



HAL
open science

Etude expérimentale et théorique des couplages de type Ugi et nouvelles réactions de post condensations

Romain Ramozzi

► **To cite this version:**

Romain Ramozzi. Etude expérimentale et théorique des couplages de type Ugi et nouvelles réactions de post condensations. Autre. Ecole normale supérieure de lyon - ENS LYON, 2013. Français. NNT : 2013ENSL0837 . tel-00945920

HAL Id: tel-00945920

<https://pastel.hal.science/tel-00945920>

Submitted on 13 Feb 2014

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

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

THÈSE DE DOCTORAT

en vue d'obtenir le grade de

Docteur de l'Université de Lyon, délivré par l'École Normale Supérieure de Lyon

Discipline : Chimie

Laboratoire de Chimie de l'École Normale Supérieure de Lyon
Laboratoire UCP de l'École Nationale Supérieure des Techniques Avancées
Laboratoire de Chimie de l'École Normale Supérieure
École Doctorale de Chimie de Lyon - ED 206

Étude expérimentale et théorique des couplages de type Ugi et nouvelles réactions de post-condensations

Présentée et soutenue publiquement le 30 septembre 2013 par

Romain RAMOZZI

devant le jury composé de :

Géraldine	MASSON	Chargée de recherche	Rapporteur
Olivier	PARISEL	Directeur de recherche	Rapporteur
Christophe	MEYER	Directeur de recherche	Examineur
Christophe	MORELL	Professeur des universités	Examineur
Laurent	EL KAÏM	Professeur de l'ENSTA	Encadrant de thèse
Paul	FLEURAT-LESSARD	Maître de conférences	Directeur de thèse
Laurence	GRIMAUD	Chargée de recherche	Directrice de thèse

NNT : 2013ENSL0837

Laboratoire de Chimie
École Normale Supérieure de Lyon
46 allée d'Italie
69 364 Lyon Cedex 07

École Doctorale de Chimie 206
Université de Lyon - Bât. Braconnier
Domaine de la Doua
69 622 Villeurbanne Cedex

UCP-DCSO
École Nationale Supérieure
des Techniques Avancées
828 bd des Maréchaux
91 762 Palaiseau Cedex

Laboratoire de Chimie
École Normale Supérieure
24 rue Lhomond
75 005 Paris

*À Patate et Kiwi.
À mes parents.*

*Être surréaliste, c'est bannir de l'esprit le
"déjà vu", et rechercher le pas encore vu.
René Magritte*

Remerciements

Je tiens à remercier avant tout les Docteurs Géraldine Masson et Olivier Parisel pour avoir accepté d'être rapporteurs de ces travaux de thèse. Je remercie également le Docteur Christophe Meyer et le Professeur Christophe Morell pour avoir accepté de l'examiner.

Ce n'est pas sans émotion que j'écris ces quelques lignes pour remercier les nombreuses personnes qui m'ont accompagné pendant ces trois années de thèse.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers mes directeurs de thèse Paul Fleurat-Lessard, Laurence Grimaud et Laurent El Kaïm pour leurs nombreux conseils, leur aide et leur enthousiasme tout au long de mes trois années de thèse. Je leur sais gré de la grande liberté qu'ils m'ont accordée tout autant que de leur patience, leur indulgence et l'attention particulière envers mon travail. Cette aventure n'aurait pas eu lieu sans avoir rencontré Laurence pendant mes années de "bagne". Tu as su me guider et me conseiller professionnellement, personnellement et culinairement à de nombreuses reprises et je t'en remercie sincèrement. Un grand merci à Laurent pour nos sorties musicales mais surtout pour avoir toujours eu un peu de temps à m'accorder pour discuter et griffonner quelques idées au tableau. Enfin, je remercie Paul pour n'avoir jamais été très loin du téléphone... Merci pour nos nombreuses discussions, parfois magiques, et qui se terminaient souvent par un : "De toute manière, l'orga, ça ne marche pas." pour me redonner un peu de courage. Ces quelques lignes ne me suffisent pas pour vous dire à quel point je mesure la chance d'avoir pu interagir avec vous.

Je remercie également l'ENS Cachan pour le financement de cette thèse.

Ces travaux ont été l'occasion de quelques collaborations. Je remercie chaleureusement Philippe Hiberty et Benoît Braïda pour avoir accepté de participer au projet VB. Je remercie tout particulièrement Philippe pour le temps qu'il m'accorde depuis de nombreuses années maintenant. Je remercie également Julien Pilmé pour nos travaux sur le "dual descripteur".

Mes trois années (et un peu plus...) de thèse ont été une aventure humaine au sein de nombreux laboratoires...

Merci à Philippe Sautet et Chantal Andraud, directeurs successifs du Laboratoire de Chimie de l'ENS de Lyon, pour leur accueil et pour avoir facilité mon "échappée" parisienne. Merci aux membres du laboratoire pour leur gentillesse et nos discussions lors de mes venues. Je remercie vivement Nicolas pour ses conseils, son enthousiasme et ses encouragements face à mes échecs de paillasse. J'espère que nous aurons l'occasion d'interagir et de travailler à nouveau ensemble dans le futur.

Merci à Walter Fürst, directeur du Laboratoire de Chimie de l'ENSTA, pour m'avoir accueilli. Ces trois années auraient été très différentes sans mes collègues de paillasse. Un grand merci à C(a)roline pour les intermèdes golf, chant et mode entre deux colonnes, à Simon pour nos déjeuners (Vive le pamplemousse!) et les sorties en montagne, à Bizut pour son soutien sans faille lors de mes entraînements pour le semi, à Marion pour les moments cartons et Nicolas pour les danses endiablées devant l'évier. Merci également à Caroline pour son petit rhum des îles, à Anaëlle pour m'avoir conseillé lors de ma recherche de thèse, à Didier sans qui le fond du labo aurait été différent, à Damien pour sa tarte au citron, à Martha pour sa gentillesse, à Patil et Srinivas pour les découvertes culinaires et à Madjid pour la soirée "isonitrile" sur le plateau. Merci à Aurélie pour son aide et sa bonne humeur, ainsi qu'à Élise pour les bons moments passés autour d'un thé. Merci à Johnny et Patrice pour les moments "geeks". J'en profite pour remercier mes copains du DCSO : Colombe, toujours prête pour discuter de nos galères de thésards ainsi que Raphaël pour les échanges autour de nos posters. Merci également aux stagiaires qui m'ont aidé : Céline, Anastasia, Lydiane (par deux fois), Yoonsu (Anna) et Estelle.

Merci à Ludovic Julien, directeur du Laboratoire de Chimie de l'ENS pour avoir accepté ma venue lors de mes derniers mois de thèse. Merci à Anny Jutand pour sa gentillesse et avoir accepté mes aménagements du labo. Merci en particulier à Guillaume (je reviens sur ton cas un peu plus tard...) et à Élodie, toujours souriante et avec une petite boîte pleine de réconfort. Merci à Cécile pour son aide ainsi qu'à Pierluca et aux autres membres du laboratoire pour leur gentillesse.

En plus de chercher (et parfois trouver!), ces trois années ont été l'occasion d'enseigner et d'en apprendre toujours un peu plus sur la chimie. Cette passion ne serait pas née sans avoir profité du savoir (et de l'humour...) de mon ancien professeur Éric Noizet et je l'en remercie. Si les conseils avisés de Laurence et Paul ont été essentiels pour mes interventions, ces dernières ont été facilitées grâce au dynamisme et à la curiosité des élèves. Merci à eux!

Mes remerciements vont également à ceux qui m'ont permis de m'évader. Merci à Boris pour les séances d'apnée ainsi qu'à Fancy et Alex' pour m'avoir fait swinguer! Merci à tous ceux (et il y en a) qui m'ont accompagné autour d'un cocktail ou d'un verre de vin après le boulot!

J'aimerais plus particulièrement remercier mes amis et mon entourage.

Merci à Guillaume. Si notre binôme n'a pas été une réussite, tu as toujours été là pour me conseiller (tes domaines d'expertise sont trop nombreux pour être cités ici), mettre le bordel sur mon bureau, discuter, médire de plein de personnes et me réconforter pendant les moments de doute. Bref, merci à toi. J'en profite pour remercier Romain pour les nombreux moments (chimiques, musicaux...) passés ensemble.

Merci à Ouardane pour ses messages de soutien et pour m'ouvrir régulièrement à de nouveaux horizons culinaires. Merci à Cyril pour la vaisselle et avec qui je tente de résister au second principe de thermo. Merci à vous deux pour les projets auxquels j'ai participé à vos côtés ces dernières années.

Merci à Éric pour son humour (légèrement de gauche) et avec qui je prends toujours plaisir à discuter. Je remercie bien évidemment Claire et Fanny pour toutes nos sorties. Merci à Lu (parfois quiche), Marion (parfois méchante), Amandine (parfois gentille), Flo (pour sa gentillesse et ses encouragements réguliers), Lolo (pour les pôts) et Stéphane (qui m'a appris à manipuler). Merci à mes vieux copains de la prépa : Max (toujours prêt pour un petit verre) et Arnelle pour son amitié sans faille. Enfin, merci à mes "vieilles profs", Nathalie et Anne, qui me soutiennent régulièrement depuis la campagne neversoise.

Merci à Manu et Hélène d'être toujours prêts à passer un bon week-end ensemble. Merci en particulier à Manu pour m'avoir accordé son amitié depuis de nombreuses années et quelle que soit la distance qui nous sépare.

Mes remerciements vont également à mes parents pour leur soutien et leur confiance quels que soient mes choix personnels et professionnels. Vous avez toujours été là et je vous en suis infiniment reconnaissant. Je remercie mes grand-mères et tout particulièrement Tata. Mes pensées vont aux mémoires de mes grands-pères et de Tonton.

Enfin, mener à bout cette aventure n'aurait pas été possible sans la présence de l'extraordinaire personne qui m'accompagne depuis bientôt dix ans. Un simple merci serait insuffisant pour te remercier. J'espère simplement avoir pu t'apporter autant que tu m'as apporté.

Table des matières

Préambule	xii
Notations	xiii
I Introduction	1
1 Les isonitriles	3
1.1 Présentation	3
1.2 Synthèse	4
1.3 Réactivité	7
Bibliographie	13
2 Les réactions multicomposants	17
2.1 Présentation	17
2.2 Historique	18
2.3 Les isonitriles dans les réactions multicomposants	19
Bibliographie	39
3 Outils de modélisation de chemins réactionnels	45
3.1 Résolution par la fonction d'onde	46
3.2 Résolution par la densité électronique	52
3.3 Modélisation d'une surface d'énergie potentielle	57
Bibliographie	60
II Les isonitriles et les couplages de type Ugi	61
4 Représentation des isonitriles	63
4.1 Généralités	63
4.2 Méthodologie	65
4.3 Influence du substituant	68
4.4 Importance des différentes structures	69
4.5 Conclusion	70
Bibliographie	70
5 Apport de la modélisation moléculaire pour les couplages de Ugi	73
5.1 Étude du réarrangement de Mumm	73
5.2 Mise en évidence d'un intermédiaire de réaction	81
5.3 Les nitrosophénols comme partenaires acides	85

5.4 Conclusion	97
Bibliographie	97
6 Ouverture d'aminocyclopropanes	99
6.1 État de l'art	100
6.2 Tests préliminaires	112
6.3 Optimisation des conditions opératoires	113
6.4 Résultats pour différents substrats	115
6.5 Mécanisme	118
6.6 Comparaison des systèmes catalytiques	120
6.7 Applications	122
6.8 Conclusion et perspectives	125
Bibliographie	125
Conclusion	129
A Partie expérimentale	131
B Représentation des structures impliquées dans le mécanisme de Ugi	173

Préambule

Le modèle quantique de l'atome est encore très récent. En 1929, Dirac dit : "Les lois fondamentales indispensables au traitement mathématique de la grande partie de la physique et de l'ensemble de la chimie sont désormais connues, la difficulté réside dans l'application de ces lois qui conduisent à des équations trop complexes pour être résolues".

Dans son discours du prix Nobel de 1998, Pople précisa à propos de cette citation que le développement de procédures mathématiques avaient pour but "d'assister l'interprétation qualitative des phénomènes chimiques et de fournir la capacité de prévision".

C'est dans cette optique que s'inscrivent ces travaux de thèse : utiliser différents modèles pour mieux comprendre et appréhender des résultats expérimentaux, mais également prédire au mieux la réactivité de certains systèmes.

Les systèmes étudiés dans ces travaux sont des systèmes chimiques et les réactions associées. Parmi ces réactions, les réactions multicomposants sont susceptibles de créer des structures originales et complexes de manière monotopie. Les réactions de type Ugi en font partie. Elles mettent en jeu un aldéhyde, une amine, un isonitrile ainsi qu'un partenaire acide (qui peut être un acide carboxylique ou un phénol activé par exemple). Partant de l'étude fondamentale de ces réactions, ces travaux de thèse ont pour objectifs une meilleure compréhension mécanistique de ces réactions afin de proposer de nouvelles post-condensations.

La première partie est partagée en trois chapitres introductifs. Ils présentent les isonitriles, partenaires clé des réactions de type Ugi, les réactions multicomposants ainsi que les outils utilisés pour les études théoriques de ces réactions.

La seconde partie synthétise les travaux expérimentaux et théoriques effectués aux laboratoires de chimie de l'École Normale Supérieure de Lyon, pour la partie théorique, et de l'École Nationale Supérieure des Techniques Avancées et de l'École Normale Supérieure pour la partie expérimentale. Le quatrième chapitre se consacre ainsi à la structure électronique des isonitriles et à leur représentation. Le chapitre suivant s'est intéressé à l'étude théorique du réarrangement de Mumm dans la réaction de Ugi ainsi que la prédiction de nouveaux adduits dans la réaction de Ugi-Smiles à partir de la modélisation moléculaire. Enfin, les adduits de Ugi et Ugi-Smiles ont été mis à profit pour développer une nouvelle réaction pallado-catalysée d'ouverture d'aminocyclopropanes dont les résultats sont présentés dans le dernier chapitre.

Notations

Groupements fonctionnels

Ac	acétyle	Et	éthyle
All	allyle	Me	méthyle
Ar	aryle	Ph	phényle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbone	Pr	propyle
Bn	benzyle	TMS	triméthylsilyle
Bu	butyle	Ts	<i>para</i> -toluènesulfonyle
Cy	cyclohexyle		

Composés chimiques

APTS	acide <i>para</i> -toluènesulfonique	TFA	acide trifluoroacétique
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)- 1,1'-binaphthyle	TEA	triéthylamine
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0] undec-7-ène	TEBAC	chlorure de triéthylbenzylammonium
DCPB	1,4-bis(dicyclohexylphosphino) butane	TosMIC	4-méthyltoluènesulfonyl isonitrile
DiPEA	diisopropyléthylamine	XANTPHOS	4,5-bis(diphénylphosphino)- 9,9-diméthylxanthène
PS	polystyrène	XPHOS	2-dicyclohexylphosphino- 2',4',6'-triisopropylbiphényl

Solvants

DCM	dichlorométhane	EP/PE	éther de pétrole
DMAc	diméthylacétamide	TFA	acide trifluoroacétique
DMF	diméthylformamide	THF	tétrahydrofurane
DMSO	diméthylsulfoxyde		

Autres

aq.	aqueux	$h\nu$	lumière
BV	orbitale la plus basse vacante	M.p.	point de fusion
CAM	molybdate de cérium et d'ammonium	équiv.	équivalent
cat.	catalyseur	GEA	groupement électro-attracteur
Δ	chauffage	HO	orbitale la plus haute occupée
δ	déplacement chimique	M.S.	tamis moléculaire
E^+	électrophile	MW	micro-ondes
\mathcal{E}/E	énergie	M.W.	masse molaire
E_a	énergie d'activation	Nu	nucléophile
ee	excès énantiomérique	Rdt	rendement
		Rf	rapport frontal
		t.a.	température ambiante

Unités et Mesures

$^{\circ}\text{C}$	degré Celsius	K	Kelvin
atm	atmosphère	kg	kilogramme
cal	calorie	L	litre
g	gramme	M	mol.L^{-1}
h	heure	min	minute
Hz	hertz	mol	mole
j	jour	ppm	partie par million
		W	watt

Chromatographies et spectroscopies

br s	singulet large	m	multiplet
CCM/TLC	chromatographie sur couche mince	RMN/NMR	résonance magnétique nucléaire
d	doublet	q	quadruplet
HRMS	spectrométrie de masse à haute résolution	quint	quintuplet
IR	infrarouge	Rf	rapport frontal
J	constante de couplage	sept	septuplet
		t	triplet

Première partie

Introduction

Chapitre 1

Les isonitriles

Les isonitriles sont des composés organiques tout aussi méconnus que riches du point de vue de leur réactivité. Leur découverte n'est pas récente puisque la première synthèse a été proposée par Lieke en 1859.¹ Ces composés ont été délaissés durant plusieurs décennies en raison des difficultés rencontrées pour leur synthèse mais également à cause de leur odeur particulièrement désagréable. Gautier la définissant comme la "réminiscence de l'artichaut et du phosphore combinés".^{2,3} Depuis une vingtaine d'années, les isonitriles sont devenus un outil de choix en synthèse organique et notamment pour les réactions multicomposants.

1.1 Présentation

Les isonitriles sont des composés organiques contenant le groupement $-NC$. L'atome d'azote est généralement lié à un groupement carboné. Il peut être aussi lié à un autre atome hétéroatome (azote ou bore par exemple) ou à un atome d'hydrogène. L'isocyanure d'hydrogène $H-NC$, tautomère du cyanure d'hydrogène, est ainsi présent dans les milieux interstellaires.

1.1.1 Abondance naturelle

Le premier composé naturel isolé comportant un isonitrile, la xanthocilline X (Figure 1.1(a)), a été extrait en 1950 du champignon *penicillium notatum* (qui est à l'origine de la découverte de la pénicilline mais aussi de la moisissure verte des pains et fruits moisis). D'autres isonitriles, telle que la leptocilline MK4588 (Figure 1.1(b)), se sont révélés particulièrement efficaces contre la maladie de Newcastle (pseudo-peste aviaire) ou l'herpès.⁴

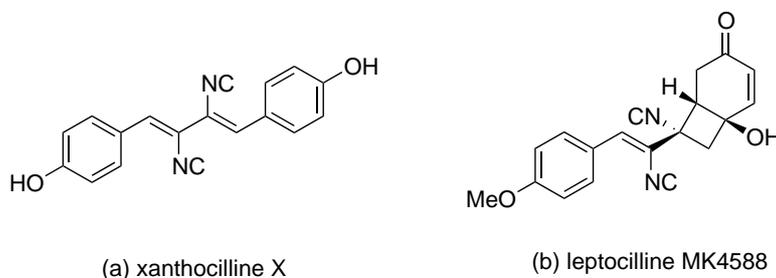


FIGURE 1.1 – Exemples d'isonitriles d'origine naturelle.

La grande majorité des isonitriles découverts depuis sont pour la plupart d'origine marine.^{4,5} On peut ainsi signaler l'existence des éponges *Ciocalypta* qui synthétisent des dérivés de l'isocyanopupukeanane comme défense naturelle. Néanmoins, certaines espèces telles que les nudibranches *Phyllidia varicosa* ne semblent pas gênées pour se nourrir de ces éponges. En effet, ces nudibranches synthétisent elles-mêmes le 9-isocyanopupukeanane afin d'échapper à des prédateurs tel que les carangues bleues (Figure 1.2).¹

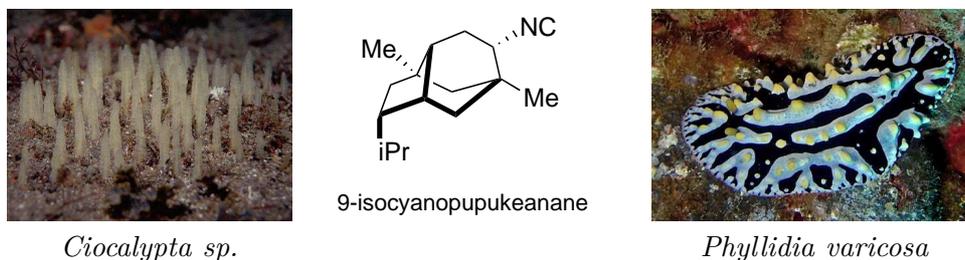


FIGURE 1.2 – Les isocyanopupukeananes comme protection pour des espèces marines.
©Photos : Keith Hiscock et Marty Snyderman.

1.1.2 Toxicité

Mis à part quelques rares cas, la toxicité des isonitriles reste faible pour les mammifères. Des tests ont ainsi montré qu'une dose comprise entre 0,5 et 5 g.kg⁻¹ pouvait être tolérée par des souris.⁶ Cette faible toxicité combinée à leur odeur particulièrement désagréable a conduit à une étude envisageant leur utilisation comme arme non-létale pour disperser les foules lors de manifestations.⁷

1.2 Synthèse

1.2.1 Synthèse naturelle

Les études de biosynthèse d'isonitriles sont nombreuses.⁴ Les études par marquage isotopique semblent montrer que l'isonitrile provient principalement de sources inorganiques du groupe cyano.⁵ Différentes études montrent la présence de dérivés thiocyno et formamide correspondant aux isonitriles isolés. Toutefois, ces dérivés semblent principalement être des produits issus des isonitriles plutôt que leurs précurseurs. La plupart de ces études restent néanmoins prudentes dans leurs conclusions.

1.2.2 Synthèse en laboratoire

Relativement peu d'isonitriles sont disponibles commercialement et souvent à des tarifs peu attractifs. Différentes méthodes ont ainsi été mises au point. Historiquement, la première synthèse réalisée par Lieke en 1859 était accidentelle.¹ En souhaitant obtenir un nitrile à partir du iodure d'allyle en présence de cyanure d'argent, ce dernier a obtenu un produit qu'il n'a pu identifier (Figure 1.3). Il décrit toutefois l'odeur déplaisante qui disparaissait après chauffage. Ce n'est que quelques années plus tard que Gautier^{2,3} et Hofmann⁸ ont identifié le produit de synthèse comme étant un isonitrile.

i. Cela montre, si doute il y avait, que des êtres vivants sont capables de s'adapter aux isonitriles...

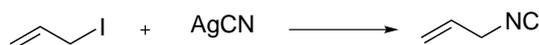


FIGURE 1.3 – Synthèse d'isonitrile par Lieke en 1859.

Au cours des décennies qui suivirent, les synthèses proposées se révélèrent peu efficaces ; expliquant en partie l'absence de développement de la chimie des isonitriles. Ce n'est qu'au cours des années 1960 que Ugi proposa deux voies de préparation particulièrement efficaces et relativement peu coûteuses pour synthétiser ces composés en partant des amines correspondantes. Le choix de synthèse dépend principalement de l'amine utilisée. Dans le cas d'une amine simple et peu coûteuse, la méthode carbylamine par catalyse par transfert de phase sera utilisée. Pour des amines plus complexes, et donc plus coûteuses, la méthode de déshydratation de formamides sera préférée.

Méthode carbylamine

Cette méthode fût initialement proposée par Hofmann en 1867.⁸ Elle consistait à mettre une amine en présence de chloroforme et d'une base, telle que la potasse, dans l'éthanol (Figure 1.4). Si l'on peut noter l'absence d'ions cyanures, cette approche n'est efficace qu'avec un nombre restreint d'amines et avec des rendements modestes dus à la formation de sous-produits.

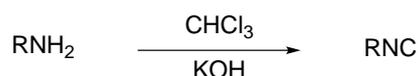


FIGURE 1.4 – Synthèse d'isonitrile par la méthode de la carbylamine proposée en 1867 par Hofmann.

Trente années plus tard, Nef proposa un mécanisme pour cette synthèse.⁹ Il supposa la formation de dichlorocarbène susceptible de réagir avec l'amine primaire. L'intermédiaire zwitterionique subit alors deux éliminations de chlorure d'hydrogène pour conduire à l'isonitrile attendu (Figure 1.5).

