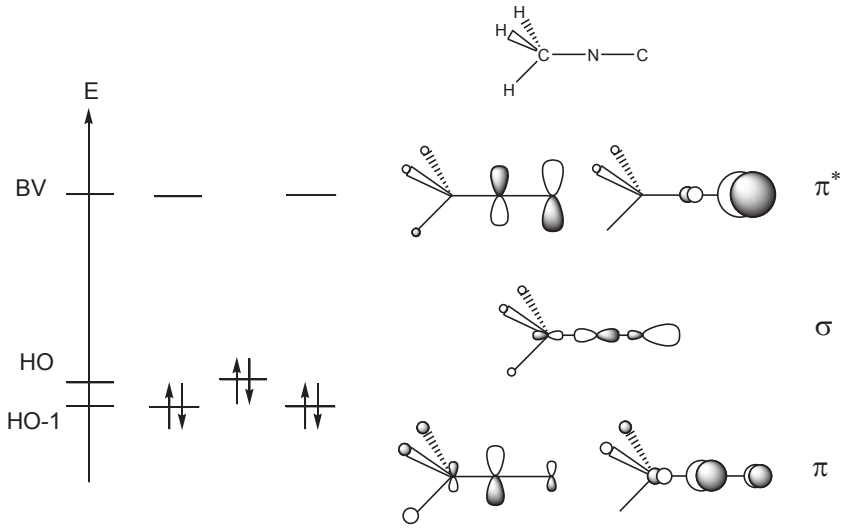


Schéma I.22 : Orbitales moléculaires pour le méthylisonitrile obtenues par la méthode Hückel étendue

Ainsi, sous contrôle cinétique et contrôle orbitalaire, l'addition d'un nucléophile ou d'un électrophile se fait sur le carbone terminal (Schéma I.23).

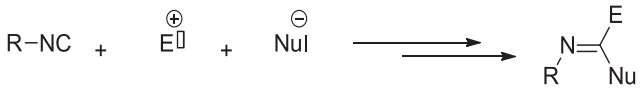


Schéma I.23 : Double réactivité des isonitriles

2. 2) 2. Acidité en α

Le groupement NC est électro-attracteur, ce qui rend les hydrogènes en position α de l'isonitrile relativement labiles. Cette propriété a été exploitée par Schöllkopf[31] pour développer une voie de synthèse d'oxazoles à partir de la réaction d'un isonitrile et d'un chlorure d'acide en présence d'une base forte (Schéma I.24).

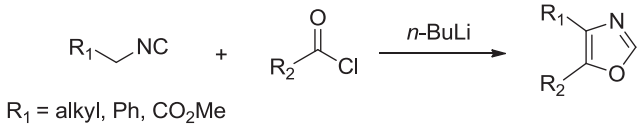


Schéma I.24 : Synthèse d'oxazoles développée par Schöllkopf

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

La présence d'un second groupe attracteur en α de ces protons tel qu'un ester, un amide, ou encore un sulfonyle exacerbe ce caractère acide. Van Leusen a largement exploité cette propriété pour développer une voie d'accès aux oxazoles 5-fonctionnalisés à partir de *p*-tolylméthylisonitrile (TosMIC) qui est engagé dans une réaction de formylation (Schéma I.25).[32]

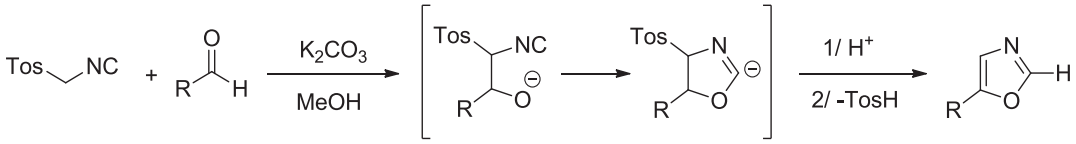


Schéma I.25 : Synthèse d'oxazoles développée par Van Leusen

Ce principe réactionnel a été étendu par Schöllkopf[33] et Van Leusen[34] en variant l'électrophile impliqué dans la réaction avec l'isonitrile. Ainsi, de nombreux composés hétérocycliques ont pu être synthétisés selon le processus réactionnel suivant (Schéma I.26).

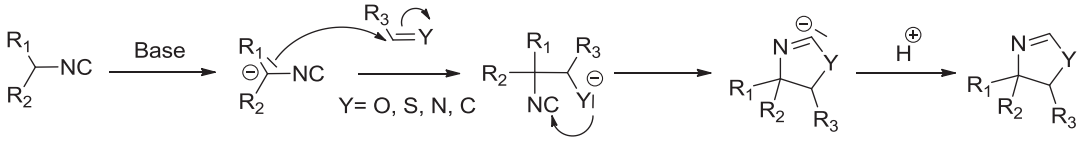


Schéma I.26 : Synthèse d'hétérocycles utilisant l'acidité d'hydrogène en α d'isonitrile

Des α-isocyanoesters ou α-isocyanoamides sont également très utilisés en synthèse hétérocyclique.[35] En 2007, Orru et son équipe ont proposé une nouvelle synthèse multicomposant de 2-imidazolines à partir d'une amine primaire, d'un aldéhyde et d'un α-isocyanoester catalysée par l'acétate d'argent. Lors de cette réaction, il se forme un intermédiaire de Mannich résultant de la condensation de l'isonitrile déprotoné sur l'imine générée *in situ* (Schéma I.27).[36]

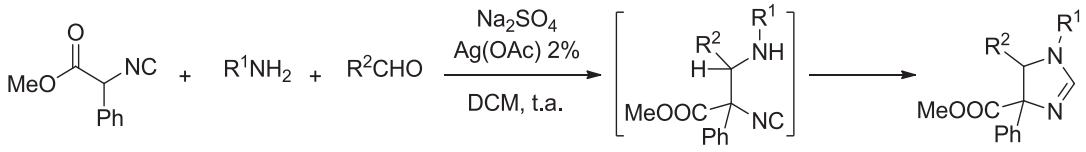


Schéma I.27 : Synthèse multicomposant de 2-imidazolines

[32] Van Leusen, A.M.; Hoogenboom, B.E.; Siderius, H. *Tetrahedron Lett.* **1972,** *23,* 2369-2372.
[33] (a) Hoppe, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 789-804. (b) Schöllkopf, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, *16*, 339-348. (c) Schröder, R.; Schöllkopf, U.; Blume, E.; Hoppe, I. *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 533-546. (d) Schöllkopf, U.; Porsch, P.; Blume, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 7122. (e) Meyer, R.; Schöllkopf, U.; Böhme, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 1183-1193.
[34] (a) Leusen, A. M. V.; Siderius, H.; Hoogenboom, B. E.; Leusen, D. V. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 5337-5340. (b) Leusen, A. M. V.; Hoogenboom, B. E.; Houwing, H. A. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 711-713. (c) Leusen, A. M. V.; Weildeman, J.; Oldenziel, O. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1153-1159. (d) Leusen, A. M. V. *Synthesis* **1991**, 531-532.
[35] Pour une revue récente, voir : Gulevich, A. V.; Zhdanko, A. G.; Orru, R. V. A.; Nenajdenko, V. G. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5235-5331.
[36] Elders, N.; Schmitz, R.F.; de Kanter, F.J.J.; Ruijter, E.; Groen, M.B.; Orru, R.V.A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72,* 6135-6142.

2. 2) 3. Interaction avec les radicaux

Les radicaux sont susceptibles de s'additionner sur le carbone divalent de l'isonitrile pour conduire à la formation d'une nouvelle espèce radicalaire de type imidoyle, pouvant évoluer de différentes façons. Ce radical peut alors subir une fragmentation pour former un nitrile et un radical alkyle comme il peut être piégé par une insaturation ou aussi réagir avec un autre radical (Schéma I.28).

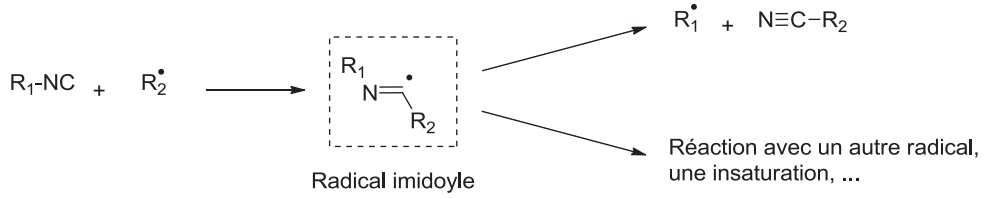


Schéma I.28 : Addition des radicaux sur un isonitrile

Shaw[37] et Saegusa[38] furent les premiers, fin des années 1960, à développer cette chimie radicalaire. Peu de temps après ces premiers travaux, Stork et Sher se sont intéressés au développement d'une nouvelle synthèse stéréo et régio-contrôlée de nitriles fonctionnalisés.[39] Ces derniers ont également tiré profit de leur méthodologie pour introduire de manière très élégante un groupement nitrile dans la synthèse de la (+) prostaglandine F2α, une cible thérapeutique intéressante en chimie médicinale (Schéma I.29).[40]

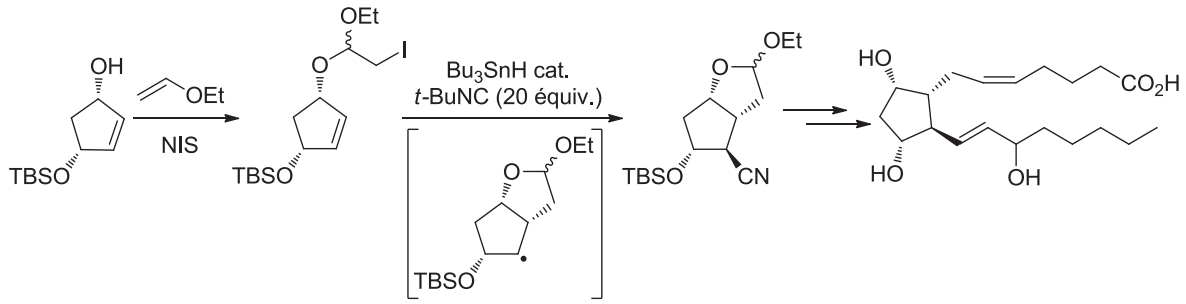


Schéma I.29 : Synthèse de (+) prostaglandine F2α développée par Stork et Sher

[37] Shaw, D. H.; Pritchard, H. *Can. J. Chem.* **1967**, *45*, 2749-2754.
[38] (a) Saegusa, T.; Kobayashi, S.; Ito, Y.; Yasuda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4182. (b) Saegusa, T.; Ito, Y.; Yasuda, N.; Hotaka, T. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 4238-4240.
[39] (a) Stork, G.; Sher, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6765-6766. (b) Stork, G.; Sher, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 303-304.
[40] Stork, G.; Sher, P. M.; Chen, H.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6384-6385.

Cette chimie a ensuite été largement utilisée en synthèse totale pour conduire à de nombreux composés hétérocycliques.[41] Ainsi, Curran et son équipe ont judicieusement exploité cette chimie radicalaire pour développer la synthèse de la Camptothécine, substance naturelle et agent anticancéreux potentiel (Schéma I.30).[42]

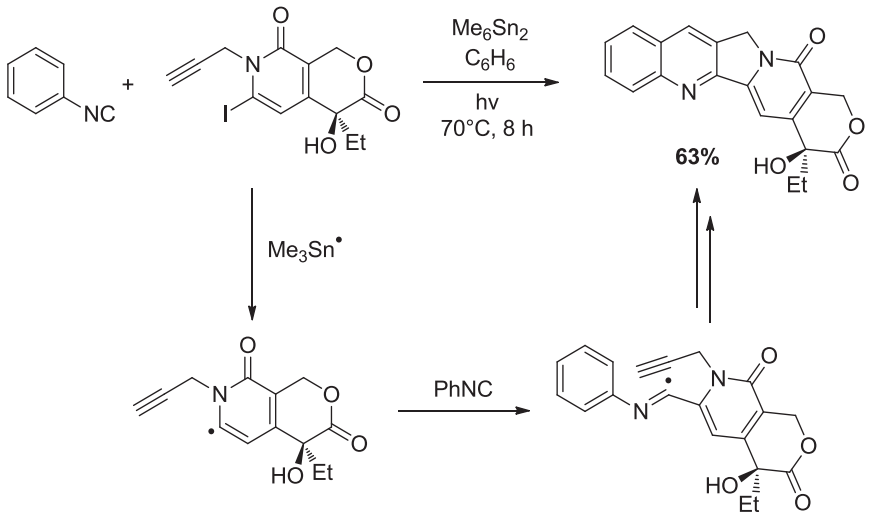


Schéma I.30 : Synthèse de la Camptothécine développée par Curran

Plus tard, une réaction radicalaire à trois composants a été mise au point par le groupe de Nanni. Dans cette réaction, un radical vinylique s'additionne sur un isonitrile pour former un dérivé de quinoxaline. Ce radical est généré par l'addition de l'α-cyanoradical issu de l'AIBN sur un alcyne (Schéma I.31).[43]

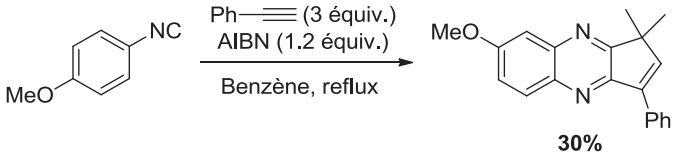


Schéma I.31 : Synthèse multicomposant de quinoxaline par voie radicalaire

[41] (a) Bachi, M. D.; Balanov, A.; Bar-Ner, N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7752-7758. (b) Bachi, M. B.; Bar-Ner, N.; Melman, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7116-7124. (c) Benati, L.; Leardini, R.; Minozzi, M.; Nanni, D.; Scialpi, R.; Spagnolo, P.; Stazzari, S.; Zanardi, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3598-3601. (d) Curran, D. P.; Liu, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2127-2132.
[42] (a) Josien, H.; Ko, S.-B.; Bom, D.; Curran, D. P. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 67-83. (b) Curran, D.; Liu, H.; Josien, H.; Ko, S.-B. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11385-11404.
[43] (a) Nanni, D.; Pareschi, P.; Rizzoli, C.; Sgarabotto, P.; Tundo, A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9045-9062. (b) Leardini, R.; Nanni, D.; Zanardi, G. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2763-2772.

2. 2) 4. Insertion en présence d'un métal

Les isonitriles sont susceptibles de se coordonner à différents métaux pour former des complexes. A ce jour, de nombreux complexes ont ainsi pu être formés et caractérisés à partir des isonitriles.[44] D'autre part, les organométalliques tels que les organolithiens ou organomagnésiens peuvent également s'additionner sur le carbone terminal de l'isonitrile conduisant à des intermédiaires de type imidoyle.[45] Ces intermédiaires clés peuvent conduire à l'obtention des dérivés carbonylés après couplage avec un électrophile et hydrolyse acide (Schéma I.32).

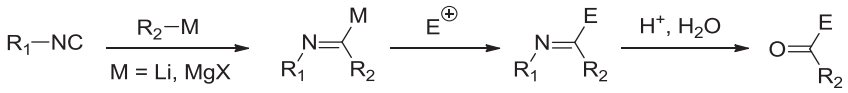


Schéma I.32 : Addition d'un organométallique sur un isonitrile

En tant que carbènes, les isonitriles sont susceptibles d'interagir avec des métaux de transition. Un examen approfondi de la littérature a permis de recenser plusieurs exemples de réactions d'insertion d'isonitriles dans des liaisons Ar-X catalysées au palladium.[46] L'équipe de Whitby[47] fut parmi les premières à décrire ce type de réactions d'insertion en 2000. Cette même approche a été récemment reprise par différentes équipes pour la synthèse d'aminoquinazolines,[48] d'isoquinolinones,[49] et d'oxazolines (Schéma I.33).[50]

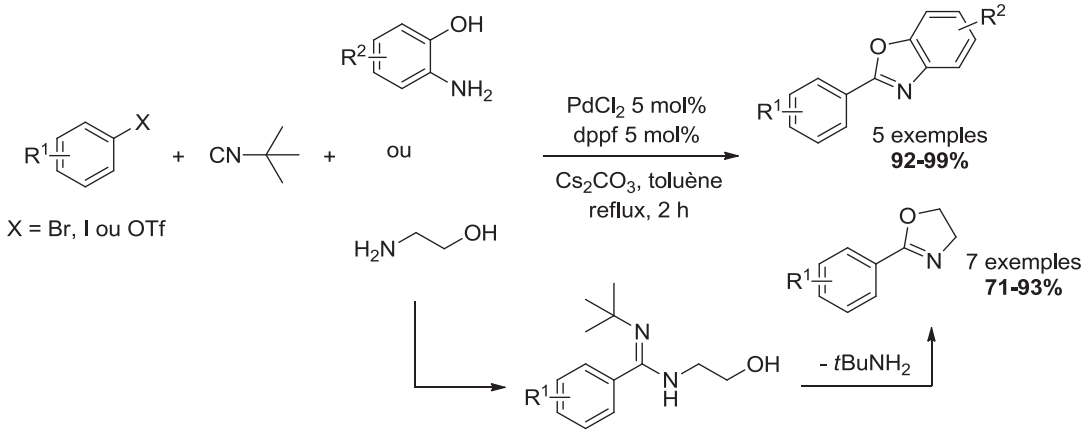


Schéma I.33 : Synthèse d'oxazolines et de benzoxazoles

[44] Pour une revue récente, voir : Boyarskiy, V. P.; Bokach, N. A.; Luzyanin, K. V.; Kukushkin, V. Y. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2698-2779.
[45] Periasamy, M. P.; Walborsky, H. M. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 611-618.
[46] Pour une revue récente, voir : Vlaar, T.; Ruijter, E.; Maes, B. U. W.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 7084-7097.
[47] Saluste, C. G.; Whitby, R. J.; Furber, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4156-4158.
[48] Baelen, G. V.; Kuijer, S.; Ryek, L.; Sergeyev, S.; Janssen, E.; de Kanter, F. J. J.; Maes, B. U. W.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 15039-15044.
[49] Tyagi, V.; Khan, S.; Giri, A.; Gauniyal, H. M.; Sridhar, B.; Chauhan, P. M. S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3126-3129.
[50] Boissarie, P. J.; Hamilton, Z. E.; Lan, S.; Murphy, J. A.; Suckling, C. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6256-6259.

Enfin, des réaction d'activation C(sp^2)-H et d'activation C(sp^3)-H en version intramoléculaire pallado-catalysées ont été décrites récemment par les équipes de Zhu[51] et Takemoto[52] respectivement. En 2011, l'équipe de Chatani a décrit la silylation stéréosélective des alcynes vrais en présence d'isonitriles catalysée par de complexes de rhodium. Le contrôle de la régioséléctivité de la réaction est assuré par la nature d'isonitrile utilisé (Schéma I.34).[53]

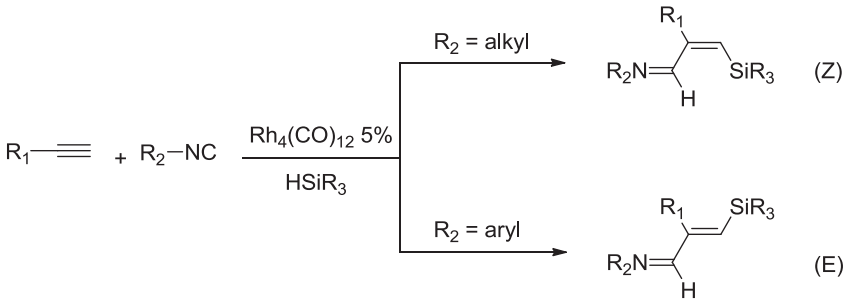


Schéma I.34 : Réaction d'activation C-H promue par le rhodium

2. 2) 5. Cycloadditions formelles

Les isonitriles sont particulièrement réactifs dans des réactions de cycloadditions. En 1998, les équipes de Groebke,[54] Blackburn,[55] et Bienaymé[56] ont mis au point simultanément une nouvelle synthèse à 3-composants faisant intervenir un isonitrile, un aldéhyde et une amine aromatique en présence d'un acide de Brønsted ou d'un acide de Lewis. Le mécanisme réactionnel suggéré fait intervenir une cycloaddition [4+1] non concerté entre l'ion iminium et l'isonitrile (Schéma I.35). Ce protocole réactionnel s'est révélé très général et l'équipe de Bienaymé a pu introduire avec succès une grande variété d'amines hétéroaromatiques permettant l'accès à une large gamme d'hétérocycles dont l'intérêt n'est plus à démontrer.

[51] (a) Wang, Y.; Wang, H.; Peng, J.; Zhu, Q. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4604-4607. (b) Peng, J.; Liu, L.; Hu, Z.; Huang, J. Zhu, Q. *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 3772-3774.
[52] Nanjo, T.; Tsukano, C.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4270-4273.
[53] Fukumoto, Y.; Hagihara, M.; Kinashi, F.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10014-10017.
[54] Groebke, K.; Weber, L.; Mehlin, F. *Synlett* **1998**, 661-663.
[55] Blackburn, C.; Guan, B.; Fleming, P.; Shiosaki, K.; Tsai, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3635-3638.
[56] Bienaymé, H.; Bouzid, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2234-2237.

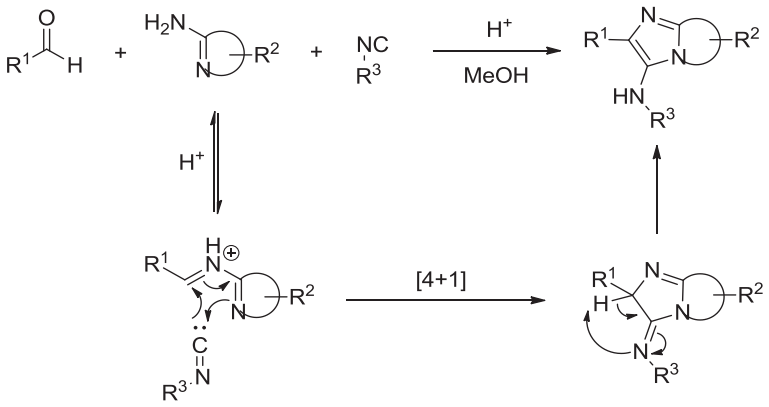


Schéma I.35 : Mécanisme de la réaction de Groebke-Blackburn-Bienaymé

En 2000, El Kaïm et son équipe ont décrit la synthèse de 5-aminopyrrazoles par une réaction de cycloaddition [4+1] d'isonitriles sur des azoalcènes générés *in situ* à partir des hydrazones (Schéma I.36).[57]

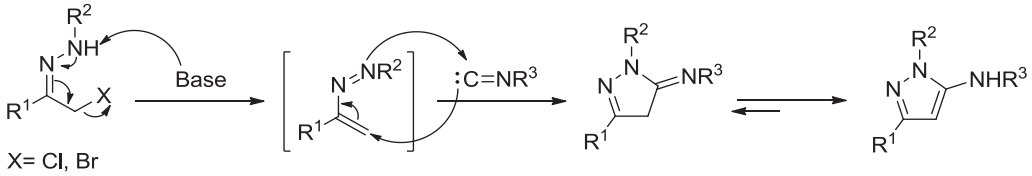


Schéma I.36 : Cycloaddition [4+1] avec des isonitriles

Nair et son équipe se sont particulièrement intéressés à l'étude de ce type de réactions de cycloaddition formelle. L'addition de l'isonitrile sur l'oléfine conduit à la formation d'une espèce zwittérionique qui peut ensuite être piégée par un électrophile (aldéhyde ou imine). Grâce à cette méthodologie, une large gamme d'hétérocycles a pu être synthétisée en variant les substrats de départ (Schéma I.37).[58]

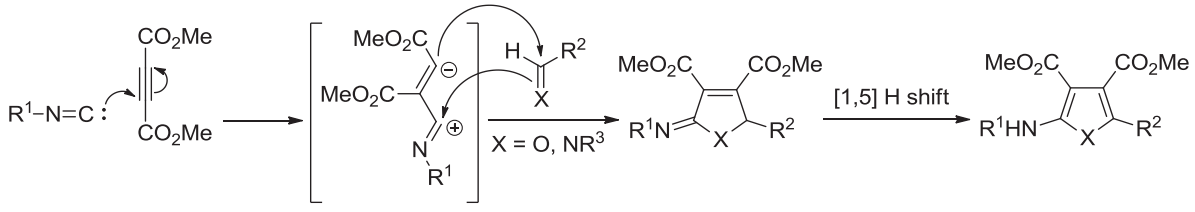
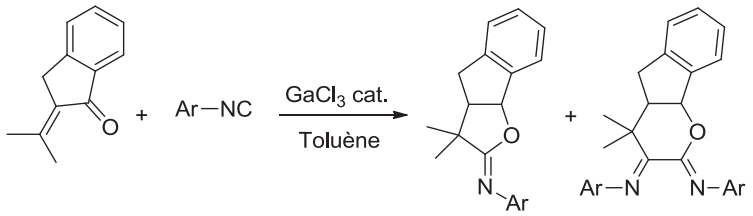


Schéma I.37 : Synthèse de pyrroles et de furanes développée par Nair et son équipe

[57] Atlan, V.; El Kaïm, L.; Buron, C. *Synlett*, **2000**, 489-490.
[58] Nair, V.; Rajesh, C.; Vinod, A.U.; Bindu, S.; Sreekanth, A.R.; Mathen, J.S.; Balagopal, L. *Acc. Chem. Res.,* **2003**, *36,* 899-907.

Le groupe de Chatani a obtenu des résultats intéressants en faisant réaliser la réaction de cycloaddition [4+1] d'isonitriles avec des cétones α,β-insaturés en présence de chlorure de galium(III). Cet exemple laisse encore présager un mécanisme non concerté. En effet, des cycloadduits issus de la double insertion d'isonitrile ont pu être isolés dont le rendement obtenu dépend de la nature d'isonitrile impliqué (Schéma I.38).[59]



Ar = 2,6-$Me_2C_6H_3$	**14%**	**62%**
Ar = 2,6-$CF_3C_6H_3$	**92%**	**0%**
Ar = 2,6-*i*$Pr_2C_6H_3$	**0%**	**68%**

Schéma I.38 : Cycloaddition d'isonitriles en présence de chlorure de gallium (III)

2. 2) 6. Réactions d'insertion

Une analyse bibliographique approfondie révèle que les isonitriles sont susceptibles de s'insérer dans de nombreuses liaisons polarisées avec ou sans présence de matériaux de transition.

- <u>Insertion dans une liaison homopolaire : cas des dérivés halogénés</u>

L'étude de la réaction des isonitriles avec des dihalogènes a mené à la formation d'isonitriles dihalogénés sur le carbone terminal.[60] Cette réactivité particulière a pu être exploitée pour développer une synthèse monotope de tétrazoles au laboratoire. Lors de cette synthèse, des cycloadduits sont obtenus par addition d'azoture de sodium sur les gem-dibromés formés avant de subir une étape d'arylation via couplage de Suzuki (Schéma I.39).[61]

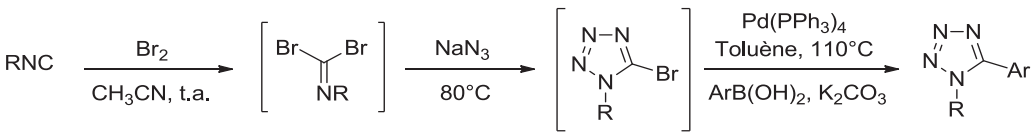


Schéma I.39 : Synthèse de tétrazoles à partir d'isonitrile

[59] (a) Oshita, M.; Yamashita, K.; Tobisu, M.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 761-766. (b) Chatani, N.; Oshita, M.; Tibisu, M.; Ishii, Y.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7812-7813.
[60] (a) Kühle, E.; Anders, B.; Klauke, E.; Tarnow, H.; Zumach, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 20-34. (b) Kühle, E.; Anders, B.; Zumach, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 649-665.
[61] El Kaim, L.; Grimaud, L.; Patil, P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1261-1263.

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

Le premier exemple des réactions d'insertion d'un isonitrile dans une liaison polarisée date des travaux de Nef. Cette réaction fait intervenir l'α-addition d'un isonitrile sur un chlorure d'acide pour conduire à la formation d'un chlorure d'imidoyle (Schéma I.40).[62]

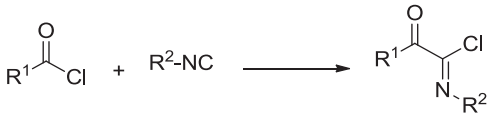


Schéma I.40 : Addition d'un isonitrile sur un chlorure d'acide

Plusieurs études ont été menées afin de comprendre le mécanisme de cette réaction. En 1961, Ugi[63] a émis l'hypothèse d'un mécanisme en une étape d'après une étude cinétique. En 2011, une collaboration entre les équipes d'El Kaïm, Grimaud et Fleurat-Lessard a permis d'affiner les études antérieures par des calculs théoriques. Il est suggéré qu'un mécanisme concerté avec un seul état de transition est impliqué et non une réaction d'addition-élimination (Schéma I.41).[64]

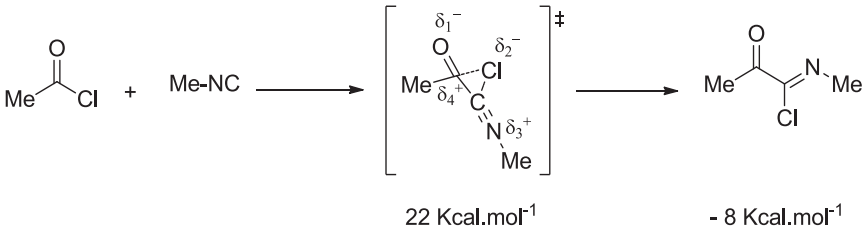


Schéma I.41 : Mécanisme de la réaction de Nef

Cette réaction connue sous le nom de réaction de Nef a connu un regain d'intérêt ces dernières années. Récemment, notre laboratoire a décrit la synthèse de cétène-imines phosphatés par enchaînement Nef/Perkow. Ces intermédiaires clés peuvent subir l'addition d'azoture de triméthylsilyle ou de triméthylsilyldiazométhane pour conduire finalement à la formation de triazoles et tétrazoles phosphatés respectivement (Schéma I.42).[65]

[62] Nef, J. U. *Justus Liebig Ann. Chem.* **1892**, *210*, 269.
[63] Ugi, I.; Fetzer, U. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 1116-1121.
[64] Chéron, N.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 10106-10112.
[65] Coffinier, D.; El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1825-1827.

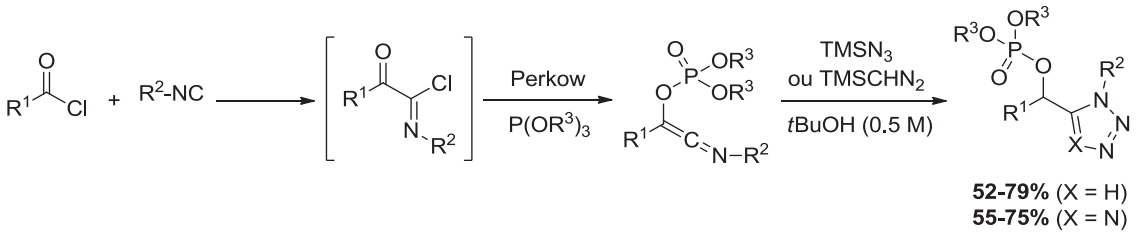


Schéma I.42 : Synthèse de triazoles et tétrazoles phosphatés *via* une séquence Nef/Perkow

En parallèle de ces travaux, notre équipe a également envisagé la synthèse de triazoles. Dans cette réaction, l'addition de tétrazoles aux adduits de Nef formés en présence d'acide de Lewis a conduit à la formation de triazoles après un réarrangement de Huisgen (Schéma I.43).[66]

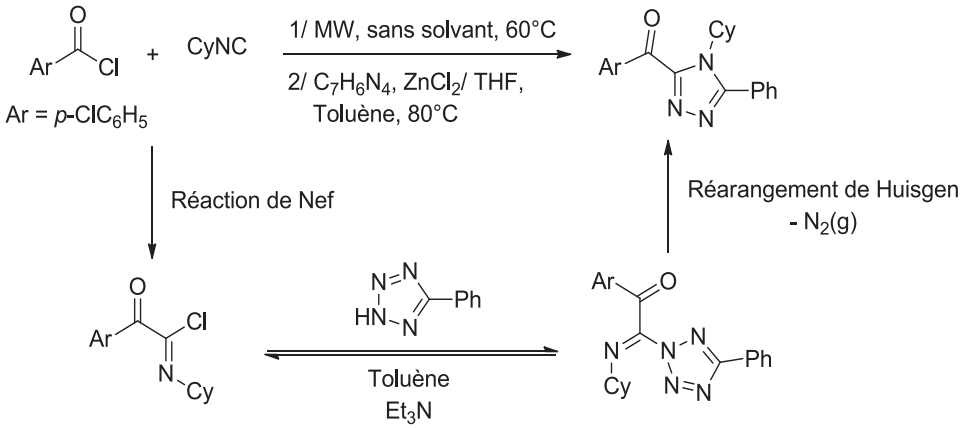


Schéma I.43 : Synthèse de triazoles par la réaction de Nef

De même, les acides carboxyliques sont susceptibles de s'additionner sur les isonitriles.[67] Cette addition nécessite fortement un chauffage ou une activation sous irradiation micro-ondes. Cette addition est suivie par un transfert d'acyle 1,3 conduisant finalement à un *N*-formylamide (schéma I.44).

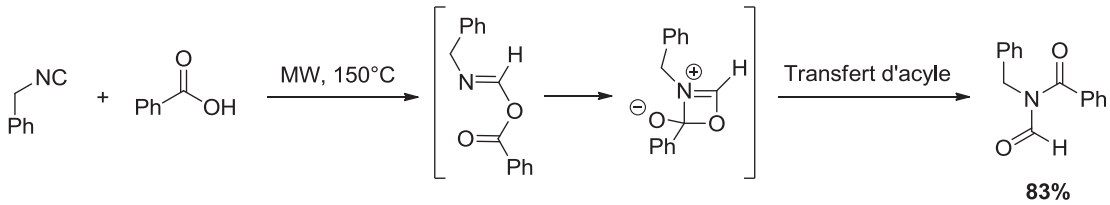


Schéma I.44 : Addition d'un acide carboxylique sur un isonitrile

[66] El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Wagschal, S. *Synlett* **2009**, *8*, 1315-1317.
[67] (a) Li, X. C.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5446-5448. (b)) Jones, G. O.; Li, X. C.; Hayden, A. E.; Houk, K. N.; Danishefsky, S. J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4093-4096. (c) Li, X. C.; Yuan, Y.; Berkowitz, W. F.; Todaro, L. J.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13222-13224. (d) Li, X. C.; Yuan, Y.; Kan, C.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13225-13227. (e) Basso, A.; Banfi, L.; Galatini, A.; Guanti, G.; Rastrelli, F.; Riva, R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4068-4071.

3. Les réactions multicomposant impliquant des isonitriles

3. 1) La réaction de Passerini (P-3CR)

Cette condensation à trois composants a été mise au point par Passerini[68] en 1921. Elle met en jeu un composé carbonylé, un acide carboxylique et un isonitrile, et permet un accès efficace aux α-acyloxycarboxamides en une seule opération (Schéma I.45).

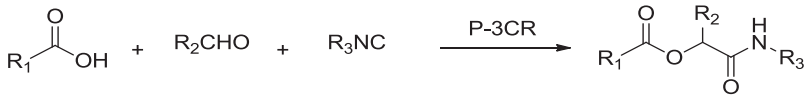


Schéma I.45 : Réaction de Passerini, 1921

Cette réaction s'effectue à température ambiante en milieu relativement concentré, elle est rapide dans des solvants aprotiques et peu polaires (tels que le dichlorométhane ou le toluène).

À partir de ces observations expérimentales (principalement liées à la différence de réactivité selon les solvants utilisés), Ugi[69] a proposé dès 1961 un premier mécanisme réactionnel. Ce mécanisme supposé implique des espèces non chargés (mécanisme non ionique). Les travaux théoriques récents de Maeda et son équipe ont conduit ces derniers à suggérer un mécanisme proche de celui évoqué par Ugi (Schéma I.46).[70] Le mécanisme fait intervenir une activation de l'aldéhyde par une molécule d'acide carboxylique suivie par une addition de l'isonitrile sur le carbonyle. La dernière étape de mécanisme est un réarrangement de type Mumm qui consiste en un transfert intramoléculaire d'acyle.

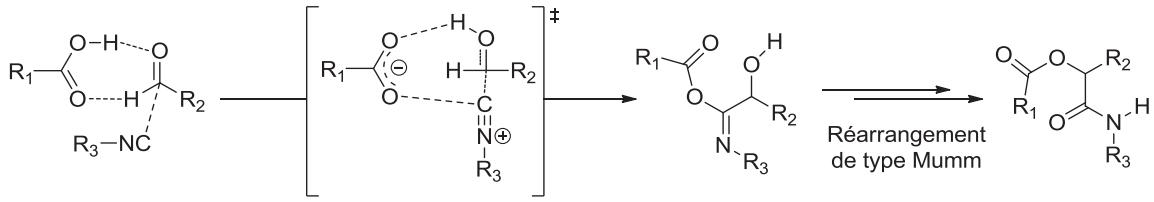


Schéma I.46 : Mécanisme de la réaction de Passerini

[68] (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. Pour des revues récentes, voir : (a) Banfi, L.; Riva, R. *Org. React.* **2005**, *65*, 1-140. (b) Kazemizadeh, A. R.; Ramazani, A. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 418-450.
[69] Ugi, I.; Meyr, R. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2229-2233.
[70] Maeda, S.; Komagawa, S.; Uchiyama, M.; Morokuma, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 644-649.

Le réarrangement de type Mumm a initialement été reporté en 1910.[71] Il consiste en un transfert 1,3 (O,N) d'un groupe acyle (Schéma I.47).

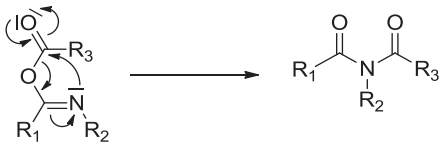


Schéma I.47 : Réarrangement de Mumm 1,3 (O,N)

Selon Maeda et son groupe, un mécanisme réactionnel faisant intervenir deux molécules d'acide carboxylique semble l'hypothèse la plus probable. En effet, la deuxième molécule d'acide intervient dans le processus de transfert de protons durant le réarrangement de Mumm (Schéma I.48).

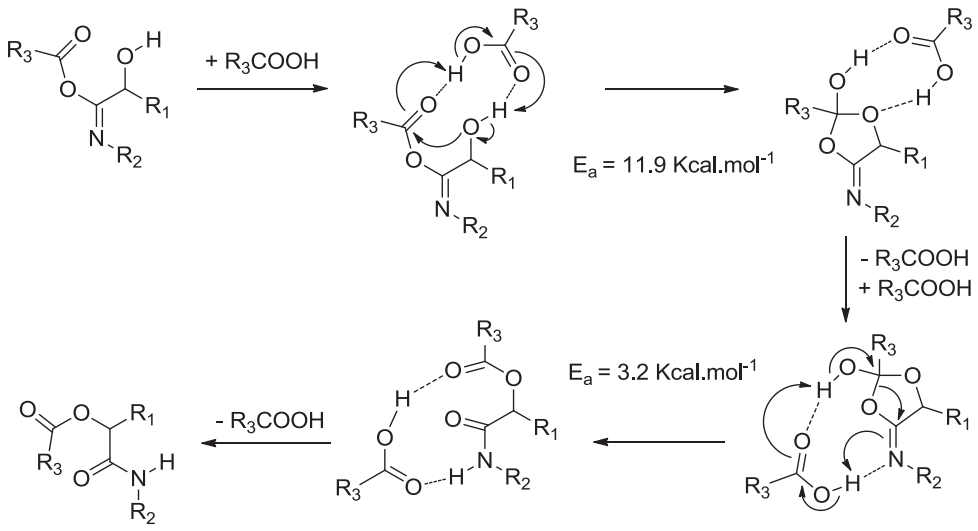


Schéma I.48 : Réarrangement de Mumm dans la réaction de Passerini

Passerini a proposé rapidement après sa découverte l'utilisation de réactifs bi-fonctionnels. Ainsi, l'acide 2-acétylbenzoïque bi-fonctionnalisé a été utilisé afin d'obtenir des *γ*-lactones bicycliques (Schéma I.49).[72]

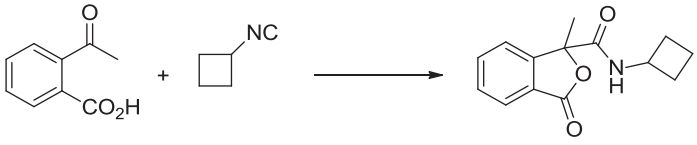


Schéma I.49 : Synthèse de *γ*-lactones *via* la réaction de Passerini

[71] (a) Mumm, O. *Ber. Dstch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 886-893. (b) Mumm, O.; Hesse, H.; Volquartz, H. *Ber. Dstch. Che. Ges.* **1915**, *48*, 379-391.
[72] Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1923**, *53,* 331-333.

En 2010, Zhu et son équipe ont démontré qu'il est possible de remplacer l'aldéhyde par un alcool primaire, qui est alors oxydé *in situ* par un processus catalytique (Schéma I.50).[73]

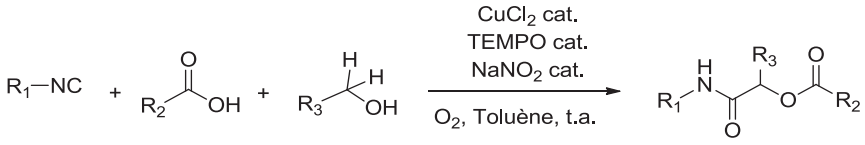


Schéma I.50 : Réaction de Passerini avec oxydation *in situ* d'un alcool en aldéhyde

La réaction de Passerini permet un accès rapide et efficace aux α-acyloxycarboxamides en une seule étape économe en atome et à partir de précurseurs simples. Un exemple élégant d'application en synthèse peptidique est la construction rapide des systèmes depsipeptides décrit par l'équipe d'Orru (Schéma I.51).[74]

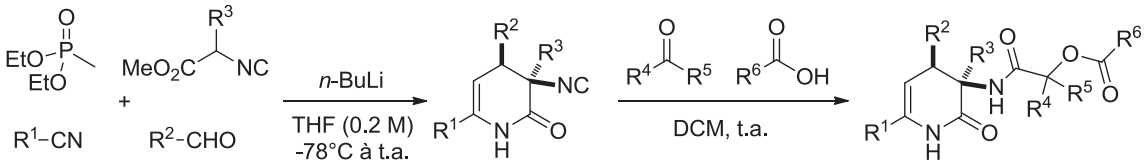


Schéma I.51 : Synthèse de depsipeptides développée par Orru

3. 1) 1. Réaction de Passerini énantiosélective

Les premiers travaux concernant l'α-addition énantiosélective d'isonitriles sur des aldéhydes paraissent en 2003. Denmark a démontré qu'un acide de Lewis faible, tel que $SiCl_4$, associé à une quantité catalytique d'une base de Lewis chirale, en l'occurrence un biphosphoramide chiral, peut catalyser la réaction entre un aldéhyde aromatique et un isonitrile pour aboutir directement à l'α-hydroxyamide énantiomériquement enrichi. Du fait de son caractère base de Lewis, l'isonitrile peut catalyser la réaction de manière achirale. Il est important donc de l'additionner très lentement (4 h) pour éviter qu'il ne soit présent en quantité trop élevée. L'ajout d'une base organique au mélange réactionnel permet de piéger l'acide chlorhydrique formé. Le protocole ainsi développé utilise un système bisphosphoramide chirale/$SiCl_4$ et permet de coupler une grande variété d'aldéhydes et isonitriles avec de bons rendements (53-96%) et une bonne énantiosélectivité. Il est intéressant de

[73] Brioche, J.; Masson, G.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2010**, *12,* 1432-1435.
[74] Paravidino, M.; Scheffelaar, R.; Schmitz, R.F.; de Kanter, F.J.J.; Groen, M.B.; Ruijter, E.; Orru, R.V.A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10239-10242.

noter l'absence de l'acide carboxylique dans cette réaction, il ne s'agit donc pas d'une réaction à 3-composants (Schéma I.52).[75]

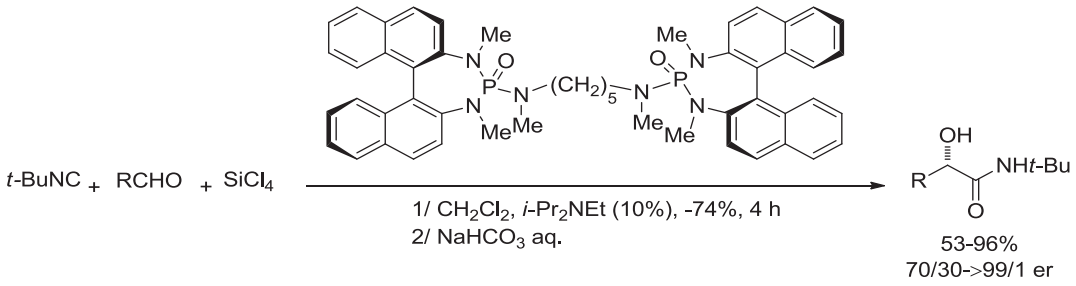


Schéma I.52 : Synthèse énantiosélective d'α-hydroxyamides développée par Denmark

En 2003, le groupe de Dömling s'est attaché à développer la première version asymétrique de la réaction de Passerini en étudiant un grand nombre de combinaisons métaux/ligands. Il s'est avéré qu'une quantité stœchiométrique de complexe Ti-taddol peut promouvoir une réaction de Passerini conduisant aux α-acyloxy carboxamides mais avec des énantiosélectivités qui restent modérées (Schéma I.53).[76]

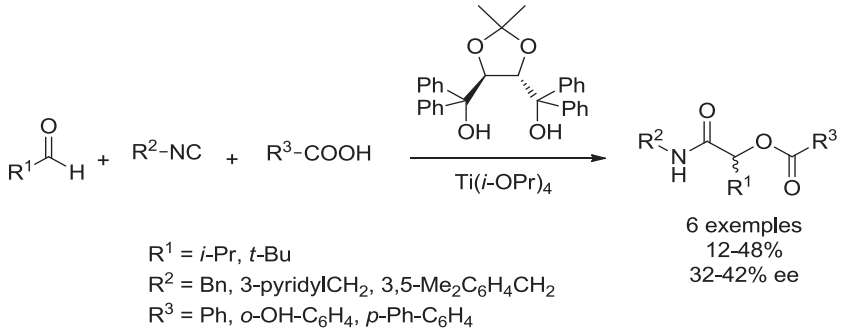


Schéma I.53 : Réaction de Passerini énantiosélective en présence d'un sel de titane

Le groupe de Schreiber, quant à lui, a démontré en 2004 que le complexe indan-pybox-Cu(II) peut également catalyser la réaction de Passerini de manière asymétrique. Des résultats très intéressants en termes de rendement et d'énantiosélectivité ont été observés qu'avec des aldéhydes chélatants. Cette méthodologie a également été testée dans le cadre de la synthèse de lactones tricycliques via une séquence tandem Passerini/Diels-Alder intramoléculaire par un choix approprié de substrats de départ (Schéma I.54).[77]

[75] (a) Denmark, S.; Fan, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7825-7827. (b) Denmark, S.; Fan, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9667-9676.
[76] Kusebauch, U.; Beck, B.; Messer, K.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org Lett.* **2003**, *5*, 4021-4024.
[77] Andreana P. R.; Liu, C. C.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4231-4233.

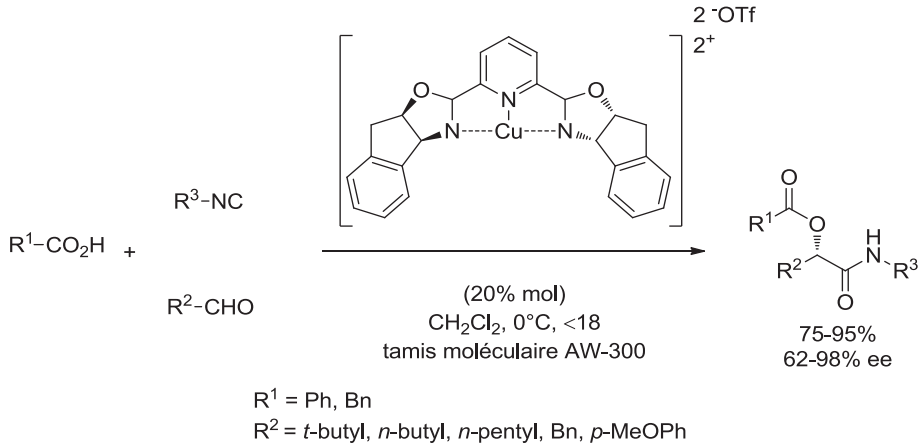


Schéma I.54 : Réaction de Passerini énantiosélective en présence d'un sel de cuivre

En 2008, Wang et Zhu ont décrit conjointement l'utilisation de complexe (salen)$Al^{III}Cl$ comme catalyseur chiral dans la réaction de Passerini conduisant à des énantiosélectivités encourageantes. De nombreux aldéhydes aliphatiques, isonitriles et acides carboxyliques sont tolérés et donnent des α-acyloxy carboxamides avec de bons rendements (≥ 52%) et de très bonnes énantiosélectivités (68->99% ee). Le protocole implique une addition lente (1 h) et à basse température (-60°C) de l'acide carboxylique à la solution contenant le catalyseur, l'aldéhyde et l'isonitrile, afin de minimiser ou de supprimer la réaction non-catalysée. La configuration absolue (*S*) attribuée au carbone asymétrique des produits de saponification montre que l'attaque de l'isonitrile s'effectue sur la face *Re* de l'aldéhyde (Schéma I.55).[78]

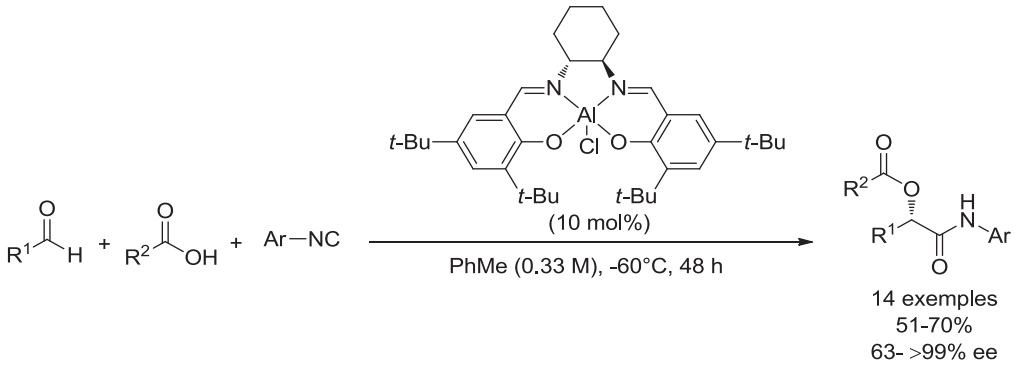


Schéma I.55 : Réaction de Passerini énantiosélective catalysée par complexe de [(salen)-$Al^{III}Cl$]

Enfin, des travaux récents de Liu, Tan et collaborateurs ont permis d'effectuer une version énantiosélective organocatalysée de la réaction Passerini en utilisant un acide phosphorique chiral dérivé de BINOL comme auxiliaire de chiralité. Ainsi, une grande variété d'aldéhydes aliphatiques, α,β-insaturés et aromatiques a pu être introduite avec succès conduisant aux α-acyloxy carboxamides

[78] Wang, S.-X.; Wang, M.-X.; Wang, D.-X.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, *47*, 388-391.

énantiomériquement enrichis avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques (allant jusqu'à 99%). De plus, la stéréosélectivité de la réaction ne semble pas affectée par l'encombrement stérique de l'aldéhyde utilisé (Schéma I.56).[79]

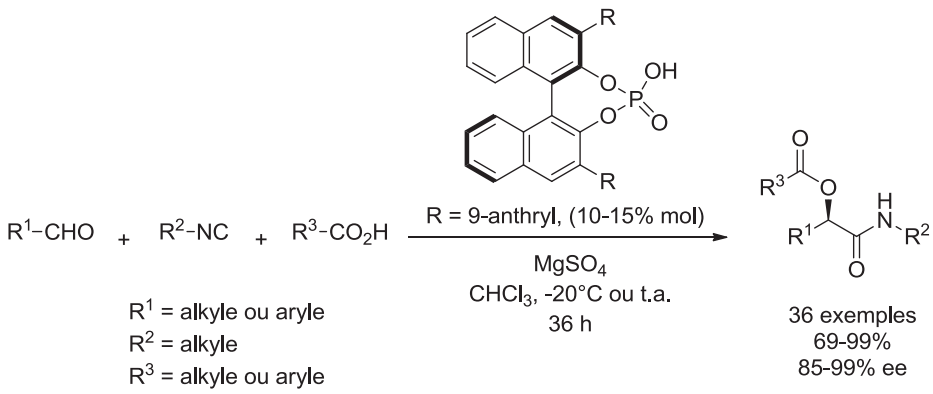


Schéma I.56 : Réaction de Passerini énantiosélective oraganocatalysée

3. 1) 2. Post-condensations d'adduits de Passerini

La recherche de nouvelles séquences tandem consécutives à la réaction de Passerini constituent un domaine de recherche en plein essor. En particulier, des efforts considérables ont été consacrés notamment pour la mise au point de nouveaux processus tandem permettant l'élaboration de molécules cibles généralement à haute valeur ajoutée et ce, de manière rapide et efficace.

Une synthèse des lactones bicycliques a pu être envisagée grâce à une séquence tandem Passerini/Diels-Alder. Pour ce faire, la réaction de Passerini est réalisée avec le 2-furaldéhyde, des isonitriles et d'acides acétyléniques. Les adduits de Passerini acycliques isolés sont engagés dans une réaction de Diels-Alder catalysée au Me_2AlCl pour conduire aux lactones bicycliques souhaitées de manière hautement stéréosélective (Schéma I.57).[80]

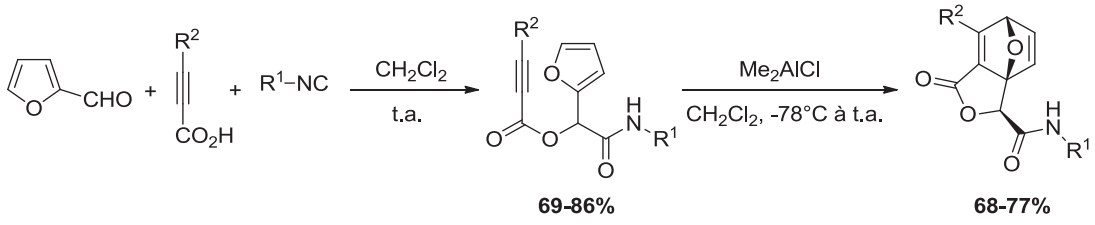


Schéma I.57 : Tandem Passerini/Diels-Alder développé par le groupe de Wright

[79] Zhang, J.; Lin, S-X.; Cheng, D-J.; Liu, X-Y.; Tan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14039-14042.
[80] Wright, D. L.; Robotham, C. V.; Aboud, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 943-946.

Dans les travaux de Dömling, la réaction de Passerini est associée à une réaction de métathèse cyclisante en version intramoléculaire pour la construction rapide de composés organiques complexes à squelette macrocyclique. La réaction de Passerini est réalisée, dans l'éther diéthylique à température ambiante, avec le paraformaldéhyde, un acide carboxylique et un isonitrile fonctionnalisés par une chaine carbonée portant une oléfine. L'adduit de Passerini linéaire obtenu est soumis à une réaction de métathèse cyclisante en présence d'un catalyser de Grubbs pour conduire au macrocycle à 20 chaînons attendu avec un rendement global de 17% sur deux étapes (Schéma I.58).[81]

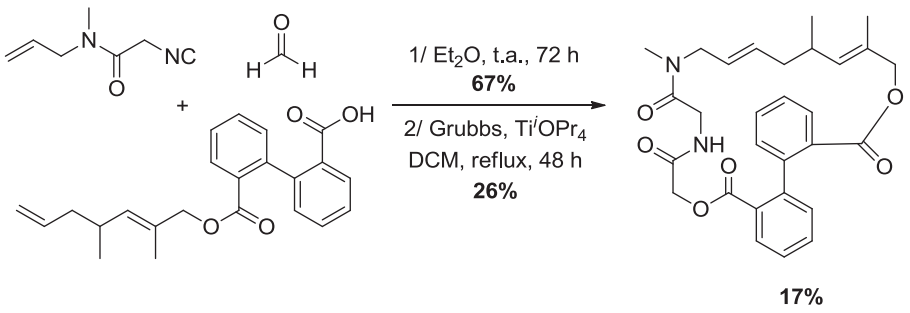


Schéma I.58 : Macrocyclisation via tandem Passerini/RCM

La réaction de Passerini entre des α-chlorocétones, des acides carboxyliques et des isonitriles a conduit aux α-acyloxy-*β*-chlorocarboxamides avec des rendements allant de 53 à 98%. Le traitement de ces intermédiaires-clefs par de la potasse dans le THF à température ambiante provoque une saponification suivie d'une cyclisation intramoléculaire avec formation d'oxiranes hautement fonctionnalisés. Parallèlement, le même adduit est transformé en présence de CsF, en 3-acyloxy-2-azétidinones via une *N*-cyclisation intramoléculaire (Schéma I.59).[82]

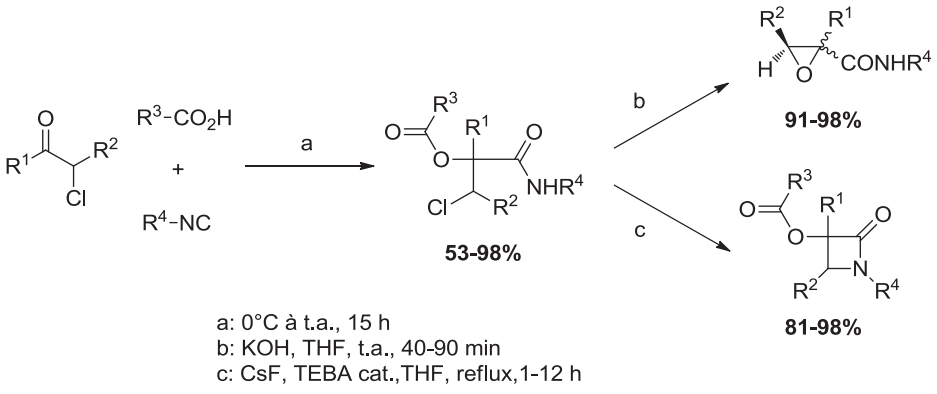


Schéma I.59 : Synthèse d'oxiranes et de β-lactames à partir d'α-acyloxy-*β*-chlorocarboxamides

[81] Beck, B.; Larbig, G.; Mejat, B.; Magnin-Lachaux, M.; Picard, A.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2003**, *5,* 1047-1050.
[82] (a) Sebti, S.; Foucaud, A. *Synthesis*, **1983**, 546-549. (b) Sebti, S.; Foucaud, A. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 3223-3228.

La réaction tandem Passerini/hydrolyse combinée à une réaction d'oxydation permet en seulement 2 étapes d'accéder à des α-cétoamides (Schéma I.60).

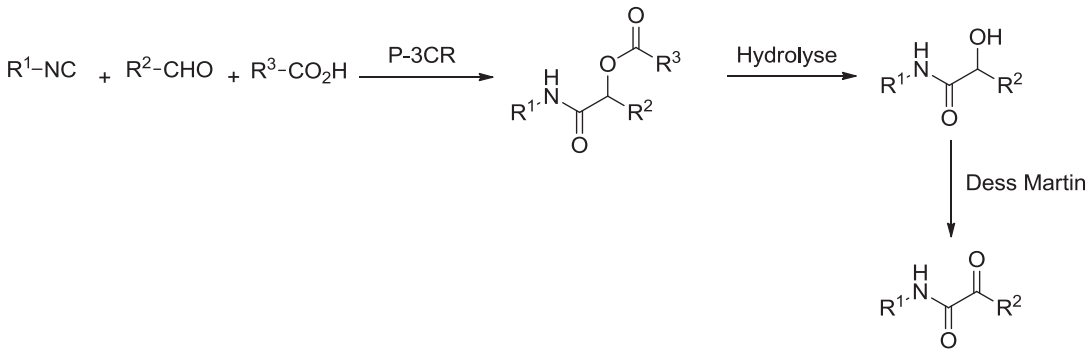


Schéma I.60 : Synthèse d'α-cétoamides via une séquence Passerini/hydrolyse/oxydation

Dès 2000, l'équipe de Banfi[83] a proposé la stratégie la plus expéditive et la plus efficace à ce jour d'accès aux motifs α-hydroxy-β-acétamido amides, peptidomimétiques très recherchés pour la découverte d'inhibiteurs de protéases. Cette nouvelle stratégie de synthèse repose sur l'exploitation directe de la méthodologie PADAM (Passerini-reaction-amine-deprotection-acyl-migration strategy) (Schéma I.61).

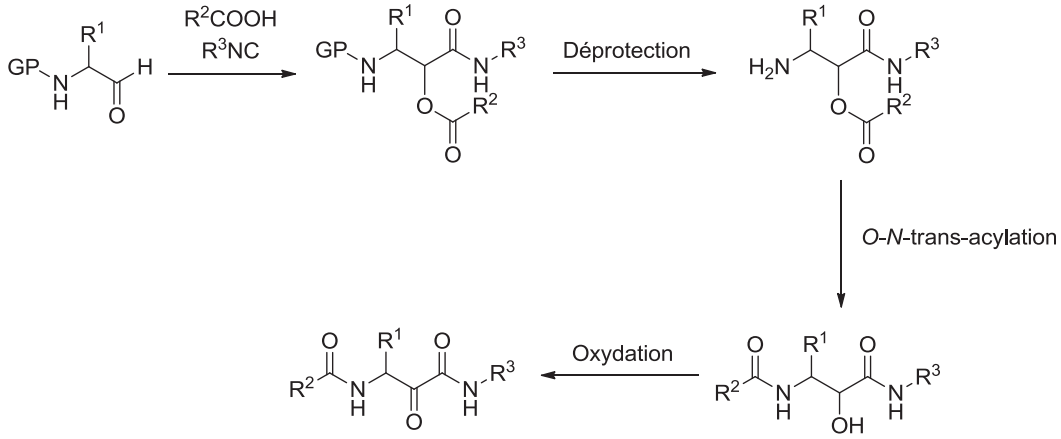


Schéma I.61 : Stratégie de synthèse PADAM développée par l'équipe de Banfi

Dans cet exemple, la séquence de *N*-déprotection/transacylation sur l'adduit de Passerini issu d' α-amino aldéhydes conduit à des α-hydroxy-β-acétamido amides. L'inconvénient majeur de cette approche réside dans le manque de diastéréosélectivité de la réaction de Passerini qui conduit au produit de couplage sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères. Enfin, l'oxydation de l'alcool

[83] Banfi, L.; Guanti, G.; Riva, R. *Chem. Commun.* **2000**, 985-986.

secondaire permet de faire disparaître ce centre asymétrique tout en conduisant à un nouveau motif de type α-cétoamide (Schéma I.62).

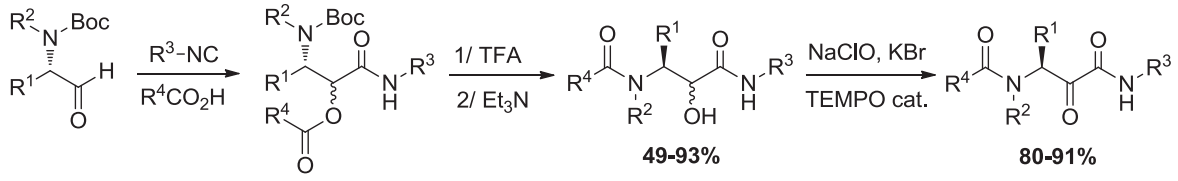


Schéma I.62 : Synthèse de propyl-peptidases développée par l'équipe de Banfi

La méthodologie PADAM a fait ces preuves dans la synthèse totale de produits naturel et de substances naturelles biologiquement actives. Un exemple remarquable d'application en synthèse totale est la construction rapide de l'eurystatine A, un macrocycle à 13 chaînons possédant une activité inhibitrice de la prolyl endopeptidase, reporté par Semple et son équipe (Schéma I.63).[84]

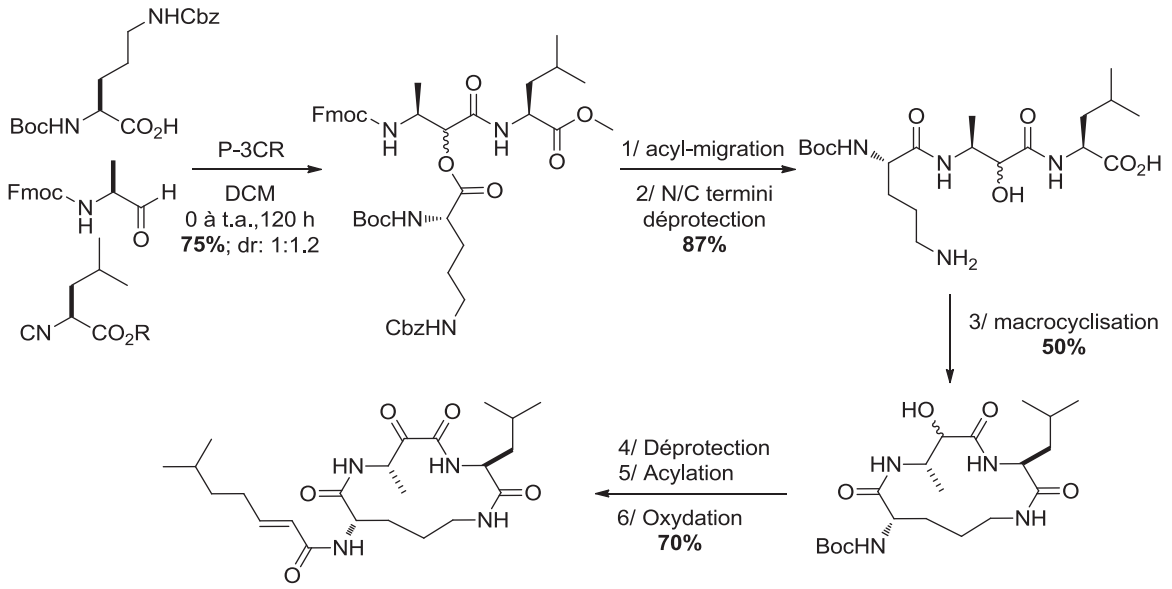


Schéma I.63 : Application de la stratégie PADAM à la synthèse de l'eurystatine A

Le groupe de Semple, quant à lui, a décrit une voie alternative d'accès aux α-hydroxy-β-amino amides N-protégés à partir de la réaction de Passerini d'α-amino aldéhyde N-protégé, des isonitriles et de l'acide trifluoroacétique en présence de pyridine (Schéma I.64).[85]

[84] Owens, T. D.; Araldi, G. L.; Nutt, R. F.; Semple, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42,* 6271-6274.
[85] Semple, J. E.; Owens, T. D.; Nguyen, K.; Levy, O. E. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2769-2772.

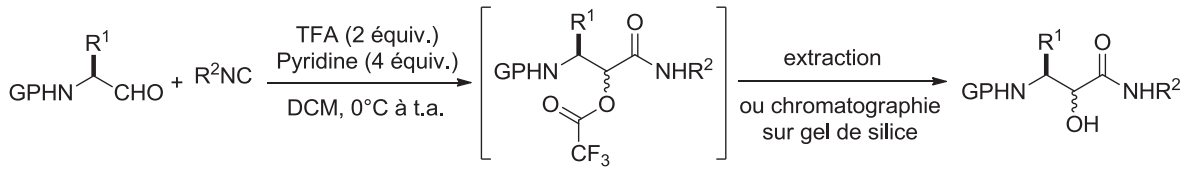


Schéma I.64 : Synthèse d'α-hydroxy-β-amino amides N-protégés *via* la réaction de Passerini

Cette stratégie de synthèse a été adaptée avec succès à la synthèse de bestatine, un puissant inhibiteur d'aminopeptidase et de propyl endopeptidase (Schéma I.65).

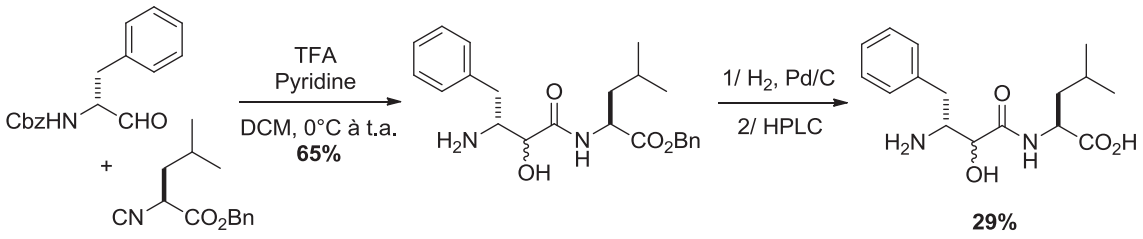


Schéma I.65 : Synthèse de bestatine *via* la réaction de Passerini

Le tandem Passerini/Horner-Wadsworth-Emmons a été également rendu possible par emploi des arylglyoxals, des isonitriles et des acides phosphonoacétiques dans la condensation à trois composants de Passerini. Cette stratégie de synthèse a offert un accès rapide et efficace aux dérivés 5-acylamino buténolides, des composés à l'intérêt considérable en synthèse de substances naturelles ou de molécules bioactives (Schéma I.66).[86]

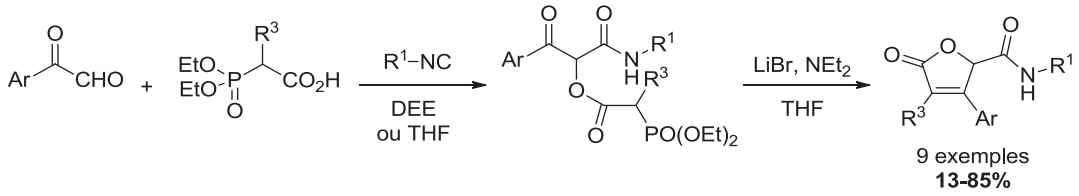


Schéma I.66 : Tandem Passerini/Horner-Wadsworth-Emmons HWE

En 2003, Dömling et son groupe ont décrit la synthèse de 3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-carboxamides en combinant la réaction de Passerini à une condensation de Dieckmann (Schéma I.67).[87]

[86] Beck, B.; Magnin-Lachaux, M.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2875-2787.
[87] Yehia, N. A. M.; Antuch, W.; Beck, B.; Hess, S.; Schauer-Vukasinovic, V.; Almstetter, M.; Furer, P.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3121-3125.

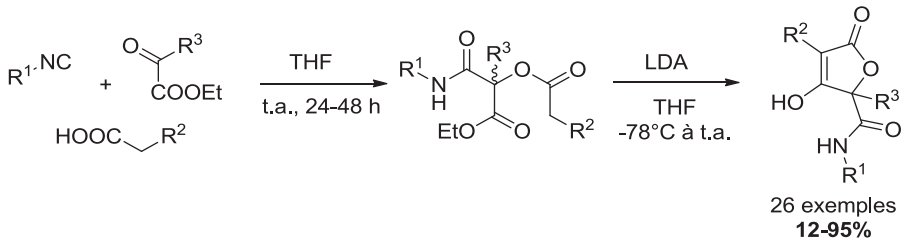


Schéma I.67 : Tandem Passerini/condensation de Dieckmann

Le tandem Passerini/Knoevenagel a pu être réalisé avec succès grâce à l'emploi de l'acide 2-nitrophénylacétique comme partenaire acide dans la réaction de Passerini pour conduire aux buténolides diversement substitués. La réduction de ces adduits cycliques conduit aux intermédiaires amines correspondants qui se cyclisent spontanément en conduisant aux indoles souhaités avec de très bons rendements allant de 80 à 91% (Schéma I.68).[88]

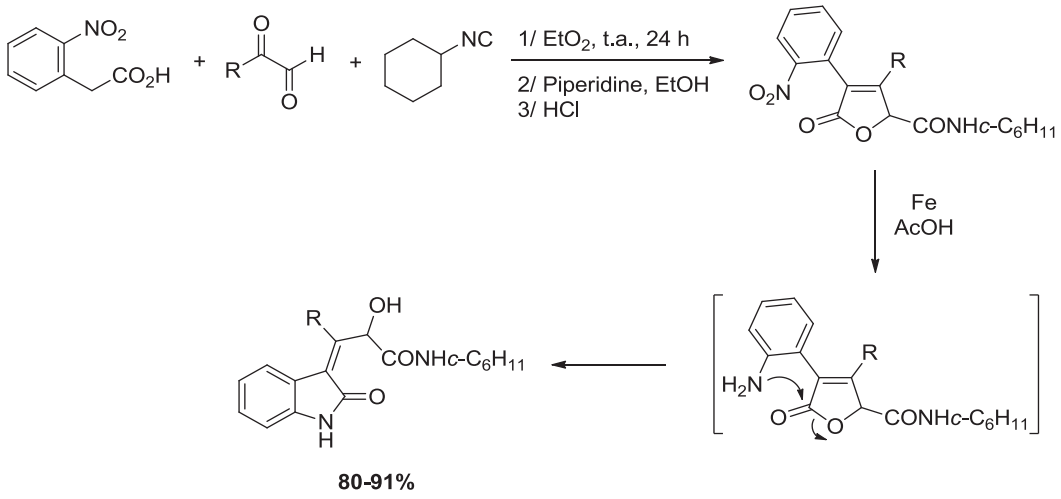


Schéma I.68 : Synthèse d'indoles *via* une séquence Passerini/Knoevenagel/réduction

L'équipe de Marcaccini a proposé en 2000, la synthèse d'oxazole-5-carboxamides trisubstitués via une séquence tandem Passerini/cyclisation de Davidson. La réaction de Passerini fait intervenir des arylglyoxals, des isonitriles et des acides carboxyliques comme partenaires de couplage (Schéma I.69).[89]

[88] Marcaccini, S.; Pepino, R.; Marcos, C. F.; Polo, C.; Torroba, T. J. *Heterocyclic Chem.* **2000**, *37*, 1501-1503.
[89] (a) Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1107-1108. (b) Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *J. Chem. Res. (S)* **1991**, 320-321. (c) Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R.; Polo, C.; Torroba, T. *Org. Prep. Proc. Int.* **1992**, *24*, 188-191.

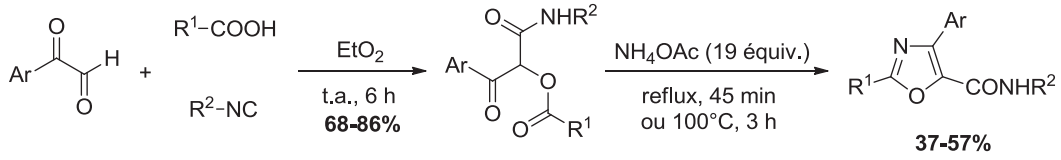


Schéma I.69 : Synthèse d'oxazole-5-carboxamides développée par le groupe de Marcaccini

Dès 2009, le groupe de Ding a décrit l'utilisation d'*o*-azidobenzaldéhyde dans la réaction de Passerini pour développer la synthèse de 4*H*-3,1-benzoxazines. Après la réaction de Passerini, les dérivés α-acyloxy carboxamides azides obtenus réagissent avec la triphénylphosphine selon une réaction de type Staudinger pour conduire finalement aux 4*H*-1,3-benzoxazines souhaités après une réaction d'aza-Wittig intramoléculaire (Schéma I.70).[90]

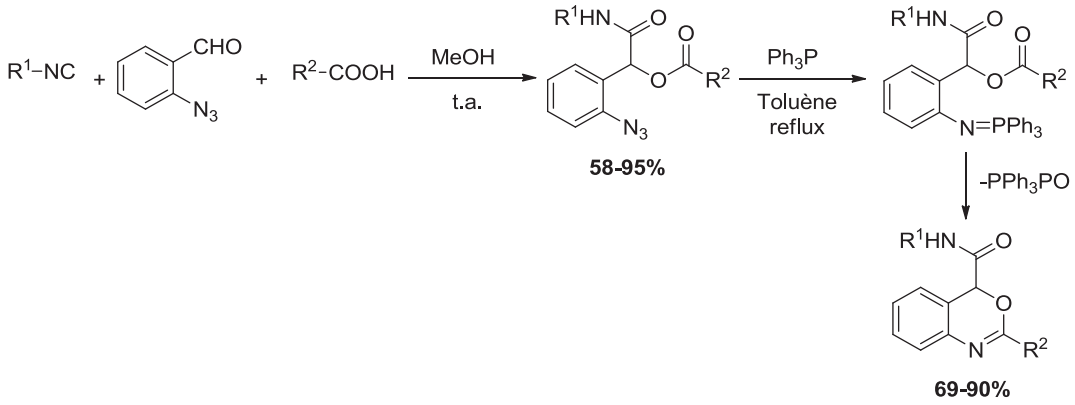


Schéma I.70 : Tandem Passerini/Staudinger/aza-Wittig

Très récemment, le même groupe a développé une nouvelle synthèse monotope de dérivés 3*H*-2-benzoxepin-1-ones *via* une séquence Passerini/Wittig intramoléculaire. Cette méthode utilise la réaction de Passerini avec des arylglyoxals, un sel de phosphonium dérivé d'acide carboxylique et des isonitriles (Schéma I.71).[91]

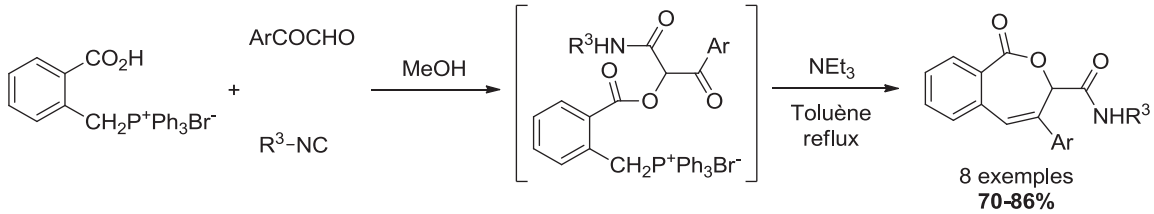


Schéma I.71 : Synthèse monotope de *3H*-2-benzoxepin-1-ones *via* tandem Passerini/Wittig

[90] He, P.; Wu, J.; Nie, Y.-B.; Ding, M.-W. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8563-8570.
[91] (a) Wang, L.; Ren, Z. L.; Ding, M. W. *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 641-646. (b) Wang, L.; Guan, Z. R.; Ding, M. W. *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 2413-2420.

3. 2) La réaction de Ugi (U-4CR)

Cette réaction à quatre composants, découverte en 1959 par Ugi[92], fait intervenir un composé carbonylé, une amine, un acide carboxylique et un isonitrile, et permet de conduire à la formation d'α-amidocarboxamides en une seule étape (Schéma I.72).

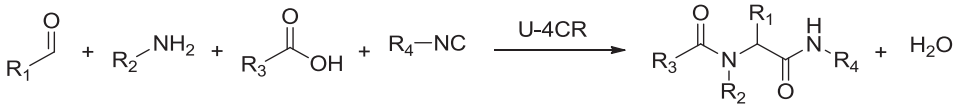


Schéma I.72 : La réaction de Ugi, 1959

Cette réaction donne de très bons rendements et se réalise généralement à température ambiante ou avec un chauffage modéré en milieu très concentré. Contrairement à la réaction de Passerini, elle est favorisée par des solvants polaires protiques. Les alcools à faibles poids moléculaires tels que le méthanol, l'éthanol et le trifluoroéthanol sont les solvants les plus couramment utilisés. Dans la littérature, certains exemples montrent que cette réaction peut également être achevée dans des solvants polaires et aprotiques (MeCN, DMF, DMSO,…). Cependant, l'utilisation de solvants apolaires comme le toluène ou le benzène est peu documentée.

En se basant sur ces observations expérimentales concernant le solvant, Ugi a suggéré un mécanisme ionique (intermédiaires réactionnels chargés) dès 1961 (Schéma I.73, Voie A). La première étape du mécanisme est la formation de l'imine par condensation de l'amine sur l'aldéhyde qui est ensuite protonée par l'acide carboxylique conduisant à l'iminium. Cette espèce électrophile est susceptible de subir l'attaque nucléophile de l'isonitrile pour former l'intermédiaire nitrilium. En tant qu'électrophile, le nitrilium formé permet la formation de l'intermédiaire imidate après piégeage par l'anion carboxylate. L'ensemble de ces premières étapes est supposé renversable. L'efficacité de la réaction est alors assurée par un réarrangement final irréversible de type Mumm qui déplace l'ensemble des équilibres vers la formation du produit de couplage de Ugi. Plus récemment, un deuxième mécanisme a été suggéré (Schéma I.73, Voie B).[93] Ce dernier consiste à rendre compte de la compétition qui existe entre les deux espèces nucléophile : l'isonitrile et l'ion carboxylate. Cette voie suggère ainsi la formation d'un intermédiaire hémiaminal issu de la réaction entre l'ion carboxylate et l'iminium. L'imidate, précédemment décrit, est obtenu via une α-addition de l'isonitrile. Quelle que soit la voie mécanistique supposée, l'intermédiaire clé de la réaction est l'imidate qui conduit finalement au produit désiré de Ugi après un réarrangement de type Mumm.

[92] (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.
[93] Bock, H.; Ugi, I. *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 385-389.

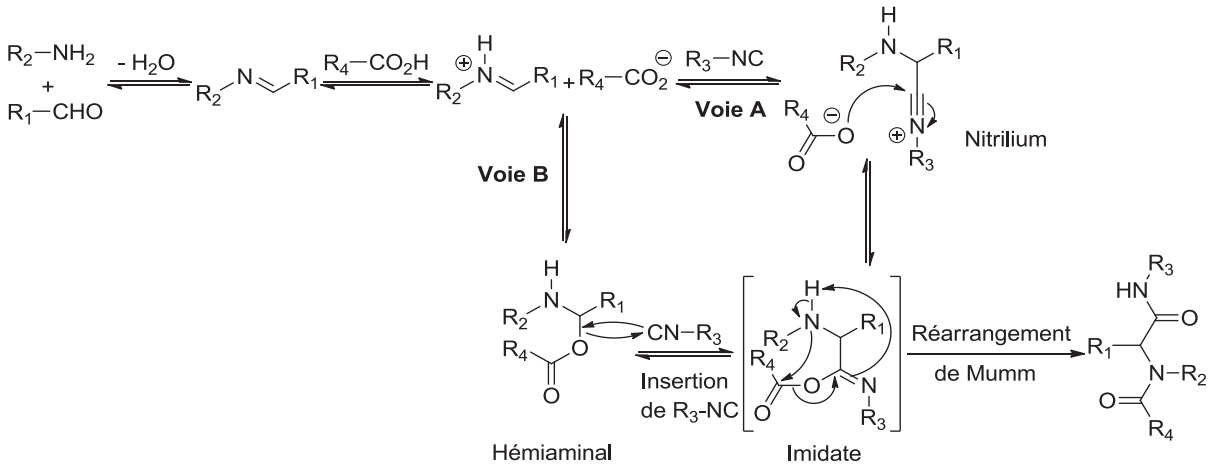


Schéma I.73 : Mécanisme proposé pour la réaction de Ugi

De nombreuses études ont été réalisées sur le mécanisme de cette réaction afin de pouvoir le comprendre. En 2012, une collaboration entre les équipes de El Kaïm, Grimaud et Fleurat-Lessard a conduit à une étude théorique du mécanisme de la réaction de Ugi.[94] Cette étude a montré que seulement les voies A (passage par un nitrilium) et B (passage par un hémiaminal) peuvent être considérées parmi les différentes voies envisageables.

Quelle que soit la voie envisagée, le passage par l'acyl-imidate est donc incontournable. Cet intermédiaire réactionnel a pu être isolé expérimentalement dans certaines conditions de la réaction. Ainsi, Marcaccini et son groupe ont reporté en 2010 la séparation de l'imidate correspondant par emploi judicieux de l'acide *ortho*-formylbenzoïque comme partenaire de la réaction de Ugi. L'adduit de couplage de Ugi est obtenu après un traitement acide (Schéma I.74).[95]

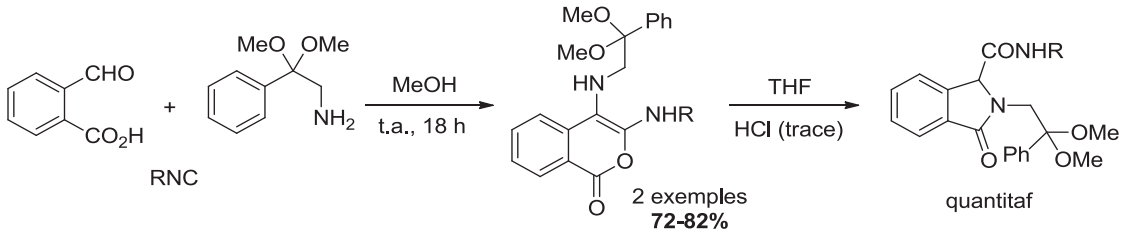


Schéma I.74 : Utilisation de l'acide *ortho*-formylbenzoïque dans le coulage de Ugi

[94] Chéron, N.; Ramozzi, R.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1361-1366.
[95] Faggi, C.; Garca-Valverde, M.; Marcaccini, S.; Menchi, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 788-791

La réaction de Ugi permet un accès rapide, efficace et inédit à une large gamme de composés peptidomimétiques.[96] Ces systèmes peptidiques représentent des plateformes synthétiques exceptionnelles et utiles à l'élaboration de principes actifs pharmaceutiques. Dans ce contexte, des efforts constants sont consentis pour la mise au point de nouvelles variantes avec pour objectif également de proposer des fonctionnalisations originales dans ce domaine d'étude.

3. 3) Variations autour de la réaction de Ugi

3. 3) 1. Utilisation de réactifs bi-fonctionnels

Une grande variété de composés bi-fonctionnels tels que les céto-acides,[97] aminoacides[98] ou aminoaldéhydes[99] a pu être introduite avec succès permettant de former des lactames diversement fonctionnalisées. Plus récemment, Van der Eycken et son équipe ont adopté cette stratégie synthétique pour l'obtention des β-lactames à partir des β-aminoacides (Schéma I.75).[100]

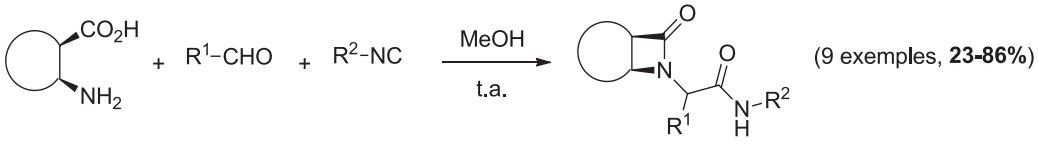


Schéma I.75 : Synthèse de β-lactames à partir de β-aminoacides

3. 3) 2. Variation autour de l'isonitrile

Récemment, Zhu et son équipe ont décrit l'obtention d'oxazoles polyfonctionnalisés à partir d'isocyanoacétamides[101] avec de bons rendements compris entre 60 et 96%. Lors de cette réaction, l'addition d'un α-amidoisonitrile sur l'imine conduit à un α-amidoisonitrilium qui cyclise après énolisation de l'amide (Schéma I.76).[102]

---

[96] (a) Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133-1144. (b) Ugi, I.; Werner, B.; Dömling, A. *Molecules* **2003**, *8*, 53-66. (c) El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2153-2171.
[97] (a) Hanush-Compa, C.; Ugi, I. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2725-2728. (b) Short, K. M.; Mjalli, A. M. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 359-362.
[98] Dömling, A.; Starnecker, M.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2238-2239.
[99] Maison, W.; Lützen, A.; Kosten, M.; Schlemminger, I.; Wester-hoff, O.; Saak, W.; Martens, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1867-1871.
[100] Gedey, S.; Van der Eycken, J.; Fülöp, F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1967-1969.
[101] (a) Janvier, P.; Sun, X.; Bienaymé, H.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124,* 2560-2567. (b) Bonne, D.; Dekhane, M.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2007**, *46,* 2485-2488.
[102] Sun, X.; Janvier, P.; Zhao, G.; Bienaymé, H.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 877-880.

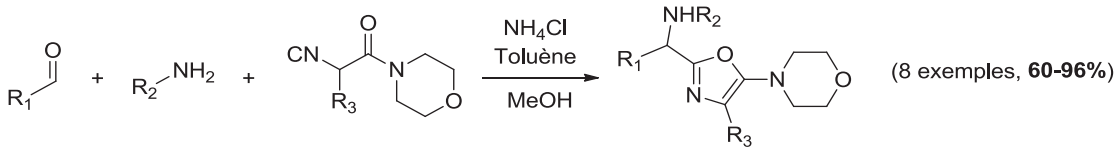


Schéma I.76 : Synthèse d'aminooxazoles à partir d'isocyanoacétamides

Une méthode particulièrement prometteuse qui permet d'obtenir une diversité fonctionnelle plus importante repose sur l'utilisation d'isonitriles convertibles. En 1996, Armstrong a proposé l'emploi de 1-isocyanocyclohexène comme partenaire de la réaction de Ugi.[103] Le traitement de l'adduit de Ugi ainsi obtenu permet de générer *in situ* en milieu acide une münchnone après cyclisation et perte de cyclohexèneimine. Cette espèce dipolaire est susceptible de réagir avec différents nucléophiles (eau, alcools, thiols, …) notamment avec les diénophiles en cycloaddition 1,3-dipolaire. Une série de benzodiazépines a pu être préparée dans le cas où l'acide employé est un dérivé de l'acide *o*-aminobenzoïque (Schéma I.78).[104]

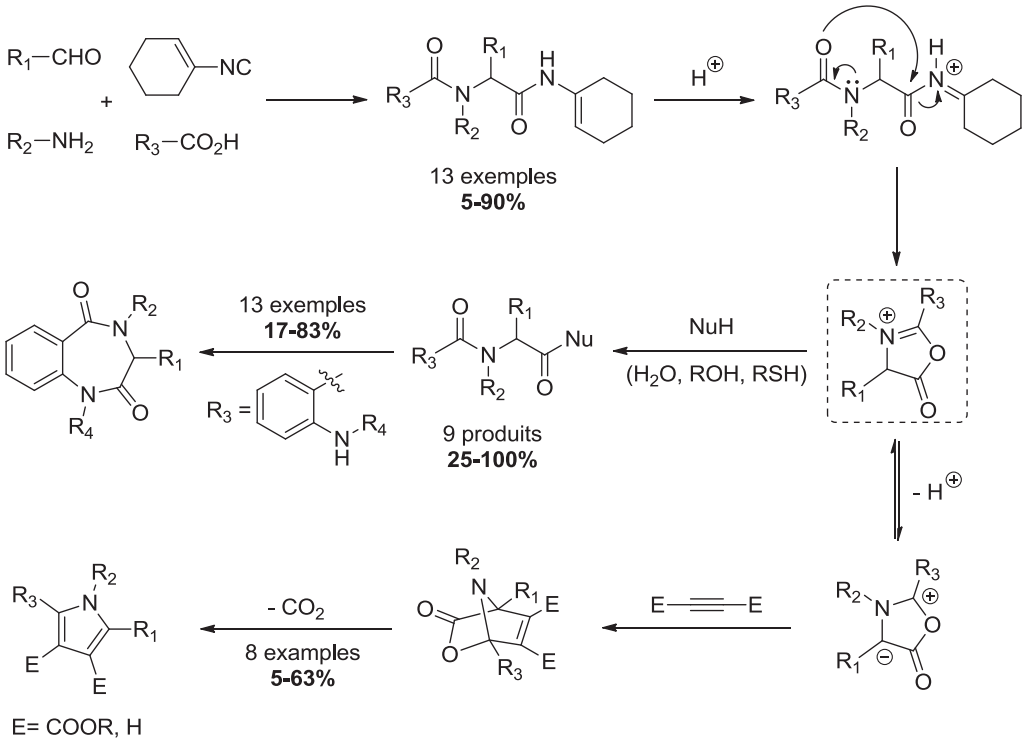


Schéma I.78 : Utilisation d'isonitrile convertible par Armstrong

Cependant, cet isonitrile est particulièrement peu stable au-delà de -30°C et difficile à préparer. Une méthode alternative proposée par Ugi consiste en la formation d'adduit de couplage à partir de (β-isocyanoéthyl)-alkylcarbonates. La cyclisation de l'amide sur l'ester de carbonate en milieu basique

[103] Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2574-2583.
[104] Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8935-8939.

suivie de l'attaque d'un nucléophile avec la perte d'anion 4,4-diméthyl-2-oxazoline-2-one conduit au dérivé d'acides α-aminés *N*-acylés souhaité (Schéma I.79).[105] L'enjeu principal de cette méthode réside dans la préparation des produits similaires avec un isonitrile plus robuste.

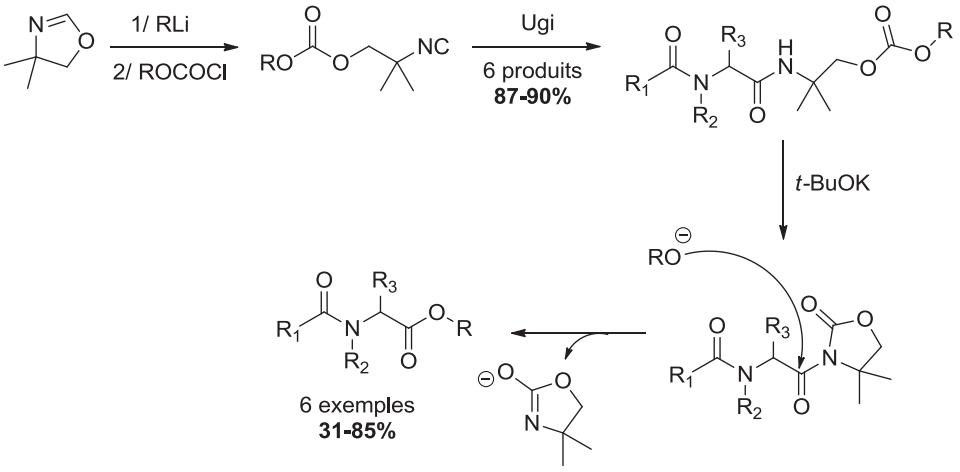


Schéma I.79 : Synthèse de dérivés d'acides α-aminés *N*-acylés

3. 3) 3. Variation autour de l'amine

L'utilisation d'une amine secondaire dans le couplage de Ugi a montré qu'un cas particulier de réarrangement de Mumm 1,3 (O,N) a eu lieu. En effet, l'azote provenant de l'isonitrile est susceptible de pouvoir réaliser le réarrangement de Mumm pour conduire finalement à des α,α'-diacyclimides (Schéma I.80).[106]

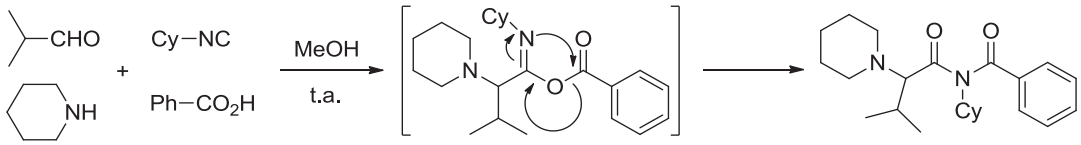


Schéma I.80 : Utilisation d'une amine secondaire dans la réaction de Ugi

En 2006, le groupe de Tron a également étudié l'utilisation d'une diamine secondaire telle que la pipérazine dans le couplage de Ugi. De façon remarquable, le transfert d'acyle est provoqué par l'atome d'azote distal de la diamine (Schéma I.81).[107]

[105] Lindhorst, T.; Bock, H.; Ugi, I. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7411-7420.
[106] Ugi, I.; Steinbrücker, C. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2802-2814.
[107] Giovenzana, G.; Tron, G.; Paola, D. D.; Menegotto, I.; Pirali, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *118*, 1099-1102.

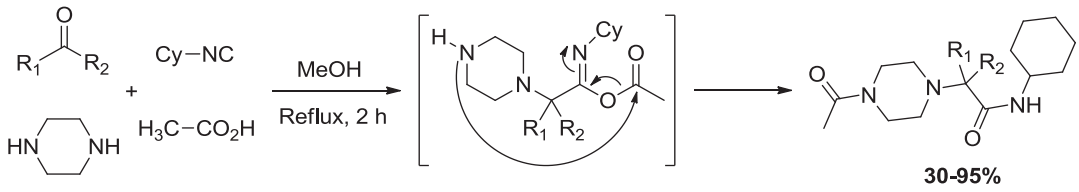


Schéma I.81 : Couplage de Ugi avec une diamine

L'emploi de l'ammoniaque dans le couplage de Ugi a fait l'objet de nombreuses recherches ces dernières années.[108] Les résultats obtenus ont révélé une compétition entre le produit de couplage désiré et celui d'une réaction à 6-composants (Schéma I.82).

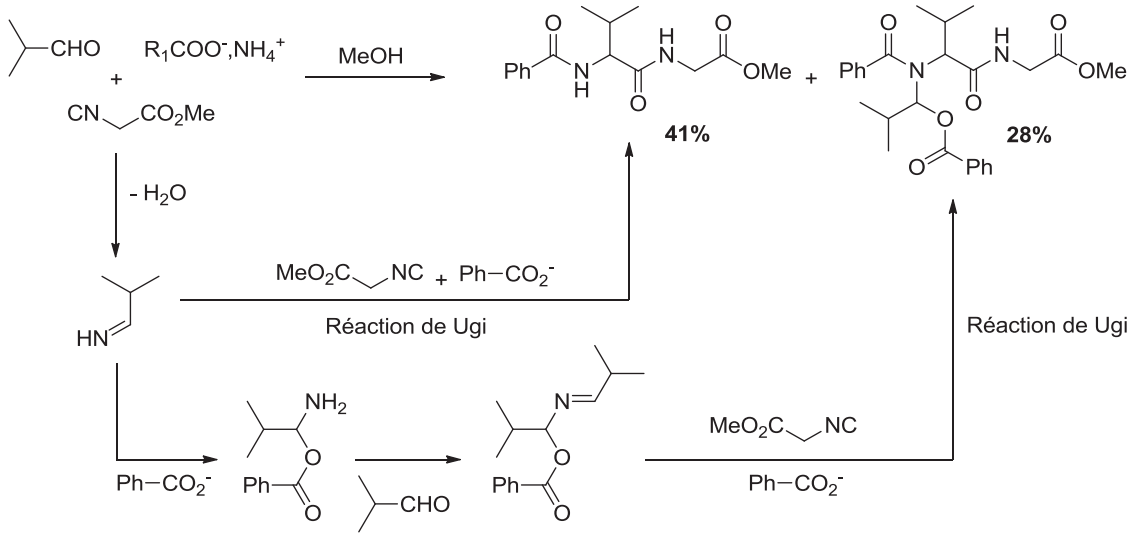


Schéma I.82 : Couplage de l'ammoniaque dans une réaction de Ugi

Récemment, notre laboratoire a mis au point un protocole très efficace permettant de conduire uniquement au produit souhaité. Ainsi, l'emploi d'un excès d'ammoniaque couplé à une activation micro-ondes est primordial pour avoir sélectivement le produit souhaité (Schéma I.83).[109]

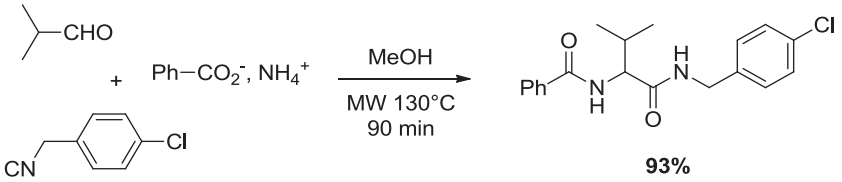


Schéma I.83 : Couplage d'ammoniaque par activation micro-ondes dans une réaction de Ugi

[108] (a) Floyd, C. D.; Harnett, L. A.; Miller, A.; Patel, S.; Saroglou, L.; Whittaker, M. *Synlett* **1998**, 637-653. (b) Kazmaier, U.; Hebach, C. *Synlett* **2003**, 1591-1594. (c) Pick, R.; Bauer, M.; Kazmaier, U.; Hebach, C. *Synlett* **2005**, 757-760. (d) Thompson, M. J.; Chen, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7084-7093.
[109] El Kaïm, L.; Gizzi, M.; Grimaud, L. *Synlett*, **2010**, 1771-1774.

D'autres équivalents d'amines, pouvant être impliqués dans la réaction de Ugi, ont également été décrits dans la littérature. Les hydrazines et hydrazides,[110] ou les hydroxylamines et oximes,[111] également les hydrazones[112] sont de bons partenaires dans le coulage de Ugi. Enfin les urées[113] sont utilisées avec succès dans la réaction comme le montre cet exemple (Schéma I.84).

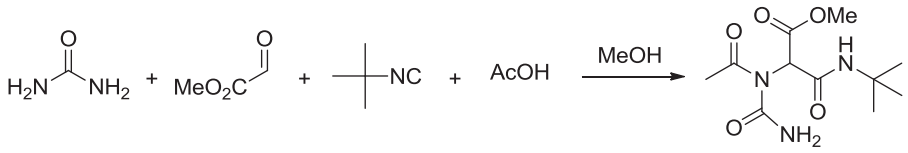


Schéma I.84 : Couplage de Ugi avec l'urée

3. 3) 4. Variation autour de l'acide

En 1962, Ugi[114] a été le premier à suggérer la possibilité d'utiliser l'acide thiocarboxylique comme partenaire acide. Mais ce n'est qu'au début des années 2000 que Dömling et son groupe ont publié ces travaux. L'étape finale consiste, de la même manière, en un réarrangement de type Mumm : le groupement acyle migre de l'atome de soufre vers celui d'azote (Schéma I.85).

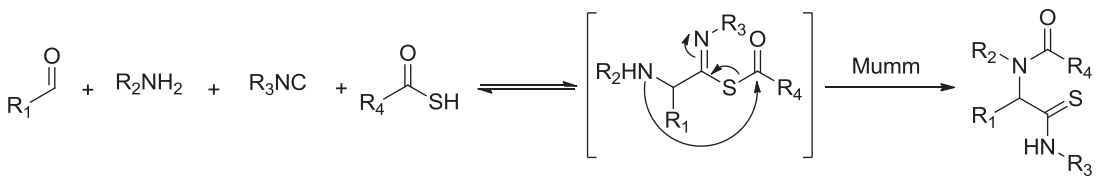


Schéma I.85 : Couplage de Ugi avec des acides thioacarboxyliques

Ainsi, l'équipe de Dömling a décrit en 2000 la synthèse de thiazoles en utilisant le β-(N,N-diméthylamino)-α-isocyanoacrylate de méthyle (Schéma I.86).[115]

---

[110] (a) Ugi, I.; Bodesheim, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *666*, 61-64. (b) Zinner, G.; Kliegel, W. *Arch. Pharm.* **1966**, *299*, 746-756. (c) Zinner, G.; Bock, W. *Arch. Pharm.* **1973**, *306*, 94-96. (d) Krasavin, M.; Bushkova, E.; Parchinsky, V.; Shumsky, A. *Synthesis* **2010**, 933-942.
[111] Ugi, I. *Isonitrile Chemistry;* Academic Press, New York - London, 1971; Vol. 20.
[112] (a) Dos Santos, A.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Ronsseray, C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1310-1314. (b) Failli, A.; Nelson, V.; Immer, H.; Götz, M. *Can. J. Chem.* **1973**, *51,* 2769-2775. (c) Zinner, G.; Bock, W. *Arch. Pharm.* **1971**, *304,* 933-943. (d) Zinner, G.; Kliegel, W. *Arch. Pharm.* **1966**, *299,* 746-756. (e) Ugi, I.; Bodesheim, F. *Justus Liebigs Ann. Chem,* **1963**, *666*, 61-64.
[113] Zychlinski, S.; Ugi, I. *Heterocycles* **1998**, *49*, 29-32.
[114] Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *1*, 8-20.
[115] Heck, S.; Dömling, A. *Synlett.* **2000**, *3*, 424-426.

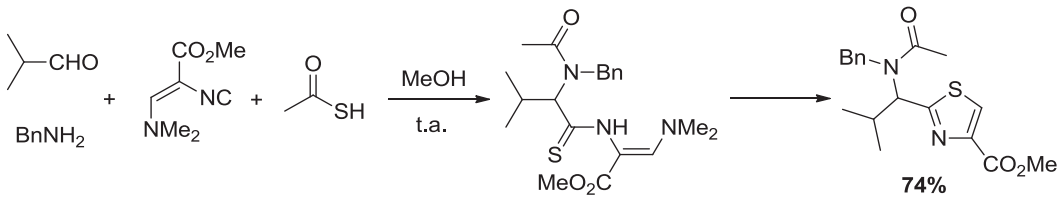


Schéma I.86 : Synthèse de thiazoles développée par Dömling

L'utilisation d'autres types de substituts d'acide carboxylique dans la réaction de Ugi a été également envisagée. Ainsi, les acides minéraux en solution aqueuse permettent un accès simple et efficace aux α-hydroxycarboxamides (Schéma I.87).[116]

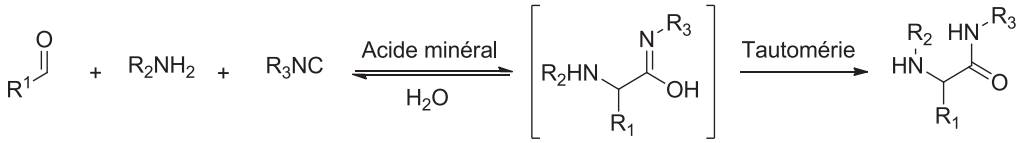


Schéma I.87 : Couplage de Ugi avec un acide minéral

L'utilisation de séléniure d'hydrogène et d'acide thiosulfurique a conduit respectivement à l'obtention directe d'α-aminosélénocarboxamides et d'α-aminothiocarboxamides (Schéma I.88).[117]

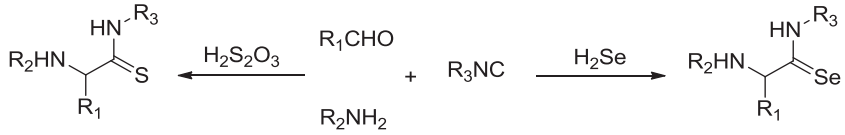


Schéma I.88 : Synthèse d' α-aminosélénocarboxamides et α-aminothiocarboxamides

L'acide carbonique généré *in situ* par bullage du dioxyde de carbone dans le méthanol permet ainsi l'obtention d'α-aminoamides (Schéma I.89).[118]

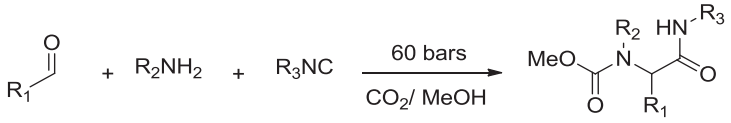


Schéma I.89 : Couplage de Ugi sous atmosphère de CO_2

[116] (a) Opitz, G.; Mer, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *652*, 163-175. (b) Mcfarland, J. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2179-2181. (c) Kreutzkamp, N.; Lämmerhirt, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 372-373. (d) Weber, L. *Drug Disc. Today* **1998**, *3*, 379-385.
[117] Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267-268.
[118] (a) Haslinger, E. *Monatsh. Chem.* **1978**, *109*, 747-750. (b) Grob, H.; Gloede, J.; Keitel, I.; Kunath, D. *J. Prakt. Chem.* **1968**, *37*, 192-199. (c) Keating, T.; Armstrong, R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 867-871.

D'autres partenaires acides tels que les acides cyaniques et thiocyaniques ont pu être introduits dans le couplage de Ugi permettant la synthèse d'aminohydantoïnes ou de thiohydantoïnes. L'étape déterminante de cette réaction est une cyclisation non-renversable (Schéma I.90).[119]

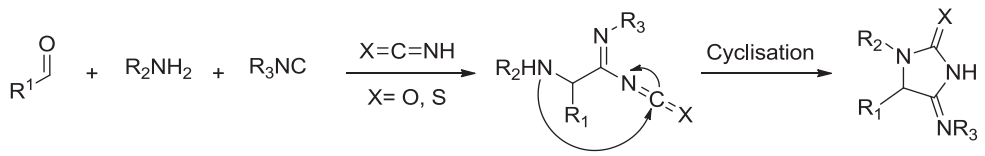


Schéma I.90 : Synthèse d'aminohydantoïnes et thioiminohydantoïnes

L'utilisation de dérivés de l'acide hydrazoïque[120] constitue une variante acide particulièrement intéressante d'un point de vue synthétique. Dans cette réaction, le réarrangement de Mumm est remplacé par une électrocyclisation [1,5] finale conduisant ainsi à la formation de tétrazoles 1,5-disubstitués. En 2008, l'équipe de Marcaccini ont utilisé un tandem Ugi-$TMSN_3$ pour développer la synthèse de tétrazoylisoindolinones (Schéma I.91).[121] Par souci de sécurité, l'acide hydrazoïque est généré *in situ* dans le méthanol à partir d'azoture de triméthylsilyle $TMSN_3$.

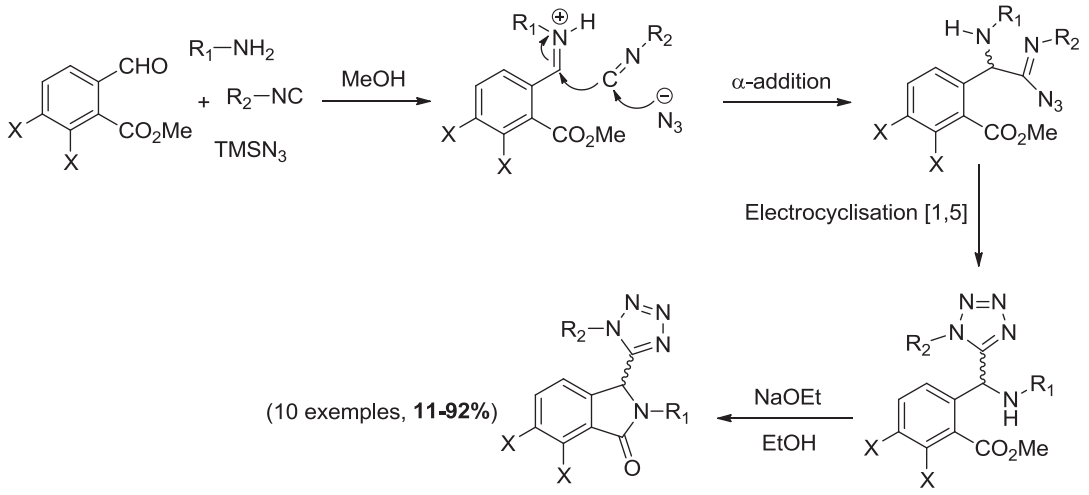


Schéma I.91 : Cascade Ugi-$TMSN_3$/condensation intramoléculaire

En 2005, Grimaud et El Kaïm[122] ont montré qu'un phénol activé par un groupe électro-attracteur comme l'*o*-nitrophénol peut être utilisé avec succès en tant que partenaire acide dans le couplage de

[119] Ugi, I.; Rosendahl, F.; Bodesheim, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *666*, 54-61.
[120] (a) Ugi, I. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 639. (b) Ugi, I.; Steinbrücker, C. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 734-742. (c) Opitz, G.; Griesinger, A.; Schubert, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *665*, 91-101. (d) Neidlein, R. *Arch. Pharm.* **1965**, *298*, 491-497. (e) Bienaymé, H.; Bouzid, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2735-2738. (f) Nixey, T.; Kelly, M.; Semin, D.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3681-3684. (g) Achatz, S.; Dömling, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 6360-6362.
[121] Marcos, C. F.; Marcaccini, S.; Menchi, G.; Pepino, R.; Torroba, T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 149-152.
[122] (a) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7961-7964. (b) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Gizolme, M.; Oble, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4019-4021. (c) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Gizolme, M.; Oble, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4169-4180.

Ugi. Dans ce cas, l'étape finale est un réarrangement de Smiles (Schéma I.92). Cette partie sera présentée plus en détail ultérieurement.

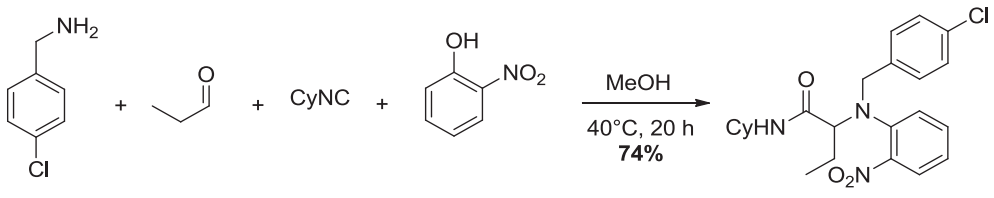


Schéma I.92 : Couplage de Ugi-Smiles avec l'*o*-nitrophénol

4. Post-condensations d'adduits de Ugi

La recherche de nouvelles réactions de post-condensation sur d'adduits de Ugi est un enjeu majeur, en particulier pour la synthèse de molécules à intérêt biologique et de composés polycycliques. La partie qui suit présente quelques exemples existant dans la littérature de différentes post-condensations réalisées.

4. 1) Substitution Nucléophile Aromatique S_NAr

Différentes équipes se sont intéressées au développement de ce type de réactions de post-condensations. En 2001, Zhu et son équipe ont proposé un accès rapide à des macrocycles de type éther biarylique par une cascade Ugi/Cycloétherification (Schéma I.93).[123]

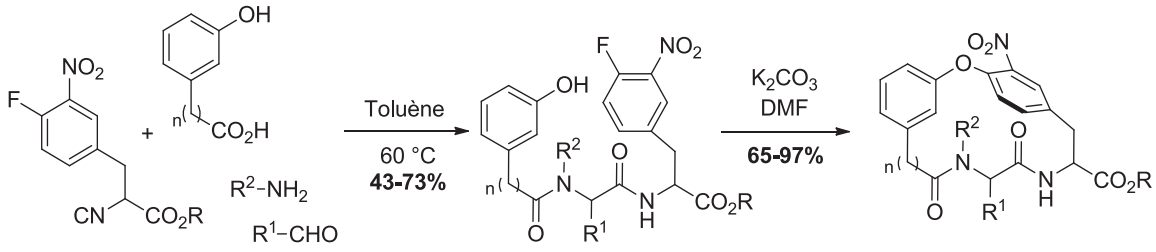


Schéma I.93 : Synthèse de macrocycles par un tandem Ugi/S_NAr

En 2007, Spatz et son équipe ont décrit une nouvelle synthèse d'imidazo- et pyrazolo[1,5-*a*]quinoxalines en faisant succéder au couplage de Ugi une réaction de substitution nucléophile aromatique. La réaction de Ugi fait intervenir principalement un dérivé d'acide carboxylique

[123] (a) Cristau, P.; Vors, J.-P.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4079-4082. (b) Cristau, P.; Vois, J.-P.; Zhu, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7859-7870.

hétérocyclique en tant que substrat bifonctionnel et un dérivé d'aniline fluoro-substituée en position *ortho* (Schéma I.94).[124]

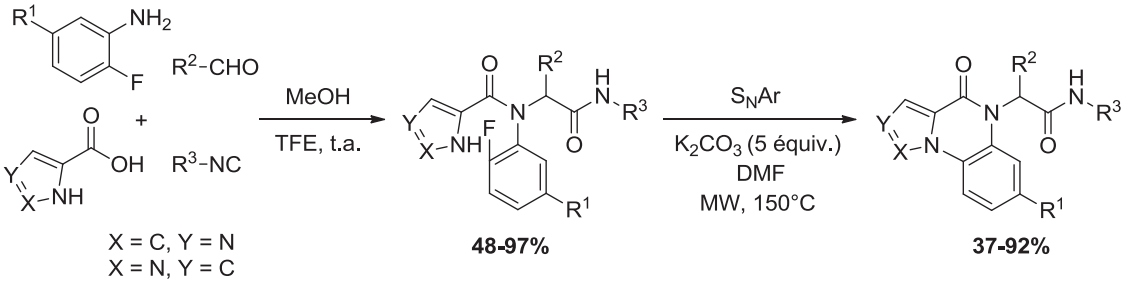


Schéma I.94 : Synthèse d'imidazo- et pyrazolo[1,5-*a*]quinoxalines par une cascade Ugi/S_NAr

L'équipe de Hulme[125] est parmi les pionnières à avoir développé ce type de post-condensations par l'emploi de la méthode UDC (Ugi-Déprotection-Cyclisation). L'acide 2-fluoro-3-nitro-benzoïque et le carbazate de *tert*-butyle sont judicieusement impliqués dans le couplage de Ugi. La déprotection subséquente des adduits formés a conduit à la synthèse de dérivés d'indazolinones après cyclisation intramoléculaire de type S_NAr (Schéma I.95).

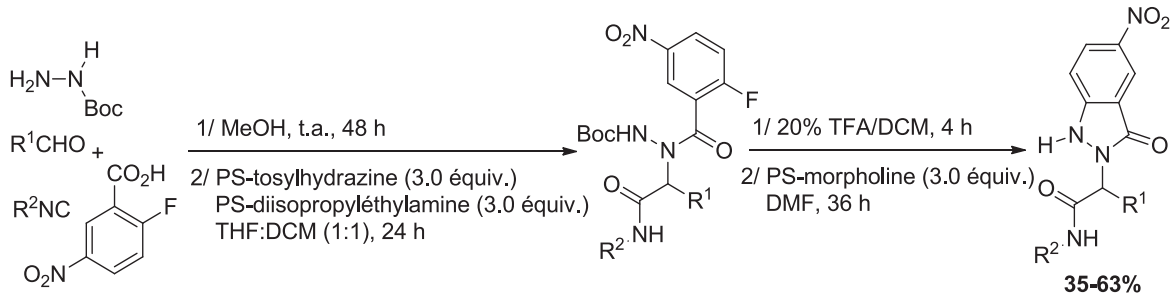


Schéma I.95 : Synthèse d'indazolinones par un tandem Ugi/S_NAr

4. 2) Condensations

De nombreuses réactions de condensations sur des adduits de Ugi ont été développées au cours de cette dernière décennie. Une nouvelle synthèse de pyrroles diversement substitués, impliquant une séquence cascade Ugi/Knoevenagel, a été décrite par le groupe de Marcaccini dans les années 1999. En partant de l'acide cyanoacétique et de chlorohydrate de phénacylamine comme partenaire du couplage de Ugi, différentes pyrrolones sont obtenues. La méthylation de ces dérivés en

[124] Spatz, J. H.; Umkehrer, M.; Kalinski, C.; Ross, G.; Burdack, C.; Kolb, J.; Bach, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8060-8064.
[125] (a) Tempest, P.; Ma, V.; Kelly, M. G.; Jones, W.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4963-4968. (b) Tempest, P.; Pettus, L.; Gore, V.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1947-1950.

présence de diazométhane a conduit finalement aux pyrroles souhaités avec des rendements satisfaisants allant de 69 à 82% (Schéma I.96).[126]

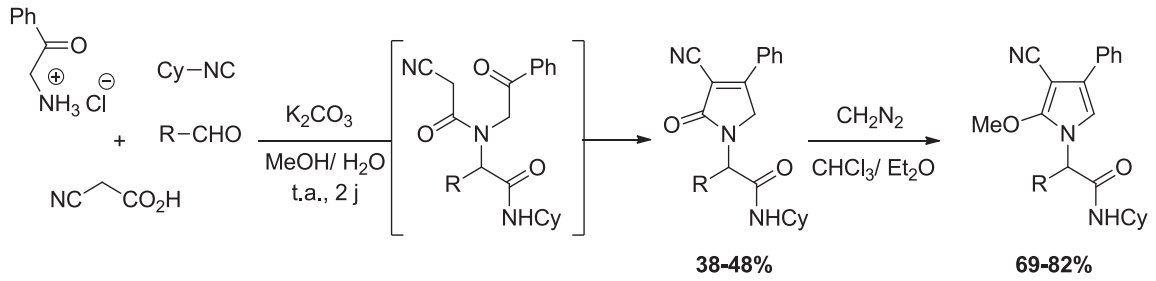


Schéma I.96 : Synthèse de pyrroles *via* un tandem Ugi-4CR/Knoevenagel

Selon le même principe réactionnel, le même groupe a décrit récemment la synthèse des quinolin-2-(1*H*)-ones. L'emploi d'acides maloniques ou tosylacétiques et de *o*-acylanilines dans la condensation à quatre composants de Ugi a permis de réaliser avec succès la condensation de Knoevenagel après traitement en milieu basique (Schéma I.97).[127]

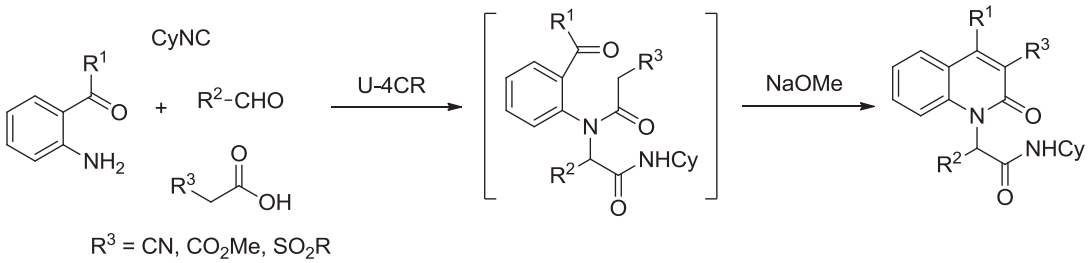


Schéma I.97 : Obtention de quinolin-2-(1*H*)-ones *via* cascade Ugi-4CR/Knoevenagel

La réaction tandem Ugi/Pictet-Spengler a été décrite pour la première fois par le groupe d'El Kaïm en 2007. Dans cet exemple, des dérivés 2,5-dicétopipérazines à squelette tricyclique ont pu être obtenus (Schéma I.98).[128] Cette même approche a été notamment développée par l'équipe de Dömling.[129] De même, Orru et son équipe se sont également intéressés récemment à la synthèse asymétrique d'une nouvelle famille d'alcaloïdes polycycliques via une séquence tandem Ugi-4CR/Pictet-Spengler.[130]

[126] Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R.; Torroba, T. *Heterocycles* **1999**, *50*, 463-467.
[127] Marcaccini, S.; Pepino, R.; Pozo, M. C.; Basurto, S.; García-Valverde, M.; Torroba, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3999-4001.
[128] El Kaïm, L.; Gageat, M.; Gaultier, L.; Grimaud, L. *Synlett* **2007**, *3*, 500-502.
[129] (a) Liu, H.; Dömling, A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6895-6898. (b) Wang, W.; Herdtweckb, E.; Dömling, A. *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 770-772. (c) Sinha, M. K.; Khoury, K.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Chem.—Eur. J.* **2013**, *19*, 8048-8052.
[130] Znabet, A.; Zonneveld, J.; Janssen, E.; de Kanter, F.J.J.; Helliwell, M.; Turner, N.J.; Ruijter, E.; Orru, R.V.A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7706-7708.

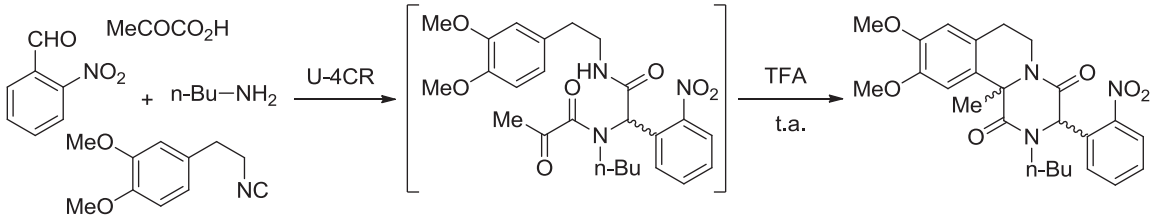


Schéma I.98 : Tandem Ugi-4CR/Pictet-Spengler

En 2004, l'équipe de Dömling a proposé l'obtention de pyrrolidinones diversement substituées par une séquence tandem Ugi/Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) avec des rendements allant jusqu'à 95%. Un acide carboxylique comportant un phosphate et un glyoxal sont engagés dans le couplage multicomposant de Ugi (Schéma I.99).[131]

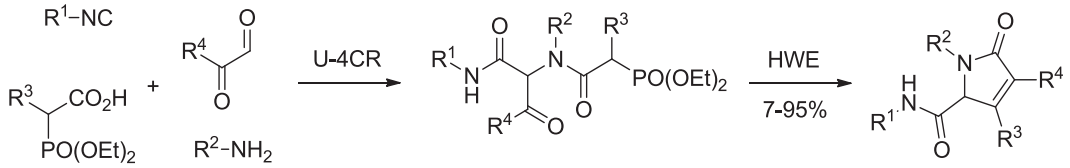


Schéma I.99 : Tandem Ugi/(HWE)

La stratégie UDC, vue précédemment, est une des méthodes de choix pour la préparation de composés hétérocycliques azotés. Hulme et son équipe ont pu développer la synthèse des dihydroquinoxalinones,[132] des benzimidazoles,[133] ainsi que des quinoxalinones[134] en partant d'une *o*-aminoaniline protégée (Schéma I.100). Dans l'objectif de faciliter les purifications, Hulme et son équipe ont adapté avec succès cette méthode à la synthèse d'imidazolines[135] et cétopipérazines[136] sur support solide.

[131] Beck, B.; Picard, A.; Herdtweck, E. Dömling, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 39-42.
[132] Hulme, C.; Cherrier, M.-P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5295-5299.
[133] Tempest, P.; Ma, V.; Thomas, S.; Hua, Z.; Kelly, M. G.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4959-4962.
[134] Nixey, T.; Tempest, P.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1637-1639.
[135] Hulme, C.; Ma, L.; Romano, J.; Morrissette, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7925-7928.
[136] Hulme, C.; Peng, J.; Louridas, B.; Menard, P.; Krolikowski, P.; Kumar, N. V. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8047-8050.

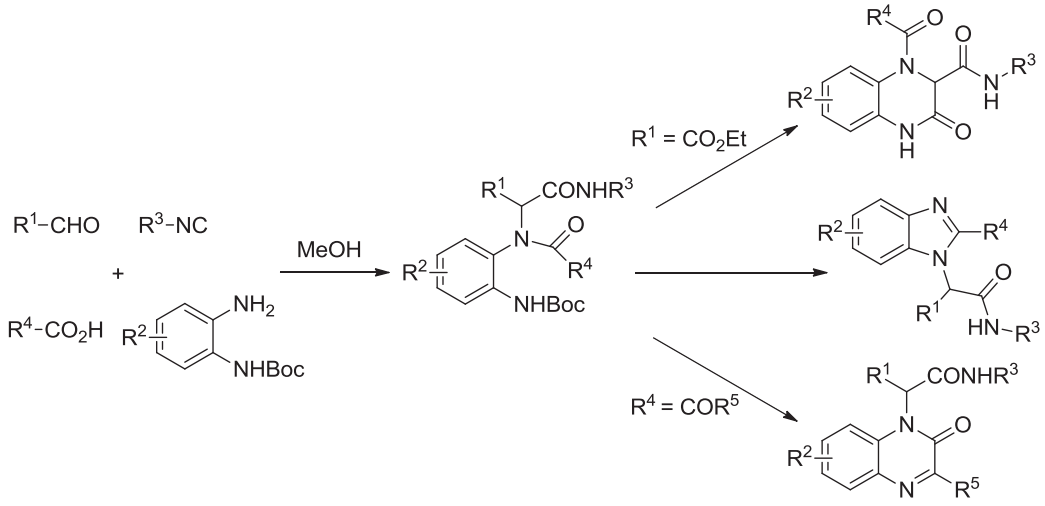


Schéma I.100 : Applications de la méthode UDC à la synthèse hétérocyclique

Le tandem Ugi/Michael a été largement décrit dans la littérature par plusieurs équipes. Très récemment, Van der Eycken et son équipe ont décrit la synthèse des γ-lactames α,β-insaturés par une réaction domino Ugi/addition de Michael (Schéma I.101).[137]

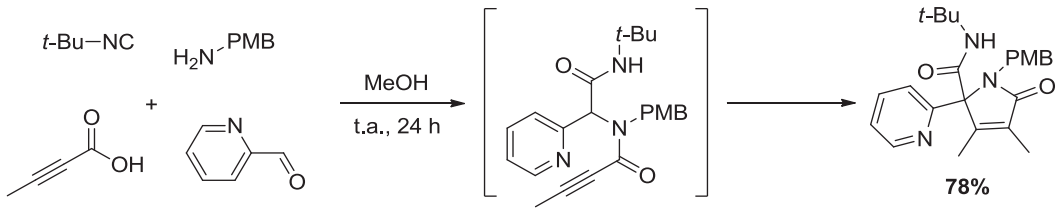


Schéma I.101 : Synthèse des γ-lactames α,β-insaturés *via* une domino Ugi/Michael

4. 3) Cycloadditions

4. 3) 1. Réaction de Diels-Alder

L'utilisation des dérivés du furane en tant que diène dans des tandems Ugi/Diels-Alder a été décrite par Wright[80] et par Paulvannan.[138] Ce dernier a également utilisé des dérivés du pyrrole dans des tandems Ugi/Diels-Alder pour obtenir des structures tricycliques complexes avec de bons rendements et une excellente diastéréosélectivité (Schéma I.102).[139]

[137] Li, Z.; Kumar, A.; Peshkov, A.; Van der Eycken, E. V. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 754-756.
[138] (a) Paulvannan, K.; Jacobs, J.W. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7433-7440. (b) Paulvannan, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1851-1854.
[139] Paulvannan, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1207-1214.

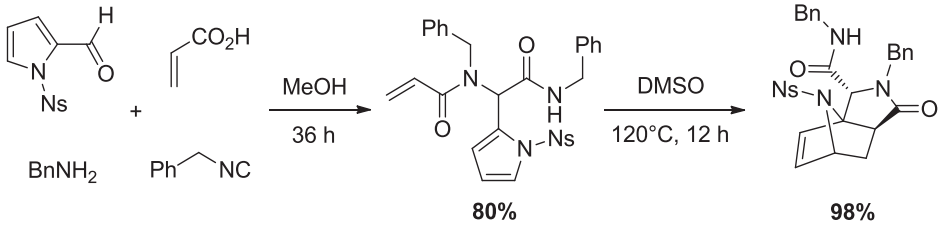


Schéma I.102 : Tandem Ugi/Diels-Alder

4. 3) 2. Cycloadditions [2+2] et [3+2]

Les cycloadditions de type [2+2] et [3+2] sur des adduits de Ugi ont été particulièrement développées par le groupe de Akritopoulou-Zanze. L'utilisation de la propargylamine et d'un acide carboxylique comportant une fonction azide en position α a permis de réaliser une cycloaddition intramoléculaire de l'adduit de Ugi formé pour conduire à un dérivé de triazole (Schéma I.103).[140]

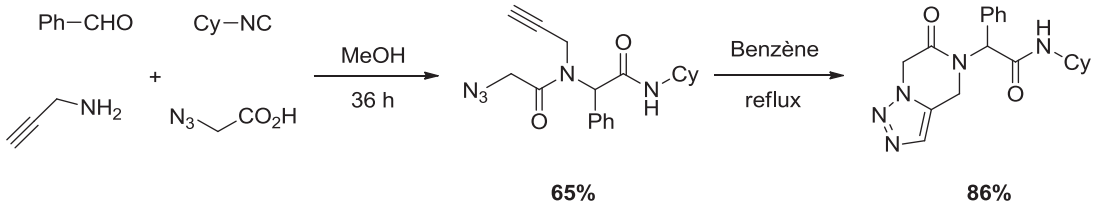


Schéma I.103 : Réaction tandem Ugi/cycloaddition [3+2]

Le tandem Ugi/INOC (intramolecular nitrile oxyde cyclo-addition) a conduit à la formation d'isoxazoles et isoxazolines en deux étapes. La réaction de Ugi implique une allyl- ou propargylamine et un acide carboxylique portant un groupe nitro, qui est ensuite converti en nitrile oxyde. L'adduit ainsi formé subit une cycloaddition intramoléculaire, pour aboutir au produit recherché avec des rendements corrects (Schéma I.104).[141]

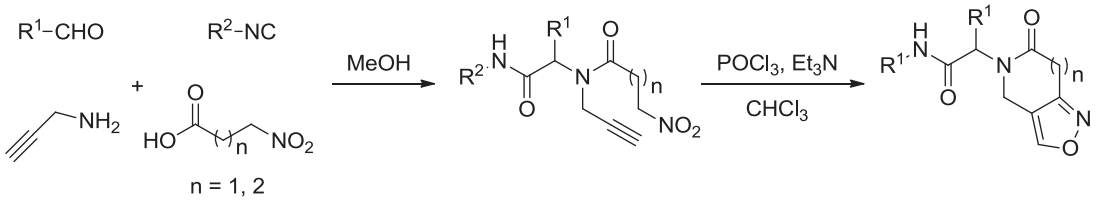


Schéma I.104 : Synthèse d'isoxazoles par tandem Ugi/INOC

[140] Akritopoulou-Zanze, I.; Gracias, V.; Djuric, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8439-8441.
[141] Akritopoulou-Zanze, I.; Gracias, V.; Moore, J.; Djuric, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3421-3423.

De même, l'étude de la réaction tandem Ugi/photocycloaddition entre un alcène et une énone a conduit à la synthèse de composés bi- et tricycliques accolés et diversement fonctionnalisés (Schéma I.105).[142]

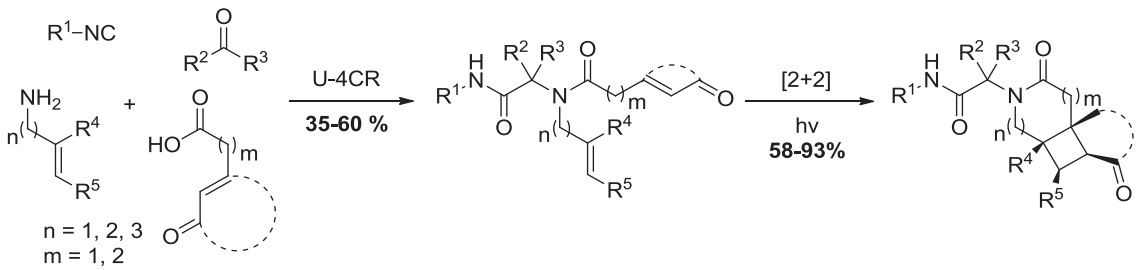


Schéma I.105 : Réaction tandem Ugi/photocycloaddition

4. 4) Couplages organométalliques

Le développement de cascades réactionnelles organométalliques à partir des adduits de Ugi permettant de former stéréosélectivement des liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome a été largement décrit au cours de cette dernière décennie. Plusieurs approches « One-pot » séquentielles ou multi-étapes ont été développées à partir d'adduits de Ugi conduisant à des produits hautement fonctionnalisés.

4. 4) 1. Réactions d'arylations

L'équipe de Zhu s'est attachée, dans les années 2000, à développer de nouvelles post-condensations originales consécutives à la réaction de Ugi mettant en jeu une catalyse par les métaux de transition. Pour ce faire, la réaction de Ugi est réalisée avec des aldéhydes, des amines, un isonitrile portant un noyau aromatique iodé en position ortho et l'acide *o*-iodobenzoïque. Dans un premier temps, cette équipe a envisagé l'obtention des 1,4-benzodiazépine-2,5-diones via *N*-arylation catalysée à l'iodure de cuivre. En revanche, une catalyse au palladium (0) a permis d'accéder directement à leurs dérivés tétra-cycliques (Schéma I.106, cas n = 1).[143] De plus, il est aussi possible de transformer les dérivés 1,4-benzodiazépine-2,5-diones en leurs dérivés tétra-cycliques via une catalyse au palladium (0). D'autre part, des dérivés de benzoxazole ont pu être synthétisés via une *O*-arylation intramoléculaire catalysée au cuivre (I) (Schéma I.106, cas n = 0).[144] Enfin, une catalyse au

[142] Akritopoulou-Zanze, I.; Whitehead, A.; Waters, J.; Henry, R.; Djuric, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1299-1302.
[143] (a) Cuny, G.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4774-4777. (b) Cuny, G.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14475-14484. (c) Salcedo, A.; Neuville, L.; Rondot, C.; Retailleau, P.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 857-860.
[144] Salcedo, A.; Neuville, L.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3600-3603.

palladium (0) a permis d'accéder aux dérivés benzoxazolylisoindolinones par le biais d'une *C*-arylation intramoléculaire.

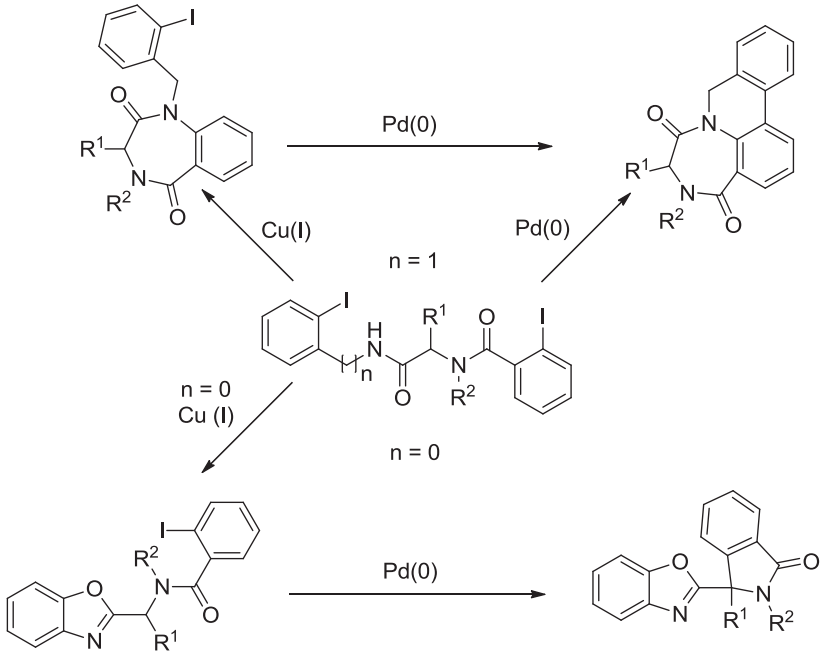


Schéma I.106 : Influence du métal sur l'arylation d'adduits de Ugi

La catalyse au palladium s'est révélée l'approche la plus efficace pour la formation de liaisons simples carbone-carbone ou carbone-hétéroatome de manière rapide et sélective. Le choix du ligand porté par le palladium au cours de cycle catalytique semble être un paramètre primordial influent à la fois sur la stéréo- et la régiosélectivité de la réaction. Dans ce contexte, Zhu et son équipe se sont intéressés à l'étude de l'influence du ligand sur la régiosélectivité des post-condensations pallado-catalysées consécutives à la réaction de Ugi. Cette étude a conduit à la synthèse des dérivés de quinoxalinones (XPhos) et d'oxindoles (BINAP) de manière très régiosélective (Schéma I.107).[145]

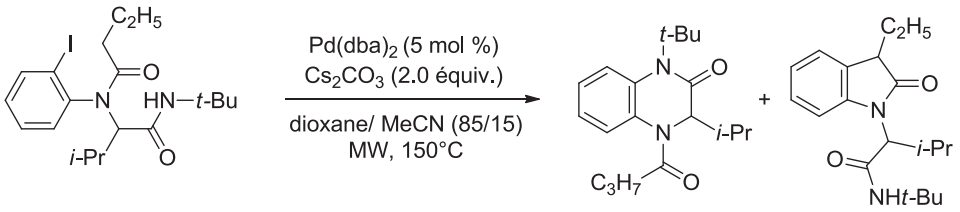


Schéma I.107 : Influence du ligand sur l'arylation d'adduits de Ugi

[145] (a) Erb, W.; Neuville, L.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3109-3115. (b) Bonnaterre, F.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4351-4354.

4. 4) 2. Couplage de Heck

Une synthèse d'isoquinolines via une réaction tandem Ugi/Heck a pu être réalisée avec succès. Pour ce faire, la condensation à quatre composants de Ugi implique un aldéhyde ou un acide carboxylique portant un noyau aromatique iodé en position ortho. Dans tous les cas, une isomérisation de la double liaison *exo* est observée et des rendements de 50 à 60% pour ces deux étapes sont obtenus (Schéma I.108).[146]

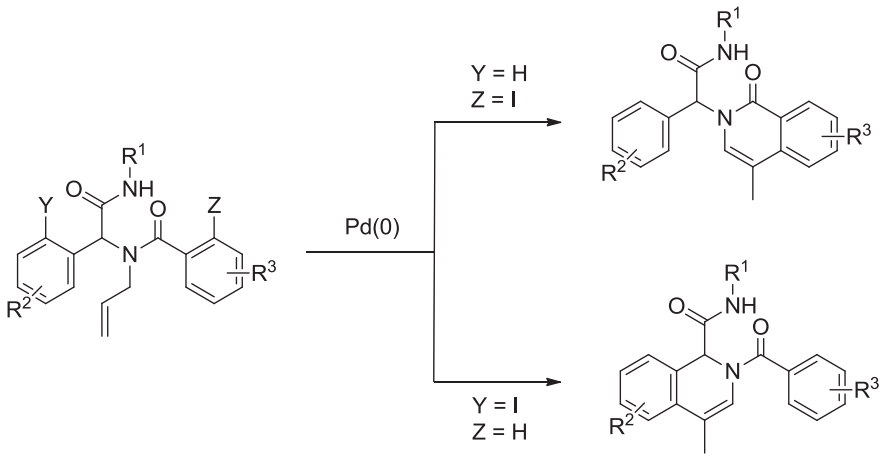


Schéma I.108 : Tandem Ugi/Heck pour la synthèse d'isoquinolines

Par la suite, le groupe de Gracias[147] a montré la possibilité de conserver la double liaison exocyclique en réalisant la réaction de Heck sous activation aux micro-ondes. Ce tandem s'est révélé un outil perfomant pour la synthèse de substances naturelles à activités biologiques. A titre d'exemple, l'équipe de Fukuyama a utilisé une cascade Ugi/Heck pour la construction de l'unité structurelle tétracyclique de la (+)-Naphthyridinomycine[148] ainsi comme étape clé dans la synthèse totale de l'Ecteinascidine 743.[149]

La combinaison de l'ouverture d'aminocyclopropane catalysée au palladium avec une seconde post-condensation de type couplage de Heck sur les adduits Ugi a permis d'accéder à des structures hétérocycliques complexes. Pour cela, la réaction de Ugi est réalisée avec l'*o*-iodobenzaldéhyde, la cyclopropylamine, et de l'acide *o*-iodobenzoïque (Schéma I.109).[150]

[146] Xiang, Z.; Luo, T.; Lu, K.; Cui, J.; Shi, X.; Fathi, R.; Chen, J.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3155-3158.
[147] Gracias, V.; Moore, J. D.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 417-420.
[148] Mori, K.; Rikimaru, K.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3095-3097.
[149] Endo, A.; Yanagisawa, A.; Abe, M.; Tohma, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6552-6554.
[150] Dos Santos, A.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Ramozzi, R. *Synlett*, **2012**, 438-442.

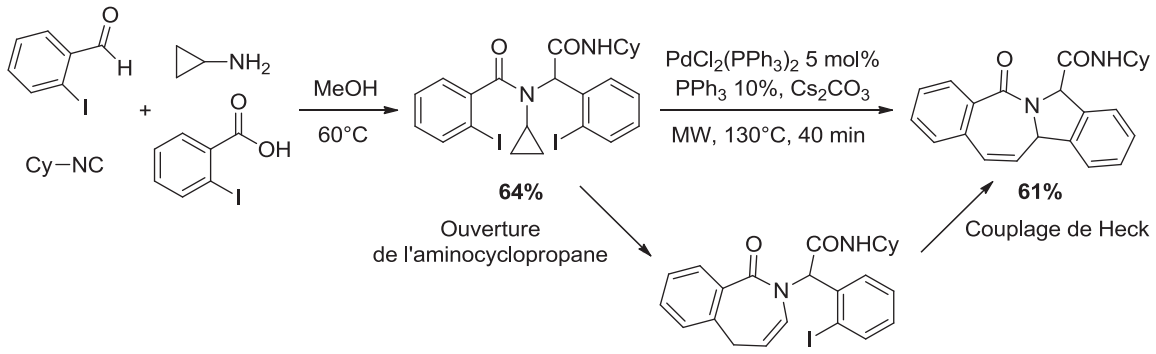


Schéma I.109 : Ouverture d'aminocyclopropane/Couplage de Heck

4. 4) 3. Réactions de métathèse

Grâce au développement de nouveaux systèmes catalytiques performants, la réaction de métathèse cyclisante (RCM) est devenue un puissant outil de la synthèse organique moderne. De nombreuses études portant sur l'utilisation du tandem Ugi/Métathèse ont été largement décrites au cours de cette dernière décennie.[151] Récemment, l'équipe de Judd a également proposé une synthèse originale de lactames polycycliques par une cascade Ugi/Métathèse/Heck (Schéma I.110).[152]

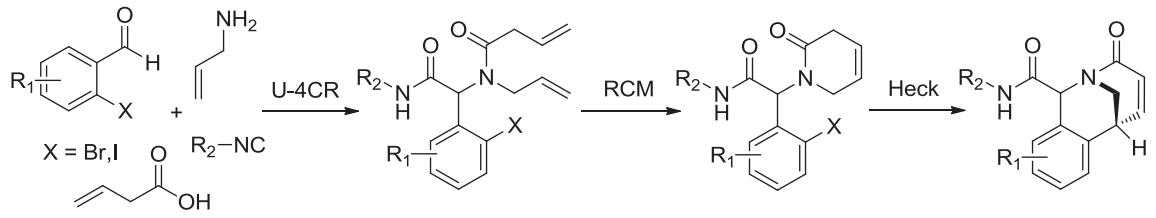


Schéma I.110 : Synthèse de lactames *via* une cascade Ugi/Métathèse/Heck

4. 5) Réactions radicalaires

Notre groupe s'est beaucoup intéressé depuis plusieurs années au développement de post-condensations par réactions radicalaires. La chimie des xanthates s'est avérée particulièrement intéressante en termes d'efficacité pour la formation de liaisons carbone-carbone à partir d'alcènes[153]

[151] (a) Oikawa, M.; Naito, S.; Sasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4763-4767. (b) Banfi, L.; Basso, A.; Guanti, G.; Riva, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7655-7658. (c) Hebach, C.; Kazmaier, U. *Chem. Commun.* **2003**, 596-597. (d) Lee, D.; Sello, J. K.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 709-712. (e) Piseopio, A. D.; Miller, J. F.; Koch, K. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8189-8198.
[152] 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.
[153] El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Miranda, L. D.; Vieu, E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8259-8261.

et d'alcynes.[154] Les métaux, tels que l'acétate de manganèse (III)[155] ou l'acétate de cuivre (II) sont utilisés pour promouvoir ce type de transformations (Schéma I.111).[156]

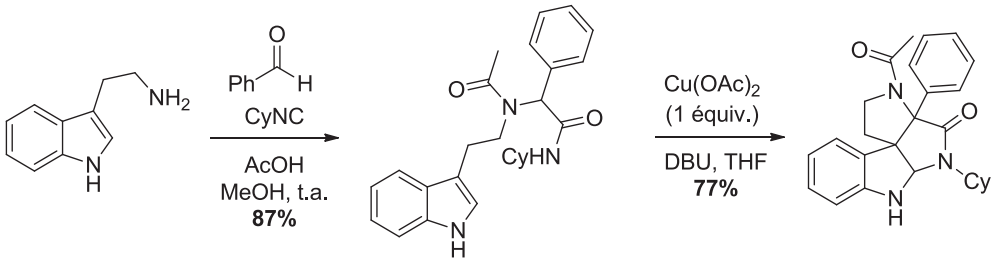


Schéma I.111 : Post-condensation radicalaire par oxydation à l'acétate de cuivre (II)

5. Post-condensations d'adduits de Ugi-Smiles

Les adduits de Ugi-Smiles sont particulièrement bien adaptés au développement méthodologique de nouvelles séquences domino ou cascade. De nombreuses réactions de post-condensations ont été récemment développées afin de permettre l'accès à des molécules de plus en plus complexes.

5. 1) Condensation

La présence du groupement nitro en *ortho* de la position phénolique dans les adduits de Ugi-Smiles a pu être efficacement exploitée en synthèse hétérocyclique. Des structures de type benzopyrazinone ont pu être obtenues après réduction du groupement nitro en présence de palladium sur charbon et cyclisation en milieu acide (Schéma I.112).[121]

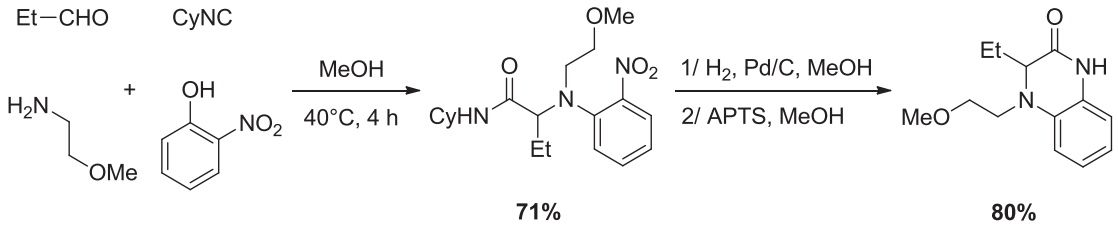


Schéma I.112 : Synthèse de benzopyrazinone à partir d'adduits de Ugi-Smiles

[154] El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Miranda, L. D.; Vieu, E.; Cano-Herrera, M. A.; Perez-Labrada, K. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2489-2491.
[155] El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Vieu, E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4171-4173.
[156] El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Le Goff, X.F.; Menes-Arzate, M.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8145-8147.