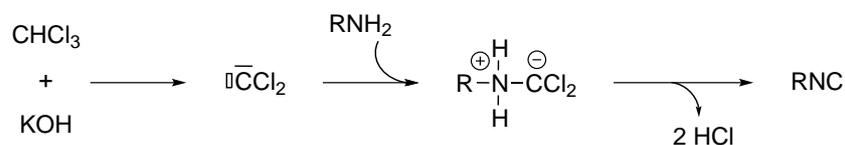


FIGURE 1.5 – Mécanisme de formation d'isonitrile par la méthode carbylamine.

Ce n'est qu'un siècle après les travaux de Haufmann que Ugi a proposé une amélioration en utilisant une catalyse par transfert de phase par un ammonium quaternaire en milieu biphasique (eau/dichlorométhane).^{10,11} Cette méthode présente des avantages tels qu'un coût limité pour la synthèse, une minimisation des produits secondaires ainsi qu'une reproductibilité et une synthèse à moyenne échelle d'isonitriles (de l'ordre de 50 g). Les rendements restent toutefois modérés (de l'ordre de 50 % pour des benzyliisonitriles) et

une purification reste nécessaire (chromatographie sur silice ou distillation) afin d'éliminer d'éventuelles traces de sous-produits ainsi que l'amine généralement en excès.

Méthode de déshydratation du formamide

Cette seconde voie de préparation a été initialement découverte par Nef en 1892.¹² Ce n'est qu'à la fin des années 1950 que cette méthode fut réellement efficace grâce aux travaux de Corey et Ugi.^{13,14} Cette méthode consiste en la formation de *N*-formamides à partir d'une amine et de formiate de méthyle. Un agent déshydratant et une base sont ensuite nécessaires pour permettre l'obtention de l'isonitrile (Figure 1.6). Cette voie est compatible avec de nombreuses fonctions chimiques et donc très utilisée.

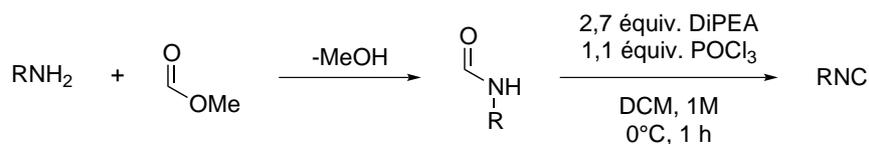


FIGURE 1.6 – Synthèse d'isonitrile par la méthode de déshydratation du formamide.

Le premier agent déshydratant utilisé était le phosgène mais il a été rapidement abandonné en raison de sa toxicité. Le pentoxyde de diphosphore, l'oxytrichlorure de phosphore ou chlorure de thionyle sont désormais utilisés.¹⁵ Ils sont alors associés à une base comme une amine tertiaire, la pyridine, l'hydroxyde de sodium ou bien une base plus forte telle que le *tert*-butanolate de potassium.¹⁶ Des travaux plus récents du groupe de Porcheddu se basent sur la déshydratation du formamide en présence de trichlorotriazine, d'une base et sous irradiations micro-ondes.¹⁷ Cette synthèse s'est révélée particulièrement efficace à la fois pour des isonitriles aliphatiques et aromatiques.

Autres méthodes de synthèse d'isonitrile

La réduction des isocyanates et isothiocyanates a également été explorée. L'utilisation de réducteurs classiques, comme une trialkylphosphine ou un hydrure métallique, nécessite une température élevée qui peut entraîner une polymérisation de l'isonitrile. L'utilisation de réducteurs plus complexes tel que le diphenyl-*tert*-butylsilyl lithium, le 2-phényl-3-méthyl-1,3,2-oxazaphospholidine, ou d'un mélange trichlorosilane-triéthylamine a permis ainsi de diminuer la température de réaction.¹⁸⁻²⁰

Ces dernières années, quelques équipes ont repris la voie initiée par Lieke avec l'utilisation de dérivés d'ions cyanures.²¹ Le laboratoire de l'ENSTA a ainsi mis en place une procédure permettant la synthèse *in situ* d'isonitrile à partir de dérivés halogénés en présence de cyanure d'argent et pouvant être utilisés ensuite dans diverses réactions.²²⁻²⁴ Enfin, l'équipe de Kitano a proposé une synthèse monotopie en partant d'un alcool en présence de cyanure de triméthylsilyle et d'acide méthanesulfonique. L'utilisation de chlorure de tosyloyle avec le formamide intermédiaire conduit à l'isonitrile souhaité.²⁵

Plus récemment, Pirrung proposa l'utilisation d'oxazoles métallés pour conduire, après ouverture de l'hétérocycle et acylation, à la formation d'isonitriles (Figure 1.7).²⁶

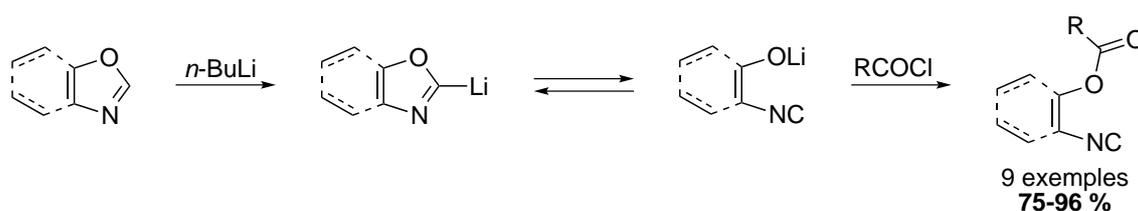


FIGURE 1.7 – Synthèse d'isonitrile à partir d'oxazole.

1.3 Réactivité

1.3.1 Réactivité du carbone terminal

L'écriture des différentes formes mésomères des isonitriles fait apparaître entre autres un carbène singulet, conférant à cette espèce une double réactivité particulière.ⁱⁱ La réactivité du carbone terminal de l'isonitrile peut également s'expliquer d'un point de vue orbitalaire. 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 terminal pour le méthylisonitrile (Figure 1.8).

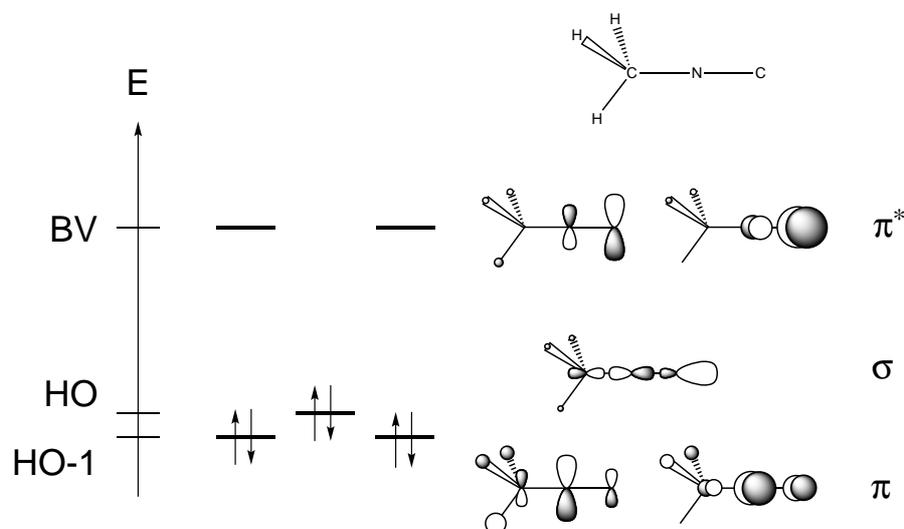


FIGURE 1.8 – Orbitales moléculaires pour le méthylisonitrile obtenues par la méthode de Hückel étendue.

Ainsi, sous contrôle cinétique et contrôle orbitalaire, l'addition d'un nucléophile ou d'un électrophile se fait sur le carbone terminal (Figure 1.9). Suite à l'addition de l'isonitrile sur un électrophile, le carbone terminal devient alors électrophile et peut réagir avec un nucléophile. Inversement, suite à l'addition d'un nucléophile sur un isonitrile, le carbone devient nucléophile et peut réagir avec un nouvel électrophile.

ii. Ce point sera plus amplement détaillé dans le chapitre 4.

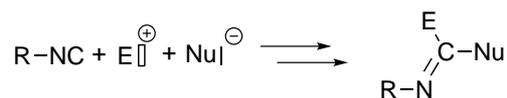


FIGURE 1.9 – Double réactivité d'un isonitrile.

Cette propriété peut par exemple être utilisée pour des réactions formelles de cycloadditions.²⁷⁻²⁹ L'équipe de Chatani a utilisé du chlorure de gallium (III) comme catalyseur (Figure 1.10).^{30,31} On peut remarquer que cette réaction n'est pas nécessairement concertée. En effet, selon la nature de l'isonitrile, une double insertion de ce dernier peut avoir lieu.

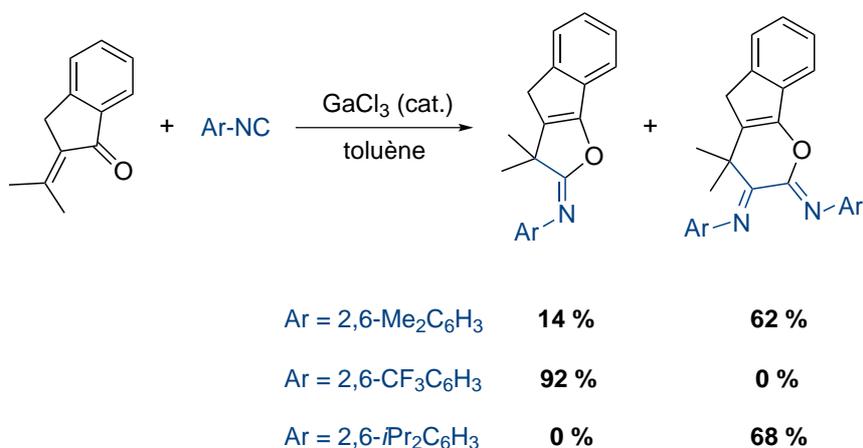
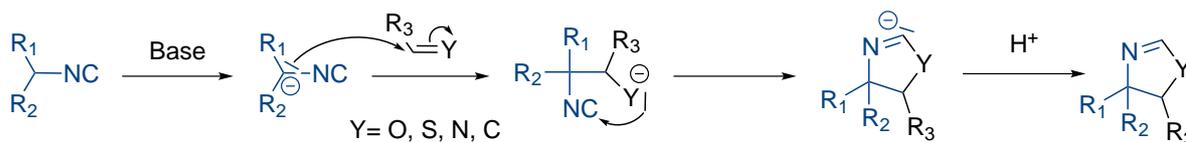


FIGURE 1.10 – Cycloaddition d'isonitriles en présence de chlorure de gallium (III).

L'addition d'entités nucléophiles ou électrophiles sur le même atome est relativement rare en chimie organique et confère aux isonitriles un intérêt synthétique tout particulier. Parmi les différentes réactions induites par cette double réactivité, on peut distinguer les réactions d' α -additions et d'insertions d'isonitriles qui seront plus amplement détaillées dans la suite du manuscrit.

1.3.2 Acidité du proton en α

Les protons en position α du groupe électro-attracteur -NC sont relativement labiles. La présence d'un second groupe attracteur en α de ces protons tel qu'un ester, un phosphonate ou un sulfonate exacerbe ce caractère acide. Dès 1972, van Leusen a utilisé cette propriété pour la synthèse d'oxazoles à partir d'isonitriles et d'aldéhydes. Schöllkopf³²⁻³⁷ et van Leusen³⁸⁻⁴¹ ont par la suite montré la grande variété d'hétérocycles accessibles à partir des isonitriles (Figure 1.11).

FIGURE 1.11 – Synthèse d'hétérocycles utilisant l'acidité des protons en α d'un isonitrile.

1.3.3 Réaction avec les radicaux

Les radicaux sont susceptibles de s'ajouter sur le carbone terminal de l'isonitrile, conduisant à la formation d'une nouvelle espèce radicalaire de type imidoyle (Figure 1.12). Plusieurs évolutions sont alors possibles. Ce radical peut se fragmenter pour former un nitrile et un radical alkyle. Il peut également s'ajouter sur une insaturation ou réagir avec un autre radical.

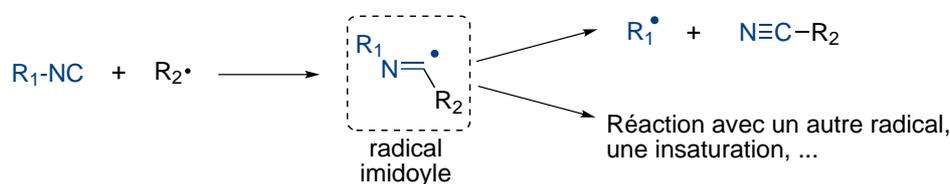


FIGURE 1.12 – Réactions radicalaires envisageables à partir d'un isonitrile.

En 1968, Saegusa a développé cette chimie radicalaire.⁴² Cette dernière a ensuite été exploitée en synthèse totale pour conduire à de nombreux hétérocycles⁴³⁻⁴⁹ telle que la camptothécine,⁵⁰ à l'origine de l'irinotécan, utilisé comme agent anticancéreux (Figure 1.13).

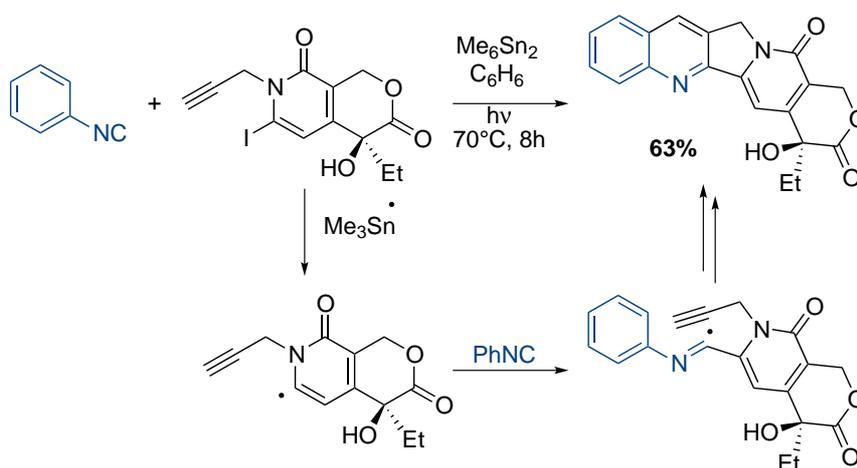


FIGURE 1.13 – Synthèse de la Camptothécine.

1.3.4 Réactions d'insertion

Le caractère carbénique des isonitriles les rend susceptibles de s'insérer dans des liaisons homopolaires, polarisées avec ou sans présence de métaux.

Insertion dans une liaison homopolaire : cas des dérivés halogénés

Les isonitriles sont susceptibles de réagir avec des dihalogènes pour conduire à la formation d'isonitriles dihalogénés sur le carbone terminal.^{51,52} Le binôme Grimaud/El Kaïm a ainsi mis au point une synthèse monotopie d'hétérocycles suivie d'un couplage de Suzuki à partir de ces dérivés (Figure 1.14).⁵³

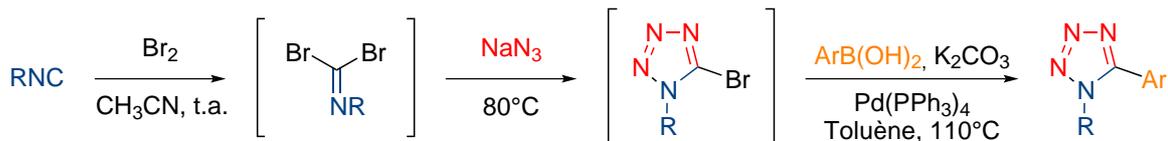


FIGURE 1.14 – Synthèse de tétrazoles à partir d'isonitrile.

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

La plus ancienne des réactions d'insertion d'un isonitrile dans une liaison polarisée est celle de Nef décrite en 1892.ⁱⁱⁱ Elle met en jeu un isonitrile et un chlorure d'acyle pour conduire à la formation d'un chlorure d'imidoyle (Figure 1.15).⁵⁴



FIGURE 1.15 – Réaction de Nef à partir d'isonitrile.

Si l'on considère cette réaction comme une réaction entre un nucléophile (l'isonitrile) et un électrophyle (le chlorure d'acyle), le mécanisme attendu est de type addition-élimination. L'existence d'un intermédiaire tétraédrique a en effet été mise en évidence expérimentalement par marquage isotopique avec ¹⁸O dans le cas général d'une réaction entre un nucléophile et un chlorure d'acyle. Toutefois, les études cinétiques réalisées par Ugi tendent à montrer que la réaction de Nef procède par un mécanisme concerté.⁵⁵ Cette observation, en contradiction avec le mécanisme généralement admis pour ce type de réaction, est appuyée par l'étude de McClelland. Il montre ainsi que la structure tétraédrique de l'attaque nucléophile sur un dérivé d'acide peut être un état de transition. Il remet ainsi en cause le caractère général du mécanisme d'addition-élimination en proposant un mécanisme de type S_N2.⁵⁶⁻⁵⁸

Des calculs théoriques récents réalisés au laboratoire de l'ENS de Lyon confirment que la réaction de Nef procède par une unique étape élémentaire ; l'espèce tétraédrique étant le complexe activé de la réaction (Figure 1.16).⁵⁹ En regardant en détail le profil réactionnel,

iii. Attention, à ne pas la confondre avec la réaction de Nef qui correspond à la formation d'une cétone à partir d'un dérivé nitré.

on constate que le début de la réaction est proche d'une S_N2 . La différence principale entre la réaction de Nef et une réaction de substitution réside dans la réactivité ambivalente des isonitriles : lorsque l'état de transition est atteint et que le chlorure a été substitué, il existe une forte interaction de Coulomb entre l'acyl nitrilium nouvellement formé (fortement électrophile) et l'anion chlorure (fortement nucléophile) : les deux vont se lier pour former le produit.



FIGURE 1.16 – Réaction de Nef à partir d'isonitrile.

Le bilan de la réaction est donc bien une insertion de l'isonitrile dans la liaison carbone-chlore du chlorure d'acyle.

Cette réaction est restée confidentielle jusqu'aux travaux de Ugi en 1961.^{60,61} Le laboratoire de l'ENSTA a ainsi montré la possibilité d'obtenir des triazoles à partir de ces adduits, de tétrazole et d'acide de Lewis (Figure 1.17).⁶² L'efficacité du processus est assurée par le déplacement de l'équilibre grâce au réarrangement de Huisgen.

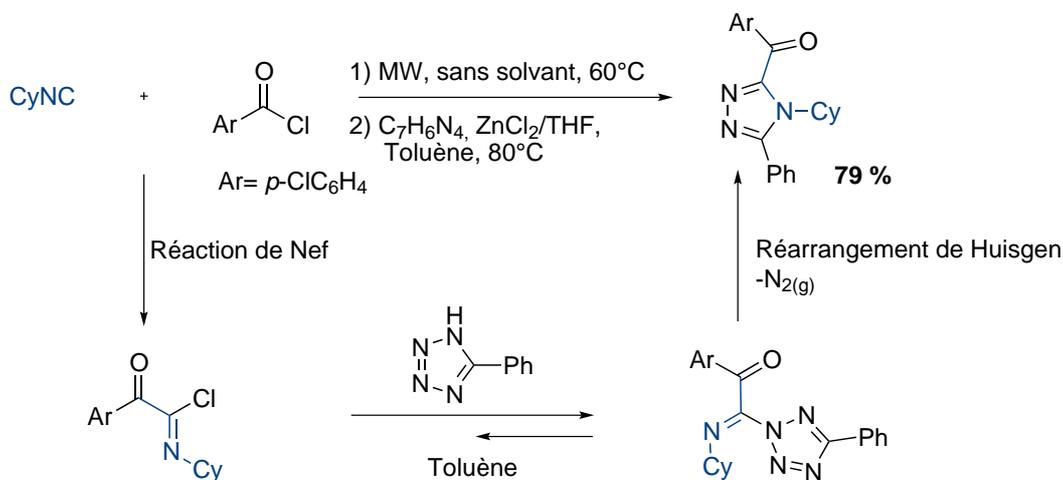


FIGURE 1.17 – Synthèse de triazole par la réaction de Nef.

Insertion en présence d'un métal

Les isonitriles peuvent se coordonner à différents métaux. De nombreux complexes ont ainsi pu être synthétisés et caractérisés à partir d'isonitriles.^{6,63} Parmi les nombreuses études de leur réactivité, on peut mentionner les réactions avec des organomagnésiens mixtes⁶⁴ ou des organolithiens⁶⁵ conduisant à des intermédiaires de type imidoyles.⁶⁶ Il est ainsi possible d'obtenir des dérivés carbonylés après couplage avec un électrophile et

hydrolyse acide (Figure 1.18).

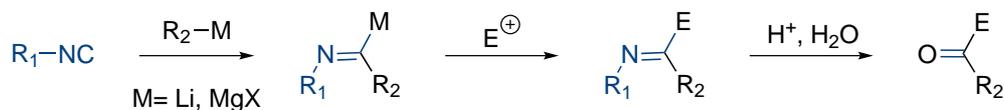


FIGURE 1.18 – Addition d'un organométallique sur un isonitrile.

En tant que carbènes, les isonitriles sont susceptibles d'interagir avec des métaux de transitions. Parmi eux, on peut citer l'utilisation de palladium pour l'insertion d'isonitriles dans des liaisons Ar-X. Les premiers travaux initiés par Whitby et son équipe ont ainsi permis la synthèse d'amidine.⁶⁷ Cette stratégie a été récemment reprise par différents groupes pour la synthèse d'aminoquinazoline (Figure 1.19),⁶⁸ d'oxazoline,⁶⁹ d'isoquinoline⁷⁰ ou d'arylynone⁷¹ par exemple.

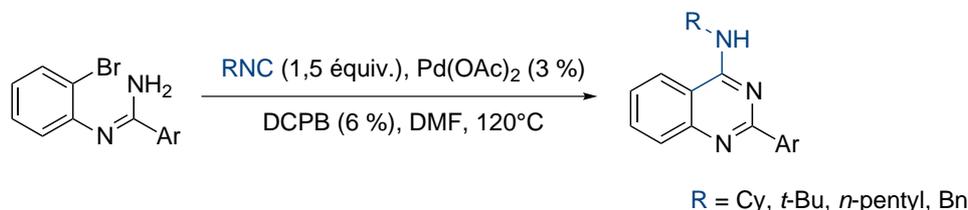


FIGURE 1.19 – Synthèse d'aminoquinazoline.

Enfin, des réactions d'activation C-H ont été observées à l'aide de complexes de palladium (II).⁷² Récemment, l'équipe de Chatani a silylé de manière stéréosélective des alcynes vrais en présence d'isonitriles à l'aide de complexes de rhodium.⁷³ L'isonitrile contrôle alors directement la stéréosélectivité (Figure 1.20).

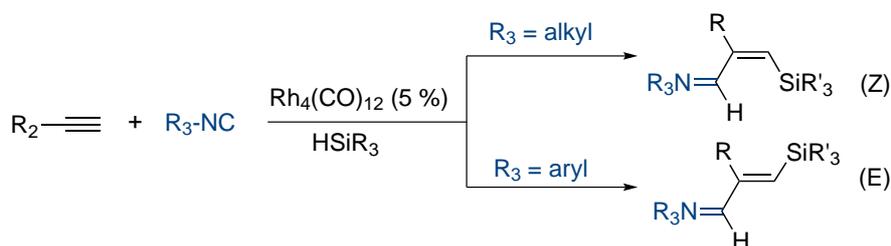


FIGURE 1.20 – Activation de liaisons C-H par des métaux.

À travers ce chapitre, nous avons vu le potentiel des isonitriles en synthèse grâce à une réactivité originale. Le prochain chapitre traite des réactions multicomposants et de l'utilisation des isonitriles dans ces réactions.

Bibliographie

- [1] Lieke, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, *112*, 316–321.
- [2] Gautier, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *142*, 289–294.
- [3] Gautier, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1869**, *146*, 119–124.
- [4] Chang, W. J.; Scheuer, P. J. *Topics in Current Chemistry*; Springer-Verlag - Berlin, 1993.
- [5] Garson, M. J.; Simpson, J. S. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 164–179.
- [6] Ugi, I. *Isonitrile Chemistry*; Academic Press, New York - London, 1971; Vol. 20.
- [7] Pinney, V. R. *Topics in Current Chemistry*; US Pat. 6 352 032, 5th March 2002.
- [8] Hofmann, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *144*, 114–120.
- [9] Nef, I. U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1897**, *298*, 202–374.
- [10] Weber, W.; Gokel, G. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *11*, 1637–1640.
- [11] Weber, W.; Gokel, G.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 530–531.
- [12] Nef, I. U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1892**, *270*, 267–335.
- [13] Hertler, W.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1221–1222.
- [14] Ugi, I.; Meyr, R. *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 702–703.
- [15] Ugi, I.; Meyr, R. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 239–248.
- [16] Obrecht, R.; Hermann, R.; Ugi, I. *Synthesis* **1985**, 400–402.
- [17] Porcheddu, A.; Giacomelli, G.; Salaris, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2361–2363.
- [18] Mukaiyama, T.; Yokota, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1965**, *38*, 858–859.
- [19] Baldwin, J. E.; Bottaro, J. C.; Riordan, P. D.; Derome, A. E. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1982**, 942–943.
- [20] Baldwin, J. E.; Derome, A. E.; Riordan, P. D. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2989–2994.
- [21] Kitano, Y.; Manoda, T.; Miura, T.; Chiba, K.; Tada, M. *Synthesis* **2006**, 405–410.
- [22] El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Schiltz, A. *Synlett.* **2009**, 1401–1404.
- [23] El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Schiltz, A. *Tetrahedron* **2009**, *50*, 5235–5237.
- [24] El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Schiltz, A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3024–3026.
- [25] Okada, I.; Kitano, Y. *Synthesis* **2011**, 3997–4002.
- [26] Pirrung, M. C.; Ghorai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11772–11773.
- [27] Nair, V.; Menon, R. S.; Vinod, A. U.; Viji, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2293–2295.
- [28] Wu, Y.; Xu, K.; Xie, D. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 507–512.

- [29] Winkler, J. D. ; Asselin, S. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3975–3977.
- [30] Oshita, M. ; Yamashita, K. ; Tobisu, M. ; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 761–766.
- [31] Chatani, N. ; Oshita, M. ; Tibisu, M. ; Ishii, Y. ; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7812–7813.
- [32] Hoppe, D. ; Schöllkopf, U. *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, *763*, 1–16.
- [33] Hoppe, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 789–804.
- [34] Schöllkopf, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, *16*, 339–348.
- [35] Schröder, R. ; Schöllkopf, U. ; Blume, E. ; Hoppe, I. *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 533–546.
- [36] Schöllkopf, U. ; Porsch, P. ; Blume, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 7122.
- [37] Meyer, R. ; Schöllkopf, U. ; Böhme, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 1183–1193.
- [38] Leusen, A. M. V. ; Siderius, H. ; Hoogenboom, B. E. ; Leusen, D. V. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 5337–5340.
- [39] Leusen, A. M. V. ; Hoogenboom, B. E. ; Houwing, H. A. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 711–713.
- [40] Leusen, A. M. V. *Synthesis* **1991**, 531–532.
- [41] Leusen, A. M. V. ; Weildeman, J. ; Oldenziel, O. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1153–1159.
- [42] Saegusa, T. ; Kobayashi, S. ; Ito, Y. ; Yasuda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4182.
- [43] Bachi, M. D. ; Balanov, A. ; Bar-Ner, N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7752–7758.
- [44] Bachi, M. B. ; Bar-Ner, N. ; Melman, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7116–7124.
- [45] Nanni, D. ; Pareschi, P. ; Rizzoli, C. ; Sgarabotto, P. ; Tundo, A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9045–9062.
- [46] Leardini, R. ; Nanni, D. ; Zanardi, G. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2763–2772.
- [47] Benati, L. ; Leardini, R. ; Minozzi, M. ; Nanni, D. ; Scialpi, R. ; Spagnolo, P. ; Stazzari, S. ; Zanardi, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3598–3601.
- [48] Curran, D. P. ; Liu, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2127–2132.
- [49] Curran, D. ; Liu, H. ; Josien, H. ; Ko, S.-B. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11385–11404.
- [50] Josien, H. ; Ko, S.-B. ; Bom, D. ; Curran, D. P. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 67–83.
- [51] Kühle, E. ; Anders, B. ; Klauke, E. ; Tarnow, H. ; Zumach, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 20–34.
- [52] Kühle, E. ; Anders, B. ; Zumach, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 649–665.
- [53] Kaim, L. E. ; Grimaud, L. ; Patil, P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1261–1263.

- [54] Nef, J. U. *Justus Liebig Ann. Chem.* **1892**, *210*, 269.
- [55] Ugi, I.; Fetzer, U. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 1116–1121.
- [56] Bender, M. L. ., *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2481–2488.
- [57] Bentley, G.; Ilewellyn, G.; Alister, J. A. M. *J. Org. Chem.* **196**, *61*, 7927–7932.
- [58] Fox, J. M.; Dmitrenko, O.; Liao, L.; Bach, R. D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7317–7328.
- [59] Chéron, N.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 10106–10112.
- [60] Adlington, R. M.; Barrett, A. G. M. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3935–3942.
- [61] Chen, J. J.; Deshpande, S. V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8873–8876.
- [62] El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Wagschal, S. *Synlett* **2009**, *8*, 1315–1317.
- [63] Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*; Wiley-VCH, 2005.
- [64] Ugi, I.; Fetzer, U. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2239–2243.
- [65] Periasamy, M. P.; Walborsky, H. M. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 611–618.
- [66] Periasamy, M. P.; Walborsky, H. M. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 611–618.
- [67] Saluste, C. G.; Whitby, R. J.; Furber, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4156–4158.
- [68] Baelen, G. V.; Kuijter, 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.
- [69] Boissarie, P. J.; Hamilton, Z. E.; Lan, S.; Murphy, J. A.; Suckling, C. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6256–6259.
- [70] Tyagi, V.; Khan, S.; Giri, A.; Gauniyal, H. M.; Sridhar, B.; Chauhan, P. M. S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3126–3129.
- [71] Tang, T.; Fei, X.; Ge, Z.; Chen, Z.; Zhu, T.; Ji, S. *J. Org. Chem.* **2013**, dx.doi.org/10.1021/jo4001096.
- [72] Wang, Y.; Wang, H.; Peng, J.; Zhu, Q. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4604–4607.
- [73] Fukumoto, Y.; Hagihara, M.; Kinashi, F.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10014–10017.

Chapitre 2

Les réactions multicomposants

2.1 Présentation

La nécessité d'obtenir des molécules de plus en plus complexes est devenue l'un des enjeux majeurs pour les chimistes mais leur obtention n'en reste pas moins délicate. La notion de synthèse parfaite est à la chimie organique ce que la résolution de l'équation de Schrödinger est à la chimie théorique. Une telle synthèse nécessiterait l'utilisation d'un nombre restreint de réactifs peu coûteux, la limitation des étapes de purification mais également le contrôle de la chimiosélectivité ou stéréosélectivité par exemple. La voie de synthèse classique, dite séquentielle, est loin de respecter l'utilisation réduite de réactifs et d'étapes de purification. De plus, le rendement global d'une telle synthèse décroît fortement avec le nombre d'étapes. Parmi les stratégies envisagées pour améliorer une synthèse, les réactions multicomposants se sont révélées un outil de choix.¹

Les réactions multicomposants (notées MCR, pour "multicomponent reactions") sont des réactions monotopes mettant en jeu au moins 3 réactifs et conduisant à un produit final avec un minimum de sous-produits. Le schéma d'une MCR à 4 composants (notée 4-MCR) est présenté Figure 2.1. D'autres définitions peuvent être énoncées. Ainsi, Orru définit une MCR² comme une réaction vérifiant trois points : une "vraie procédure monotope" dans laquelle aucune étape de purification ou de changement de solvant n'est nécessaire, une économie d'atomes à l'exception de sous-produits de condensation et l'utilisation de réactifs qui peuvent être largement modifiés indépendamment les uns des autres qui assurent une grande diversité de produits potentiels.

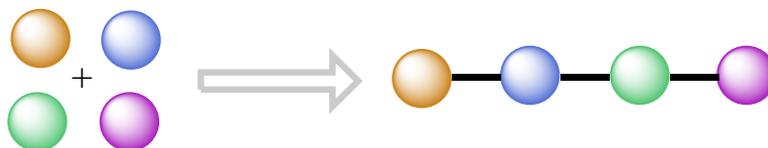


FIGURE 2.1 – Schéma d'une 4-MCR.

Depuis l'avènement de la chimie combinatoire en 1990, ces réactions sont devenues un outil de choix puisqu'une variation de 10 composés pour chaque réactif d'une 4-MCR conduit à l'obtention d'une chimiothèque de 10^4 composés, dont les propriétés physico-chimiques et biologiques peuvent être étudiées ensuite. On observe depuis lors une augmentation importante des recherches dans ce domaine. Les MCR sont devenues d'autant plus

étudiées qu'elles respectent de nombreux critères de chimie verte : économie d'étapes pour la création de nouvelles liaisons, peu de sous-produits (et donc une économie d'atomes), réduction des quantités de solvant et des étapes de purifications.

2.2 Historique

Le terme de réactions multicomposants est employé depuis une cinquantaine d'années. Néanmoins, leur découverte est plus ancienne puisqu'elle date de 1850 avec la synthèse de Strecker.^{3,4} Cette condensation du chlorure d'ammonium sur un aldéhyde s'effectue en présence de cyanure d'hydrogène. Cette étape à 3 composants est suivie d'une hydrolyse acide pour conduire à la formation d'un α -aminoacide (Figure 2.2).

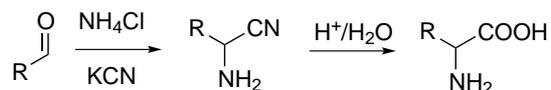


FIGURE 2.2 – Réaction de Strecker (1850).

En 1882, les travaux de Hantzsch ont conduit à la première synthèse d'un hétérocycle par une MCR.^{5,6} Partant d'un aldéhyde, d'ammoniaque et de deux équivalents de β -cétoester, Hantzsch a ainsi préparé une 1,4-dihydropyridine (Figure 2.3).

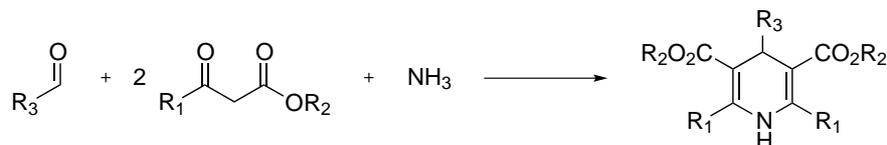


FIGURE 2.3 – Réaction de Hantzsch (1882).

Biginelli accroît par la suite le potentiel de la précédente réaction en 1891 en remplaçant l'ammoniaque par l'urée et permet l'obtention de dihydropyridin-2-(1*H*)-ones (Figure 2.4).^{7,8}

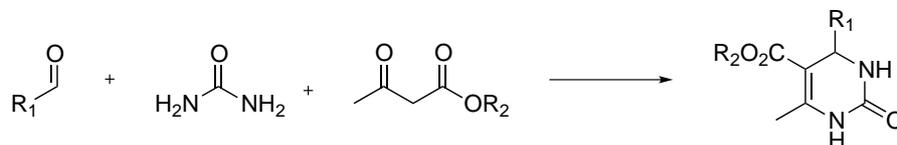


FIGURE 2.4 – Réaction de Biginelli (1891).

L'une des plus célèbres MCR est la réaction de Mannich découverte en 1912 puisqu'elle permet l'une des premières synthèses de produit naturel.^{9,10} Il s'agit de la condensation d'un aldéhyde, d'une amine secondaire et d'un carbonyle énolisable pour former une β -aminocétone (Figure 2.5).

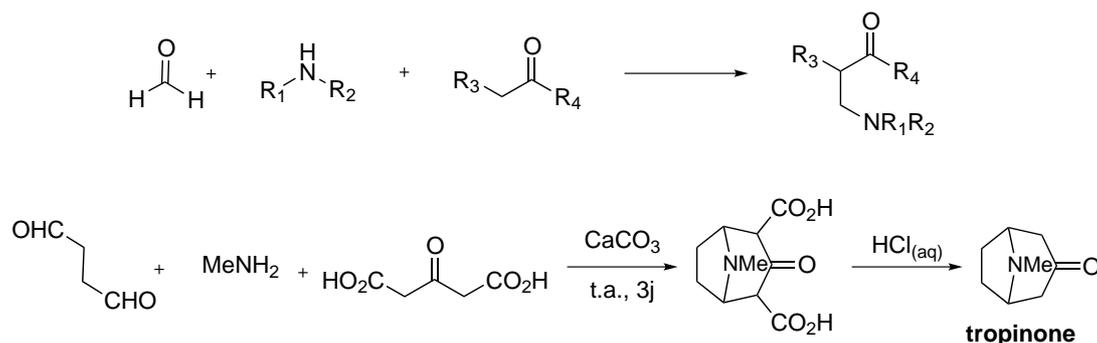


FIGURE 2.5 – Réaction de Mannich (1912) et son application pour la synthèse de la tropinone par Robinson.

De nombreuses MCR ont été développées depuis ces travaux. L'utilisation des isonitriles comme composants dans les MCR (réactions notées IMCR, pour "isocyanide based multicomponent reactions") va à présent être développée.

2.3 Les isonitriles dans les réactions multicomposants

2.3.1 Présentation

La réactivité singulière des isonitriles font des IMCR des réactions uniques dans le domaine des réactions multicomposants.¹¹ La première IMCR date de 1921 avec les travaux de Passerini. Ce n'est que dans les années 1960, avec les travaux de Ugi, que ces réactions ont été véritablement développées.



FIGURE 2.6 – Deux pionniers des IMCR : M. Passerini (à gauche) et I. Ugi (à droite).

2.3.2 La réaction de Passerini

Présentation

En 1921, Passerini décrit la synthèse d' α -acyloxy-carboxamides par condensation d'un aldéhyde, d'un isonitrile et d'un acide carboxylique (Figure 2.7).¹²⁻¹⁴ Cette réaction s'effectue à des concentrations relativement élevées (1 mol.L⁻¹), dans des solvants aprotiques et peu polaires (tels que le toluène ou le dichlorométhane) et à une température modérée.ⁱ

i. On peut remarquer ici le parfait respect des critères proposés par Orru qui font de la réaction de Passerini une MCR puisque cette réaction est monotope et qu'aucun sous-produit n'est formé.

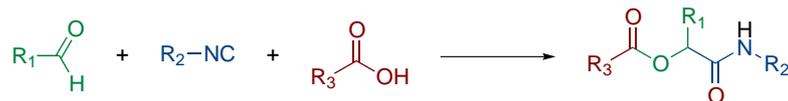


FIGURE 2.7 – Bilan de la réaction de Passerini.

Mécanisme de la réaction de Passerini

Ugi a été le premier à proposer un mécanisme dès 1959.¹⁵ Afin de rendre compte de certaines observations expérimentales (principalement concernant la nature aprotique et peu polaire des solvants utilisés), il suggéra un mécanisme impliquant des espèces non chargées. L'étude théorique menée par Maeda et coll. a conduit ces derniers à proposer un mécanisme proche de celui proposé par Ugi (Figure 2.8).¹⁶ Le mécanisme consiste ainsi en l'addition de l'isonitrile sur l'aldéhyde activé par une molécule d'acide. La suite du mécanisme est un réarrangement de Mumm qui consiste en un transfert d'acyle.

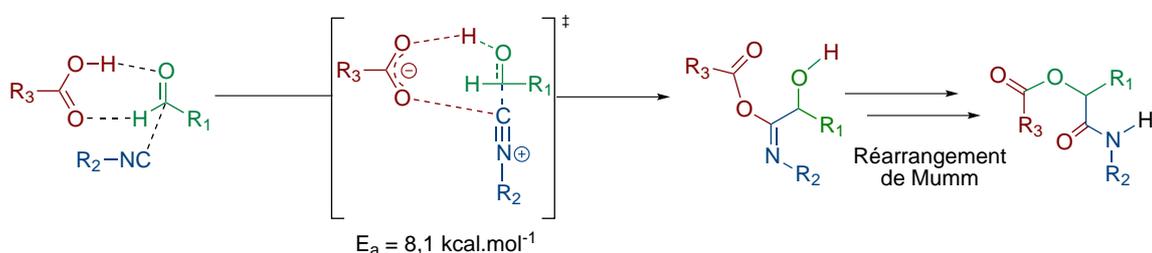


FIGURE 2.8 – Mécanisme de la réaction de Passerini.

Ce réarrangement a initialement été décrit en 1910 par Mumm.^{17,18} Il s'agit du transfert 1,3 (O,N) d'un groupe acyle (Figure 2.9). Par abus de langage, cette réaction a été étendue à d'autres types de transferts d'acyles comme pour la réaction de Passerini.

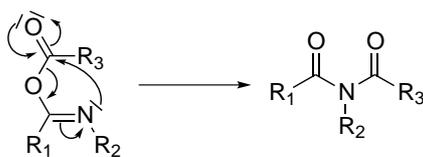


FIGURE 2.9 – Réarrangement de Mumm 1,3 (O,N).

Maeda *et al.* ont montré que le mécanisme le plus probable fait intervenir deux molécules d'acide carboxylique. En effet, la seconde molécule d'acide assiste les transferts de protons durant le réarrangement de Mumm (Figure 2.10).ⁱⁱ

ii. À notre connaissance et à l'heure où ce manuscrit est écrit, aucune étude théorique porte sur l'effet de solvants polaires protiques tel que le méthanol (couramment utilisé dans les réactions de Ugi), ni sur l'aspect dynamique d'un tel mécanisme. Seule une étude en phase gaz et dans le dichlorométhane (PCM) a été proposée par l'équipe de Maeda.

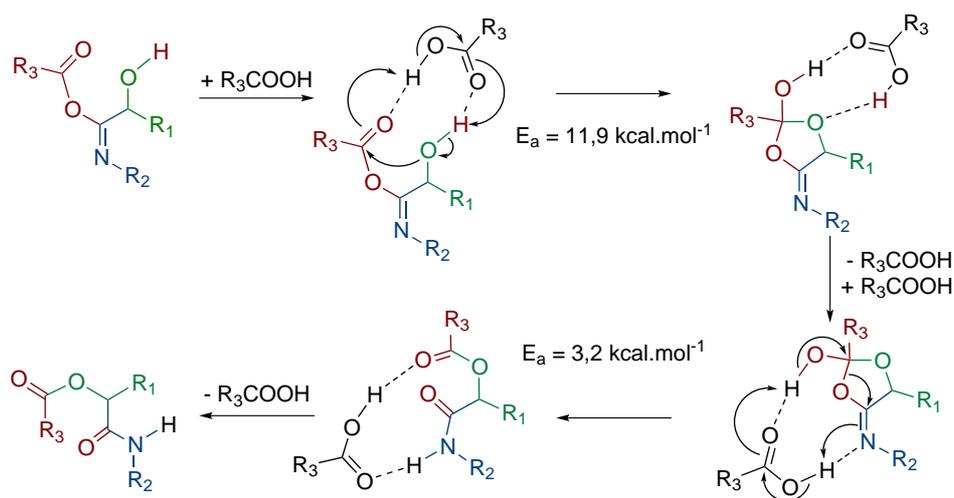


FIGURE 2.10 – Réarrangement de Mumm dans la réaction de Passerini.

2.3.3 La réaction de Ugi

Présentation

Quarante années après la première IMCR, Ugi proposa une variation de cette dernière. Pour cela, il ajouta un quatrième composant : une amine.^{19,20} Cette condensation d'un aldéhyde, d'une amine, d'un isonitrile et d'un acide carboxylique conduit à la formation d'un bis-amide et porte le nom de celui qui la découvrit (Figure 2.11).

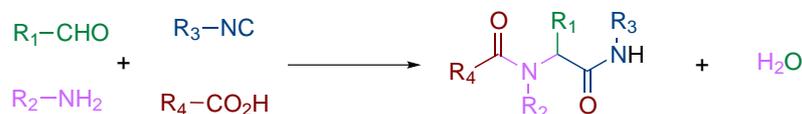


FIGURE 2.11 – Bilan de la réaction de Ugi.

La réaction de Ugi se déroule à des concentrations élevées et à température ambiante ou avec un chauffage modéré. Toutefois, elle est généralement favorisée par des solvants polaires protiques (comme le méthanol) contrairement à la réaction de Passerini.¹¹ Certains exemples dans la littérature montrent qu'elle peut également l'être dans des solvants polaires et aprotiques (DMF, THF, ...) mais rarement dans des solvants apolaires aprotiques (benzène, toluène, ...).²¹

Mécanisme de la réaction de Ugi

Ces observations expérimentales concernant le solvant ont conduit Ugi à proposer un mécanisme ionique dès 1961 (Figure 2.12, Voie A). La formation d'une imine, activée ensuite sous forme d'iminium, conduit à l'addition de l'isonitrile sur cette espèce pour former l'intermédiaire nitrilium. En tant qu'électrophile, le nitrilium réagit avec le carboxylate pour former l'imidate. L'ensemble de ces premières étapes est supposé renversable. L'efficacité de la réaction est alors assurée par la dernière étape, un réarrangement de Mumm. Cette étape, non renversable, déplacerait alors les équilibres pour conduire à la formation d'une liaison double C=O. Plus récemment, un second mécanisme a été proposé (Figure 2.12, Voie B).²² Ce dernier consiste à rendre compte de la compétition qui existe entre le carboxylate et l'isonitrile comme nucléophiles. Cette voie propose ainsi la réaction entre l'iminium et le carboxylate pour conduire à un hémiaminal. L'isonitrile, en tant que carbène, effectue alors une α -addition pour conduire à l'imidate précédemment décrit. Quel que soit le mécanisme proposé, l'intermédiaire clé de la réaction est l'imidate qui subit un réarrangement de Mumm qui est la force motrice de la réaction.

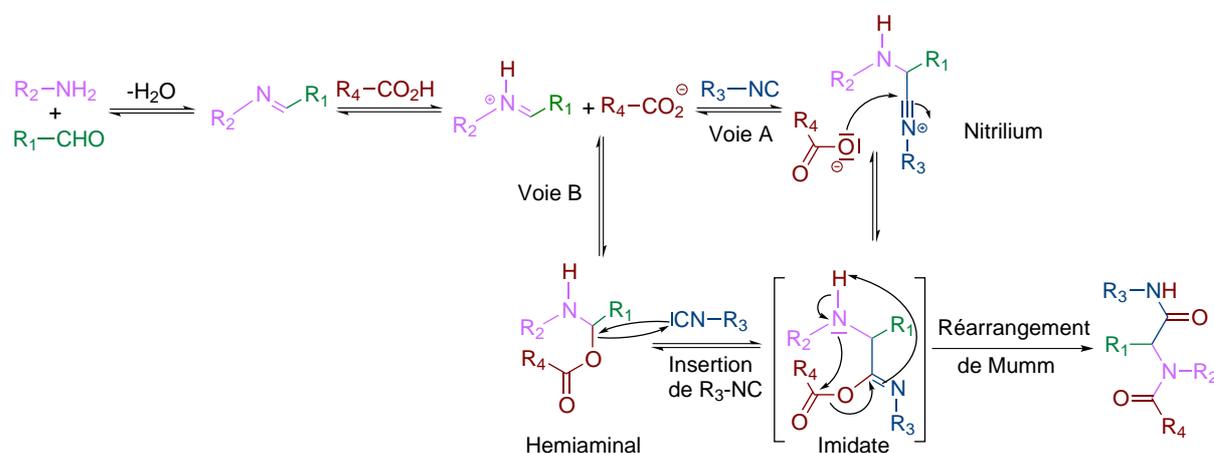


FIGURE 2.12 – Mécanismes proposés pour la réaction de Ugi.