Selon le même principe réactionnel, une grande variété de benzotriazoles et benzimidazoles a été obtenue après déallylation du groupement amine et réduction de groupement nitro (Schéma I.113).[157]

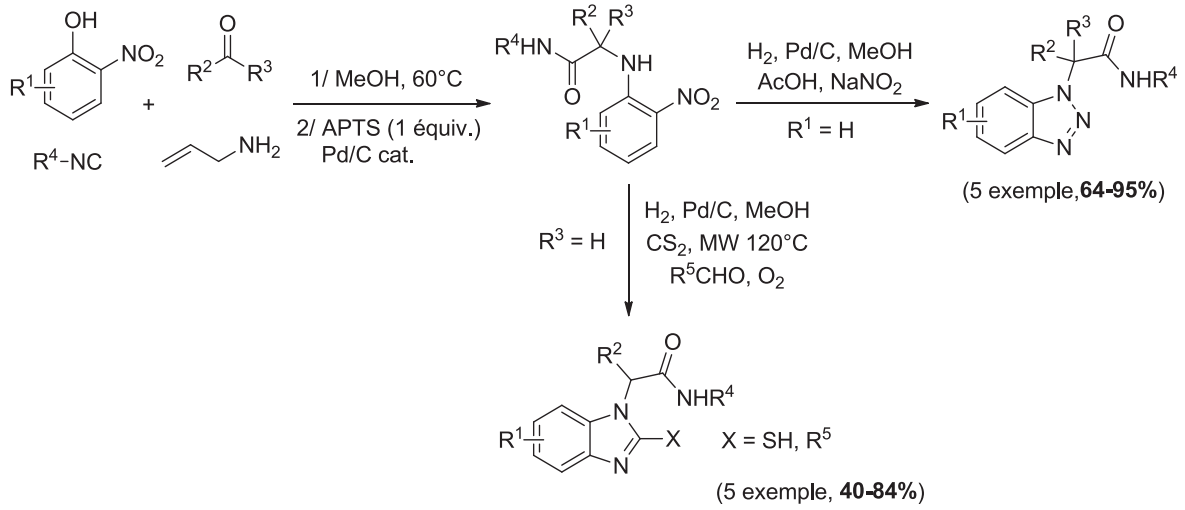


Schéma I.113 : Applications de couplage Ugi-Smiles à la synthèse hétérocyclique

En partant de l'aminoacétaldéhyde diméthylacétal et de 2-nitrophénol comme partenaires dans le couplage de Ugi-Smiles, il était possible d'accéder aux 3,4-Dihydropyrazin-2(1*H*)-ones après une hydrolyse acide de l'acétal suivie d'une condensation intramoléculaire de l'amide sur l'aldéhyde ainsi formé. Ces dérivés peuvent subir une cyclisation réductrice intramoléculaire pour conduire aux benzimidazolopipérazines correspondants (Schéma I.114).[158]

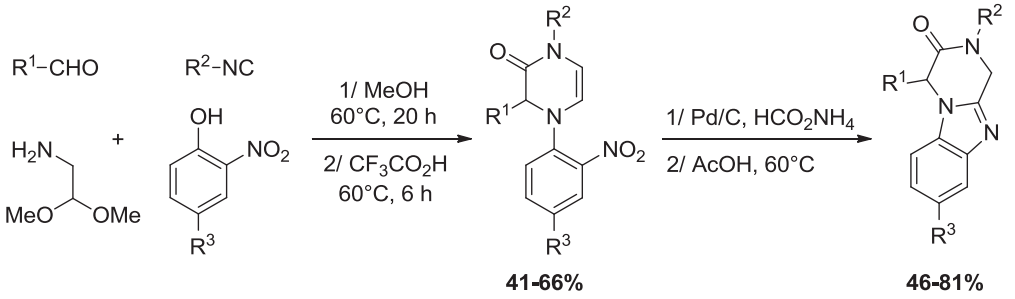


Schéma I.114 : Synthèse de benzimidazolopipérazines

L'utilisation d'un nitrophénol présentant un groupement ester en position ortho par rapport au groupement hydroxy dans le couplage de Ugi-Smiles a permis d'accéder à deux familles différentes de

[157] Coffinier, D.; El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 995-997.
[158] El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Purumandla, S. R. *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 4728-4733.

composés, les isoquinolinones et les isoindolinones, à partir d'un même substrat, grâce à l'utilisation de deux solvants différents (Schéma I.115).[159]

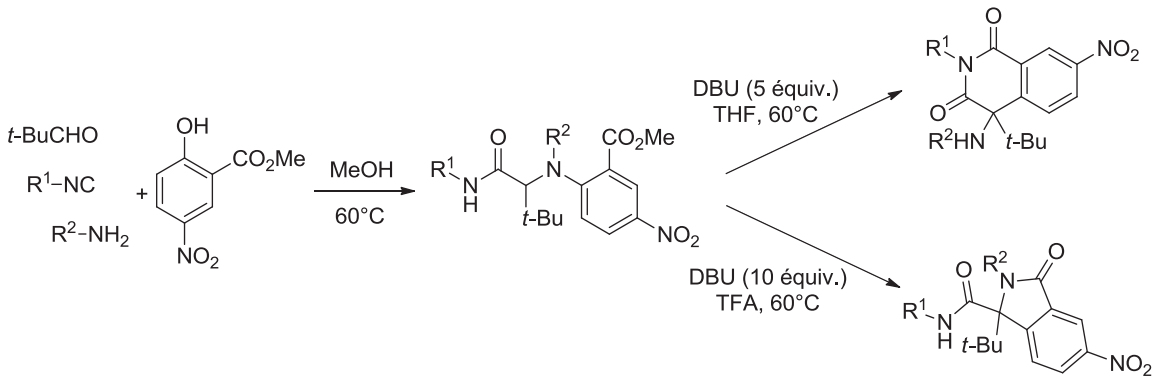


Schéma I.115 : Cascade Ugi-Smiles/Truce-Smiles

5. 2) Couplages organométalliques

La synthèse monotope d'indoles a été décrite dans notre laboratoire en partant d'adduits de Ugi-Smiles issus de couplage avec le 2-iodo-4-nitrophénol. Ce résultat a ensuite été étendu à d'autres partenaires phénoliques hétérocycliques tels que les pyridines et pyrimidines permettant l'élaboration d'une librairie de dérivés indoliques (Schéma I.116).[160]

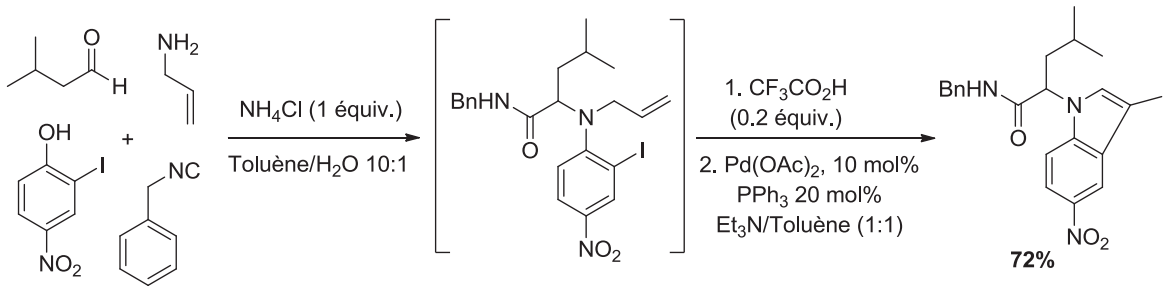


Schéma I.116 : Cascade Ugi-Smiles/Couplage de Heck/Isomérisation

[159] El Kaim, L.; Grimaud, L.; Le Goff, X. F.; Schiltz, A. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 534-536.
[160] El Kaïm, L.; Gizzi, M.; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3417-3419.

Chapitre II : Couplage Ugi-Smiles avec la 6-mercaptopurine

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

Ben Abdessalem, A.; Abderrahim, R.; Dos Santos, A.; El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Synlett.,* **2016** Acceptée.

1. Introduction

Notre laboratoire s'intéresse depuis plusieurs années à de nouvelles variations originales autour de la réaction de couplage Ugi-Smiles en vue de la préparation de composés organiques complexes. Dans ce contexte, notre laboratoire a décrit récemment l'extension du couplage Ugi-Smiles aux dérivés d'uracile permettant ainsi un accès direct et rapide à des composés aux propriétés pharmacologiques importantes (Schéma II.1).[161]

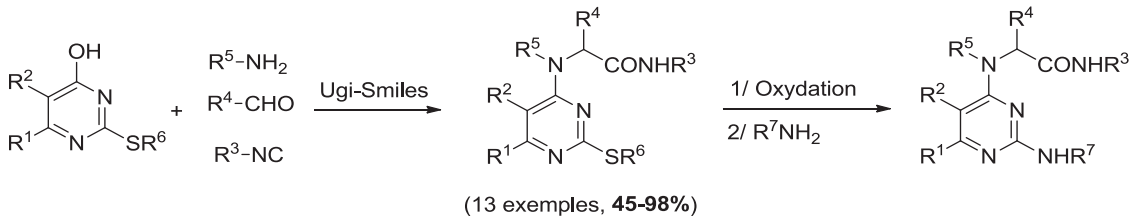


Schéma II.1 : Synthèse d'aminopyrimidines via un couplage Ugi-Smiles de dérivés d'uracile

Dans la continuité de ce travail, nous nous sommes intéressés à la faisabilité du couplage avec d'autres bases azotées puriques telles que l'hypoxanthine (X = O) et la mercaptopurine (X = S) pour accéder aux dérivés d'aminopurines, composés riches d'applications biologiques (Schéma II.2).

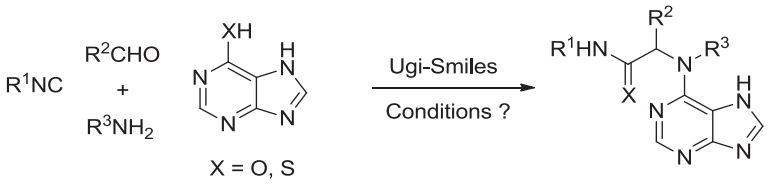


Schéma II.2 : Couplage Ugi-Smiles avec des dérivés de purine

Après un court rappel bibliographique non exhaustif sur les méthodes d'obtention d'aminopurines et sur le réarrangement de Smiles des systèmes pyrimidines, nous détaillerons les résultats obtenus lors de ce travail.

[161] Ait Sidhoum, M.; El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Synlett*, **2012**, 632-636.

2. Rappel bibliographique

2. 1) Intérêt biologique

Les aminopurines ont toujours procurés un intérêt particulier pour les chimistes organiciens et les pharmacochimistes.[162] L'adénine et la guanine, les deux purines communes, se trouvent à la fois dans l'ADN et dans l'ARN (Schéma II.3).

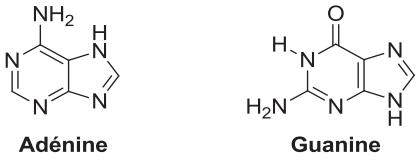


Schéma II.3 : Structures de l'adénine et de la guanine

Les motifs aminopurines sont également présents dans de très nombreux produits d'origine naturelle (microorganismes aquatiques ou terrestre, alcaloïdes, hormones, plantes, graines, fruits,…) ou de synthèse possédant des activités biologiques significatives (antibiotique, analgésique, anticancéreuse, antinéoplastique, régulation de la croissance des plantes,…).

La puromycine[163] est un antibiotique nucléosidique naturel produit par *Streptomyces alboniger*, une bactérie à gram positif de l'ordre des *Actinomycetales*. Cette molécule naturelle est exploitée seulement comme outil pour la recherche fondamentale notamment en microbiologie comme agent sélectif de culture cellulaire. Les aminopurines peuvent se retrouver incorporées dans des structures plus complexes. Ainsi, la spicamycine[164] isolée en 1983 d'un bouillon de culture *Streptomyces alanosinicus* est connue comme un antibiotique antitumoral potentiel. Deux autres exemples, les Cucurbitaglycosides[165] A et B sont deux molécules naturelles isolées de *Cucurbita pepo cv dayangua* ont montré une activité cytotoxique intéressante contre des lignées cellulaires humaines de carcinome de type épithélial HeLa avec des valeurs d'IC_{50} de 17.2 et 28.4 µg/mL respectivement (Schéma II.4).

[162] Pour une revue récente, voir : Rosemeyer, H. Chemistry & Biodiversity **2004**, *1*, 361-401.
[163] (a) Porter, J. N.; Hewitt, R. I.; Hesseltine, C. W.; Krupka, G.; Lowery, J. A.; Wallace, W. S.; Bohonos, N.; Williams, J. H. *Antibiot. Chemother.* **1952**, *2*, 409-410. (b) Robins, M. J.; Miles, R. W.; Samano, M. C.; Kaspar, R. L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8204-8210.
[164] (a) Hayakawa, Y.; Nakagawa, M.; Kawai, H.; Tanabe, K.; Nakayama, H.; Shimazu, A.; Seto, H.; Otake, N. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 934-937. (b) Hayakawa, Y.; Nakagawa, M.; Kawai, H.; Tanabe, K.; Nakayama, H.; Shimazu, A.; Seto, H.; Otake, N. *Agric. Biol. Chem.* **1985**, *49*, 2685-2691.
[165] Wang, D. C.; Xiang, H.; Li, D.; Gao, H. Y.; Cai, H.; Wu, L. J.; Deng, X. M. *Phytochemistry*, **2008**, *69*, 1434-1438.

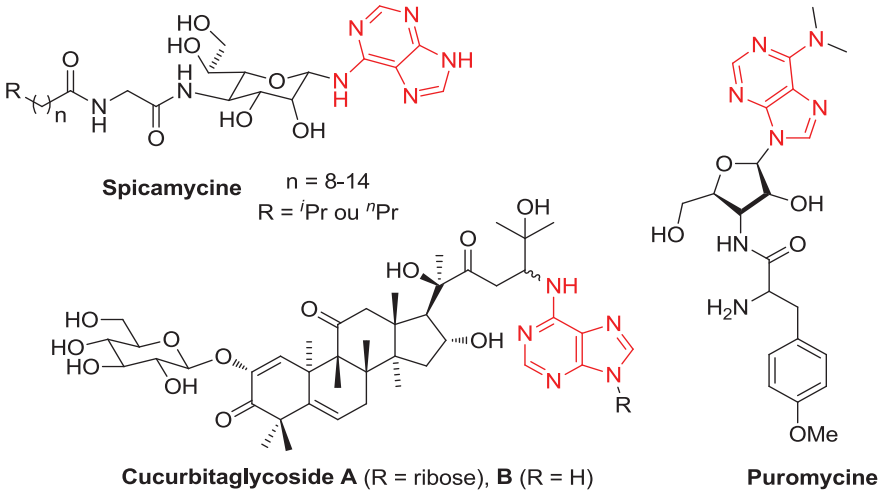


Schéma II.4 : Structures des cucurbitaglycosides A et B, spicamycine et puromycine

Les cytokinines (CKs) constituent une famille d'hormones végétales (phytohormones) dérivées de bases puriques dont les principaux représentants sont la zéatine[166] et l'isopentényladénine[167]. Ces molécules endogènes agissent en synergie avec les auxines avec un effet stimulant sur le métabolisme et sur la division cellulaire (Schéma II.5).

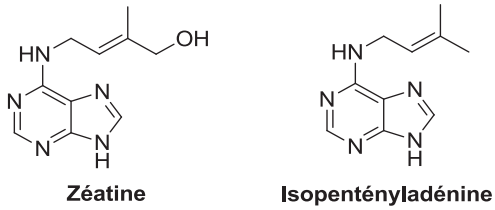


Schéma II.5 : Structures de zéatine et d'isopentényladénine

2. 2) Synthèse d'aminopurines

Quelques méthodes de synthèse sont particulièrement décrites dans la littérature pour accéder aux motifs aminopurines :

Ainsi, la condensation des amines primaires et secondaires sur les dérivés de 6-chloropurines constitue la méthode de synthèse d'aminopurines la plus fréquemment rencontrée dans la

[166] Letham, D. S. *Life Sci.* **1963**, *8*, 569-573.
[167] Langen, P. "Antimetabolites of Nucleic Acid Metabolism", Gordon & Breach, New York, 1975.

littérature.[168] Ces derniers sont aisément accessibles en traitant leurs analogues hydroxy par des agents déshydratants tels que le trichlorure de phosphoryle ou le chlorure de thionyle (Schéma II.6).

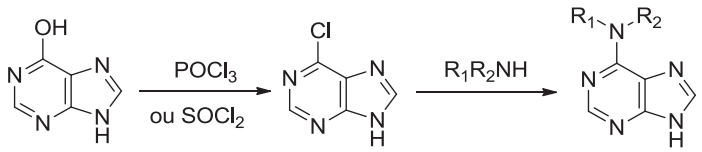


Schéma II.6 : Synthèse d'aminopurines à partir de leurs analogues 6-chloropurines

L'accès direct aux aminopurines à partir des dérivés de 6-mercaptopurine est peu documenté dans la bibliographie.[169] En 1952, Elion et son groupe ont reporté l'obtention d'aminopurines par thio-alkylation de 6-mercaptopurine suivie par addition des amines à des températures relativement élevées. Dans cette réaction, la 6-mercaptopurine est obtenue par traitement de l'hypoxanthine par le pentasulfure de phosphore (Schéma II.7).[170]

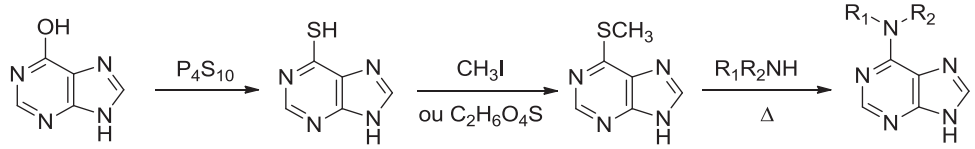


Schéma II.7 : Synthèse d'aminopurines utilisant un précurseur 6-mercaptopurine

En 1996, Saladino et son groupe ont décrit la réaction des thiopurines avec le diméthyldioxirane DMDO en présence d'amines en quantité stœchiométrique dans le dichlorométhane à température ambiante pour conduire à la formation des dérivés adénosines acylés avec de bons rendements (Schéma II.8).[171]

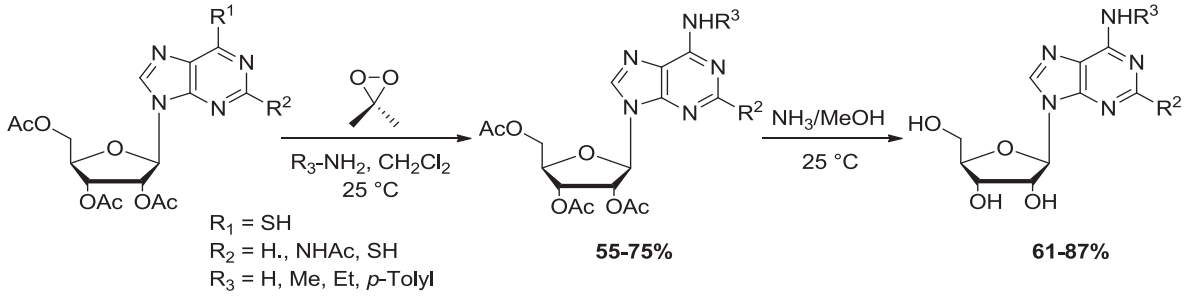


Schéma II.8 : Synthèse d'adénosines acylés développée par l'équipe de Saladino

[168] (a) Lister, J. H. *Purines*, In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Wiley-Interscience: New York, **1971**, Part 2 309-357. (b) Lister, J. H. *Purines*, In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Wiley-Interscience: New York, **1996**, Suppl. 1 213-281.
[169] Lister, J. H. *Purines*, In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*;Wiley-Interscience: New York, **1971**, Part 2 282-283.
[170] Elion, G. B.; Burgi, E.; Hitchings, G. H. *J. Am. Chem. Soc*. **1952**, 74, 411-414.
[171] Saladino, R.; Mincione, E.; Crestini, C.; Mezzetti, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6759-6780.

En 2005, l'équipe de Wan a décrit l'utilisation du (benzotriazol-1-yloxy)-tris(diméthylamino)phosphoniumhexafluorophosphate (BOP) comme puissant agent activant pour convertir des dérivés d'hypoxanthine en leurs analogues aminopurines en présence des amines primaires. Dans cet exemple, l'activation de 2',3',5'-tri-*O*-acétylinosine par du BOP en présence de DIPEA dans le DMF à température ambiante suivie par l'addition de la benzylamine a permis d'obtenir de manière quasi-quantitative la N^6-benzyladénosine attendue (Schéma II.9).[172]

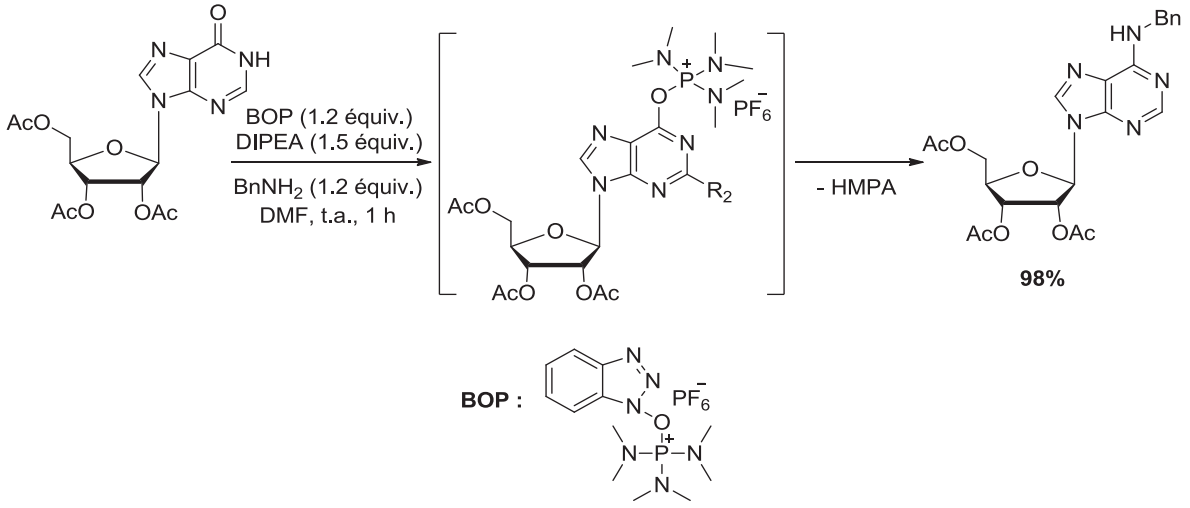


Schéma II.9 : Synthèse de N^6-benzyladénosine d'intérêt biologique par l'équipe de Wan

2. 3) Réarrangement de Smiles de systèmes hétérocycliques

2. 3) 1. Mécanisme et caractéristique

Le réarrangement de Smiles consiste en une réaction de substitution nucléophile aromatique intramoléculaire réversible au cours de laquelle un groupe aryle migre d'un atome (X) porté par le cycle vers un autre atome (Y). Ce réarrangement implique le passage par un intermédiaire spiro ou complexe de Meisenheimer. Il s'agit habituellement d'un intermédiaire spiro [6,6] ou [6,5] (Schéma II.10).

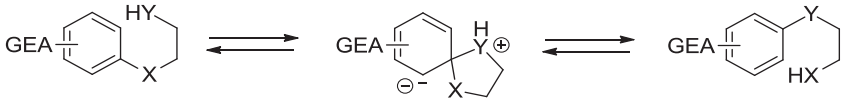


Schéma II.10 : Réarrangement de Smiles

[172] Wan, Z.-K.; Binnun, E.; Wilson, D. P.; Lee, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5877-5880.

Les premiers travaux effectués par Samuel Smiles dans les années 30 font intervenir des systèmes aromatiques activés par des groupements nitro présentant un oxygène ou un azote comme nucléophile (Y) et une sulfone comme groupe partant (Y). En solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 50°C, la conversion de la 2-hydroxy-5-méthyl-2'-nitrodiphényl sulfone en un 4-méthyl-2'-nitro-2-sulfinodiphényl éther est complète. L'acide sulfinique formé est moins nucléophile que le phénol de départ, ce qui a pour effet d'empêcher la réaction inverse de se produire et de déplacer complètement le réarrangement de Smiles en faveur du produit (Schéma II.11).[173]

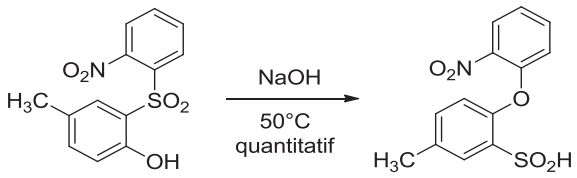


Schéma II.11 : Premier réarrangement décrit par Samuel Smiles

Vers la fin des années 1950, le groupe de Truce[174] a décrit une variante très intéressante du réarrangement de Smiles entraînant la formation de liaisons C-C. Dans ce réarrangement, le nucléophile n'est plus un hétéroatome mais un carbanion benzylique, généré en présence d'une base forte. Ce carbanion est suffisament nucléophile pour effectuer la substitution nucléophile intramoléculaire sur le carbone portant le groupement sulfone et réaliser ce réarrangemet de manière efficace (Schéma II.12).[175]

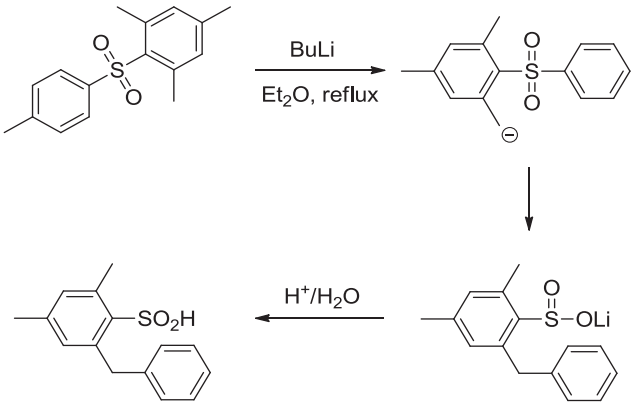


Schéma II.12 : Exemple de réarrangement de Truce-Smiles

[173] (a) Levy, A. A.; Rains, H. C.; Smiles, S. *J. Chem. Soc.* **1931**, 3264-3269. (b) Evans, W. J.; Smiles, S. *J. Chem. Soc.* **1935**, 1263-1265.
[174] Pour une revue récente, voir : Snape, T. P. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2452-2458.
[175] (a) Truce, W. E.; Ray, W. J.; Norman, Jr, O. L.; Eickemeyer, D. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 3625-3629. (b) W. E. Truce and W. J. Ray, Jr, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 481-484.

2. 3) 2. Exemples de réarrangement de Smiles de systèmes hétérocycliques

L'utilisation de pyridines dans des réarrangements de Smiles a été largement décrite dans la littérature au fil des années. En 2007, l'équipe de Ma a proposé la synthèse monotope des dérivés de pyrido[1,4]thiazinones grâce à une réaction de condensation entre le 2-bromopyridine-3-thiol et de chloroacétamides N-substitués. Il faut noter que cette réaction procède d'abord par la formation d'un intermédiaire acyclique, lequel subit un réarrangement de Smiles de type S-N suivi d'une cyclisation intramoléculaire pour conduire au pyrido[1,4]thiazinone correspondant (Schéma II.13).[176]

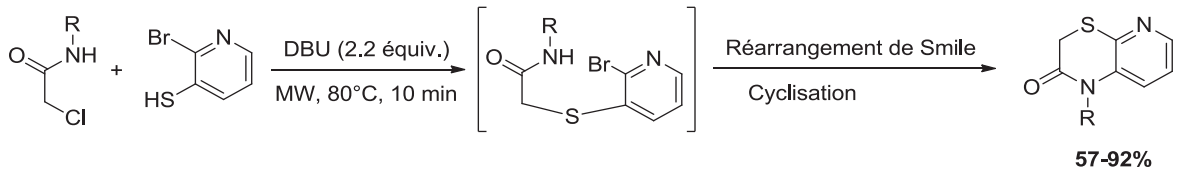


Schéma II.13 : Synthèse monotope des dérivés de pyrido[1,4]thiazinones

Des systèmes hétérocycliques de type pyrimidines peuvent être également engagés dans la réaction de la même manière. En 1996, Huang et collaborateurs ont décrit la réaction de thio-arylation entre une 2-anilinopyrimidine et une 2-iodoaniline promue par le cuivre conduisant à un intermédiaire 2-(phénylthio)pyrimidine qui subit un réarrangement de Smiles dans des conditions basiques ou acides pour former un thiophénol portant une aminopyrimidine (Schéma II.14).[177]

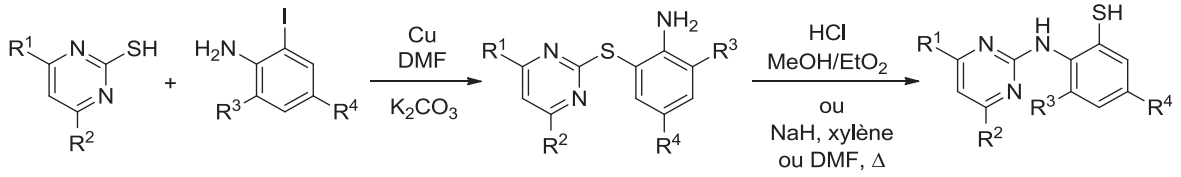


Schéma II.14 : Réarrangement de Smiles de système 2-(phénylthio)pyrimidine

En 2005, Guo et Lu ont décrit le réarrangement de 2-pyrimidinyloxy-N-arylbenzylamines dans un mélange acide acétique/acétone à température ambiante pour former des composés de type 2-aminopyrimidine (Schéma II.15).[178]

[176] Ma, C.; Zhang, Q.; Ding, K.; Xin, L.; Zhang, D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7476-7479.
[177] Arvanitis, A. G.; Gilligan, P. J. G.; Chorvat, R. J.; Cheeseman, R. S.; Christos, T. E.; Bakthavatchalam, R.; Beck, J. P.; Cocuzza, A. J.; Hobbs, F. W.; Wilde, R. G.; Arnold, C.; Chidester, D.; Curry, M.; He, L.; Hollis, A.; Klaczkiewicz, J.; Krenitsky, P.; Rescinito, J. P.; Scholfield, E.; Culp, S.; De Souza, E. B.; Fitzgerald, L.; Grigoriadis, D.; Tam, S. W.; Wong, Y. N.; Huang, S.; Shen, H. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 805-818.
[178] Wang, H. Y.; Liao, Y. X.; Guo, Y. L.; Tang, Q. H.; Lu, L. *Synlett.* **2005**, 1239-1242.

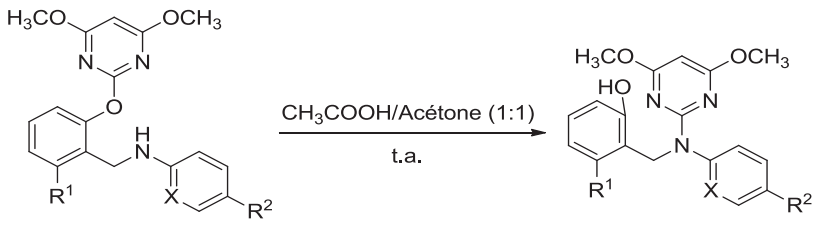


Schéma II.15 : Réarrangement de Smiles de système pyrimidine

De par leur importance biologique, les dérivés de l'uracile ont été également étudiés dans ce type de réarrangement. Ainsi, l'addition de 5-bromo-6-chlorouracile à des 2-aminobenzène-thiols dans le chloroforme ou l'éthanol en présence d'un équivalent de triéthylamine à température ambiante a permis la formation des dérivés 6-(2-aminophénylthio)-5-bromouracyles. Ces intermédiaires sulfures obtenus se réarangement en dihydro-5-thiaisoalloxazines après chauffage dans l'éthanol ou le DMF (Schéma II.16).[179]

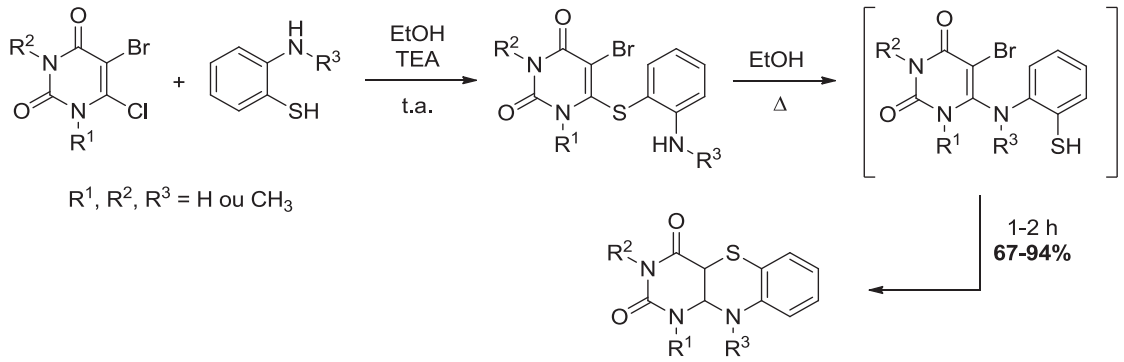


Schéma II.16 : Réarrangement de Smiles sur un système uracile

En 2007, Bai et son équipe ont montré que le traitement de 4-chloro-5-pyrrol-1-ylpyrimidine amino aldéhyde par une amine dans des conditions acides conduit à un intermédiaire diazepine via une cyclisation de type Pictet-Spengler. Le réarrangement de Smiles subséquent de l'intermédiaire diazepine formé conduit finalement au dérivé pyrrolo[1,2-*f*]pteridine attendu (Schéma II.17).[180]

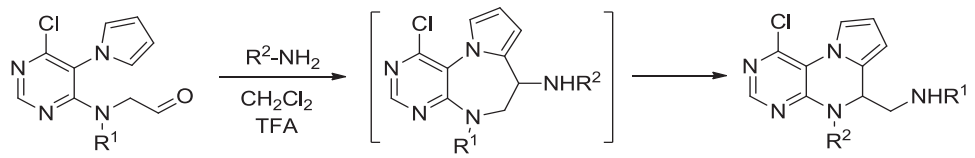


Schéma II.17 : Tandem cyclisation Pictet-Spengler/réarrangement de Smiles

[179] (a) Maki, Y.; Sako, M.; Tanbe, M.; Suzuki, M. *Synthesis* **1981**, 462-464. (b) Maki, Y.; Hiramitsu, T.; Suzuki, M. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2097-2100.
[180] (a) Xiang, J.; Zheng, L.; Chen, F.; Dang, Q.; Bai, X. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 765-767. (b) Xiang, J.; Xie, H.; Wen, D.; Dang, Q.; Bai, X. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3281-3283.

2. 4) Coulage de Ugi-Smiles

2. 4) 1. Généralités

Comme nous l'avons vu au premier chapitre, le premier exemple de couplage Ugi-Smiles a été réalisé avec l'*o*-nitrophénol dans le méthanol à 40°C. La réaction peut être réalisée dans le toluène avec des rendements comparables (Schéma II.18). Cette réaction a été ensuite généralisée à un large pannel de phénols hétérocycliques tels que les hydroxypyridines, les hydroxpyrimidines ou même les thiouraciles.

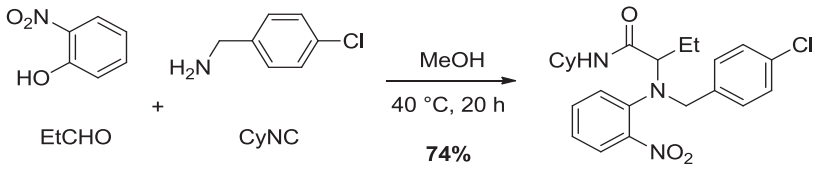


Schéma II.18 : Couplage Ugi-Smiles avec l'*o*-nitrophénol

L'*o*-nitrophénol est suffisamment acide (pKa = 7.17) pour activer l'imine formée *in situ* pour l'attaque nucléophile de l'isonitrile. Le nitrilium obtenu subit une attaque nucléophile de phénolate. L'étape finale est un réarrangement de Smiles irréversible, avec transfert intramoléculaire du groupe aryle, de l'oxygène vers l'azote (Schéma II.19).

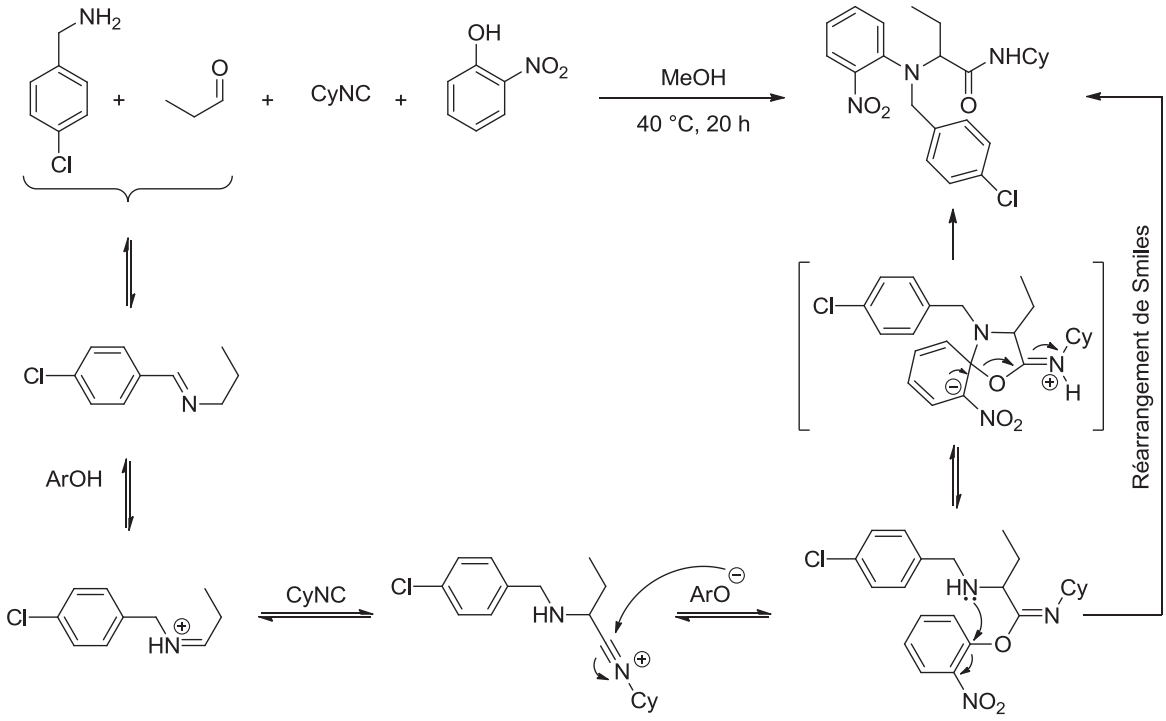


Schéma I.19 : Mécanisme proposé pour le couplage Ugi-Smiles

Le couplage Ugi-Smiles fonctionne avec un grand nombre de partenaires réactionnels. Ainsi, les aldéhydes aliphatiques et aromatiques riches ou appauvris en électrons sont de bons partenaires pour ce couplage. Dans le cas des cétones, des rendements plus modestes sont observés malgré la pré-formation de l'imine. Diverses amines primaires, aliphatiques et benzyliques, ont pu être employées avec succès dans ce couplage. Néanmoins, les amines aromatiques et secondaires ne sont pas tolérées, sans doute à cause de leur incapacité à participer au réarrangement final de Smiles. Aucune limitation n'est observée en ce qui concerne les isonitriles, quel que soit l'encombrement de ces dernières.

2. 4) 2. Couplage de Ugi-Smiles avec des phénols hétérocycliques

Pour faire un réarrangement de Smiles efficace, il est nécessaire d'avoir un système aromatique pauvre en électron. S'il n'y a pas de groupe attracteur sur le cycle, il est néanmoins possible d'observer ce réarrangement sur des systèmes hétérocycliques tels que les cycles azotés à 6 chaînons qui sont pauvres en électron. En accord avec cela, nous avons pu démontrer qu'il est possible de faire des couplages Ugi-Smiles sur de pyridines, pyrimidines et de pipérazines possédant un groupe hydroxy en *ortho* ou *para* de l'azote du cycle (Schéma II.20).[181]

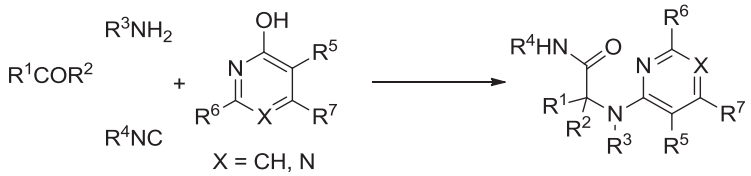


Schéma II.20 : Couplage Ugi-Smiles avec des phénols hétérocycliques

2. 4) 3. Couplage de Ugi-Smiles avec des thiols hétérocycliques

Les thiols hétérocycliques réagissent de manière similaire aux hydroxy et souvent avec de meilleurs rendements (Schéma II.21).

[181] Pour des revues récentes, voir : (a) El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Mol. Div.* **2010**, *14*, 855-867. (b) El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *35*, 7749-7762.

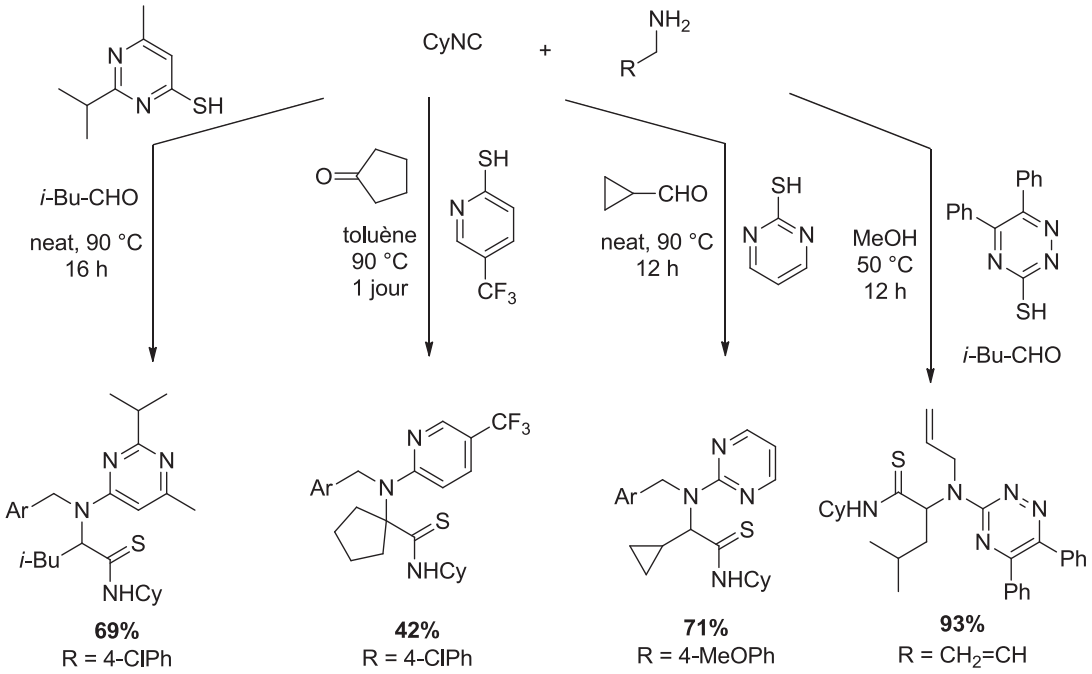


Schéma II.21 : Couplage Ugi-Smiles avec des thiols hétérocycliques

Il est notable qu'avec les thiols il est possible d'obtenir des couplages sur des cycles à 5 chaînons de type 2-mercaptobenzothiazole et 2-mercaptobenzoxazole (Schéma II.22).[182]

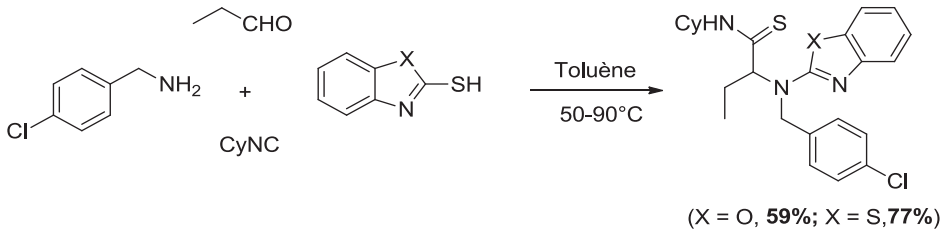


Schéma II.22 : Couplage Ugi-Smiles avec des thiols à 5 chaînons

3. Le couplage de Ugi-Smiles avec 6-mercaptopurine

3. 1) Optimisation de la réaction de couplage

Par rapport aux hydroxy pyrimidines en position 2 ou 6 qui réagissent bien dans des couplages de Ugi-Smiles, nous pouvons anticiper que la présence supplémentaire d'un cycle accolé donneur de type imidazole est susceptible de diminuer l'acidité de l'hétérocycle. La constante d'acidité de l'hypoxanthine de 8.9 est effectivement dans une gamme de pka pour lesquelles il est difficile

[182] (a) El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J. *Synlett*, **2007**, 465-469. (b) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Purumandla, S. R. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 4962-4964.

d'espérer une activation électrophile suffisante pour un couplage Ugi-Smiles. Le chauffage d'un mélange équimolaire d'hydrocinnamaldéhyde, d'allylamine, d'hypoxanthine et de cyclohexylisonitrile dans le méthanol ou le toluène (1.0 M) à 60°C pendant 24 heures n'a conduit à aucun produit de couplage (Schéma II.23). Ces conditions permettent souvent de conduire aux produits de couplage Ugi-Smiles avec de bons rendements dans le cas des hydroxpyrimidines simples.

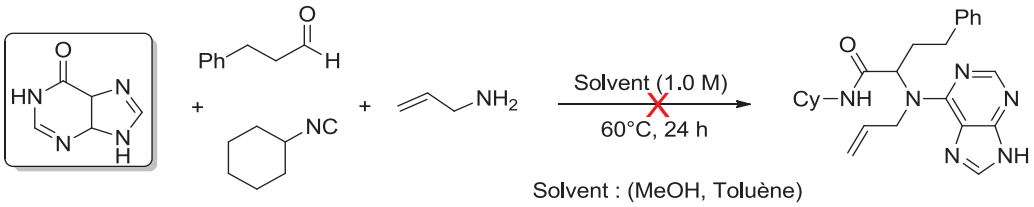


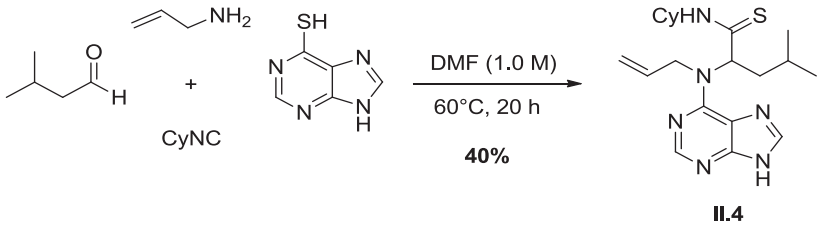
Schéma II.23 : Essais de couplage Ugi-Smiles avec l'hypoxanthine

A la vue de ces résultats, l'hypoxanthine ne semble pas suffisamment acide pour activer l'imine vis-à-vis de l'attaque nucléophile de l'isonitrile. De plus, sa faible solubilité dans le milieu réactionnel fait de l'hypoxanthine un mauvais partenaire de couplage.

Dans le but de s'affranchir des problèmes liés à la solubilité de l'hypoxanthine, l'utilisation d'autres solvants organiques plus polaires a été envisagée. Malheureusement, les tentatives de couplage réalisées dans le DMF ou même dans le DMSO n'ont pas permis de conduire au produit de couplage attendu après 24 heures de chauffage thermique à 60°C. Suite à ces essais infructueux concernant l'hypoxanthine, nous avons réorienté notre recherche vers d'autres dérivés de purines suffisamment solubles et présentant une bonne constante d'acidité. Comme nous l'avons précédemment mentionné, les thiols hétérocycliques sont de bons partenaires acides dans le couplage Ugi-Smiles permettent l'obtention des *N*-hétéroarylthioamides avec des rendements corrects. Ceci nous a amené à envisager l'utilisation de la 6-mercaptopurine, analogue soufré de l'hypoxanthine. L'acidité de la 6-mercaptopurine (pKa = 7.7) semble suffisante pour favoriser l'activation de l'imine. Par ailleurs, la 6-mercaptopurine est un composé commercial utilisé pour ces propriétés cytostatiques dans le traitement de leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) depuis les années 1950.[183]

Étant donné les difficultés rencontrées avec la solubilité de l'hypoxanthine, la première tentative du couplage a été réalisée à 60°C dans le DMF anhydre à une concentration de (1.0 M), en présence de l'isovaléraldéhyde, d'allylamine, de cyclohexylisonitrile et de 6-mercaptopurine. Ces conditions réactionnelles ont permis d'effectuer le couplage de manière insatisfaisante. Au bout de 20 heures, l'adduit du couplage **II.4** a été obtenu avec un rendement modeste de 40% (Schéma II.24).

[183] Burchenal, J. H.; Murphy, M. L.; Ellison, R. R.; Sykes, M. P.; Tan, T. C.; Leone, L. A.; karnofsky, D. A.; Craver, L. F.; Dargeon, H. W.; Rhoads, C. P. Clinical evaluation of a new antimetabolite, 6-mercaptopurine, in the treatment of leukemia and allied diseases. *Blood* **1953**, *8*, 965-999. Pour une revue récente, voir : Karran, P.; Attard, N. *Nat. Rev. Cancer* **2008**, 8, 24-36.

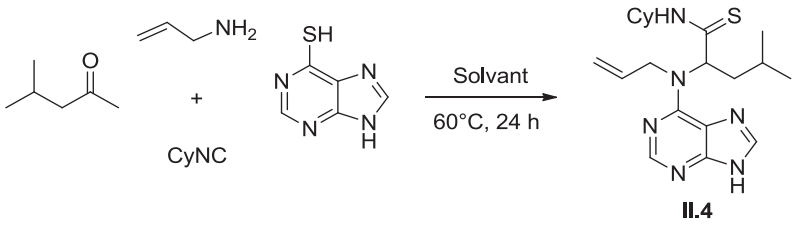


II.4

Schéma II.24 : Première tentative de couplage dans le DMF

Nous avons tenté d'améliorer ce rendement obtenu en faisant varier les conditions expérimentales telles que le solvant dans un premier temps puis la concentration du milieu réactionnel. Ainsi, dans l'acétonitrile à 60°C, nous avons obtenu le produit du couplage **II.4** avec un rendement moyen de 51% (Tableau II.1, entrée 1). L'utilisation d'un mélange DMF/MeCN a ensuite été envisagée. Dans un premier temps, nous avons utilisé un mélange DMF/MeCN (1.0 M) dans un rapport 3:7 et ceci nous a permis d'isoler le produit de couplage souhaité avec un rendement 56% (Tableau II.1, entrée 2). Un rendement comparable de 55% en produit de couplage a été obtenu en augmentant la concentration de milieu réactionnel à 1.6 M et en utilisant un mélange DMF/MeCN dans un rapport 1:5 (Tableau II.1, entrée 3). Enfin, l'utilisation d'un mélange DMF/MeCN (1.6 M) dans un rapport 2:4 a permis le meilleur rendement de (58%, Tableau II.1, entrée 4).

Tableau II.1 : Résultats d'optimisation du couplage Ugi-Smiles avec 6-mercaptopurine



II.4

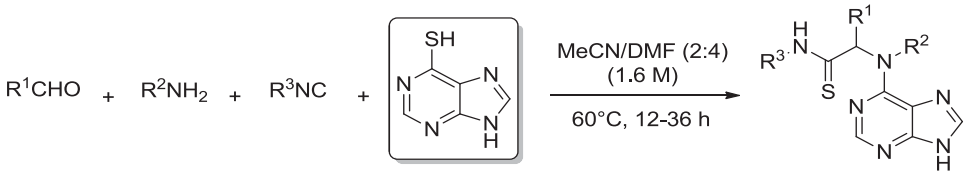
Entrée	Solvant	Ratio	*C* [mol.L^{-1}]	Rdt [%]
1	MeCN	-	1.0	51
2	DMF/MeCN	3:7	1.0	56
3	DMF/MeCN	1:5	1.6	55
4	**DMF/MeCN**	**2:4**	**1.6**	**58**

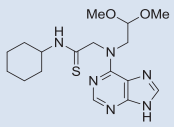
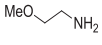
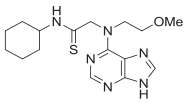
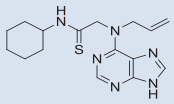
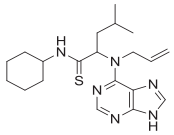
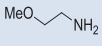
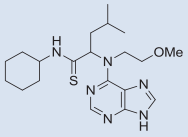
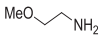
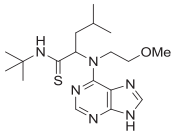
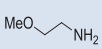
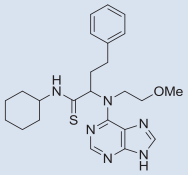
Les conditions retenues lors de cette étude d'optimisation sont les suivantes : un mélange équimolaire d'aldéhyde, d'amine, d'isonitrile et de 6-mercaptopurine dans un mélange de solvants DMF/MeCN (1.6 M) dans un rapport 2:4 est chauffé à 60°C pendant quelques heures.

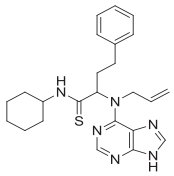
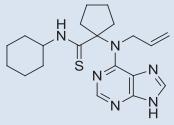
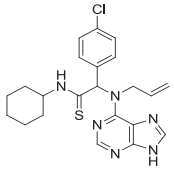
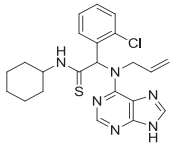
3. 2) Etendue et limites de la réaction

Une fois ces conditions optimisées en main, nous nous sommes intéressés à l'étendue et les limites de la réaction en faisant varier les différents partenaires de couplage. Les résultats de la réaction de couplage sont résumés dans le tableau II.2.

Tableau II.2 : Résultats de couplage Ugi-Smiles avec d'aldéhydes aliphatiques



Entrée	R^1CHO	R^2NH_2	R^3NC	Temps	Adduits Ugi-Smiles		Rendement
1				36 h		**II.1**	28%
2				17 h		**II.2**	38%
3				13 h		**II.3**	75%
4				20 h		**II.4**	58%
5				12 h		**II.5**	70%
6				16 h		**II.6**	58%
7				17 h		**II.7**	40%

8				18 h		**II.8**	47%
9				96 h		**-**	-
10				48 h		**-**	-
11				48 h		**-**	-

La réaction est tolérante vis-à-vis d'une large gamme d'aldéhydes aliphatiques, et permet d'obtenir les produits de couplage souhaités en 12 à 36 heures avec des rendements allant de 28 à 75%. Des rendements faibles à satisfaisants sont obtenus avec le formaldéhyde, le cyclohexylisonitrile et une variété d'amines primaires (Tableau II.2, entrées 1, 2 et 3). En revanche, des rendements meilleurs en produits de couplage sont obtenus dans le cas de l'isovaléraldéhyde (Tableau II.2, entrées 4, 5 et 6). Des rendements modestes en produits de couplage sont obtenus avec l'hydrocinnamaldéhyde (Tableau II.2, entrées 7 et 8).

Le *tert*-butylisonitrile plus encombré s'avère moins réactif et nécessite une durée de chauffage prolongée comparé au cyclohexylisonitrile qui donne un meilleur rendement en produit de couplage en seulement 12 heures (Tableau II.2, entrée 5 vis-à-vis 6).

La réaction de couplage Ugi-Smiles entre le cyclopentanone, l'allylamine et le cyclohexylisonitrile n'a pas permis d'observer le produit de couplage attendu même après 96 heures de chauffage à 60°C (Tableau II.2, entrée 9). Dans les mêmes conditions, la réaction ne démarre pas avec le 4-chlorobenzaldéhyde (Tableau II.2, entrée 10), ni avec le 2-chlorobenzaldéhyde (Tableau II.2, entrée 11), et ce, même après 48 heures de réaction à 60°C.

4. Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons décrit une extension intéressante du couplage Ugi-Smiles à la 6-mercaptopurine, agent anticancéreux utilisé depuis plusieurs années dans le traitement de certaines leucémies chroniques. Bien que ce procédé multicomposant ne soit pas général et reste limité particulièrement aux aldéhydes aliphatiques, il constitue une méthode rapide et facile à mettre en œuvre pour accéder aux motifs aminopurines, composés à fort potentiel pharmaceutique. Cette famille de dérivés hétérocycliques constitue probablement la limite de ce qu'il est possible de faire avec les couplages de type Ugi-Smiles comme le montre l'absence de réaction avec des dérivés hydroxy comparé au thiol.

Chapitre III : Nouvelle synthèse de 2,3-dihydropyrroles

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

Ben Abdessalem, A.; Abderrahim, R.; Agrebie, A.; Dos Santos, A.; El Kaïm, L.; Komesky, A. *Chem. Commun.,* **2015***, 51,* 1116-1119.

1. Introduction

Au cours des dernières années, le développement de nouvelles cascades réactionnelles conduisant à une complexité moléculaire reste un des plus grands défis de la chimie combinatoire moderne.

Notre laboratoire s'intéresse depuis plusieurs années à la fonctionnalisation postérieure des adduits de Ugi et de Ugi-Smiles, issus des aldéhydes aromatiques, en exploitant l'acidité de l'atome d'hydrogène en α de la fonction amide. En quête de nouvelles réactivités, nous avons souhaité étudier la faisabilité de l'addition de Michael d'alcènes électrophiles sur des adduits de Ugi avec la recherche d'une cyclisation consécutive de l'intermédiaire obtenu. Cette étude de réactivité a conduit à la formation monotope de dérivés de 2,3-dihydropyrrole (Schéma III.1).

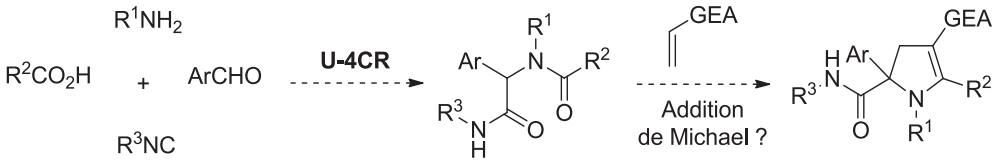


Schéma III.1 : Nouvelle synthèse des dérivés de 2,3-dihydropyrrole

Avant de présenter les résultats de nos travaux, nous allons faire un bref rappel bibliographique concernant les post-condensations impliquant une déprotonation de la position CH peptidique des adduits de Ugi puis une brève introduction sur les voies de synthèse classiques et plus récentes des dérivés de 2,3-dihydropyrrole.

2. Rappel bibliographique

2. 1) Post-condensations sur des adduits de Ugi avec additions d'énolates

En 1997, le groupe de Marcaccini[184] a été le premier à envisager cette réactivité particulière pour développer une nouvelle synthèse de β-lactames. Pour ce faire, le (*E*)-cinnamaldéhyde et l'acide chloroacétique sont les précurseurs de choix engagés dans la réaction multicomposant. Après un temps de réaction de 24 heures, les produits de Ugi sont isolés avec de rendements allant de 51 à 77%. Ces adduits de couplage sont aisément déprotonés en α de l'amide par la potasse alcoolique

[184] Bossio, R.; Marcos, C. F.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *Synthesis*, **1997**, 1389-1390.

générant un anion stabilisé par tautomérie. Cet anion est ensuite piégé de façon intramoléculaire pour conduire à la formation de β-lactames attendus (Schéma III.2).[185]

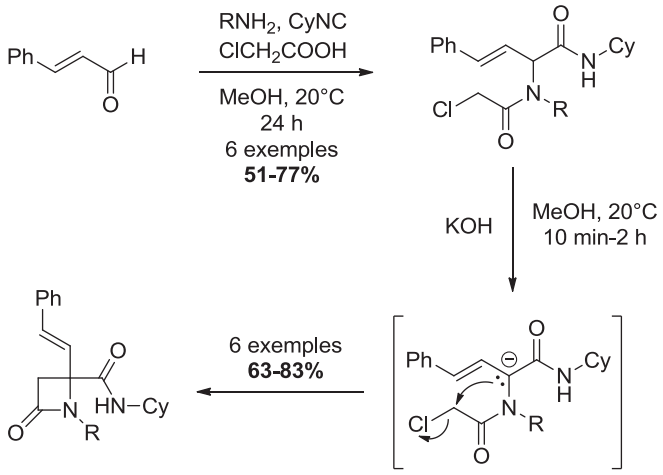


Schéma III.2 : Synthèse de β-lactames *via* tandem Ugi/substitution nucléophile intramoléculaire

Selon une stratégie similaire, Ivachtchenko et son équipe ont développé un procédé de synthèse de dérivés d'isoindolines. Cette méthode utilise la réaction de Ugi avec un aldéhyde aromatique et un acide 2-halogéno-5-nitro-benzoïque (X = F, Cl). Après la réaction de Ugi, l'adduit obtenu est ensuite traité par la triéthylamine. L'hétérocycle désiré est obtenu après une substitution nucléophile aromatique intramoléculaire. Une grande variété d'aldéhydes aromatiques et α,β-insaturés a pu être introduite avec succès dans cette séquence réactionnelle. Cette méthode permet de préparer des dérivés de 3-oxoisoindoline-1-carboxamides en seulement deux étapes avec des rendements corrects (Schéma III.3).[186]

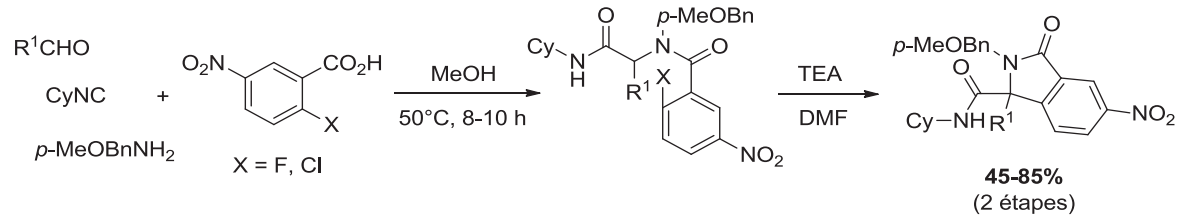


Schéma III.3 : Synthèse de 3-oxoisoindoline-1-carboxamides via tandem Ugi/S_NAr intramoléculaire

Ce principe réactionnel a été récemment étendu avec succès aux adduits de Ugi-Smiles suite aux travaux conjoints d'El Kaïm et Grimaud.[187] Polindara-García[188] et Miranda, pour leur part, ont

[185] Bossio, R.; Marcos, C. F.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2519-2520.
[186] Trifilenkov, A. S.; Ilyin, A. P.; Kysil, V. M.; Sandulenko, Y. B.; Ivachtchenko, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2563-2567.
[187] (a) El Kaim, L.; Grimaud, L.; Le Goff, X. F.; Schiltz, A. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 534-536. (b) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Wagschal, S. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 5343-5346. (c) El Kaïm, L.; Gamez-Montãno, R.; Grimaud, L.; Ibarra-Rivera, T. *Chem. Commun.* **2008**, 1350-1352.

décrit l'utilisation de propargylamine dans la réaction de Ugi pour développer la synthèse des dérivés de 2,3-dihydropyrrole. La réaction multicomposant est conduite dans le MeOH et chauffée à 50°C par irradiation micro-ondes pendant 2 h. L'isomérisation des produits de Ugi dérivés de propargylamides en allènamides, promue par le *tert*-butylate de potassium, suivie de l'énolisation subséquente de ces intermédiaires a conduit à la formation des dérivés de 2,3-dihydropyrrole attendus après une cyclisation de type 5-*endo* (Schéma III.4).[189]

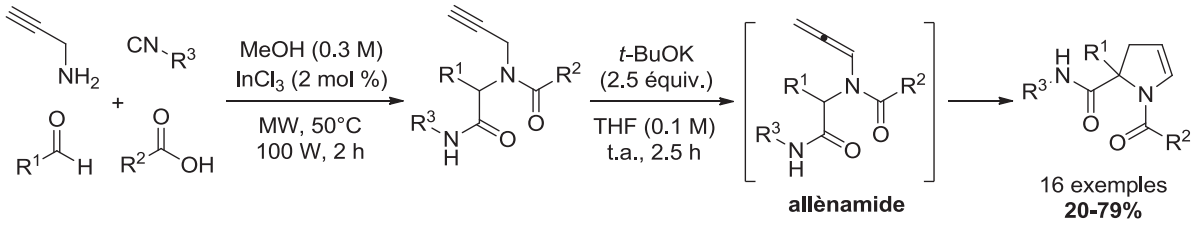


Schéma III.4 : Tandem Ugi-4CR/5-*endo* cycloisomérisation

L'équipe de Van der Eycken, quant à elle, s'est attachée récemment à mettre au point de nouvelles réactions tandem consécutives à la réaction de Ugi impliquant notamment l'addition intramoléculaire d'énolates sur des alcynes.[190] Dans cet exemple, la réaction de Ugi est réalisée avec le phénylglyoxale, des amines, d'isonitriles et d'acides alcyniques. La carbocyclisation 5-*endo*-dig subséquente des adduits de couplage formés conduit à la formation des pyrrolones correspondantes. Ces cycloadduits instables subissent une fragmentation de rétro-Claisen pour conduire finalement aux dérivés 1*H*-pyrrol-2(5*H*)-ones souhaités avec des rendements atteignant 92% (Schéma III.5).[191]

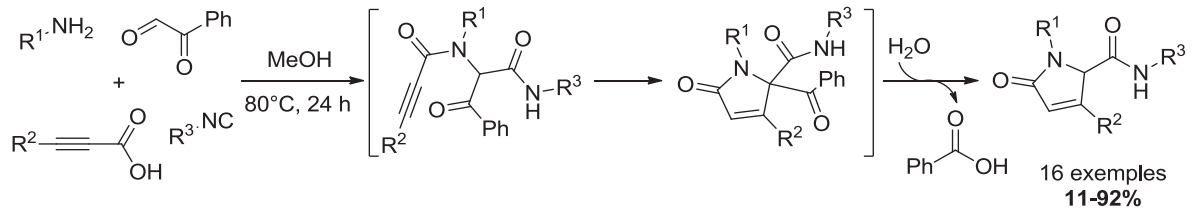


Schéma III.5 : Synthèse multicomposant des dérivés de 1*H*-pyrrol-2(5*H*)-ones

Très récemment, une nouvelle synthèse monotope de pyrrolinones a été mise au point au laboratoire en collaboration avec l'équipe de Gámez-Montaño. La réaction de Ugi fait intervenir des aldéhydes aromatiques, des amines, des isonitriles et l'acide cyanoacétique comme partenaires de

[188] (a) Polindara-García, L. A.; Vazquez, A. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7068-7082. (b) Miranda, L. D.; Hernndez-Vzquez, E. *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 10611-10623. (c) Polindara-García, L. A.; Montesinos-Miguel, D.; Vazquez, A. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 9065-9071.
[189] Polindara-Garcia, L. A.; Miranda, L. D. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5408-5411.
[190] (a) Li, Z.; Kumar, A.; Peshkov, A.; Van der Eycken, E. V. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 754-756. (b) Li, Z.; Sharma, U. K.; Liu, Z.; Sharma, N.; Harvey, J. N.; Van Der Eycken, E. V. *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, *18*, 3957-3962. (c) Sharma, N.; Li, Z.; Sharma, U. K.; Van der Eycken, E. V. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 3884-3887.
[191] Peshkov, A. A.; Peshkov, V. A.; Li, Z.; Pereshivko, O. P.; Van der Eycken, E. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *29*, 6390-6393.

couplage. Les adduits de Ugi intermédiaires sont ensuite traités en milieu basique dans le même pot pour donner les aminopyrrolinones attendues avec des rendements compris entre 50 et 82% (Schéma III.6).[192]

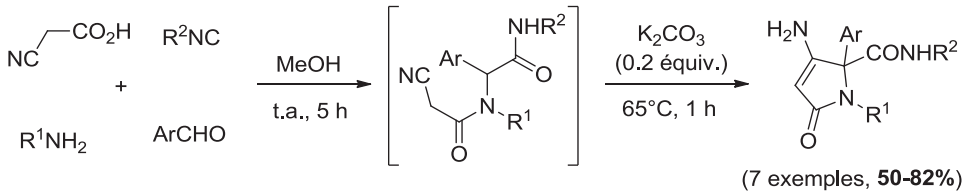


Schéma III.6 : Synthèse monotope des dérivés d'aminopyrrolinones

A ce jour, de nombreux exemples de post-condensations sur des adduits de Ugi avec additions d'énolates ont été reportés dans la littérature.[193]

2. 2) Intérêt biologique

Le motif 2,3-dihydropyrrole est depuis de nombreuses années une cible privilégiée de la communauté des chimistes car cet élément est présent dans de très nombreuses molécules naturelles ou synthétiques possédant des activités biologiques variées. Les antibiotiques antitumoreux naturels de la famille des pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazépines (PBDs), produits par des souches variées de *Streptomyces* suscitent eux aussi un grand intérêt de la part des chimistes. L'anthramycine[194] et sibiromycine[195] font partie de cette classe de produits et représentent des cibles synthétiques attractives du fait de leur capacité à se coupler avec l'ADN de façon covalente (Schéma III.7).

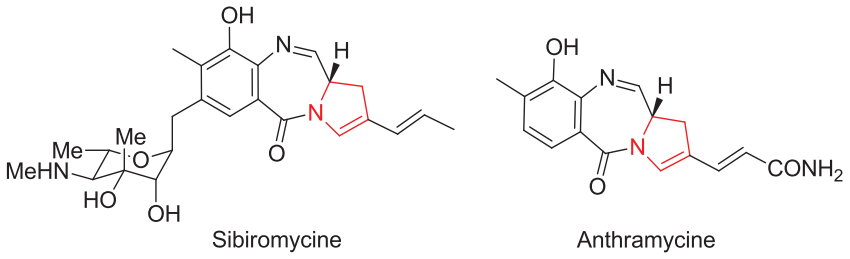
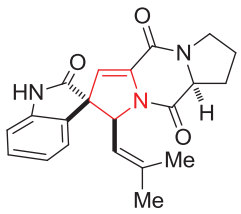


Schéma III.7 : Pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazépines biologiquement actives

[192] Alvarez-Rodrguez, N. V.; Dos Santos, A.; El Kaïm, L.; Gámez-Montaño, R. *Synlett*, **2015**, *26*, 2253-2256.
[193] (a) Zeng, X. H.; Wang, H. M.; Yan, Y. M.; Wu, L.; Ding, M. W. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3647-3652. (b) Ghabraie, E.; Balalaie, S.; Mehrparvar, S.; Rominger, F. *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 7926-7934. (c) Zhang, L.; Zheng, M.; Zhao, F.; Zhai, Y.; Liu, H. *ACS Comb. Sci.*, **2014**, *16*, 184-191. (d) Zhang, L.; Zhao, F.; Zheng, M.; Zhai, Y.; Liu, H. *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 2894-2896. (e) Che, C.; Li, S.; Jiang, X.; Quan, J.; Lin, S.; Yang, Z. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 4682-4685.
[194] (a) Bates, H. M.; Kuenzig, W.; Watson, W. B. *Cancer Res.*, **1969**, *29*, 2195. (b) Hurley, L. H.; Petrusek, R. L. *Nature*, **1979**, *282*, 529. (c) Stefanovich, V.; Ceprini, M. Q. *J. Pharm. Sci.* **1971**, *60*, 781-783.
[195] (a) Leber, J. D.; Hoover, J. R. E.; Holden, K. G.; Johnson, R. K.; Hecht, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2992-2993. (b) Li, W.; Khullar, A.; Chou, S.; Sacramo, A.; Gerratana, B. *Appl. Environ. Microbiol.* **2009**, *75*, 2869-2878.

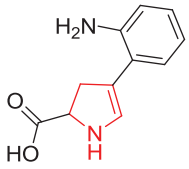
De nombreuses molécules naturelles possédant des squelettes beaucoup plus originaux, et parfois uniques, ont également été décrites. En 1996, le groupe d'Osada a extrait la spirotryprostatine B à partir de la fermentation de *Aspergillus fumigatus* BM939. Les résultats de tests biologiques ont montré une activité inhibitrice intéressante contre des lignées de cellules cancéreuses : la lignée humaine K562 de leucémie myéloïde chronique et la lignée HL-60 de leucémie aiguë promyélocytaire avec des valeurs d'IC_{50} de 35 et 10 µg/mL respectivement. Cette molécule naturelle joue également un rôle crucial dans la progression de cycle cellulaire par une activité d'inhibition de la croissance cellulaire en phase G2/M des tsFT210 avec une valeur d'IC_{50} de 14.0 µM. L'abondance naturelle de cette molécule est faible puisque seulement 11 mg sont obtenus à partir de 400 L d'un bouillon de fermentation (Schéma III.8).[196]



Spirotryprostatine B

Schéma III.8 : Structure de la spirotryprostatine B

La banegasine[197] est une molécule naturelle, isolée de la souche bactérienne *Pseudomonas* strain 679-2, possédant un motif 2,3-dihydropyrrole très simple. L'évaluation *in vitro* de l'activité antibactérienne a révélé que la banegasine, ainsi que d'autres métabolites isolés de la même souche bactérienne, agiraient de façon synergique pour inhiber la croissance de certaines souches bactériennes (Schéma III.9).



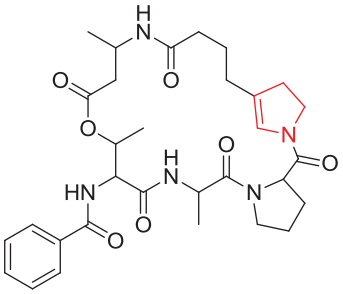
Banegasine

Schéma III.9 : Structure de la banegasine

Le noyau 2,3-dihydropyrrole peut se retrouver incorporé dans des systèmes macrocycliques naturels. Ainsi, le brevigellin, un cyclodepsipeptide extrait de champignon *Penicillium brevicompactum*

[196] (a) Cui, C. B.; Kakeya, H.; Osada, H. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 832-835. (b) Cui, C. B.; Kakeya, H.; Osada, H. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12651-12666. (c) Marti, C.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11505-11515.
[197] Cain, C. C.; Lee, D.; Waldo III, R. H.; Henry, A. T.; Casida Jr., E. J.; Wani, M. C.; Wall, M. E.; Oberlies, N. H.; Falkinham III, J. O. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, *47*, 2113-2117.