L'étude théorique du mécanisme de la réaction de Ugi a été effectuée en collaboration avec Nicolas Chéron.²³ Il a ainsi montré que parmi les différentes voies envisageables, seules les voies A (passage par un nitrilium) et B (passage par un hémiaminal) peuvent être considérées.

Quelle que soit la voie, le passage par l'acyl-imidate est donc incontournable. Cet imidate a pu être isolé expérimentalement dans certains cas. Partant de l'acide *ortho*-formylbenzoïque comme partenaire de la réaction de Ugi, l'équipe de Marccacini a isolé l'imidate correspondant (Figure 2.13).²⁴ Le produit de Ugi peut alors être obtenu par la suite par un traitement acide.

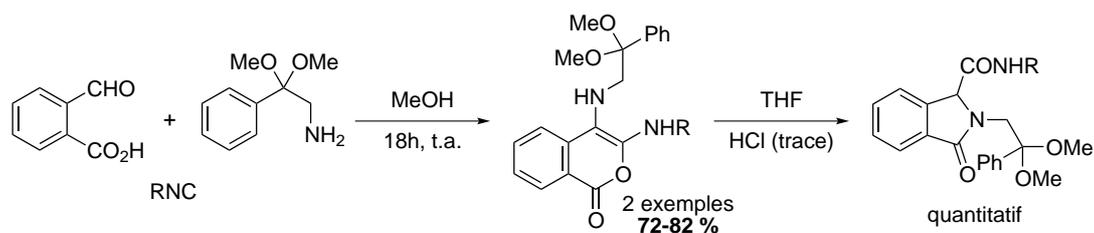


FIGURE 2.13 – Utilisation de l'acide *ortho*-formylbenzoïque pour isoler l'acyl-imidate.

La réaction de couplage a été considérée entre l'éthanal, la méthylamine, le méthylisonitrile et l'acide acétique.ⁱⁱⁱ

Afin de distinguer quelle voie conduit préférentiellement à l'imidate, les différents états de transitions envisagés ont été modélisés. L'état de transition associé à l'insertion de l'isonitrile dans l'hémiacétal est proche en structure de celui trouvé pour l'addition de l'isonitrile sur l'imine. Un calcul IRC sur ces deux états de transition montre que l'imidate est lié au nitrilium et non à l'hémiacétal. Certaines configurations des réactifs ont permis d'envisager la voie B mais avec une barrière d'activation de l'ordre de 30 kcal.mol⁻¹. Ceci permet donc d'exclure la voie B comme chemin potentiel pour la réaction de Ugi. Le profil énergétique de formation de l'imidate est donné à la Figure 2.14.

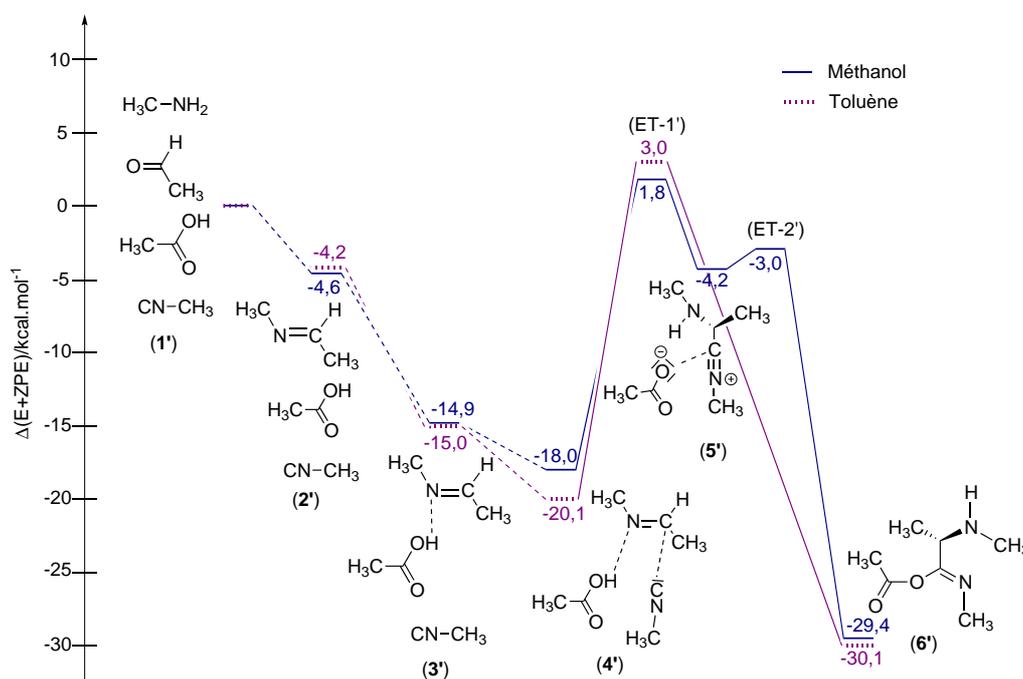


FIGURE 2.14 – Profil énergétique (E + ZPE) pour formation de l'imidate pour la réaction de Ugi. Pour plus de clarté, la molécule d'eau formée pendant la formation de l'imine n'est pas représentée. L'origine énergétique est prise pour les réactifs séparés à l'infini.

iii. L'étude théorique a été étudiée au niveau M06-2X/6-311+G**. Les effets de solvant sont décrits à l'aide d'un continuum par la méthode PCM.

Après formation de l'imine (**2'**), cette dernière est activée par liaison hydrogène avec l'acide carboxylique (**3'**). L'approche de l'isonitrile conduit au complexe pré-réactif (**4'**). Dans le méthanol, l'addition de l'isonitrile sur l'imine nécessite $19,8 \text{ kcal.mol}^{-1}$ pour conduire à une paire d'ions nitrilium/acétate (**5'**) qui évolue vers l'imidate (**6'**) avec une faible barrière d'activation de $1,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Dans le toluène, la barrière d'activation de l'addition de l'isonitrile est de $23,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Toutefois, contrairement au cas du méthanol, la paire d'ions nitrilium/acétate n'est pas stable et évolue directement vers la formation de l'acyl-imidate.

Cette étude montre d'une part que l'imine est activée *via* une liaison hydrogène avec l'acide acétique. D'autre part, et contrairement à ce qui était attendu, la formation de l'imidate n'est pas renversable et assure notamment l'efficacité de la réaction. Cette étape cinétiquement déterminante est donc une étape clé de cette réaction. La dernière étape qu'est le réarrangement de Mumm sera détaillée dans le chapitre 5.

Le potentiel d'application des produits n'est pas l'unique raison du succès de cette IMCR. Au delà des nombreuses post-condensations développées par la suite, les variations des réactifs sont tout aussi intéressantes.

2.3.4 Variations autour des composants de la réaction de Ugi

Utilisation de réactifs bi-fonctionnels

Ugi a proposé rapidement après sa découverte l'utilisation de réactifs bi-fonctionnels pour la réaction éponyme.²⁵⁻²⁷ Des céto-acides et des α -aminoacides ont ainsi été utilisés pour former des lactames. Plus récemment, cette stratégie a été étendue pour l'obtention de β -lactames à partir de β -aminoacides (Figure 2.15).²⁸

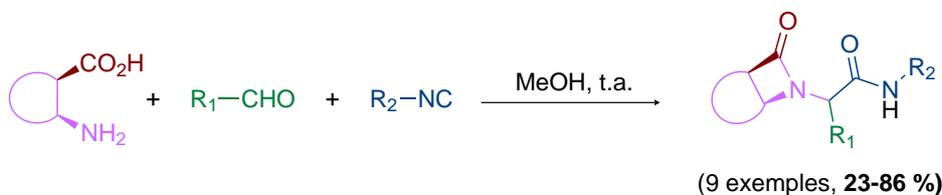


FIGURE 2.15 – Synthèse de β -lactames à partir de β -aminoacides.

Au delà de cette première variante, la modification de la nature des groupes fonctionnels des réactifs se sont révélées plus intéressantes.

Variations autour de l'isonitrile

Le groupe de Zhu a proposé la synthèse de dérivés de type oxazole à partir d'isocya-noacétamides²⁹ avec de bons rendements (65-92 %).³⁰ L'obtention du produit final passe par la formation de l'intermédiaire nitrilium piégé par la fonction amide présente sur la partie isonitrile (Figure 2.16).

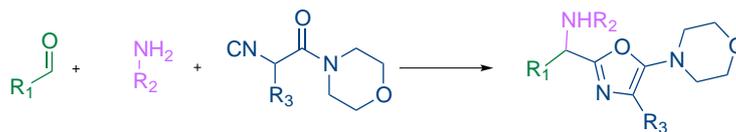


FIGURE 2.16 – Synthèse d'aminooxazoles à partir d'isocyanaoétamides.

En marge de ces travaux, d'importantes recherches se sont faites sur l'utilisation d'isonitriles dits convertibles afin de synthétiser de nouvelles structures. Ces isonitriles sont fonctionnalisés de telle sorte qu'une nouvelle réaction a lieu après la réaction de Ugi. Armstrong a proposé l'utilisation de 1-isocyanocyclohexène comme partenaire de la réaction de Ugi. L'adduit de Ugi ainsi obtenu permet la synthèse *in situ* en milieu acide d'une münchnone susceptible de réagir avec différents nucléophiles ou diénophiles (Figure 2.17).^{31,32}

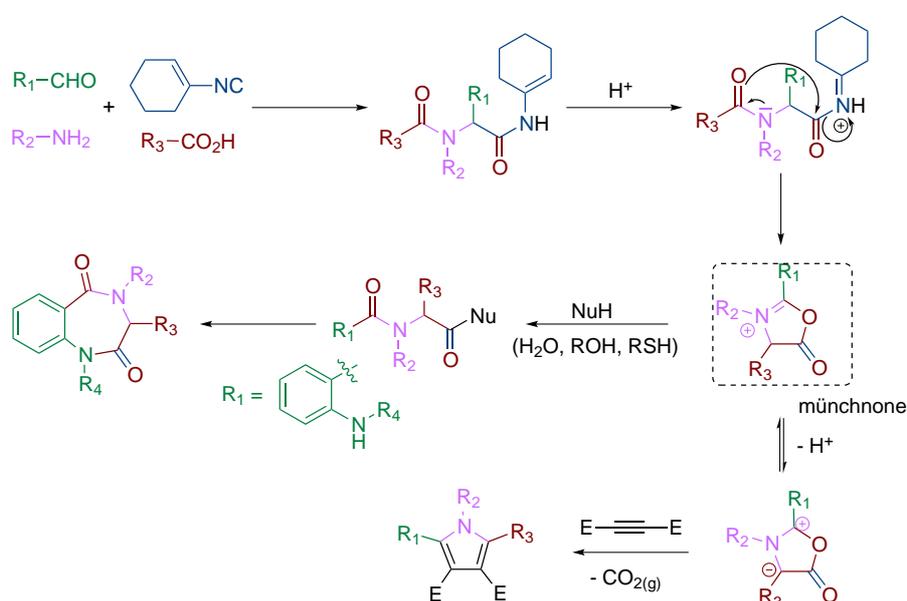


FIGURE 2.17 – Utilisation d'isonitrile convertible par Armstrong.

Malgré l'apparente facilité à obtenir les bibliothèques proposées par cette méthode, l'isonitrile est particulièrement peu stable au delà de -30°C et difficile à synthétiser. Pour pallier ce problème, Ugi proposa la synthèse de (β -isocianoéthyl)-alkylcarbonates permettant d'obtenir des produits similaires avec un isonitrile plus robuste (Figure 2.18).³³

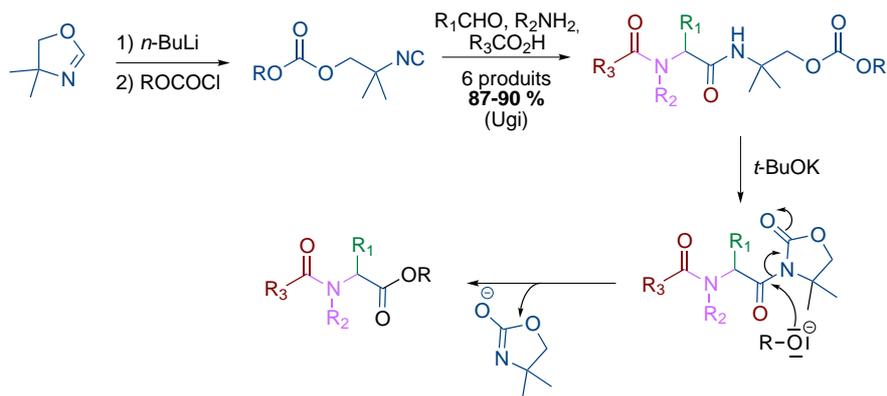


FIGURE 2.18 – Utilisation d'isonitrile convertible par Ugi.

Variation autour de l'amine

Les exemples de réaction de Ugi présenté jusqu'à présent ont été considéré avec des amines primaires. Si une amine secondaire est employée, alors un réarrangement de Mumm 1,3 (O,N) a lieu. Dans ce cas particulier, l'azote provenant de l'isonitrile est alors suffisamment nucléophile pour réaliser le réarrangement de Mumm et conduit à la formation d'un nouveau produit (Figure 2.19).³⁴

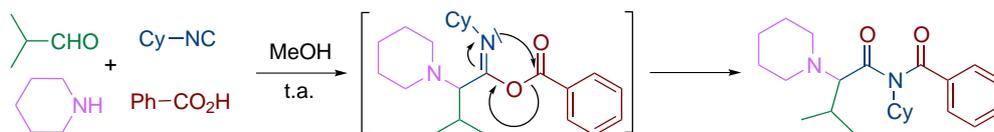


FIGURE 2.19 – Utilisation d'une amine secondaire pour la réaction de Ugi.

L'équipe de Tron a étendu cette réaction en utilisant une pipérazine. Le transfert d'acyle s'effectue au niveau de l'azote distal de la diamine (Figure 2.20).³⁵

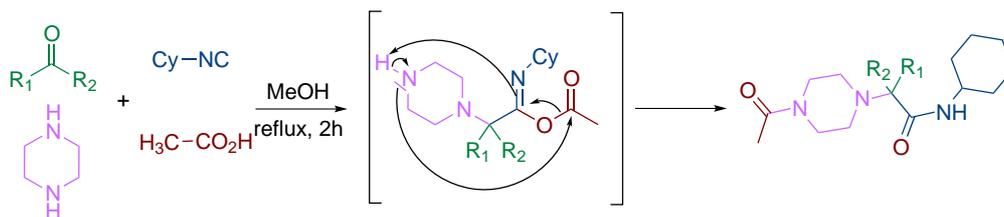


FIGURE 2.20 – Utilisation d'une pipérazine pour la réaction de Ugi.

D'autres équivalents d'amine ont également été étudiés. L'ammoniaque a fait l'objet de nombreuses études dans cette réaction.³⁶⁻³⁹ On observe alors une compétition entre le produit de couplage souhaité et celui d'une réaction à six composants (Figure 2.21).

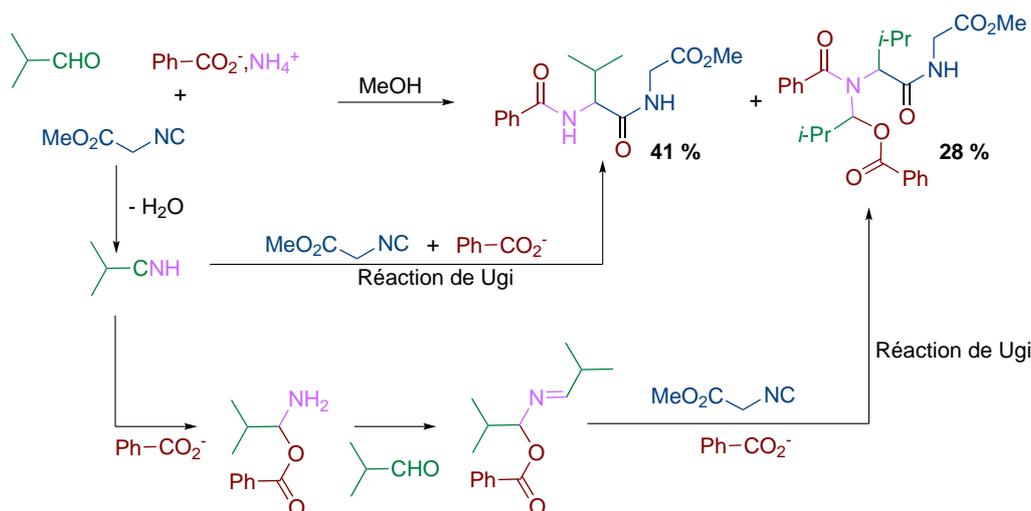


FIGURE 2.21 – Utilisation de l'ammoniaque pour la réaction de Ugi. Les quantités de matière pour l'aldéhyde, l'amine, l'isonitrile et l'acide sont respectivement de 1, 2, 4,4 et 2.

Cette réaction secondaire montre la compétition qui peut exister entre l'anion carboxylate et l'isonitrile une fois l'imine formée. Cet exemple justifie notamment les deux voies mécanistiques envisagées pour la réaction de Ugi. Récemment, le laboratoire de l'ENSTA a mis au point les conditions nécessaires afin de conduire uniquement au produit souhaité : irradiations micro-onde couplées à un excès d'ammoniaque (Figure 2.22).⁴⁰



FIGURE 2.22 – Utilisation de l'ammoniaque dans un couplage de Ugi : effet d'irradiations aux micro-ondes.

D'autres travaux ont montré que les hydrazines et hydrazides,^{41–44} ou les hydroxylamines et oximes⁴⁵ mais aussi les hydrazones,⁴⁶ et des urées⁴⁷ étaient de bons partenaires pour conduire aux produits de Ugi.

Variation autour de l'acide

Les variations autour de l'acide sont probablement celles qui ont offert la plus grande variété de produits (Figure 2.23).

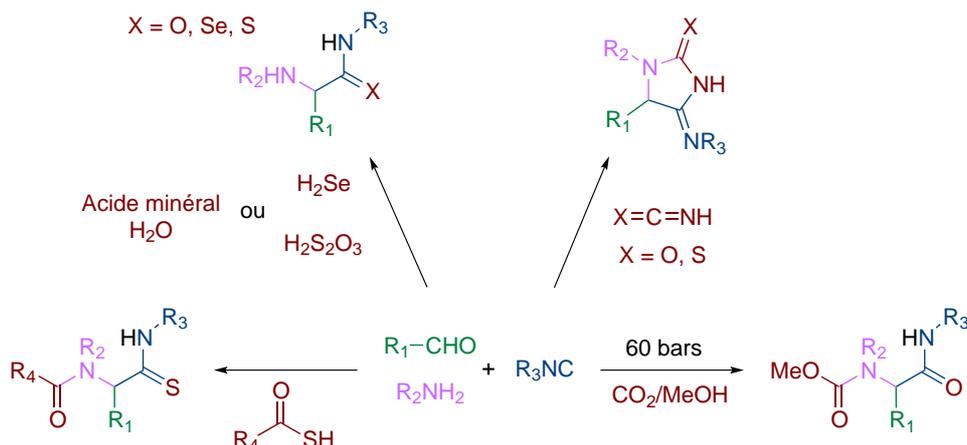


FIGURE 2.23 – Variations autour de l'acide pour le couplage de Ugi.

Très rapidement après sa découverte, Ugi fut le premier à proposer la possibilité d'utiliser l'acide thiocarboxylique⁴⁸ comme partenaire acide. Mais ce n'est que quarante années plus tard que l'équipe de Dömling publia ces résultats.⁴⁹ Les acides minéraux en solution aqueuse conduisent à des α -hydroxycarboxamide.^{50–53} L'utilisation de sélénure d'hydrogène et d'acide thiosulfurique a conduit respectivement à la synthèse d' α -amino-sélénocarboxamides et d' α -aminothiocarboxamides.⁵⁴

La formation *in situ* d'acide carbonique par bullage du dioxyde de carbone dans le méthanol permet ainsi la synthèse d' α -aminoamides.^{55–57} Les acides cyaniques et thiocyaniques sont d'autres substitués envisageables et permettent de conduire à la formation d'hydantoïnes ou de thiohydantoïnes.⁵⁸

Deux variantes du couplage de Ugi sont particulièrement intéressantes d'un point de vue synthétique. Parmi elles, l'utilisation de dérivés de l'acide hydrazoïque,^{59–63, iv} conduit à la formation de tétrazoles 1,5-disubstitués grâce à une électrocyclisation [1,5] finale (Figure 2.24). L'utilisation d'amine secondaire n'entraîne pas de diminution importante du rendement comme le réarrangement final ne fait pas intervenir l'azote de l'amine.

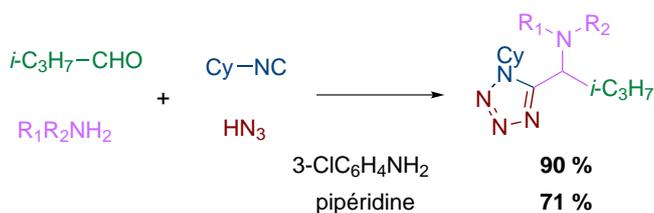


FIGURE 2.24 – Variations autour de l'acide : utilisation de dérivés de l'acide hydrazoïque pour la réaction de Ugi.

La seconde variante est la réaction de Ugi-Smiles utilisant des dérivés phénoliques activés.

iv. L'acide hydrazoïque est désormais remplacé par l'azoture de triméthylsilyle dans le méthanol pour des raisons de sécurité.

La réaction de Ugi-Smiles

En 2005, l'équipe de Grimaud et El Kaïm a proposé une variante de la réaction de Ugi en utilisant comme partenaire acide un phénol activé par un groupe électro-attracteur tel que l'*ortho*-nitrophénol.⁶⁴ Le réarrangement final est dans ce cas un réarrangement de Smiles (Figure 2.25).^{65,66}

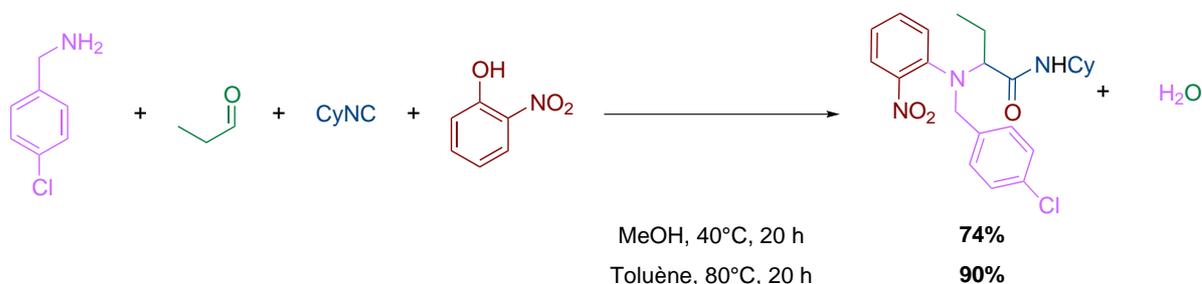


FIGURE 2.25 – Réaction de Ugi-Smiles.

Ce réarrangement est une substitution nucléophile aromatique intramoléculaire, qui correspond formellement au transfert du groupe aryle d'un atome X porté par le cycle vers un autre atome Y. Ce réarrangement est, dans le cas général, réversible et se fait *via* un intermédiaire spiro ou complexe de Meisenheimer. Il s'agit habituellement d'un intermédiaire spiro [6,6] ou [6,5] (Figure 2.26).⁶⁷⁻⁶⁹

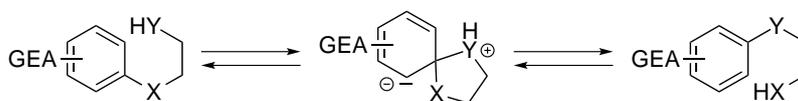


FIGURE 2.26 – Réarrangement de Smiles.

Les premiers travaux effectués par Smiles sont basés sur un noyau aromatique activé par un groupement nitro. Le nucléophile est alors un atome d'oxygène (éventuellement un azote) et le nucléofuge est une sulfone. En solution aqueuse de soude à 50°C, la conversion de la 2-hydroxy-5-méthyl-2'-nitrodiphénylsulfone en l'éther diarylique correspondant est totale (Figure 2.27).

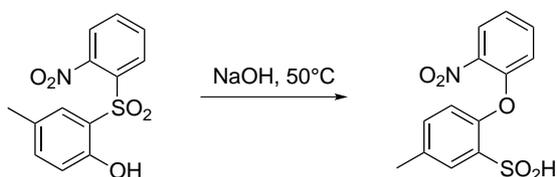


FIGURE 2.27 – Réarrangement de Smiles avec une sulfone.

La non-renversabilité de la réaction est due à la fois au fait que l'acide sulfinique formé est moins nucléophile que le phénol de départ mais également au fait que le noyau

benzénique du réactif est plus activé que celui du produit grâce au groupe sulfone.

L'étude du réarrangement de Smiles par Nicolas Chéron *et al.* a mis en évidence le rôle des liaisons hydrogènes dans ce réarrangement qui permettent de stabiliser le complexe de Meisenheimer (Figure 2.28).⁷⁰

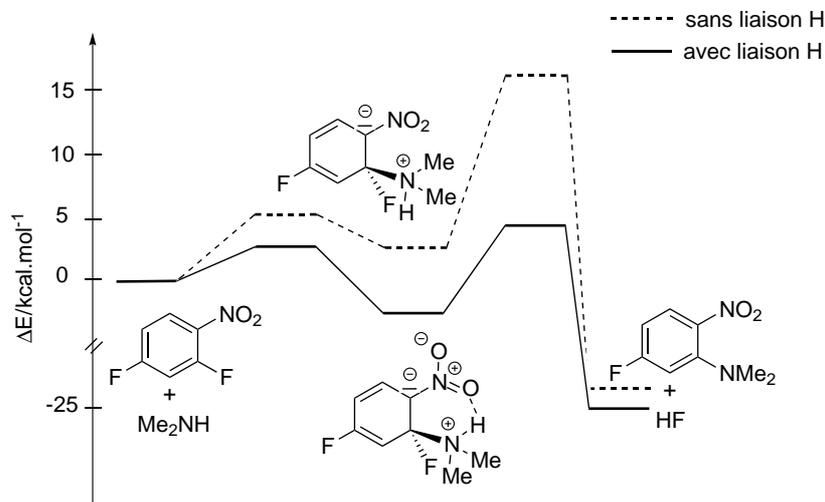


FIGURE 2.28 – Mise en évidence de liaisons hydrogènes lors du réarrangement de Smiles.

Le couplage de Ugi-Smiles s'applique à un grand nombre de partenaires : aldéhydes aliphatiques et aromatiques, isonitriles aliphatiques, benzyliques et aromatiques. Dans le cas des cétones, des rendements plus modestes sont observés malgré la pré-formation de l'imine.^{71,72} Par la suite, de nombreux autres dérivés phénoliques tels que les 2-hydroxypyridines, pyrimidines, 4-hydroxypyrimidines voire mercaptopyrimidines ont été proposés. Les conditions expérimentales de la réaction d'Ugi-Smiles sont proches de celles de Ugi ; toutefois, l'influence du solvant ne semble pas aussi nette que pour le couplage de Ugi ; certains rendements étant meilleurs dans le toluène selon les dérivés phénoliques utilisés (Figure 2.25).

L'étude du mécanisme réalisée par Nicolas Chéron *et al.* a montré que le mécanisme était similaire à celui proposé pour la réaction de Ugi.^{23, v} Il a ainsi étudié la réaction de couplage entre l'éthanal, la méthylamine, le méthylisonitrile et l'*ortho*-nitrophénol. Comme dans le cas du couplage de Ugi, l'intermédiaire imidate est un intermédiaire clé. De précédents travaux au laboratoire de l'ENSTA ont montré que l'utilisation de thiophénol permettait d'isoler l'aryl-imidate de la réaction de Ugi-Smiles (Figure 2.29).⁷³ Néanmoins, cet intermédiaire de la réaction de Ugi-Smiles n'a jamais été isolé à partir de phénols jusqu'à présent.^{vi}

v. Cette réaction a été étudiée au niveau M06-2X/6-311+G**. Les effets de solvant sont décrits à l'aide d'un continuum par la méthode PCM.

vi. Ce point sera plus amplement développé dans le chapitre 5.

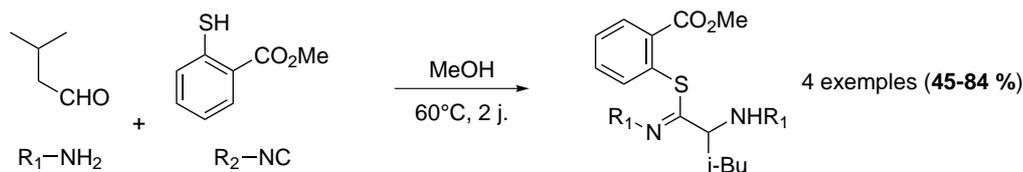


FIGURE 2.29 – Utilisation de thiophénol pour isoler le thioimide dans des réactions de type Ugi-Smiles.

Le profil énergétique de la réaction de Ugi-Smiles donné Figure 2.30.

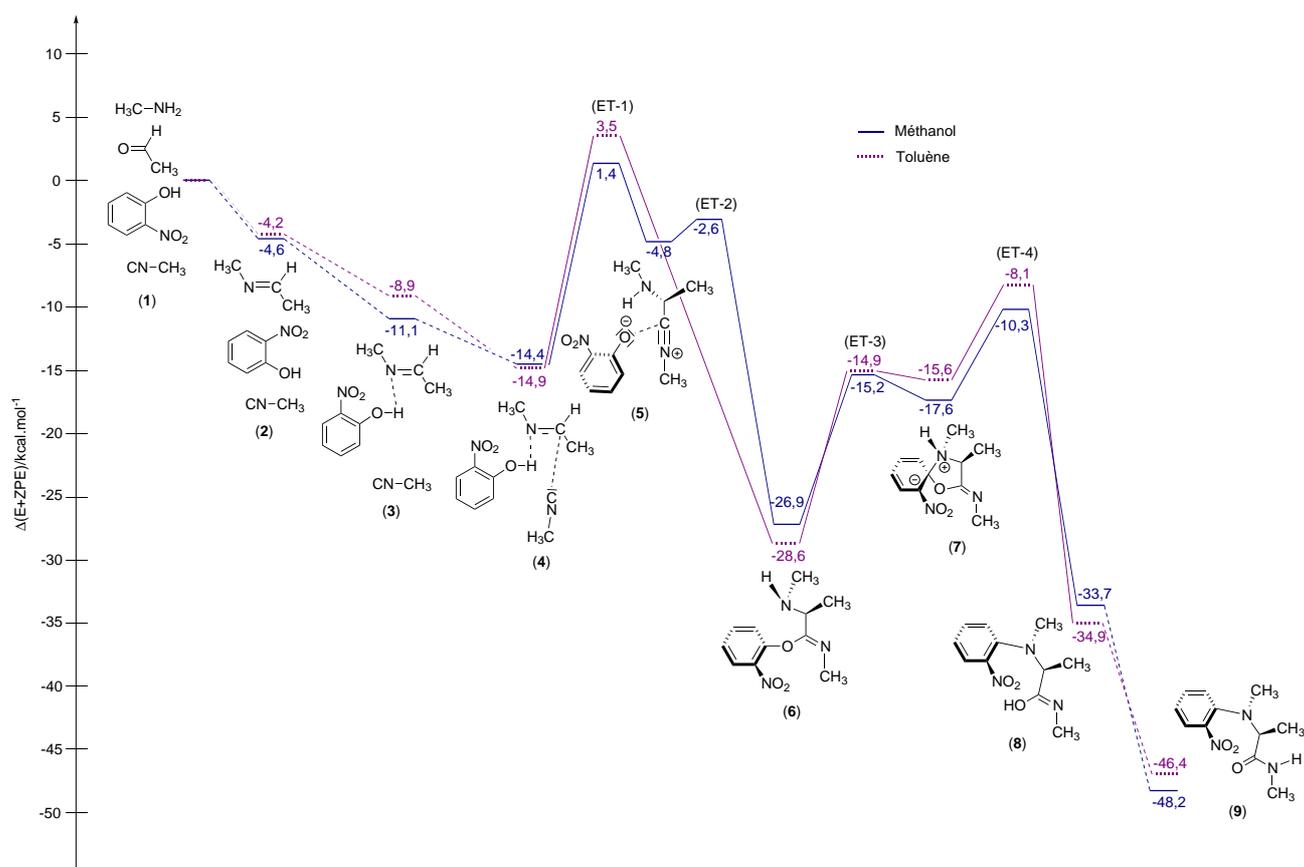


FIGURE 2.30 – Mécanisme de la réaction de Ugi-Smiles. Pour simplifier le profil énergétique, la molécule d'eau formée pendant la formation de l'imine n'est pas représentée. L'origine énergétique est prise pour les réactifs séparés à l'infini.

Après formation de l'imine (2), cette dernière est activée par liaison hydrogène avec le phénol (3) pour conduire après approche de l'isonitrile à un complexe pré-réactif (4). Dans le méthanol, l'addition de l'isonitrile sur l'imine nécessite $15,8 \text{ kcal.mol}^{-1}$ pour conduire à une paire d'ions nitrilium/phénolate (5) qui évolue vers l'aryl-imidate (6) avec une faible barrière d'activation de $2,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Dans le toluène, la barrière d'activation de l'addition de l'isonitrile est de $18,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Toutefois, contrairement au cas du méthanol, la paire d'ion nitrilium/phénolate n'est pas stable et évolue directement vers la formation

de l'imidate.

Quel que soit le solvant, l'aryl-imidate subit un réarrangement de Smiles. Après formation du complexe de Meisenheimer (**7**), le composé spiro s'ouvre et conduit au produit final (**9**) après prototropie. Comme le montre la Figure 2.30, la barrière pour la transformation (**7**)→(**6**) est faible : le passage de (**6**) à (**7**) atteint rapidement l'équilibre. Le réarrangement de Smiles de cet adduit peut donc être considéré comme équivalent à une étape concertée avec une barrière d'activation de 16,6 kcal.mol⁻¹ dans le méthanol et de 20,5 kcal.mol⁻¹ dans le toluène.

Cette étude a montré que, contrairement à ce qui était supposé, l'étape cinétiquement déterminante de l'addition de l'isonitrile sur l'imine est une étape non renversable. De plus, le réarrangement de Smiles est également une étape cinétiquement déterminante du processus. Ces deux étapes clés de la réaction de Ugi-Smiles sont fortement exothermiques et assurent l'efficacité du processus.

2.3.5 Post-condensations d'adduits de type Ugi

Depuis une quinzaine d'années, les recherches dans le domaine des IMCR se sont particulièrement développées autour de la valorisation des adduits de Ugi. Pour cela, les réactifs sont choisis de telle sorte qu'ils soient susceptibles de réagir une seconde fois. De nombreuses réactivités des adduits de Ugi ainsi synthétisés ont été présentées par différentes équipes. Ce paragraphe n'a pas pour but d'être une revue exhaustive des différentes post-condensations réalisées, mais il montre tout le potentiel que représentent les adduits de type Ugi.

Post-condensations d'adduits de Ugi

Substitution Nucléophile Aromatique Différentes équipes ont exploité cette voie. Parmi elles, on peut mentionner l'équipe de Zhu qui a synthétisé des macrocycles de type bi-aryléther (Figure 2.31).^{21,74}

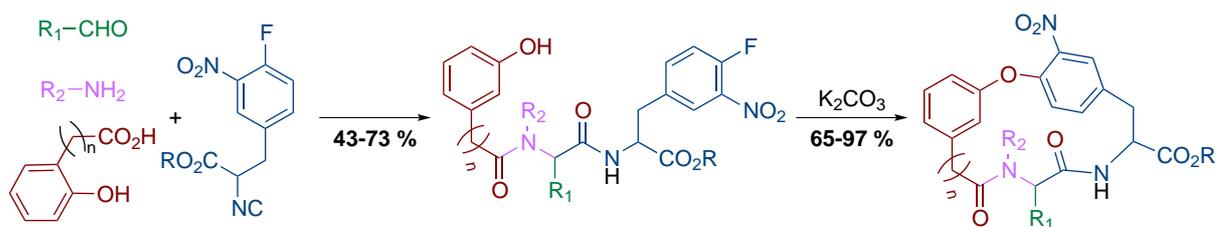
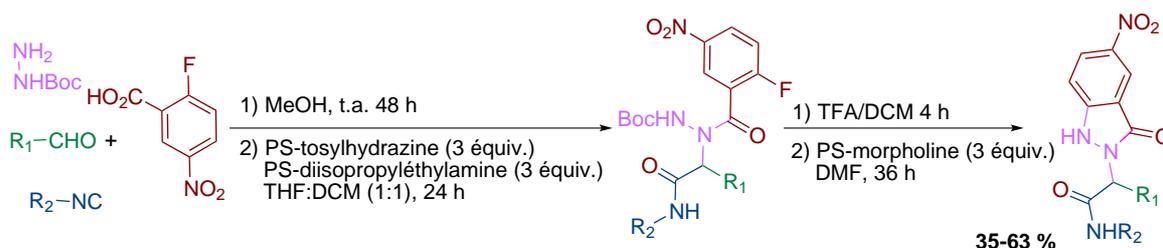


FIGURE 2.31 – Réaction tandem Ugi-S_NAr par l'équipe de Zhu.

L'équipe d'Hulme est l'une des premières à avoir étudié ce type de post-condensations par la méthode UDC (Ugi-Déprotection-Cyclisation). À partir de l'acide 2-fluoro-3-nitrobenzoïque et de l'hydrazine protégée par le groupe *tert*-butoxycarbone, ils ont obtenu des hétérocycles après déprotection (Figure 2.32).^{75,76}

FIGURE 2.32 – Réaction tandem Ugi-S_NAr par Hulme.

Condensation De nombreuses réactions de condensations ont pu être appliquées aux adduits de Ugi. La réaction Knoevenagel a ainsi été exploitée par l'équipe de Marcaccini (Figure 2.33) afin d'obtenir des quinolin-2-(1H)-ones.^{77,78} Pour cela, des acides maloniques ou tosylacétiques et des 2-acylanilines ont été utilisés comme partenaires pour le couplage de Ugi permettant ainsi une réaction Knoevenagel par traitement en milieu basique.

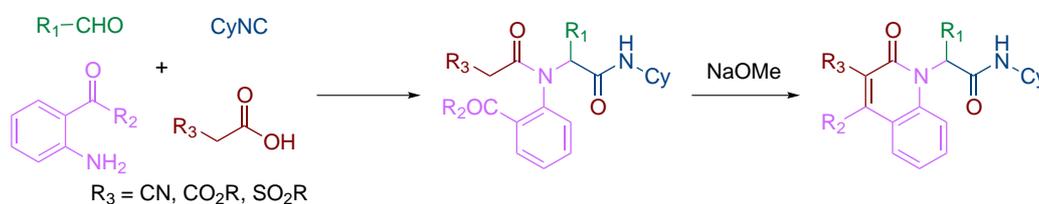


FIGURE 2.33 – Réaction tandem Ugi/Knoevenagel.

Hulme a aussi exploité la stratégie UDC vue précédemment en partant d'une *o*-aminoaniline protégée pour obtenir des dihydroquinoxalinones,⁷⁹ des benzimidazoles⁸⁰ ainsi que des quinaxolinones⁸¹ (Figure 2.34).

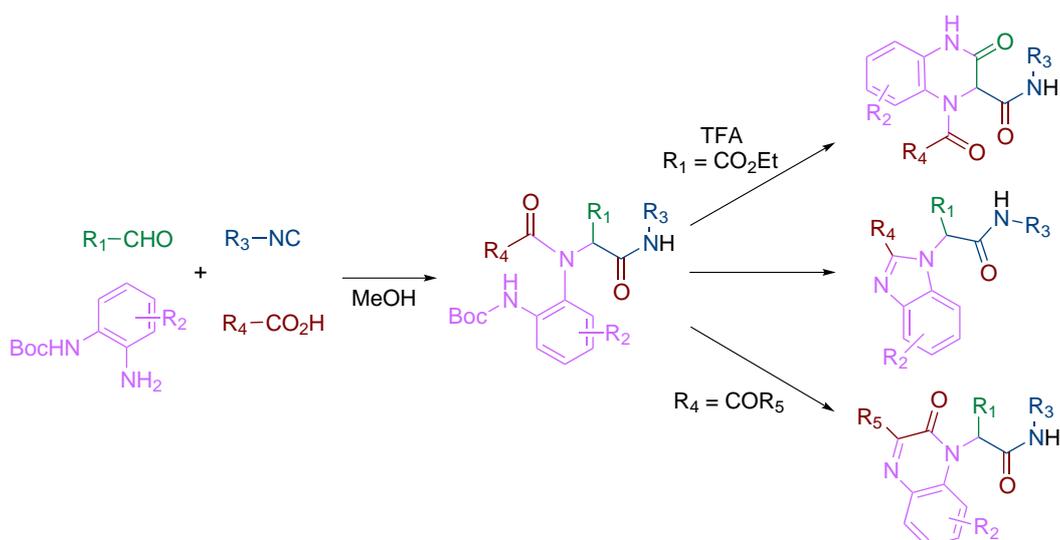


FIGURE 2.34 – Obtention d'hétérocycles à partir d'adduits de Ugi par la méthode UDC.

Cycloadditions

Réaction de Diels-Alder Paulvannan a utilisé des dérivés du pyrrole dans des tandems Ugi/Diels-Alder.⁸² Ils ont ainsi obtenu des hétérocycles azotés complexes avec de bons rendements et diastéréosélectivités (Figure 2.35).

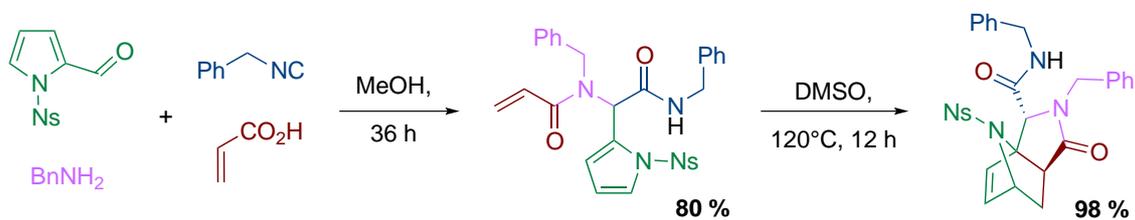


FIGURE 2.35 – Réaction tandem Ugi/Diels-Alder.

L'utilisation de dérivés du furane a également été étudiée par Paulvannan^{83,84} et par Wright.⁸⁵

Cycloadditions [2+2] et [3+2] Ces réactions de cyclisation particulièrement développées par le groupe de Akritopoulou-Zante ont conduit à la synthèse d'isoxazoles⁸⁶ et de triazoles (Figure 2.36).⁸⁷

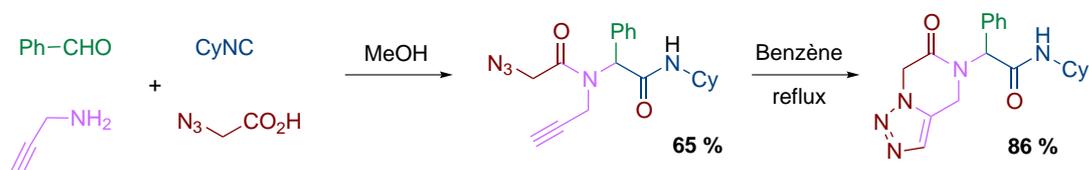


FIGURE 2.36 – Réaction tandem Ugi/cycloaddition [3+2].

Les réactions tandem Ugi/photocycloaddition entre un alcène et une énone ont également été exploitées (Figure 2.37).⁸⁸

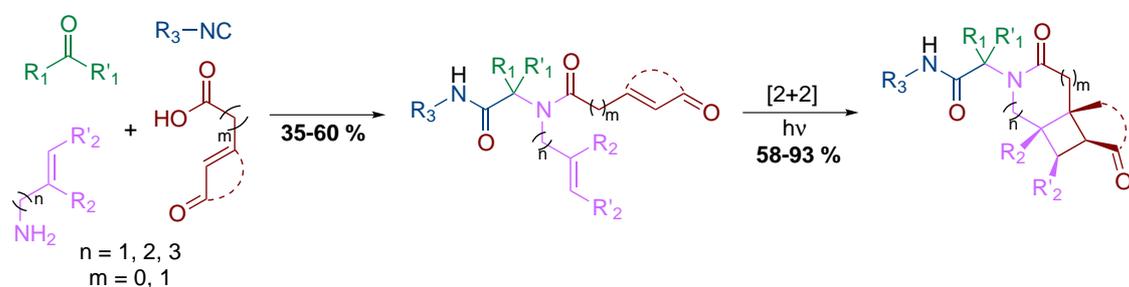


FIGURE 2.37 – Réaction tandem Ugi/photocycloaddition.

Couplages organométalliques Les post-condensations à partir d'adduits de Ugi par couplage organométallique, telles que des réactions d'arylation, de Heck ou de métathèse, ont été proposées récemment.

Réactions d'arylations Zhu a montré l'importance du nombre des structures accessibles par ces réactions en partant de noyaux aromatiques iodés. Pour cela, différents métaux et ligands ont été utilisés afin de maîtriser la chimiosélectivité de la réaction. À partir d'aryles iodés, cette équipe a ainsi synthétisé des 1,4-benzodiazépine-2,5-diones et ses dérivés tétra-cycliques catalysés par le cuivre ou le palladium (Figure 2.38, cas $n = 1$).^{89,90} Par la suite, ils ont obtenu des benzox-azolyloindolinones dans des conditions similaires (Figure 2.38, cas $n = 0$).⁹¹

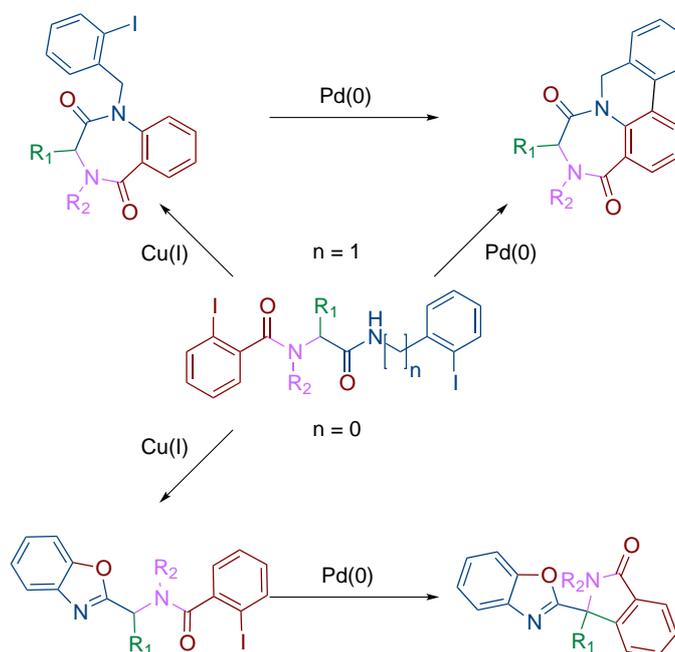


FIGURE 2.38 – Influence du métal sur l'arylation d'adduits de Ugi.