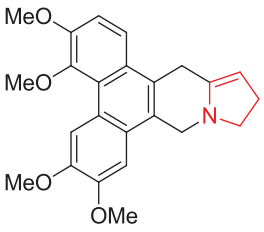
en 1980 par McCorkindale et Baxter, présente un résidu 3-(3-carboxypropyl)-2-pyrroline original (Schéma III.10).[198]



Brevigellin

Schéma III.10 : Structure macrocyclique de brevigellin

De nombreuses molécules polycycliques complexes ont aussi été rapportées. Parmi les plus connus, la tylohirsutinine, qui est un alcaloïde naturel extrait de la plante *Tylophora hirsuta*, présente pour sa part un noyau 2,3-dihydropyrrole au sein de sa structure polycyclique (Schéma III.11).[199]



Tylohirsutinine

Schéma III.11 : Tylohirsutinine produite par la plante *Tylophora hirsuta*

Un dernier exemple est la *N*-(2-methyl-3-oxodecanoyl)-2-pyrroline, isolée du bouillon de culture *Penicillium brevicompactum* Dierckx, qui possède une activité *in vivo* comme agent inhibiteur de l'hormone juvénile. Cette molécule possède également une activité fongicide significative et une activité insecticide contre *Oncopeltus fasciatus* Dallas (Schéma III.12).[200]

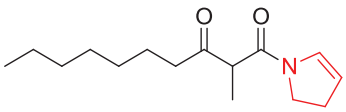


Schéma III.12 : Structure de la *N*-(2-methyl-3-oxodecanoyl)-2-pyrroline

[198] McCorkindale, N. J.; Baxter, R. L. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1795-1801.
[199] Bhutani, K. K.; Ali, M.; Atal, C. K. *Phytochemistry*, **1984**, *23*, 1765-1769.
[200] (a) Moya, P.; Cantin, A.; Castillo, M.-A.; Primo, J.; Miranda, M. A.; Primo-Yufera, E.; *J. Org. Chem*. **1998**, *63*, 8530-8535. (b) Cantin, A.; Moya, P.; Castillo, M.-A.; Primo, J. E.; Miranda, M. A.; Primo-Yufera, E.; *Eur. J. Org. Chem*. **1999**, 221-226. (c) Castillo, M.-A.; Moya, P.; Cantin, A.; Miranda, M. A.; Primo, J.; Hernandez, E.; Primo-Yufera, E.; *J. Agric. Food Chem*. **1999**, *47*, 2120-2124. (d) Cantin, A.; Moya, P.; Miranda, M. A.; Primo, J.; Primo-Yufera, E. *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48*, 3682-3688.

Le motif 2,3-dihydropyrrole est également présent dans de nombreuses molécules de synthèse biologiquement actives telle que la (±)-2-pyrroline tétra-substituée possédant une activité antiproliférative intéressante contre des lignées cellulaires cancéreuses HeLa et MCF7/AZ (Schéma III.13).[201] Plus récemment, une nouvelle classe d'insecticides néonicotinoïdes présentant un motif 2,3-dihydropyrrole et d'origine synthétique, a révélé des activités insecticides intéressantes contre cowpea aphid (A. *craccivora*) par comparaison avec l'imidaclopride.[202]

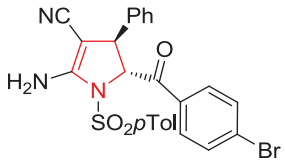


Schéma III.13 : (±)-2-pyrroline tétra-substituée (agent anticancéreux)

3. Voies de synthèse du cycle 2,3-dihydropyrrole

Les dérivés de 2,3-dihydropyrrole constituent des intermédiaires-clefs en synthèse totale.[203,204] Au vu des importantes applications de ces motifs en synthèse organique, de nombreux efforts ont été faits pour mettre au point des méthodes efficaces de synthèse de ces produits. Cette partie, non exhaustive, a pour but de présenter une sélection des grandes voies de synthèse utilisées à l'heure actuelle pour la synthèse du motif 2,3-dihydropyrrole.

La préparation du cycle 2,3-dihydropyrrole à partir de synthons cycliques notamment à partir de précurseurs hétérocycliques à cinq chaînons est peu évoquée dans la littérature. A titre d'exemple, la réduction d'une 2-pyrrolidine permet d'obtenir, après élimination du groupement hydroxyle par traitement acide, l'énamine correspondante (Schéma III.14).[205] Cette approche synthétique constitue une des méthodes classiques pour la préparation des dérivés de 2,3-dihydropyrrole et se trouve être souvent utilisée dans la littérature.[206]

[201] Magedov, I. V.; Lucchetti, G.; Evdokimov, N. M.; Manpadi, M.; Steelant, W. F. A.; Van slambrouck, S.; Tongwa, P.; Antipin, M. Y.; Kornienko, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1392-1396.
[202] Ye, Z.; Shi, L.; Shao, X.; Xu, X.; Xu, Z.; Li, Z. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 312-319.
[203] (a) Herzon, S. B.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5342-5344. (b) Humphrey, J. M.; Liao, Y.; Ali, A.; Rein, T.; Wong, Y. L.; Chen, H. J.; Courtney, A. K.; Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8584-8592.
[204] (a) Hadden, M.; Nieuwenhuyzen, M.; Osborne, D.; Stevenson, P. J.; Thompson, N.; Walker, A. D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3977-3984. (b) Bressy, C.; Menant, C.; Piva, O. *Synlett* **2005**, 577-582. (c) Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2774-2777.
[205] Evans, P.; McCabe, T.; Morgan, B. S.; Reau, S. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 43-46.
[206] (a) Neipp, C. E.; Humphrey, J. M.; Martin, S. F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 531-537. (b) Åhman, J.; Somfai, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1079. (c) Kochhar, K.S.; Pinnick, H.W. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4785-4788.

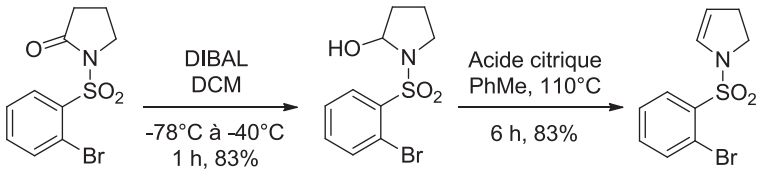


Schéma III.14 : Synthèse de 2,3-dihydropyrrole utilisant un précurseur β-lactame

En 1989, Shono et son groupe ont décrit la conversion des carbamates fonctionnalisés en dérivés de 2,3-dihydropyrrole par un procédé d'oxydation anodique électrochimique.[207] Sonesson et Hallberg ont proposé en 1995 l'obtention directe des dérivés de 2,3-dihydropyrrole par une réaction d'isomérisation pallado-catalysée de leurs analogues 2,5-dihydropyrroles. L'utilisation de l'acide trifluoroacétique en quantité catalytique semble être un paramètre primordial pour obtenir de bons rendements (Schéma III.15).[208]

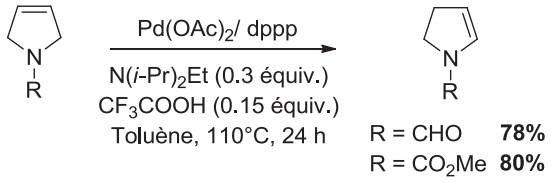


Schéma III.15 : Synthèse des dérivés de 2,3-dihydropyrrole *N*-acylés

Les voies de synthèse des dérivés de 2,3-dihydropyrrole utilisant des précurseurs linéaires sont les plus documentées dans la littérature et peuvent être classées selon différentes approches qui dépendent essentiellement de la nature de la transformation chimique ainsi envisagée. Les principales approches sont illustrées de la façon suivante :

3. 1) Expansion de cycle

Un des premiers exemples de synthèse des dérives de 2,3-dihydropyrrole a été décrit par Stevens et son équipe en 1968.[209] Ces derniers ont démontré que l'utilisation d'un acide de Brønsted pouvait catalyser le réarrangement thermique de cyclopropyl imines, permettant ainsi la préparation efficace des dérivés de 2,3-dihydropyrrole précurseurs potentiels du squelette (±)-mésembrine (Schéma III.16).

[207] Shono, T.; Terauchi, J.; Matsumura, Y. *Chem. Lett.* **1989**, 1963-1966.
[208] Sonesson, C.; Hallberg, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4505-4506.
[209] (a) Stevens, R. V.; Wentland, M. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5580-5583. (b) Stevens, R. V.; DuPree, L. E.; Loewenstein, P. L. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 977-982. (c) Stevens, R. V.; Lesko, P. M.; Lapalme, R. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3495-3498. (d) Stevens, R. V. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 193-198.

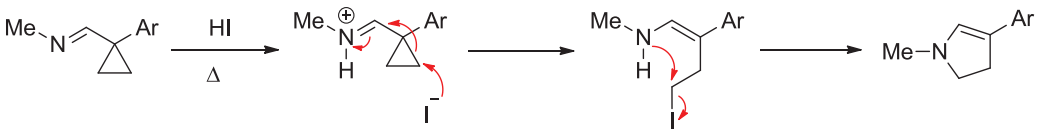


Schéma III.16 : Obtention de 2,3-dihydropyrrole *via* thermolyse de cyclopropyl imine

Cette réaction constitue l'étape clé de la synthèse totale de la (±)-déhydrotubifoline développée par Rawal et son équipe (Schéma III.17).[210]

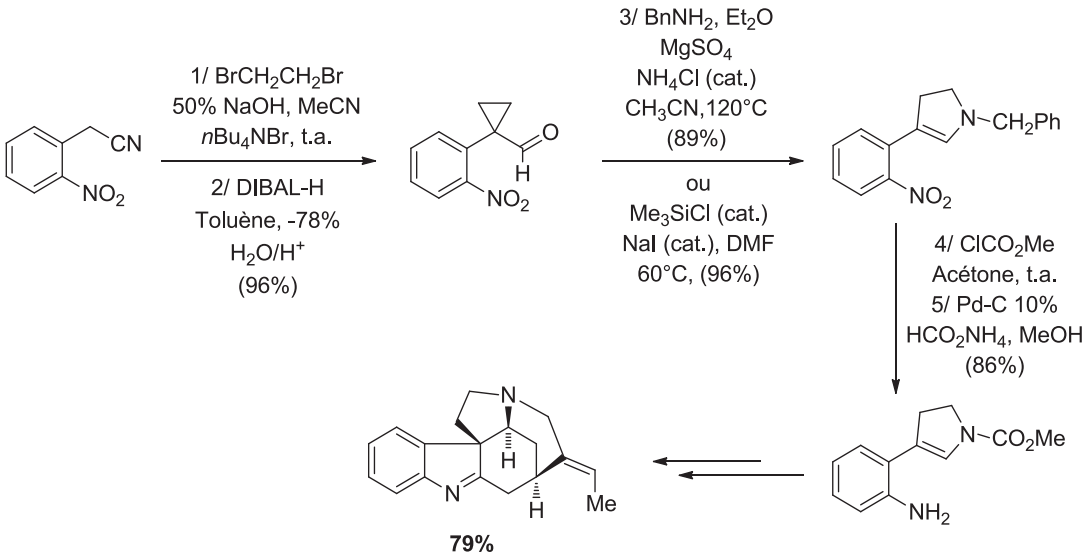


Schéma III.17 : Synthèse de Rawal de la (±)-déhydrotubifoline

3. 2) Hydroamination

La synthèse des dérivés de 2,3-dihydropyrrole énantioenrechis a été reportée pour la première fois en 1998 par Rutjes et son équipe. Ces derniers ont décrit l'utilisation de palladium(0) pour catalyser l'hydroamination intramoléculaire d'une propargylglycine énantiopure (Schéma III.18).[211]

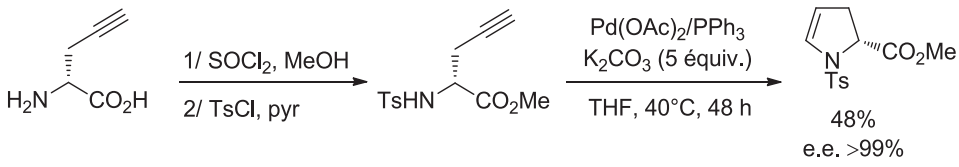


Schéma III.18 : Synthèse énantiosélective de 2,3-dihydropyrrole

[210] (a) Rawal, V.H.; Iwasa, S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2685-2686. (b) Rawal, V.H.; Michoud, C.; Monestel, R.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3030-3031.
[211] Wolf, L. B.; Tjen, K. C. M. F.; Rutjes, F. P. J. T.; Hiemstra, H.; Schoemaker, H. E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5081-5084.

En 2007, le groupe de Zhao a décrit l'hydroamination intramoléculaire d'une sulfonamide homopropargylique catalysée par le diéthyle de zinc. Le dérivé de 2,3-dihydropyrrole *N*-tosylé souhaité a ainsi été obtenu avec un rendement de 93% (Schéma III.19).[212] Plus tard, des sels d'argent ont été utilisés par Knölker et son groupe pour promouvoir cette même transformation.[213]

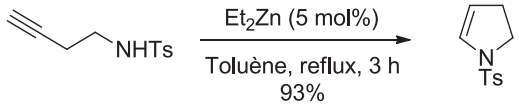


Schéma III.19 : Synthèse de 2,3-dihydropyrrole *N*-tosylé

En parallèle de ces travaux, l'équipe de Gao a proposé une nouvelle approche d'accès aux dérivés de 2,3-dihydropyrrole par une séquence de couplage-cyclisation catalysée au palladium entre un iodobenzène et des allényles amides. Cette approche a permis un accès rapide à une large gamme des dérivés de 2,3-dihydropyrrole diversement substitués avec de bons rendements et une bonne régioséléctivité (Schéma III.20).[214]

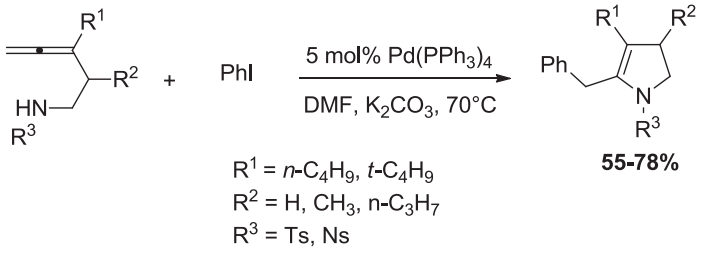


Schéma III.20 : Synthèse des dérivés de 2,3-dihydropyrrole développée par l'équipe de Gao

Quelques années plus tard, Jørgensen et son équipe ont décrit une séquence monotope de 2 étapes permettant l'accès aux dérivés de 2,3-dihydropyrrole 2,3,3,5-tétra-substituées optiquement actifs. La première étape consiste en une réaction de Mannich asymétrique organocatalysée entre des *N*-Boc imines et des malononitriles propargylés. La deuxième étape est une hydroamination-isomérisation intramoléculaire des intermédiaires de Mannich énantioenrechis issus de la première étape (Schéma III.21).[215]

[212] Yin, Y.; Ma, W.; Chai, Z.; Zhao, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5731-5736.
[213] Martin, R.; Jäger, A.; Böhl, M.; Richter, S.; Fedorov, R.; Manstein, D. J.; Gutzeit, H. O.; Knölker, H.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 8042-8046.
[214] Ma, S.; Yu, F.; Li, J.; Gao, W. *Chem.–Eur. J.*, **2007**, *13*, 247-254.
[215] Monge, D.; Jensen, K. L.; Franke, P. T.; Lykke, L.; Jørgensen, K. A. *Chem.–Eur. J.*, **2010**, *16*, 9478-9484.

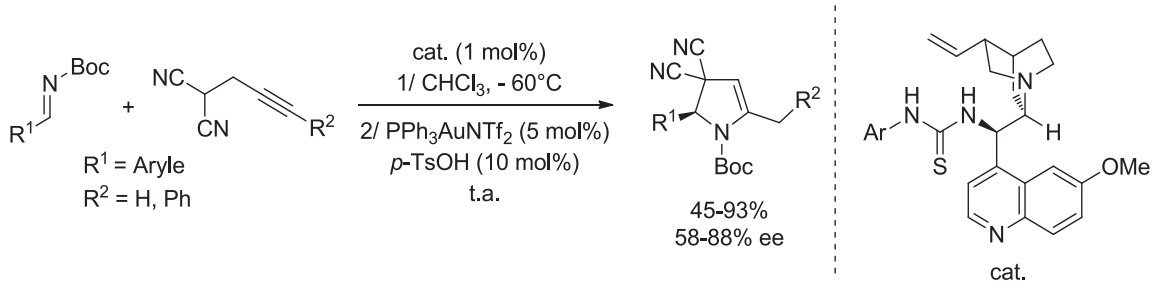


Schéma III.21 : Synthèse énantiosélective organocatalysée des dérivés de 2,3-dihydropyrrole

3. 3) Hydroformylation

En 1996, le groupe de Busacca a réalisé la synthèse des dérivés de 2,3-dihydropyrrole par une réaction de Heck entre une sulfonamide *N*-allylique et un halogénure d'(hétéro)aryle. L'hydroformylation subséquente des styrènyl sulfonamides formées catalysée par le rhodium en présence de triphénylphosphine suivie d'une étape de déshydratation permet la synthèse de 4-aryl-2,3-dihydropyrroles avec des rendements compris entre 49 et 83% (Schéma III.22).[216]

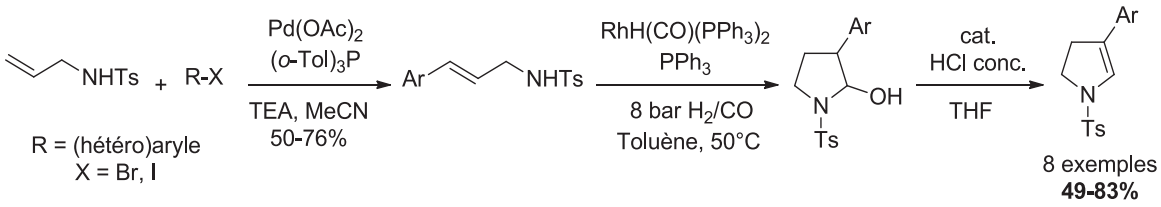


Schéma III.22 : Synthèse de 4-aryl-2,3-dihydropyrroles *via* hydroformylation/élimination

3. 4) Iodoamination

En 1998, Knight[217] et son équipe ont décrit une approche simple permettant l'accès aux iododihydropyrroles à partir de l'iodocyclisation 5-*endo*-dig des sulfonamides homopropargyliques. Plus récemment, Hou et son équipe ont utilisé cette stratégie pour développer la synthèse de 4-iodo-2,3-dihydropyrrole bicyclique à partir d'une sulfonamide homopropargylique cyclique (Schéma III.23).[218]

[216] Busacca, C. A.; Dong, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3947-3950.
[217] (a) Knight, D. W.; Redfern, A. L.; Gilmore, J. *Chem. Commun.*, **1998**, 2007-2008. (b) Knight, D. W.; Redfern, A. L.; Gilmore, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 622-628.
[218] Ding, C.-H.; Dai, L.-X.; Hou, X.-L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9586-9593.

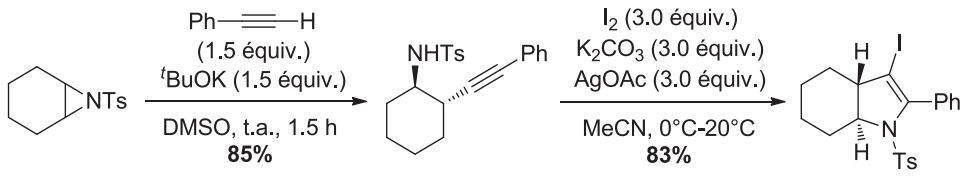


Schéma III.23 : Synthèse de 4-iodo-2,3-dihydropyrrole bicyclique

3. 5) Métathèse cyclisante (RCM)

En 2001, Rutjes et sont équipe ont réalisé la synthèse des dérivés de 2,3-dihydropyrrole par une réaction de métathèse cyclisante (RCM) intramoléculaire des énamides contenant une oléfine avec des rendements allant de 62 à 84%. Un catalyseur de Grubbs de première génération en faible charge catalytique a été utilisé dans cette synthèse (Schéma III.24).[219]

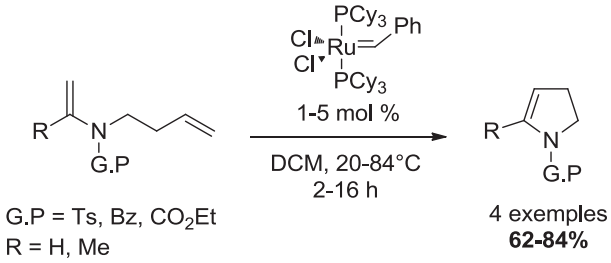
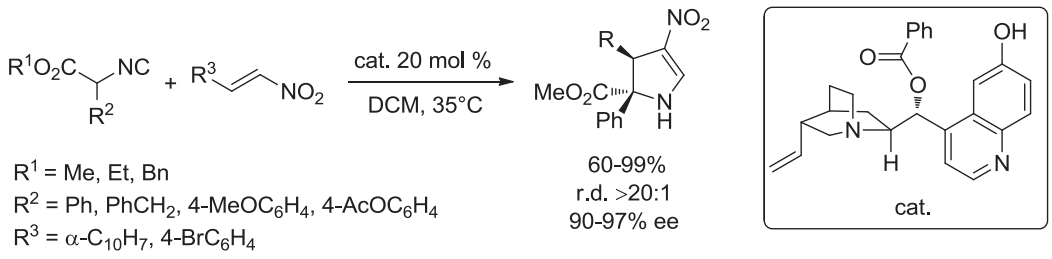


Schéma III.24 : Synthèse des dérivés de 2,3-dihydropyrrole par métathèse cyclisante RCM

3. 6) Cycloaddition [3+2]

En 2008, Gon et son équipe ont développé une nouvelle synthèse énantiosélective organocatalysée des dérivés de 2,3-dihydropyrrole polyfonctionnalisés impliquant une réaction de cycloaddition formelle [3+2] entre des isocyanoesters et des nitro-oléfines. Dans cette réaction, un organocatalyseur issu des alcaloïdes Cinchona a été utilisé comme auxiliaire de chiralité. Les dérivés de 2,3-dihydropyrrole attendus ont été obtenus avec de bons rendements compris entre 60 et 90% et d'excellents excès énantiomériques allant jusqu'à 97% (Schéma III.25).[220]

[219] Kinderman, S. S.; van Maarseveen, J. H.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; Rutjes, F. P. J. T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2045-2048.
[220] Guo, G.; Xue, M.-X.; Zhu, M. K.; Gong, L. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3414-3417.



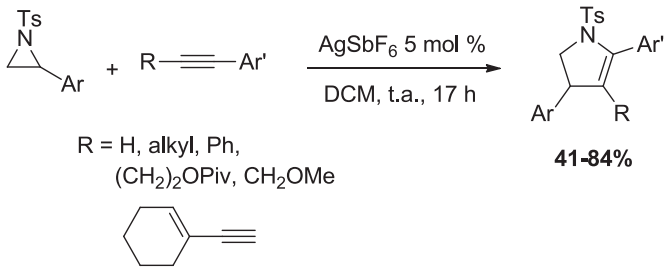
R^1 = Me, Et, Bn
R^2 = Ph, $PhCH_2$, 4-$MeOC_6H_4$, 4-$AcOC_6H_4$
R^3 = α-$C_{10}H_7$, 4-BrC_6H_4

Schéma III.25 : Synthèse énantiosélective organocatalysée des dérivés de 2,3-dihydropyrrole développée par Gon et son équipe

Plus tard, des versions asymétriques de cycloadditions formelles [3+2] mettant en jeu la réaction d'isocyanoesters avec des cétones α,β-insaturées et des 2-oxobutenoate de méthyle[221] ont été développées.

3. 7) Ouverture d'aziridines et de cyclopropanes

Les aziridines ont été utilisées de nombreuses fois comme précurseurs du motif 2,3-dihydropyrrole.[222] L'utilisation des aziridines dans les cycloadditions formelles [3+2] a également été documentée.[223] Par exemple, Wender et Strand ont présenté en 2009 la synthèse des dérivés de 2,3-dihydropyrrole hautement fonctionnalisés via une réaction de cyclocarboamination régiosélective entre des alcynes non-activés et des aziridines N-substituées. Les auteurs ont montré également qu'il était possible de réaliser cette réaction en utilisant un système catalytique à base d'hexafluoroantimonate d'argent ou un acide de Brønsted tel que l'acide trifluorométhanesulfonique (Schéma III.26).[224]



R = H, alkyl, Ph,
$(CH_2)_2OPiv$, CH_2OMe

Schéma III.25 : Synthèse des dérivés de 2,3-dihydropyrrole développée par Wender et Strand

La combinaison de l'ouverture des cyclopropylcétones en présence des amines primaires et de la cyclisation déshydratante des intermédiaires obtenus est une méthode la plus générale pour

[221] (a) Arróniz, C.; Gil-González, A.; Semak, V.; Escolano, C.; Bosch, J.; Amat, M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 3755-3766. (b) Song, J.; Guo, C.; Chen, P.-H.; Yu, J.; Luo, S.-W.; Gong, L.-Z. *Chem.–Eur. J.*, **2011**, *17*, 7786-7790.
[222] Gomes, P. J. S.; Nunes, C. M.; Pais, A. A. C. C.; Pinho e Melo, T. M. V. D.; Arnaut, L. G. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 5475-5479.
[223] Zhu, W.; Cai, G.; Ma, D. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 5545-5548.
[224] Wender, P. A.; Strand, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 7528-7529.

l'obtention des dérivés de 2,3-dihydropyrroles substitués en positon 4 par un groupement électro-attracteur (Schéma III.27).[225]

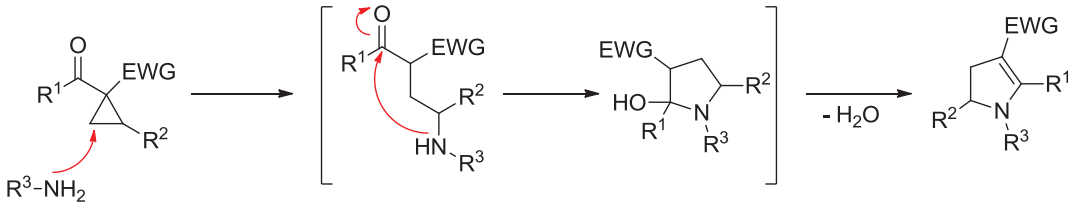


Schéma III.27 : Ouverture-cyclisation de cyclopropylcétones en présence d'amines primaires

3. 8) Cycloaddition [4+1]

En 2010, le groupe de Xiao a rapporté une synthèse élégante des dérivés de 2,3-dihydropyrrole avec des sélectivités élevées par une réaction de cycloaddition [4+1] des ylures de soufre dérivés de BINOL avec une grande variété d'imines α,β-insaturées (Schéma III.28). Le changement de la nature de substituant R^3 a permis à la fois de moduler les propriétés électroniques de l'imines et de contrôler la stéréosélectivité du processus de cyclisation. Les meilleurs résultats en termes de rendement (95%) et de sélectivité (r.d > 95:5, 98% ee) ont été obtenus lorsque le substituant R^3 est un groupement 2,4,6-triisopropylbenzènesulfonyle (TIPBS).[226]

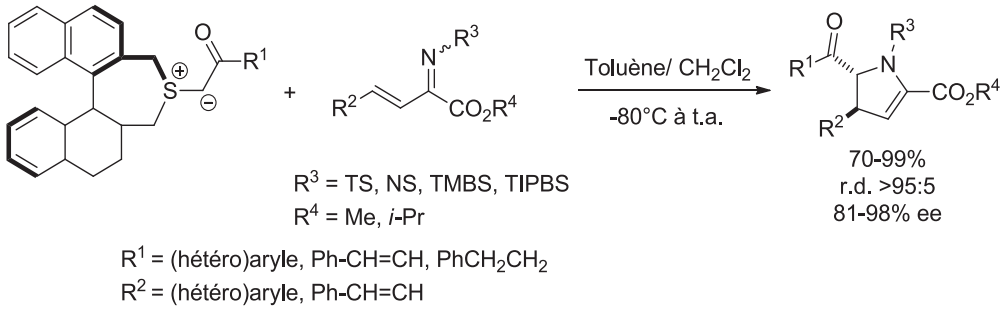


Schéma III.28 : Synthèse des dérivés de 2,3-dihydropyrrole par cycloaddition [4+1]

D'autres réactions de cycloadditions [4+1] diastéréosélectives ont dernièrement été mises à l'étude. Ainsi, les réactions des imines α,β-insaturées avec des carbonates allyliques[227] et de

[225] (a) Jacoby, D.; Celerier, J. P.; Haviari, G.; Petit, H.; Lhommet, G. *Synthesis* **1992**, 884-887. (b) Wurz, R. P.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2313-2316. (c) Martin, M. C.; Patil, D. V.; France, S. *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 3030-3039.
[226] Lu, L.-Q.; Zhang, J.-J.; Li, F.; Cheng, Y.; An, J.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 4495-4498.
[227] Tian, J.; Zhou, R.; Sun, H.; Song, H.; He, Z. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2374-2378.

diazoacétate de tert-butyle[228] ont également mené aux dérivés de 2,3-dihydropyrrole correspondants avec des sélectivités élevées.

4. Résultats et discussion

Dans un premier temps, nous avons souhaité réaliser une fonctionnalisation originale de la liaison CH peptidique des adduits de Ugi par une addition de Michael intermoléculaire sur des alcènes activés comme dipolarophiles. Pour ce faire, nous avons judicieusement choisi un aldéhyde aromatique comme partenaire carbonylé pour tenter la réalisation de cette transformation. En effet, les adduits de Ugi issus des aldéhydes aromatiques sont susceptibles d'être facilement déprotonés en position α de l'amide en présence des bases faibles pour former des énolates (Schéma III.29).

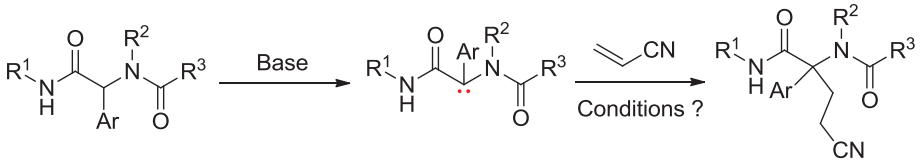


Schéma III.29 : Nouvelle fonctionnalisation de la liaison CH peptidique d'adduits de Ugi via addition de Michael intermoléculaire

4. 1) Optimisation des conditions réactionnelles

L'adduit de Ugi **III.9** choisi comme substrat modèle est obtenu en couplant le 4-anisaldéhyde, la 2-méthoxyéthylamine, l'acide acétique et le 4-chlorobenzylisonitrile. La réaction de Ugi est réalisée dans le méthanol (1.0 M) à température ambiante et le produit désiré est isolé par chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 78% sous forme de deux rotamères avec un ratio de 3:1 (Schéma III.30).

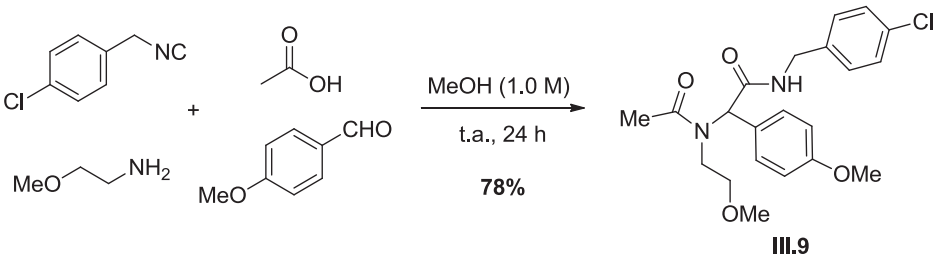


Schéma III.30 : Synthèse d'adduit de Ugi III.9 issu de 4-anisaldéhyde

[228] Liu, C.-R.; Zhu, B.-H.; Zheng, J.-C.; Sun, X.-L.; Xie, Z.; Tang, Y. *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 1342-1344.

Dans un premier temps, nous avons chauffé le mélange contenant l'adduit **III.9** et l'acrylonitrile (3.0 équiv.) dans différents solvants organiques et en présence d'une base organique (0.5 équiv.) à 120°C sous activation micro-ondes pendant 30 minutes. Ces premiers tests ne sont pas montrés convaincants. En effet, le produit attendu n'est pas observé et quel que soit le solvant utilisé (MeOH, MeCN ou DMF, toluène), le produit de départ **III.9** est totalement ou presque totalement retrouvé en fin de la réaction.

Toutefois, nous avons entrepris de réaliser la réaction dans le méthanol à une température plus élevée 140°C en diminuant le nombre d'équivalent d'acrylonitrile à un équivalent. Dans ces conditions, nous n'avons pas obtenu l'adduit de Michael attendu mais des traces du nouveau dérivé 2,3-dihydropyrrole **III.25** ont été observées par RMN ^{1}H du brut réactionnel (Schéma III.31).

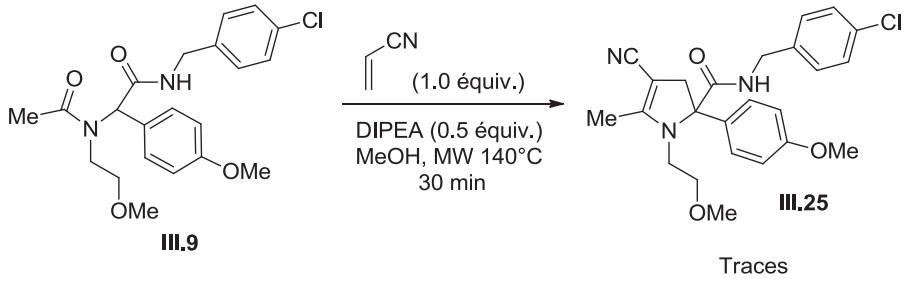


Schéma III.31 : Les premières tentatives de formation de 2,3-dihydropyrrole III.25

La température de milieu réactionnel joue un rôle important, son augmentation entraîne un meilleur rendement en produit de couplage. Cependant, un large excès d'accepteur de Michael (3.0 équiv.) est nécessaire à l'efficacité de la réaction. En effet, l'augmentation de la température de chauffage peut entraîner une dégradation partielle de l'acrylonitrile par son oligomérisation.

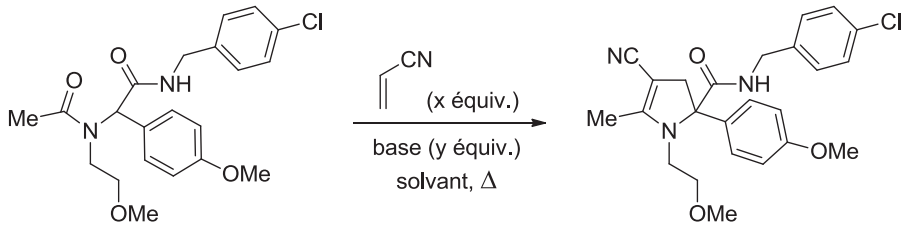
En cumulant ces deux effets, le rendement passe à 45% ce qui constitue un résultat encourageant pour cette réaction (Tableau III.1, entrée 3). Dans des conditions similaires à l'entrée **3**, l'augmentation de nombre d'équivalent d'accepteur de Michael à six équivalents a permis d'améliorer la conversion de la réaction ; le rendement passe de 45% à 57% (Tableau III.1, entrée 4). Dans ces mêmes conditions, l'utilisation d'un solvant aprotique tels que l'acétonitrile, le toluène ou même le DMF n'a pas permis d'observer aucun produit de couplage.

Seulement trois bases organiques sont testées au cours de notre optimisation. Un rendement de 57% est obtenu avec la diisopropyléthylamine (Tableau III.1, entrée 4) alors que la triéthylamine s'avère un peu moins efficace (Tableau III.1, entrée 5). Cependant, l'utilisation du DBU comme base a conduit à un faible rendement de 11% (Tableau III.1, entrée 6).

Nous avons également étudié l'influence de l'addition d'acides de Lewis monodentates au milieu réactionnel dans le but d'améliorer l'efficacité de cette transformation. Ces acides de Lewis peuvent en effet être complexés par la fonction amide C=O de l'adduit de Ugi ou celle du nitrile de l'acrylonitrile. Cette complexation peut augmenter l'électrophilie de l'acrylonitrile mais aussi favoriser l'énolisation de l'adduit de Ugi. Dans un premier temps, la réaction est effectuée avec une quantité catalytique de LiCl (50%) (Tableau III.1, entrée 7) mène à un rendement analogue de 57% (entrées 4 et 7). L'utilisation du triflate de lithium en faible charge catalytique 10% (Tableau III.1, entrée 8) dans les mêmes conditions a permis une faible amélioration avec 62% de rendement. L'ajout de sels de lithium au milieu réactionnel ne semble pas avoir un effet majeur quant au rendement de la réaction.

L'utilisation de solvants plus polaires a donc été envisagée dans notre étude et le trifluoroéthanol est apparu comme un choix raisonnable. Pour ce faire, le méthanol a été substitué par le trifluoroéthanol ; le rendement passe de 57% à 67% (Tableau III.1, entrée 9). L'utilisation de la base en quantité stœchiométrique a été néfaste à la réaction et seulement un rendement de 46% en produit de cyclisation a été obtenu (Tableau III.1, entrée 10). Les différents essais sont récapitulés dans le tableau III.1 ci-dessous.

Tableau III.1 : Résultats de l'optimisation de formation de 2,3-dihydropyrrole



III.9 III.25

Entrée	X (équiv.)	Y (équiv.)	Solvant	Acide de Lewis	Temp. (°C)	Temps (h)	Rdt [%]
1	3	DIPEA (0.5)	MeOH	-	MW 120°C	0.5	-
2	1	DIPEA (1.0)	MeOH	-	MW 140°C	0.5	traces
3	3	DIPEA (0.5)	MeOH	-	MW 140°C	0.5	45
4	6	DIPEA (0.5)	MeOH	-	MW 140°C	0.5	57
5	6	NEt_3 (0.5)	MeOH	-	MW 140°C	0.5	56
6	6	DBU (0.5)	MeOH	-	MW 140°C	0.5	11
7	6	DIPEA (1.0)	MeOH	LiCl 50%	MW 140°C	0.5	57
8	6	DIPEA (0.5)	MeOH	LiOTf 10%	MW 140°C	0.5	62
9	**6**	**DIPEA (0.5)**	**CF_3CH_2OH**	**-**	**MW 140°C**	**0.5**	**67**
10	6	DIPEA (1.0)	CF_3CH_2OH	-	MW 140°C	0.5	46

L'étude d'optimisation menée sur l'addition de Michael a permis d'identifier les conditions finales suivantes : 1.0 équivalent d'adduit de Ugi, 0.5 équivalent de DIPEA, 6.0 équivalents d'accepteur de Michael, trifluoroéthanol (0.25 M), 30 minutes à 140°C sous activation micro-ondes (Tableau III.1, entrée 9). Avant d'examiner l'étendue et les limites de la réaction, nous nous sommes intéressés dans un premier temps à proposer différents chemins mécanistiques de la transformation.

4. 2) Propositions mécanistiques

Nous pouvons envisager trois mécanismes plausibles pour cette transformation :

Un premier mécanisme passe par une addition de Michael intermoléculaire de l'énolate formé sur l'acrylonitrile pour donner un intermédiaire acyclique. Une addition intramoléculaire fournit ensuite une pyrrolidine, laquelle aboutit à la formation de dérivé 2,3-dihydropyrrole correspondant après élimination déshydratante (Schéma III.32).

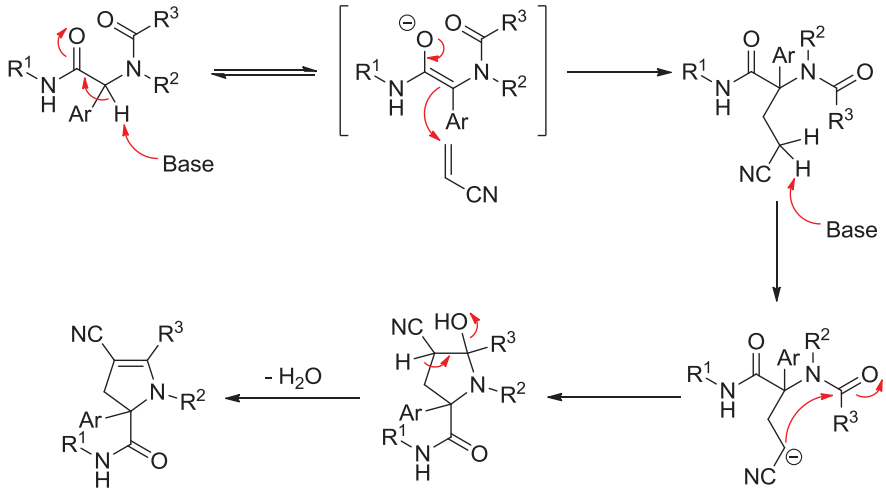


Schéma III.32 : Mécanisme plausible fait intervenir une addition de Michael

Afin de tester ce mécanisme, nous avons préparé le cyanoamide **III.B** et nous avons tenté de le cycliser dans les conditions de la réaction. Celui-ci a été préparé par alkylation de 4-chlorobenzylamine avec le 4-chlorobutyronitrile dans l'acétonitrile en présence de carbonate de potassium. L'acylation de l'amine secondaire obtenue **III.A** a permis d'obtenir de manière quasi-quantitative le cyanoamide **III.B** (Schéma III.33).

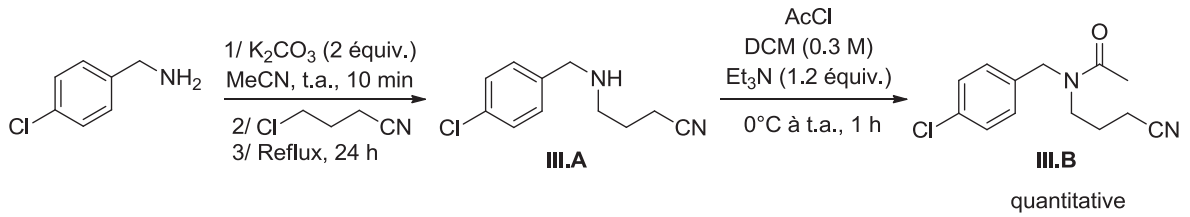


Schéma III.33 : Séquence réactionnelle de préparation du cyanoamide III.B

Le cyanoamide **III.B** a été ensuite engagé dans les conditions réactionnelles optimisées (Tableau III.1, entrée 9) et aucune réaction n'a été observée (Schéma III.34).

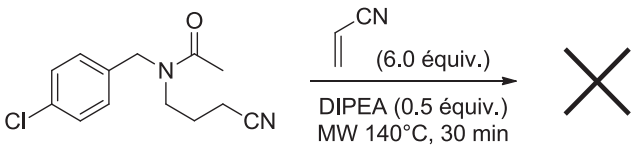


Schéma III.34 : Échec de cyclisation du cyanoamide III.B

Conscients qu'un effet Thorpe-Ingold pourrait favoriser la cyclisation de notre produit de Ugi, nous avons entrepris de réaliser la réaction à une plus basse température en vue d'observer la formation de produits d'addition de Michael potentiels. Pour ce faire, le produit **III.9** a été engagé avec 6 équivalents d'acrylonitrile dans le trifluoroéthanol en présence de 0.5 équivalent de DIPEA sous un chauffage thermique à 60°C. Cette expérience nous a permis d'isoler exclusivement la 2,3-dihydropyrrole **III.25** avec un rendement relativement modéré de 36% après 3 jours de chauffage thermique à 60°C (Schéma III.35).

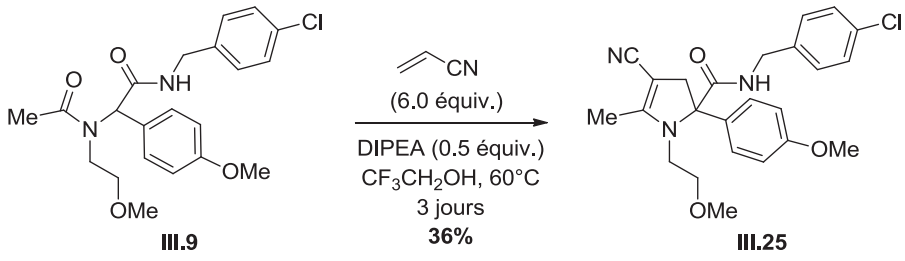


Schéma III.35 : Formation de 2,3-dihydropyrrole III.25 sous chauffage thermique

Ces premières observations laissent penser que le mécanisme de la réaction est concerté faisant intervenir une cycloaddition [3+2] entre l'adduit de Ugi et l'accepteur de Michael favorisée par l'utilisation d'un solvant acide sous activation micro-ondes. Celui-ci débuterait par une activation de l'amide par le proton acide de trifluoroéthanol et une déprotonation en position peptidique générant un intermédiaire de type ylure d'azométhine en équilibre avec la forme énol. Cette hypothèse est

soutenue par l'influence bénéfique de l'utilisation d'un solvant acide tel que le trifluoroéthanol sous des conditions d'activation aux micro-ondes. Cet intermédiaire subirait une cycloaddition 1,3-dipolaire avec l'accepteur de Michael pour conduire aux dérivés de 2,3-dihydropyrrole souhaités après élimination d'une molécule d'eau (Schéma III.36).

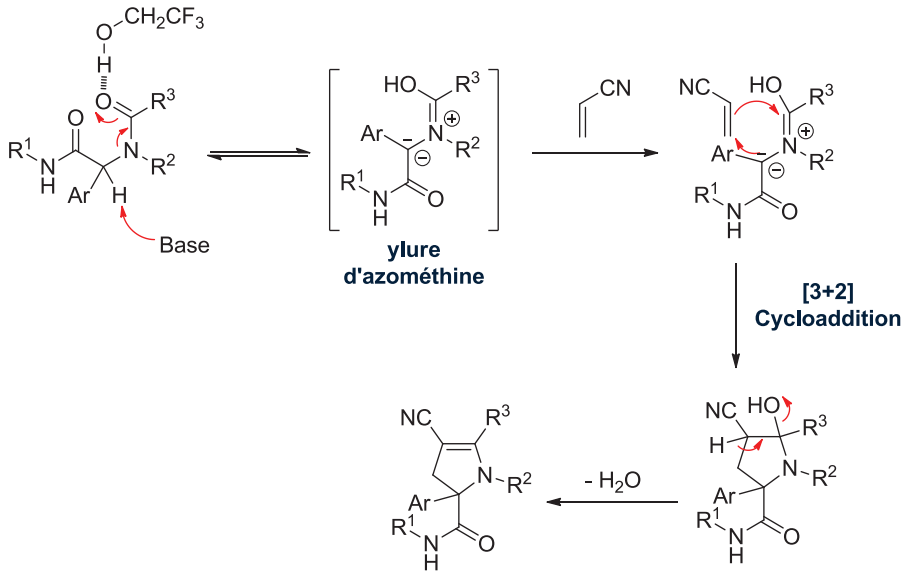


Schéma III.36 : Mécanisme proposé mettant en jeu un intermédiaire ylure d'azométhine

L'étude bibliographique ci-dessus montre qu'il n'existe pas dans la littérature d'exemples d'activation d'amides conduisant à des cycloadditions [3+2] dans des conditions réactionnelles aussi simples. Néanmoins, quelques articles décrivent l'activation des amides en présence d'agents électrophiles potentiels. A titre d'exemple, Vedejs et West ont montré en 1983 que le traitement d'un γ-lactame par de triflate de méthyle suivi par l'addition de fluorure de césium et de l'acrylate de méthyle a conduit au dérivé dihydropyrrolizine souhaité avec un rendement modeste de 37% via la formation d'un intermédiaire de type ylure d'azométhine (Schéma III.37).[229]

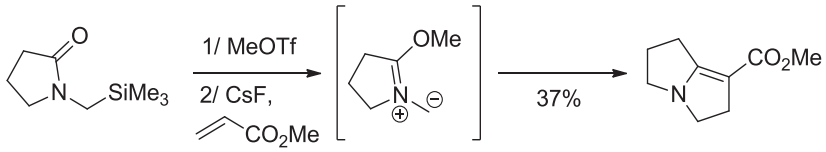


Schéma III.37 : Obtention d'une dihydropyrrolizine *via* la formation d'un ylure d'azométhine

[229] Vedejs, E.; West, F. G. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4773-4774.

Le groupe de Padwa a quant à lui rapporté en 1989, une synthèse élégante de dihydropyrrolizine. Cette synthèse repose sur le réarrangement d'une α-diazocétone en ylure d'azométhine via un intermédiaire ylure de carbonyle par catalyse au rhodium(II) (Schéma III.38).[230]

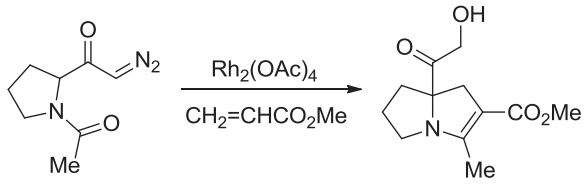


Schéma III.38 : Synthèse de dihydropyrrolizine développée par l'équipe de Padwa

Le mécanisme de cette réaction *one-pot* a été suggéré par Padwa et son équipe (Schéma III.39). Ainsi, une réaction de cyclisation intramoléculaire de l'α-diazocétone sur l'amide en présence de $Rh_2(OAC)_4$ fournit dans un premier temps un ylure de carbonyle. Ce dernier subit une isomérisation pour former un ylure d'azométhine, intermédiaire thermodynamiquement plus stable. Cette isomérisation est due probablement à un échange de proton entre l'ylure de carbonyle et l'eau présente dans le milieu réactionnel. Enfin, une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre l'ylure d'azométhine et l'acrylate de méthyle conduirait à la formation de dihydropyrrolizine.

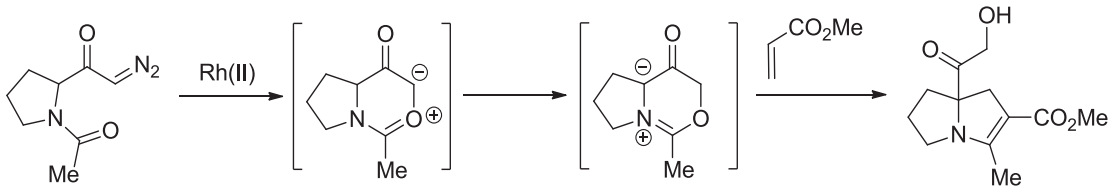


Schéma III.39 : Mécanisme de formation de dihydropyrrolizine suggéré par l'équipe de Padwa

En 1991, Komatsu et son équipe ont décrit une synthèse remarquable de pyrroles diversement substitués grâce à une réaction de cyclocondensation entre des dérivés *N*-(silylméthyl)amide et l'acétylènedicarboxylate de diméthyle dans le toluène à reflux (Schéma III.40).[231]

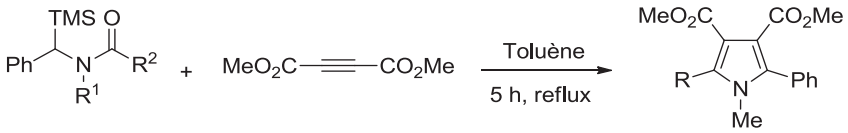


Schéma III.40 : Synthèse de pyrroles développée par l'équipe de Komatsu

[230] Padwa, A.; Dean, D. C.; Zhi, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 6451-6452.
[231] (a) Ohno, M.; Komatsu, M.; Miyata, H.; Ohshiro, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 5813-5816. (b) Komatsu, M.; Minakata, S.; Oderaotoshi, Y. *ARKIVOC*, **2006**, *7*, 370-389.

Le mécanisme proposé est illustré dans le schéma III.41. La réaction de synthèse débuterait par un réarrangement de type Brook des α-silylamides conduisant à des intermédiaires ylures d'azométhine qui par cycloaddition 1,3-dipolaire avec le DMAD permettraient la formation de pyrroles souhaités.

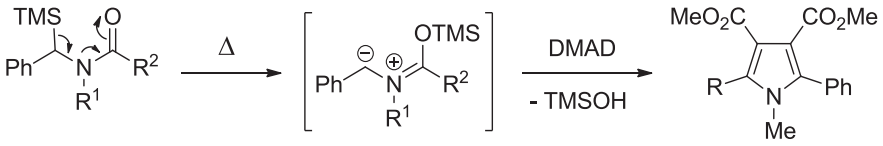


Schéma III.41 : Génération d'ylures d'azométhine *via* silatropie 1,4

Récemment, l'équipe de Bélanger a décrit la synthèse d'un alcaloïde tricyclique via une cascade réactionnelle d'une cyclisation de type Vilsmeier-Haack et d'une cycloaddition 1,3-dipolaire intramoléculaire d'ylure d'azométhine stabilisé. Cette synthèse débuterait par une activation chimiosélective de l'amide par l'anhydride trifluorométhanesulfonique suivie par une cyclisation de type Vilsmeier-Haack à l'aide d'un éther d'énol méthylique pour conduire à intermédiaire sel d'iminium. La déprotonation à la position adjacente à l'iminium et au groupement électroattracteur ester mènerait à un intermédiaire ylure d'azométhine stabilisé qui subirait une cycloaddition 1,3-dipolaire intramoléculaire pour conduire au composé tricyclique attendu (Schéma III.42).[232]

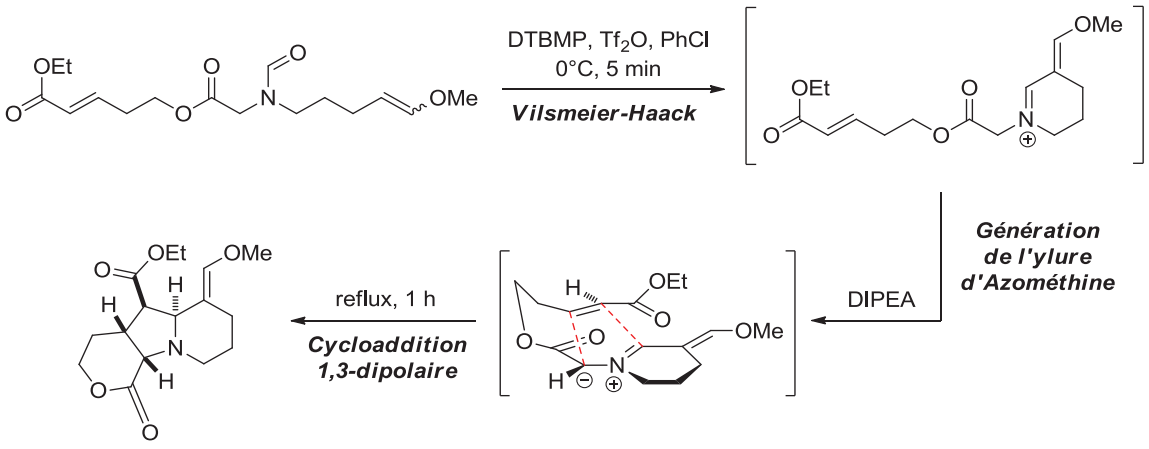


Schéma III.42 : Synthèse d'un alcaloïde tricyclique développée par le groupe de Bélanger

Un troisième mécanisme s'apparente à celui décrit précédemment et passe par un intermédiaire de type münchnone : Ainsi, la cyclisation intramoléculaire de l'adduit de Ugi **1** suivie d'une déshydratation peut mener aux intermédiaires münchnones **2a** ou **2b**. Ces dipôles-1,3 réagissent avec l'acrylonitrile selon une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire intermoléculaire conduisant aux

[232] Lévesque, F.; Bélanger, G. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 4939-4942.

intermédiaires bicycliques **3a** et **3b** respectivement, qui se réarrangent pour conduire finalement à la formation de la même 2,3-dihydropyrrole **4** (Schéma III.43).

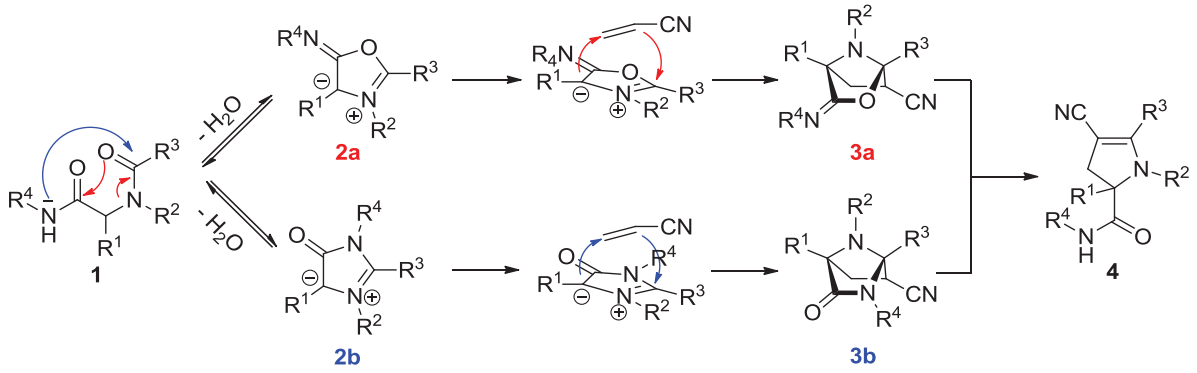


Schéma III.43 : Mécanisme plausible mettant en jeu des intermédiaires münchnones

L'activation des amides via la formation d'un 1,3-dipole de type Münchnone est moins documentée dans la littérature. En 1990, Texier et collaborateurs se sont intéressés aux facteurs déterminant la régiosélectivité de la cycloaddition 1,3-dipolaire de münchnones aux alcènes électrophiles dans le cadre de la synthèse des dérivés de 2,3-dihydropyrrole et de pyrrole. Les münchnones sont obtenus par déshydratation, dans l'anhydride acétique bouillant, des acides aminés N-acylés correspondants. Selon l'orientation de la cycloaddition, l'addition conduit à la formation de l'une de pyrroline **6** et **7** et parfois au mélange des deux régioisomères (Schéma III.44).[233]

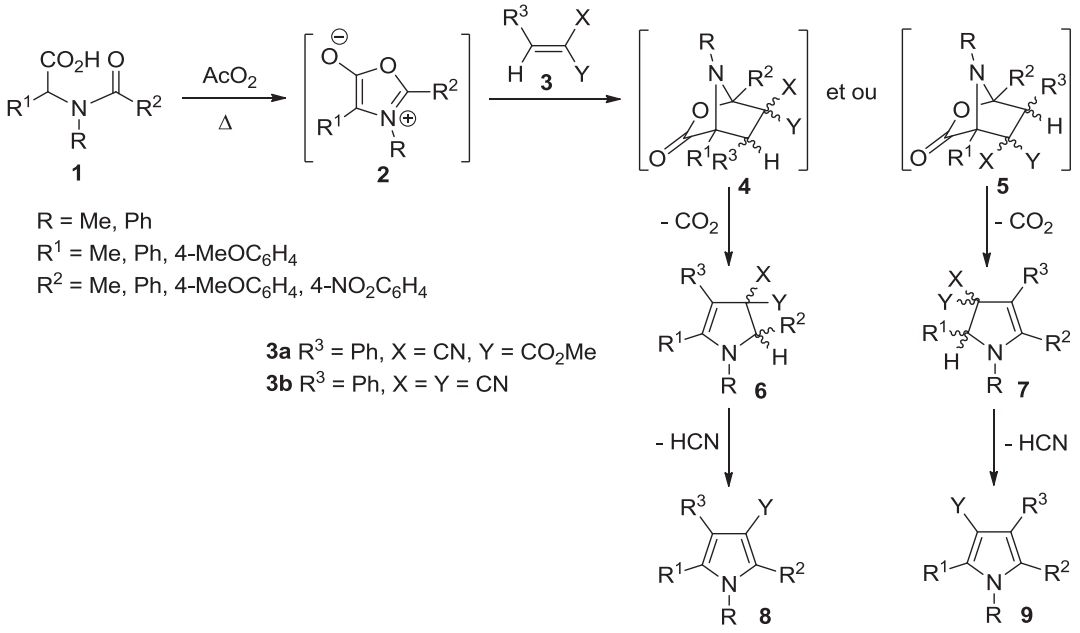


Schéma III.44 : Synthèse des dérivés de 2,3-dihydropyrrole *via* la formation d'une münchnone

[233] Texier, F.; Mazari, M.; Yebdri, O.; Tonnard, F.; Carrié, R. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 3515-3526.

Récemment, une synthèse régiosélective de pyrroles polysubstitués a été rapportée par Arndtsen et son équipe en 2010. Cette synthèse consiste en une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire d'un Phospha-Münchnone[234], analogue aux Münchnones avec divers alcynes. Une des caractéristiques intéressantes de cette réaction est le contrôle de la régiosélectivité par l'unité PR_3 (Schéma III.45).[235]

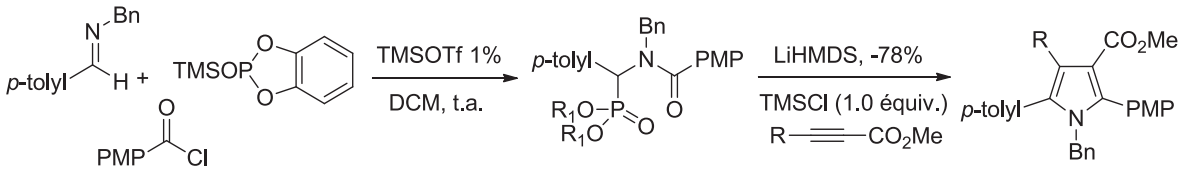


Schéma III.45 : Synthèse de pyrroles polysubstitués développée par l'équipe de Arndtsen

Les auteurs montrent que l'ajout d'un acide de Lewis tel que le TMSCl pouvait favoriser la formation d'un organophosphore pentacoordonné susceptible de réagir dans une cycloaddition 1,3-dipolaire avec divers alcynes pour former des pyrroles diversement substitués (Schéma III.46).

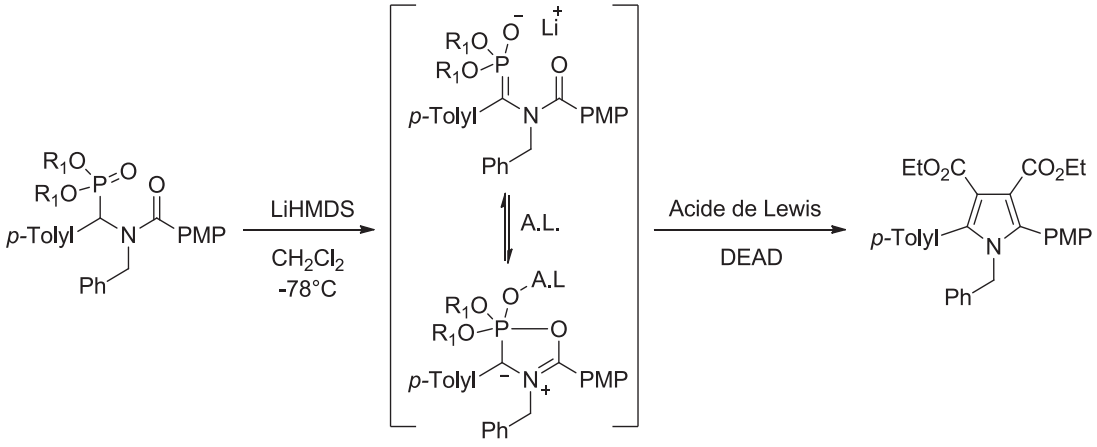


Schéma III.46 : Obtention de pyrroles à partir de phosphonoamide

Quelques années tard, la même équipe a décrit la cycloaddition 1,3-dipolaire intramoléculaire du phospha-Münchnone avec des oléfines. Pour ce faire, la réaction est réalisée à partir des imines contenant un alcène, de chlorures d'acide et de phosphonites dans le chloroforme à température ambiante. Après criblage de différentes phosphonites, il s'est avéré que le PhP(2-catechyl) était le réactif de choix pour cette réaction. Cette stratégie de synthèse a permis la préparation monotope des

[234] (a) St. Cyr, D. J.; Arndtsen, B. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 12366-12367. (b) St-Cyr, D. J.; Morin, M. S. T.; Bélanger-Gariépy, F.; Arndtsen, B. A.; Krenske, E. H.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 4261-4273.
[235] Morin, M. S. T.; St-Cyr, D. J.; Arndtsen, B. A. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 4916-4919.

dérivés de 2,3-dihydropyrrole polycycliques de façon rapide et efficace avec une grande diastéréo- et régiosélectivité (Schéma III.47).[236]

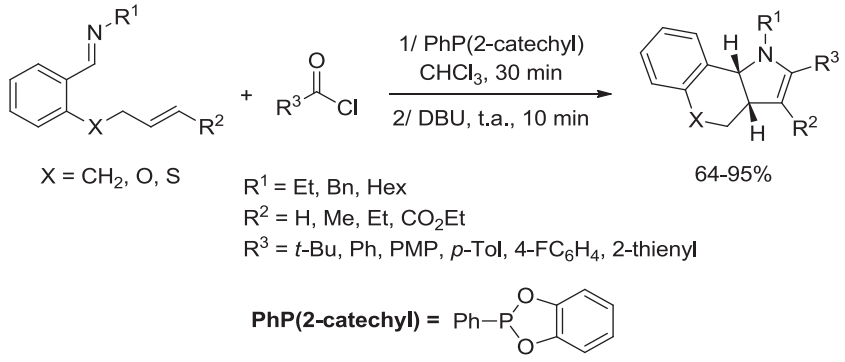


Schéma III.47 : Synthèse des dérivés de 2,3-dihydropyrrole polycycliques développée par le groupe d'Arndtsen

Sur le plan mécanistique, il a été proposé que, dans un premier temps, le chlorure d'acide, l'imine et la phosphine réagissent selon un procédé trois composants pour former un phospha-Münchnone. La cyclisation intramoléculaire sur l'alcène permettrait ensuite la formation de 2,3-dihydropyrrole tricyclique attendu après expulsion de l'oxyde de phosphine (Schéma III.48).

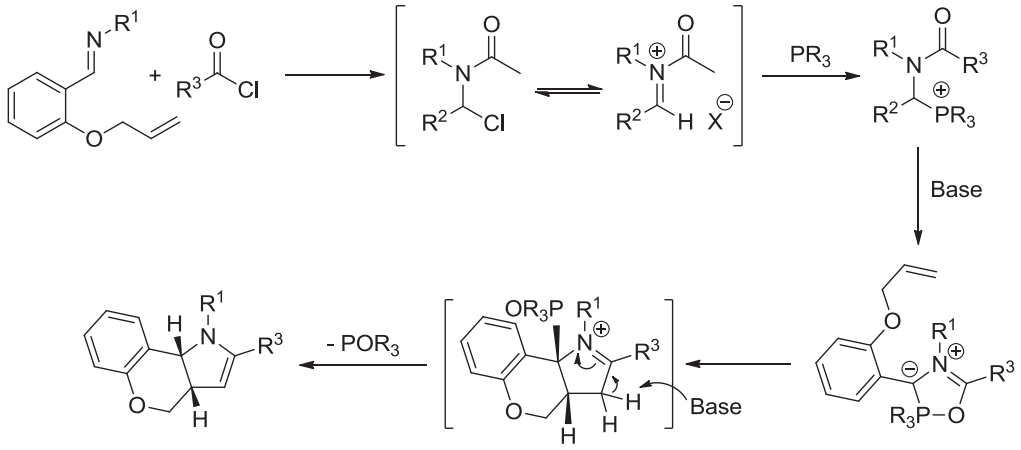


Schéma III.48 : Mécanisme de formation des dérivés de 2,3-dihydropyrrole proposé par Arndtsen

Plus tard, le même groupe a étendu cette synthèse à l'utilisation de phosphite chirale de type BINOL, permettant ainsi la synthèse des dérivés de 2,3-dihydropyrrole tricycliques avec de bons rendements compris entre 64 et 85% et d'excellents excès énantiomériques allant jusqu'à 96% (Schéma III.49).[237]

[236] Morin, M. S. T.; Aly, S.; Arndtsen, B. A. *Chem. Commun.,* **2010**, *49*, 883-885.
[237] Morin, M. S. T.; Arndtsen, B. A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1056-1059.

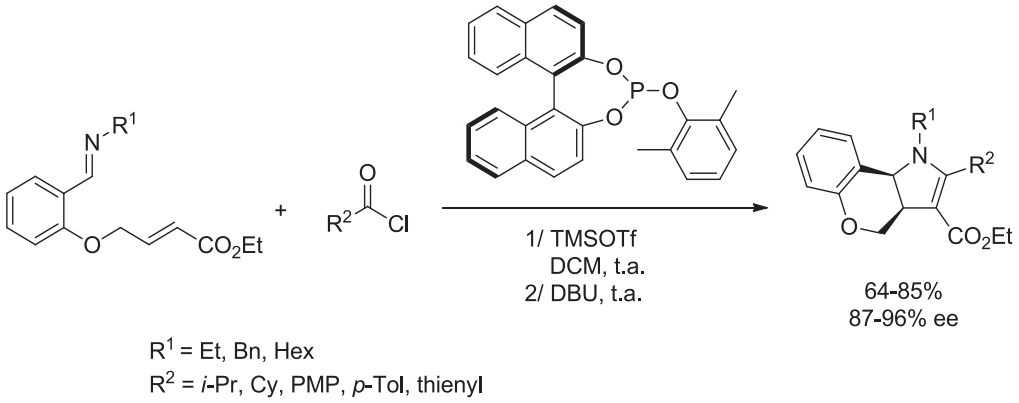


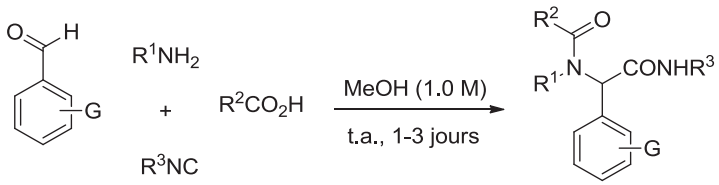
Schéma III.49 : Synthèse énantiosélective des dérivés de 2,3-dihydropyrrole tricycliques

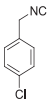
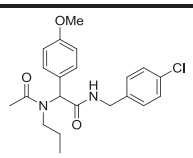
Des trois mécanismes proposés, il est probable que le mécanisme impliquant une réaction en deux temps avec cyclisation d'un intermédiaire soit exclu. Les deux derniers mécanismes sont relativement proches, ils impliquent tous les deux des cycloadditions de type [3+2]. Si le passage par un dipole de type münchnone semble plus complexe, la forte dépendance de la réaction à la nature de l'isonitrile de départ pourrait aller dans le sens de ce dernier.

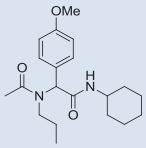
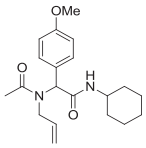
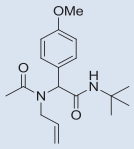
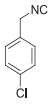
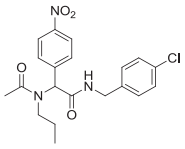
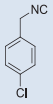
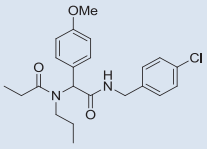
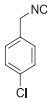
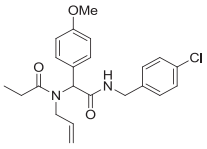
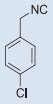
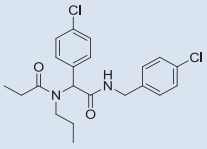
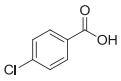
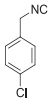
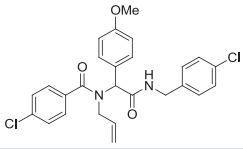
4. 3) Etendue et limites de la réaction

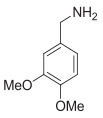
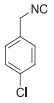
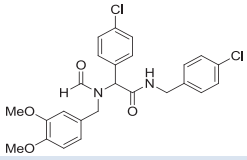
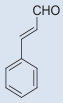
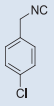
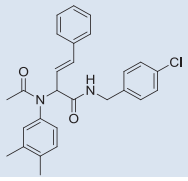
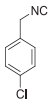
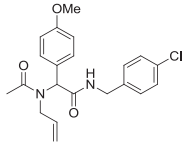
Plusieurs adduits de Ugi ont alors été synthétisés en variant l'aldéhyde aromatique, l'amine, l'acide carboxylique et l'isonitrile. De manière similaire, les produits souhaités sont obtenus sans surprise avec de très bons rendements compris entre 61 et 89%. Les différents résultats sont présentés dans le tableau III.2 ci-dessous.

Tableau III.2 : Résultats de la réaction du couplage de Ugi



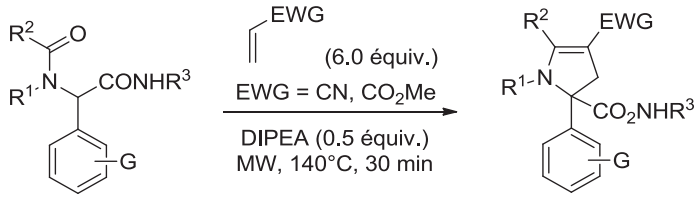
Entrée	Aldéhyde	R^1NH_2	R^2CO_2H	R^3NC	Adduits de Ugi		Rendement
1						**III.10**	74%

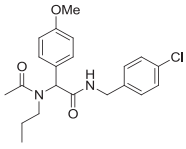
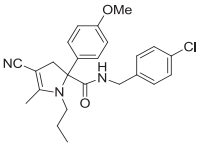
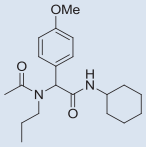
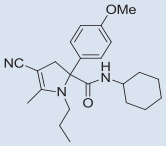
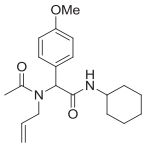
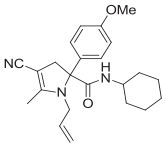
2						**III.11**	73%
3						**III.12**	84%
4						**III.13**	66%
5						**III.14**	70%
6						**III.15**	86%
7						**III.16**	89%
8						**III.17**	61%
9						**III.18**	88%
10						**III.19**	65%
11						**III.20**	70%
12						**III.21**	74%

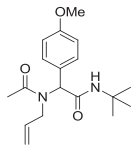
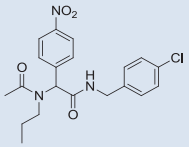
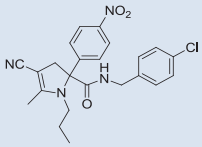
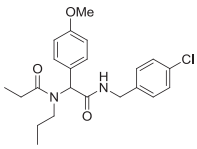
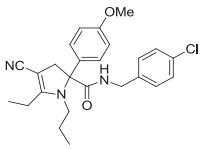
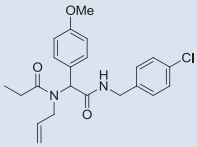
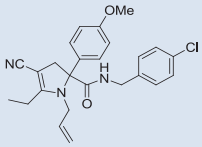
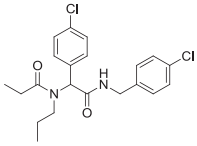
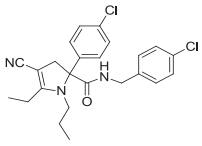
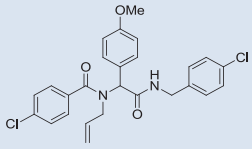
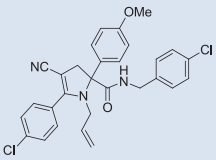
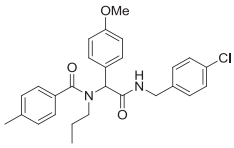
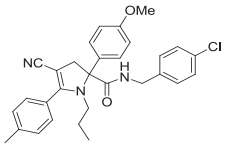
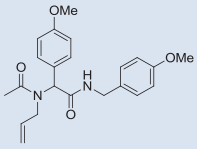
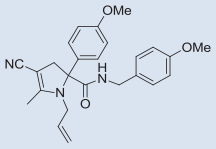
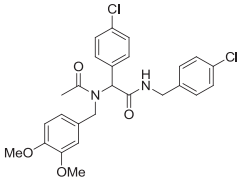
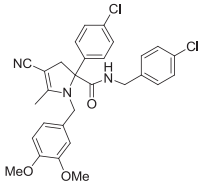
13						**III.22**	84%
14						**III.23**	66%
15						**III.24**	80%

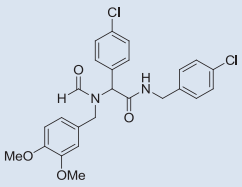
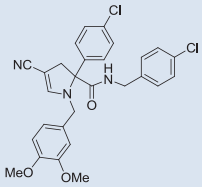
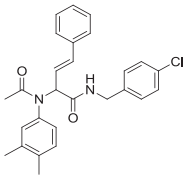
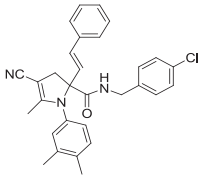
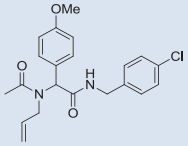
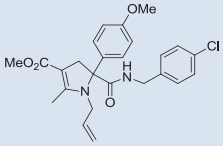
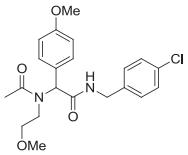
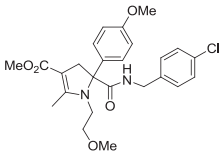
En appliquant les conditions réactionnelles optimales obtenues précédemment aux différents adduits synthétisés, nous avons constitué une bibliothèque des dérivés de 2,3-dihydropyrrole polyfonctionnalisés avec des rendements moyens à bons. Les résultats de cycloaddition sont présentés ci-dessous (Tableau III.3).

Tableau III.3 : Résultats de la réaction de cycloaddition obtenus



Entrée	Adduits de Ugi		Accepteurs de Michael	Produits de cyclisation		Rendements
1		**III.10**			**III.26**	60%
2		**III.11**			**III.27**	17%
3		**III.12**			**III.28**	26%

4		**III.13**		-	**-**	-
5		**III.14**			**III.29**	51%
6		**III.15**			**III.30**	49%
7		**III.16**			**III.31**	55%
8		**III.17**			**III.32**	64%
9		**III.18**			**III.33**	54%
10		**III.19**			**III.34**	42%
11		**III.20**			**III.35**	57%
12		**III.21**			**III.36**	59%

13		**III.22**			**III.37**	54%
14		**III.23**			**III.38**	57%
15		**III.24**			**III.39**	22%
16		**III.9**			**III.40**	25%

Les résultats obtenus démontrent que le procédé employé est efficace pour une large gamme d'aldéhydes aromatiques. D'une manière générale, les rendements sont globalement comparables quel que soit l'aldéhyde aromatique utilisé, riches ou appauvris en électrons. La réaction s'effectue également avec l'adduit de Ugi **III.23** dérivé de (z)-cinnamaldéhyde avec un bon rendement de 57% (Tableau III.3, entrée 14).

La réaction est tolérante vis-à-vis d'une large gamme d'acides carboxyliques aliphatiques et aromatiques : les produits de Ugi issus du couplage avec l'acide acétique conduisent en général aux produits désirés avec des rendements compris entre 17 et 60% (Tableau III.3, entrées 1-3, 5, 11, 12, et 14-16). De même, les produits de Ugi provenant de l'acide propaonïque conduisent aux dérivés de 2,3-dihydropyrrole souhaités dans une gamme de rendements correcte, comprise entre 49 et 64% (Tableau III.3, entrées 6-8). La réaction fonctionne également avec les produits de Ugi **III.18** et **III.19** dérivés d'acides benzoïques et conduit aux dérivés de 2,3-dihydropyrroles **III.33** et **III.34** avec des rendements respectifs de 54% et 42% (Tableau III.3, entrées 9 et 10). La réactivité de l'adduit du couplage avec l'acide formique **III.22** est comparable à celle de son homologue provenant de l'acide acétique **III.21** (Tableau III.3, entrées 12 et 13).

La réaction est particulièrement sensible à la nature de l'isonitrile utilisé. Les adduits de Ugi issus d'isonitriles benzyliques ont montré la meilleur réactivité dans cette transformation et conduisent aux dérivés de 2,3-dihydropyrrole attendus avec des rendements corrects allant jusqu'à 67%. Des

rendements plus faibles en produits de cyclisation sont toutefois obtenus lors de l'utilisation des adduits de couplage provenant de cyclohexylisonitrile (Tableau III.3, entrées 2 et 3). Le produit de Ugi **III.13** provenant de *tert*-butylisonitrile (Tableau III.3, entrée 4) n'a pas permis d'obtenir le produit attendu, probablement en raisons de l'encombrement stérique plus important du groupement *tert*-butyle. La forte dépendance de cette réaction à l'encombrement de l'isonitrile peut suggérer le passage intermédiaire par une münchnone de type **2b** impliquant une cyclisation de l'azote issu de l'isonitrile (Schéma III.43).

L'acrylonitrile s'est avéré le seul alcène déficient en électron que nous avons pu coupler avec des rendements corrects dans ces conditions de réaction. Ainsi, l'acrylate de méthyle utilisé en large excès (6.0 équivalents) conduit à la formation des dérivés de 2,3-dihydropyrrole **III.39** et **III.40** avec des rendements très modestes n'excèdent pas les 25% (Tableau III.3, entrée 15 et 16).

D'autres accepteurs de Michael tels que l'acétylènedicarboxylate de diméthyle et le *N*-phénylmaléimide ont été testés dans cette réaction mais ils n'ont conduit à aucun produit de couplage identifiable (nous avons limité le nombre d'équivalent d'accepteurs de Michael à 2 équivalents) (Schéma III.46).

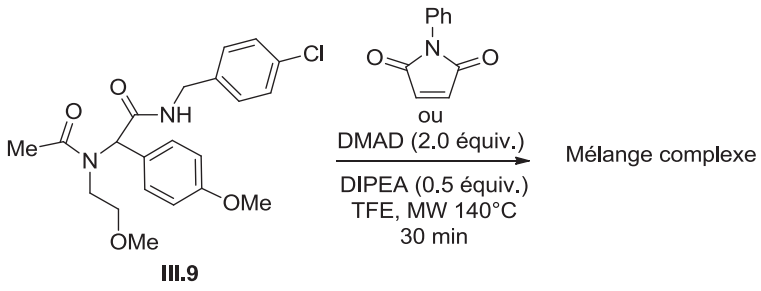


Schéma III.50 : Échec de cyclisation du produit de Ugi III.9 avec le DMAD et le *N*-phénylmaléimide

5. Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous nous sommes intéressés à l'addition de Michael intermoléculaire des produits de Ugi issus des aldéhydes aromatiques sur des alcènes activés. Cette étude de réactivité nous a permis de développer une nouvelle voie d'accès très originale aux dérivés de 2,3-dihydropyrrole diversement substitués. La réaction procède probablement *via* une cycloaddition formelle [3+2] entre l'adduit de Ugi et l'accepteur de Michael favorisée par l'utilisation du trifluoroéthanol comme solvant sous activation micro-ondes. Afin de conforter les hypothèses mécanistiques impliquant une cycloaddition de type [3+2] et une activation d'amide très originale, il

sera intéressant de proposer un adduit de Ugi susceptible de conduire à une cycloaddition intramoléculaire avec oléfine pas activée (Schéma III.51).

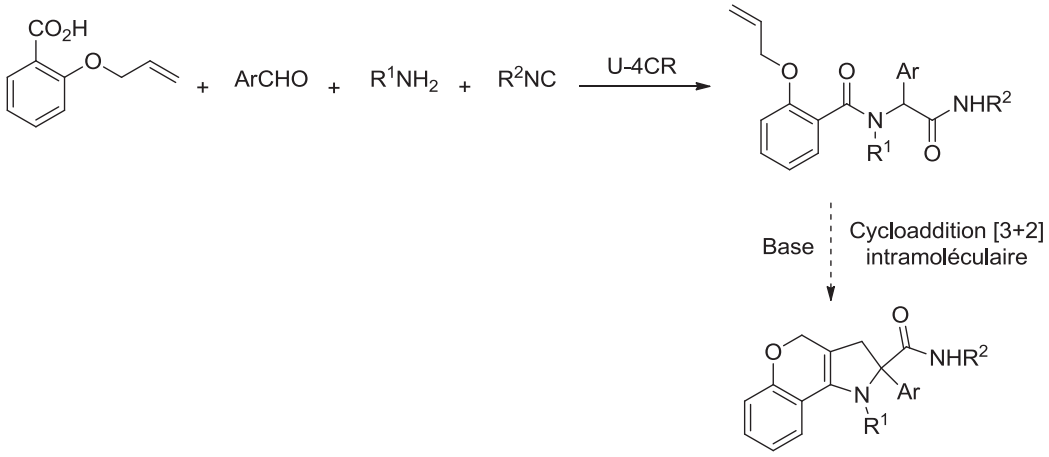


Schéma III.51 : Accés aux dérivés 2,3-dihydropyrrole tricycliques via une cycloaddition [3+2] intramoléculaire

Chapitre IV : Nouvelle synthèse d'α-cétoamides

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

Ben Abdessalem, A.; Abderrahim, R.; El Kaïm, L. *Synlett.,* **2015***, 26,* 2537-2540.

1. Introduction

L'association de la condensation de Passerini à des réactions de cyclisation pour la synthèse de molécules d'intérêt biologiques constitue un véritable enjeu de la chimie combinatoire moderne. Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à la réactivité d'adduits de Passerini issus de couplage des dérivés de cinnamaldéhyde, des isonitriles et d'acides carboxyliques. Ainsi, nous avons envisagé d'étudier la faisabilité d'une cyclisation intramoléculaire de l'amide sur la double liaison allylique avec expulsion de l'acétate pour développer la synthèse de pyrrolinones. Cette étude de réactivité nous a conduits à l'obtention d'α-cétoamides (Schéma IV.1).

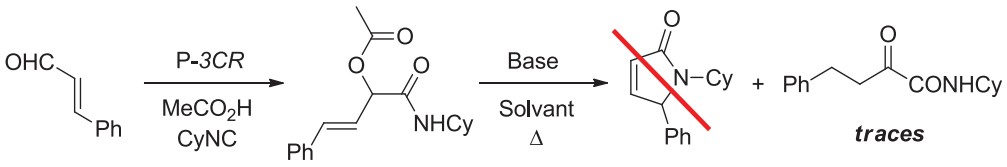


Schéma IV.1 : Synthèse de pyrrolinones proposée via tandem Passerini/cyclisation

D'après nos recherches la formation d'α-cétoamides dans ces conditions réactionnelles non oxydatives est très originale et il nous a donc paru intéressant de mener des études plus approfondies sur cette transformation. Dans l'optique de présenter ce travail, la première partie de ce chapitre sera dédiée à la présentation des principales méthodes de synthèse permettant l'accès au motif α-cétoamide. La seconde partie sera consacrée à la mise au point, au développement et à l'étude mécanistique de cette transformation.

2. Rappel bibliographique

2. 1) Intérêt synthétique

Les α-cétoamides représentent une classe importante de composés organiques, possédant un fort potentiel synthétique dû au nombre important de sites réactionnels présents (Schéma IV.2).[238,239]

[238] (a) Raimondi, W.; Bonne, D.; Rodriguez, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 40-42. (b) Raimondi, W.; Bonne, D.; Rodriguez, J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6763-6775. (c) Bonne, D.; Constantieux, T.; Coquerel, Y.; Rodriguez, J. *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 2218-2231.

[239] (a) Alvarez, S.; Alvarez, R.; Khanwalkar, H.; Germain, P.; Lemaire, G.; Rodriguez-Barrios, F.; Gronemeyer, H.; de Lera, A. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4345-4359. (b) Jesuraj, J. L.; Sivaguru, J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4791-4793. (c) Zhang, Z.; Zhang, Q.; Ni, Z.; Liu, Q. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1269-1271. (d) Sai, K. K. S.; Esteves, P. M.; Penha, E. T. D.; Klumpp, D. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6506-6512. (e) Tomita, D.; Yamatsugu, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6946-6948. (f) Yang, L.; Wang, D.-X.; Huang, Z.-T.; Wang, M.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10390-10391.

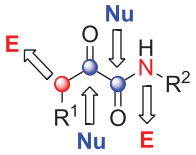
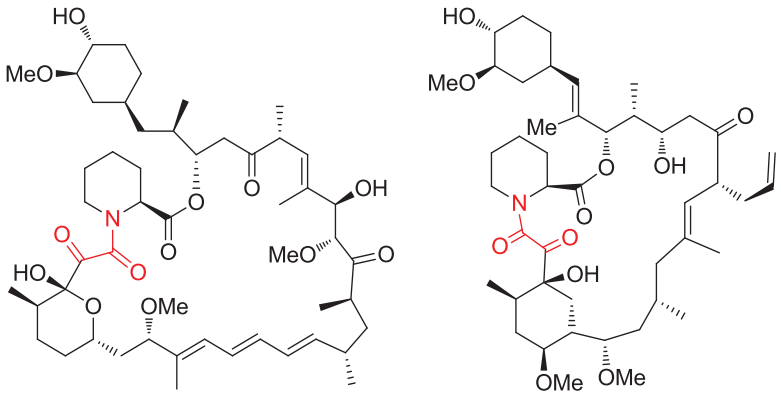


Schéma IV.2 : Différents sites réactionnels présents dans le squelette α-cétoamide

2. 2) Intérêt biologique

Le motif α-cétoamide est présent dans la structure de nombreuses molécules naturelles ou synthétiques possédant des activités biologiques remarquables. On trouve fréquemment cet élément structural dans les macrolides antibiotiques. Nous illustrons cette famille de molécules naturelles à activité biologique remarquable par deux exemples intéressants :

La rapamycine[240] (ou sirolimus), isolée en 1975, est un macrolide antibiotique d'origine fongique produite par une bactérie *Streptomyces hygroscopicus*, présente dans des échantillons de sol collectés à l'Île de Pâques (Schéma IV.3). L'intérêt de son utilisation pour la prévention des rejets d'organes transplantés s'est manifesté qu'au début des années 1990. La rapamycine est fortement métabolisée par l'enzyme CYP3A4. Le FK506[241] (ou tacrolimus), isolé en 1987, est un macrolide antibiotique produit par *Streptomyces tsukubaensis*. Le FK506 est un puissant agent immunosuppresseur très utilisé dans le traitement des rejets de greffes et des maladies auto-immunes (Schéma IV.3).



Rapamycine *FK506*

Schéma IV.3 : Structures de FK506 et de la rapamycine

[240] Vézina, C.; Kudelski, A.; Sehgal, S. N. *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 721-726.
[241] Tanaka, H.; Kuroda, A.; Marusawa, H.; Hatanaka, H.; Kino, T.; Goto, T.; Hashimoto, M.; Taga, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5031-5033.

L'eurystatine A et B sont des molécules naturelles isolées en 1992 à partir de la souche bactérienne *Streptomyces eurythermus R353-21*. Ces macrocycles peptidiques sont décrits comme ayant une activité biologique marquée par l'inhibition sélective de la prolyl-endopeptidase (PEP). Mais ces composés n'ont pas d'activités antibactériennes (Schéma IV.4).[242]

Eurystatine A: R = Me
Eurystatine B: R = Et

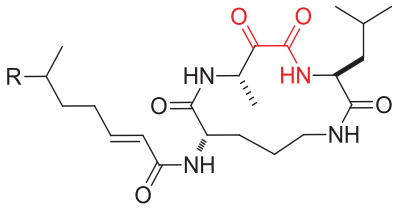


Schéma IV.4 : Structures de l'eurystatine A et B

Les cyclothéonamides (Cts) sont une famille de pentapeptides macrocycliques extraits en très faible quantité d'éponges japonaises. Ainsi, le groupe de Fusetani a décrit dans les années 90 l'extraction, l'isolement et l'identification structurale de sept premiers membres de cette famille présents dans l'éponge *Theonella swinhoei*, appelés CtA, CtB, CtC, CtD, CtE et $CtE_{1\text{-}3}$.[243] En 2002, Murakani et coll. ont extrait deux nouveaux membres de cette famille des Cts, les CtE4 et CtE5, à partir d'une autre éponge *Theonella* d'espèce *Ircinia*, portant le nombre total des Cts à neuf.[244] Les Cts possèdent une activité biologique importante, puisqu'ils sont de puissants inhibiteurs de sérine protéases comme la trombine ou la trypsine (Schéma IV.5).

CtA : R^1 = Bn, R^2 = CHO, R^3 = H
CtB : R^1 = Bn, R^2 = COMe, R^3 = H
CtC : R^1 = Bn, R^2 = CHO, R^3 = H, **V-ΔTyr**
CtD : R^1 = *i*Pr, R^2 = CHO, R^3 = H
CtE : R^1 = *i*Bu, R^2 = AlaCOBn, R^3 = H
CtE_2 : R^1 = *i*Bu, R^2 = AlaCOPh, R^3 = H
CtE_3 : R^1 = *i*Bu, R^2 = AlaCO*i*Pr, R^3 = H
CtE_4 : R^1 = *i*Bu, R^2 = AlaCO*i*Bu, R^3 = H
CtE_5 : R^1 = *i*Bu, R^2 = AlaCO*i*Bu, R^3 = OH

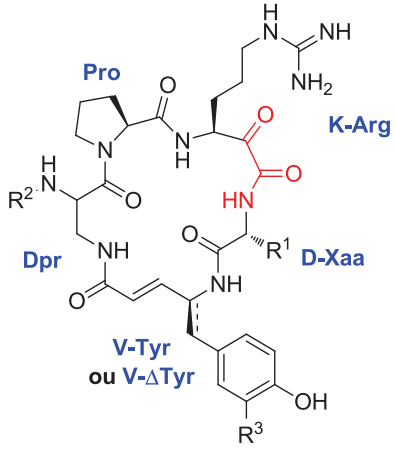


Schéma IV.5 : Structures de cyclothéonamides CtA-CtE_5

[242] (a) Toda, S.; Kotake, C.; Tsuno, T.; Narita, Y.; Yamasaki, T.; Konishi, M. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1580-1586. (b) Schmidt, U.; Weinbrenner, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1003-1004. (c) Wasserman, H. H.; Peterson, A. K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8972-8973.
[243] (a) Fusetani, N.; Matsunaga, S.; Matsumoto, H.; Takebayashi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7053-7054. (b) Nakao, Y.; Matsunaga, S.; Fusetani, N. *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *3*, 1115-1122. (c) Nakao, Y.; Oku, N.; Matsunaga, S.; Fusetani, N. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 667-670.
[244] Murakami, Y.; Takei, M.; Shindo, K.; Kitazume, C.; Tanaka, J.; Higa, T.; Fukamachi, H. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 259-261.

L'aplidine (ou déhydrodidemnin B) est un depsipeptide macrocyclique d'origine marine extrait d'invertébré marin de Méditerranée *Aplidium albicans*. Cet agent antitumoral est actuellement en essais cliniques phase II et III testé comme médicament anticancéreux (Schéma IV.6).[245]

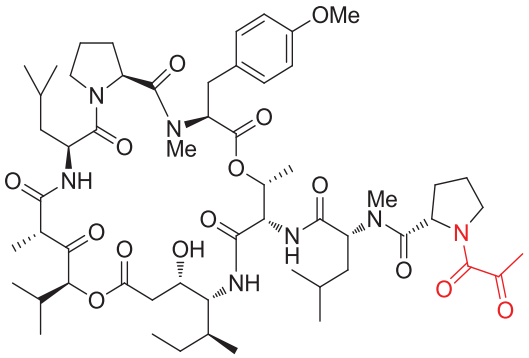


Schéma IV.6 : Structure de l'aplidine (Déhydrodidemnin B)

La majorité des molécules d'intérêts biologiques possédant un motif α-cétoamide est d'origine synthétique. A ce jour, de très nombreux composés hémisynthétiques ou synthétiques à motif α-cétoamide ont été décrits et/ou testés pour diverses activités inhibitrices de : aminopeptidases,[246] caspase-3 et 7,[247] hydrolase époxide,[248] antagoniste de récepteur d'orexine,[249] la trombine,[250] protéase du VIH,[251] cathepsine K[252] et de la phospholipase A2 (PLA_2)[253] (Schéma IV.7).

[245] (a) Rinehart, K. L.; Lithgow-Bertelloni, A. M. Dehydrodidemnin B. PCT Int. Appl. WO 9104985, 1991. (b) Ebada, S. S.; Proksch, P. In Springer Handbook of Marine Biotechnology; Kim, S.-K., Ed.; Springer, 2015; pp 759-788.
[246] Ocain, T. D.; Rich, D. H. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 451-456.
[247] Lee, D.; Long, S. A.; Murray, J. H.; Adams, J. L.; Nuttall, M. E.; Nadeau, D. P.; Kikly, K.; Winkler, J. D.; Sung, C.-M.; Ryan, M. D.; Levy, M. A.; Keller, P. M.; DeWolf, W. E., Jr. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2015-2026.
[248] Patel, D. V.; Gless, R. D., Jr.; Webb Hsu, H. K.; Anandan, S. K.; Aavula, B. R. Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitors. PCT Int. Appl. WO 2008073623, 2008.
[249] Knust, H.; Nettekoven, M.; Pinard, E.; Roche, O.; Rogers-Evans, M. Monoamide Derivatives as Orexin Receptor Antagonists. PCT Int. Appl. WO 2009016087, 2009.
[250] Adang, A. E. P.; de Man, A. P. A.; Vogel, G. M. T.; Grootenhuis, P. D. J.; Smit, M. J.; Peters, Co A. M.; Visser, A.; Rewinkel, J. B. M.; van Dinther, T.; Lucas, H.; Kelder, J.; van Aelst, S.; Meuleman, D. G.; van Boeckel, C. A. A. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4419-4432.
[251] (a) Slee, D. H.; Laslo, K. L.; Elder, J. H.; Ollmann, I. R.; Gustchina, A.; Kervinen, J.; Zdanov, A.; Wlodawer, A.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11867-11878. (b) Sheha, M. M.; Mahfouz, N. M.; Hassan, H. Y.; Youssef, A. F.; Mimoto, T.; Kiso, Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 887-894.
[252] (a) Catalano, J. G.; Deaton, D. N.; Long, S. T.; McFadyen, R. B.; Miller, L. R.; Payne, J. A.; Wells-Knecht, K. J.; Wright, L. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 719-722. (b) Barrett, D. G.; Boncek, V. M.; Catalano, J. G.; Deaton, D. N.; Hassell, A. M.; Jurgensen, C. H.; Long, S. T.; McFadyen, R. B.; Miller, A. B.; Miller, L. R.; Payne J. A.; Ray J. A.; Samano, V.; Shewchuk, L. M.; Tavares, F. X.; Wells-Knecht, K. J.; Willard, Jr., D. H.; Wright, L. L.; Zhou, H. Q. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3540-3546.
[253] (a) Kokotos, G.; Kotsovolou, S.; Six, D. A.; Constantinou-Kokotou, V.; Beltzner, C. C.; Dennis, E. A. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2891-2893. (b) Constantinou-Kokotou, V.; Peristeraki, A.; Kokotos, C. G.; Six, D. A.; Dennis, E. A. *J. Pept. Sci.* **2005**, *11*, 431-435. (c) Moutevelis-Minakakis, P.; Neokosmidi, A.; Filippakou, M.; Stephens, D.; Dennis, E. A.; Kokotos, G. *J. Pept. Sci.* **2007**, *13*, 634-641. (d) Mouchlis, V. D.; Magrioti, V.; Barbayianni, E.; Cermak, N.; Oslund, R. C.; Mavromoustakos, T. M.; Gelb, M. H.; Kokotos, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 735-743.

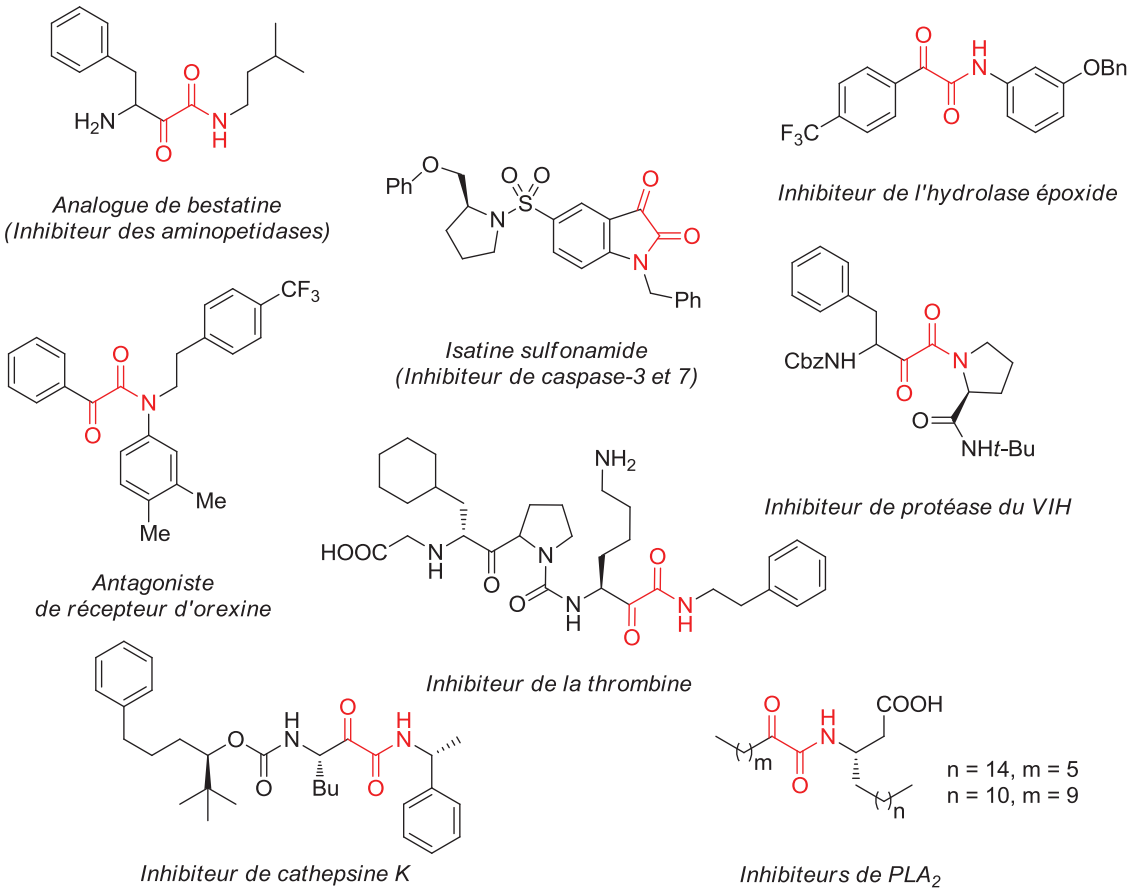


Schéma IV.7 : Structures de dérivés α-cétoamides à activité biologique

A l'heure actuelle, plusieurs dérivés α-cétoamides sont déjà au stade d'étude clinique voir certains sont déjà commercialisés en tant que médicament. Ces dérivés tels que le Bocéprévir[254] et le Télaprevir[255] sont ainsi prescrits dans le traitement de l'hépatite C. Ces composés sont de puissants inhibiteurs de la sérine protéase NS3/4a du virus de l'hépatite C VHC (Schéma IV.8).

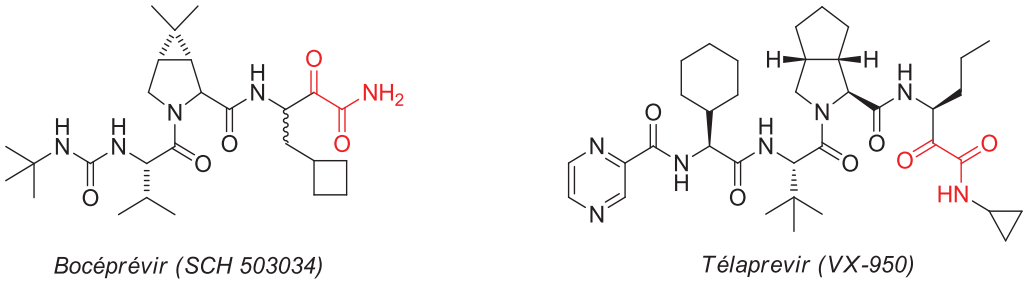


Schéma IV.8 : Exemples de dérivés α-cétoamides utilisés comme médicaments

[254] Malcolm, B. A.; Liu, R.; Lahser, F.; Agrawal, S.; Belanger, B.; Butkiewicz, N.; Chase, R.; Gheyas, F.; Hart, A.; Hesk, D.; Ingravallo, P.; Jiang, C.; Kong, R.; Lu, J.; Pichardo, J.; Prongay, A.; Skelton, A.; Tong, X.; Venkatraman, S.; Xia, E.; Girijavallabhan, V.; Njoroge, F. G. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, *50*, 1013-1020.
[255] Perni, R. B.; Almquist, S. J.; Byrn, R. A.; Chandorkar, G.; Chaturvedi, P. R.; Courtney, L. F.; Decker, C. J.; Dinehart, K.; Gates, C. A.; Harbeson, S. L.; Heiser, A.; Kalkeri, G.; Kolaczkowski, E.; Lin, K.; Luong, Y. P.; Rao, B. G.; Taylor, W. P.; Thomson, J. A.; Tung, R. D.; Wei, Y.; Kwong, A. D.; Lin, C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, *50*, 899-909.

2. 3) Méthodes de synthèse

En raison de leur présence dans de très nombreux produits naturels ou synthétiques biologiquement actifs, différentes voies de synthèse ont été décrites dans la littérature au cours des dernières décennies : la présentation des différentes stratégies de synthèse employées a fait l'objet d'une revue en 2016.[256] Une petite sélection de méthodes a ici été détaillée.

2. 3) 1. A partir des isonitriles

Le premier exemple connu a été rapporté par Nef en 1892.[257] Il fait intervenir l'α-insertion d'un isonitrile sur un chlorure d'acide dans le benzène à reflux. L'hydrolyse de l'adduit de Nef ainsi formé dans une solution de chaud à 50°C conduit au pyruvamide correspondant (Schéma IV.9). L'étude de cette réaction a été reprise par Ugi en 1961.[63]

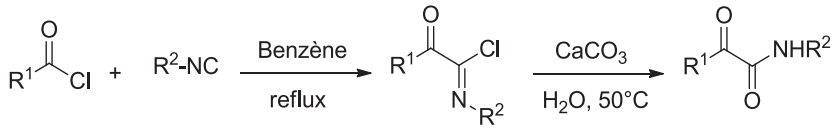


Schéma IV.9 : Obtention d'α-cétoamides via l'hydrolyse d'adduit de Nef

Plus tard, El Kaïm[258] a décrit une nouvelle synthèse de trifluoropyruvamides. Cette synthèse consiste en une condensation d'un isonitrile sur l'anhydride trifluoroacétique dans le dichlorométhane à -60°C. L'adduit intermédiaire **A** subit une hydrolyse subséquente pour aboutir à la forme hydratée de la trifluorométhylcétone **B** avec de bons rendements (Schéma IV.10).

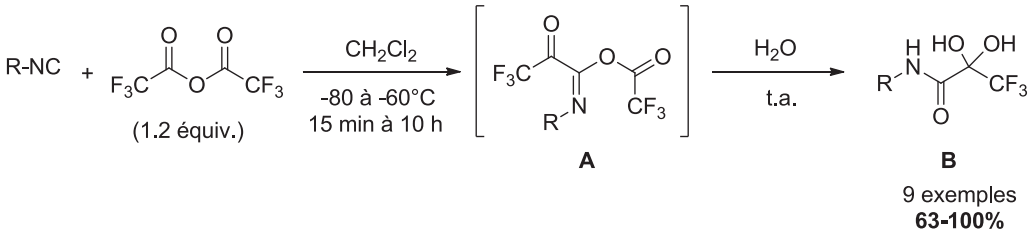


Schéma IV.10 : Synthèse de trifluoropyruvamides élaborée par El Kaïm

En 2003, Chen et Deshpande ont développé la stratégie de synthèse proposée par Ugi. Dans ces conditions, la séquence de synthèse ainsi décrite précédemment est achevée sous irradiations par

[256] Pour une revue récente, voir : De Risi, C.; Pollini, G. P.; Zanirato, V. *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 3241-3305.
[257] Nef, J. U. *Justus Liebig Ann. Chem.* **1892**, *270*, 267-335.
[258] (a) El Kaïm, L.; Pinot-Périgord, E. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3799-3806. (b) El Kaim, L.; Gaultier, L.; Grimaud, L.; Vieu, E. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8047-8048.

des micro-ondes permettant un accès très rapide aux produits désirés et une amélioration en rendements (Schéma IV.11).[259]

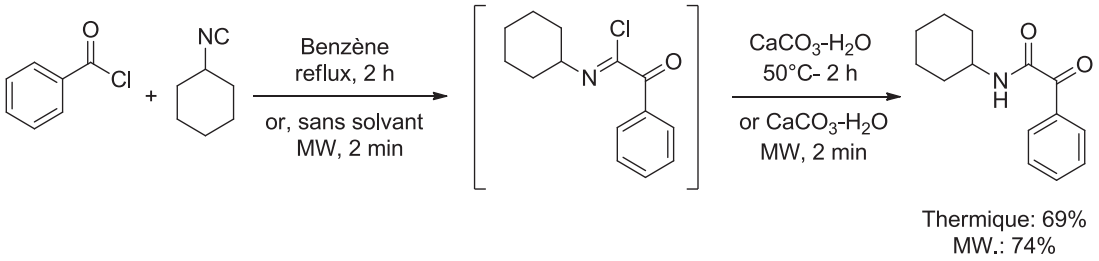


Schéma IV.11 : Synthèse d'α-cétoamides développée par Chen et Deshpande

En 2011, Pirali et son équipe ont décrit la synthèse d'α-cétoamides grâce à une réaction de condensation d'α-isocyanoacétamides sur les chlorures d'acide dans le dichlorométhane en présence de triéthylamine à température ambiante. Les 2-acyl-5-aminooxazoles résultants sont engagés dans une étape d'hydrolyse acide dans le THF pendant une heure pour conduire aux α-cétoamides souhaitées avec de bons rendements (Schéma IV.12).[260]

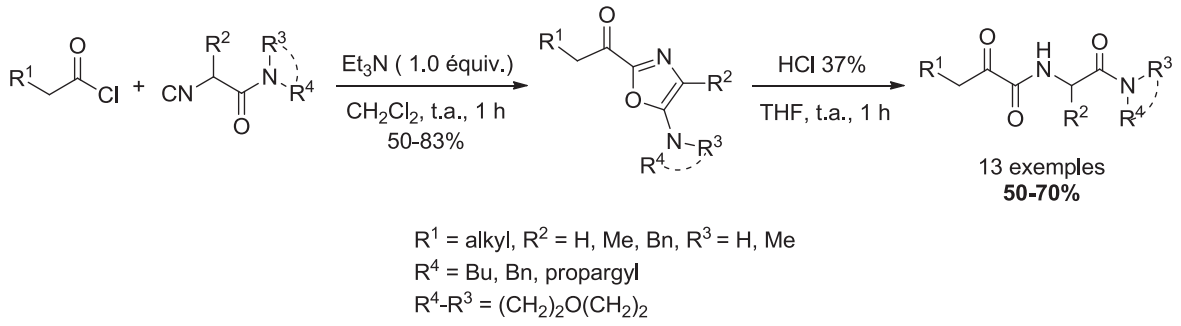


Schéma IV.12 : Obtention d'α-cétoamides par ouverture de 2-acyl-5-aminooxazoles

Récemment, ce même groupe a décrit l'extension de cette réaction aux (z)-arylchloroloximes. La réaction procède via la formation *in-situ* d'un intermédiaire oxyde de nitrile qui réagit avec un α-isocyanoacétamide pour conduire au 1,3-oxazol-2-oxime correspondant. Une large gamme d'aryl-α-cétoamide amides a pu être obtenue avec succès après hydrolyse acide et déoximation des intermédiaires 1,3-oxazol-2-oximes obtenus (Schéma IV.13).[261]

[259] Chen, J. J.; Deshpande, S. V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8873-8876.
[260] Mossetti, R.; Pirali, T.; Tron, G. C.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 820-823.
[261] Giustiniano, M.; Mercalli, V.; Cassese, H.; Di Maro, S.; Galli, U.; Novellino, E.; Tron, G. C. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6006-6014.

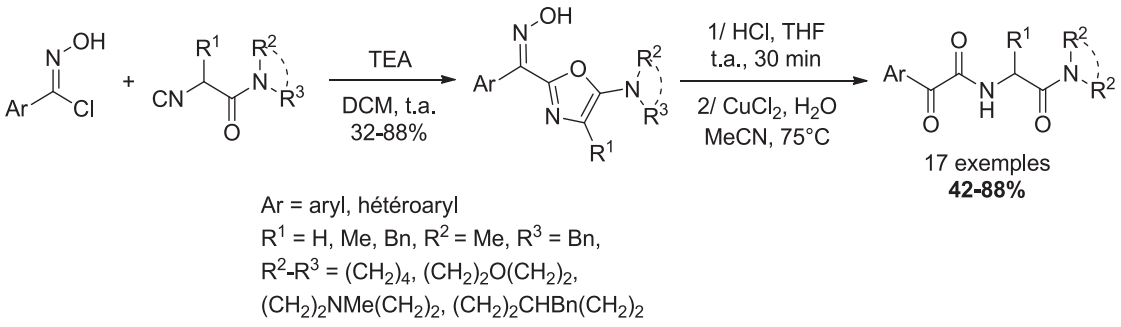


Schéma IV.13 : Synthèse d'α-cétoamides utilisant un précurseur oxime

2. 3) 2. Synthèses multicomposants

En 2014, le groupe d'Andreana a décrit la réaction de Ugi entre le 4-nitroindolylacétaldéhyde, la méthylamine, le méthyl isonitrile et l'acide 3-hydroxyphénylpyruvique pour développer la synthèse d'un dérivé d'oxamide, précurseur essentiel de la (±)-Thaxtomin A (Schéma IV.14).[262]

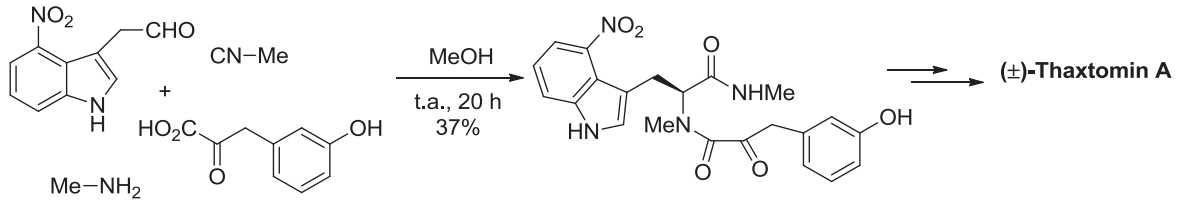


Schéma IV.14 : Obtention d'α-cétoamide via la réaction de Ugi-4CR

En 2010, le groupe de Zhu a décrit une synthèse élégante d'α-cétoamides basée sur une réaction à quatre composants de Ugi mettant en jeu un aldéhyde, *N*-méthylhydroxyamine, un isonitrile et l'acide acétique, en présence de zéolite jouant un rôle tout à fait original. Néanmoins, la réaction reste limitée aux aldéhydes aliphatiques (Schéma IV.15).[263]

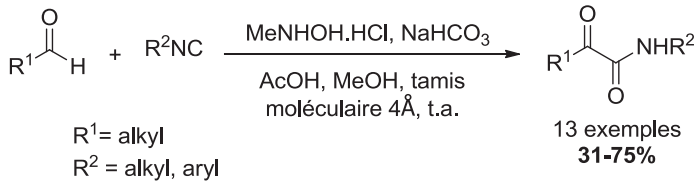


Schéma IV.15 : Synthèse multicomposant d'α-cétoamides développée par l'équipe de Zhu

[262] Bourgault, J. P.; Maddirala, A. R.; Andreana, P. R. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8125-8127.
[263] Grassot, J.-M.; Masson, G.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 947-950.

Quelques années plus tard, ce même groupe a décrit une extension de la méthode décrite précédemment aux aldéhydes aromatiques en utilisant des promoteurs de type acides de Lewis. Il a ainsi criblé toute une gamme d'acides de Lewis. Il s'est avéré que le chlorure de zinc $ZnCl_2$ est l'acide de Lewis le mieux adapté pour ce type de transformation (Schéma IV.16).[264]

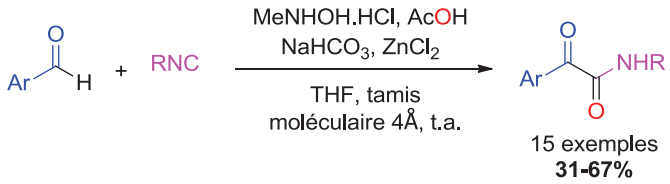


Schéma IV.16 : Synthèse multicomposant d'α-cétoamides promue par le $ZnCl_2$

2. 3) 3. Oxydation des ynamines

En 1982, Müller et Godoy ont décrit l'oxydation des ynamines par l'iodosylbenzène PhIO en présence de tris(triphénylphosphine)ruthénium(II) comme catalyseur. Cette méthode, par la diversité des substrats disponibles, et donc des produits accessibles, constitue une méthode de choix pour la synthèse des α-cétoamides (Schéma IV.17).[265]

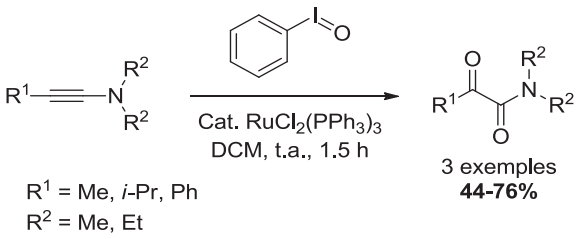


Schéma IV.17 : Obtention d'α-cétoamides par oxydation des ynamines

2. 3) 4. Oxydation des aryles acétamides

En 1995, le groupe de Hon a décrit la synthèse d'α-cétoamides, dérivés de l'acide 2-oxononanoïque, via l'ozonolyse des amides acryliques α-substitués, obtenus par une réaction de

[264] Bouma, M.; Masson, G.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2748-2751.
[265] (a) Müller, P.; Godoy, J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3661-3664. (b) Al-Rashid, Z. F.; Johnson, W. L.; Hsung, R. P.; Wei, Y.; Yao, P. Y.; Liu, R.; Zhao, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8780-8784.

couplage entre l'acide 2-méthylènenonanoïque avec l'hydroxyde d'ammonium, une pyrrolidine et l'ester méthylique de valine (Schéma IV.18).[266]

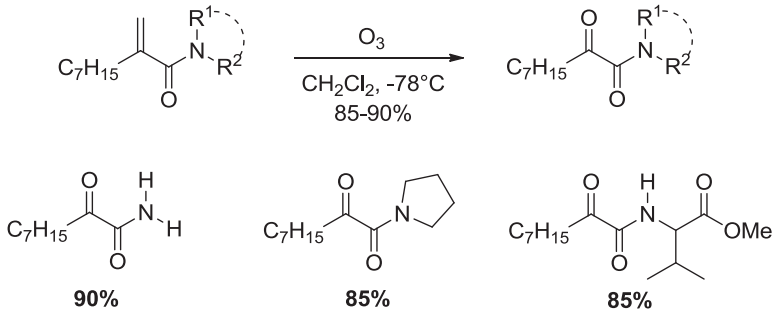


Schéma IV.18 : Obtention d'α-cétoamides via ozonolyse d'amides acryloyl α-substitués

En 2007, Xu et son groupe ont décrit l'oxydation aérobie d'arylacétamides promue par du carbonate de césium. La réaction est réalisée à 120°C dans le diméthylformamide à l'air libre en présence d'une quantité catalytique de bromure de tétra *n*-butylammonium. Cette stratégie de synthèse permet de conduire, en une seule étape, et à partir de substrats commerciaux, aux α-cétoamides *N*-substituées avec de bons rendements allant jusqu'à 93% (Schéma IV.19).[267]

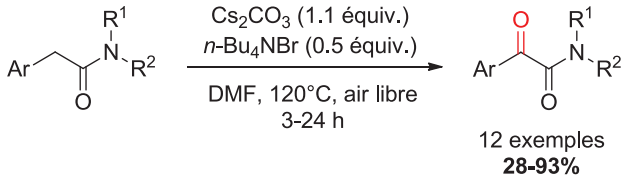


Schéma IV.19 : Synthèse d'α-cétoamides via oxydation aérobie d'arylacétamides

Dans le cadre de la recherche d'inhibiteurs de protéases à cystéine, le groupe de Nakamura a décrit en 2000 la synthèse rapide d'une bibliothèque de cent α-hydroxyamides par le biais de la chimie combinatoire et de la synthèse parallèle en phase liquide. Cette chimiothèque est constituée à partir de l'acide lactique avec cinq aldéhydes, cinq amines et quatre isonitriles. Les produits résultants du couplage à quatre composants de Ugi sont oxydés par le dichromate de pyridinium PDC dans le même contenant pour conduire aux dérivés d'acide amino *N*-pyruvoyl avec des rendements allant de 53 à 61% (Schéma IV.20).[268]

[266] (a) Hon, Y. S.; Liu, Y. W.; Hsieh, C. H. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 4837-4860. (b) Hon, Y. S.; Lin, W. C. *Tetrahedron*, **1995**, *36*, 7693-7696.
[267] Song, B.; Wang, S.; Sun, C.; Deng, H.; Xu, B. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8982-8986.
[268] Nakamura, M.; Inoue, J.; Yamada, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2807-2910.

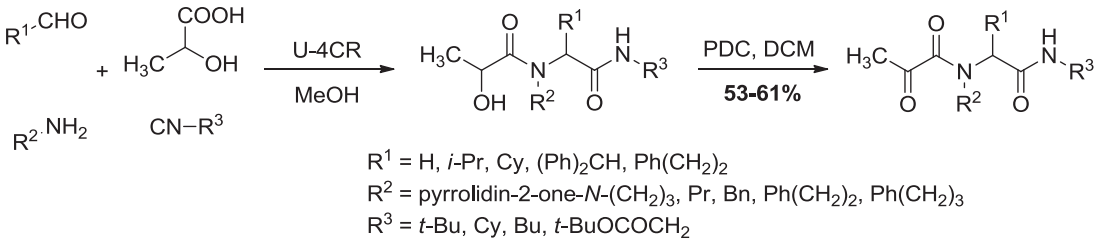


Schéma IV.20 : Synthèse d'α-cétoamides via Ugi-4CR/oxydation

Au laboratoire, il a été montré que les adduits de Ugi-Smiles peuvent également subir un clivage oxydatif catalysé par l'acétate de palladium en présence de carbonate de potassium à 110°C dans le diméthylformamide à l'air libre. Dans ces conditions, les α-cétoamides attendues ont pu être formées avec des rendements compris entre 42 et 69% (Schéma IV.21).[269]

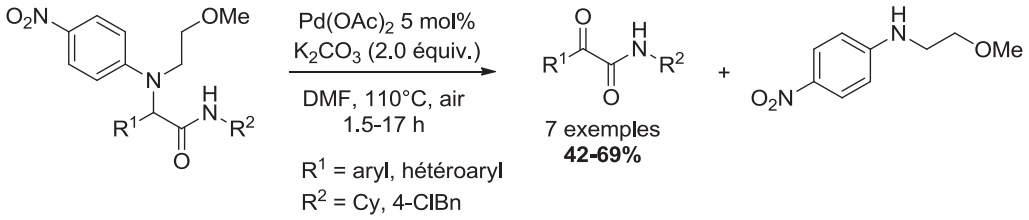


Schéma IV.21 : Obtention d'α-cétoamides par clivage oxydatif d'adduits de Ugi-Smiles

2. 3) 5. A partir de la réaction de Stetter

En 2008, Rovis et sont équipe ont reporté l'utilisation de carbènes N-hétérocycliques chiraux NHC comme catalyseurs de la réaction de Stetter asymétrique entre un morpholino-glyoxamide et des alkylidène-malonates. Les α-cétoamides énantiomériquement enrichies sont ainsi obtenues avec de bons rendements et excès énantiomériques (Schéma IV.22).[270]

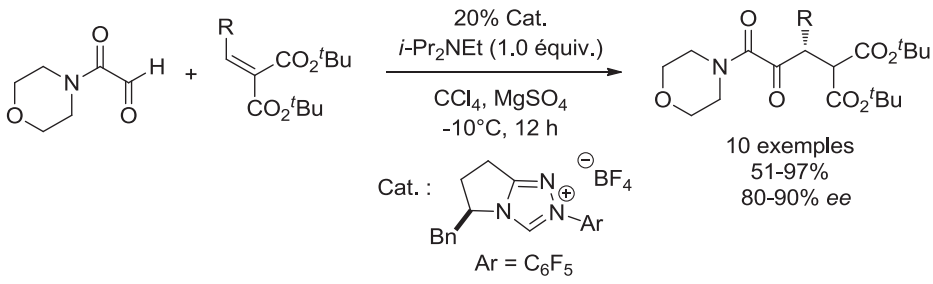


Schéma IV.22 : Réaction de Stetter asymétrique développée par l'équipe de Rovis

[269] El Kaïm, L.; Gamez-Montãno, R.; Grimaud, L.; Ibarra-Rivera, T. *Chem. Commun.* **2008**, 1350-1352.
[270] Liu, Q.; Perreault, S.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14066-14067.

2. 3) 6. Méthode d'α-cétocyanophosphoranes

Dans les années 1990, l'équipe de Wasserman s'est intéressée à l'obtention des fonctions α-dicarbonylée[271] et même α-tricarbonylée[272] dans les peptides. Leur stratégie de synthèse consiste donc en la formation *in-situ* d'un intermédiaire α-cétoacyl cyanure électrophile par une réaction d'ozonolyse d'un α-cétocyanophosphorane. L'ajout des nucléophiles de type alcool ou amine au milieu réactionnel permet d'aboutir respectivement à un α-cétoester ou un α-cétoamide (Schéma IV.23).

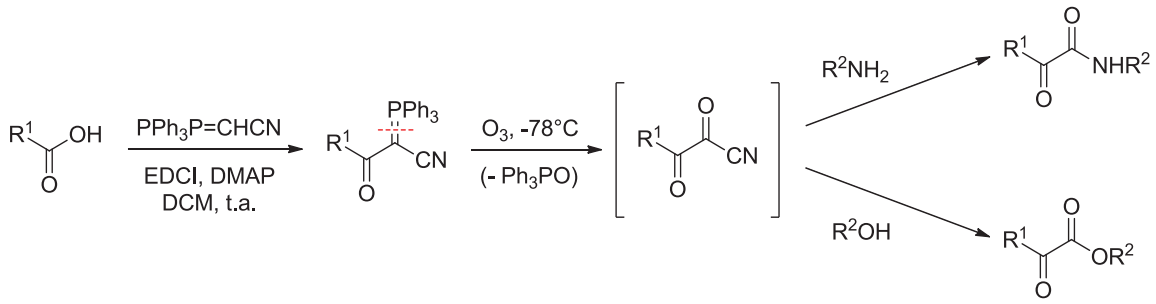


Schéma IV.23 : Méthode d'α-cétocyanophosphoranes proposée par l'équipe de Wasserman

Cette stratégie de synthèse a été utilisée comme étape-clé dans la synthèse de la Poststatin, un pentapeptide naturel, développée par le groupe de Wasserman (Schéma IV.24).[273]

[271] (a) Wasserman, H. H.; Ho, W-B. *J. Org. Chem*. **1994**, *59*, 4364-4366. (b) Wasserman, H. H.; Petersen, A. K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62,* 8972-8973.
[272] (a) Wasserman, H. H.; Ennis, D. S.; Blum, C. A.; V. M. Rotello, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6003-6006. (b) Wasserman, H. H.; Ennis, D. S.; Power, P. L.; Ross, M. J.; Gomes, B. *J. Org. Chem*. **1993**, *58*, 4785-4787. (c) Wasserman, H. H.; Lee, K.; Xia, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2511-2514.
[273] (a) Wasserman, H. H.; Petersen, A. K.; Xia, M. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 6771-6784. (b) Wasserman, H. H.; Petersen, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 953-956.

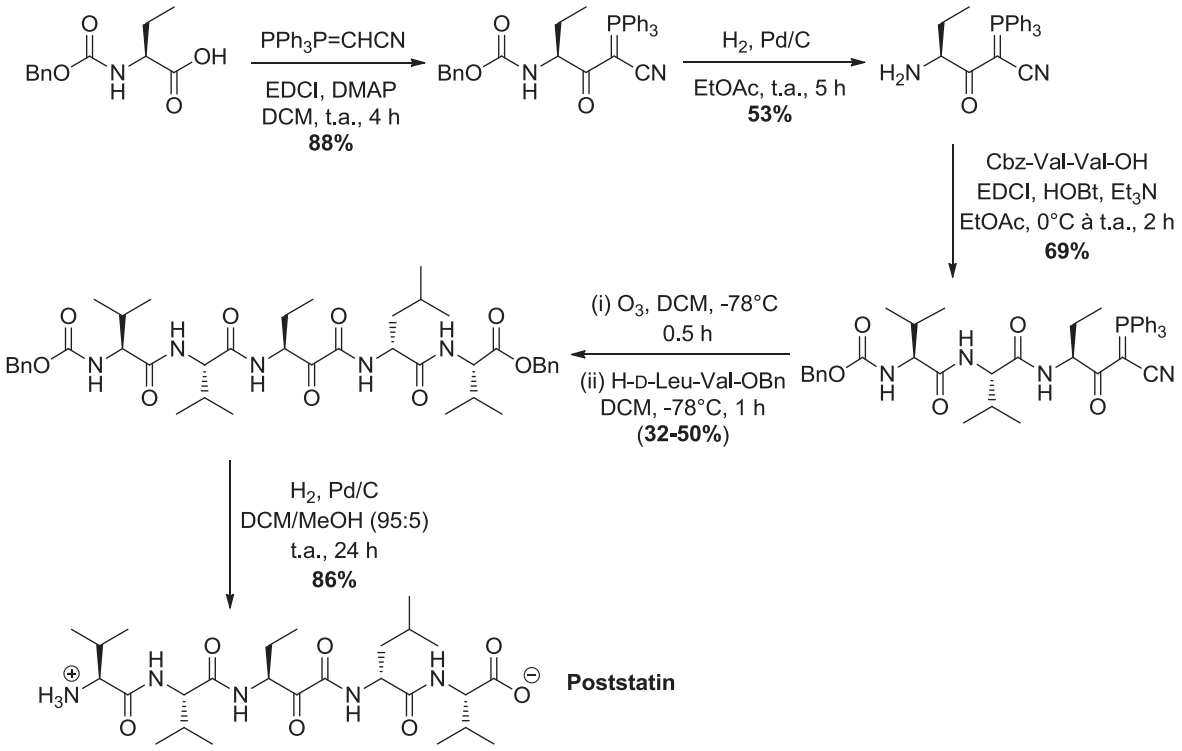


Schéma IV.24 : Synthèse de Poststatin développée par l'équipe de Wasserman

2. 3) 7. A partir des chlorures d'acide

En 2004, le groupe de Tanaka a montré que les α-cétoamides pouvaient être obtenu par une réaction entre des chlorures d'acide et un carbamoylstannane. Cette réaction permet la synthèse en une étape d'α-cétoamides avec de bons rendements compris entre 70 et 87% (Schéma IV.25).[274]

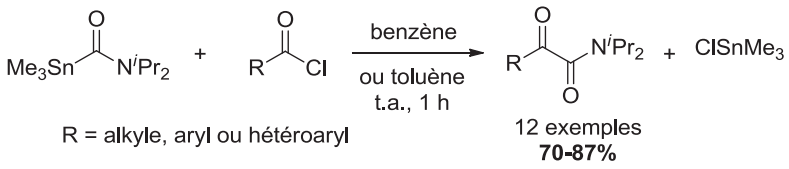


Schéma IV.25 : Synthèse d'α-cétoamides proposée par l'équipe de Tanaka

Afin de s'affranchir des problèmes liés à la toxicité des sels d'étain qui sont particulièrement toxiques, de nouvelles statégies de synthèse performantes ont été développées. Ainsi, le groupe de

[274] Hua, R.; Takeda, H.; Abe, Y.; Tanaka, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 974-976.

Cunico a montré qu'il était possible de synthétiser des α-cétoamides par une approche similaire faisant intervenir un carbamoylsilane comme partenaire de couplage (Schéma IV.26).[275]

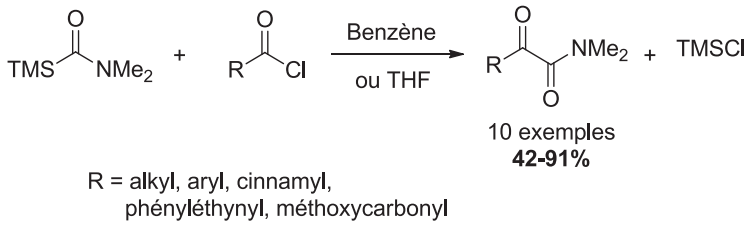


Schéma IV.26 : Synthèse d'α-cétoamides développée par l'équipe de Cunico

En 2009, le groupe de Rodriguez a décrit la synthèse d'une série d'α-cétoamides *trans*-β,γ-insaturées à partir de la réaction de leurs α-cétoacides correspondants avec une variété d'amines primaires et secondaires commercialisées en présence de BOPCl (Schéma IV.27).[276]

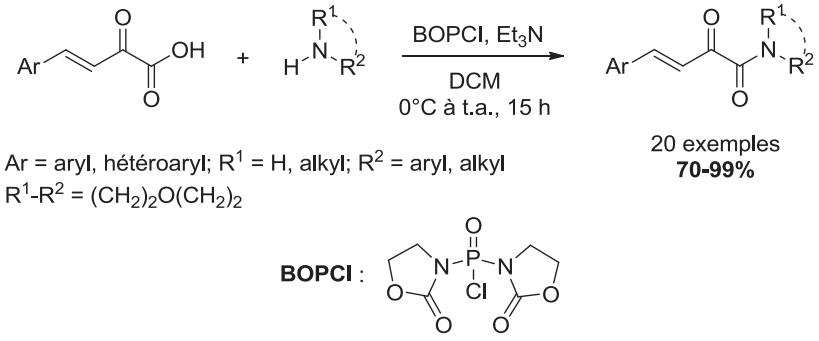
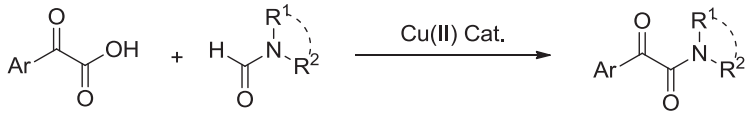


Schéma IV.27 : Synthèse d'α-cétoamides *trans*-β,γ-insaturées développée par l'équipe de Rodriguez

En 2013, les équipes de Duan[277] et de Wang[278] ont décrit quasi simultanément la préparation d'α-cétoamides par une réaction de couplage des acides arylglyoxyliques avec des formamides en présence de DTBP comme oxydant et des sels de cuivre(II) comme catalyseurs. L'acétate de cuivre $Cu(OAc)_2$, sélectionné par l'équipe de Duan, s'est avéré le catalyseur de choix pour cette réaction. En revanche, ce même catalyseur a été déjà évalué par Wang et son équipe qui ont préféré le $CuBr_2$ comme catalyseur (Schéma IV.28).

[275] Chen, J.; Cunico, R. F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5509-5511.
[276] Allais, C.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. *Synthesis* **2009**, *15*, 2523-2530.
[277] Wang, H.; Guo, L.-N.; Duan, X.-H. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4573-4576.
[278] Li, D.; Wang, M.; Liu, J.; Zhao, Q.; Wang, L. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3640-3642.



Duan:
$Cu(OAc)_2$ 5 mol%
DTBP (2.0 équiv.)
110°C, 3 h

(21 exemples, **35-92%**)

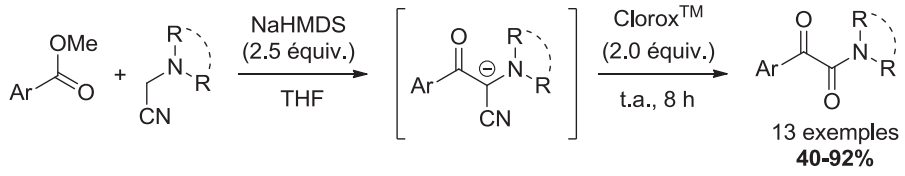
Wang:
$CuBr_2$ 10 mol%
DTBP (2.0 équiv.)
PivOH (2.0 équiv.)
Toluène, air
110°C, 3 h

(21 exemples, **31-87%**)

Ar = aryl, hétéroaryl; R^1 = H, alkyl; R^2 = alkyl
R^1-R^2 = $(CH_2)_5$, $(CH_2)_2O(CH_2)_2$

Schéma IV.28 : Synthèse d'α-cétoamides développée par les équipes de Duan et de Wang

En 1983, Takahashi[279] et sont groupe ont décrit la synthèse d'α-cétoamides à partir de la réaction des cyanométhylamines avec des esters de l'acide benzoïque en présence d'hydrure de potassium suivie d'une oxydation au $Cu(OAc)_2$. Vingt ans plus tard, cette réaction a été revisitée par Wang et son équipe. Le protocole réactionnel consiste en l'addition de NaHMDS sur une solution de cyanométhylamines et d'esters méthyliques d'acides carboxyliques (hétéro)aromatiques dans le THF générant *in situ* un intermédiaire cyanométhylamine acylé sous forme d'un sel de sodium qui est directement oxydé *in situ* par l'ajout d'une solution de NaOCl 5.25% (Clorox) à température ambiante. Cette synthèse one-pot permet un accès simple et rapide aux α-cétoamides avec de bons rendements (Schéma IV.29).[280]



Ar = 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl,
N-Me-2-pyrrolyl, 4-*t*-BuC_6H_5
R = Et, Pr, -$(CH_2)_6$-

Schéma IV.29 : Synthèse monotope d'α-cétoamides développée par l'équipe de Wang

[279] Takahashi, K.; Shibasaki, K.; Ogura, K.; Iida, H. *Chem. Lett.* **1983**, *11*, 859-862.
[280] Yang, Z.; Zhang, Z.; Meanwell, N. A.; Kadow, J. F.; Wang, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1103-1105.

3. Nouvelle synthèse d'α-cétoamides

3. 1) Optimisation des conditions

Dans un premier temps, nous avons entrepris d'effectuer la réaction à partir du produit de Passerini **IV.41**, obtenu en couplant le cinnamaldéhyde, l'acide acétique et le cyclohexylisonitrile. Celui-ci a été traité par un équivalent de carbonate de césium dans l'éthanol à reflux pendant 4 heures. Les résultats obtenus dans ces conditions réactionnelles n'ont pas été satisfaisants puisque seules des traces de l'alcool **IV.53** dans un mélange complexe de nombreux produits non identifiés étaient observées (Schéma IV.30).

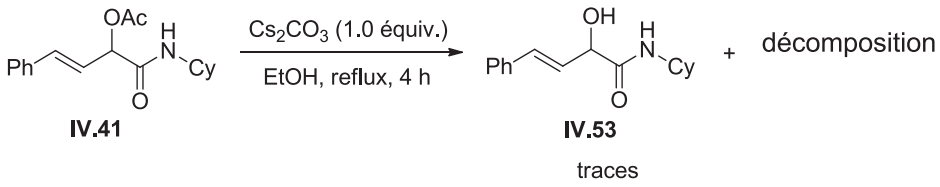


Schéma IV.30 : Tentative de formation de produit dans l'éthanol

La modification des conditions opératoires comme par exemple la diminution de la température de chauffage ainsi que la modification de la base utilisée n'ont malheureusement pas permis d'accéder à notre produit désiré.

Il est probable que d'autres réactions secondaires soient entrées en compétition avec l'isomérisation de l'alcool **IV.53** en α-cétoamide **IV.54** dans le milieu entraînant la présence de plusieurs sous-produits dans le brut réactionnel. A la suite des résultats décevants obtenus dans ces conditions, nous avons choisi de reproduire l'expérience dans le trifluoroéthanol.

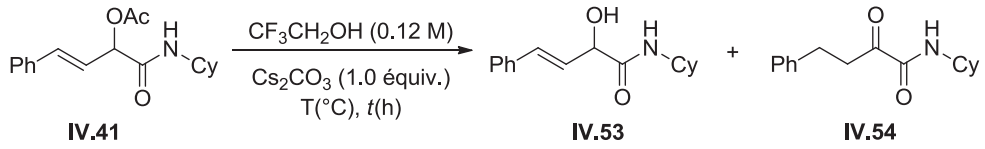
En traitant le produit de Passerini **IV.41** par du carbonate de césium (1.0 équivalent) dans le trifluoroéthanol pendant 24 heures à température ambiante, nous avons exclusivement isolé l'alcool **IV.53** avec un rendement de 83% (Tableau IV.1, entrée 1).

En chauffant sous irradiation micro-ondes pendant 15 minutes à 100°C, nous avons bien obtenu un mélange de l'α-cétoamide **IV.54** (55% de rendement) et de l'alcool **IV.53** avec 16% de rendement (Tableau IV.1, entrée 2). Ce résultat très encourageant nous a poussés à effectuer la réaction à une température plus élevée.

Pour compléter notre étude et afin d'obtenir exclusivement l'α-cétoamide **IV.54**, nous avons effectué cette réaction à 120°C par activation aux micro-ondes pendant 15 minutes. Ceci nous a permis d'isoler seulement le produit souhaité **IV.54** avec un rendement de 59% (Tableau IV.1, entrée

3). Finalement, nous avons toutefois tenté d'améliorer ce rendement en chauffant à 140°C par activation aux micro-ondes pendant 15 minutes. Dans ces conditions, nous avons été en mesure d'augmenter ce rendement à 93% (Tableau IV.1, entrée 4). Les différents essais sont récapitulés dans le tableau IV.1 ci-dessous.

Tableau IV.1 : Tableau d'optimisation de la température



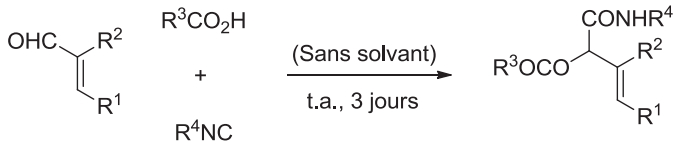
Entrée	*T* [°C]	Temps	IV.53 (%)	IV.54 (%)
1	t.a.	24 h	83	-
2	MW 100°C	15 min	16	55
3	MW 120°C	15 min	-	59
4	**MW 140°C**	**15 min**	**-**	**93**

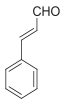
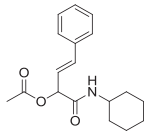
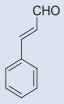
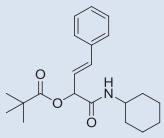
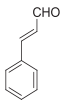
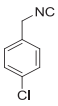
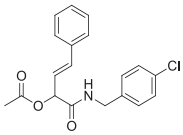
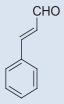
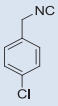
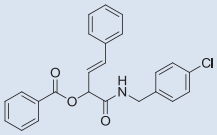
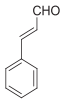
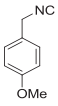
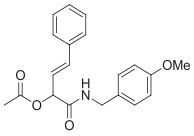
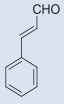
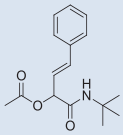
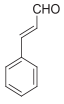
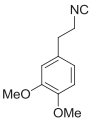
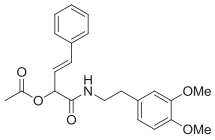
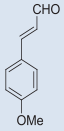
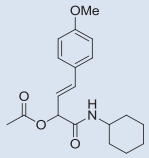
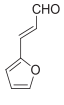
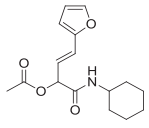
Les conditions retenues pour cette étude d'optimisation sont donc un ajout du carbonate de césium (1.0 équivalent) sur une solution d'adduit de Passerini dans le trifluoroéthanol suivi de 15 minutes d'agitation et de chauffage à 140°C sous une irradiation aux micro-ondes. Après extraction, les solvants sont évaporés puis le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire aux produits désirés.

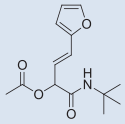
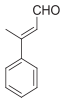
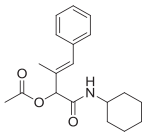
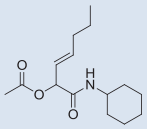
3. 2) Etendue et limites de la réaction

Après avoir déterminé les conditions réactionnelles optimales pour la formation des α-cétoamides, nous nous sommes intéressés à la portée de cette transformation en portant notre attention sur l'influence de l'acide et l'aldéhyde de départ sur le rendement de la réaction étudiée. Plusieurs produits de Passerini ont alors été synthétisés en variant l'aldéhyde, l'acide carboxylique et l'isonitrile. Ces composés sont obtenus avec des bons rendements oscillant entre 57 et 84%. Les résultats sont rassemblés dans le tableau IV.2.

Tableau IV.2 : Résultats du couplage de Passerini avec des dérivés de (z)-cinnamaldéhyde

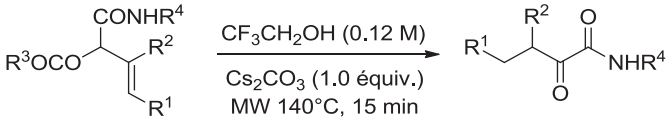


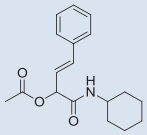
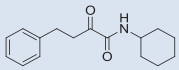
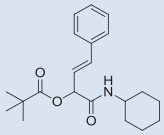
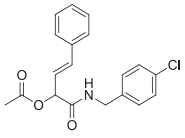
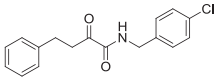
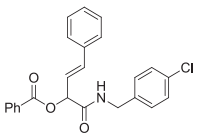
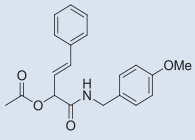
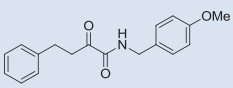
Entrée	Aldéhyde	R^3CO_2H	R^4NC	Adduits de Passerini		Rendement
1					**IV.41**	84%
2					**IV.42**	63%
3					**IV.43**	77%
4					**IV.44**	84%
5					**IV.45**	67%
6					**IV.46**	70%
7					**IV.47**	79%
8					**IV.48**	60%
9					**IV.49**	57%

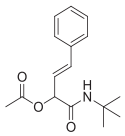
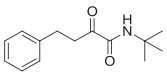
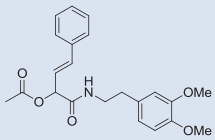
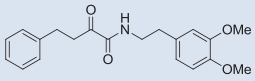
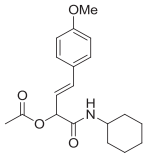
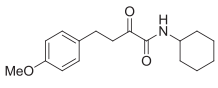
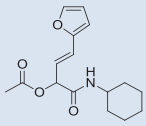
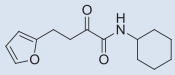
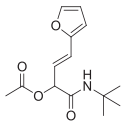
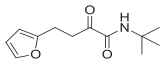
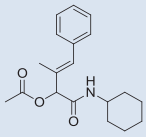
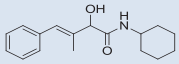
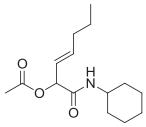
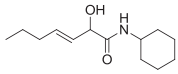
10					**IV.50**	66%
11					**IV.51**	62%
12					**IV.52**	60%

Ces produits sont finalement soumis aux conditions opératoires définies après optimisation. Les différents résultats obtenus sont récapitulés dans le tableau IV.3 ci-dessous.

Schéma IV.3 : Résultats de la réaction de saponification des adduits de Passerini



Entrée	Adduits de Passerini		Produits		Rendements
1		**IV.41**		**IV.54**	93%
2		**IV.42**			83%
3		**IV.43**		**IV.55**	53%
4		**IV.44**			28%
5		**IV.45**		**IV.56**	34%

6		**IV.46**		**IV.57**	81%
7		**IV.47**		**IV.58**	44%
8		**IV.48**		**IV.59**	73%
9		**IV.49**		**IV.60**	74%
10		**IV.50**		**IV.61**	70%
11		**IV.51**		**IV.62**	92%
12		**IV.52**		**IV.63**	68%

Tous les adduits de Passerini synthétisés réagissent bien et ont permis d'obtenir les α-cétoamides souhaitées avec des rendements compris entre 19 et 93% (Tableau IV.3, entrées 1 à 10). Seulement, les adduits de Passerini **IV.51** et **IV.52** conduisent aux α-hydroxyamides correspondantes (**IV.62** et **IV.63**) avec des rendements de 92 et 68% respectivement (Tableau IV.3, entrées 11 et 12).

Un adduit de Passerini provenant de l'acide acétique s'avère assez réactif comparé à son homologue issu de l'acide pivalique (Tableau IV.3, entrée 1 vis-à-vis entrée 2) ou encore par rapport à son homologue issu de l'acide benzoïque (Tableau IV.3, entrée 3 vis-à-vis entrée 4).

Les résultats sont aussi visiblement dépendants de la nature du substituent *N*-amide. En effet, les analogues *N*-cyclohexylamide (Tableau IV.3, entrées 1, 2, 8 et 9) donnent de bons rendements en α-cétoamides tandis que les analogues *N*-*tert*-butyl (Tableau IV.3, entrées 6 et 10) donnent des

rendements un peu plus faibles. En revanche, les analogues *N*-4-chlorobenzyl fournissent des rendements modérés (Tableau IV.3, entrées 3 et 4).

La séquence réactionnelle peut être également performée avec différents analogues du cinnamaldéhyde. Par exemple, l'adduit de Passerini **IV.48** provenant du *p*-méthoxycinnamaldéhyde réagit bien dans cette séquence réactionnelle et conduit à l'α-cétoamide **IV.59** avec un rendement de 73% (Tableau IV.3, entrée 8). De même, les adduits de Passerini **IV.49** et **IV.50** issus du couplage avec la 3-(2-furyl)acroléine sont tolérés aussi et conduisent aux α-cétoamides **IV.60** et **IV.61** avec des rendements comparables de 74% et 70% respectivement (Tableau IV.3, entrées 9 et 10).

3. 3) Mécanisme de la réaction

Pour expliquer la formation de ces produits, il est raisonnable de postuler qu'en présence d'une base et en chauffant l'adduit de Passerini **IV.41** peut subir une hydrolyse pour former l'alcool **IV.53**. Ce dernier s'isomérise en un intermédiaire de type énol. La tautomérisation de ce dernier en cétone conduit finalement à l'α-cétoamide **IV.54** (Schéma IV.31).