L'étude concernant l'influence du ligand sur les post-condensations pallado-catalysées a permis d'obtenir des dérivés de quinoxalines (XPHOS) et d'oxaindoles (BINAP) (Figure 2.39).⁹²

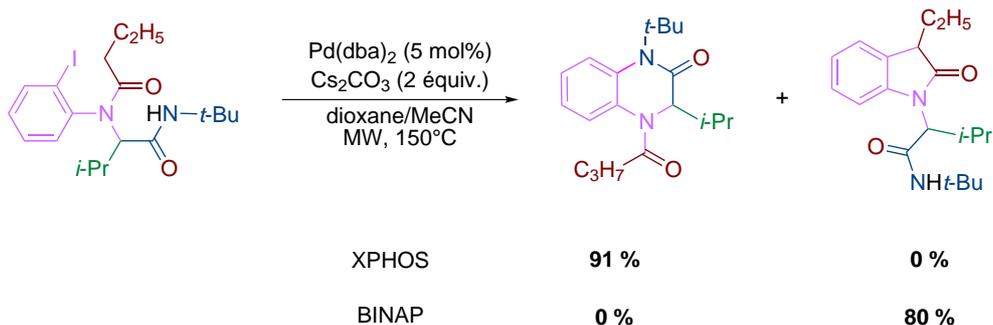


FIGURE 2.39 – Influence du ligand sur l'arylation d'adduits de Ugi.

Couplage de Heck La combinaison du couplage de Heck avec celui de Ugi a été plusieurs fois utilisée pour la synthèse d'isoquinolines à partir de dérivés benzéniques iodés provenant soit de l'aldéhyde soit de l'acide avec un rendement de l'ordre de 50-60 % pour ces deux étapes (Figure 2.40).⁹³ Par la suite, l'équipe de Gracias a montré la possibilité de conserver la double liaison exocyclique par irradiations micro-onde.⁹⁴

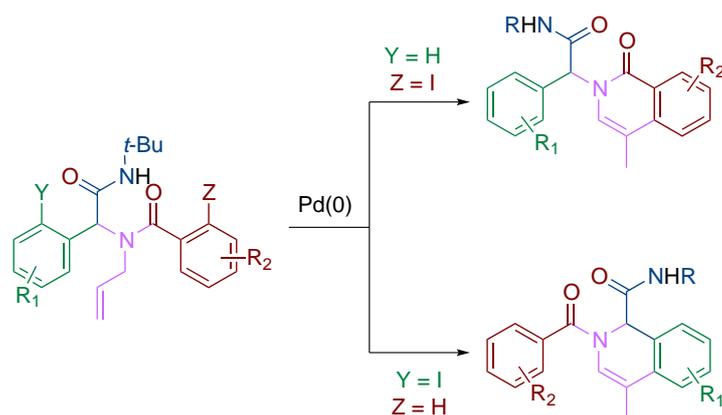


FIGURE 2.40 – Tandem Ugi/Heck pour la synthèse d'isoquinoline.

Réaction de métathèse L'utilisation du tandem Ugi/Métathèse a permis la synthèse de lactames de tailles diverses.⁹⁵⁻⁹⁷

L'aptitude des adduits de type Ugi à être fonctionnalisés à volonté a conduit différentes équipes à proposer des combinaisons de différents couplages pour obtenir des structures toujours plus originales. C'est ainsi que l'équipe de Judd a proposé une cascade Ugi/Métathèse/Heck pour la synthèse de lactames polycycliques (Figure 2.41).⁹⁸

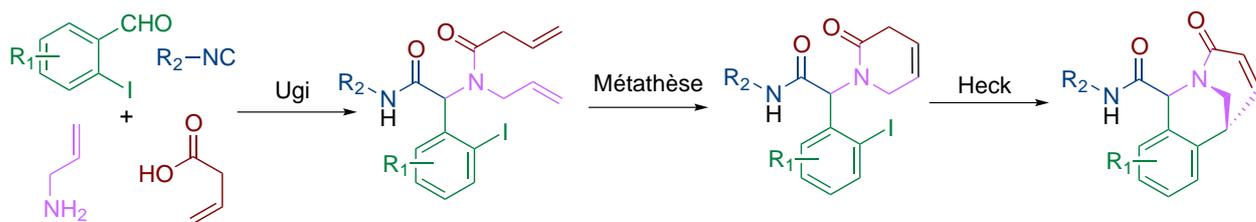


FIGURE 2.41 – Tandem Ugi/Métathèse/Heck pour la synthèse de lactames.

Réactions radicalaires Des post-condensations par réactions radicalaires ont été développées au sein du laboratoire de l'ENSTA. La chimie des xanthates s'est révélée particulièrement intéressante pour la création de liaisons C-C à partir d'alcènes⁹⁹ et d'alcynes.¹⁰⁰ Les métaux, tels que l'acétate de manganèse (III)¹⁰¹ ou l'acétate de cuivre (II) (Figure 2.42)¹⁰² sont susceptibles d'assurer le processus red/ox.⁴⁶

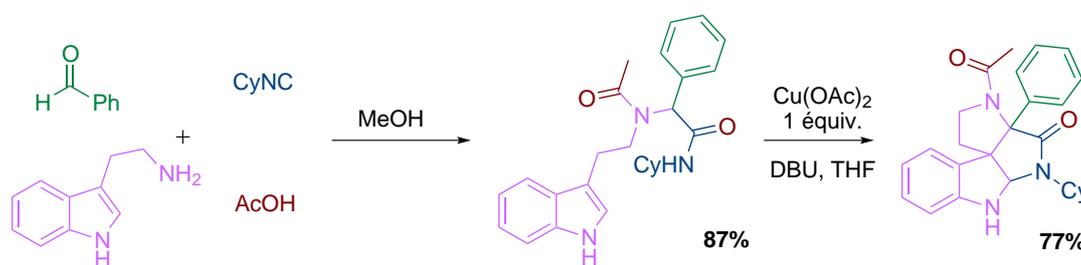


FIGURE 2.42 – Post-condensation radicalaire par oxydation à l'acétate de cuivre(II)

Post-condensations d'adduits de Ugi-Smiles

Condensation La mise en valeur du groupement en *ortho* de la position phénolique dans les adduits de Ugi-Smiles a conduit à la synthèse de benzopyrazinone après réduction du groupe nitro en aniline en présence de palladium sur charbon et hydrolyse acide (Figure 2.43).⁶⁴



FIGURE 2.43 – Synthèse de benzopyrazinone à partir d'adduits de Ugi-Smiles.

De nombreuses post-condensations ont par la suite été exploitées sur ces adduits tels que la synthèse benzotriazoles, benzimidazoles et de pyrrolo[2,3,*d*]pyrimidines (Figure 2.44).¹⁰³

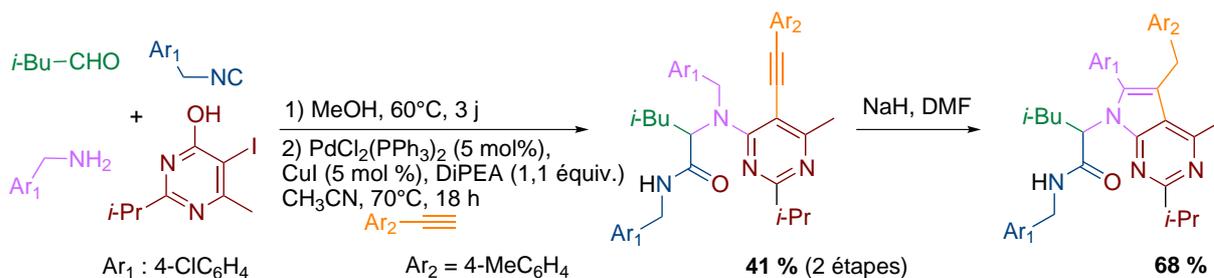


FIGURE 2.44 – Synthèse de pyrrolo[2,3,*d*]pyrimidines à partir d'adduits de Ugi-Smiles.

Couplages organométalliques

Réaction de Heck En adaptant la stratégie effectuée pour les adduits de Ugi, le laboratoire de l'ENSTA a décrit la synthèse monotope de dérivés indoliques en partant d'adduit de Ugi-Smiles en utilisant le 2-iodo-4-nitrophénol; résultat qui a ensuite été étendu à d'autres dérivés phénoliques tels que les pyridines et pyrimidines (Figure 2.45).¹⁰⁴

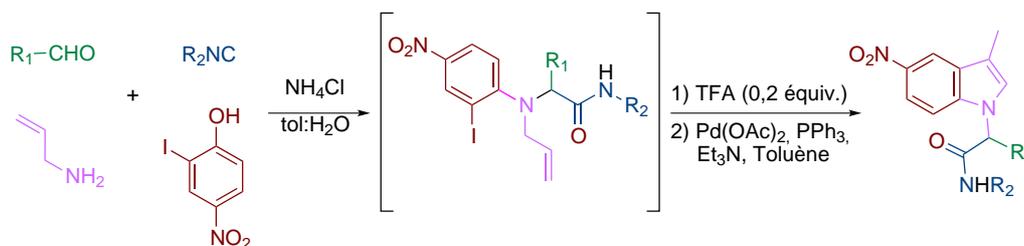


FIGURE 2.45 – Synthèse monotope d'indole.

Réaction de Métathèse Le tandem Ugi-Smiles/Métathèse a également été appliqué avec succès pour obtenir à partir de pyrimidinols des pyrimidoazépines avec de bons rendements (52-70 %) (Figure 2.46).¹⁰⁵

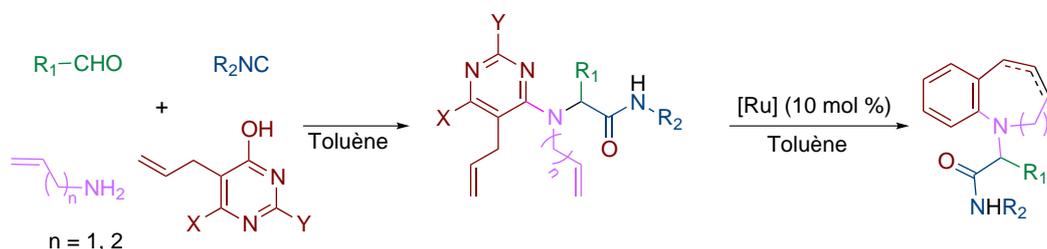


FIGURE 2.46 – Synthèse de pyrimidoazépines à partir d'adduits de Ugi-Smiles.

Bien que non exhaustif, ce chapitre a illustré le potentiel qu'ont les couplages de type Ugi. La compréhension fondamentale de ces derniers ainsi que le développement de nouvelles post-condensations seront l'objet de la seconde partie de ce manuscrit.

Le prochain chapitre présente les différents outils théoriques utilisés pour l'étude de ces réactions.

Bibliographie

- [1] Zhu, J. ; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions* ; Wiley-VCH, 2005.
- [2] Ruijter, E. ; Scheffelaar, R. ; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234–6246.
- [3] Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27–51.
- [4] Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1854**, *91*, 349–351.
- [5] Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1–82.
- [6] Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 1474–1476.
- [7] Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 2962–2965.
- [8] Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 447–450.
- [9] Mannich, C. ; Krosche, W. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1912**, *250*, 647–667.
- [10] Mannich, C. ; Krosche, W. *J. Chem. Soc.* **1917**, *111*, 762–768.
- [11] Dömling, A. ; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168–3210.
- [12] Passerini, M. ; Simone, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126–129.
- [13] Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 181–189.
- [14] Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1922**, *52*, 432–435.
- [15] Ugi, I. ; Meyr, R. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2229–2233.
- [16] Maeda, S. ; Komagawa, S. ; Uchiyama, M. ; Morokuma, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 644–649.
- [17] Mumm, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 886–893.
- [18] Mumm, O. ; Hesse, H. ; Volquartz, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1915**, *48*, 379–391.
- [19] Ugi, I. ; Meyr, R. ; Fetzer, U. ; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386.
- [20] Ugi, I. ; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267.
- [21] Cristau, P. ; Vors, J. ; Zhu, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4079–4082.
- [22] Bock, H. ; Ugi, I. *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 385–389.
- [23] Chéron, N. ; Ramozzi, R. ; El Kaïm, L. ; Grimaud, L. ; Fleurat-Lessard, P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1361–1366.
- [24] Faggi, C. ; Garca-Valverde, M. ; Marcaccini, S. ; Menchi, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 788–791.

- [25] Hanush-Compa, C. ; Ugi, I. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2725–2728.
- [26] Short, K. ; Mjalli, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 359–362.
- [27] Dömling, A. ; Starnecker, M. ; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2238–2239.
- [28] Gedey, S. ; der Eycken, J. V. ; Fülöp, F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1967–1969.
- [29] Gulevich, A. V. ; Zhdanko, A. G. ; Orru, R. V. A. ; Nenajdenko, V. G. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5235–5331.
- [30] Sun, X. ; Janvier, P. ; Zhao, G. ; Bienaymé, H. ; Zhu, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 877–880.
- [31] Keating, T. A. ; Armstrong, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2574–2583.
- [32] Keating, T. A. ; Armstrong, R. W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8535–8539.
- [33] Lindhorst, T. ; Bock, H. ; Ugi, I. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7411–7420.
- [34] Ugi, I. ; Steinbrücker, C. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2802–2814.
- [35] Giovenzana, G. ; Tron, G. ; Paola, D. D. ; Menegotto, I. ; Pirali, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *118*, 1099–1102.
- [36] Floyd, C. D. ; Harnett, L. A. ; Miller, A. ; Patel, S. ; Saroglou, L. ; Whittaker, M. *Synlett* **1998**, 637–653.
- [37] Kazmaier, U. ; Hebach, C. *Synlett* **2003**, 1591–1594.
- [38] Pick, R. ; Bauer, M. ; Kazmaier, U. ; Hebach, C. *Synlett* **2005**, 757–760.
- [39] Thompson, M. J. ; Chen, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7084–7093.
- [40] Barthelon, A. ; El Kaïm, L. ; Gizzi, M. ; Grimaud, L. *Synlett* **2010**, 2784–2788.
- [41] Ugi, I. ; Bodesheim, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *666*, 61–64.
- [42] Zinner, G. ; Kliegel, W. *Arch. Pharm.* **1966**, *299*, 746–756.
- [43] Zinner, G. ; Bock, W. *Arch. Pharm.* **1973**, *306*, 94–96.
- [44] Krasavin, M. ; Bushkova, E. ; Parchinsky, V. ; Shumsky, A. *Synthesis* **2010**, 933–942.
- [45] Ugi, I. *Isonitrile Chemistry* ; Academic Press, New York - London, 1971 ; Vol. 20.
- [46] dos Santos, A. ; El Kaïm, L. ; Grimaud, L. ; Ronsseray, C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1310–1314.
- [47] Zychlinski, S. ; Ugi, I. *Heterocycles* **1998**, *49*, 29–32.
- [48] Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *1*, 8–20.
- [49] Heck, S. ; Dömling, A. *SynLett.* **2000**, *3*, 424–426.
- [50] Opitz, G. ; Mer, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *652*, 163–175.
- [51] Mcfarland, J. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2179–2181.
- [52] Kreutzkamp, N. ; Lämmerhirt, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 372–373.

- [53] Weber, L. *Drug Disc. Today* **1998**, *3*, 379–385.
- [54] Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267–268.
- [55] Haslinger, E. *Monatsh. Chem.* **1978**, *109*, 747.
- [56] Grob, H.; Gloede, J.; Keitel, I.; Kunath, D. *J. Prakt. Chem.* **1968**, *37*, 192–199.
- [57] Keating, T.; Armstrong, R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 867–871.
- [58] Ugi, I.; Rosendahl, F.; Bodesheim, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *666*, 54–61.
- [59] Ugi, I. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 639.
- [60] Ugi, I.; Steinbrücker, C. *C. Chem. Ber.* **1961**, *94*, 734–742.
- [61] Opitz, G.; Griesinger, A.; Schubert, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *665*, 91–101.
- [62] Neidlein, R. *Arch. Pharm.* **1965**, *298*, 491–497.
- [63] Bienaymé, H.; Bouzid, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2735–2738.
- [64] El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7961–7964.
- [65] Levy, A. A.; Rains, H. C.; Smiles, S. *J. Chem. Soc.* **1931**, 3264–3269.
- [66] Evans, W. J.; Smiles, S. *J. Chem. Soc.* **1935**, 1263–1265.
- [67] Levy, A. A.; Rains, H. C.; Smiles, S. *J. Chem. Soc.* **1931**, 3264–3269.
- [68] Evans, W. J.; Smiles, S. *J. Chem. Soc.* **1935**, 1263–1265.
- [69] Bunnett, J. F.; Zahler, R. E. *Chem. Rev.* **1951**, *49*, 273–412.
- [70] Chéron, N.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14929–14934.
- [71] El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Gizolme, M.; Oble, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4169–4180.
- [72] El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Gizolme, M.; Oble, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4019–4021.
- [73] Barthelon, A.; El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5974–5987.
- [74] Cristau, P.; Vors, J.; Zhu, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7859–7870.
- [75] Tempest, P.; Ma, V.; Kelly, M. G.; Jones, W.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4963 – 4968.
- [76] Tempest, P.; Pettus, L.; Gore, V.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1947–1950.
- [77] Marcos, C.; Marcaccini, S.; Pepino, R.; Polo, C.; Torroba, T. *Synthesis* **2003**, 691–694.

- [78] Marcaccini, S. ; Pepino, R. ; Pozo, M. ; Basurto, S. ; Garcia-Valverde, M. ; Torroba, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 3999–4001.
- [79] Hulme, C. ; Cherrier, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5295–5299.
- [80] Tempest, P. ; Ma, V. ; Thomas, S. ; Hua, Z. ; Kelly, M. ; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4959–4962.
- [81] Nixey, T. ; Tempest, P. ; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1637–1639.
- [82] Palvannan, K. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1207–1214.
- [83] Palvannan, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1851–1854.
- [84] Palvannan, K. ; Jacobs, J. W. *Tetrahedron* **1999**, 55, 7433–7440.
- [85] Wright, D. L. ; Robotham, C. V. ; Aboud, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 943–946.
- [86] Akritopoulou-Zanze, I. ; Gracias, V. ; Moore, J. ; Djuric, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3421–3423.
- [87] Akritopoulou-Zanze, I. ; Gracias, V. ; Djuric, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8439–8441.
- [88] Akritopoulou-Zanze, I. ; Whitehead, A. ; Waters, J. ; Henry, R. ; Djuric, S. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1299–1302.
- [89] Cuny, G. ; Bois-Choussy, M. ; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14475–14484.
- [90] Salcedo, A. ; Neuville, L. ; Rondot, C. ; Retailleau, P. ; Zhu, J. *Org. Lett.* **2008**, 10, 857–860.
- [91] Salcedo, A. ; Neuville, L. ; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3600–3603.
- [92] Erb, W. ; Neuville, L. ; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3109–3115.
- [93] Xiang, Z. ; Luo, T. ; Lu, K. ; Cui, J. ; Shi, X. ; Fathi, R. ; Chen, J. ; Yang, Z. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3155–3158.
- [94] Gracias, V. ; Moore, J. D. ; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 417–420.
- [95] Beck, B. ; Larbig, G. ; Mejat, B. ; Magnin-Lachaux, M. ; Picard, A. ; Herdtweck, E. ; Dömling, A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1047–1050.
- [96] Banfi, L. ; Basso, A. ; Guanti, G. ; Riva, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7655–7658.
- [97] Krelaus, R. ; Westermann, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5987–5990.
- [98] Ribelin, T. P. ; Judd, A. S. ; Akritopoulou-Zanze, I. ; Henry, R. F. ; Cross, J. L. ; Whittern, D. N. ; Djuric, S. W. *Org. Lett.* **2007**, 7, 5119–5122.
- [99] El Kaïm, L. ; Grimaud, L. ; Miranda, L. D. ; Vieu, E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8259–8261.
- [100] El Kaïm, L. ; Grimaud, L. ; Miranda, L. ; Vieu, E. ; Cano-Herrera, M. ; Perez-Labrada, K. *Chem. Comm.* **2010**, 46, 2489–2492.

-
- [101] El Kaïm, L. ; Grimaud, L. ; Vieu, E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4171–4173.
- [102] El Kaïm, L. ; Grimaud, L. ; Goff, X.-F. L. ; Menes-Arzate, M. ; Miranda, L. D. *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 8145–8147.
- [103] El Kaïm, L. ; Grimaud, L. ; Wagschal, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5343–5346.
- [104] El Kaïm, L. ; Gizzi, M. ; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3417–3419.
- [105] El Kaïm, L. ; Grimaud, L. ; Gizolme, M. ; Oble, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5835–5838.

Chapitre 3

Outils de modélisation de chemins réactionnels

La compréhension d'un mécanisme d'une réaction est fondamentale bien qu'elle ne soit pas nécessaire à l'utilisation pratique de la dite réaction. La connaissance de la réponse à la question "Pourquoi et comment ?" est en soi satisfaisante. Toutefois, la compréhension d'un mécanisme et des phénomènes microscopiques va au delà puisqu'elle peut amener les chimistes à proposer de nouvelles réactions.

La mise au point de modèles pour la compréhension du monde microscopique remonte à l'antiquité. Néanmoins, les modèles ne sont devenus suffisamment évolués pour rationaliser ces phénomènes que très récemment.

Avec l'avènement de la mécanique quantique au début du vingtième siècle, les modèles ne sont plus déterministes mais probabilistes. L'équation fondamentale de la mécanique quantique est l'équation de Schrödinger (1925) qui, si considérée comme indépendante du temps, peut s'écrire :

$$\hat{\mathcal{H}}|\Psi\rangle = \mathcal{E}|\Psi\rangle$$

Ici, $\hat{\mathcal{H}}$ représente l'hamiltonien, Ψ la fonction d'onde totale du systèmeⁱ et \mathcal{E} l'énergie totale du système. L'hamiltonien $\hat{\mathcal{H}}$ d'un système à N électrons et M noyaux peut s'écrire (en unités atomiques) de la manière suivante :

$$\hat{\mathcal{H}} = \underbrace{-\frac{1}{2} \sum_{i,e^-} \nabla_i^2}_{\hat{T}_{el}} - \underbrace{\frac{1}{2} \sum_{A, \text{noyaux}} \frac{1}{M_A} \nabla_A^2}_{\hat{T}_{noyaux}} - \underbrace{\sum_{A, \text{noyaux}} \sum_{i,e^-} \frac{Z_A}{r_{iA}}}_{\hat{V}_{Ne}} + \underbrace{\sum_{i,e^-} \sum_{i < j} \frac{1}{r_{ij}}}_{\hat{V}_{ee}} + \underbrace{\sum_{A, \text{noyaux}} \sum_{A < B} \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}}}_{\hat{V}_{NN}}$$

Dans le cadre de l'approximation de Born-Oppenheimer, on néglige le couplage entre les déplacements des électrons et des noyaux.ⁱⁱ Il reste donc à résoudre l'hamiltonien électronique noté \hat{H}_{el} :

$$\hat{H}_{el} = \hat{T}_{el} + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee}$$

i. La fonction d'onde d'un système Ψ n'a aucun sens physique, seul le produit $\Psi\Psi^*dV$ en a un. Ce terme représente la probabilité de présence du système dans un volume dV .

ii. La masse du proton étant 1836 fois plus importante que celle d'un électron, cette approximation est valable dans un cadre d'étude assez large.