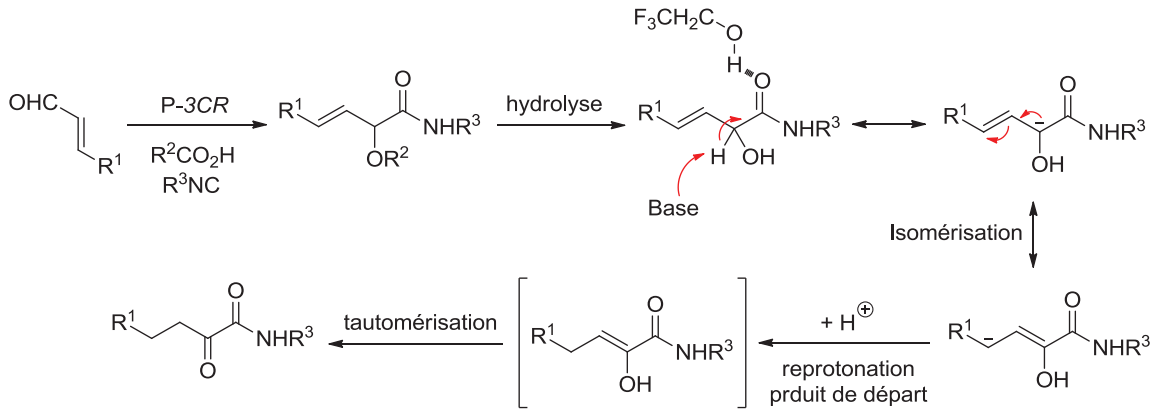


Schéma IV.31 : Proposition de mécanisme de la réaction de formation d'α-cétoamide

Cette hypothèse est également soutenue par les limites de la réaction. En effet, l'alcool allylique **IV.63** obtenu suggère le passage par une étape de saponification (Tableau IV.3, entrée 11). Ce résultat peut être expliqué par la forte acidité des esters allyliques portant un substituant aryle (Tableau IV.3, entrées 1 à 10) comparée à celle de l'ester allylique **IV.52**. Le carbonate de césium est suffisamment basique pour déprotoner le proton en position alpha de l'amide permettant ainsi la migration de la double liaison dans un solvant protique. L'étude bibliographique ci-dessus montre que les adduits de Ugi issus de cinnamaldéhyde sont susceptibles d'être déprotonés en position peptidique.[183,184] A titre d'exemple, l'équipe de Marcaccini a décrit en 1997 l'utilisation judicieuse de cinnamaldéhyde avec l'acide benzoylformique comme partenaires de couplage dans la réaction de Ugi

pour obtenir des 1,4-dihydro-6-oxopyridine-2-carboxamides après traitement basique des produits obtenus (Schéma IV.32).[281]

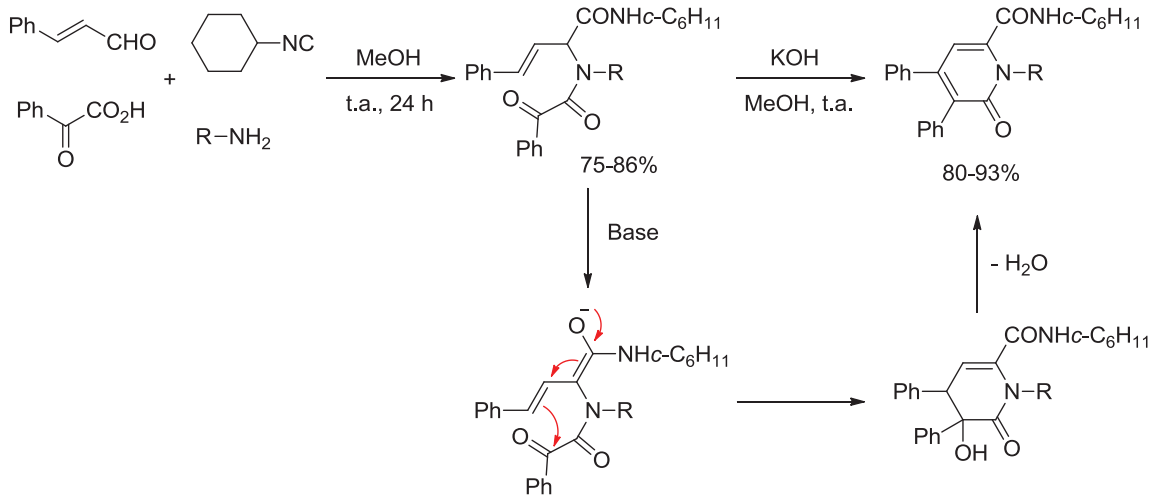
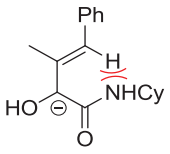


Schéma IV.32 : Synthèse de 6-oxopyridine-2-carboxamide via tandem Ugi-4CR/aldol condensation

La gêne stérique induite par la présence de groupement méthyle sur la double liaison empêche probablement la formation de l'anion conjugué planaire (Schéma IV.33). Dans le cas de l'alcool **IV.63**, l'hydrogène au pied de l'alcool est moins acide comparé à celui des alcools allyliques portant un substituant aryle.



IV.62

Schéma IV.33 : Gêne stérique induite par la présence de groupe méthyl dans le cas de l'alcool IV.62

Afin d'apporter des éléments de réponses sur le chemin mécanistique emprunté par cette transformation, l'alcool **IV.53** obtenu précédemment lors de l'optimisation des conditions réactionnelles via hydrolyse de l'adduit de Passerini **IV.41** a été engagé dans les conditions optimisées de la réaction de formation d'α-cétoamides et le produit attendu a pu être isolé avec un excellent rendement de 98%. Ce résultat nous a permis de mettre en évidence le passage par un intermédiaire énol issu de l'isomérisation de l'alcool correspondant et soutient également notre hypothèse suggérée précédemment (Schéma IV.34).

[281] Bossio, R.; Marcos, C. F.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *Heterocycles* **1997**, *45*, 1589-1592.

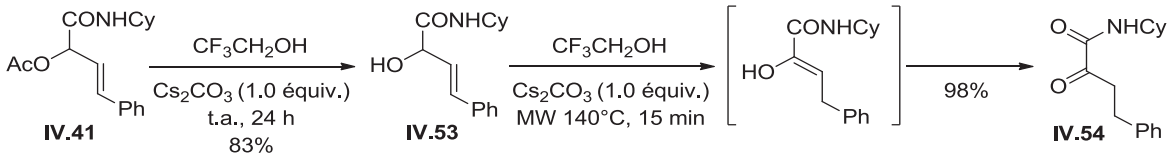


Schéma IV.34 : Isomérisation de l'alcool IV.53 en α-cétoamide IV.54

Enfin, nous avons observé durant cette étude une réduction surprenante des α-cétoamides en milieu basique dans l'éthanol. Ces derniers par traitement à chaud par du carbonate de césium dans l'éthanol conduisent à la formation d'α-hydroxyamides (Schéma IV.35).

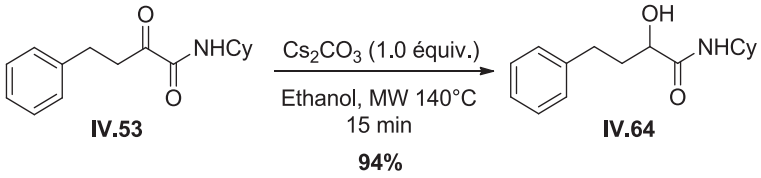


Schéma IV.35 : Nouvelle réduction d'α-cétoamides promue par de Cs_2CO_3

La réduction de Meerwein-Ponndorf-Verley (MPV) constitue une méthode de réduction douce d'un composé carbonylé (aldéhyde ou cétone) en son alcool correspondant par un alcool sacrificiel catalysée par des alcoxydes métalliques généralement d'aluminium (Schéma IV.36).[282] D'autres alcoxydes métalliques à base de plutonium[283], des lanthanides[284] et de zirconium[285] ont également été utilisés.

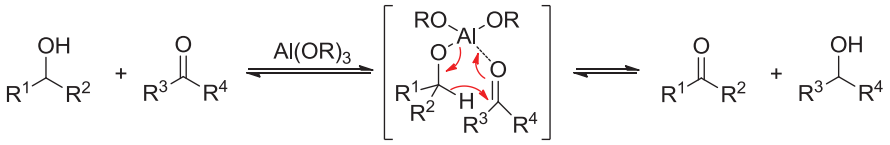


Schéma IV.36 : Réduction de Meerwein-Ponndorf-Verley (MPV) reportée en 1925

Le mécanisme de la réaction de réduction de Meerwein-Ponndorf-Verley est désormais bien admis. La première étape consiste en la formation de l'adduit de Lewis entre le carbonyle et l'alkoxyaluminium. L'étape suivante fait intervenir un état de transition à six centres et le transfert

[282] (a) Meerwein, H.; Schmidt, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1925**, *39*, 221-238. (b) Ponndorf, W. *Angew. Chem.* **1926**, *39*, 138-143. (c) Verley, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1925**, *37*, 871-874.
[283] Warner, B. P.; D'Alessio, J. A.; Morgan III, A. N.; Burns, C. J.; Schaks, A. R.; Watkin, J. G. *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *309*, 45-48.
[284] (a) Namy, J. L.; Souppe, J.; Collin, J.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2045-2049. (b) Lebrun, A.; Namy, J.-L.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2355-2358. (c) Evans, D. A.; Nelson, S. G.; Gagne, M. R.; Muci, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9800-9801.
[285] Seebach, D.; Weidmann, B.; Wildler, L. In *Modern Synthetic Methods*; Scheffold, R., Ed.; Bern: New York, **1983**; vol. 3, p 217.

d'électron est concerté. La décoordination de l'adduit de Lewis suivie d'un échange de ligands qui régénère le catalyseur et permet d'obtenir l'alcool attendu (Schéma IV.37).[286]

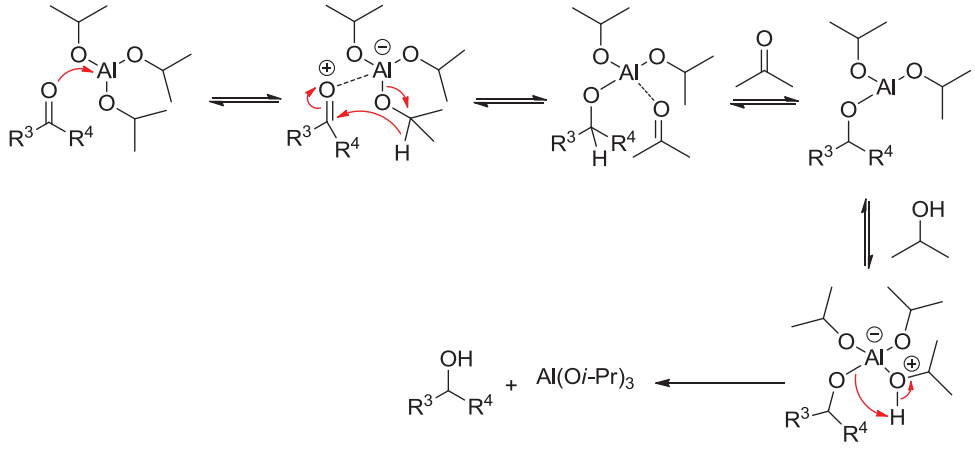


Schéma IV.37 : Mécanisme de la réaction de réduction de Meerwein-Ponndorf-Verley (MPV)

Dans notre cas, le Cs_2CO_3 initie un transfert d'hydrure à partir de l'éthanol permettant la réduction de l'α-cétoamide ce qui constitue un système alternatif aux alcoxydes métalliques classiques. Le mécanisme de cette nouvelle transformation n'est pas encore clairement élucidé et fait actuellement l'objet de travaux au laboratoire. Les essais préliminaires montrent que cette réduction est aussi réalisable au reflux de l'éthanol en présence de K_2CO_3 et de *t*-BuOK.

4. Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous nous sommes intéressés à une variation de la réaction de Passerini mettant en jeu des dérivés de cinnamaldéhyde. En couplant cette condensation à une réaction de saponification, différentes α-cétoamides ont pu être synthétisées sans isoler le moindre l'α-hydroxyamide intermédiaire. Grâce à cette approche, une nouvelle synthèse d'α-cétoamides a ainsi été mise au point de manière originale et efficace.

Pour faire réagir les aldéhydes α,β-insaturés non aromatiques, des conditions organométalliques à base de catalyseurs au palladium, au rhodium ou au ruthénium peuvent être envisagées (Schéma IV.37).

[286] (a) Mojtahedi, M. M.; Akbarzadeh, E.; Sharifi, R.; Abaee, M. S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2791-2793. (b) Yin, J.; Huffman, M. A.; Conrad, K. M.; Armstrong, J. D., III. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 840-843. Pour une revue récente, voir : de Graauw, C. F.; Peters, J. A.; van Bekkum, H.; Huskens, J. *Synthesis* **1994**, *10*, 1007-1017.

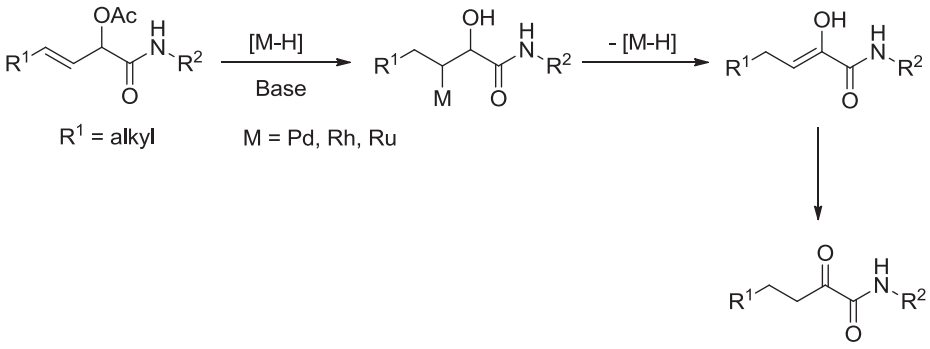


Schéma IV.38 : Extension de la réaction de formation d'α-cétoamides aux aldéhydes α,β-insaturés non aromatiques

Conclusion générale

La chimie combinatoire s'est imposée au cours des deux dernières décennies comme une voie incontournable pour l'industrie pharmaceutique. Les réactions multicomposant constituent un outil puissant pour la synthèse de substances naturelles d'intérêt pharmacologique en une seule étape économe en atome avec un minimum de produits secondaires ou déchet nocifs pour l'environnement.

Dans ce contexte, notre laboratoire s'intéresse depuis plusieurs années au développement de nouvelles réactions multicomposant impliquant des isonitriles ainsi qu'à la valorisation des adduits de couplage obtenus via des transformations consécutives métallocatalysées ou non en vue de la préparation de composés organiques complexes ayant une forte valeur ajoutée.

Dans la première partie de ce manuscrit, le couplage Ugi-Smiles a pu être étendu avec succès aux dérivés de purine par emploi de la 6-mercaptopurine comme partenaire de couplage. Une large gamme d'analogues d'adénine, composés riches d'applications biologiques, a pu être obtenue de manière rapide et efficace (Schéma 1).

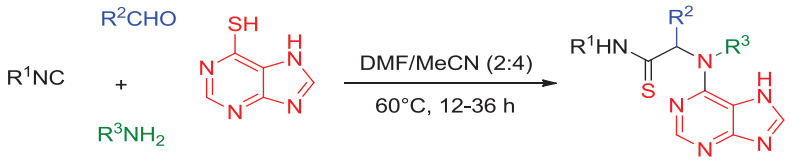


Schéma 1 : Application du couplage Ugi-Smiles à la synthèse d'aminopurines

Dans une deuxième partie, nous avons décrit la conversion des adduits de Ugi issus de couplage avec des aldéhydes aromatiques en dérivés de 2,3-dihydropyrrole diversement substitués via l'addition d'accepteurs de Michael sous activation aux micro-ondes. Ce procédé a permis la constitution rapide d'une bibliothèque des dérivés de 2,3-dihydropyrrole, intermédiaires clés dans des synthèses totales de substances naturelles à activités biologiques. La séquence réactionnelle procède probablement via la formation d'un intermédiaire ylure d'azométhine qui subit une cycloaddition [3+2] avec l'accepteur de Michael sous une irradiation aux micro-ondes (Schéma 2).

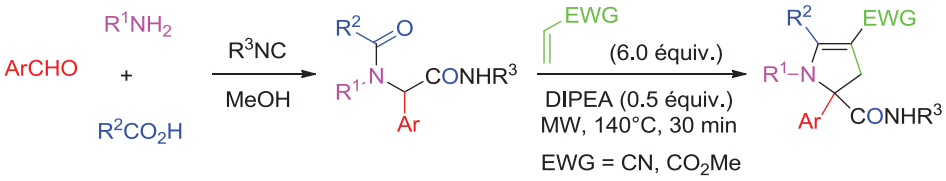


Schéma 2 : Nouvelle synthèse des dérivés de 2,3-dihydropyrrole diversement substitués

Dans une troisième partie, nous nous sommes intéressés à une variante de la réaction de Passerini mettant en jeu des dérivés de cinnamaldéhyde. Le traitement des adduits de Passerini qui en

résultent par du carbonate de césium dans le trifluoroéthanol à 140°C sous activation aux micro-ondes pendant 15 minutes nous a permis d'obtenir d'une manière rapide et efficace des α-cétoamides.

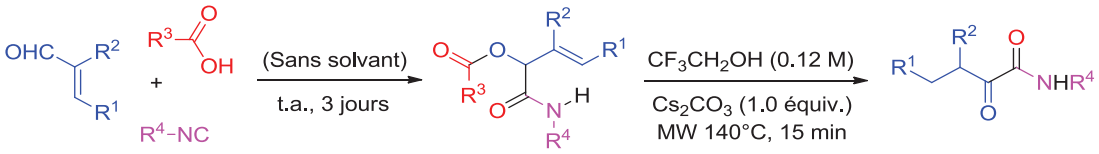


Schéma 3 : Synthèse d'α-cétoamides via une cascade Passerini/saponification

Enfin, nous avons montré que les α-cétoamides obtenues précédemment sont susceptibles d'être réduites par de l'éthanol en milieu basique.

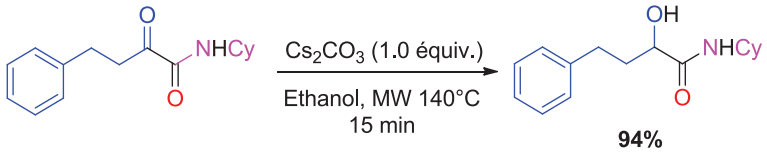


Schéma 4 : Nouvelle réduction d'α-cétoamides promue par de Cs_2CO_3

Perspectives

Ce travail a ouvert de nouvelles voies quant aux applications des adduits de Ugi et de Passerini ; les questions mécanistiques posées nous amèneront à tester de nouvelles réactions [3+2] intramoléculaires ainsi que de nouvelles formations métallocatalysées d'α-cétoamides.

Bibliographie

Références bibliographiques

1. (a) Wender, P. A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1-2. (b) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210.
2. (a) Zhu, J.; Bienaymé, H., Eds. *Multicomponent Reactions;* Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2005**. (b) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17-89.
3. Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27-51.
4. (a) Laurent, A.; Gerhardt, C. F. *Annal. Chim. Phys.* **1838**, *66*, 181. (b) Laurent, A.; Gerhardt, C. F. *Liebigs Ann. Chem.* **1838**, *28*, 265-269.
5. Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1-82.
6. (a) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 2962-2965. (b) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 447-450.
7. Mannich, C.; Krösche, W. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1912**, *250*, 647-667.
8. Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1917**, *111*, 762-768.
9. (a) Bergs, H. DE-B 566,094, **1929**. (b) Bucherer, T.; Barsch, H. *J. Prakt. Chem.* **1934**, *140*, 151-171.
10. Lieke, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, *112*, 316-321.
11. (a) Gautier, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *142*, 289-294. (b) Gautier, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1869**, *146*, 119-124.
12. Hofmann, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *144*, 114-120.
13. (a) Rothe, W. *Pharmazie* **1950**, *5*, 190-198. (b) Chang, W. J.; Scheuer, P. J. *Topics in Current Chemistry*; Springer-Verlag-Berlin, 1993. Pour des revues récentes, voir : (a) Garson, M. J.; Simpson, J. S. *Nat. Prod. Rep.*, **2004**, *21*, 164-179. (b) Edenborough, M. S.; Herbert, R. B. *Nat. Prod. Rep.*, **1988**, *5*, 229-245.
14. Hofmann, A. W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *144*, 114-120.
15. Nef, I. U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1897**, *298*, 202-374.
16. (a) Weber, W.; Gokel, G. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *11*, 1637-1640. (b) Weber, W. P.; Gokel, G. W.; Ugi, I. *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 587.
17. (a) Hertler, W.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1221-1222. (b) Ugi, I.; Meyr, R. *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 702-703.
18. Ugi, I.; Fetzer, U.; Eholzer, U.; Knupfer, H.; Offermann, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 472-484.
19. Skorna, G.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 259-260.
20. Ugi, I.; Meyr, R. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 239-248.
21. Obrecht, R.; Hermann, R.; Ugi, I. *Synthesis* **1985**, 400-402.
22. (a) Mukaiyama, T.; Yokota, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1965**, *38*, 858-859. (b) Baldwin, J. E.; Bottaro, J. C.; Riordan, P. D.; Derome, A. E. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1982**, 942-943. (c) Baldwin, J. E.; Derome, A. E.; Riordan, P. D. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2989-2994.
23. Kitano, Y.; Manoda, T.; Miura, T.; Chiba, K.; Tada, M. *Synthesis* **2006**, 405-410.
24. (a) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Schiltz, A. *Synlett.* **2009**, 1401-1404. (b) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Schiltz, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5235-5237. (c) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Schiltz, A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3024-3026.
25. Okada, I.; Kitano, Y. *Synthesis* **2011**, 3997-4002.
26. Porcheddu, A.; Giacomelli, G.; Salaris, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2361-2363.
27. Pirrung, M. C.; Ghorai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11772-11773.
28. Bienaymé, H. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 4255-4258.
29. Dömling, A.; Beck, B.; Fuchs, T.; Yazback, A. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 872-880.
30. Housseman, C.; Zhu, J. *Synlett* **2006**, *11*, 1777-1779.
31. (a) Schöllkopf, U.; Schröder, R., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1971**, *10*, 333. (b) Hoppe, D.; Schöllkopf, U. *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, *763*, 1-16.
32. Van Leusen, A.M.; Hoogenboom, B.E.; Siderius, H. *Tetrahedron Lett.* **1972,** *23,* 2369-2372.
33. (a) Hoppe, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 789-804. (b) Schöllkopf, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, *16*, 339-348. (c) Schröder, R.; Schöllkopf, U.; Blume, E.; Hoppe, I. *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 533-546. (d) Schöllkopf, U.; Porsch, P.; Blume, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 7122. (e) Meyer, R.; Schöllkopf, U.; Böhme, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 1183-1193.

34. (a) Leusen, A. M. V.; Siderius, H.; Hoogenboom, B. E.; Leusen, D. V. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 5337-5340. (b) Leusen, A. M. V.; Hoogenboom, B. E.; Houwing, H. A. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 711-713. (c) Leusen, A. M. V.; Weildeman, J.; Oldenziel, O. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1153-1159. (d) Leusen, A. M. V. *Synthesis* **1991**, 531-532.
35. Pour une revue récente, voir : Gulevich, A. V.; Zhdanko, A. G.; Orru, R. V. A.; Nenajdenko, V. G. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5235-5331.
36. Elders, N.; Schmitz, R.F.; de Kanter, F.J.J.; Ruijter, E.; Groen, M.B.; Orru, R.V.A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72,* 6135-6142.
37. Shaw, D. H.; Pritchard, H. *Can. J. Chem.* **1967**, *45*, 2749-2754.
38. (a) Saegusa, T.; Kobayashi, S.; Ito, Y.; Yasuda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4182. (b) Saegusa, T.; Ito, Y.; Yasuda, N.; Hotaka, T. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 4238-4240.
39. (a) Stork, G.; Sher, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6765-6766. (b) Stork, G.; Sher, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 303-304.
40. Stork, G.; Sher, P. M.; Chen, H.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6384-6385.
41. (a) Bachi, M. D.; Balanov, A.; Bar-Ner, N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7752-7758. (b) Bachi, M. B.; Bar-Ner, N.; Melman, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7116-7124. (c) Benati, L.; Leardini, R.; Minozzi, M.; Nanni, D.; Scialpi, R.; Spagnolo, P.; Stazzari, S.; Zanardi, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3598-3601. (d) Curran, D. P.; Liu, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2127-2132.
42. (a) Josien, H.; Ko, S.-B.; Bom, D.; Curran, D. P. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 67-83. (b) Curran, D.; Liu, H.; Josien, H.; Ko, S.-B. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11385-11404.
43. (a) Nanni, D.; Pareschi, P.; Rizzoli, C.; Sgarabotto, P.; Tundo, A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9045-9062. (b) Leardini, R.; Nanni, D.; Zanardi, G. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2763-2772.
44. Pour une revue récente, voir : Boyarskiy, V. P.; Bokach, N. A.; Luzyanin, K. V.; Kukushkin, V. Y. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2698-2779.
45. Periasamy, M. P.; Walborsky, H. M. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 611-618.
46. Pour une revue récente, voir : Vlaar, T.; Ruijter, E.; Maes, B. U. W.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 7084-7097.
47. Saluste, C. G.; Whitby, R. J.; Furber, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4156-4158.
48. Baelen, G. V.; Kuijer, S.; Ryek, L.; Sergeyev, S.; Janssen, E.; de Kanter, F. J. J.; Maes, B. U. W.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 15039-15044.
49. Tyagi, V.; Khan, S.; Giri, A.; Gauniyal, H. M.; Sridhar, B.; Chauhan, P. M. S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3126-3129.
50. Boissarie, P. J.; Hamilton, Z. E.; Lan, S.; Murphy, J. A.; Suckling, C. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6256-6259.
51. (a) Wang, Y.; Wang, H.; Peng, J.; Zhu, Q. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4604-4607. (b) Peng, J.; Liu, L.; Hu, Z.; Huang, J. Zhu, Q. *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 3772-3774.
52. Nanjo, T.; Tsukano, C.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4270-4273.
53. Fukumoto, Y.; Hagihara, M.; Kinashi, F.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10014-10017.
54. Groebke, K.; Weber, L.; Mehlin, F. *Synlett* **1998**, 661-663.
55. Blackburn, C.; Guan, B.; Fleming, P.; Shiosaki, K.; Tsai, S. *Tetrahedron Lett*. **1998**, *39*, 3635-3638.
56. Bienaymé, H.; Bouzid, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2234-2237.
57. Atlan, V.; El Kaïm, L.; Buron, C. *Synlett*, **2000**, 489-490.
58. Nair, V.; Rajesh, C.; Vinod, A.U.; Bindu, S.; Sreekanth, A.R.; Mathen, J.S.; Balagopal, L. *Acc. Chem. Res.,* **2003**, *36,* 899-907.
59. (a) Oshita, M.; Yamashita, K.; Tobisu, M.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 761-766. (b) Chatani, N.; Oshita, M.; Tibisu, M.; Ishii, Y.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7812-7813.
60. (a) Kühle, E.; Anders, B.; Klauke, E.; Tarnow, H.; Zumach, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 20-34. (b) Kühle, E.; Anders, B.; Zumach, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 649-665.
61. El Kaim, L.; Grimaud, L.; Patil, P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1261-1263.
62. Nef, J. U. *Justus Liebig Ann. Chem.* **1892**, *210*, 269.
63. Ugi, I.; Fetzer, U. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 1116-1121.
64. Chéron, N.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 10106-10112.
65. Coffinier, D.; El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Org. Lett.,* **2009***, 11,* 1825-1827.
66. El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Wagschal, S. *Synlett* **2009**, *8*, 1315-1317.
67. (a) Li, X. C.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5446-5448. (b)) Jones, G. O.; Li, X. C.; Hayden, A. E.; Houk, K. N.; Danishefsky, S. J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4093-4096. (c) Li, X. C.; Yuan, Y.; Berkowitz, W. F.; Todaro, L. J.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13222-13224. (d) Li, X. C.; Yuan, Y.; Kan,

C.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13225-13227. (e) Basso, A.; Banfi, L.; Galatini, A.; Guanti, G.; Rastrelli, F.; Riva, R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4068-4071.
68. (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. Pour des revues récentes, voir : (a) Banfi, L.; Riva, R. *Org. React.* **2005**, *65*, 1-140. (b) Kazemizadeh, A. R.; Ramazani, A. *Curr. Org. Chem*. **2012**, *16*, 418-450.
69. Ugi, I.; Meyr, R. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2229-2233.
70. Maeda, S.; Komagawa, S.; Uchiyama, M.; Morokuma, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 644-649.
71. (a) Mumm, O. *Ber. Dstch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 886-893. (b) Mumm, O.; Hesse, H.; Volquartz, H. *Ber. Dstch. Che. Ges.* **1915**, *48*, 379-391.
72. Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1923**, *53,* 331-333.
73. Brioche, J.; Masson, G.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2010**, *12,* 1432-1435.
74. Paravidino, M.; Scheffelaar, R.; Schmitz, R.F.; de Kanter, F.J.J.; Groen, M.B.; Ruijter, E.; Orru, R.V.A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10239-10242.
75. (a) Denmark, S.; Fan, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7825-7827. (b) Denmark, S.; Fan, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9667-9676.
76. Kusebauch, U.; Beck, B.; Messer, K.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org Lett.* **2003**, *5*, 4021-4024.
77. Andreana P. R.; Liu, C. C.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4231-4233.
78. Wang, S.-X.; Wang, M.-X.; Wang, D.-X.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, *47*, 388-391.
79. Zhang, J.; Lin, S-X.; Cheng, D-J.; Liu, X-Y.; Tan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14039-14042.
80. Wright, D. L.; Robotham, C. V.; Aboud, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 943-946.
81. Beck, B.; Larbig, G.; Mejat, B.; Magnin-Lachaux, M.; Picard, A.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2003**, *5,* 1047-1050.
82. (a) Sebti, S.; Foucaud, A. *Synthesis*, **1983**, 546-549. (b) Sebti, S.; Foucaud, A. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 3223-3228.
83. Banfi, L.; Guanti, G.; Riva, R. *Chem. Commun.* **2000**, 985-986.
84. Owens, T. D.; Araldi, G. L.; Nutt, R. F.; Semple, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42,* 6271-6274.
85. Semple, J. E.; Owens, T. D.; Nguyen, K.; Levy, O. E. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2769-2772.
86. Beck, B.; Magnin-Lachaux, M.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2875-2787.
87. Yehia, N. A. M.; Antuch, W.; Beck, B.; Hess, S.; Schauer-Vukasinovic, V.; Almstetter, M.; Furer, P.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3121-3125.
88. Marcaccini, S.; Pepino, R.; Marcos, C. F.; Polo, C.; Torroba, T. J. *Heterocyclic Chem.* **2000**, *37*, 1501-1503.
89. (a) Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1107-1108. (b) Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *J. Chem. Res. (S)* **1991**, 320-321. (c) Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R.; Polo, C.; Torroba, T. *Org. Prep. Proc. Int.* **1992**, *24*, 188-191.
90. He, P.; Wu, J.; Nie, Y.-B.; Ding, M.-W. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8563-8570.
91. (a) Wang, L.; Ren, Z. L.; Ding, M. W. *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 641-646. (b) Wang, L.; Guan, Z. R.; Ding, M. W. *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 2413-2420.
92. (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.
93. Bock, H.; Ugi, I. *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 385-389.
94. Chéron, N.; Ramozzi, R.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1361-1366.
95. Faggi, C.; Garca-Valverde, M.; Marcaccini, S.; Menchi, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 788-791.
96. (a) Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133-1144. (b) Ugi, I.; Werner, B.; Dömling, A. *Molecules* **2003**, *8*, 53-66. (c) El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2153-2171.
97. (a) Hanush-Compa, C.; Ugi, I. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2725-2728. (b) Short, K. M.; Mjalli, A. M. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 359-362.
98. Dömling, A.; Starnecker, M.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2238-2239.
99. Maison, W.; Lützen, A.; Kosten, M.; Schlemminger, I.; Wester-hoff, O.; Saak, W.; Martens, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1867-1871.
100. Gedey, S.; Van der Eycken, J.; Fülöp, F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1967-1969.
101. (a) Janvier, P.; Sun, X.; Bienaymé, H.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002,** *124,* 2560-2567. (b) Bonne, D.; Dekhane, M.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2007,** *46*, 2485-2488.
102. Sun, X.; Janvier, P.; Zhao, G.; Bienaymé, H.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 877-880.
103. Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2574-2583.
104. Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8935-8939.

105. Lindhorst, T.; Bock, H.; Ugi, I. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7411-7420.
106. Ugi, I.; Steinbrücker, C. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2802-2814.
107. Giovenzana, G.; Tron, G.; Paola, D. D.; Menegotto, I.; Pirali, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *118*, 1099-1102.
108. (a) Floyd, C. D.; Harnett, L. A.; Miller, A.; Patel, S.; Saroglou, L.; Whittaker, M. *Synlett* **1998**, 637-653. (b) Kazmaier, U.; Hebach, C. *Synlett* **2003**, 1591-1594. (c) Pick, R.; Bauer, M.; Kazmaier, U.; Hebach, C. *Synlett* **2005**, 757-760. (d) Thompson, M. J.; Chen, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7084-7093.
109. El Kaïm, L.; Gizzi, M.; Grimaud, L. *Synlett*, **2010**, 1771-1774.
110. (a) Ugi, I.; Bodesheim, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *666*, 61-64. (b) Zinner, G.; Kliegel, W. *Arch. Pharm.* **1966**, *299*, 746-756. (c) Zinner, G.; Bock, W. *Arch. Pharm.* **1973**, *306*, 94-96. (d) Krasavin, M.; Bushkova, E.; Parchinsky, V.; Shumsky, A. *Synthesis* **2010**, 933-942.
111. Ugi, I. *Isonitrile Chemistry;* Academic Press, New York - London, 1971; Vol. 20.
112. (a) Dos Santos, A.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Ronsseray, C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1310-1314. (b) Failli, A.; Nelson, V.; Immer, H.; Götz, M. *Can. J. Chem.* **1973,** *51,* 2769-2775. (c) Zinner, G.; Bock, W. *Arch. Pharm.* **1971**, *304,* 933-943. (d) Zinner, G.; Kliegel, W. *Arch. Pharm.* **1966**, *299*, 746-756. (e) Ugi, I.; Bodesheim, F. *Justus Liebigs Ann. Chem,* **1963**, *666*, 61-64.
113. Zychlinski, S.; Ugi, I. *Heterocycles* **1998**, *49*, 29-32.
114. Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *1*, 8-20.
115. Heck, S.; Dömling, A. *Synlett.* **2000**, *3*, 424-426.
116. (a) Opitz, G.; Mer, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *652*, 163-175. (b) Mcfarland, J. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2179-2181. (c) Kreutzkamp, N.; Lämmerhirt, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 372-373. (d) Weber, L. *Drug Disc. Today* **1998**, *3*, 379-385.
117. Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267-268.
118. (a) Haslinger, E. *Monatsh. Chem.* **1978**, *109*, 747-750. (b) Grob, H.; Gloede, J.; Keitel, I.; Kunath, D. *J. Prakt. Chem.* **1968**, *37*, 192-199. (c) Keating, T.; Armstrong, R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 867-871.
119. Ugi, I.; Rosendahl, F.; Bodesheim, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *666*, 54-61.
120. (a) Ugi, I. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 639. (b) Ugi, I.; Steinbrücker, C. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 734-742. (c) Opitz, G.; Griesinger, A.; Schubert, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *665*, 91-101. (d) Neidlein, R. *Arch. Pharm.* **1965**, *298*, 491-497. (e) Bienaymé, H.; Bouzid, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2735-2738. (f) Nixey, T.; Kelly, M.; Semin, D.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3681-3684. (g) Achatz, S.; Dömling, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 6360-6362.
121. Marcos, C. F.; Marcaccini, S.; Menchi, G.; Pepino, R.; Torroba, T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 149-152.
122. (a) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7961-7964. (b) El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4019-4021. (c) El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4169-4180.
123. (a) Cristau, P.; Vors, J.-P.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4079-4082. (b) Cristau, P.; Vois, J.-P.; Zhu, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7859-7870.
124. Spatz, J. H.; Umkehrer, M.; Kalinski, C.; Ross, G.; Burdack, C.; Kolb, J.; Bach, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8060-8064.
125. (a) Tempest, P.; Ma, V.; Kelly, M. G.; Jones, W.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4963-4968. (b) Tempest, P.; Pettus, L.; Gore, V.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1947-1950.
126. Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R.; Torroba, T. *Heterocycles* **1999**, *50*, 463-467.
127. Marcaccini, S.; Pepino, R.; Pozo, M. C.; Basurto, S.; García-Valverde, M.; Torroba, T. *Tetrahedron Lett*. **2004**, *45*, 3999-4001.
128. El Kaïm, L.; Gageat, M.; Gaultier, L.; Grimaud, L. *Synlett* **2007**, *3*, 500-502.
129. (a) Liu, H.; Dömling, A. *J. Org. Chem*. **2009**, *74*, 6895-6898. (b) Wang, W.; Herdtweckb, E.; Dömling, A. *Chem. Commun*., **2010**, *46*, 770-772. (c) Sinha, M. K.; Khoury, K.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Chem.—Eur. J.* **2013**, *19*, 8048-8052.
130. Znabet, A.; Zonneveld, J.; Janssen, E.; de Kanter, F.J.J.; Helliwell, M.; Turner, N.J.; Ruijter, E.; Orru, R.V.A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7706-7708.
131. Beck, B.; Picard, A.; Herdtweck, E. Dömling, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 39-42.
132. Hulme, C.; Cherrier, M.-P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5295-5299.
133. Tempest, P.; Ma, V.; Thomas, S.; Hua, Z.; Kelly, M. G.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4959-4962.
134. Nixey, T.; Tempest, P.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1637-1639.
135. Hulme, C.; Ma, L.; Romano, J.; Morrissette, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7925-7928.

136. Hulme, C.; Peng, J.; Louridas, B.; Menard, P.; Krolikowski, P.; Kumar, N. V. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8047-8050.
137. Li, Z.; Kumar, A.; Peshkov, A.; Van der Eycken, E. V. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 754-756.
138. (a) Paulvannan, K.; Jacobs, J.W. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7433-7440. (b) Paulvannan, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1851-1854.
139. Paulvannan, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1207-1214.
140. Akritopoulou-Zanze, I.; Gracias, V.; Djuric, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8439-8441.
141. Akritopoulou-Zanze, I.; Gracias, V.; Moore, J.; Djuric, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3421-3423.
142. Akritopoulou-Zanze, I.; Whitehead, A.; Waters, J.; Henry, R.; Djuric, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1299-1302.
143. (a) Cuny, G.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4774-4777. (b) Cuny, G.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14475-14484. (c) Salcedo, A.; Neuville, L.; Rondot, C.; Retailleau, P.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 857-860.
144. Salcedo, A.; Neuville, L.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3600-3603.
145. (a) Erb, W.; Neuville, L.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3109-3115. (b) Bonnaterre, F.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4351-4354.
146. Xiang, Z.; Luo, T.; Lu, K.; Cui, J.; Shi, X.; Fathi, R.; Chen, J.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3155-3158.
147. Gracias, V.; Moore, J. D.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 417-420.
148. Mori, K.; Rikimaru, K.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3095-3097.
149. Endo, A.; Yanagisawa, A.; Abe, M.; Tohma, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6552-6554.
150. Dos Santos, A.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Ramozzi, R. *Synlett*, **2012**, 438-442.
151. (a) Oikawa, M.; Naito, S.; Sasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4763-4767. (b) Banfi, L.; Basso, A.; Guanti, G.; Riva, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7655-7658. (c) Hebach, C.; Kazmaier, U. *Chem. Commun.* **2003**, 596-597. (d) Lee, D.; Sello, J. K.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 709-712. (e) Piseopio, A. D.; Miller, J. F.; Koch, K. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8189-8198.
152. 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.
153. El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Miranda, L. D.; Vieu, E. *Tetrahedron Lett*. **2006**, *47*, 8259-8261.
154. El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Miranda, L. D.; Vieu, E.; Cano-Herrera, M. A.; Perez-Labrada, K. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2489-2491.
155. El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Vieu, E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4171-4173.
156. El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Le Goff, X.F.; Menes-Arzate, M.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8145-8147.
157. Coffinier, D.; El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 995-997.
158. El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Purumandla, S. R. *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 4728-4733.
159. El Kaim, L.; Grimaud, L.; Le Goff, X. F.; Schiltz, A. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 534-536.
160. El Kaïm, L.; Gizzi, M.; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3417-3419.
161. Ait Sidhoum, M.; El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Synlett*, **2012**, 632-636.
162. Pour une revue récente, voir : Rosemeyer, H. Chemistry & Biodiversity **2004**, *1*, 361-401.
163. (a) Porter, J. N.; Hewitt, R. I.; Hesseltine, C. W.; Krupka, G.; Lowery, J. A.; Wallace, W. S.; Bohonos, N.; Williams, J. H. *Antibiot. Chemother.* **1952**, *2*, 409-410. (b) Robins, M. J.; Miles, R. W.; Samano, M. C.; Kaspar, R. L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8204-8210.
164. (a) Hayakawa, Y.; Nakagawa, M.; Kawai, H.; Tanabe, K.; Nakayama, H.; Shimazu, A.; Seto, H.; Otake, N. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 934-937. (b) Hayakawa, Y.; Nakagawa, M.; Kawai, H.; Tanabe, K.; Nakayama, H.; Shimazu, A.; Seto, H.; Otake, N. *Agric. Biol. Chem.* **1985**, *49*, 2685-2691.
165. Wang, D-C.; Xiang, H.; Li, D.; Gao, H-y.; Cai, H.; Wub, L-J.; Deng, X-M. *Phytochemistry*, **2008**, *69*, 1434-1438.
166. Letham, D. S. *Life Sci*. **1963**, *8*, 569-573.
167. Langen, P. "Antimetabolites of Nucleic Acid Metabolism", Gordon & Breach, New York, **1975**.
168. (a) Lister, J. H. *Purines*, In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Wiley-Interscience: New York, **1971**, Part 2 309-357. (b) Lister, J. H. *Purines*, In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Wiley-Interscience: New York, **1996**, Suppl. 1 213-281.
169. Lister, J. H. *Purines*, In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*;Wiley-Interscience: New York, **1971**, Part 2 282-283.
170. Elion, G. B.; Burgi, E.; Hitchings, G. H. *J. Am. Chem. Soc*. **1952**, *74*, 411-414.
171. Saladino, R.; Mincione, E.; Crestini, C.; Mezzetti, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6759-6780.

172. Wan, Z.-K.; Binnun, E.; Wilson, D. P.; Lee, J. *Org. Lett*. **2005**, *7*, 5877-5880.
173. (a) Levy, A. A.; Rains, H. C.; Smiles, S. *J. Chem. Soc.* **1931**, 3264-3269. (b) Evans, W. J.; Smiles, S. *J. Chem. Soc.* **1935**, 1263-1265.
174. Pour une revue récente, voir : Snape, T. P. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2452-2458.
175. (a) Truce, W. E.; Ray, W. J.; Norman, Jr, O. L.; Eickemeyer, D. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 3625-3629. (b) W. E. Truce and W. J. Ray, Jr, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 481-484.
176. Ma, C.; Zhang, Q.; Ding, K.; Xin, L.; Zhang, D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7476-7479.
177. Arvanitis, A. G.; Gilligan, P. J. G.; Chorvat, R. J.; Cheeseman, R. S.; Christos, T. E.; Bakthavatchalam, R.; Beck, J. P.; Cocuzza, A. J.; Hobbs, F. W.; Wilde, R. G.; Arnold, C.; Chidester, D.; Curry, M.; He, L.; Hollis, A.; Klaczkiewicz, J.; Krenitsky, P.; Rescinito, J. P.; Scholfield, E.; Culp, S.; De Souza, E. B.; Fitzgerald, L.; Grigoriadis, D.; Tam, S. W.; Wong, Y. N.; Huang, S.; Shen, H. *J. Med. Chem*. **1999**, *42*, 805-818.
178. Wang, H. Y.; Liao, Y. X.; Guo, Y. L.; Tang, Q. H.; Lu, L. *Synlett*. **2005**, 1239-1242.
179. (a) Maki, Y.; Sako, M.; Tanbe, M.; Suzuki, M. *Synthesis* **1981**, 462-464. (b) Maki, Y.; Hiramitsu, T.; Suzuki, M. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2097-2100.
180. (a) Xiang, J.; Zheng, L.; Chen, F.; Dang, Q.; Bai, X. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 765-767. (b) Xiang, J.; Xie, H.; Wen, D.; Dang, Q.; Bai, X. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3281-3283.
181. Pour des revues récentes, voir : (a) El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Mol. Div.* **2010**, *14*, 855-867. (b) El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *35*, 7749-7762.
182. (a) El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J. *Synlett*, **2007**, 465-469. (b) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Purumandla, S. R. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 4962-4964.
183. Burchenal, J. H.; Murphy, M. L.; Ellison, R. R.; Sykes, M. P.; Tan, T. C.; Leone, L. A.; karnofsky, D. A.; Craver, L. F.; Dargeon, H. W.; Rhoads, C. P. Clinical evaluation of a new antimetabolite, 6-mercaptopurine, in the treatment of leukemia and allied diseases. *Blood* **1953**, *8*, 965-999. Pour une revue récente, voir : Karran, P.; Attard, N. *Nat. Rev. Cancer* **2008**, *8*, 24-36.
184. Bossio, R.; Marcos, C. F.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *Synthesis*, **1997**, 1389-1390.
185. Bossio, R.; Marcos, C. F.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2519-2520.
186. Trifilenkov, A. S.; Ilyin, A. P.; Kysil, V. M.; Sandulenko, Y. B.; Ivachtchenko, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2563-2567.
187. (a) El Kaim, L.; Grimaud, L.; Le Goff, X. F.; Schiltz, A. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 534-536. (b) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Wagschal, S. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 5343-5346. (c) El Kaïm, L.; Gamez-Montãno, R.; Grimaud, L.; Ibarra-Rivera, T. *Chem. Commun.* **2008**, 1350-1352.
188. (a) Polindara-García, L. A.; Vazquez, A. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7068-7082. (b) Miranda, L. D.; Hernndez-Vzquez, E. *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 10611-10623. (c) Polindara-García, L. A.; Montesinos-Miguel, D.; Vazquez, A. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 9065-9071.
189. Polindara-Garcia, L. A.; Miranda, L. D. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5408-5411.
190. (a) Li, Z.; Kumar, A.; Peshkov, A.; Van der Eycken, E. V. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 754-756. (b) Li, Z.; Sharma, U. K.; Liu, Z.; Sharma, N.; Harvey, J. N.; Van Der Eycken, E. V. *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, *18*, 3957-3962. (c) Sharma, N.; Li, Z.; Sharma, U. K.; Van der Eycken, E. V. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 3884-3887.
191. Peshkov, A. A.; Peshkov, V. A.; Li, Z.; Pereshivko, O. P.; Van der Eycken, E. V*. Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *29*, 6390-6393.
192. Alvarez-Rodrguez, N. V.; Dos Santos, A.; El Kaïm, L.; Gámez-Montaño, R. *Synlett*, **2015**, *26*, 2253-2256.
193. (a) Zeng, X. H.; Wang, H. M.; Yan, Y. M.; Wu, L.; Ding, M. W. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3647-3652. (b) Ghabraie, E.; Balalaie, S.; Mehrparvar, S.; Rominger, F. *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 7926-7934. (c) Zhang, L.; Zheng, M.; Zhao, F.; Zhai, Y.; Liu, H. *ACS Comb. Sci.*, **2014**, *16*, 184-191. (d) Zhang, L.; Zhao, F.; Zheng, M.; Zhai, Y.; Liu, H. *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 2894-2896. (e) Che, C.; Li, S.; Jiang, X.; Quan, J.; Lin, S.; Yang, Z. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 4682-4685.
194. (a) Bates, H. M.; Kuenzig, W.; Watson, W. B. *Cancer Res.*, **1969**, *29*, 2195-2205. (b) Hurley, L. H.; Petrusek, R. L. *Nature*, **1979**, *282*, 529-531. (c) Stefanovich, V.; Ceprini, M. Q. *J. Pharm. Sci.* **1971**, *60,* 781-783.
195. (a) Leber, J. D.; Hoover, J. R. E.; Holden, K. G.; Johnson, R. K.; Hecht, S. M. *J. Am. Chem. Soc*. **1988**, *110*, 2992-2993. (b) Li, W.; Khullar, A.; Chou, S.; Sacramo, A.; Gerratana, B. *Appl. Environ. Microbiol.* **2009**, *75*, 2869-2878.
196. (a) Cui, C. B.; Kakeya, H.; Osada, H. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 832-835. (b) Cui, C. B.; Kakeya, H.; Osada, H. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12651-12666. (c) Marti, C.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11505-11515.
197. Cain, C. C.; Lee, D.; Waldo III, R. H.; Henry, A. T.; Casida Jr., E. J.; Wani, M. C.; Wall, M. E.; Oberlies, N. H.; Falkinham III, J. O. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, *47*, 2113-2117.
198. McCorkindale, N. J.; Baxter, R. L. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1795-1801.

199. Bhutani, K. K.; Ali, M.; Atal, C. K. *Phytochemistry*, **1984**, *23*, 1765-1769.
200. (a) Moya, P.; Cantin, A.; Castillo, M.-A.; Primo, J.; Miranda, M. A.; Primo-Yufera, E.; *J. Org. Chem*. **1998**, *63*, 8530-8535. (b) Cantin, A.; Moya, P.; Castillo, M.-A.; Primo, J. E.; Miranda, M. A.; Primo-Yufera, E.; *Eur. J. Org. Chem*. **1999**, 221-226. (c) Castillo, M.-A.; Moya, P.; Cantin, A.; Miranda, M. A.; Primo, J.; Hernandez, E.; Primo-Yufera, E.; *J. Agric. Food Chem*. **1999**, *47*, 2120-2124. (d) Cantin, A.; Moya, P.; Miranda, M. A.; Primo, J.; Primo-Yufera, E. *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48*, 3682-3688.
201. Magedov, I. V.; Lucchetti, G.; Evdokimov, N. M.; Manpadi, M.; Steelant, W. F. A.; Van slambrouck, S.; Tongwa, P.; Antipin, M. Y.; Kornienko, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2008**, *18*, 1392-1396.
202. Ye, Z.; Shi, L.; Shao, X.; Xu, X.; Xu, Z.; Li, Z. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 312-319.
203. (a) Herzon, S. B.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5342-5344. (b) Humphrey, J. M.; Liao, Y.; Ali, A.; Rein, T.; Wong, Y. L.; Chen, H. J.; Courtney, A. K.; Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8584-8592.
204. (a) Hadden, M.; Nieuwenhuyzen, M.; Osborne, D.; Stevenson, P. J.; Thompson, N.; Walker, A. D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3977-3984. (b) Bressy, C.; Menant, C.; Piva, O. *Synlett* **2005**, 577-582. (c) Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2774-2777.
205. Evans, P.; McCabe, T.; Morgan, B. S.; Reau, S. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 43-46.
206. (a) Neipp, C. E.; Humphrey, J. M.; Martin, S. F. *J. Org. Chem*. **2001**, *66*, 531-537. (b) Åhman, J.; Somfai, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1079-1082. (c) Kochhar, K.S.; Pinnick, H.W. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4785-4788.
207. Shono, T.; Terauchi, J.; Matsumura, Y. *Chem. Lett.* **1989**, 1963-1966.
208. Sonesson, C.; Hallberg, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4505-4506.
209. (a) Stevens, R. V.; Wentland, M. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5580-5583. (b) Stevens, R. V.; DuPree, L. E.; Loewenstein, P. L. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 977-982. (c) Stevens, R. V.; Lesko, P. M.; Lapalme, R. *J. Org. Chem.* **1975***, 40,* 3495-3498. (d) Stevens, R. V. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 193-198.
210. (a) Rawal, V.H.; Iwasa, S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2685-2686. (b) Rawal, V.H.; Michoud, C.; Monestel, R.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3030-3031.
211. Wolf, L. B.; Tjen, K. C. M. F.; Rutjes, F. P. J. T.; Hiemstra, H.; Schoemaker, H. E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5081-5084.
212. Yin, Y.; Ma, W.; Chai, Z.; Zhao, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5731-5736.
213. Martin, R.; Jäger, A.; Böhl, M.; Richter, S.; Fedorov, R.; Manstein, D. J.; Gutzeit, H. O.; Knölker, H.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 8042-8046.
214. Ma, S.; Yu, F.; Li, J.; Gao, W. *Chem.–Eur. J.*, **2007**, *13*, 247-254.
215. Monge, D.; Jensen, K. L.; Franke, P. T.; Lykke, L.; Jørgensen, K. A. *Chem.–Eur. J.*, **2010**, *16*, 9478-9484.
216. Busacca, C. A.; Dong, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3947-3950.
217. (a) Knight, D. W.; Redfern, A. L.; Gilmore, J. *Chem. Commun.*, **1998**, 2007-2008. (b) Knight, D. W.; Redfern, A. L.; Gilmore, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 622-628.
218. Ding, C.-H.; Dai, L.-X.; Hou, X.-L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9586-9593.
219. Kinderman, S. S.; van Maarseveen, J. H.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; Rutjes, F. P. J. T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2045-2048.
220. Guo, G.; Xue, M.-X.; Zhu, M. K.; Gong, L. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3414-3417.
221. (a) Arróniz, C.; Gil-González, A.; Semak, V.; Escolano, C.; Bosch, J.; Amat, M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 3755-3760. (b) Song, J.; Guo, C.; Chen, P.-H.; Yu, J.; Luo, S.-W.; Gong, L.-Z. *Chem.–Eur. J.*, **2011**, *17*, 7786-7790.
222. Gomes, P. J. S.; Nunes, C. M.; Pais, A. A. C. C.; Pinho e Melo, T. M. V. D.; Arnaut, L. G. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 5475-5479.
223. Zhu, W.; Cai, G.; Ma, D. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 5545-5548.
224. Wender, P. A.; Strand, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 7528-7529.
225. (a) Jacoby, D.; Celerier, J. P.; Haviari, G.; Petit, H.; Lhommet, G. *Synthesis* **1992**, 884-887. (b) Wurz, R. P.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2313-2316. (c) Martin, M. C.; Patil, D. V.; France, S. *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 3030-3039.
226. Lu, L.-Q.; Zhang, J.-J.; Li, F.; Cheng, Y.; An, J.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 4495-4498.
227. Tian, J.; Zhou, R.; Sun, H.; Song, H.; He, Z. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2374-2378.
228. Liu, C.-R.; Zhu, B.-H.; Zheng, J.-C.; Sun, X.-L.; Xie, Z.; Tang, Y.; *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 1342-1344.
229. Vedejs, E.; West, F. G. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4773-4774.
230. Padwa, A.; Dean, D. C.; Zhi, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 6451-6452.

231. (a) Ohno, M.; Komatsu, M.; Miyata, H.; Ohshiro, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 5813-5816. (b) Komatsu, M.; Minakata, S.; Oderaotoshi, Y. *ARKIVOC*, **2006**, *7*, 370-389.
232. Lévesque, F.; Bélanger, G. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 4939-4942.
233. Texier, F.; Mazari, M.; Yebdri, O.; Tonnard, F.; Carrié, R. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 3515-3526.
234. (a) St. Cyr, D. J.; Arndtsen, B. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 12366-12367. (b) St-Cyr, D. J.; Morin, M. S. T.; Bélanger-Gariépy, F.; Arndtsen, B. A.; Krenske, E. H.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 4261-4273.
235. Morin, M. S. T.; St-Cyr, D. J.; Arndtsen, B. A. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 4916-4919.
236. Morin, M. S. T.; Aly, S.; Arndtsen, B. A. *Chem. Commun.,* **2013**, *49*, 883-885.
237. Morin, M. S. T.; Arndtsen, B. A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1056-1059.
238. (a) Raimondi, W.; Bonne, D.; Rodriguez, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 40-42. (b) Raimondi, W.; Bonne, D.; Rodriguez, J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6763-6775. (c) Bonne, D.; Constantieux, T.; Coquerel, Y.; Rodriguez, J. *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 2218-2231.
239. (a) Alvarez, S.; Alvarez, R.; Khanwalkar, H.; Germain, P.; Lemaire, G.; Rodriguez-Barrios, F.; Gronemeyer, H.; de Lera, A. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4345-4359. (b) Jesuraj, J. L.; Sivaguru, J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4791-4793. (c) Zhang, Z.; Zhang, Q.; Ni, Z.; Liu, Q. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1269-1271. (d) Sai, K. K. S.; Esteves, P. M.; Penha, E. T. D.; Klumpp, D. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6506-6512. (e) Tomita, D.; Yamatsugu, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6946-6948. (f) Yang, L.; Wang, D.-X.; Huang, Z.-T.; Wang, M.-X*. J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10390-10391.
240. Vézina, C.; Kudelski, A.; Sehgal, S. N. *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 721-726.
241. Tanaka, H.; Kuroda, A.; Marusawa, H.; Hatanaka, H.; Kino, T.; Goto, T.; Hashimoto, M.; Taga, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5031-5033.
242. (a) Toda, S.; Kotake, C.; Tsuno, T.; Narita, Y.; Yamasaki, T.; Konishi, M. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1580-1586. (b) Schmidt, U.; Weinbrenner, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1003-1004. (c) Wasserman, H. H.; Peterson, A. K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8972-8973.
243. (a) Fusetani, N.; Matsunaga, S.; Matsumoto, H.; Takebayashi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7053-7054. (b) Nakao, Y.; Matsunaga, S.; Fusetani, N. *Bioorg. Med. Chem*. **1995**, *3*, 1115-1122. (c) Nakao, Y.; Oku, N.; Matsunaga, S.; Fusetani, N. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 667-670.
244. Murakami, Y.; Takei, M.; Shindo, K.; Kitazume, C.; Tanaka, J.; Higa, T.; Fukamachi, H. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 259-261.
245. (a) Rinehart, K. L.; Lithgow-Bertelloni, A. M. Dehydrodidemnin B. PCT Int. Appl. WO 9104985, 1991. (b) Ebada, S. S.; Proksch, P. In Springer Handbook of Marine Biotechnology; Kim, S.-K., Ed.; Springer, 2015; pp 759-788.
246. Ocain, T. D.; Rich, D. H. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 451-456.
247. Lee, D.; Long, S. A.; Murray, J. H.; Adams, J. L.; Nuttall, M. E.; Nadeau, D. P.; Kikly, K.; Winkler, J. D.; Sung, C.-M.; Ryan, M. D.; Levy, M. A.; Keller, P. M.; DeWolf, W. E., Jr. *J. Med. Chem*. **2001**, *44*, 2015-2026.
248. Patel, D. V.; Gless, R. D., Jr.; Webb Hsu, H. K.; Anandan, S. K.; Aavula, B. R. Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitors. PCT Int. Appl. WO 2008073623, 2008.
249. Knust, H.; Nettekoven, M.; Pinard, E.; Roche, O.; Rogers-Evans, M. Monoamide Derivatives as Orexin Receptor Antagonists. PCT Int. Appl. WO 2009016087, 2009.
250. Adang, A. E. P.; de Man, A. P. A.; Vogel, G. M. T.; Grootenhuis, P. D. J.; Smit, M. J.; Peters, Co A. M.; Visser, A.; Rewinkel, J. B. M.; van Dinther, T.; Lucas, H.; Kelder, J.; van Aelst, S.; Meuleman, D. G.; van Boeckel, C. A. A. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4419-4432.
251. (a) Slee, D. H.; Laslo, K. L.; Elder, J. H.; Ollmann, I. R.; Gustchina, A.; Kervinen, J.; Zdanov, A.; Wlodawer, A.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11867-11878. (b) Sheha, M. M.; Mahfouz, N. M.; Hassan, H. Y.; Youssef, A. F.; Mimoto, T.; Kiso, Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 887-894.
252. (a) Catalano, J. G.; Deaton, D. N.; Long, S. T.; McFadyen, R. B.; Miller, L. R.; Payne, J. A.; Wells-Knecht, K. J.; Wright, L. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 719-722. (b) Barrett, D. G.; Boncek, V. M.; Catalano, J. G.; Deaton, D. N.; Hassell, A. M.; Jurgensen, C. H.; Long, S. T.; McFadyen, R. B.; Miller, A. B.; Miller, L. R.; Payne J. A.; Ray J. A.; Samano, V.; Shewchuk, L. M.; Tavares, F. X.; Wells-Knecht, K. J.; Willard, Jr., D. H.; Wright, L. L.; Zhou, H. Q. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3540-3546.
253. (a) Kokotos, G.; Kotsovolou, S.; Six, D. A.; Constantinou-Kokotou, V.; Beltzner, C. C.; Dennis, E. A. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2891-2893. (b) Constantinou-Kokotou, V.; Peristeraki, A.; Kokotos, C. G.; Six, D. A.; Dennis, E. A. *J. Pept. Sci.* **2005**, *11*, 431-435. (c) Moutevelis-Minakakis, P.; Neokosmidi, A.; Filippakou, M.; Stephens, D.; Dennis, E. A.; Kokotos, G. *J. Pept. Sci.* **2007**, *13*, 634-641. (d) Mouchlis, V. D.; Magrioti, V.; Barbayianni, E.; Cermak, N.; Oslund, R. C.; Mavromoustakos, T. M.; Gelb, M. H.; Kokotos, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 735-743.

254. Malcolm, B. A.; Liu, R.; Lahser, F.; Agrawal, S.; Belanger, B.; Butkiewicz, N.; Chase, R.; Gheyas, F.; Hart, A.; Hesk, D.; Ingravallo, P.; Jiang, C.; Kong, R.; Lu, J.; Pichardo, J.; Prongay, A.; Skelton, A.; Tong, X.; Venkatraman, S.; Xia, E.; Girijavallabhan, V.; Njoroge, F. G. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, *50*, 1013-1020.
255. Perni, R. B.; Almquist, S. J.; Byrn, R. A.; Chandorkar, G.; Chaturvedi, P. R.; Courtney, L. F.; Decker, C. J.; Dinehart, K.; Gates, C. A.; Harbeson, S. L.; Heiser, A.; Kalkeri, G.; Kolaczkowski, E.; Lin, K.; Luong, Y. P.; Rao, B. G.; Taylor, W. P.; Thomson, J. A.; Tung, R. D.; Wei, Y.; Kwong, A. D.; Lin, C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, *50*, 899-909.
256. Pour une revue récente, voir : De Risi, C.; Pollini, G. P.; Zanirato, V. *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 3241-3305.
257. Nef, J. U. *Justus Liebig Ann. Chem*. **1892**, *270*, 267-335.
258. (a) El Kaïm, L.; Pinot-Périgord, E. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3799-3806. (b) El Kaim, L.; Gaultier, L.; Grimaud, L.; Vieu, E. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8047-8048.
259. Chen, J. J.; Deshpande, S. V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8873-8876.
260. Mossetti, R.; Pirali, T.; Tron, G. C.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 820-823.
261. Giustiniano, M.; Mercalli, V.; Cassese, H.; Di Maro, S.; Galli, U.; Novellino, E.; Tron, G. C. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6006-6014.
262. Bourgault, J. P.; Maddirala, A. R.; Andreana, P. R. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8125-8127.
263. Grassot, J.-M.; Masson, G.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 947-950.
264. Bouma, M.; Masson, G.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2748-2751.
265. (a) Müller, P.; Godoy, J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3661-3664. (b) Al-Rashid, Z. F.; Johnson, W. L.; Hsung, R. P.; Wei, Y.; Yao, P. Y.; Liu, R.; Zhao, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8780-8784.
266. (a) Hon, Y. S.; Liu, Y. W.; Hsieh, C. H. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 4837-4860. (b) Hon, Y. S.; Lin, W. C. *Tetrahedron*, **1995**, *36*, 7693-7696.
267. Song, B.; Wang, S.; Sun, C.; Deng, H.; Xu, B. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8982-8986.
268. Nakamura, M.; Inoue, J.; Yamada, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2000**, *10*, 2807-2910.
269. El Kaïm, L.; Gamez-Montãno, R.; Grimaud, L.; Ibarra-Rivera, T. *Chem. Commun.* **2008**, 1350-1352.
270. Liu, Q.; Perreault, S.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14066-14067.
271. (a) Wasserman, H. H.; Ho, W-B. *J. Org. Chem*. **1994**, *59*, 4364-4366. (b) Wasserman, H. H.; Petersen, A. K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62,* 8972-8973.
272. (a) Wasserman, H. H.; Ennis, D. S.; Blum, C. A.; V. M. Rotello, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6003-6006. (b) Wasserman, H. H.; Ennis, D. S.; Power, P. L.; Ross, M. J.; Gomes, B. *J. Org. Chem*. **1993**, *58*, 4785-4787. (c) Wasserman, H. H.; Lee, K.; Xia, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2511-2514.
273. (a) Wasserman, H. H.; Petersen, A. K.; Xia, M. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 6771-6784. (b) Wasserman, H. H.; Petersen, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 953-956.
274. Hua, R.; Takeda, H.; Abe, Y.; Tanaka, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 974-976.
275. Chen, J.; Cunico, R. F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5509-5511.
276. Allais, C.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. *Synthesis* **2009**, *15*, 2523-2530.
277. Wang, H.; Guo, L.-N.; Duan, X.-H. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4573-4576.
278. Li, D.; Wang, M.; Liu, J.; Zhao, Q.; Wang, L. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3640-3642.
279. Takahashi, K.; Shibasaki, K.; Ogura, K.; Iida, H. *Chem. Lett.* **1983**, *11*, 859-862.
280. Yang, Z.; Zhang, Z.; Meanwell, N. A.; Kadow, J. F.; Wang, T. *Org. Lett*. **2002**, *4*, 1103-1105.
281. Bossio, R.; Marcos, C. F.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *Heterocycles* **1997**, *45*, 1589-1592.
282. (a) Meerwein, H.; Schmidt, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1925**, *39*, 221-238. (b) Ponndorf, W. *Angew. Chem.* **1926**, *39*, 138-143. (c) Verley, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1925**, *37*, 871-874.
283. Warner, B. P.; D'Alessio, J. A.; Morgan III, A. N.; Burns, C. J.; Schaks, A. R.; Watkin, J. G. *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *309*, 45-48.
284. (a) Namy, J. L.; Souppe, J.; Collin, J.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem*. **1984**, *49*, 2045-2049. (b) Lebrun, A.; Namy, J.-L.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett*. **1991**, *32*, 2355-2358. (c) Evans, D. A.; Nelson, S. G.; Gagne, M. R.; Muci, A. R. *J. Am. Chem. Soc*. **1993**, *115*, 9800-9801.
285. Seebach, D.; Weidmann, B.; Wildler, L. In *Modern Synthetic Methods*; Scheffold, R., Ed.; Bern: New York, **1983**; vol. 3, p 217.
286. (a) Mojtahedi, M. M.; Akbarzadeh, E.; Sharifi, R.; Abaee, M. S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2791-2793. (b) Yin, J.; Huffman, M. A.; Conrad, K. M.; Armstrong, J. D., III. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 840-843. Pour une revue récente, voir : de Graauw, C. F.; Peters, J. A.; van Bekkum, H.; Huskens, J. *Synthesis* **1994**, *10*, 1007-1017.
287. Ugi, I.; Meyr, R. in *Organic Syntheses* ; Baumgarten, H. E.; Ed.; John Wiley & Sons, **1988**, Collect. Vol. V, 1060-1063.

Partie expérimentale

General Experimental

^{1}H NMR spectra were recorded at 400 MHz, using a Brucker Avance 400 MHz spectrometer. ^{13}C NMR spectra were recorded at 100.6 MHz, using a Brucker Avance 400 MHz spectrometer. The ^{1}H and ^{13}C chemical shifts are reported in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane TMS using the residual solvent signal as an internal reference. Complete assignment of all NMR signals was performed using a combination of H,H-COSY, H,C-HSQC and H,C-HMBC experiments. Coupling constant *J* is quoted in hertz Hz. Splitting patterns are abbreviated as follows: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (unresolved multiplet), br (broad).

The infrared IR spectra were acquired on a Brucker IFS 66 spectrophotometer by thin-film technique on KBr salt plate or as 5% solution in $CHCl_3$ using PerkinElmer Spectrum Two FT-IR Spectrometer. Wavelengths are reported in cm^{-1}.

High-resolution mass spectra (HRMS) were carried out with JEOL JMS-Gcmate II spectrometer. Melting points (mp) were measured using Stuart SMP3 melting point apparatus in an open capillary tube and are uncorrected. All the experiments involving microwave irradiation were performed on a CEM Discover instrument in sealed reaction tubes.

Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) was carried out using silica gel 60 F_{254} plates and was visualized using UV-Light or by staining with CAM (Cerium-ammonium-molybdate: mixture of ammonium molybdate, cerium(IV) sulfate, sulfuric acid and water). Flash chromatography was performed using silicagel 60 (40-63 µm) obtained from Merck.

All commercially available reagents were purchased from Aldrich, Alfa-Aesar and were used without further purification. All solvents were thoroughly dried prior to the reactions. All volatile solvents were removed, in *vacuo*, under reduced pressure using a Büchi rotary evaporator. THF and toluene solvents were dried using a MBraun Solvent Purification System (model MB-SPS 800) equipped with alumina drying columns.

All reactions requiring anhydrous conditions or inert atmosphere were conducted under argon atmosphere in dried glassware.

All the isocyanides used in this experimental part were prepared from the corresponding amines according to the *carbylamines* procedure.[287]

[287] Ugi, I.; Meyr, R. in *Organic Syntheses* ; Baumgarten, H. E.; Ed.; John Wiley & Sons, **1988**, Collect. Vol. V, 1060-1063.

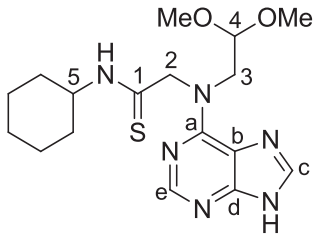
Experimental Part Chapter II

Experimental Part for Chapter II

General procedure II : Ugi-Smiles coupling reaction involving 6-mercaptopurine

To a solution of aldehyde (1.0 mmol) in mixture of DMF/MeCN (1:2; 0.6 mL) were added, under argon atmosphere, amine (1.0 mmol), 6-mercaptopurine (1.0 mmol) and, isocyanide (1.0 mmol) respectively. The reaction contents were stirred and heating at 60°C for several hours. The progress of the reaction was monitored by TLC. After completion of reaction, the solvent was removed under reduced pressure and the crude reaction mixture obtained was purified by flash column chromatography to afford the desired product.

II-1 *N*-Cyclohexyl-2-((2,2-dimethoxyethyl)(9*H*-purin-6-yl)-amino)ethanethioamide



$C_{17}H_{26}N_6O_2S$

Mol. Wt. = 378.492 $g.mol^{-1}$

This compound was synthesized according to the general procedure **II**, using formaldehyde (75 µl, 1.0 mmol), aminoacetaldehyde dimethyl acetal (108 µl, 1.0 mmol), 6-mercaptopurine (152 mg, 1.0 mmol) and cyclohexyl isocyanide (125 µl, 1.0 mmol). The desired product was isolated in 28% yield (109 mg) after purification by flash column chromatography on silica gel.

Nature: White solid

M.P. = 199-201°C

Rf: 0.3 (70:30 Ethyl acetate/ Dichloromethane)

Flash chromatography: (80:20 Diethyl ether/ Dichloromethane)

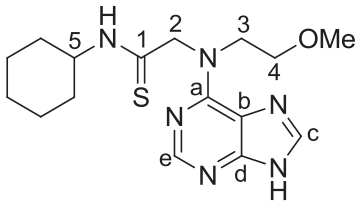
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.31 (br s, 1H, NH), 8.45 (s, 1H, H-e), 8.05 (s, 1H, H-c), 5.01 (s, 2H, H-2), 4.84 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H, H-4), 4.42-4.30 (m, 3H, H-3, H-5), 3.43 (s, 6H, 2 OMe), 1.96-1.93 (m, 2H, H-Cy), 1.63-1.56 (m, 3H, H-Cy), 1.41-1.31 (m, 2H, H-Cy), 1.18-1.10 (m, 3H, H-Cy).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 196.5 (C-1), 154.7 (C-a), 151.0 (C-d, C-e), 138.0 (C-c), 119.3 (C-b), 102.9 (C-4), 62.1 (C-2), 54.5 (OMe), 53.8 (C-5), 51.5 (C-3), 31.1 (C-Cy), 25.5 (C-Cy), 24.5 (C-Cy).

HRMS: Calcd. for $C_{17}H_{26}N_6O_2S$: 378.1838, Found: 378.1842.

I.R. (thin film): 3324, 3097, 2929, 2853, 2829, 1579, 1525, 1401, 1321, 1300, 1267, 1121, 1079, 1042, 969, 937, 877, 648 cm^{-1}.

II-2 *N*-Cyclohexyl-2-((2-methoxyethyl)(9*H*-purin-6-yl)-amino)ethanethioamide



$C_{16}H_{24}N_6OS$

Mol. Wt. = 348.466 $g.mol^{-1}$

This compound was synthesized according to the general procedure **II**, using formaldehyde (75 µl, 1.0 mmol), 2-methoxyethylamine (86 µl, 1.0 mmol), 6-mercaptopurine (152 mg, 1.0 mmol) and cyclohexyl isocyanide (125 µl, 1.0 mmol). The desired product was isolated in 38% yield (134 mg) after purification by flash column chromatography on silica gel.

Nature: Brown solid

M.P. = 186-187°C

Rf: 0.3 (50:50 Ethyl acetate/ Dichloromethane)

Flash chromatography: (40:60 Ethyl acetate/ Dichloromethane)

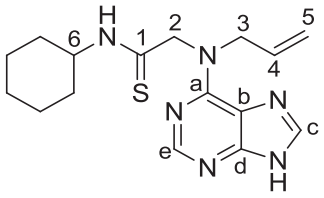
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.34 (br s, 1H, NH), 8.43 (s, 1H, H-e), 8.04 (s, 1H, H-c), 4.98 (s, 2H, H-2), 4.55-4.43 (m, 2H, H-3), 4.39-4.30 (m, 1H, H-5), 3.78 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H, H-4), 3.37 (s, 3H, OMe), 1.97-1.93 (m, 2H, H-Cy), 1.63-1.55 (m, 3H, H-Cy), 1.41-1.30 (m, 2H, H-Cy), 1.19-1.08 (m, 3H, H-Cy).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 196.9 (C-1), 154.6 (C-a), 151.4 (C-d), 151.2 (C-e), 137.9 (C-c), 119.4 (C-b), 70.7 (C-4), 61.9 (C-2), 59.0 (OMe), 53.9 (C-5), 49.8 (C-3), 31.1 (C-Cy), 25.5 (C-Cy), 24.4 (C-Cy).

HRMS: Calcd. for $C_{16}H_{24}N_6OS$: 348.1732, Found: 348.1734.

I.R. (thin film): 3212, 3090, 2931, 2853, 1580, 1472, 1425, 1333, 1298, 1188, 1113, 1075, 931, 896, 646 cm^{-1}.

II-3 2-(allyl(9*H*-purin-6-yl)amino)-*N*-cyclohexylethanethioamide



$C_{16}H_{22}N_6S$

Mol. Wt. = 330.451 $g.mol^{-1}$

This compound was synthesized according to the general procedure **II**, using formaldehyde (75 µl, 1.0 mmol), allylamine (75 µl, 1.0 mmol), 6-mercaptopurine (152 mg, 1.0 mmol) and cyclohexyl isocyanide (125 µl, 1.0 mmol). The desired product was isolated in 75% yield (250 mg) after purification by flash column chromatography on silica gel.

Nature: Orange solid

M.P. = 158.5-159.4°C

Rf: 0.2 (60:40 Ethyl acetate/ Dichloromethane)

Flash chromatography: (80:20 Diethyl ether/ Dichloromethane)

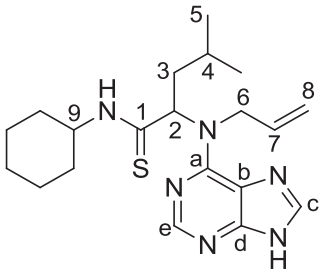
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.70 (br s, 1H, NH), 8.45 (s, 1H, H-e), 8.04 (s, 1H, H-c), 5.97 (ddt, *J* = 16.3, 10.6, 5.5 Hz, 1H, H-4), 5.31-5.24 (m, 2H, H-5), 4.98-4.85 (m, 4H, H-2, H-3), 4.35-4.28 (m, 1H, H-6), 1.98-1.95 (m, 2H, H-Cy), 1.64-1.57 (m, 3H, H-Cy), 1.43-1.33 (m, 2H, H-Cy), 1.25-1.17 (m, 3H, H-Cy).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 196.4 (C-1), 154.4 (C-a), 151.3 (C-e), 150.9 (C-d), 137.7 (C-c), 132.4 (C-4), 119.2 (C-b), 118.2 (C-5), 59.5 (C-2), 53.8 (C-6), 51.9 (C-3), 31.1 (C-Cy), 25.5 (C-Cy), 24.4 (C-Cy).

HRMS: Calcd. for $C_{16}H_{22}N_6S$: 330.1627, Found: 330.1623.

I.R. (thin film): 3200, 3040, 2928, 2852, 1577, 1515, 1415, 1330, 1298, 1261, 1194, 1107, 1069, 933, 793, 645 cm^{-1}.

II-4 2-(allyl(9*H*-purin-6-yl)amino)-*N*-cyclohexyl-4-methylpentanethioamide



$C_{20}H_{30}N_6S$

Mol. Wt. = 386.557 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **II**, using isovaleraldehyde (108 µl, 1.0 mmol), allylamine (75 µl, 1.0 mmol), 6-mercaptopurine (152 mg, 1.0 mmol) and cyclohexyl isocyanide (125 µl, 1.0 mmol). The desired product was isolated in 58% yield (224 mg) after purification by flash column chromatography on silica gel.

Nature: White solid

M.P. = 185-186°C

Rf: 0.4 (40:60 Ethyl acetate/ Dichloromethane)

Flash chromatography: (10:90 Ethyl acetate/ Dichloromethane)

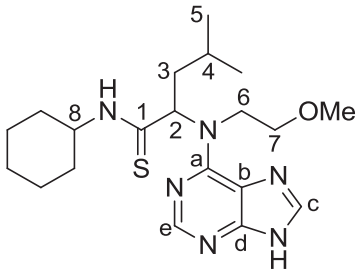
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 10.38 (br s, 1H, NH), 8.46 (s, 1H, H-e), 8.06 (s, 1H, H-c), 6.44-6.30 (m, 1H, H-2), 6.03 (ddd, *J* = 15.9, 10.1, 5.1 Hz, 1H, H-7), 5.21 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H-8), 5.10 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H-8), 4.86-4.83 (m, 1H, H-6), 4.59-4.56 (m, 1H, H-6), 4.36-4.31 (m, 1H, H-9), 2.09-2.06 (m, 3H, H-3, H-Cy), 1.71-1.67 (m, 2H, H-Cy), 1.62-1.49 (m, 3H, H-4, H-Cy), 1.43-1.30 (m, 3H, H-Cy), 1.24-1.17 (m, 2H, H-Cy), 0.92 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H-5), 0.85 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H-5).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 200.0 (C-1), 154.9 (C-a), 151.6 (C-e), 151.1 (C-d), 136.9 (C-c), 135.2 (C-7), 119.0 (C-b), 116.1 (C-8), 61.4 (C-2), 53.1 (C-9), 46.7 (C-6), 41.0 (C-3), 31.1 (C-Cy), 30.7 (C-Cy), 25.6 (C-Cy), 24.8 (C-4), 24.3 (C-Cy), 24.2 (C-Cy), 22.8 (C-5), 22.5 (C-5).

HRMS: Calcd. for $C_{20}H_{30}N_6S$: 386.2253, Found: 386.2244.

I.R. (thin film): 3211, 3038, 2929, 2852, 1567, 1503, 1467, 1442, 1329, 1298, 1264, 1196, 1163, 1108, 936, 715 cm^{-1}.

II-5 *N*-cyclohexyl-2-((2-methoxyethyl)(9*H*-purin-6-yl)amino)-4-methylpentnethioamide



$C_{20}H_{32}N_6OS$

Mol. Wt. = 404,572 $g.mol^{-1}$

This compound was synthesized according to the general procedure **II**, using isovaleraldehyde (108 µl, 1.0 mmol), 2-methoxyethylamine (86 µl, 1.0 mmol), 6-mercaptopurine (152 mg, 1.0 mmol) and cyclohexyl isocyanide (125 µl, 1.0 mmol). The desired product was isolated in 70% yield (287 mg) after purification by flash column chromatography on silica gel.

Nature: Pale white solid

M.P. = 184.2°C

Rf: 0.3 (40:60 Ethyl acetate/ Dichloromethane)

Flash chromatography: (20:80 Ethyl acetate/ Dichloromethane)

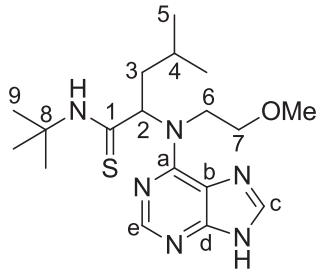
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 10.32 (br s, 1H, NH), 8.46 (s, 1H, H-e), 8.07 (s, 1H, H-c), 6.32-6.30 (m, 1H, H-2), 4.39-4.32 (m, 2H, H-6, H-8), 3.98-3.90 (m, 1H, H-6), 3.73-3.65 (m, 2H, H-7), 3.37 (s, 3H, OMe), 2.12-2.06 (m, 3H, H-3, H-Cy), 1.79-1.66 (m, 2H, H-Cy), 1.57-1.50 (m, 3H, H-4, H-Cy), 1.44-1.28 (m, 3H, H-Cy), 1.23-1.05 (m, 2H, H-Cy), 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-5), 0.83 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H, H-5).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 200.1 (C-1), 155.1 (C-a), 151.3 (C-d, C-e), 137.1 (C-c), 119.3 (C-b), 70.1 (C-7), 61.4 (C-2), 58.9 (OMe), 53.2 (C-8), 43.0 (C-6), 40.9 (C-3), 31.0 (C-Cy), 30.6 (C-Cy), 25.6 (C-Cy), 24.9 (C-4), 24.3 (C-Cy), 24.2 (C-Cy), 22.8 (C-5), 22.6 (C-5).

HRMS: Calcd. for $C_{20}H_{32}N_6OS$: 404.2358, Found: 404.2372.

I.R. (thin film): 3209, 3040, 2927, 2851, 1567, 1500, 1464, 1434, 1333, 1290, 1257, 1194, 1103, 940, 794, 734, 646 cm^{-1}.

II-6 *N*-(*tert*-butyl)-2-((2-methoxyethyl)(9*H*-purin-6-yl)amino)-4-methylpentanethioamide



$C_{18}H_{30}N_6OS$

Mol. Wt. = 378.535 $g.mol^{-1}$

This compound was synthesized according to the general procedure **II**, using isovaleraldehyde (108 µl, 1.0 mmol), 2-methoxyethylamine (86 µl, 1.0 mmol), 6-mercaptopurine (152 mg, 1.0 mmol) and *tert*-butyl isocyanide (113 µl, 1.0 mmol). The desired product was isolated in 58% yield (221 mg) after purification by flash column chromatography on silica gel.

Nature: White solid

M.P. = 168-169°C

Rf: 0.3 (60: 40 Ethyl acetate/ Dichloromethane)

Flash chromatography: (30:70 Ethyl acetate/ Dichloromethane)

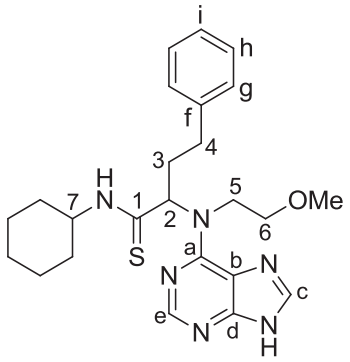
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 10.26 (br s, 1H, NH), 8.46 (s, 1H, H-e), 8.06 (s, 1H, H-c), 6.27-6.24 (m, 1H, H-2), 4.58-4.19 (m, 1H, H-6), 4.13-3.83 (m, 1H, H-6), 3.74-3.58 (m, 2H, H-7), 3.37 (s, 3H, OMe), 2.21-1.91 (m, 2H, H-3), 1.54-1.42 (m, 10H, H-4, H-9), 0.92 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H-5), 0.81 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H, H-5).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 200.5 (C-1), 155.0 (C-a), 151.7 (C-e), 151.3 (C-d), 136.9 (C-c), 119.2 (C-b), 69.9 (C-7), 62.1 (C-2), 58.9 (OMe), 55.3 (C-8), 42.4 (C-6), 40.7 (C-3), 27.2 (C-9), 24.8 (C-4), 22.9 (C-5), 22.6 (C-5).

HRMS: Calcd. for $C_{18}H_{30}N_6OS$: 378.2202, Found: 378.2209.

I.R. (thin film): 3241, 3052, 2957, 2869, 2824, 1568, 1500, 1464, 1433, 1335, 1257, 1212, 1099, 944, 764, 750, 646 cm^{-1}.

II-7 *N*-cyclohexyl-2-((2-methoxyethyl)(9*H*-purin-6-yl)amino)-4-phenylbutanethioamide



$C_{24}H_{32}N_6OS$

Mol. Wt. = 452.615 $g.mol^{-1}$

This compound was synthesized according to the general procedure **II**, using hydrocinnamaldehyde (146 µl, 1.0 mmol), 2-methoxyethylamine (86 µl, 1.0 mmol), 6-mercaptopurine (152 mg, 1.0 mmol) and cyclohexyl isocyanide (125 µl, 1.0 mmol). The desired product was isolated in 40% yield (185 mg) after purification by flash column chromatography on silica gel.

Nature: White solid

M.P. = 125-126°C

Rf: 0.7 (80:20 Ethyl acetate/ Dichloromethane)

Flash chromatography: (60:40 Diethyl ether/ Dichloromethane)

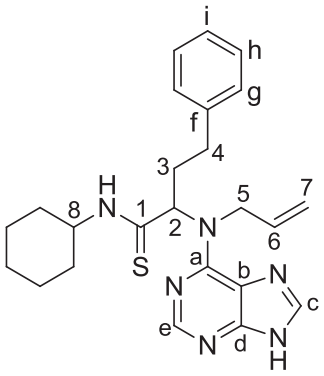
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 10.35 (br s, 1H, NH), 8.46 (s, 1H, H-e), 7.99 (s, 1H, H-c), 7.20-7.17 (m, 2H, H-g), 7.13-7.08 (m, 3H, H-h, H-i), 6.15-6.06 (m, 1H, H-2), 4.45-4.35 (m, 2H, H-5, H-7), 4.06-4.00 (m, 1H, H-5), 3.70 (dt, *J* = 15.9, 7.6 Hz, 2H, H-6), 3.36 (s, 3H, OMe), 2.71-2.57 (m, 3H, H-3, H-4), 2.54-2.39 (m, 1H, H-3), 2.17-2.03 (m, 1H, H-Cy), 1.82-1.68 (m, 2H, H-Cy), 1.59-1.52 (m, 2H, H-Cy), 1.47-1.25 (m, 3H, H-Cy), 1.22-1.06 (m, 2H, H-Cy).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 199.6 (C-1), 155.1 (C-a), 151.6 (C-e), 151.3 (C-d), 141.1 (C-f), 136.7 (C-c), 128.5 (C-h), 128.3 (C-g), 126.0 (C-i), 119.5 (C-b), 70.1 (C-6), 62.4 (C-2), 58.9 (OMe), 53.3 (C-7), 43.2 (C-5), 33.9 (C-3), 32.4 (C-4), 31.1 (C-Cy), 30.7 (C-Cy), 25.6 (C-Cy), 24.4 (C-Cy), 24.3 (C-Cy).

HRMS: Calcd. for $C_{24}H_{32}N_6OS$: 452.2358, Found: 452.2360.

I.R. (thin film): 3212, 3025, 2929, 2852, 1572, 1498, 1452, 1336, 1260, 1197, 1114, 942, 750, 700, 646 cm^{-1}.

II-8 2-(allyl(9*H*-purin-6-yl)amino)-*N*-cyclohexyl-4-phenylbutanethioamide



$C_{24}H_{30}N_6S$

Mol. Wt. = 434.600 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **II**, using hydrocinnamaldehyde (146 µl, 1.0 mmol), allylamine (75 µl, 1.0 mmol), 6-mercaptopurine (152 mg, 1.0 mmol) and cyclohexyl isocyanide (125 µl, 1.0 mmol). The desired product was isolated in 47% yield (204 mg) after purification by flash column chromatography on silica gel.

Nature: White solid

M.P. = 162.6°C

Rf: 0.7 (60:40 Ethyl acetate/ Dichloromethane)

Flash chromatography: (20:80 Diethyl ether/ Dichloromethane)

NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 10.46 (br s, 1H, NH), 8.46 (s, 1H, H-e), 7.99 (s, 1H, H-c), 7.22-7.18 (m, 2H, H-h), 7.15-7.09 (m, 3H, H-g, H-i), 6.26-5.98 (m, 2H, H-2, H-6), 5.24 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, H-7), 5.11 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, H-7), 5.00-4.81 (m, 1H, H-5), 4.72-4.56 (m, 1H, H-5), 4.36-4.34 (m, 1H, H-8), 2.66-2.60 (m, 3H, H-3, H-4), 2.54-2.37 (m, 1H, H-3), 2.07-2.06 (m, 1H, H-Cy), 1.77-1.70 (m, 2H, H-Cy), 1.59-1.50 (m, 2H, H-Cy), 1.45-1.31 (m, 3H, H-Cy), 1.23-1.06 (m, 2H, H-Cy).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 199.2 (C-1), 154.8 (C-a), 151.7 (C-e), 151.3 (C-d), 141.2 (C-f), 136.6 (C-c), 135.1 (C-6), 128.5 (C-g), 128.4 (C-h), 126.0 (C-i), 119.0 (C-b), 116.2 (C-7), 62.7 (C-2), 53.2 (C-8), 46.6 (C-5), 33.9 (C-3), 32.4 (C-4), 31.1 (C-Cy), 30.7 (C-Cy), 25.6 (C-Cy), 24.4 (C-Cy), 24.3 (C-Cy).

HRMS: Calcd. for $C_{24}H_{30}N_6S$: 434.2253, Found: 434.2255.

I.R. (thin film): 3218, 3024, 2930, 2852, 1570, 1499, 1466, 1453, 1332, 1299, 1265 937, 750, 699, 647 cm^{-1}.

Experimental Part Chapter III

Experimental Part for Chapter III

General procedures

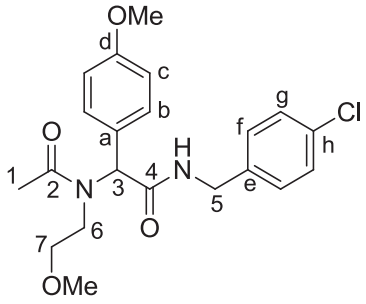
1) General procedure III-A : Ugi Four-component reactions (U-4CR)

To a solution of aldehyde in methanol (1 M), amine (1.0 equiv), carboxylic acid (1.0 equiv), and isocyanide (1.0 equiv) were subsequently added under argon atmosphere. Then the reaction mixture was stirred at room temperature for 1-3 days. The progress of the reaction was monitored by TLC. After completion of reaction, the solvent was removed under vacuum and the obtained crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel to get the pure product.

2) General procedure III-B : Synthesis of 2-pyrrolines derivatives

In a microwave vial, Ugi adduct (1.0 equiv) was dissolved in TFE (1.5 mL). To this solution, DIPEA (0.5 equiv) and acrylonitrile or methyl acrylate (6.0 equiv) were subsequently added. The resulting mixture was subjected to microwave irradiation (140°C, 30 min, CEM Discover microwave, 150 W). After completion of the reaction, the vial was cooled to room temperature. The reaction mixture was diluted with water (15 mL), extracted with CH_2Cl_2 (3×10 mL). The combined organic layer was dried over $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel to yield the desired product.

III-9 *N*-(4-chlorobenzyl)-2-(*N*-(2-methoxyethyl)acetamido)-2-(4-methoxyphenyl)acetamide



$C_{21}H_{25}ClN_2O_4$

Mol. Wt. = 404.887 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **III-A**, using 4-anisaldehyde (124 µl, 1.0 mmol), 2-methoxyethylamine (88 µl, 1.0 mmol), acetic acid (57 µl, 1.0 mmol), and 4-chlorobenzyl isocyanide (150 µl, 1.0 mmol). The desired product was isolated as a 3:1 mixture of rotamers isolated in 78% yield (318 mg) after purification by flash column chromatography on silica gel.

Nature: White solid

M.P. = 102.3-102.8°C

Rf: 0.3 (100 Ethyl acetate)

Flash chromatography: (80:20 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

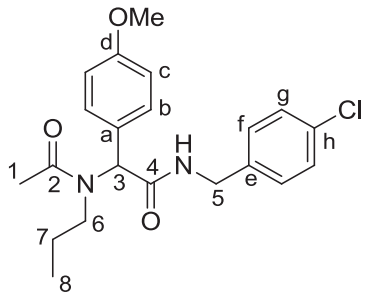
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.65 (br s, 1H, NH, minor), 7.32-7.23 (m, 8H, H-b major, H-f' minor, H-g major and H-g' minor),7.20-7.16 (m, 2H, H-f, major), 7.10-7.08 (m, 2H, H-b', minor), 6.91-6.84 (m, 5H, NH major, H-c major and H-c' minor), 5.81 (s, 1H, H-3, major), 5.47 (s, 1H, H-3', minor), 4.52-4.42 (m, 2H, H-5', minor), 4.44-4.34 (m, 2H, H-5, major), 3.82-3.75 (m, 1H, H-7', minor), 3.78 (s, 6H, 2 OMe, major and minor), 3.56-3.49 (m, 1H, H-6, major), 3.39-3.21 (m, 3H, H-6 major and, H-6', H-7' minor), 3.13-3.06 (m, 2H, H-7, major), 3.08 (s, 3H, OMe, major), 3.00 (s, 3H, OMe, minor), 2.97-2.93 (m, 1H, H-6', minor), 2.18 (s, 3H, H-1, major), 2.13 (s, 3H, H-1', minor).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): major rotamer δ 172.3 (C-2), 170.4 (C-4), 159.7 (C-d), 136.9 (C-e), 133.0 (C-h), 131.0 (C-b), 129.0 (C-f), 128.7 (C-g), 126.9 (C-a), 114.2 (C-c), 70.6 (C-7), 62.3 (C-3), 58.7 (OMe), 55.3 (OMe), 46.3 (C-6), 42.9 (C-5), 22.3 (C-1). Minor rotamer δ 172.7 (C-2'), 170.4 (C-4'), 159.6 (C-d'), 136.8 (C-e'), 133.4 (C-h'), 130.4 (C-b'), 129.4 (C-g'), 128.9 (C-f'), 126.4 (C-a'), 114.4 (C-c'), 69.8 (C-7'), 67.0 (C-3'), 58.3 (OMe), 55.3 (OMe), 44.9 (C-6'), 43.1 (C-5'), 23.0 (C-1').

HRMS: Calcd. for $C_{21}H_{25}ClN_2O_4$: 404.1503, Found: 404.1501.

I.R. (thin film): 3286, 3066, 2931, 1631, 1513, 1492, 1411, 1305, 1248, 1179, 1114, 1032, 1014, 818 cm^{-1}.

III-10 *N*-(4-chlorobenzyl)-2-(4-methoxyphenyl)-2-(*N*-propylacetamido)acetamide



$C_{21}H_{25}ClN_2O_3$

Mol. Wt. = 388.887 $g.mol^{-1}$

This compound was synthesized according to the general procedure **III-A**, using 4-anisaldehyde (248 µl, 2.0 mmol), propylamine (166 µl, 2.0 mmol), acetic acid (114 µl, 2.0 mmol), and 4-chlorobenzyl isocyanide (300 µl, 2.0 mmol). The desired product was isolated in 74% yield (582 mg) after purification by flash column chromatography on silica gel.

Nature: Pale solid

M.P. = 111.1-111.6°C

Rf: 0.2 (60:40 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (80:20 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

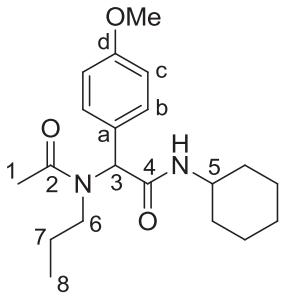
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-b), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-g), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-f), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-c), 6.46 (br s, 1H, NH), 5.76 (s, 1H, H-3), 4.42 (dd, *J* = 15.1 Hz, 6.0 Hz, 1H, H-5), 4.35 (dd, *J* = 15.1 Hz, 5.8 Hz, 1H, H-5), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.22 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-6), 2.13 (s, 3H, H-1), 1.45-1.34 (m, 1H, H-7), 1.08-0.95 (m, 1H, H-7), 0.67 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-8).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 171.5 (C-2), 170.4 (C-4), 159.8 (C-d), 136.8 (C-e), 133.1 (C-h), 130.9 (C-b), 129.0 (C-f), 128.8 (C-g), 127.2 (C-a), 114.2 (C-c), 62.1 (C-3), 55.4 (OMe), 49.5 (C-6), 42.9 (C-5), 23.0 (C-7), 21.9 (C-1), 11.3 (C-8).

HRMS: Calcd. for $C_{21}H_{25}ClN_2O_3$: 388.1554, Found: 388.1549.

I.R. (thin film): 3291, 3065, 2962, 2933, 1611, 1510, 1492, 1412, 1293, 1248, 1179, 1140, 1091, 1033, 838, 803 cm^{-1}.

III-11 *N*-cyclohexyl-2-(4-methoxyphenyl)-2-(*N*-propylacetamido)acetamide



$C_{20}H_{30}N_2O_3$

Mol. Wt. = 346.463 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **III-A**, using 4-anisaldehyde (124 µl, 1.0 mmol), propylamine (83 µl, 1.0 mmol), acetic acid (57 µl, 1.0 mmol), and cyclohexyl isocyanide (124 µl, 1.0 mmol). The desired product was isolated in 73% yield (254 mg) after purification by flash column chromatography on silica gel.

Nature: Pale solid

M.P. = 150.0-150.5°C

Rf: 0.4 (80:20 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (80:20 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

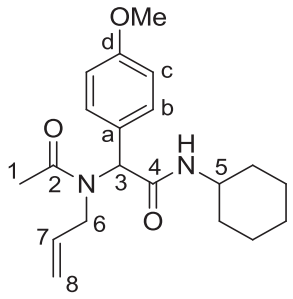
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-b), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-c), 5.85 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, NH), 5.79 (s, 1H, H-3), 3.80-3.70 (m, 1H, H-5), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.27-3.13 (m, 2H, H-6), 2.13 (s, 3H, H-1), 1.87-1.84 (m, 2H, H-Cy), 1.65-1.53 (m, 3H, H-Cy), 1.45-1.23 (m, 3H, H-7, H-Cy), 1.14-0.94 (m, 4H, H-7, H-Cy), 0.66 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-8).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 171.4 (C-2), 169.2 (C-4), 159.5 (C-d), 130.7 (C-b), 127.7 (C-a), 114.1 (C-c), 61.6 (C-3), 55.3 (OMe), 49.2 (C-6), 48.5 (C-5), 32.8 (C-Cy), 32.8 (C-Cy), 25.5 (C-Cy), 24.8 (C-Cy), 24.8 (C-Cy), 23.0 (C-7), 21.9 (C-1), 11.3 (C-8).

HRMS: Calcd. for $C_{20}H_{30}N_2O_3$: 346.2256, Found: 346.2263.

I.R. (thin film): 3290, 3054, 2928, 2852, 1609, 1542, 1509, 1448, 1412, 1245, 1176, 1028, 969, 836, 803, 730, 632 cm^{-1}.

III-12 2-(*N*-allylacetamido)-*N*-cyclohexyl-2-(4-methoxyphenyl)acetamide



$C_{20}H_{28}N_2O_3$

Mol. Wt. = 344.447 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **III-A**, using 4-anisaldehyde (248 µl, 2.0 mmol), allylamine (153 µl, 2.0 mmol), acetic acid (114 µl, 2.0 mmol), and cyclohexyl isocyanide (253 µl, 2.0 mmol). The desired product was isolated in 84% yield (578 mg) after purification by flash column chromatography on silica gel.

Nature: White solid

M.P. = 133.6-134.1°C

Rf: 0.4 (60:40 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (80:20 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

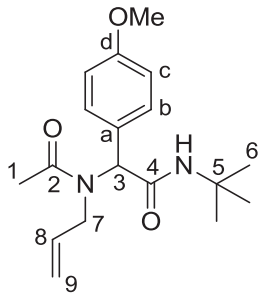
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-b), 6.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-c), 5.99 (s, 1H, H-3), 5.69 (br s, 1H, NH), 5.41 (ddt, *J* = 15.8, 10.4, 5.2 Hz, 1H, H-7), 4.97 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, H-8), 4.93 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, H-8), 3.99-3.87 (m, 2H, H-6), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.78-3.73 (m, 1H, H-5), 2.12 (s, 3H, H-1), 1.89-1.87 (m, 2H, H-Cy), 1.64-1.55 (m, 3H, H-Cy), 1.37-1.27 (m, 2H, H-Cy), 1.15-1.01 (m, 3H, H-Cy).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 172.1 (C-2), 169.0 (C-4), 159.7 (C-d), 134.4 (C-7), 131.0 (C-b), 127.5 (C-a), 116.4 (C-8), 114.1 (C-c), 60.8 (C-3), 55.3 (OMe), 49.3 (C-6), 48.6 (C-5), 32.9 (C-Cy), 32.9 (C-Cy), 25.5 (C-Cy), 24.9 (C-Cy), 24.8 (C-Cy), 22.2 (C-1).

HRMS: Calcd. for $C_{20}H_{28}N_2O_3$: 344.2100, Found: 344.2097.

I.R. (thin film): 3285, 3069, 2926, 2852, 1620, 1542, 1509, 1450, 1406, 1304, 1245, 1177, 1031, 920, 838, 701 cm^{-1}.

III-13 2-(*N*-allylacetamido)-*N*-(*tert*-butyl)-2-(4-methoxyphenyl)acetamide



$C_{18}H_{26}N_2O_3$

Mol. Wt. = 318.410 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **III-A**, using 4-anisaldehyde (124 µl, 1.0 mmol), allylamine (76.5 µl, 1.0 mmol), acetic acid (57 µl, 1.0 mmol), and *tert*-butyl isocyanide (113 µl, 1.0 mmol). The desired product was isolated in 66% yield (212 mg) after purification by flash column chromatography on silica gel.

Nature: Pale solid

M.P. = 152.7-153.2°C

Rf: (60:40 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (80:20 Diethyl ether/ Petroleum ether)

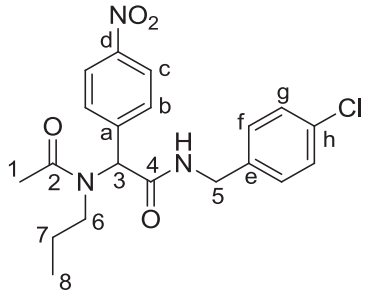
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-b), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-c), 5.97 (s, 1H, H-3), 5.58 (br s, 1H, NH), 5.35 (ddd, *J* = 22.4, 10.4, 5.3 Hz, 1H, H-8), 4.94-4.90 (m, 2H, H-9), 3.99-3.89 (m, 2H, H-7), 3.79 (s, 3H, OMe), 2.12 (s, 3H, H-1), 1.32 (s, 9H, H-6).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): 172.1 (C-2), 169.4 (C-4), 159.7 (C-d), 134.4 (C-8), 131.0 (C-b), 127.7 (C-a), 116.3 (C-9), 114.1 (C-c), 60.9 (C-3), 55.3 (OMe), 51.6 (C-5), 49.1 (C-7), 28.7 (C-6), 22.2 (C-1).

HRMS: Calcd. for $C_{18}H_{26}N_2O_3$: 318.1943, Found: 318.1937.

I.R. (thin film): 3311, 3075, 2967, 1680, 1626, 1549, 1512, 1456, 1413, 1364, 1305, 1249, 1179, 1033, 841, 801 cm^{-1}.

III-14 *N*-(4-chlorobenzyl)-2-(4-nitrophenyl)-2-(*N*-propylacetamido)acetamide



$C_{20}H_{22}ClN_3O_4$

Mol. Wt. = 403.859 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **III-A**, using 4-nitrobenzaldehyde (231 mg, 1.5 mmol), propylamine (125 µl, 1.5 mmol), acetic acid (86 µl, 1.5 mmol), and 4-chlorobenzyl isocyanide (225 µl, 1.5 mmol). The desired product was isolated in 70% yield (424 mg) after purification by flash column chromatography on silica gel.

Nature: Pale solid

M.P. = 135.8-136.3°C

Rf: 0.2 (60:40 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (80:20 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

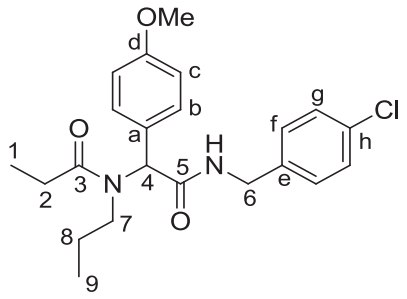
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-c), 7.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-b), 7.31-7.25 (m, 2H, H-g), 7.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-f), 7.05 (br s, 1H, NH), 5.81 (s, 1H, H-3), 4.46-4.37 (m, 2H, H-5), 3.33-3.28 (m, 2H, H-6), 2.17 (s, 3H, H-1), 1.55-1.41 (m, 1H, H-7), 1.32-1.17 (m, 1H, H-7), 0.76 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-8).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 172.1 (C-2), 169.1 (C-4), 147.7 (C-d), 142.8 (C-a), 136.4 (C-e), 133.5 (C-h), 129.5 (C-b), 129.2 (C-f), 128.9 (C-g), 123.8 (C-c), 62.7 (C-3), 50.7 (C-6), 43.1 (C-5), 22.9 (C-7) , 21.9 (C-1), 11.2 (C-8).

HRMS: Calcd. for $C_{20}H_{22}ClN_3O_4$: 403.1299, Found: 403.1314.

I.R. (thin film): 3281, 3053, 2963, 2931, 2873, 1622, 1518, 1490, 1407, 1344, 1228, 1089, 1013, 906, 800, 730, 697 cm^{-1}.

III-15 *N*-(2-((4-chlorobenzyl)amino)-1-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl)-*N*-propylpropionamide



$C_{22}H_{27}ClN_2O_3$

Mol. Wt. = 402.914 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **III-A**, using 4-anisaldehyde (186 µl, 1.5 mmol), propylamine (125 µl, 1.5 mmol), propionic acid (112 µl, 1.5 mmol), and 4-chlorobenzyl isocyanide (225 µl, 1.5 mmol). The desired product was isolated in 86% yield (524 mg) after purification by flash column chromatography on silica gel.

Nature: White solid

M.P. = 148.1-148.7°C

Rf: 6 (80:20 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (80:20 Diethyl ether/ Petroleum ether)

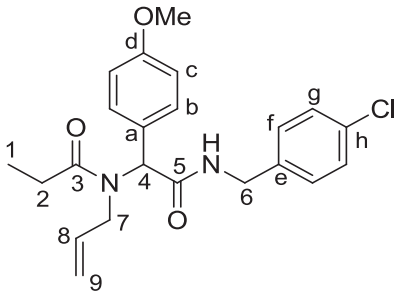
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-b), 7.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-g), 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-f), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-c), 6.54 (br s, 1H, NH), 5.79 (s, 1H, H-4), 4.42 (dd, *J* = 15.1, 5.9 Hz, 1H, H-6), 4.35 (dd, *J* = 15.1, 5.8 Hz, 1H, H-6), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.22 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-7), 2.46-2.30 (m, 2H, H-2), 1.46-1.33 (m, 1H, H-8), 1.12 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-1), 1.07-0.95 (m, 1H, H-8), 0.66 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-9).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 174.8 (C-3), 170.6 (C-5), 159.7 (C-d), 136.9 (C-e), 133.0 (C-h), 130.8 (C-b), 129.0 (C-f), 128.7 (C-g), 127.3 (C-a), 114.1 (C-c), 62.2 (C-4), 55.3 (OMe), 48.5 (C-7), 42.9 (C-6), 26.7 (C-2), 23.1 (C-8), 11.3 (C-9), 9.6 (C-1).

HRMS: Calcd. for $C_{22}H_{27}ClN_2O_3$: 402.1710, Found: 402.1707.

I.R. (thin film): 3291, 3066, 2962, 2934, 1611, 1510, 1491, 1461, 1419, 1248, 1178, 1090, 1072, 1032, 1015, 802 cm^{-1}.

III-16 *N*-allyl-*N*-(2-((4-chlorobenzyl)amino)-1-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl)propionamide



$C_{22}H_{25}ClN_2O_3$

Mol. Wt. = 400.898 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **III-A**, using 4-anisaldehyde (124 µl, 1.0 mmol), allylamine (76.5 µl, 1.0 mmol), propionic acid (75 µl, 1.0 mmol), and 4-chlorobenzyl isocyanide (150 µl, 1.0 mmol). The desired product was isolated in 89% yield (360 mg) after purification by flash column chromatography on silica gel.

Nature: Pale solid

M.P. = 115.4-115.9°C

Rf: 0.6 (60:40 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (80:20 Diethyl ether/ Petroleum ether)

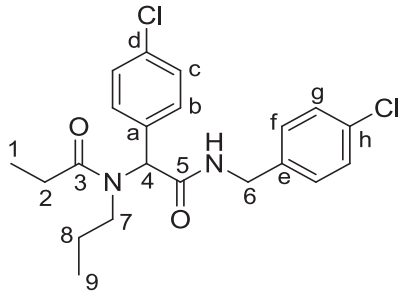
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.27-7.22 (m, 4H, H-b, H-g), 7.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-f), 6.85-6.82 (m, 2H, H-c), 6.67 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H, NH), 6.03 (s, 1H, H-4), 5.39 (ddd, *J* = 22.3, 10.3, 5.2 Hz, 1H, H-8), 4.96 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, H-9), 4.92 (d, *J* = 4.8, 1H, H-9), 4.42 (dd, *J* = 15.0, 6.0 Hz, 1H, H-6), 4.34 (dd, *J* = 15.1, 5.8 Hz, 1H, H-6), 3.99-3.88 (m, 2H, H-7), 3.78 (s, 3H, OMe), 2.42-2.26 (m, 2H, H-2), 1.06 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-1).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 175.3 (C-3), 170.4 (C-5), 159.7 (C-d), 136.8 (C-e), 134.4 (C-8), 133.0 (C-h), 131.0 (C-b), 129.0 (C-f), 128.7 (C-g), 127.1 (C-a), 116.4 (C-9), 114.1 (C-c), 61.2 (C-4), 55.3 (OMe), 48.5 (C-7), 42.8 (C-6), 26.9 (C-2), 9.3 (C-1).

HRMS: Calcd. for $C_{22}H_{25}ClN_2O_3$: 400.1554, Found: 400.1559.

I.R. (thin film): 3291, 3069, 2974, 2936, 2836, 1623, 1545, 1510, 1409, 1304, 1247, 1177, 1032, 1015, 920, 833, 803 cm^{-1}.

III-17 *N*-(2-((4-chlorobenzyl)amino)-1-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl)-*N*-propylpropionamide



$C_{21}H_{24}Cl_2N_2O_2$

Mol. Wt. = 407.333 $g.mol^{-1}$

This compound was synthesized according to the general procedure **III-A**, using 4-chlorobenzaldehyde (215 mg, 1.5 mmol), propylamine (225 µl, 1.5 mmol), propionic acid (112 µl, 1.5 mmol), and 4-chlorobenzyl isocyanide (225 µl, 1.5 mmol). The desired product was isolated in 61% yield (378 mg) after purification by flash column chromatography on silica gel.

Nature: White solid

M.P. = 148.3-148.8°C

Rf: 0.4 (50:50 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (70:30 Diethyl ether/ Petroleum ether)

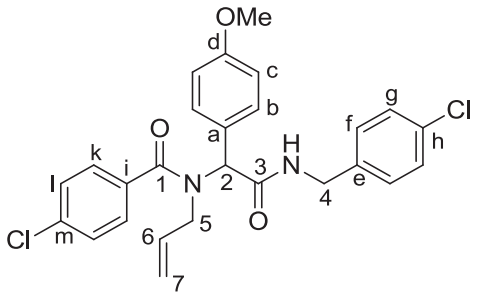
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.31 (s, 4H, H-b, H-c), 7.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-g), 7.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-f), 6.72 (br s, 1H, NH), 5.76 (s, 1H, H-4), 4.44-4.34 (m, 2H, H-6), 3.24 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-7), 2.47-2.32 (m, 2H, H-2), 1.50-1.37 (m, 1H, H-8), 1.17-1.06 (m, 1H, H-8), 1.13 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-1), 0.71 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-9).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 175.0 (C-3), 169.9 (C-5), 136.7 (C-e), 134.5 (C-d), 134.0 (C-a), 133.2 (C-h), 130.6 (C-b), 129.1 (C-c), 129.0 (C-f), 128.8 (C-g), 62.4 (C-4), 49.1 (C-7), 43.0 (C-6), 26.8 (C-2), 23.1 (C-8), 11.3 (C-9), 9.6 (C-1).

HRMS: Calcd. for $C_{21}H_{24}Cl_2N_2O_2$: 406.1215, Found: 406.1218.

I.R. (thin film): 3292, 3066, 2967, 2935, 2874, 1625, 1546, 1491, 1420, 1377, 1286, 1231, 1130, 1091, 1073, 1015, 800 cm^{-1}.

III-18 *N*-allyl-4-chloro-*N*-(2-((4-chlorobenzyl)amino)-1-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl)benzamide



$C_{26}H_{24}Cl_2N_2O_3$

Mol. Wt. = 483.386 $g.mol^{-1}$

This compound was synthesized according to the general procedure **III-A**, using 4-anisaldehyde (124 µl, 1.0 mmol), allylamine (76.5 µl, 1.0 mmol), 4-chlorobenzoic acid (158 mg, 1.0 mmol), and 4-chlorobenzyl isocyanide (150 µl, 1.0 mmol). The desired product was isolated in 88% yield (429 mg) after purification by flash column chromatography on silica gel.

Nature: Pale solid

M.P. = 136.8-137.3°C

Rf: 0.7 (60:40 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (80:20 Diethyl ether/ Petroleum ether)

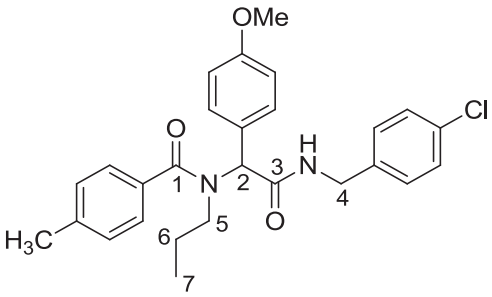
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.40-7.33 (m, 6H, H-Ar), 7.25 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-Ar), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-Ar), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-Ar), 6.31 (br s, 1H, NH), 5.58 (s, 1H, H-2), 5.53-5.39 (m, 1H, H-6), 4.96-4.92 (m, 2H, H-7), 4.45 (dd, *J* = 15.1, 5.8 Hz, 1H, H-4), 4.38 (dd, *J* = 15.1, 5.8 Hz, 1H, H-4), 3.95-3.83 (m, 2H, H-5), 3.80 (s, 3H, OMe).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 171.9 (C-1), 169.7 (C-3), 160.0 (C-d), 136.7 (C-e), 136.0 (C-m), 134.5 (C-i), 133.7 (C-6), 133.2 (C-h), 131.2 (C-b), 129.0 (C-f), 128.8 (C-g), 128.7 (C-k), 128.4 (C-l), 126.6 (C-a), 117.5 (C-7), 114.4 (C-c), 63.3 (C-2), 55.4 (OMe), 51.3 (C-5), 43.0 (C-4).

HRMS: Calcd. for $C_{26}H_{24}Cl_2N_2O_3$: 482.1164, Found: 482.1166.

I.R. (thin film): 3287, 3067, 2933, 2837, 1609, 1509, 1490, 1440, 1404, 1246, 1176, 1088, 1029, 1014, 924, 829, 733, 701 cm^{-1}.

III-19 *N*-(2-((4-chlorobenzyl)amino)-1-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl)-4-methyl-*N*-propylbenzamide



$C_{27}H_{29}ClN_2O_3$

Mol. Wt. = 464.983 $g.mol^{-1}$

This compound was synthesized according to the general procedure **III-A**, using 4-anisaldehyde (186 µl, 1.5 mmol), propylamine (225 µl, 1.5 mmol), p-toluic acid (208 mg, 1.5 mmol), and 4-chlorobenzyl isocyanide (225 µl, 1.5 mmol). The desired product was isolated in 65% yield (453 mg) after purification by flash column chromatography on silica gel.

Nature: White solid

M.P. = 142.9-143.4°C

Rf: 0.7 (70:30 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (60:40 Diethyl ether/ Petroleum ether)

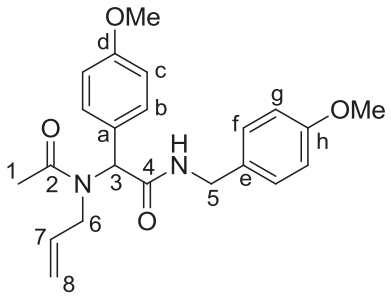
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.47-7.25 (m, 6H, H-Ar), 7.20-7.17 (m, 4H, H-Ar), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-Ar), 6.75 (br s, 1H, NH), 5.66 (s, 1H, H-2), 4.48-4.37 (m, 2H, H-4), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.40-3.08 (m, 2H, H-5), 2.37 (s, 3H, CH_3), 1.47-1.27 (m, 1H, H-6), 1.16-0.91 (m, 1H, H-6), 0.70-0.37 (m, 3H, H-7).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 173.1 (C-1), 170.3 (C-3), 159.7 (C-Ar), 139.7 (C-Ar), 136.9 (C-Ar), 133.7 (C-Ar), 133.1 (C-Ar), 130.6 (C-Ar), 129.2 (C-Ar), 129.1 (C-Ar), 128.8 (C-Ar), 127.2 (C-Ar), 126.6 (C-Ar), 114.3 (C-Ar), 63.4 (C-2), 55.4 (OMe), 50.9 (C-5), 43.0 (C-4), 22.8 (C-6), 21.5 (CH_3), 11.2 (C-7).

HRMS: Calcd. for $C_{27}H_{29}ClN_2O_3$: 464.1867, Found: 464.1868.

I.R. (thin film): 3292, 3064, 2961, 2933, 1670, 1609, 1511, 1492, 1411, 1304, 1249, 1178, 1093, 1033, 828 cm^{-1}.

III-20 2-(*N*-allylacetamido)-*N*-(4-methoxybenzyl)-2-(4-methoxyphenyl)acetamide



$C_{22}H_{26}N_2O_4$

Mol. Wt. = 382.452 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **III-A**, using 4-anisaldehyde (124 µl, 1.0 mmol), allylamine (76.5 µl, 1.0 mmol), acetic acid (57 µl, 1.0 mmol), and 4-methoxybenzyl isocyanide (150 µl, 1.0 mmol). The desired product was isolated in 70% yield (271 mg) after purification by flash column chromatography on silica gel.

Nature: Pale solid

M.P. = 104.0-140.5°C

Rf: 0.2 (60:40 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (80:20 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

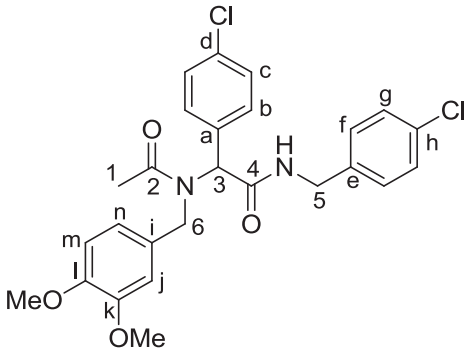
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.29-7.27 (m, 2H, H-b), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-f), 6.84-6.80 (m, 4H, H-c, H-g), 6.30 (br s, 1H, NH), 6.02 (s, 1H, H-3), 5.42-5.34 (m, 1H, H-7), 4.98-4.93 (m, 2H, H-8), 4.42-4.31 (m, 2H, H-5), 4.00-3.89 (m, 2H, H-6), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.76 (s, 3H, OMe), 2.09 (s, 3H, H-1).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 172.2 (C-2), 169.9 (C-4), 159.7 (C-d), 158.9 (C-h), 134.2 (C-7), 131.1 (C-b), 130.1 (C-e), 129.1 (C-f), 127.2 (C-a), 116.5 (C-8), 114.1 (C-c), 114.0 (C-g), 60.9 (C-3), 55.3 (OMe), 49.3 (C-6), 43.1 (C-5), 22.1 (C-1).

HRMS: Calcd. for $C_{22}H_{26}N_2O_4$: 382.1893, Found: 382.1898.

I.R. (thin film): 3284, 3070, 2933, 2835, 1609, 1545, 1509, 1407, 1303, 1240, 1176, 1111, 1030, 934, 868, 837, 819 cm^{-1}.

III-21 ***N*-(4-chlorobenzyl)-2-(4-chlorophenyl)-2-(*N*-(3,4-dimethoxybenzyl)acetamido)acetamide**



$C_{26}H_{26}Cl_2N_2O_4$

Mol. Wt. = 501.401 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **III-A**, using 4-chlorobenzaldehyde (215 mg, 1.5 mmol), veratryl amine (229 µl, 1.5 mmol), acetic acid (86 µl, 1.5 mmol), 4-chlorobenzyl isocyanide (225, 1.5 mmol). The desired product was isolated in 74% yield (562 mg) after purification by flash column chromatography on silica gel.

Nature: White solid

M.P. = 111.3-111.8°C

Rf: 0.4 (80:20 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (80:20 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

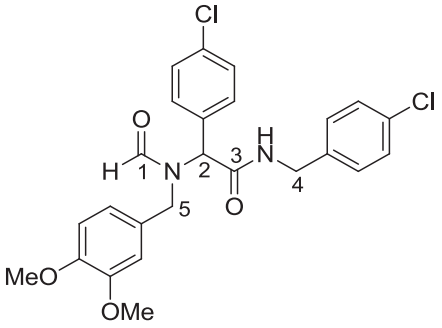
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.30-7.22 (m, 6H, H-b, H-c, H-g), 7.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-f), 6.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-m), 6.59 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H, H-n), 6.51 (s, 1H, H-j), 6.28 (br s, 1H, NH), 5.71 (s, 1H, H-3), 4.63 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H-6), 4.49-4.41 (m, 2H, H-6, H-5), 4.34 (dd, *J* = 15.1, 5.7 Hz, 1H, H-5), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.73 (s, 3H, OMe), 2.11 (s, 3H, H-1).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 172.7 (C-2), 169.4 (C-4), 149.0 (C-l), 148.1 (C-k), 136.5 (C-e), 134.7 (C-d), 133.6 (C-a), 133.1 (C-h), 131.0 (C-b), 129.5 (C-i), 128.9 (C-g, C-c), 128.7 (C-f), 118.5 (C-n), 111.0 (C-m), 109.3 (H-j), 62.2 (C-3), 55.9 (OMe), 55.8 (OMe), 50.7 (C-6), 42.9 (C-5), 22.5 (C-1).

HRMS: Calcd. for $C_{26}H_{26}Cl_2N_2O_4$: 500.1270, Found: 500.1266.

I.R. (thin film): 3309, 3066, 2935, 2836, 1628, 1515, 1492, 1463, 1409, 1263, 1235, 1140, 1091, 1026, 1016, 802 cm^{-1}.

III-22 *N*-(4-chlorobenzyl)-2-(4-chlorophenyl)-2-(*N*-(3,4-dimethoxybenzyl)formamido)acetamide



$C_{25}H_{24}Cl_2N_2O_4$

Mol. Wt. = 487.375 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **III-A**, using 4-chlorobenzaldehyde (143 mg, 1.0 mmol), veratryl amine (153 µl, 1.0 mmol), formic acid (38 µl, 1.0 mmol), 4-chlorobenzyl isocyanide (150 µl, 1.0 mmol). The desired product was isolated as a 2:1 mixture of rotamers isolated in 84% yield (411 mg) after purification by flash column chromatography on silica gel.

Nature: Colorless oil

Rf: 0.4 (60:40 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (80:20 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

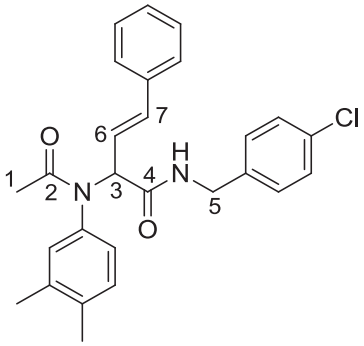
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.22 (s, 1H, H-1, major), 8.13 (s, 1H, H-1′, minor), 7.25-7.18 (m, 10H, H-Ar, major and minor), 7.17-7.14 (m, 2H, H-Ar, major), 7.10-7.07 (m, 2H, H-Ar, major), 7.05-7.00 (m, 2H, H-Ar, major), 6.75-6.69 (m, 2H, NH, major and minor), 6.69-6.64 (m, 4H, H-Ar, major and minor), 6.53 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H, H-Ar, major), 6.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-Ar, major), 5.60 (s, 1H, H-2, major), 4.95 (s, 1H, H-2′, minor), 4.59 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, H-5′, minor), 4.48 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H-5, major), 4.37-4.23 (m, 6H, H-5, H-5′, H-4, H-4′, minor and major), 3.79 (s, 6H, OMe, major and minor), 3.72 (s, 3H, OMe, minor), 3.69 (s, 3H, OMe, major).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): major rotamer δ 168.6 (C-3), 163.8 (C-1), 149.0 (C-Ar), 148.7 (C-Ar), 136.3 (C-Ar), 134.8 (C-Ar), 133.2 (C-Ar), 132.7 (C-Ar), 130.9 (C-Ar), 128.9 (C-Ar), 128.9 (C-Ar), 128.7 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 120.2 (C-Ar), 111.0 (C-Ar), 110.6 (C-Ar), 60.1 (C-2), 55.9 (OMe), 55.7 (OMe), 50.4 (C-5), 42.9 (C-4). Minor rotamer δ 168.3 (C-3′), 163.7 (C-1′), 149.2 (C-Ar), 148.7 (C-Ar), 136.0 (C-Ar), 135.0 (C-Ar), 133.5 (C-Ar), 133.1 (C-Ar), 130.0 (C-Ar), 129.3 (C-Ar), 129.1 (C-Ar), 128.8 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 121.0 (C-Ar), 111.5 (C-Ar), 110.9 (C-Ar), 63.7 (C-2′), 55.8 (OMe), 55.8 (OMe), 47.1 (C-5′), 43.2 (C-4′).

HRMS: Calcd. for $C_{25}H_{24}Cl_2N_2O_4$: 486.1113, Found: 486.1121.

I.R. (thin film): 3292, 3059, 3000, 2933, 2835, 1647, 1512, 1490, 1461, 1406, 1355, 1257, 1234, 1137, 1090, 1015, 970, 802, 731 cm^{-1}.

III-23 (*E*)-*N*-(4-chlorobenzyl)-2-(*N*-(3,4-dimethylphenyl)acetamido)-4-phenylbut-3-enamide



$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$

Mol. Wt. = 446.968 $g.mol^{-1}$

This compound was synthesized according to the general procedure **III-A**, using *trans*-cinnamaldehyde (192.6 µl, 1.5 mmol), 3,4-dimethylaniline (185 mg, 1.5 mmol), acetic acid (86 µl, 1.5 mmol), 4-chlorobenzyl isocyanide (225, 1.5 mmol). The desired product was isolated in 66% yield (447 mg) after purification by flash column chromatography on silica gel.

Nature: Pale solid

M.P. = 139.4-139.9°C

Rf: 0.7 (80:20 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (60:40 Diethyl ether/ Petroleum ether)

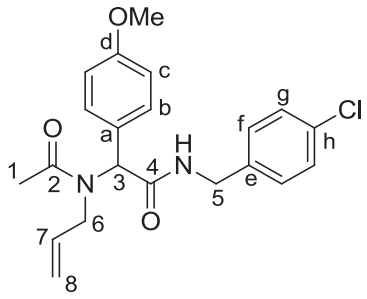
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.37-7.18 (m, 9H, H-Ar), 7.14-7.12 (m, 1H, H-Ar), 7.00-6.93 (m, 2H, H-Ar), 6.79 (br s, 1H, NH), 6.63 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H-7), 6.33 (dd, *J* = 15.9, 9.3 Hz, 1H, H-6), 5.26 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-3), 4.47 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, H-5), 2.29 (s, 3H, CH_3), 2.24 (s, 3H, CH_3), 1.88 (s, 3H, H-1).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 171.4 (C-2), 169.8 (C-4), 138.9 (C-Ar), 138.1 (C-Ar), 137.2 (C-Ar), 137.0 (C-Ar), 136.5 (C-7), 136.0 (C-Ar), 133.2 (C-Ar), 130.6 (C-Ar), 130.0 (C-Ar), 129.1 (C-Ar), 128.8 (C-Ar), 128.7 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 126.9 (C-Ar), 126.5 (C-Ar), 122.8 (C-6), 64.7 (C-3), 43.0 (C-5), 22.9 (C-1), 19.8 (CH_3), 19.5 (CH_3).

HRMS: Calcd. for $C_{27}H_{27}ClN_2O_2$: 446.1761, Found: 446.1763.

I.R. (thin film): 3294, 3051, 2919, 1633, 1491, 1377, 1303, 1240, 1213, 1125, 1088, 1014, 967, 822, 800, 731, 691 cm^{-1}.

III-24 2-(*N*-allylacetamido)-*N*-(4-chlorobenzyl)-2-(4-methoxyphenyl)acetamide



$C_{21}H_{23}ClN_2O_3$

Mol. Wt. = 386.871 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **III-A**, using of 4-anisaldehyde (124 µl, 1.0 mmol), allylamine (76.5 µl, 1.0 mmol), acetic acid (57 µl, 1.0 mmol), and 4-chlorobenzyl isocyanide (300 µl, 1.0 mmol). The desired product was isolated in 80% yield (312 mg) after purification by flash column chromatography on silica gel.

Nature: Pale solid

M.P. = 124.9-125.4°C

Rf: 0.3 (60:40 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (80:40 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

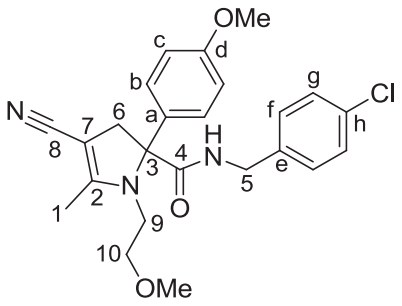
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.28-7.23 (m, 4H, H-b, H-g), 7.18-7.15 (m, 2H, H-f), 6.86-6.82 (m, 2H, H-c), 6.50 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, NH), 5.98 (s, 1H, H-3), 5.44-5.34 (m, 1H, H-7), 4.98 (dd, *J* = 13.1, 1.3 Hz, 1H, H-8), 4.95 (dd, *J* = 6.2, 1.3 Hz, 1H, H-8), 4.42 (dd, *J* = 15.0, 6.0 Hz, 1H, H-5), 4.35 (dd, *J* = 15.1, 5.8 Hz, 1H, H-5), 3.99-3.88 (m, 2H, H-6), 3.79 (s, 3H, OMe), 2.08 (s, 3H, H-1).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 172.2 (C-2), 170.2 (C-4), 159.8 (C-d), 136.7 (C-e), 134.0 (C-7), 133.1 (C-h), 131.1 (C-b), 129.0 (C-f), 128.8 (C-g), 126.9 (C-a), 116.6 (C-8), 114.2 (C-c), 61.2 (C-3), 55.3 (OMe), 49.3 (C-6), 42.9 (C-5), 22.2 (C-1).

HRMS: Calcd. for $C_{21}H_{23}ClN_2O_3$: 386.1397, Found: 386.1397.

I.R. (thin film): 3284, 3069, 2933, 2837, 1620, 1546, 1510, 1492, 1461, 1407, 1305, 1248, 1178, 1032, 838, 803 cm^{-1}.

III-25 ***N*-(4-chlorobenzyl)-4-cyano-1-(2-methoxyethyl)-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrole-2-carboxamide**



$C_{24}H_{26}ClN_3O_3$

Mol. Wt. = 439.934 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **III-B**, using Ugi adduct **III-9** (150 mg, 0.370 mmol), DIPEA (32 µl, 0.5 equiv) and acrylonitrile (146 µl, 6.0 equiv). The crude product thus obtained after extraction was further purified by flash chromatography on silica gel to afford the desired product in 67% yield (110 mg).

Nature: Bright oil

Rf: 0.6 (55:45 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (80:20 Diethyl ether/ Petroleum ether)

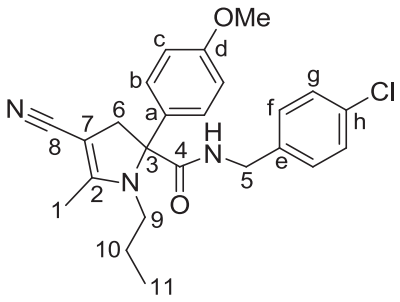
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.16 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, NH), 7.32-7.29 (m, 2H, H-g), 7.24-7.20 (m, 4H, H-b, H-f), 6.86-6.82 (m, 2H, H-c), 4.52-4.41 (m, 2H, H-5), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.37 (s, 2H, H-6), 3.10-3.07 (m, 2H, H-10), 3.05-3.00 (m, 1H, H-9), 2.98 (s, 3H, OMe), 2.82-2.75 (m, 1H, H-9), 2.05 (s, 3H, H-1).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 173.4 (C-4), 161.8 (C-2), 159.5 (C-d), 136.7 (C-e), 133.3 (C-h), 131.4 (C-a), 129.2 (C-f), 128.9 (H-b), 128.8 (H-g), 119.4 (C-8), 114.1 (C-c), 77.4 (C-3), 76.1 (C-7), 70.1 (C-10), 58.5 (OMe), 55.3 (OMe), 44.9 (C-9), 44.3 (C-6), 43.2 (C-5), 14.1 (C-1).

HRMS: Calcd. for $C_{24}H_{26}ClN_3O_3$: 439.1663, Found: 439.1653.

I.R. (thin film): 3301, 3051, 2930, 2836, 2182, 1656, 1606, 1510, 1407, 1251, 1182, 1103, 1089, 1033, 1013, 908, 830, 728, 699 cm^{-1}.

III-26 *N*-(4-chlorobenzyl)-4-cyano-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrole-2-carboxamide



$C_{24}H_{26}ClN_3O_2$

Mol. Wt. = 423.935 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **III-B**, using Ugi adduct **III-10** (160 mg, 0.411 mmol), DIPEA (36 µl, 0.5 equiv) and acrylonitrile (162 µl, 6.0 equiv). The crude product thus obtained after extraction was further purified by flash chromatography on silica gel to afford the desired product in 60% yield (105 mg).

Nature: Dark red oil

Rf: 0.5 (45:55 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (80:20 Diethyl ether/ Petroleum ether)

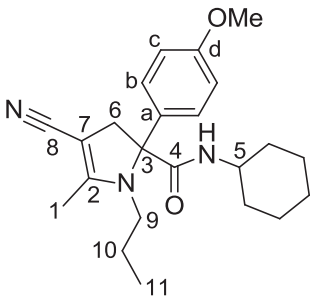
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.34-7.30 (m, 2H, H-g), 7.27-7.21 (m, 4H, H-b, H-f), 6.89-6.86 (m, 2H, H-c), 6.27 (br s, 1H, NH), 4.52 (dd, *J* = 14.7, 6.1 Hz, 1H, H-5), 4.42 (dd, *J* = 14.7, 5.7 Hz, 1H, H-5), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.35 (dd, *J* = 14.9, 1.4 Hz, 1H, H-6), 3.29 (dd, *J* = 14.9, 1.2 Hz, 1H, H-6), 3.00-2.84 (m, 2H, H-9), 2.06 (s, 3H, H-1), 1.18-1.06 (m, 1H, H-10), 0.84-0.71 (m, 1H, H-10), 0.57 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-11).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 172.8 (C-4), 161.0 (C-2), 159.8 (C-d), 136.3 (C-e), 133.7 (C-h), 131.5 (C-a), 129.3 (C-g), 129.1 (C-b), 129.0 (C-f), 120.2 (C-8), 114.2 (C-c), 77.2 (C-3), 72.6 (C-7), 55.5 (OMe), 47.2 (C-9), 43.4 (C-5), 43.3 (C-6), 23.6 (C-10), 13.4 (C-1), 11.4 (C-11).

HRMS: Calcd. for $C_{24}H_{26}ClN_3O_2$: 423.1714, Found: 423.1718.

I.R. (thin film): 3309, 3051, 2961, 2931, 2872, 2837, 2175, 1651, 1595, 1510, 1461, 1406, 1249, 1179, 1088, 1031, 1013, 828, 795, 730, 700 cm^{-1}.

III-27 4-cyano-*N*-cyclohexyl-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrole-2-carboxamide



$C_{23}H_{31}N_3O_2$

Mol. Wt. = 381.511 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **III-B**, using Ugi adduct **III-11** (128 mg, 0.370 mmol), DIPEA (32 µl, 0.5 equiv) and acrylonitrile (146 µl, 6.0 equiv). The crude product thus obtained after extraction was further purified by flash chromatography on silica gel to afford the desired product in 17% yield (25 mg).

Nature: White solid

M.P. = 150.6-151.2°C

Rf: 0.4 (80:20 Diethyl ether/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (80:20 Diethyl ether/ Petroleum ether)

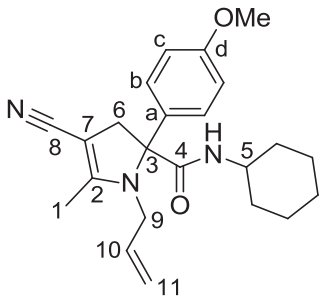
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.27-7.23 (m, 2H, H-b), 6.90-6.86 (m, 2H, H-c), 5.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, NH), 3.90-3.84 (m, 1H, H-5), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.37 (dd, *J* = 14.8, 1.5 Hz, 1H, H-6), 3.22 (dd, *J* = 14.8, 1.2 Hz, 1H, H-6), 2.99-2.86 (m, 2H, H-9), 2.08 (s, 3H, H-1), 1.95-1.92 (m, 2H, H-Cy), 1.72-1.60 (m, 3H, H-Cy), 1.44-1.34 (m, 2H, H-Cy), 1.29-1.07 (m, 4H, H-10, H-Cy), 0.93-0.84 (m, 1H, H-10), 0.64 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-11).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 171.6 (C-4), 160.9 (C-2), 159.7 (C-d), 131.9 (C-a), 129.0 (C-b), 120.4 (C-8), 114.2 (C-c), 76.8 (C-7), 72.5 (C-3), 55.4 (OMe), 48.8 (C-5), 47.2 (C-9), 43.3 (C-6), 33.1 (C-Cy), 32.9 (C-Cy), 25.5 (C-Cy), 24.9 (C-Cy), 23.7 (C-10), 13.3 (C-1), 11.4 (C-11).

HRMS: Calcd. for $C_{23}H_{31}N_3O_2$: 381.2416, Found: 381.2424.

I.R. (thin film): 3374, 2931, 2854, 2178, 1653, 1605, 1512, 1420, 1364, 1300, 1251, 1183, 1025, 999, 828 cm^{-1}.

III-28 1-allyl-4-cyano-*N*-cyclohexyl-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrole-2-carboxamide



$C_{23}H_{29}N_3O_2$

Mol. Wt. = 379.495 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **III-B**, using Ugi adduct **III-12** (127 mg, 0.370 mmol), DIPEA (32 µl, 0.5 equiv) and acrylonitrile (146 µl, 6.0 equiv). The crude product thus obtained after extraction was further purified by flash chromatography on silica gel to afford the desired product in 26% yield (37 mg).

Nature: White solid

M.P. = 148.3-148.8°C

Rf: 0.6 (45:55 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (60:40 Diethyl ether/ Petroleum ether)

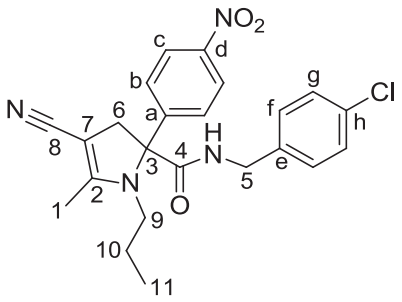
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.28-7.24 (m, 2H, H-b), 6.89-6.85 (m, 2H, H-c), 5.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, NH), 5.40 (ddt, *J* = 17.4, 10.2, 5.5 Hz, 1H, H-10), 5.03 (dd, *J* = 3.5, 1.4 Hz, 1H, H-11), 5.00 (dd, *J* = 3.8, 1.3 Hz, 1H, H-11), 3.89-3.78, (m, 1H, H-5), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.64 (ddt, *J* = 17.2, 5.8, 1.5 Hz, 1H, H-9), 3.56 (ddt, *J* = 17.3, 5.2, 1.6 Hz, 1H, H-9), 3.38 (dd, *J* = 15.0, 1.7 Hz, 1H, H-6), 3.29 (dd, *J* = 15.0, 1.4 Hz, 1H, H-6), 2.06 (t, *J* = 1.4 Hz, 3H, H-1), 1.95-1.92 (m, 2H, H-Cy), 1.72-1.60 (m, 3H, H-Cy), 1.44-1.32 (m, 2H, H-Cy), 1.18-1.09 (m, 3H, H-Cy).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 171.5 (C-4), 161.7 (C-2), 159.8 (C-d), 134.9 (C-10), 132.1 (C-a), 128.8 (C-b), 120.0 (C-8), 117.2 (C-11), 114.2 (C-c), 77.3 (C-7), 73.7 (C-3), 55.4 (OMe), 48.9 (C-5), 48.0 (C-9), 43.1 (C-6), 33.2 (C-Cy), 32.9 (C-Cy), 25.5 (C-Cy), 24.9 (C-Cy), 13.6 (C-1).

HRMS: Calcd. for $C_{23}H_{29}N_3O_2$: 379.2260, Found: 379.2252.

I.R. (thin film): 3309, 2930, 2854, 2180, 1653, 1606, 1511, 1462, 1409, 1329, 1301, 1250, 1183, 1030, 929, 831 cm^{-1}.

III-29 *N*-(4-chlorobenzyl)-4-cyano-5-methyl-2-(4-nitrophenyl)-1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrole-2-carboxamide



$C_{23}H_{23}ClN_4O_3$

Mol. Wt. = 438.906 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **III-B**, using Ugi adduct **III-13** (150 mg, 0.371 mmol), DIPEA (32 µl, 0.5 equiv) and acrylonitrile (146 µl, 6.0 equiv). The crude product thus obtained after extraction was further purified by flash chromatography on silica gel to afford the desired product in 51% yield (83 mg).

Nature: Brown solid

M.P. = 173.2-173.6°C

Rf: 0.6 (50:50 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (80:20 Diethyl ether/ Petroleum ether)

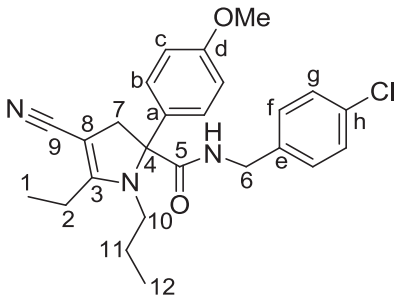
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.23-8.20 (m, 2H, H-c), 7.56-7.53 (m, 2H, H-b), 7.36-7.32 (m, 2H, H-g), 7.27-7.23 (m, 2H, H-f), 6.59 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, NH), 4.53 (dd, *J* = 14.7, 6.1 Hz, 1H, H-5), 4.48 (dd, *J* = 14.7, 5.9 Hz, 1H, H-5), 3.43 (dd, *J* = 15.4, 1.6 Hz, 1H, H-6), 3.24 (dd, *J* = 15.4, 1.4 Hz, 1H, H-6), 2.96-2.83 (m, 2H, H-9), 2.10 (t, *J* = 1.4, 3H, H-1), 1.23-1.12 (m, 1H, H-10), 0.96-0.83 (m, 1H, H-10), 0.60 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-11).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 171.0 (C-4), 161.5 (C-2), 147.7 (C-d), 147.1 (C-a), 136.0 (C-e), 134.0 (C-h), 129.5 (C-f), 129.2 (C-g), 128.7 (C-b), 123.9 (C-c), 119.1 (C-8), 76.7 (C-3), 73.9 (C-7), 47.6 (C-9), 44.1 (C-6), 43.5 (C-5), 23.6 (C-10), 13.4 (C-1), 11.4 (C-11).

HRMS: Calcd. for $C_{23}H_{23}ClN_4O_3$: 438.1459, Found: 438.1455.

I.R. (thin film): 3311, 3054, 2965, 2930, 2874, 2181, 1661, 1596, 1518, 1416, 1347, 1239, 1090, 1013, 851, 734, 699 cm^{-1}.

III-30 *N*-(4-chlorobenzyl)-4-cyano-5-ethyl-2-(4-methoxyphenyl)-1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrole-2-carboxamide



$C_{25}H_{28}ClN_3O_2$

Mol. Wt. = 437.961 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **III-B**, using Ugi adduct **III-14** (160 mg, 0.397 mmol), DIPEA (34 µl, 0.5 equiv) and acrylonitrile (156 µl, 6.0 equiv). The crude product thus obtained after extraction was further purified by flash chromatography on silica gel to afford the desired product in 49% yield (86 mg).

Nature: Dark red oil

Rf: 0.6 (90:10 Diethyl ether/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (80:20 Diethyl ether/ Petroleum ether)

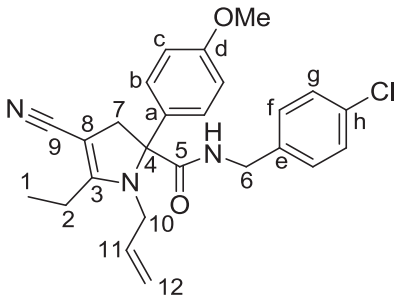
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.33-7.29 (m, 2H, H-g), 7.25-7.19 (m, 4H, H-b, H-f), 6.89-6.85 (m, 2H, H-c), 6.34 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, NH), 4.48 (dd, *J* = 12.7, 3.6 Hz, 1H, H-6), 4.43 (dd, *J* = 12.7, 3.6 Hz, 1H, H-6), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.34 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H-7), 3.27 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H-7), 2.91-2.87 (m, 2H, H-10), 2.51-2.41 (m, 1H, H-2), 2.38-2.29 (m, 1H, H-2), 1.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H-1), 1.15-1.07 (m, 1H, H-11), 0.83-0.73 (m, 1H, H-11), 0.55 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-12).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 172.9 (C-5), 166.2 (C-3), 159.7 (C-d), 136.3 (C-e), 133.7 (C-h), 131.3 (C-a), 129.3 (C-g), 129.1 (C-f), 129.1 (C-b), 120.0 (C-9), 114.2 (C-c), 77.0 (C-4), 71.7 (C-8), 55.4 (OMe), 46.9 (C-10), 43.4 (C-6), 43.3 (C-7), 23.7 (C-11), 20.5 (C-2), 12.8 (C-1), 11.4 (C-12).

HRMS: Calcd. for $C_{25}H_{28}ClN_3O_2$: 437.1870, Found: 437.1851.

I.R. (thin film): 3306, 3049, 2963, 2932, 2873, 2837, 2174, 1656, 1586, 1509, 1417, 1249, 1180, 1090, 1014, 908, 829, 796, 727 cm^{-1}.

III-31 1-allyl-*N*-(4-chlorobenzyl)-4-cyano-5-ethyl-2-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrole-2-carboxamide



$C_{25}H_{26}ClN_3O_2$

Mol. Wt. = 435.945 $g.mol^{-1}$

This compound was synthesized according to the general procedure **III-B**, using Ugi adduct **III-15** (148 mg, 0.370 mmol), DIPEA (32 µl, 0.5 equiv) and acrylonitrile (146 µl, 6.0 equiv). The crude product thus obtained after extraction was further purified by flash chromatography on silica gel to afford the desired product in 55% yield (90 mg).

Nature: Bright oil

Rf: 0.7 (50:50 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (80:20 Diethyl ether/ Petroleum ether)

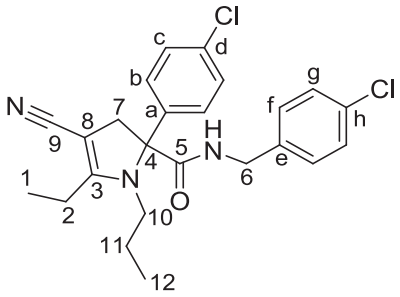
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.34-7.30 (m, 2H, H-g), 7.25-7.19 (m, 4H, H-b, H-f), 6.88-6.85 (m, 2H, H-c), 6.32 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, NH), 5.31 (ddt, *J* = 17.3, 10.2, 5.6 Hz, 1H, H-11), 4.94-4.91 (m, 1H, H-12), 4.89 (dd, *J* = 2.4, 1.1 Hz, 1H, H-12), 4.50 (dd, *J* = 14.7, 6.0 Hz, 1H, H-6), 4.41 (dd, *J* = 14.7, 5.7 Hz, 1H, H-6), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.68-3.54 (m, 2H, H-10), 3.39 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, H-7), 3.30 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H-7), 2.49-2.36 (m, 2H, H-2), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H-1).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 172.7 (C-5), 166.7 (C-3), 159.8 (C-d), 136.3 (C-e), 134.7 (C-11), 133.7 (C-h), 131.4 (C-a), 129.3 (C-g), 129.1 (C-f), 129.0 (C-b), 119.6 (C-9), 117.1 (C-12), 114.2 (C-c), 77.3 (C-4), 72.7 (C-8), 55.4 (OMe), 47.7 (C-10), 43.4 (C-6), 43.2 (C-7), 20.4 (C-2), 12.7 (C-1).

HRMS: Calcd. for $C_{25}H_{26}ClN_3O_2$: 435.1714, Found: 435.1703.

I.R. (thin film): 3309, 3052, 2934, 2837, 2179, 1659, 1594, 1509, 1407, 1300, 1249, 1180, 1089, 1014, 928, 830, 730 cm^{-1}.

III-32 *N*-(4-chlorobenzyl)-2-(4-chlorophenyl)-4-cyano-5-ethyl-1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrole-2-carboxamide



$C_{24}H_{25}Cl_2N_3O$

Mol. Wt. = 442.380 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **III-B**, using Ugi adduct **III-16** (160 mg, 0.392 mmol), DIPEA (34 µl, 0.5 equiv) and acrylonitrile (155 µl, 6.0 equiv). The crude product thus obtained after extraction was further purified by flash chromatography on silica gel to afford the desired product in 64% yield (112 mg).