La fonction d'onde électronique vérifie l'équation de Schrödinger :

$$\widehat{\mathcal{H}}_{el}|\Psi_{el}\rangle = \mathcal{E}_{el}|\Psi_{el}\rangle$$

Deux méthodes se dégagent pour résoudre cette équation.

Une première approche consiste à calculer directement la fonction d'onde électronique et l'énergie associée. Ces méthodes, dites "*ab initio*", commencent la plupart du temps par un calcul de type Hartree-Fock suivi de corrections plus ou moins évoluées de la fonction d'onde. Différentes méthodes ont ainsi été mises en place pour la description même de la liaison chimique (orbitales délocalisées ou localisées) et parmi elles différentes méthodes ont été proposées afin de tenir compte de la corrélation électronique (méthodes perturbatives ou d'interaction de configuration pour les descriptions délocalisées par exemple).¹

Une seconde approche consiste à remplacer les calculs de la fonction d'onde polyélectronique par une observable : la densité électronique.

Quel que soit le choix de méthode, la résolution exacte de l'équation de Schrödinger reste impossible pour des espèces polyélectroniques. Un certain nombre d'approximations ont donc été proposées afin d'obtenir le meilleur résultat possible.

3.1 Résolution par la fonction d'onde

Ce choix de résolution pour un atome polyélectronique nécessite d'utiliser l'approximation monoélectronique.² On appelle alors orbitale (notée ϕ_i) une fonction d'onde associée à une particule i (ici un électron) qui est solution de l'équation monoélectronique suivante :

$$\widehat{h}_i|\phi_i\rangle = e_i|\phi_i\rangle$$

Pour un système à n électrons, on peut alors écrire :

$$\Psi_{el}(1, \dots, i, \dots, n) = \prod_{i=1}^n \phi_i$$

Ce produit est appelé produit de Hartree dans lequel les électrons ne sont pas corrélés, c'est à dire qu'ils n'interagissent pas entre eux.ⁱⁱⁱ

Pour le cas simple d'un système à deux électrons 1 et 2 de coordonnées x_1 et x_2 et de deux spin-orbitales ϕ_1 et ϕ_2 , le produit d'Hartree est le suivant :

$$\Psi(x_1, x_2) = \phi_1(x_1)\phi_2(x_2)$$

Ce produit ne respecte pas le principe d'anti-symétrie inhérent à une telle fonction dans le cas de fermions. On écrit donc la fonction de la manière suivante :

$$\Psi(x_1, x_2) = \frac{1}{\sqrt{2}}(\phi_1(x_1)\phi_2(x_2) - \phi_1(x_2)\phi_2(x_1))$$

$$\text{soit } \Psi(x_1, x_2) = \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{vmatrix} \phi_1(x_1) & \phi_2(x_1) \\ \phi_1(x_2) & \phi_2(x_2) \end{vmatrix}$$

iii. Ceci est physiquement insatisfaisant car la probabilité de trouver un électron dans un volume dx_i dépend intimement de la distribution électronique des $N-1$ électrons restants.

On parle ici de déterminant de Slater que l'on peut généraliser pour n électrons et n spin-orbitales de la manière suivante :

$$\Psi(x_1, \dots, x_n) = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \phi_1(x_1) & \cdots & \phi_n(x_1) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi_1(x_n) & \cdots & \phi_n(x_n) \end{vmatrix} = \frac{1}{\sqrt{n!}} |\phi_1 \cdots \phi_n|$$

Ce déterminant présente l'avantage d'être nul si deux électrons ont des coordonnées identiques. Si le déterminant est non nul et que deux électrons sont dans une même orbitale alors leur spin est différent. De plus, l'interconversion de deux colonnes change de signe le déterminant ; ce qui permet de satisfaire l'antisymétrie de la fonction. Ce déterminant introduit la corrélation entre les électrons de même spin. On parle alors de corrélation d'échange. Le facteur pré-déterminantal est le facteur de normalisation de la fonction d'onde.

3.1.1 Cas de H₂

Deux approches de la description de la liaison chimique se sont développées en parallèle. D'une part, Mulliken a développé la théorie des Orbitales Moléculaires (OM), basée sur la délocalisation de la liaison chimique. D'autre part, les travaux de Heitler-London, suivis par ceux de Pauling, se basent sur une description proche de la théorie de Lewis en considérant une description localisée de la liaison chimique : il s'agit de la méthode Valence Bond (VB).^{3,4} Le cas du dihydrogène sera étudié afin de mieux comparer ces deux méthodes.



FIGURE 3.1 – R. Mulliken (à gauche) et L. Pauling (à droite).

Approche délocalisée (OM) :

Nous illustrons ici l'approche délocalisée par la méthode Hartree-Fock. On se place dans une base dite minimale^{iv} où les deux atomes d'hydrogènes H_a et H_b sont décrits uniquement par leurs orbitales atomiques respectives ϕ_a et ϕ_b .

Partant de ces deux OA, on peut construire une OM liante, notée σ_g , et une OM antiliante, notée σ_u . Si on note S le recouvrement entre ϕ_a et ϕ_b , on a :

$$\sigma_g = \frac{1}{\sqrt{2(1+S)}}(\phi_a + \phi_b)$$

$$\sigma_u = \frac{1}{\sqrt{2(1-S)}}(\phi_a - \phi_b)$$

iv. La notion de base est plus amplement détaillée en 3.2.3.

En tenant compte du spin, la fonction Hartree Fock pour le dihydrogène s'écrit de la manière suivante : $\Psi_{HF} = |\sigma_g \bar{\sigma}_g|$ avec $\sigma_g = \sigma_g \alpha$, $\bar{\sigma}_g = \sigma_g \beta$ et α et β désignent le spin.

Si on développe le déterminant de Slater de Ψ_{HF} selon ϕ_a et ϕ_b , on obtient :

$$\Psi_{HF} = \frac{1}{2(1+S)} \left(\underbrace{|\phi_a \bar{\phi}_b| + |\phi_b \bar{\phi}_a|}_{H \cdots H} + \underbrace{|\phi_a \bar{\phi}_a|}_{H_a^- H_b^+} + \underbrace{|\phi_b \bar{\phi}_b|}_{H_a^+ H_b^-} \right)$$

Les deux premiers déterminants de Slater représentent le caractère covalent et les deux suivants le caractère ionique de la liaison entre les deux hydrogènes. La liaison est donc 50 % covalente et 50 % ionique quelle que soit la distance entre les deux atomes.

Approche localisée (VB) :

Heitler et London ont démontré que l'échange des électrons est le phénomène physique responsable de la formation de liaison.⁵ Ils ont ainsi proposé l'écriture de la fonction d'onde de la manière suivante :

$$\Psi_{HL} = \frac{1}{\sqrt{2(1+S^2)}} (|\phi_a \bar{\phi}_b| + |\phi_b \bar{\phi}_a|)$$

La description de la liaison entre les deux atomes est ici purement covalente contrairement à Ψ_{HF} .

Courbes de dissociation de H_2 :

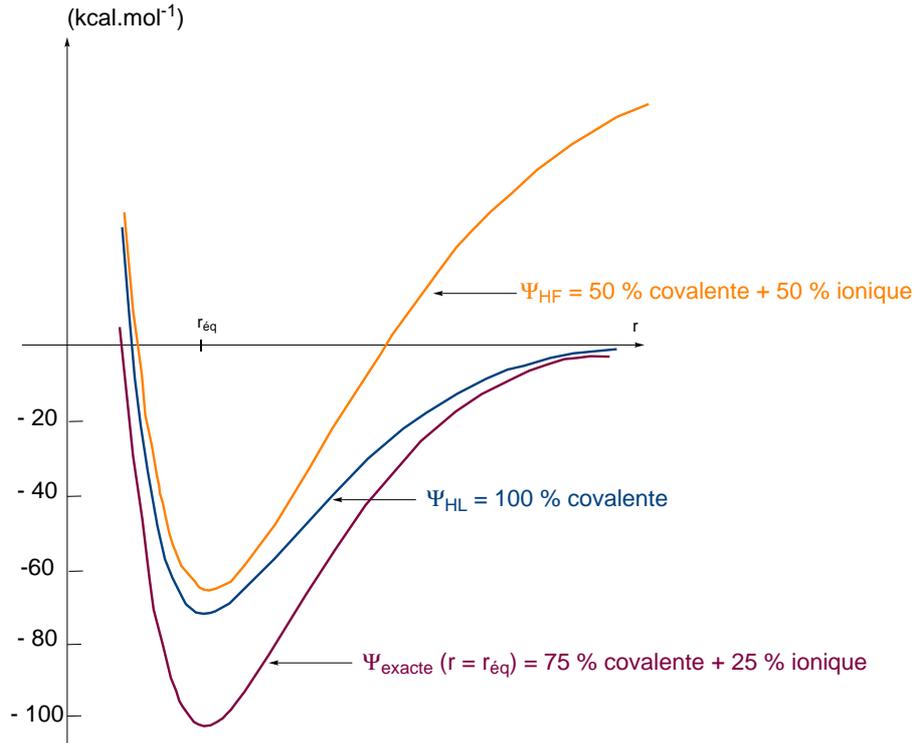
Au regard des courbes de dissociations de la molécule de H_2 (Figure 3.2), aucune des deux méthodes n'épouse correctement la fonction d'onde "exacte".^v À l'infini, la courbe de Heitler et London est proche de la fonction exacte contrairement à celle de Hartree-Fock qui surévalue largement l'énergie de dissociation de la liaison. À la distance d'équilibre, la réalité est en fait à un mi-chemin entre ces deux approches avec un caractère 75 % covalent et 25 % ionique. Il est donc nécessaire d'améliorer ces modèles : soit en diminuant le caractère ionique dans le cas de Ψ_{HF} soit en introduisant un caractère ionique dans Ψ_{HL} .

Améliorations des méthodes :

Cas des OM L'écart de la fonction de Hartree Fock à la fonction exacte est directement lié à la corrélation électronique. Comme nous l'avons vu dans l'écriture du déterminant de Slater, seule la corrélation d'échange est incluse.^{vi} Afin de tenir compte de l'interaction qui existe entre deux électrons de spins différents, on peut utiliser une approche perturbative ou variationnelle. Nous ne traiterons ici que la méthode d'Interaction de Configuration (IC), méthode variationnelle, pour construire la nouvelle fonction d'onde.

v. On définit la fonction d'onde exacte comme la fonction d'onde obtenue après un traitement au plus haut niveau envisageable pour cette base minimale. L'obtention et l'écriture de cette fonction sont détaillées dans le paragraphe suivant.

vi. C'est le manque de traitement d'une partie de la corrélation qui conduit à une surestimation de la distance entre les électrons. Cela entraîne alors une surestimation du caractère ionique de la liaison et donc une mauvaise énergie de dissociation.

FIGURE 3.2 – Dissociation de la liaison pour H_2 .

Dans le cas d'un système à n électrons et n' orbitales, on a donc $C_{n'}^n$ déterminants de Slater à envisager. Le nombre de déterminants à considérer augmente de façon exponentielle avec la taille du système : ce type d'approche n'est donc pas accessible pour de gros systèmes. Il convient de sélectionner les déterminants à prendre en compte. Pour cela, on les classe en fonction de leur degré d'excitation par rapport à la fonction HF. Les déterminants des états mono-excités (notés $|S_i\rangle$) considèrent le passage d'un électron i d'une orbitale occupée à une orbitale vide. Les états di-excités (notés $|D_{i,j}\rangle$) considèrent l'excitation de deux électrons i et j et ainsi de suite. On a donc la fonction d'interaction de configuration suivante :

$$\Psi_{IC} = c_0 \Psi_{HF} + \sum_i c_i^s |S_i\rangle + \sum_{i,j} c_{i,j}^d |D_{i,j}\rangle + \dots$$

On peut écrire la matrice d'interaction de configuration^{vii, viii} de la manière suivante :

$$\Psi_{IC} = \begin{pmatrix} \langle \Psi_{HF} | \hat{\mathcal{H}} | \Psi_{HF} \rangle & 0 & \langle D | \hat{\mathcal{H}} | \Psi_{HF} \rangle & \dots \\ 0 & \langle S | \hat{\mathcal{H}} | S \rangle & \langle D | \hat{\mathcal{H}} | S \rangle & \dots \\ \langle \Psi_{HF} | \hat{\mathcal{H}} | D \rangle & \langle S | \hat{\mathcal{H}} | D \rangle & \langle D | \hat{\mathcal{H}} | D \rangle & \dots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \end{pmatrix}$$

vii. D'un point de vue pratique, on impose une normalisation intermédiaire avec $c_0 = 1$. Pour alléger l'écriture, les états mono-excités sont représentés de manière condensée par la notation $|S\rangle$, les états di-excités par $|D\rangle$.

viii. D'après le théorème de Brillouin, il n'y a pas d'interaction entre la fonction $|\Psi_{HF}\rangle$ et les états mono-excités $|S\rangle$. Ces états sont cependant reliés entre eux par l'intermédiaire des états di-excités $|D\rangle$. Les coefficients c_s ne sont donc pas nuls.

Pour le cas du dihydrogène et pour la base minimaliste choisie précédemment, la fonction d'onde Ψ_{IC} , qui est équivalente à la fonction "exacte", est obtenue en faisant interagir Ψ_{HF} avec la diexcité $|\sigma_u\bar{\sigma}_u\rangle$.^{ix} La fonction suivante est obtenue :

$$\Psi_{IC} = c_1|\sigma_g\bar{\sigma}_g\rangle + c_2|\sigma_u\bar{\sigma}_u\rangle$$

Les coefficients c_1 et c_2 sont déterminés par la méthode des variations. En développant selon les orbitales atomiques comme précédemment, on obtient :

$$\Psi_{IC} = (c_1 - c_2)(|\phi_a\bar{\phi}_b\rangle + |\phi_b\bar{\phi}_a\rangle) + (c_1 + c_2)(|\phi_a\bar{\phi}_a\rangle + |\phi_b\bar{\phi}_b\rangle)$$

En pratique le coefficient c_2 est négatif à l'équilibre comme à l'infini de manière à augmenter le poids de la part covalente de la fonction par rapport à la fonction Hartree Fock.

Cas VB Pour améliorer le niveau de calcul, les contributions ioniques sont ajoutées à Ψ_{HL} à l'aide de coefficients λ et μ déterminés par la méthode des variations. Dans le cas simple de H_2 , on obtient ainsi la fonction d'onde Ψ_{VB} :

$$\Psi_{VB} = \lambda(|\phi_a\bar{\phi}_b\rangle + |\phi_b\bar{\phi}_a\rangle) + \mu(|\phi_a\bar{\phi}_a\rangle + |\phi_b\bar{\phi}_b\rangle)$$

De manière analogue à Ψ_{IC} , les coefficients λ et μ de Ψ_{VB} sont tels que la part ionique augmente dans la fonction totale.

Quelle méthode choisir ?

Comme le calcul variationnel donne la meilleure fonction d'onde possible, il aboutira dans les deux cas à la fonction d'onde "exacte", de telle sorte que les fonctions Ψ_{IC} et Ψ_{VB} sont **équivalentes**. Poussées à leur plus haut niveau de calcul, les deux théories convergent toutes deux vers un résultat identique. Cette remarque est généralisable à l'ensemble des molécules polyatomiques.

La question n'est donc pas de savoir quelle méthode est la plus juste. Il faut savoir quelle méthode est la mieux adaptée au problème étudié.

3.1.2 Méthode Valence-Bond

Écriture de la fonction d'onde VB

La méthode VB utilise une interaction de configuration entre les différentes structures de Lewis. Ceci revient donc à faire une combinaison linéaire entre les structures qui représentent chacune un certain schéma de liaison pour la molécule. Dans le cas d'une liaison à 2 électrons entre deux atomes A et B, l'écriture de la fonction VB se généralise ainsi :

$$\Psi_{VB} = c_1(|\dots\phi\bar{\phi}\dots\chi_A\bar{\chi}_B\rangle - |\dots\phi\bar{\phi}\dots\bar{\chi}_A\chi_B\rangle) + c_2|\dots\phi\bar{\phi}\dots\chi_A\bar{\chi}_A\rangle + c_3|\dots\phi\bar{\phi}\dots\chi_B\bar{\chi}_B\rangle$$

Les orbitales ϕ représentent les orbitales, dites inactives, qui ne sont pas directement impliquées dans la liaison étudiée, contrairement aux orbitales actives χ_A et χ_B . Les

ix. Notons qu'il est facile de voir que que l'interaction entre $|\Psi_{HF}\rangle$ et $|S\rangle$ est nulle sans avoir à utiliser le théorème de Brillouin. En effet, trois des quatre déterminants monoexcités sont des triplet de spin, contrairement à Ψ_{HF} . Enfin, le dernier déterminant est un singulet mais la fonction est anti-symétrique contrairement à $|\Psi_{HF}\rangle$. On a donc $c_s = 0$

deux premiers déterminants représentent la liaison covalente entre les atomes A et B et les suivants les deux composantes ioniques. La fonction peut s'écrire de manière plus compacte et schématisée de la façon suivante :

$$\Psi_{VB} = c_1 \Psi_{A-B} + c_2 \Psi_{A^-B^+} + c_3 \Psi_{A^+B^-}$$



Une liaison simple à 2 électrons s'écrit donc comme la combinaison de 3 structures de Lewis : une covalente et deux ioniques.^x Cette approche est bien évidemment généralisable à l'étude d'une liaison simple à 2 électrons entre deux fragments A et B d'une molécule. Les déterminants associés aux structures VB n'étant pas orthogonaux entre eux, le temps de calcul devient rapidement important. Une méthode consiste à considérer des orbitales de fragments. Il s'agit d'un moyen économique permettant aux orbitales inactives ϕ d'être construites sous la forme d'OM et de localiser uniquement les orbitales actives χ . En plus d'être économique, une telle approche permet de garder une certaine compacité et lisibilité de la fonction d'onde totale.^{xi}

Il est parfois intéressant de connaître quelle(s) structure(s) est(sont) la(les) plus représentative(s) de la fonction d'onde. Il est alors possible de calculer le poids de chaque structure, notamment par la formule de Chirgwin-Coulson. Par habitude, le poids de la structure Ψ_i est noté W_i et se calcule de la manière suivante :

$$W_i = c_i \langle \Psi_i | \Psi_{VB} \rangle = c_i^2 + \sum_{j \neq i} c_i c_j \langle \Psi_i | \Psi_j \rangle$$

Méthodes de calculs VB

Différentes méthodes VB ont été développées afin de tenir compte de la corrélation électronique.

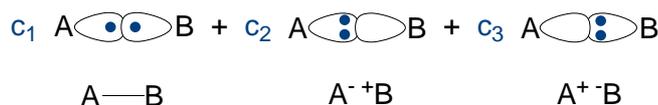
Méthode VBSCF La méthode VBSCF (Valence Bond Self Consistent Field) permet de tenir compte d'une partie de la corrélation électronique en permettant aux coefficients c_i et aux orbitales (actives et inactives) des différentes structures de s'optimiser simultanément. La méthode est donc de meilleure précision qu'une simple interaction de configuration qui ne fait qu'optimiser les coefficients c_i . Un seul jeu d'orbitales est ici utilisé pour toutes les structures. Aucune corrélation dynamique n'est donc prise en compte.

Méthode BOVB La méthode BOVB (Breathing Orbital Valence Bond) est l'une des plus récentes qui permet d'allier compacité de la fonction d'onde et précision. Elle permet en effet de tenir compte de la corrélation électronique dynamique en autorisant les orbitales à changer de forme et de taille d'une structure VB à l'autre (Figure 3.3). Lors de l'optimisation, les jeux d'orbitales des différentes structures ne sont pas optimisés séparément mais bien simultanément.

x. A priori, le poids des formes ioniques n'est pas identique selon la forme considérée puisqu'il s'agit du cas général où A et B sont différents contrairement au cas du dihydrogène.

xi. Certaines méthodes VB utilisent des orbitales actives semi-localisées mais cela se fait au détriment de la lisibilité du caractère covalent ou ionique d'une structure.

VBSCF :



BOVB

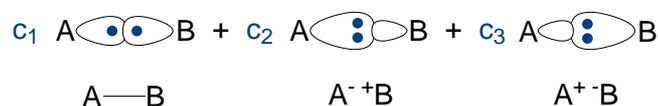


FIGURE 3.3 – Méthodes VB pour une molécule A-B.

Le premier niveau de BOVB, dit L-BOVB, considère les orbitales de fragments strictement localisées sur chaque fragment. Afin de libérer quelques degrés de liberté, il est possible de délocaliser les orbitales inactives sur l'ensemble de la molécule, tout en gardant localisées les orbitales actives sur chacun des fragments. Ce niveau de calcul, dit D-BOVB, est celui qui sera choisi pour effectuer les calculs dans ces travaux de thèse.^{xii}

3.2 Résolution par la densité électronique : la théorie de la fonctionnelle de la densité

La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité ou DFT (Density of the Functional Theory) constitue à l'heure actuelle l'une des méthodes les plus utilisées dans les calculs quantiques de la structure électronique de la matière (atomes, molécules, solides).¹ Comme nous l'avons vu précédemment, les méthodes traditionnelles permettant de déterminer la structure électronique se fondent sur la recherche directe de la fonction d'onde polyélectronique. L'objectif principal de la DFT est de remplacer ce calcul de la fonction d'onde polyélectronique par celui d'une observable : la densité électronique, qui devient une quantité de base pour les calculs. Pour un système de N particules, on passe donc d'un système de 3N variables à 3 variables. L'utilisation de la densité permet donc un traitement mathématique plus aisé.

3.2.1 Concepts utilisés en DFT

Notion de densité électronique

On note les coordonnées spatiales r_i , les coordonnées de spin s_i et $x_i = (r_i; s_i)$. La densité électronique d'un système à N électrons est la probabilité de trouver un électron dans un volume dr avec un spin quelconque, les N-1 autres électrons ayant une position et un spin quelconques. Cette densité s'écrit mathématiquement :

$$\rho(r) = N \int \dots \int |\Psi(x_1, x_2 \dots x_N)|^2 ds_1 dx_2 \dots dx_N$$

La densité électronique est une observable et vérifie certaines propriétés :

xii. Afin d'obtenir une bonne convergence d'un calcul D-BOVB, il convient de partir d'une bonne description des orbitales VB. Pour cela, un premier calcul VBSCF est effectué. Ces orbitales sont ensuite utilisées pour conduire un premier calcul L-BOVB qui permet enfin d'obtenir la fonction D-BOVB.

- $\lim_{r \rightarrow \infty} \rho = 0$ car la probabilité de trouver un électron à l'infini est nulle.
- $\int \rho(r) dr = N$ car il y a N électrons dans tout l'espace.

Notion de fonctionnelle

Une fonction associe un nombre à un nombre. Par exemple, la fonction $f(x) = x^2$ associe à 2 le nombre 4. Une fonctionnelle est une fonction de fonction. Elle permet d'associer un nombre à une fonction. Alors qu'on note les fonctions $f(x)$, on note les fonctionnelles $F[f]$. Par exemple, pour la fonctionnelle : $T[\rho] = \int_0^1 \rho(r) dr$ si $\rho(r) = r$, on a $T[\rho] = 0,5$, alors que pour $\rho(r) = e^{-r}$, on a $T[\rho] = 0,63$.

Ainsi lorsque l'on écrit : $\mathcal{E} = \langle \Psi | \hat{\mathcal{H}} | \Psi \rangle$, \mathcal{E} est une fonctionnelle de $|\Psi\rangle$.