Nature: Yellow oil

Rf: 0.3 (55:45 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (40:60 Diethyl ether/ Petroleum ether)

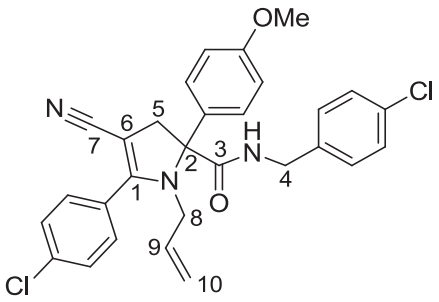
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.36-7.30 (m, 4H, H-c, H-g), 7.29-7.25 (m, 2H, H-b), 7.23-7.19 (m, 2H, H-f), 6.41 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, NH), 4.52-4.41 (m, 2H, H-6), 3.38 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H-7), 3.23 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H-7), 2.92-2.82 (m, 2H, H-10), 2.50-2.31 (m, 2H, H-2), 1.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H-1), 1.17-1.10 (m, 1H, H-11), 0.93-0.78 (m, 1H, H-11), 0.57 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-12).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 172.1 (C-5), 166.4 (C-3), 138.2 (C-a), 136.1 (C-e), 134.7 (C-d), 133.8 (C-h), 129.3 (C-f), 129.2 (C-b), 129.1 (C-g), 129.0 (C-c), 119.4 (C-9), 76.7 (C-4), 72.3 (C-8), 47.1 (C-10), 43.7 (C-7), 43.5 (C-6), 23.7 (C-11), 20.5 (C-2), 12.8 (C-1), 11.4 (C-12).

HRMS: Calcd. for $C_{24}H_{25}Cl_2N_3O$: 441.1375, Found: 441.1386.

I.R. (thin film): 3293, 3054, 2998, 2933, 2835, 1625, 1511, 1490, 1404, 1252, 1231, 1137, 1089, 1014, 836, 798, 729, 700, 656 cm^{-1}.

III-33 1-allyl-*N*-(4-chlorobenzyl)-5-(4-chlorophenyl)-4-cyano-2-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrole-2-carboxamide



$C_{29}H_{25}Cl_2N_3O_2$

Mol. Wt. = 518.433 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **III-B**, using Ugi adduct **III-17** (179 mg, 0.370 mmol), DIPEA (32 µl, 0.5 equiv) and acrylonitrile (146 µl, 6.0 equiv). The crude product thus obtained after extraction was further purified by flash chromatography on silica gel to afford the desired product in 54% yield (104 mg).

Nature: Yellow oil

Rf: 0.8 (50:50 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (80:20 Diethyl ether/ Petroleum ether)

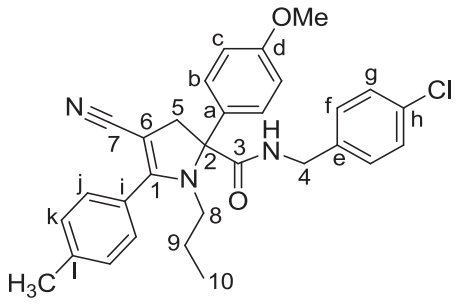
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.42-7.39 (m, 2H, H-Ar), 7.36-7.28 (m, 6H, H-Ar), 7.24-7.22 (m, 2H, H-Ar), 6.93-6.89 (m, 2H, H-Ar), 6.50 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, NH), 5.11 (ddt, *J* = 16.4, 10.2, 6.1 Hz, 1H, H-9), 4.68 (dd, *J* = 10.2, 0.8 Hz, 1H, H-10), 4.56 (dd, *J* = 14.8, 6.0 Hz, 1H, H-4), 4.50-4.41 (m, 2H, H-4, H-10), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.62 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H-5), 3.52 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H, H-8), 3.46 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H-5).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 172.7 (C-3), 162.0 (C-1), 160.0 (C-Ar), 136.6 (C-Ar), 136.2 (C-Ar), 133.8 (C-9), 130.7 (C-Ar), 129.9 (C-Ar), 129.4 (C-Ar), 129.3 (C-Ar), 129.2 (C-Ar), 129.1 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 118.9 (C-7), 118.0 (C-10), 114.4 (C-Ar), 77.6 (C-2), 77.4 (C-6), 55.5 (OMe), 48.6 (C-8), 43.8 (C-4), 43.6 (C-5).

HRMS: Calcd. for $C_{29}H_{25}Cl_2N_3O_2$: 517.1324, Found: 517.1320.

I.R. (thin film): 3337, 3072, 2933, 2190, 1660, 1609, 1583, 1513, 1492, 1406, 1302, 1252, 1183, 1092, 1015, 929, 832 cm^{-1}.

III-34 *N*-(4-chlorobenzyl)-4-cyano-2-(4-methoxyphenyl)-1-propyl-5-(*p*-tolyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrole-2-carboxamide



$C_{30}H_{30}ClN_3O_2$

Mol. Wt. = 500.031 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **III-B**, using Ugi adduct **III-18** (150 mg, 0.322 mmol), DIPEA (32 µl, 0.5 equiv) and acrylonitrile (146 µl, 6.0 equiv). The crude product thus obtained after extraction was further purified by flash chromatography on silica gel to afford the desired product in 42% yield (68 mg).

Nature: Yellow oil

Rf: 0.6 (40:60 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (60:40 Diethyl ether/ Petroleum ether)

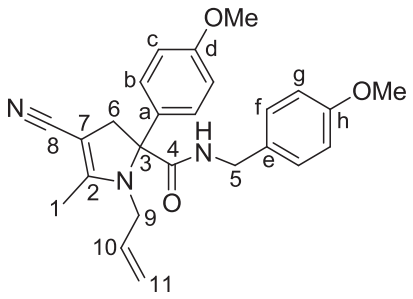
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.30-7.23 (m, 6H, H-b, H-g, H-j), 7.22-7.17 (m, 4H, H-f, H-k), 6.88-6.84 (m, 2H, H-c), 6.65 (br s, 1H, NH), 4.50 (dd, *J* = 14.8, 5.9 Hz, 1H, H-4), 4.44 (dd, *J* = 14.8, 5.9 Hz, 1H, H-4), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.51 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H-5), 3.41 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H-5), 2.76 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-8), 2.33 (s, 3H, CH_3), 0.92-0.76 (m, 1H, H-9), 0.69-0.57 (m, 1H, H-9), 0.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-10).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 173.2 (C-3), 163.1 (C-1), 159.8 (C-d), 140.7 (C-l), 136.4 (C-e), 133.7 (C-h), 130.9 (C-a), 129.7 (C-k), 129.3 (C-f), 129.3 (C-g), 129.1 (C-b), 128.0 (C-j), 126.9 (C-i), 119.6 (C-7), 114.2 (C-c), 77.2 (C-2), 76.3 (C-6), 55.5 (OMe), 47.8 (C-8), 44.0 (C-5), 43.5 (C-4), 23.1 (C-9), 21.5 (CH_3), 11.2 (C-10).

HRMS: Calcd. for $C_{30}H_{30}ClN_3O_2$: 499.2027, Found: 499.2050.

I.R. (thin film): 3325, 3034, 2961, 2930, 2872, 2181, 1656, 1609, 1591, 1508, 1408, 1361, 1299, 1251, 1180, 1089, 1034, 1015, 823, 734 cm^{-1}.

III-35 1-allyl-4-cyano-*N*-(4-methoxybenzyl)-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrole-2-carboxamide



$C_{25}H_{27}N_3O_3$

Mol. Wt. = 417.500 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **III-B**, using Ugi adduct **III-19** (141 mg, 0.368 mmol), DIPEA (32 µl, 0.5 equiv) and acrylonitrile (145 µl, 6.0 equiv). The crude product thus obtained after extraction was further purified by flash chromatography on silica gel to afford the desired product in 57% yield (88 mg).

Nature: Bright oil

Rf: 0.7 (55:45 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (80:20 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

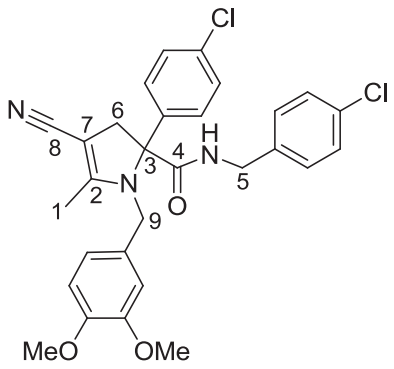
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.26-7.22 (m, 2H, H-b), 7.21-7.17 (m, 2H, H-f), 6.88-6.84 (m, 4H, H-c, H-g), 6.29 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, NH), 5.31-5.22 (m, 1H, H-10), 4.94-4.89 (m, 2H, H-11), 4.48 (dd, *J* = 14.4, 5.9 Hz, 1H, H-5), 4.36 (dd, *J* = 14.4, 5.4 Hz, 1H, H-5), 3.79 (s, 2 OMe, 6H), 3.69-3.53 (m, 2H, H-9), 3.38 (dd, *J* = 15.0, 1.6 Hz, 1H, H-6), 3.30 (dd, *J* = 15.0, 1.3 Hz, 1H, H-6), 2.03 (s, 3H, H-1).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 172.4 (C-4), 161.7 (C-2), 159.8 (C-d), 159.2 (C-h), 134.6 (C-10), 131.8 (C-a), 129.7 C-e), 129.3 (C-f), 128.8 (C-b), 119.9 (C-8), 117.2 (C-11), 114.2 (C-g), 114.2 (C-c), 77.3 (C-3), 73.4 (C-7), 55.4 (OMe), 55.4 (OMe), 48.0 (C-9), 43.5 (C-5), 43.0 (C-6), 13.5 (C-1).

HRMS: Calcd. for $C_{25}H_{27}N_3O_3$: 417.2052, Found: 417.2070.

I.R. (thin film): 3323, 2933, 2836, 2180, 1659, 1608, 1511, 1462, 1409, 1330, 1302, 1249, 1181, 1032, 930, 831 cm^{-1}.

III-36 *N*-(4-chlorobenzyl)-2-(4-chlorophenyl)-4-cyano-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-5-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrole-2-carboxamide



$C_{29}H_{27}Cl_2N_3O_3$

Mol. Wt. = 536.449 $g.mol^{-1}$

This compound was synthesized according to the general procedure **III-B**, using Ugi adduct **III-20** (100 mg, 0.199 mmol), DIPEA (17 µl, 0.5 equiv) and acrylonitrile (78 µl, 6.0 equiv). The crude product thus obtained after extraction was further purified by flash chromatography on silica gel to afford the desired product in 59% yield (63 mg).

Nature: Orange oil

Rf: 0.4 (45:55 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (80:20 Diethyl ether/ Petroleum ether)

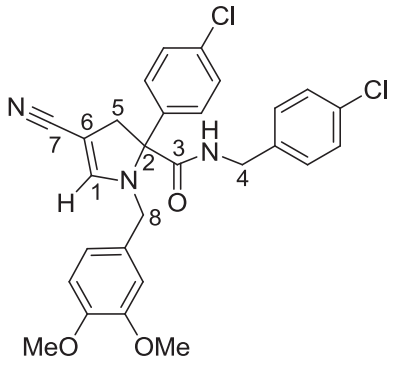
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.36-7.21 (m, 6H, H-Ar), 6.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-Ar), 6.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-Ar), 6.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-Ar), 6.36 (s, 1H, H-Ar), 6.24 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, NH), 4.29-4.10 (m, 4H, H-5, H-9), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.56 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, H-6), 3.24 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, H-6), 1.99 (s, 3H, H-1).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 171.5 (C-4), 161.8 (C-2), 149.3 (C-Ar), 148.4 (C-Ar), 138.0 (C-Ar), 135.8 (C-Ar), 134.9 (C-Ar), 133.7 (C-Ar), 129.8 (C-Ar), 129.3 (C-Ar), 129.2 (C-Ar), 128.9 (C-Ar), 128.9 (C-Ar), 119.3 (C-8), 118.5 (C-Ar), 111.1 (C-Ar), 109.5 (C-Ar), 77.8 (C-3), 74.5 (C-7), 56.0 (OMe), 55.9 (OMe), 48.6 (C-9), 43.5 (C-5), 43.2 (C-6), 14.0 (C-1).

HRMS: Calcd. for $C_{29}H_{27}Cl_2N_3O_3$: 535.1429, Found: 535.1408.

I.R. (thin film): 3338, 3057, 2934, 2836, 2183, 1664, 1604, 1514, 1492, 1463, 1409, 1236, 1139, 1093, 1026, 1014, 826, 731 cm^{-1}.

III-37 *N*-(4-chlorobenzyl)-2-(4-chlorophenyl)-4-cyano-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrole-2-carboxamide



$C_{28}H_{25}Cl_2N_3O_3$

Mol. Wt. = 522.422 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **III-B**, using Ugi adduct **III-21** (180 mg, 0.369 mmol), DIPEA (32 µl, 0.5 equiv) and acrylonitrile (145 µl, 6.0 equiv). The crude product thus obtained after extraction was further purified by flash chromatography on silica gel to afford the desired product in 54% yield (105 mg).

Nature: Orange oil

Rf: 0.4 (40:60 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (80:20 Diethyl ether/ Petroleum ether)

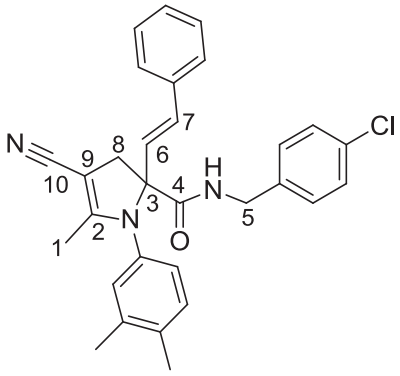
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.40-7.29 (m, 6H, H-Ar), 7.17-7.15 (m, 2H, H-Ar), 6.71 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-Ar), 6.69 (s, 1H, H-1), 6.56-6.52 (m, 2H, NH, H-Ar), 6.40 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-Ar), 4.48 (dd, *J* = 14.6, 6.0 Hz, 1H, H-4), 4.37 (dd, *J* = 14.6, 5.5 Hz, 1H, H-4), 3.91 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, H-8), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.72 (s, 3H, OMe), 3.65 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H, H-8), 3.53 (dd, *J* = 15.8, 1.4 Hz, 1H, H-5), 3.45 (dd, *J* = 15.8, 0.9 Hz, 1H, H-5).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 171.4 (C-3), 150.7 (C-1), 149.5 (C-Ar), 149.1 (C-Ar), 137.5 (C-Ar), 136.0 (C-Ar), 135.1 (C-Ar), 133.8 (C-Ar), 129.4 (C-Ar), 129.2 (C-Ar), 129.1 (C-Ar), 128.9 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 120.8 (C-Ar), 118.0 (C-7), 111.3 (C-Ar), 111.2 (C-Ar), 77.0 (C-6), 76.6 (C-2), 56.0 (OMe), 55.8 (OMe), 50.9 (C-8), 45.2 (C-5), 43.4 (C-4).

HRMS: Calcd. for $C_{28}H_{25}Cl_2N_3O_3$: 521.1273, Found: 521.1270.

I.R. (thin film): 3325, 3057, 2933, 2835, 2188, 1663, 1592, 1511, 1490, 1403, 1348, 1256, 1234, 1138, 1091, 1014, 912, 813, 730 cm^{-1}.

III-38 (*E*)-*N*-(4-chlorobenzyl)-4-cyano-1-(3,4-dimethylphenyl)-5-methyl-2-styryl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrole-2-carboxamide



$C_{30}H_{28}ClN_3O$

Mol. Wt. = 482.015 $g.mol^{-1}$

This compound was synthesized according to the general procedure **III-B**, using Ugi adduct **III-22** (165 mg, 0.369 mmol), DIPEA (32 µl, 0.5 equiv) and acrylonitrile (145 µl, 6.0 equiv). The crude product thus obtained after extraction was further purified by flash chromatography on silica gel to afford the desired product in 57% yield (102 mg).

Nature: White solid

M.P. = 174.4-174.8°C

Rf: 0.7 (45:55 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (40:60 Diethyl ether/ Petroleum ether)

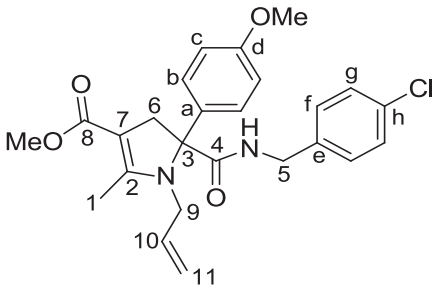
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.32-7.25 (m, 5H, H-Ar), 7.24-7.21 (m, 2H, H-Ar), 7.03-7.00 (m, 3H, H-Ar), 6.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-Ar), 6.78 (dd, *J* = 8.0, 2.3 Hz, 1H, H-Ar), 6.62 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, H-7), 6.42-6.38 (m, 1H, NH), 6.37 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, H-6), 4.45 (dd, *J* = 14.8, 6.4 Hz, 1H, H-5), 4.30 (dd, *J* = 14.8, 5.6 Hz, 1H, H-5), 3.37 (dd, *J* = 14.6, 1.7 Hz, 1H, H-8), 3.18 (dd, *J* = 14.6, 1.4 Hz, 1H, H-8), 2.23 (s, 3H, CH_3), 2.13 (s, 3H, CH_3), 1.97 (t, *J* = 1.4 Hz, 3H, H-1).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 171.4 (C-4), 160.3 (C-2), 137.9 (C-Ar), 136.3 (C-Ar), 136.1 (C-Ar), 136.0 (C-Ar), 135.8 (C-Ar), 133.5 (C-Ar), 132.7 (C-7), 130.4 (C-Ar), 129.2 (C-Ar), 128.9 (C-Ar), 128.8 (C-Ar), 128.7 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 126.9 (C-Ar), 126.5 (C-6), 125.2 (C-Ar), 119.4 (C-10), 76.9 (C-9), 76.2 (C-3), 43.3 (C-5), 41.4 (C-8), 19.9 (CH_3), 19.4 (CH_3), 14.2 (C-1).

HRMS: Calcd. for $C_{30}H_{28}ClN_3O$: 481.1921, Found: 481.1935.

I.R. (thin film): 3329, 3053, 2922, 2186, 1666, 1602, 1502, 1393, 1365, 1227, 1091, 1015, 969, 734, 694 cm^{-1}.

III-39 methyl 1-allyl-5-((4-chlorobenzyl)carbamoyl)-5-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrrole-3-carboxylate



$C_{25}H_{27}ClN_2O_4$

Mol. Wt. = 454.945 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **III-B**, using Ugi adduct **III-23** (143 mg, 0.369 mmol), DIPEA (32 µl, 0.5 equiv) and methyl acrylate (201 µl, 6.0 equiv). The crude product thus obtained after extraction was further purified by flash chromatography on silica gel to afford the desired product in 22% yield (38 mg).

Nature: Bright oil

Rf: (80:20 Diethyl ether/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (80:20 Diethyl ether/ Petroleum ether)

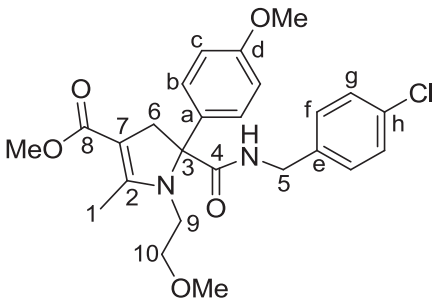
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.32-7.24 (m, 4H, H-b, H-g), 7.22-7.19 (m, 2H, H-f), 6.86-6.82 (m, 2H, H-c), 6.33 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, NH), 5.31-5.21 (m, 1H, H-10), 4.91 (dd, *J* = 11.7, 1.3 Hz, 1H, H-11), 4.88 (dd, *J* = 4.7, 1.3 Hz, 1H, H-11), 4.51 (dd, *J* = 14.8, 6.1 Hz, 1H, H-5), 4.40 (dd, *J* = 14.8, 5.7 Hz, 1H, H-5), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.70-3.63 (m, 2H, H-9), 3.66 (s, 3H, OMe), 3.43 (dd, *J* = 15.6, 1.2 Hz, 1H, H-6), 3.36 (dd, *J* = 15.6, 1.4 Hz, 1H, H-6), 2.28 (s, 3H, H-1).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 173.4 (C-4), 166.8 (C-8), 160.2 (C-2), 159.6 (C-d), 136.5 (C-e), 135.0 (C-10), 133.6 (C-h), 132.5 (C-a), 129.4 (C-f), 129.0 (C-b, C-g), 116.8 (C-11), 114.0 (C-c), 94.5 (C-7), 76.2 (C-3), 55.4 (OMe), 50.4 (OMe), 47.7 (C-9), 43.3 (C-6), 43.3 (C-5), 13.1 (C-1).

HRMS: Calcd. for $C_{25}H_{27}ClN_2O_4$: 454.1659, Found: 454.1660.

I.R. (thin film): 3307, 3052, 2945, 2837, 1702, 1654, 1580, 1509, 1399, 1245, 1177, 1128, 1089, 1013, 920, 828, 796, 730 cm^{-1}.

III-40 methyl 5-((4-chlorobenzyl)carbamoyl)-1-(2-methoxyethyl)-5-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrrole-3-carboxylate



$C_{25}H_{29}ClN_2O_5$

Mol. Wt. = 472.961 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **III-B**, using Ugi adduct **III-24** (150 mg, 0.370 mmol), DIPEA (32 µl, 0.5 equiv) and methyl acrylate (202 µl, 6.0 equiv). The crude product thus obtained after extraction was further purified by flash chromatography on silica gel to afford the desired product in 25% yield (45 mg).

Nature: Yellow oil

Rf: 0.1 (30:70 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (80:20 Diethyl ether/ Petroleum ether)

NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.91 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, NH), 7.30-7.22 (m, 6H, H-b, H-f, H-g), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-c), 4.53-4.41 (m, 2H, H-5), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.65 (s, 3H, OMe), 3.48 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-6), 3.39 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H-6), 3.16-3.03 (m, 3H, H-10, H-9), 2.98 (s, 3H, OMe), 2.87-2.80 (m, 1H, H-9), 2.31 (s, 3H, H-1).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 174.0 (C-4), 166.8 (C-8), 160.1 (C-2), 159.3 (C-d), 137.0 (C-e), 133.2 (C-h), 132.4 (C-a), 129.3 (C-f), 129.1 (C-b), 128.8 (C-g), 113.9 (C-c), 96.7 (C-7), 76.3 (C-3), 70.4 (C-10), 58.6 (OMe), 55.3 (OMe), 50.4 (OMe), 44.8 (C-6), 44.5 (C-9), 43.2 (C-5), 13.3 (C-1).

HRMS: Calcd. for $C_{25}H_{29}ClN_2O_5$: 472.1765, Found 472.1786.

I.R. (thin film): 3308, 2933, 2837, 1734, 1633, 1606, 1512, 1407, 1333, 1301, 1252, 1183, 1141, 1118, 1034, 1015, 831, 800 cm^{-1}.

Experimental Part Chapter IV

Experimental Part for Chapter IV

General procedures

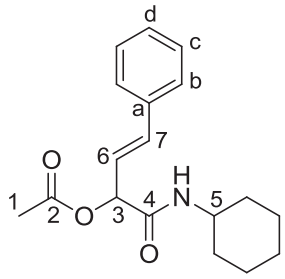
1) General Procedure IV-A : Solvent-free Passerini three-component reactions (P-3CR)

Isocyanide (3.0 mmol, 1.0 equiv) was added to the suspension of the aldehyde (3.0 mmol, 1.0 equiv) and the carboxylic acid (3.0 mmol, 1.0 equiv) at room temperature under solvent-free conditions. The mixture was stirred for 3 days under argon atmosphere until completion of the reaction (TLC). The pure product was obtained by washing of the crude solid product using combination of (diethyl ether/petroleum ether: 1/9) or by column chromatography purification on silica gel.

2) General Procedure IV-B : α-keto amides and α-hydroxy amides synthesis

Passerini adduct (1.0 equiv, 0.338 mmol) and Cs_2CO_3 (110 mg, 1.0 equiv) were suspended in 3.0 mL of TFE in a 10 mL reaction glass vial containing a magnetic stir bar. The vial was evacuated, flashed with argon. The vial was sealed and irradiated with stirring (CEM Discover Microwave. Settings: 140°C, 150 W) during 15 minutes. Upon completion of the reaction time, the vial was cooled to room temperature. The reaction mixture was diluted with water (30 mL), extracted with CH_2Cl_2 (3×15 mL). The combined organic layer was dried over $MgSO_4$, filtrated, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel to yield the desired product.

IV-41 (*E*)-1-(cyclohexylamino)-1-oxo-4-phenylbut-3-en-2-yl acetate



$C_{18}H_{23}NO_3$

Mol. Wt. = 301.380 $g.mol^{-1}$

This compound was synthesized according to the general procedure **IV-A**, using *trans*-cinnamaldehyde (385 µl, 3.0 mmol), acetic acid (171 µl, 3.0 mmol), and cyclohexyl isocyanide (380 µl, 3.0 mmol). The desired product was isolated in 84% yield (764 mg).

Nature: White solid

M.P. = 132.6-133.1°C

Rf: 0.3 (70:30 Diethyl ether/ Petroleum ether)

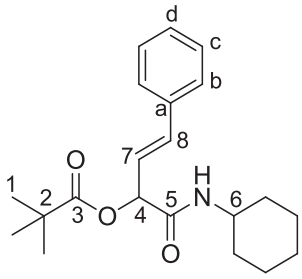
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.40-7.37 (m, 2H, H-b), 7.34-7.24 (m, 3H, H-c, H-d), 6.72 (dd, *J* = 16.0, 0.7 Hz, 1H, H-7), 6.27 (dd, *J* = 16.0, 6.9 Hz, 1H, H-6), 5.91 (d, *J* = 7.9, 1H, NH), 5.71 (dd, *J* = 6.9, 1.3 Hz, 1H, H-3), 3.85-3.75 (m, 1H, H-5), 2.20 (s, 3H, H-1), 1.94-1.91 (m, 2H, H-Cy), 1.73-1.59 (m, 3H, H-Cy), 1.43-1.32 (m, 2H, H-Cy), 1.22-1.11 (m, 3H, H-Cy).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 169.3 (C-2), 167.1 (C-4), 135.8 (C-a), 134.8 (C-7), 128.7 (C-c), 128.5 (C-d), 126.9 (C-b), 122.8 (C-6), 74.6 (C-3), 48.3 (C-5), 33.1 (C-Cy), 25.5 (C-Cy), 24.9 (C-Cy), 21.2 (C-1).

HRMS: Calcd. for $C_{18}H_{23}NO_3$: 301.1678, Found: 301.1672.

I.R. ($CHCl_3$): 3432, 3052, 2987, 2937, 2858, 1747, 1678, 1520, 1450, 1423, 1373, 1265, 1153, 1085, 1023, 966, 896 cm^{-1}.

IV-42 (*E*)-1-(cyclohexylamino)-1-oxo-4-phenylbut-3-en-2-yl pivalate



$C_{21}H_{29}NO_3$

Mol. Wt. = 343.459 $g.mol^{-1}$

This compound was synthesized according to the general procedure **IV-A**, using *trans*-cinnamaldehyde (385 µl, 3.0 mmol), pivalic acid (348 µl, 3.0 mmol), and cyclohexyl isocyanide (380 µl, 3.0 mmol). The desired product was isolated in 63% yield (650 mg).

Nature: White solid

M.P. = 99.0-99.5°C

Rf: 0.5 (60:40 Diethyl ether/ Petroleum ether)

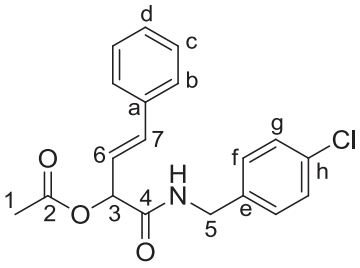
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.40-7.38 (m, 2H, H-b), 7.34-7.24 (m, 3H, H-c, H-d), 6.70 (dd, *J* = 16.0, 1.1 Hz, 1H, H-8), 6.30 (dd, *J* = 16.0, 6.4 Hz, 1H, H-7), 5.90 (d, *J* = 7.8, 1H, NH), 5.73 (dd, *J* = 6.4, 1.4 Hz, 1H, H-4), 3.84-3.75 (m, 1H, H-6), 1.95-1.88 (m, 2H, H-Cy), 1.71-1.58 (m, 3H, H-Cy), 1.43-1.32 (m, 2H, H-Cy), 1.30 (s, 9H, H-1), 1.24-1.09 (m, 3H, H-Cy).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 176.5 (C-3), 167.4 (C-5), 135.9 (C-a), 134.0 (C-8), 128.7 (C-c), 128.4 (C-d), 126.9 (C-b), 122.9 (C-7), 74.0 (C-4), 48.0 (C-6), 39.0 (C-2), 33.0 (C-Cy), 27.2 (C-1), 25.5 (C-Cy), 24.7 (C-Cy).

HRMS: Calcd. for $C_{21}H_{29}NO_3$: 343.2147, Found: 343.2140.

I.R. ($CHCl_3$): 3435, 3085, 3009, 2978, 2937, 2858, 1739, 1677, 1522, 1479, 1450, 1398, 1370, 1265, 1138, 1070, 1032, 965, 893, 843 cm^{-1}.

IV-43 (*E*)-1-((4-chlorobenzyl)amino)-1-oxo-4-phenylbut-3-en-2-yl acetate



$C_{19}H_{18}ClNO_3$

Mol. Wt. = 343.804 $g.mol^{-1}$

This compound was synthesized according to the general procedure **IV-A**, using *trans*-Cinnamaldehyde (385 µl, 3.0 mmol), acetic acid (171 µl, 3.0 mmol), and 4-chlorobenzyl isocyanide (450 µl, 3.0 mmol). The desired product was isolated in 77% yield (801 mg).

Nature: White solid

M.P. = 115.6-116.1°C

Rf: 0.3 (80:20 Diethyl ether/ Petroleum ether)

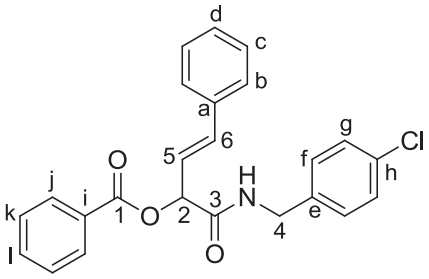
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.39-7.37 (m, 2H, H-b), 7.35-7.28 (m, 5H, H-c, H-d, H-g), 7.21-7.19 (m, 2H, H-f), 6.74 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H-7), 6.46 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, NH), 6.28 (dd, *J* = 15.9, 7.0 Hz, 1H, H-6), 5.77 (dd, *J* = 7.0, 1.1 Hz, 1H, H-3), 4.50-4.40 (m, 2H, H-5), 2.18 (s, 3H, H-1).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 169.4 (C-2), 168.3 (C-4), 136.3 (C-e), 135.5 (C-a), 135.2 (C-7), 133.6 (C-h), 129.1 (C-f), 129.0 (C-g), 128.7 (C-c), 128.6 (C-d), 126.9 (C-b), 122.2 (C-6), 74.6 (C-3), 42.8 (C-5), 21.1 (C-1).

HRMS: Calcd. for $C_{19}H_{18}ClNO_3$: 343.0975, Found: 343.0969.

I.R. ($CHCl_3$): 3441, 3052, 2986, 1832, 1748, 1686, 1523, 1494, 1423, 1373, 1262, 1094, 1017, 966, 896, 831 cm^{-1}.

IV-44 (*E*)-1-((4-chlorobenzyl)amino)-1-oxo-4-phenylbut-3-en-2-yl benzoate



$C_{24}H_{20}ClNO_3$

Mol. Wt. = 405.873 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **IV-A**, using *trans*-Cinnamaldehyde (385 µl, 3.0 mmol), benzoic acid (366 mg, 3.0 mmol), and 4-chlorobenzyl isocyanide (450 µl, 3.0 mmol). The desired product was isolated in 84% yield (1031 mg).

Nature: White solid

M.P. = 157.2-157.7°C

Rf: 0.7 (90:10 Diethyl ether/ Petroleum ether)

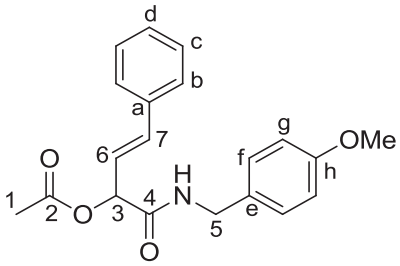
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.11-8.09 (m, 2H, H-j), 7.64-7.60 (m, 1H, H-l), 7.50-7.46 (m, 2H, H-k), 7.42-7.39 (m, 2H, H-b), 7.35-7.26 (m, 5H, H-g, H-c, H-d), 7.21-7.19 (m, 2H, H-f), 6.83 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-6), 6.50 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, NH), 6.44 (dd, *J* = 16.0, 6.8 Hz, 1H, H-5), 6.05 (dd, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H, H-2), 4.50 (dd, *J* = 13.8, 4.7 Hz, 1H, H-4), 4.45 (dd, *J* = 13.8, 4.7 Hz, 1H, H-4).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 168.4 (C-3), 165.2 (C-1), 136.3 (C-e), 135.6 (C-a), 135.1 (C-6), 133.9 (C-l), 133.5 (C-h), 129.9 (C-j), 129.2 (C-i), 129.1 (C-f), 129.0 (C-g), 128.8 (C-k), 128.8 (C-c), 128.6 (C-d), 127.0 (C-b), 122.3 (C-5), 75.0 (C-2), 42.8 (C-4).

HRMS: Calcd. for $C_{24}H_{20}ClNO_3$: 405.1132, Found: 405.1131.

I.R. ($CHCl_3$): 3444, 3052, 2987, 2832, 1728, 1686, 1601, 1585, 1520, 1494, 1451, 1423, 1411, 1358, 1316, 1267, 1255, 1107, 1093, 1070, 1026, 1016, 966, 896 cm^{-1}.

IV-45 *(E)*-1-((4-methoxybenzyl)amino)-1-oxo-4-phenylbut-3-en-2-yl acetate



$C_{20}H_{21}NO_4$

Mol. Wt. = 339.385 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **IV-A**, using *trans*-Cinnamaldehyde (385 µl, 3.0 mmol), acetic acid (171 µl, 3.0 mmol), and 4-Methoxybenzyl isocyanide (450 µl, 3.0 mmol). The desired product was isolated in 67% yield (688 mg).

Nature: White solid

M.P. = 118.0-118.5°C

Rf: 0.2 (80:20 Diethyl ether/ Petroleum ether)

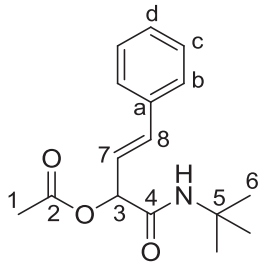
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.39-7.37 (m, 2H, H-b), 7.34-7.25 (m, 3H, H-c, H-d), 7.22-7.20 (m, 2H, H-f), 6.88-6.86 (m, 2H, H-g), 6.73 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-7), 6.34 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, NH), 6.29 (dd, *J* = 16.0, 7.0 Hz, 1H, H-6), 5.77 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-3), 4.45 (dd, *J* = 13.5, 4.6 Hz, 1H, H-5), 4.40 (dd, *J* = 13.5, 4.5 Hz, 1H, H-5), 3.79 (s, 3H, OMe), 2.18 (s, 3H, H-1).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 169.3 (C-2), 168.0 (C-4), 159.2 (C-h), 135.6 (C-a), 135.0 (C-7), 129.8 (C-e), 129.3 (C-f), 128.7 (C-c), 128.6 (C-d), 126.9 (C-b), 122.4 (C-6), 114.2 (C-g), 74.6 (C-3), 55.4 (OMe), 43.0 (C-5), 21.2 (C-1).

HRMS: Calcd. for $C_{20}H_{21}NO_4$: 339.1471, Found: 339.1469.

I.R. ($CHCl_3$): 3441, 3050, 3010, 2937, 2839, 1746, 1683, 1613, 1586, 1515, 1373, 1303, 1265, 1177, 1113, 1067, 1034, 966, 896, 831 cm^{-1}.

IV-46 (*E*)-1-(*tert*-butylamino)-1-oxo-4-phenylbut-3-en-2-yl acetate



$C_{16}H_{21}NO_3$

Mol. Wt. = 275.342 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **IV-A**, using *trans*-Cinnamaldehyde (385 µl, 3.0 mmol), acetic acid (171 µl, 3.0 mmol), and *tert*-butyl isocyanide (346 µl, 3.0 mmol). The desired product was isolated in 70% yield (581 mg).

Nature: White solid

M.P. = 117.9-118.4°C

Rf: 0.1 (40:60 Diethyl ether/ Petroleum ether)

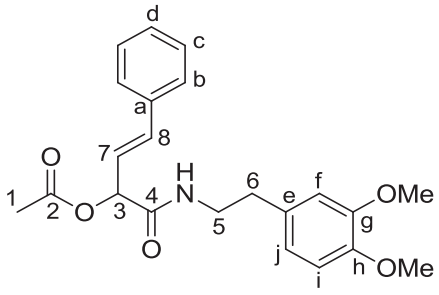
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.41-7.38 (m, 2H, H-b), 7.34-7.24 (m, 3H, H-c, H-d), 6.71 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H-8), 6.26 (dd, *J* = 16.0, 6.9 Hz, 1H, H-7), 5.84 (br s, 1H, NH), 5.62 (dd, *J* = 6.9, 1.2 Hz, 1H, H-3), 2.20 (s, 3H, H-1), 1.37 (s, 9H, H-6).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 169.3 (C-2), 167.2 (C-4), 135.8 (C-a), 134.8 (C-8), 128.7 (C-c), 128.5 (C-d), 126.9 (C-b), 122.9 (C-7), 74.8 (C-3), 51.6 (C-5), 28.8 (C-6), 21.2 (C-1).

HRMS: Calcd. for $C_{16}H_{21}NO_3$: 275.1521, Found: 275.1517.

I.R. ($CHCl_3$): 3433, 3052, 2985, 2873, 1746, 1684, 1520, 1498, 1454, 1423, 1395, 1369, 1265, 1243, 1093, 1071, 1023, 966, 896 cm^{-1}.

IV-47 (*E*)-1-((3,4-dimethoxyphenethyl)amino)-1-oxo-4-phenylbut-3-en-2-yl acetate



$C_{22}H_{25}NO_5$

Mol. Wt. = 383.437 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **IV-A**, using *trans*-Cinnamaldehyde (385 µl, 3.0 mmol), acetic acid (171 µl, 3.0 mmol), and 3,4-dimethoxyphenethyl isocyanide (585 mg, 3.0 mmol). The desired product was isolated in 79% yield (911 mg).

Nature: Beige solid

M.P. = 114.7-115.2°C

Rf: 0.2 (100 Diethyl ether)

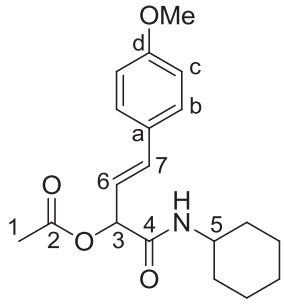
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.38-7.35 (m, 2H, H-b), 7.34-7.24 (m, 3H, H-c, H-d), 6.76-6.67 (m, 4H, H-8, H-f, H-i, H-j), 6.23 (dd, *J* = 16.0, 6.9 Hz, 1H, H-7), 6.10 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, NH), 5.69 (dd, *J* = 6.9, 1.2 Hz, 1H, H-3), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.62-3.45 (m, 2H, H-5), 2.78 (td, *J* = 6.8, 3.1 Hz, 2H, H-6), 2.12 (s. 3H, H-1).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 169.2 (C-2), 168.1 (C-4), 149.1 (C-g), 147.8 (C-h), 135.6 (C-a), 134.8 (C-8), 131.0 (C-e), 128.7 (C-c), 128.5 (C-d), 126.8 (C-b), 122.4 (C-7), 120.8 (C-j), 111.9 (C-f), 111.3 (C-i), 74.5 (C-3), 55.9 (OMe), 55.9 (OMe), 40.6 (C-5), 35.1 (C-6), 21.0 (C-1).

HRMS: Calcd. for $C_{22}H_{25}NO_5$: 383.1733, Found: 383.1728.

I.R. ($CHCl_3$): 3441, 3040, 3009, 2961, 2939, 2839, 1746, 1683, 1608, 1592, 1518, 1421, 1372, 1329, 1259, 1157, 1142, 1028, 966, 896, 866 cm^{-1}.

IV-48 (*E*)-1-(cyclohexylamino)-4-(4-methoxyphenyl)-1-oxobut-3-en-2-yl acetate



$C_{19}H_{25}NO_4$

Mol. Wt. = 331.406 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **IV-A**, using *trans-p*-Methoxycinnamaldehyde (496 mg, 3.0 mmol), acetic acid (171 µl, 3.0 mmol), and cyclohexyl isocyanide (380 µl, 3.0 mmol). The desired product was isolated in 60% yield (595 mg).

Nature: White solid

M.P. = 145.2-145.7°C

Rf: 0.2 (70:30 Diethyl ether/ Petroleum ether)

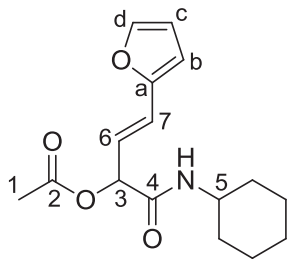
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-b), 6.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-c), 6.67 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H-7), 6.11 (dd, *J* = 15.9, 7.2 Hz, 1H, H-6), 5.92 (br s, 1H, NH), 5.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-3), 3.84-3.75 (m, 1H, H-5), 3.80 (s, 3H, OMe), 2.18 (s, 3H, H-1), 1.93-1.91 (m, 2H, H-Cy), 1.72-1.59 (m, 3H, H-Cy), 1.42-1.32 (m, 2H, H-Cy), 1.21-1.10 (m, 3H, H-Cy).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 169.4 (C-2), 167.3 (C-4), 159.9 (C-d), 134.7 (C-7), 128.5 (C-a), 128.2 (C-b), 120.3 (C-6), 114.0 (C-c), 74.8 (C-3), 55.4 (OMe), 48.3 (C-5), 33.0 (C-Cy), 25.5 (C-Cy), 24.8 (C-Cy), 21.2 (C-1).

HRMS: Calcd. for $C_{19}H_{25}NO_4$: 331.1784, Found: 331.1787.

I.R. ($CHCl_3$): 3432, 3051, 3008, 2937, 2858, 2841, 1747, 1677, 1608, 1579, 1516, 1465, 1452, 1422, 1372, 1301, 1256, 1176, 1106, 1081, 1034, 967, 894, 824 cm^{-1}.

IV-49 (*E*)-1-(cyclohexylamino)-4-(furan-2-yl)-1-oxobut-3-en-2-yl acetate



$C_{16}H_{21}NO_4$

Mol. Wt. = 291.342 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **IV-A**, using *trans*-3-(2-Furyl)acrolein (377 mg, 3.0 mmol), acetic acid (171 µl, 3.0 mmol), and cyclohexyl isocyanide (380 µl, 3.0 mmol). The desired product was isolated in 79% yield (695 mg).

Nature: Pale solid

M.P. = 139.7-140.2°C

Rf: 0.1 (50:50 Diethyl ether/ Petroleum ether)

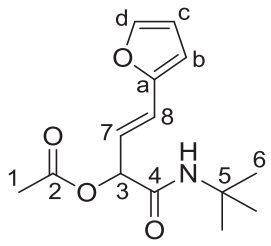
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.35 (s, 1H, H-d), 6.54 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H-7), 6.37-6.36 (m, 1H, H-c), 6.30 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, H-b), 6.16 (dd, *J* = 15.8, 7.0 Hz, 1H, H-6), 5.92 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, NH), 5.66 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-3), 3.83-3.74 (m, 1H, H-5), 2.18 (s, 3H, H-1), 1.93-1.90 (m, 2H, H-Cy), 1.72-1.59 (m, 3H, H-Cy), 1.42-1.32 (m, 2H, H-Cy), 1.21-1.10 (m, 3H, H-Cy).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 169.2 (C-2), 166.9 (C-4), 151.5 (C-a), 142.7 (C-d), 122.9 (C-7), 121.1 (C-6), 111.5 (C-c), 109.9 (C-b), 74.2 (C-3), 48.3 (C-5), 33.1 (C-Cy), 33.0 (C-Cy), 25.5 (C-Cy), 24.9 (C-Cy), 21.2 (C-1).

HRMS: Calcd. for $C_{16}H_{21}NO_4$: 291.1471, Found: 291.1465.

I.R. ($CHCl_3$): 3432, 3052, 2987, 2937, 2858, 1750, 1677, 1520, 1451, 1372, 1154, 1107, 1087, 1015, 959, 930, 894, 842 cm^{-1}.

IV-50 (*E*)-1-(*tert*-butylamino)-4-(furan-2-yl)-1-oxobut-3-en-2-yl acetate



$C_{14}H_{19}NO_4$

Mol. Wt. = 265.305 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **IV-A**, using *trans*-3-(2-Furyl)acrolein (377 mg, 3.0 mmol), acetic acid (171 µl, 3.0 mmol), and *tert*-butyl isocyanide (346 µl, 3.0 mmol). The desired product was isolated in 66% yield (530 mg).

Nature: Pale solid

M.P. = 131.7-132.2°C

Rf: 0.2 (50:50 Diethyl ether/ Petroleum ether)

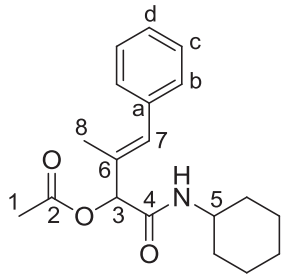
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.35 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-d), 6.53 (dd, *J* = 15.8, 1.0 Hz, 1H, H-8), 6.37 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1H, H-c), 6.31 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H-b), 6.15 (dd, *J* = 15.8, 7.0 Hz, 1H, H-7), 5.83 (br s, 1H, NH), 5.58 (dd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H, H-3), 2.18 (s, 3H, H-1), 1.37 (s, 9H, H-6).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 169.2 (C-2), 167.0 (C-4), 151.5 (C-a), 142.7 (C-d), 122.9 (C-8), 121.2 (C-7), 111.6 (C-c), 109.9 (C-b), 74.5 (C-3), 51.6 (C-5), 28.8 (C-6), 21.2 (C-1).

HRMS: Calcd. for $C_{14}H_{19}NO_4$: 265.1314, Found: 265.1312.

I.R. ($CHCl_3$): 3433, 3052, 2986, 2831, 1746, 1685, 1520, 1488, 1455, 1423, 1395, 1369, 1267, 1154, 1015, 960, 896, 838 cm^{-1}.

IV-51 (*E*)-1-(cyclohexylamino)-3-methyl-1-oxo-4-phenylbut-3-en-2-yl acetate



$C_{19}H_{25}NO_3$

Mol. Wt. = 315.406 $g.mol^{-1}$

This compound was synthesized according to the general procedure **IV-A**, using α-Methyl-*trans*-cinnamaldeyde (427 µl, 3.0 mmol), acetic acid (171 µl, 3.0 mmol), and cyclohexyl isocyanide (380 µl, 3.0 mmol). The desired product was isolated in 62% yield (590 mg).

Nature: White solid

M.P. = 103.4-103.9°C

Rf: 0.6 (100 Diethyl ether)

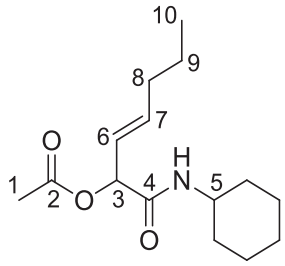
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.36-7.32 (m, 2H, H-c), 7.29-7.22 (m, 3H, H-b, H-d), 6.69 (s, 1H, H-7), 5.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, NH), 5.62 (s, 1H, H-3), 3.87-3.78 (m, 1H, H-5), 2.19 (s, 3H, H-1), 1.95-1.93 (m, 2H, H-Cy), 1.90 (s, 3H, H-8), 1.72-1.60 (m, 3H, H-Cy), 1.43-1.32 (m, 2H, H-Cy), 1.23-1.11 (m, 3H, H-Cy).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 169.3 (C-2), 166.9 (C-4), 136.5 (C-a), 132.4 (C-6), 131.7 (C-7), 129.2 (C-b), 128.3 (C-c), 127.2 (C-d), 79.3 (C-3), 48.3 (C-5), 33.1 (C-Cy), 33.1 (C-Cy), 25.5 (C-Cy), 24.8 (C-Cy), 21.2 (C-1), 14.0 (C-8).

HRMS: Calcd. for $C_{19}H_{25}NO_3$: 315.1834, Found: 315.1831.

I.R. ($CHCl_3$): 3434, 3053, 2987, 2858, 1748, 1679, 1520 1451, 1423, 1372, 1259, 1153, 1096, 1020, 977, 948, 895 cm^{-1}.

IV-52 (*E*)-1-(cyclohexylamino)-1-oxohept-3-en-2-yl acetate



$C_{15}H_{25}NO_3$

Mol. Wt. = 267.363 $g.mol^{-1}$

This compound was synthesized according to the general procedure **IV-A**, using *trans*-2-Hexenal (355 µl, 3.0 mmol), acetic acid (171 µl, 3.0 mmol), and cyclohexyl isocyanide (380 µl, 3.0 mmol). The desired product was isolated in 60% yield (482 mg).

Nature: Colorless oil

Rf: 0.6 (80:20 Diethyl ether/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (80:20 Dichloromethane/ Petroleum ether)

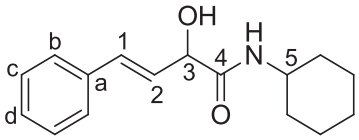
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 5.88-5.81 (m, 2H, NH, H-7), 5.56-5.50 (m, 1H, H-6), 5.46 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-3), 3.80-3.70 (m, 1H, H-5), 2.13 (s, 3H, H-1), 2.03 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-8), 1.90-1.88 (m, 2H, H-Cy), 1.70-1.58 (m, 3H, H-Cy), 1.44-1.29 (m, 4H, H-Cy, H-9), 1.20-1.07 (m, 3H, H-Cy), 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-10).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 169.3 (C-2), 167.6 (C-4), 137.3 (C-7), 123.8 (C-6), 74.7 (C-3), 48.1 (C-5), 34.3 (C-8), 33.0 (C-Cy), 25.5 (C-Cy), 24.8 (C-Cy), 21.9 (C-9), 21.1 (C-1), 13.6 (C-10).

HRMS: Calcd. for $C_{15}H_{25}NO_3$: 267.1834, Found: 267.1844.

I.R. ($CHCl_3$): 3432, 3052, 2986, 2935, 2858, 1743, 1679, 1520, 1451, 1423, 1373, 1262, 1153, 1108, 1087, 1024, 969, 896 cm^{-1}.

IV-53 *(E)-N*-cyclohexyl-2-hydroxy-4-phenylbut-3-enamide



$C_{16}H_{21}NO_2$

Mol. Wt. = 259.343 $g.mol^{-1}$

To a stirred solution of Passerini adduct **IV-41** (102 mg, 0.338 mmol) in TFE (3.0 mL) was added Cs_2CO_3 (1.0 equiv., 110 mg). The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 hours. The reaction was quenched with water (30 mL), and the aqueous phase extracted with DCM (3×15 mL). The combined organic phases were dried over $MgSO_4$, filtrated, and concentrated *in vacuo*. The filtration of the crude product over silica gel using (diethyl ether/petroleum ether: 4/6) as eluant afforded the pure product in 82% yield (72 mg).

Nature: White solid

M.P. = 79.0-79.5°C

Rf: 0.6 (100 Diethyl ether)

Flash chromatography: (40:60 Diethyl ether/ Petroleum ether)

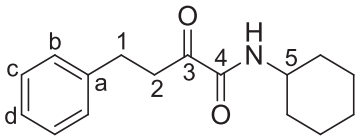
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.32-7.29 (m, 2H, H-b), 7.25-7.15 (m, 3H, H-c, H-d), 6.66 (dd, *J* = 15.9, 1.2 Hz, 1H, H-1), 6.24-6.18 (m, 2H, H-2, NH), 4.60 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-3), 3.75-3.64 (m, 2H, H-5, OH), 1.85-1.81 (m, 2H, H-Cy), 1.64-1.49 (m, 3H, H-Cy), 1.33-1.21 (m, 2H, H-Cy), 1.12-1.01 (m, 3H, H-Cy).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 171.1 (C-4), 136.1 (C-a), 133.0 (C-1), 128.7 (C-c), 128.2 (C-d), 127.1 (C-2), 126.8 (C-b), 72.8 (C-3), 48.5 (C-5), 33.1 (C-Cy), 33.0 (C-Cy), 25.5 (C-Cy), 24.8 (C-Cy).

HRMS: Calcd. for $C_{16}H_{21}NO_2$: 259.1572, Found: 359.1573.

I.R. ($CHCl_3$): 3600, 3413, 3046, 2990, 2982, 2937, 2858, 1674, 1523, 1497, 1450, 1393, 1350, 1316, 1110, 970 cm^{-1}.

IV-54 *N*-cyclohexyl-2-oxo-4-phenylbutanamide



$C_{16}H_{21}NO_2$

Mol. Wt. = 259.343 $g.mol^{-1}$

This compound was synthesized according to the general procedure **IV-B**, using Passerini adduct **IV-41** (102 mg, 0.338 mmol). The pure product was isolated in 92% yield (81 mg) by column chromatography purification on silica gel. Compound **IV-54** was also produced in 83% yield (73 mg) starting from Passerini adduct **IV-42** (116 mg, 0.338 mmol).

Nature: White solid

M.P. = 86.0-86.5°C

Rf: 0.6 (80:20 Dichloromethane/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (20:80 Dichloromethane/ Petroleum ether)

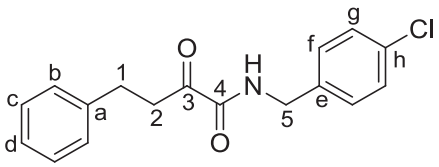
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.30-7.26 (m, 2H, H-c), 7.22-7.17 (m, 3H, H-b, H-d), 6.82 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, NH), 3.77-3.67 (m, 1H, H-5), 3.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-2), 2.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-1), 1.91-1.87 (m, 2H, H-Cy), 1.76-1.60 (m, 3H, H-Cy), 1.42-1.32 (m, 2H, H-Cy), 1.25-1.13 (m, 3H, H-Cy).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 198.8 (C-3), 159.0 (C-4), 140.5 (C-a), 128.6 (C-c), 128.5 (C-b), 126.3 (C-d), 48.4 (C-5), 38.4 (C-2), 32.7 (C-Cy), 29.2 (C-1), 25.4 (C-Cy), 24.8 (C-Cy).

HRMS: Calcd. for $C_{16}H_{21}NO_2$: 259.1572, Found: 259.1564.

I.R. ($CHCl_3$): 3398, 2938, 2858, 1720, 1682, 1522, 1498, 1453, 1373, 1116, 892 cm^{-1}.

IV-55 *N*-(4-chlorobenzyl)-2-oxo-4-phenylbutanamide



$C_{17}H_{16}ClNO_2$

Mol. Wt. = 301.767 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **IV-B**, using Passerini adduct **IV-43** (116 mg, 0.338 mmol). The pure product was isolated in 53% yield (54 mg) by column chromatography purification on silica gel. Compound **IV-55** was also produced in 28% yield (29 mg) starting from Passerini adduct **IV-44** (137 mg, 0.338 mmol).

Nature: Colorless oil

Rf: 0.2 (50:50 Dichloromethane/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (40:60 Dichloromethane/ Petroleum ether)

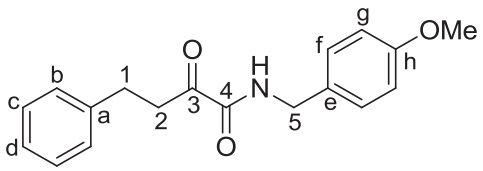
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.33-7.25 (m, 5H, H-c, H-g, NH), 7.22-7.18 (m, 5H, H-b, H-d, H-f), 4.43 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H, H-5), 3.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-2), 2.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-1).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 198.1 (C-3), 159.9 (C-4), 140.3 (C-a), 135.5 (C-e), 133.8 (C-h), 129.3 (C-f), 129.1 (C-g), 128.6 (C-c), 128.5 (C-b), 126.4 (C-d), 42.8 (C-5), 38.5 (C-2), 29.2 (C-1).

HRMS: Calcd. for $C_{17}H_{16}ClNO_2$: 301.0870, Found: 301.0870.

I.R. ($CHCl_3$): 3407, 3052, 2986, 1721, 1689, 1603, 1524, 1495, 1454, 1369, 1266, 1155, 1105, 1017, 963, 896, 823 cm^{-1}.

IV-56 *N*-(4-methoxybenzyl)-2-oxo-4-phenylbutanamide



$C_{18}H_{19}NO_3$

Mol. Wt. = 297.348 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **IV-B**, using Passerini adduct **IV-45** (114 mg, 0.338 mmol). The pure product was isolated in 34% yield (35 mg) by column chromatography purification on silica gel.

Nature: Colorless oil

Rf: 0.5 (80:20 Dichloromethane/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (40:60 Diethyl ether/ Petroleum ether)

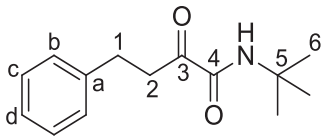
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.26-7.22 (m, 2H, H-c), 7.17-7.12 (m, 6H, H-b, H-d, H-f, NH), 6.84-6.81 (m, 2H, H-g), 4.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-5), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.26 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-2), 2.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-1).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 198.3 (C-3), 159.8 (C-4), 159.4 (C-h), 140.4 (C-a), 129.4 (C-f), 129.0 (C-e), 128.6 (C-c), 128.5 (C-b), 126.4 (C-d), 114.3 (C-g), 55.4 (OMe), 43.0 (C-5), 38.5 (C-2), 29.2 (C-1).

HRMS: Calcd. for $C_{18}H_{19}NO_3$: 297.1365, Found: 297.1362.

I.R. ($CHCl_3$): 3407, 3052, 2987, 2937, 2839, 1721, 1686, 1613, 1586, 1515, 1455, 1423, 1397, 1365, 1265, 1177, 1108, 1034, 954, 896 cm^{-1}.

IV-57 *N*-(*tert*-butyl)-2-oxo-4-phenylbutanamide



$C_{14}H_{19}NO_2$

Mol. Wt. = 233.306 $g.mol^{-1}$

This compound was synthesized according to the general procedure **IV-B**, using Passerini adduct **IV-46** (93 mg, 0.338 mmol). The pure product was isolated in 81% yield (64 mg) by column chromatography purification on silica gel.

Nature: Colorless oil

Rf: 0.5 (60:40 Dichloromethane/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (20:80 Dichloromethane/ Petroleum ether)

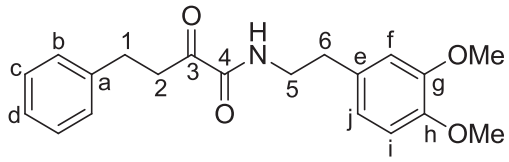
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.29-7.25 (m, 2H, H-c), 7.21-7.16 (m, 3H, H-b, H-d), 6.80 (br s, 1H, NH), 3.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-2), 2.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-1), 1.37 (s, 9H, H-6).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 199.4 (C-3), 159.3 (C-4), 140.6 (C-a), 128.6 (C-c), 128.5 (C-b), 126.3 (C-d), 51.3 (C-5), 37.9 (C-2), 29.3 (C-1), 28.3 (C-6).

HRMS: Calcd. for $C_{14}H_{19}NO_2$: 233.1416, Found: 233.1420.

I.R. ($CHCl_3$): 3393, 3088, 2979, 2936, 2873, 1718, 1686, 1604, 1585, 1528, 1498, 1455, 1395, 1368, 1263, 1094, 1073, 896, 852, 836 cm^{-1}.

IV-58 *N*-(3,4-dimethoxyphenethyl)-2-oxo-4-phenylbutanamide



$C_{20}H_{23}NO_4$

Mol. Wt. = 341.400 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **IV-B**, using Passerini adduct **IV-47** (129 mg, 0.338 mmol). The pure product was isolated in 44% yield (51 mg) by column chromatography purification on silica gel.

Nature: Colorless oil

Rf: 0.2 (60:40 Diethyl ether/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (40:60 Diethyl ether/ Petroleum ether)

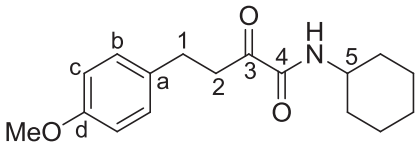
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.30-7.26 (m, 2H, H-c), 7.21-7.17 (m, 3H, H-b, H-d), 6.81 (d, *J* = 8.1 Hz,1H, H-i), 6.72 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz,1H, H-j), 6.69 (d, *J* = 1.9 Hz,1H, H-f), 7.00 (br s, 1H, NH), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.53 (dd, *J* = 13.4, 7.0 Hz, 2H, H-5), 3.27 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-2), 2.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-1), 2.78 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-6).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 198.2 (C-3), 159.9 (C-4), 149.1 (C-g), 147.9 (C-h), 140.4 (C-a), 130.6 (C-e), 128.6 (C-c), 128.4 (C-b), 126.3 (C-d), 120.6 (C-j), 111.7 (C-f), 111.4 (C-i), 56.0 (OMe), 55.9 (OMe), 40.6 (C-5), 38.4 (C-2), 35.1 (C-6), 29.1 (C-1).

HRMS: Calcd. for $C_{20}H_{23}NO_4$: 341.1627, Found: 341.1634.

I.R. ($CHCl_3$): 3406, 3049, 2939, 2865, 2839, 1720, 1685, 1606, 1593, 1526, 1442, 1367, 1334, 1029, 985, 939, 896 cm^{-1}.

IV-59 *N*-cyclohexyl-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxobutanamide



$C_{17}H_{23}NO_3$

Mol. Wt. = 289.369 $g.mol^{-1}$

This compound was synthesized according to the general procedure **IV-B**, using Passerini adduct **IV-48** (112 mg, 0.338 mmol). The pure product was isolated in 73% yield (72 mg) by column chromatography purification on silica gel.

Nature: White solid

M.P. = 116.7-117.2°C

Rf: 0.3 (70:30 Dichloromethane/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (20:80 Dichloromethane/ Petroleum ether)

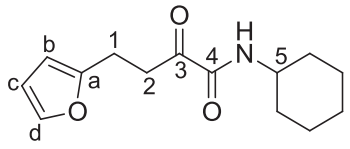
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.14-7.11 (m, 2H, H-b), 6.84-6.80 (m, 3H, H-c, NH), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.76-3.67 (m, 1H, H-5), 3.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-2), 2.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-1), 1.91-1.87 (m, 2H, H-Cy), 1.75-1.60 (m, 3H, H-Cy), 1.42-1.31 (m, 2H, H-Cy), 1.25-1.13 (m, 3H, H-Cy).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 198.9 (C-3), 159.1 (C-4), 158.1 (C-d), 132.6 (C-a), 129.4 (C-b), 113.9 (C-c), 55.3 (OMe), 48.4 (C-5), 38.7 (C-2), 32.7 (C-Cy), 28.4 (C-1), 25.4 (C-Cy), 24.8 (C-Cy).

HRMS: Calcd. for $C_{17}H_{23}NO_3$: 289.1678, Found: 289.1677.

I.R. ($CHCl_3$): 3397, 3052, 2987, 2938, 2858, 1720, 1682, 1612, 1585, 1515, 1465, 1397, 1374, 1152, 1117, 1036, 961, 894 cm^{-1}.

IV-60 *N*-cyclohexyl-4-(furan-2-yl)-2-oxobutanamide



$C_{14}H_{19}NO_3$

Mol. Wt. = 249.305 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **IV-B**, using Passerini adduct **IV-49** (98 mg, 0.338 mmol). The pure product was isolated in 74% yield (63 mg) by column chromatography purification on silica gel.

Nature: White solid

Rf: 0.4 (70:30 Dichloromethane/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (20:80 Dichloromethane/ Petroleum ether)

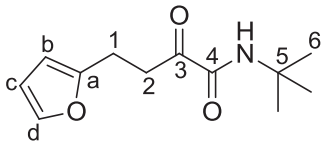
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.29-7.28 (m, 1H, H-d), 6.82 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, NH), 6.26 (dd, *J* = 3.1, 1.9 Hz, 1H, H-c), 6.02-6.01 (m, 1H, H-b), 3.78-3.68 (m 1H, H-5), 3.29 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-2), 2.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-1), 1.92-1.88 (m, 2H, H-Cy), 1.75-1.60 (m, 3H, H-Cy), 1.42-1.31 (m, 2H, H-Cy), 1.25-1.16 (m, 3H, H-Cy).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 198.3 (C-3), 158.9 (C-4), 154.1 (C-a), 141.3 (C-d), 110.3 (C-c), 106.4 (C-b), 48.4 (C-5), 35.3 (C-2), 32.7 (C-Cy), 25.4 (C-Cy), 24.8 (C-Cy), 21.7 (C-1).

HRMS: Calcd. for $C_{14}H_{19}NO_3$: 249.1365, Found: 249.1365.

I.R. ($CHCl_3$): 3398, 3052, 2986, 2938, 2858, 1722, 1683, 1600, 1523, 1451, 1399, 1373, 1265, 1149, 1116, 1013, 961, 895, 837 cm^{-1}.

IV-61 *N*-(*tert*-butyl)-4-(furan-2-yl)-2-oxobutanamide



$C_{12}H_{17}NO_3$

Mol. Wt. = 223.268 g.mol^{-1}

This compound was synthesized according to the general procedure **IV-B**, using Passerini adduct **IV-50** (89 mg, 0.338 mmol). The pure product was isolated in 70% yield (53 mg) by column chromatography purification on silica gel.

Nature: Colorless oil

Rf: 0.1 (30:70 Dichloromethane/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (40:60 Dichloromethane/ Petroleum ether)

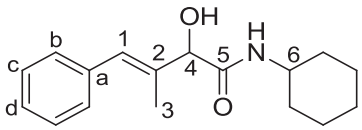
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.29-7.28 (m, 1H, H-d), 6.81 (br s, 1H, NH), 6.26 (dd, *J* = 3.1, 1.9 Hz, 1H, H-c), 6.01 (dd, *J* = 3.1, 0.8 Hz, 1H, H-b), 3.26 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-2), 2.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-1), 1.38 (s, 9H, H-6).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 198.9 (C-3), 159.1 (C-4), 154.2 (C-a), 141.3 (C-d), 110.3 (H-c), 106.4 (C-b), 51.4 (C-5), 34.8 (C-2), 28.3 (C-6), 21.8 (C-1).

HRMS: Calcd. for $C_{12}H_{17}NO_3$: 223.1208, Found: 223.1207.

I.R. ($CHCl_3$): 3393, 3050, 2980, 2935, 2874, 1721, 1686, 1600, 1524, 1460, 1396, 1368, 1265, 1149, 1096, 1011, 926, 885 cm^{-1}.

IV-62 *(E)-N*-cyclohexyl-2-hydroxy-3-methyl-4-phenylbut-3-enamide



$C_{17}H_{23}NO_2$

Mol. Wt. = 273.370 $g.mol^{-1}$

This compound was synthesized according to the general procedure **IV-B**, using Passerini adduct **IV-51** (106 mg, 0.338 mmol). The pure product was isolated in 92% yield (85 mg) by column chromatography purification on silica gel.

Nature: Colorless oil

Rf: 0.1 (50:50 Diethyl ether/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (40:60 Diethyl ether/ Petroleum ether)

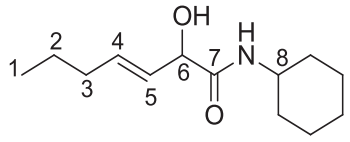
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.37-7.34 (m, 2H, H-c), 7.31-7.24 (m, 3H, H-b, H-d), 6.61 (s, 1H, H-1), 5.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, NH), 4.54 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H-4), 3.89 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, OH), 3.85-3.76 (m, 1H, H-6), 1.93-1.87 (m, 2H, H-Cy), 1.82 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, H-3), 1.73-1.58 (m, 3H, H-Cy), 1.43-1.31 (m, 2H, H-Cy), 1.21-1.08 (m, 3H, H-Cy).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 170.9 (C-5), 136.9 (C-2), 136.7 (C-a), 130.6 (C-1), 129.1 (C-b), 128.3 (C-c), 127.2 (C-d), 77.8 (C-4), 48.7 (C-6), 33.1 (C-Cy), 33.0 (C-Cy), 25.4 (C-Cy), 24.8 (C-Cy), 24.8 (C-Cy), 12.5 (C-3).

HRMS: Calcd. for $C_{17}H_{23}NO_2$: 273.1729, Found: 273.1731.

I.R. ($CHCl_3$): 3611, 3412, 3052, 2937, 2858, 1672, 1601, 1528, 1493, 1451, 1384, 1317, 1265, 1178, 1101, 1016, 973, 894, 870 cm^{-1}.

IV-63 (*E*)-*N*-cyclohexyl-2-hydroxyhept-3-enamide



$C_{13}H_{23}NO_2$

Mol. Wt. = 225.327 $g.mol^{-1}$

This compound was synthesized according to the general procedure **IV-B**, using Passerini adduct **IV-52** (90 mg, 0.338 mmol). The pure product was isolated in 68% yield (52 mg) by column chromatography purification on silica gel.

Nature: Colorless oil

Rf: 0.3 (80:20 Diethyl ether/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (40:60 Diethyl ether/ Petroleum ether)

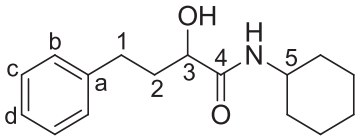
NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, NH), 5.88-5.80 (m, 1H, H-4), 5.52 (ddt, *J* = 15.4, 7.4, 1.4 Hz, 1H, H-5), 4.42 (dd, *J* = 7.3, 3.5 Hz, 1H, H-6), 3.79-3.70 (m, 1H, H-8), 3.40 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, OH), 2.05 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-3), 1.91-1.87 (m, 2H, H-Cy), 1.72-1.58 (m, 3H, H-Cy), 1.46-1.30 (m, 4H, H-2, H-Cy), 1.21-1.09 (m, 3H, H-Cy), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-1).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 171.4 (C-7), 136.0 (C-4), 128.2 (C-5), 72.9 (C-6), 48.4 (C-8), 34.3 (C-3), 33.1 (C-Cy), 25.5 (C-Cy), 24.8 (C-Cy), 22.1 (C-2), 13.7 (C-1).

HRMS: Calcd. for $C_{13}H_{23}NO_2$: 225.1729, Found: 225.1727.

I.R. ($CHCl_3$): 3416, 3052, 2986, 2936, 2859, 1672, 1524, 1423, 1265, 1112, 972, 896 cm^{-1}.

IV-64 *N*-cyclohexyl-2-hydroxy-4-phenylbutanamide



$C_{16}H_{23}NO_2$

Mol. Wt. = 261.359 $g.mol^{-1}$

α-ketoamide **IV.54** (1.0 equiv, 0.5 mmol) and Cs_2CO_3 (163 mg, 1.0 equiv) were suspended in 3.0 mL of ethanol in a 10 mL reaction glass vial containing a magnetic stir bar. The vial was evacuated, flashed with argon. The vial was sealed and irradiated with stirring (CEM Discover Microwave. Settings: 140°C, 150 W) during 15 minutes. Upon completion of the reaction time, the vial was cooled to room temperature. The reaction mixture was diluted with water (30 mL), extracted with EtOAc (3×15 mL). The combined organic layer was dried over $MgSO_4$, filtrated, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel to afford the desired product in 93% yield (122 mg).

Nature: Colorless oil

Rf: 0.3 (80:20 Ethyl acetate/ Petroleum ether)

Flash chromatography: (40:60 Ethyl acetate / Petroleum ether)

NMR ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.36-7.31 (m, 2H, H-c), 7.28-7.21 (m, 3H, H-b, H-d), 6.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, NH), 4.15 (dd, *J* = 8.0, 3.6 Hz, 1H, H-3), 3.86-3.77 (m, 1H, H-5), 2.80 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-1), 2.32-2.14 (m, 1H, H-2), 2.01-1.92 (m, 1H, H-2), 1.98-1.88 (m, 2H, H-Cy), 1.78-1.64 (m, 3H, H-Cy), 1.46-1.34 (m, 2H, H-Cy), 1.26-1.15 (m, 3H, H-Cy).

NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 172.9 (C-4), 141.4 (C-a), 128.6 (C-c), 128.1 (C-b), 126.1 (C-d), 71.5 (C-3), 48.0 (C-5), 36.7 (C-2), 33.2 (C-Cy), 33.1 (C-Cy), 31.3 (C-1), 25.5 (C-Cy), 25.4 (C-Cy), 24.9 (C-Cy).

université PARIS-SACLAY | ÉCOLE DOCTORALE INTERFACES Approches Interdisciplinaires : Fondements, Applications et Innovation

Titre : Réactions multicomposant à base des isonitriles

Mots clés : Réactions multicomposant, Isonitriles, Couplage de Ugi-Smiles, Réaction de Ugi, Réaction de Passerini

Résumé : Les réactions multicomposant à base d'isonitriles combinées à des transformations de post-condensation constituent des outils de synthèse extrêmement puissants pour la préparation de structures moléculaires complexes et diverses avec de nouvelles propriétés pharmacologiques. Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'extension du couplage de Ugi-Smiles aux dérivés de purines, en utilisant la 6-mercaptopurine comme partenaire de couplage. Cette méthodologie permet un accès direct et rapide aux dérivés d'adénine avec des rendements modérés aux bons à partir de précurseurs simples et facilement accessibles. Par la suite, nous avons démontré que les produits d'addition de Ugi dérivés d'aldéhydes aromatiques peuvent être convertis en 2-pyrrolines par addition d'accepteurs de Michael, sous irradiation par micro-ondes. La réaction peut se dérouler via la formation inhabituelle d'ylures d'azométhines suivie d'une cycloaddition [3+2] avec des accepteurs de Michael. Enfin, nous avons montré que les adduits de Passerini issus de cinnamaldéhyde peuvent être efficacement convertis en α-cétoamides lorsqu'ils sont traités en milieu basique et dans des conditions de chauffage sous irradiation par micro-ondes.

Title : Isocyanide-based multicomponent reactions

Keywords : Multicomponent reactions, Isocyanides, Ugi-Smiles coupling, Ugi-reaction, Passerini-reaction

Abstract : The isocyanide based multicomponent reactions with subsequent post-condensation transformations constitute extremely powerful synthetic tools for the preparation of structurally diverse complex molecules with novel molecules. In this context, we first investigated the extension of Ugi-Smiles coupling to purines, by using 6-mercaptopurine as coupling partner. This methodology allows direct access to adenine derivatives in moderate to good yields starting from readily available precursors. The, we demonstrated that Ugi adducts derived from aromatic aldehydes may be converted to 2-pyrrolines via addition of Michael acceptors under microwave irradiation. The reaction may be proceed via unusual formation of azomethine ylide followed by a [3+2] cycloaddition using Michael acceptors. Finally, we reported that the Passerini adducts of cinnamaldehyde and analogues could be efficiently converted into α-ketoamides by a two-step process involving saponification of the acetyl ester and isomerization of the double bond.

Université Paris-Saclay
Espace Technologique / Immeuble Discovery
Route de l'Orme aux Merisiers RD 128 / 91190 Saint-Aubin, France