Notion de densité de paire

La densité de paire, notée ρ_2 , est la probabilité de trouver un électron dans un volume dr_1 en r_1 et un autre dans un volume dr_2 autour de en r_2 , chacun avec un spin quelconque, les N-2 autres électrons ayant une position et un spin arbitraires :

$$\rho_2(x_1, x_2) = N(N-1) \int \dots \int |\Psi(x_1, x_2 \dots x_N)|^2 ds_1 ds_2 dx_3 \dots dx_N$$

Cette fonction mathématique contient toutes les informations sur la corrélation électronique. S'il n'y a pas d'interactions entre les électrons, on a :

$$\rho_2(x_1, x_2) = \rho(x_1)\rho(x_2)$$

Dans la réalité, il existe toujours des interactions entre les électrons à savoir l'échange et la corrélation. On a donc :

$$\rho_2(x_1, x_2) = \rho(x_1)\rho(x_2) + \mathcal{A}(x_1, x_2)$$

où $\mathcal{A}(x_1, x_2)$ représente l'interaction entre les électrons.

3.2.2 La méthode DFT

Le modèle de Thomas-Fermi (1927) fut le premier modèle de DFT^{xiii} mais ce n'est qu'en 1964 que les bases mathématiques de la DFT ont été posées par Kohn et Hohenberg.

Expression de l'hamiltonien $\hat{\mathcal{H}}$

Expression de \hat{V}_{ee} L'opérateur d'interaction entre deux électrons en r_1 et en r_2 vaut $\frac{1}{r_{12}}$ (en u.a.). On a donc :

$$\mathcal{E}_{ee} = \langle \Psi | \sum_{i,j>i} \frac{1}{r_{ij}} | \Psi \rangle$$

xiii. Le modèle de Thomas-Fermi correspond à un gaz d'électrons uniforme.

Après intégration, l'énergie associée à l'interaction entre les deux électrons 1 et 2 est donc :

$$\mathcal{E}_{ee} = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho_2(x_1, x_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 = \underbrace{\frac{1}{2} \iint \frac{\rho(x_1)\rho(x_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2}_{\mathcal{J}[\rho]} + \underbrace{\frac{1}{2} \iint \frac{\mathcal{A}(x_1)}{r_{12}} dr_1 dr_2}_{\mathcal{E}_{ncl}}$$

$\mathcal{J}[\rho]$ représente l'interaction de Coulomb classique entre les électrons et \mathcal{E}_{ncl} représente l'énergie non classique d'échange et de corrélation.

Expression de \widehat{V}_{Ne} : Théorèmes de Hohenberg et Kohn Hohenberg et Kohn ont montré que le potentiel issu de l'interaction entre les noyaux et les électrons \widehat{V}_{Ne} est (à une constante près) une fonction unique de $\rho(r)$. Il est donc possible connaissant $\rho(r)$ de déterminer \widehat{V}_{Ne} . La connaissance de \widehat{V}_{Ne} permettra d'exprimer $\widehat{\mathcal{H}}$ et de résoudre le système.

Le deuxième théorème de Hohenberg et Kohn démontre que \mathcal{E}_{el} est minimum si et seulement si $\rho = \rho_0$ où ρ_0 est la densité exacte de l'état fondamental ; on a donc $\mathcal{E}_0 \leq \mathcal{E}[\rho]$, où \mathcal{E}_0 est l'énergie électronique exacte du système. Ainsi, \mathcal{E}_0 vaut :

$$\mathcal{E}_0 = \min_{\rho \rightarrow N} \min_{\Psi \rightarrow \rho} \left(\langle \Psi | \widehat{\mathcal{H}} | \Psi \rangle \right)$$

où la notation $\min_{\rho \rightarrow N}$ signifie qu'on minimise $\langle \Psi | \widehat{\mathcal{H}} | \Psi \rangle$ sur toutes les densités électroniques à N électrons et $\min_{\Psi \rightarrow \rho}$ sur toutes les fonctions d'onde correspondant à une densité donnée. Pour chaque densité $\rho(r)$, on cherche donc la fonction d'onde qui donne l'énergie la plus basse. On minimise pour chaque densité électronique d'un système à N électrons, puis on minimise à nouveau pour trouver \mathcal{E}_0 .

Méthode de Kohn - Sham : expression de \widehat{T}_{el} La fonctionnelle de l'énergie cinétique d'un gaz d'électrons en interaction n'est pas calculable de manière exacte. Kohn et Sham ont imaginé en 1965 un ansatz^{xiv} permettant de résoudre ce problème. Ils ont proposé de remplacer le système d'électrons en interaction par un système de particules sans interactions placé à un potentiel \widehat{V}_s . Cette méthode permet de séparer l'énergie cinétique des électrons (en un terme calculable de manière exacte, \widehat{T}_{KS}), et une correction calculée avec une fonctionnelle approchée. On obtient :

$$\mathcal{E}_{el}[\rho] = T_{KS}[\rho] + \mathcal{E}_{Ne}[\rho] + \mathcal{E}_{ee}[\rho] + (T_{el}[\rho] - T_{KS}[\rho])$$

Or, :

$$\mathcal{E}_{ee} = \mathcal{J}[\rho] + \mathcal{E}_{ncl}$$

On a donc :

$$\mathcal{E}_{el}[\rho] = T_{KS}[\rho] + \mathcal{E}_{Ne}[\rho] + \mathcal{J}[\rho] + \underbrace{\mathcal{E}_{ncl} + (T_{el}[\rho] - T_{KS}[\rho])}_{\mathcal{E}_{XC}[\rho]}$$

$\mathcal{E}_{XC}[\rho]$, appelée fonctionnelle d'échange-corrélation, est la seule partie inconnue que l'on cherche à approcher de la meilleure façon possible.

xiv. Un ansatz correspond à l'écriture d'équations ou théorèmes pour décrire un problème mathématique ou physique.

Kohn et Sham introduisent dans cette méthode des auxiliaires de calculs qui sont interprétés comme étant des orbitales φ_i . La fonction d'onde dans l'état fondamental est alors construite comme étant un déterminant de Slater où les fonctions φ_i vérifient :

$$\rho_s = \sum |\varphi_i|^2 = \rho_0$$

où ρ_s est la densité électronique du système fictif et ρ_0 la densité électronique réelle. Cette contrainte permet de garder une densité électronique totale égale à la densité électronique "réelle".

Fonctionnelles d'échange-corrélation

Mise à part l'approximation de Born Oppenheimer, la DFT est une théorie exacte jusqu'à l'écriture des équations de Kohn et Sham. Des approximations sont nécessaires pour exprimer le potentiel d'échange corrélation. Ce potentiel peut être alors décomposé en une contribution d'échange et une seconde de corrélation. Différentes approches ont été envisagées. La première considère un modèle de gaz uniforme, et ne tient compte que de la valeur de la densité en r. Il s'agit de l'approche de la densité locale (LDA pour *Local Density Approximation*).

Néanmoins, les systèmes moléculaires sont très souvent différents d'un gaz d'électrons homogène ce qui met en défaut cette première approche. Afin d'affiner les modèles, différentes dérivées de la densité sont alors considérées.

Approches du gradient généralisé Ces méthodes, dites GGA (pour *Generalized Gradient Approximation*), ont été développées de manière à tenir compte de cette variation de la densité en exprimant les énergies d'échanges et de corrélation en fonction de la densité mais également de son gradient. Par la suite, de nouvelles améliorations ont été apportées pour utiliser en plus de la densité et de son gradient, le laplacien de cette dernière. On parle alors de fonctionnelle *meta*-GGA.

Un degré de précision supplémentaire est atteint en combinant l'échange et la corrélation obtenus par des méthodes GGA avec un certain pourcentage d'échange obtenu de manière équivalente à celui obtenu par un calcul Hartree-Fock. On parle alors d'échange exact.

Les fonctionnelles construites sur ce principe sont qualifiées de fonctionnelles hybrides, notées H-GGA. Le plus souvent, le pourcentage d'échange de type Hartree-Fock à inclure dans la fonctionnelle est déterminé de manière empirique. L'utilisation de ce type de fonctionnelle permet une amélioration significative des résultats et est devenue depuis plusieurs années le choix le plus populaire dans le domaine de la chimie quantique. Par exemple, la fonctionnelle d'échange-corrélation B3LYP contient 20 % d'échange Hartree-Fock.⁶

Choix de la fonctionnelle Le choix de la fonctionnelle dépend principalement de l'étude effectuée. En chimie organique, l'utilisation de fonctionnelles GGA induit généralement une sous-estimation des barrières d'activation. La fonctionnelle B3LYP a ainsi largement été utilisée par le passé pour des systèmes organiques. Toutefois, l'équipe de l'ENS de Lyon a montré récemment les limites de cette fonctionnelle qui pouvait induire des erreurs sur l'existence de certains intermédiaires réactionnels.⁷ De nouvelles fonctionnelles hybrides méta-GGA ont été développées. L'équipe de Zhao et Truhlar a ainsi mis au point une série de fonctionnelles telle que la M06-2X qui s'est révélée un bon choix pour nos systèmes.^{8,9} Cette fonctionnelle inclue 54 % d'échange exact.

3.2.3 Base d'orbitales

Le choix de la base d'orbitales utilisée pour un calcul est, après le choix de la méthode, le paramètre qui influence le plus les résultats et le temps de calculs.¹

Quelle que soit la méthode de calcul utilisée, les orbitales permettant de décrire la molécule (que ce soit une orbitale moléculaire ou une orbitale VB) sont obtenues par une combinaison linéaire de fonctions initiales : les orbitales atomiques. Une orbitale moléculaire Φ_i s'écrit donc comme une combinaison linéaire d'orbitales atomiques :

$$\Phi_i = \sum_j c_{ij} \chi_j$$

où χ_j est une orbitale atomique de l'atome j.

Orbitales de Slater et gaussiennes

Pour représenter ces OA, le plus simple est d'utiliser des ensembles pré-existants de fonctions mathématiques appelées "bases d'orbitales". On cherche donc à utiliser des fonctions mathématiques pouvant représenter le mieux possible les OA tout en ayant une souplesse mathématique importante. Classiquement, ces fonctions mathématiques peuvent prendre deux formes : STO (pour Slater Type Orbital) et GTO (pour Gaussian Type Orbital).

Les fonctions STO sont de la forme suivante :

$$\chi(r, \Theta, \varphi) = N \mathcal{Y}_{l,m}(\Theta, \varphi) r^{n-1} e^{-\zeta r}$$

Ces dernières miment les solutions exactes de l'équation de Schrödinger pour l'atome d'hydrogène à travers le terme exponentiel et le facteur $\mathcal{Y}_{l,m}$.

Malgré cela, les GTO sont généralement préférées car le traitement analytique de ces dernière est plus facile. Elles ont la forme suivante :

$$\chi(r, \Theta, \varphi) = N \mathcal{Y}_{l,m}(\Theta, \varphi) r^{2n-2l} e^{-\zeta r^2}$$

Bases de Pople

En pratique, les orbitales atomiques χ_j sont elles-mêmes une combinaison linéaire des fonctions proches des GTO vues au dessus :

$$\chi_j = N \mathcal{Y}_{l,m}(\Theta, \varphi) \sum_k C_{j,k} e^{-\zeta_{j,k} r^2}$$

Une base d'orbitales est en fait un ensemble de coefficients $(c_{j,k}, \zeta_{j,k})$ fixés au cours du calcul qui permettent de décrire les OM Φ .

Pople et al. ont proposé une famille de bases d'orbitales notées N-MLG, particulièrement utilisées pour les molécules organiques. Dans ces familles, chaque orbitale de coeur est représentée par une "contraction" (nombre de gaussiennes utilisées dans l'expression de χ) de N gaussiennes. Les orbitales de valence sont quant à elles représentées par deux contractions, une de M gaussiennes proches du noyau et une de L gaussiennes plus loin du noyau (L est toujours inférieur à M), le G signifiant que l'on utilise des gaussiennes. Ainsi, la base 6-31G est une base souvent rencontrée. Le fait que les orbitales de valence soient représentées par deux contractions vaut à ces bases le nom de double-zeta ; on rencontre

également des bases triple-zeta comme la 6-311G. Une contraction de coeur représente une OA de coeur (une orbitale 1s pour le carbone par exemple) alors que pour représenter une OA de valence, deux contractions sont utilisées pour une base double-zeta et trois pour une triple-zeta. Pour l'optimisation d'une géométrie, la base 6-31G est désormais peu utilisée car elle reproduit assez mal les angles et des modifications de la base sont nécessaires.

Orbitales de polarisation et diffuses

Dans certains cas, il est nécessaire d'augmenter la taille de la base en ajoutant des orbitales dites de polarisation. Ce sont des orbitales de nombre quantique secondaire supérieur à celui de valence (OA p pour l'hydrogène, OA d pour les éléments de la deuxième période). Pour l'hydrogène, cela permet par exemple de déformer une orbitale 1s pour la faire passer d'une forme sphérique à une forme ovoïde. Le premier niveau d'amélioration (noté 6-31G* ou 6-31G(d) par exemple) ajoute ces orbitales de polarisation sur tous les atomes autres que l'hydrogène ; le second niveau (6-31G** ou 6-31G(d,p)) ajoute ces orbitales sur tous les atomes.

Le deuxième type d'amélioration est l'introduction d'orbitales diffuses : une base qui décrit bien les molécules neutres décrira bien les cations (car on enlève un électron) mais décrira mal les anions. Ces orbitales diffuses ayant une extension spatiale plus grande permettent alors de bien décrire les anions. Là aussi, deux niveaux d'amélioration sont possibles : avec le premier (noté par +, 6-31+G** par exemple) on ajoute ces orbitales sur les atomes lourds, avec le deuxième (6-31++G**) on les ajoute aussi sur l'hydrogène.

Dans le cadre des travaux utilisant la DFT, nous avons choisis d'utiliser la base 6-311+G**. Il s'agit d'un choix intermédiaire en terme d'efficacité et de coût. Pour les calculs VB, nous avons retenu une base plus petite, 6-31G*. Cela réduit d'une part le temps de calcul mais évite également une éventuelle délocalisation des électrons actifs d'un fragment dans un autre en raison d'une taille trop étendue de la base.

3.3 Modélisation d'une surface d'énergie potentielle

3.3.1 Recherche d'un chemin réactionnel

La détermination d'un chemin réactionnel en chimie théorique consiste à modéliser sur une surface d'énergie potentielle les minima locaux (états stables qui peuvent être les réactifs, intermédiaires de réaction et produits) mais également les maxima locaux (états de transitions) reliant ces minima.

3.3.2 Recherche des extrema locaux

Quel que soit le type d'extremum calculé (minimum ou maximum local), la structure correspond à une dérivée première de l'énergie nulle par rapport à toute variation des coordonnées géométriques. Les algorithmes d'optimisation utilisés pour ces deux espèces consistent donc à modifier une structure pas à pas afin d'annuler le gradient de l'énergie. On différencie alors un intermédiaire de réaction d'un complexe activé selon le signe des dérivées secondes de l'énergie par rapport à tout déplacement. Si toutes les dérivées sont positives, il s'agit d'un minimum local, si l'une d'entre elles est négative, alors il s'agit d'un maximum. D'un point de vue graphique, un intermédiaire de réaction correspond au fond d'un puits de potentiel alors qu'un état de transition correspond à un point de selle (Figure 3.4) Cela revient à connaître le signe de la constante de vibration k . Par habitude, on préfère regarder la fréquence associée à k . En effet, d'après la loi de Hooke, la constante

k est proportionnelle au carré de la fréquence de vibration : $\nu = \sqrt{\frac{k}{\mu}}$ Il est donc possible de connaître la nature d'une structure par un calcul de fréquence.

Si l'ensemble des fréquences d'une structure sont réelles alors il s'agit d'un minimum local.

Si par contre, elle présente une unique fréquence imaginaire pure, alors il s'agit d'un point de selle sur la surface d'énergie potentielle correspondant à un complexe activé.

Dans le cas de l'optimisation de ce dernier, il est nécessaire de s'assurer que le mode de vibration (dont la fréquence calculée est imaginaire pure) corresponde bien au passage des réactifs aux produits de la réaction étudiée. Pour cela, il est nécessaire de procéder à un calcul IRC (pour Intrinsic Reaction Coordinate).¹⁰ Cet algorithme consiste à partir du complexe activé et de suivre pas à pas son optimisation de part et d'autre le long du chemin réactionnel. Cette optimisation permet donc de s'assurer de la géométrie des réactifs et produits pour un état de transition donné (Figure 3.4).

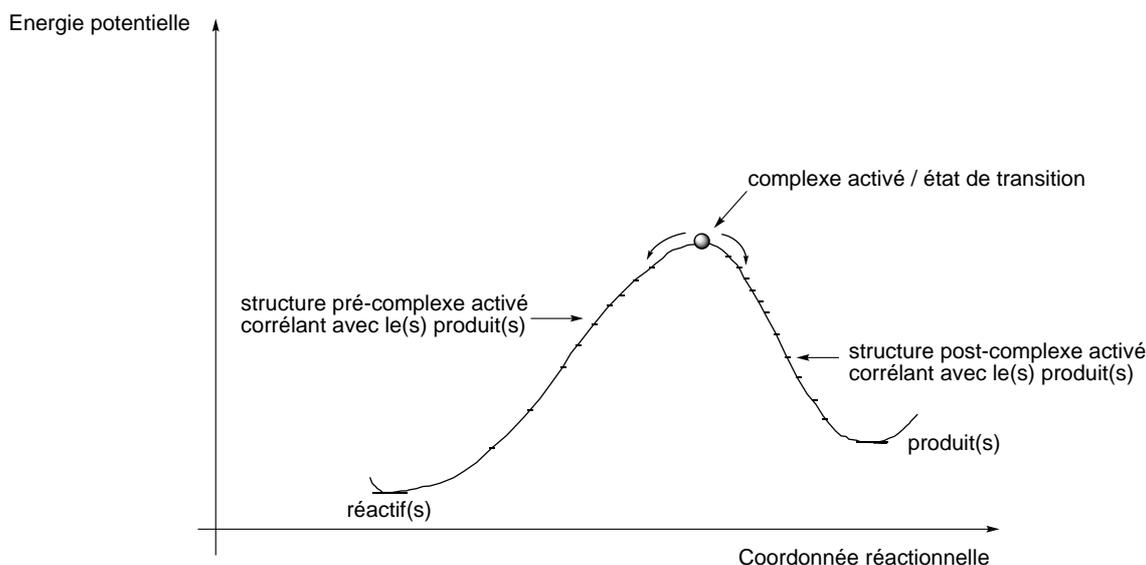


FIGURE 3.4 – Principe d'un calcul IRC à partir de la structure d'un état de transition.

3.3.3 Description du solvant

Plusieurs méthodes sont possibles pour décrire le solvant. Dans un premier temps, on peut le décrire de manière implicite avec la méthode dite PCM (Polarized Continuum Model).¹¹ Dans les méthodes PCM, le solvant est représenté comme un continuum de constante diélectrique donnée et le soluté est placé dans une cavité. Pour générer la cavité, on crée des sphères autour de chaque atome dont le rayon est lié au rayon de Van der Waals. La réunion des surfaces des sphères extérieures est appelée surface de Van der Waals ou surface d'exclusion du solvant. En tenant compte de la taille du solvant, on obtient alors la surface accessible par ce dernier. Un exemple de cavité est présenté dans la Figure 3.5.

La construction de la cavité dans le continuum de solvant où est placée la molécule demande de l'énergie et est donc déstabilisant en soi. Cependant des interactions de dispersions stabilisantes apparaissent aussi (ex : interactions de Van der Waals) une fois la molécule dans la cavité. Par ailleurs, la distribution de charge du soluté interagit avec le milieu environnant et produit donc une interaction électrostatique. La méthode retenue

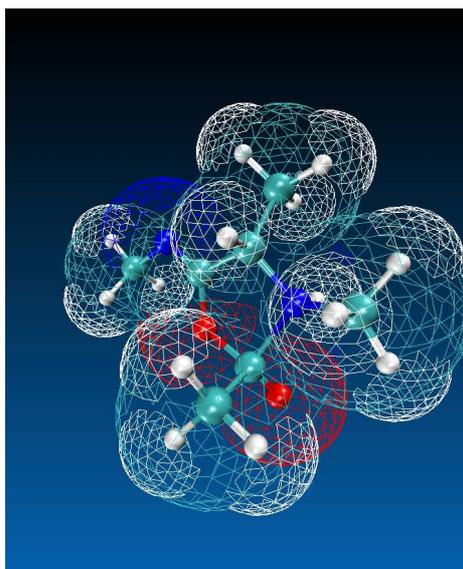


FIGURE 3.5 – Représentation d'un produit de la réaction de Ugi entouré d'une cavité PCM de méthanol.

dans nos travaux porte le nom de IEF-PCM, pour Integral Equation Formalism-Polarized Continuum Method. Cette méthode permet de bien décrire des effets de volume tels que les effets de polarisation.

Dans ce modèle, on tient compte notamment de la constante diélectrique statique et dynamique du solvant et de manière continue sur la surface de la cavité. Cette approche est donc un premier pas vers la description de l'influence du solvant sur un chemin réactionnel. Néanmoins, les liaisons hydrogènes entre le soluté et le solvant ne sont pas décrites par cette méthode. Il est donc parfois nécessaire de modéliser de manière explicite le solvant mais cela devient rapidement coûteux. Ce choix ne sera donc fait que ponctuellement.

3.3.4 Energies calculées

La première énergie à laquelle nous avons accès lors d'un calcul correspond à l'énergie électronique. L'utilisation de cette énergie pour connaître une barrière d'activation est une première approche. Tenir compte de la vibration dans le cadre de l'approximation harmonique permet d'addiner le résultat en obtenant ainsi la correction de l'énergie de point zéro (ZPE).¹

Le calcul de l'enthalpie libre \mathcal{G} est également envisageable par un tel calcul. En effet, la connaissance de la géométrie et des fréquences associées permet d'estimer les fonction de partitions (translation, rotation et vibration). Cela permet donc le calcul de grandeurs thermodynamiques telles que l'enthalpie \mathcal{H} , l'entropie \mathcal{S} et donc l'enthalpie libre de la réaction \mathcal{G} dans le cadre de l'approximation harmonique.^{xv}

xv. L'inconvénient de cette approche statistique des fonctions thermodynamiques est que l'on considère les particules indépendantes les unes des autres. Une évaluation plus rigoureuse de \mathcal{G} , \mathcal{H} ou \mathcal{S} est possible pour les réactions chimiques à l'aide de simulation de dynamique moléculaire ou par la méthode Monte Carlo. Ces approches ne seront pas employées dans ces travaux.

Bibliographie

- [1] Cramer, C. J. *Essentials of Computational Chemistry : Theories and Models*; Wiley, 2004.
- [2] Rivail, J.-L. *Éléments de chimie quantique à l'usage des chimistes*; EDP Science / CNRS Éditions, 2008.
- [3] Hiberty, P.; Anh, N. T. *Introduction à la chimie quantique*; Ellipses Paris, 2008.
- [4] Shaik, S.; Hiberty, P. *A Chemist's Guide to Valence Bond Theory*; Wiley, 2008.
- [5] Heitler, W.; London, F. *Z. Physik* **1927**, *44*, 455.
- [6] Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623–11627.
- [7] Chéron, N.; Jacquemin, D.; Fleurat-Lessard, P. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 7170–7175.
- [8] Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Account* **2008**, *120*, 215–241.
- [9] Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Account* **2008**, *119*, 525–525.
- [10] Fukui, K. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 363–368.
- [11] Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999–3093.

Deuxième partie

Les isonitriles et les couplages de type Ugi

Chapitre 4

Représentation des isonitriles

4.1 Généralités

4.1.1 Aspect historique

La compréhension de la structure électronique et de la géométrie des isonitriles a fait l'objet de nombreuses études depuis leur découverte.¹ Lieke fut le premier à obtenir un isonitrile : l'allylisonitrile (Figure 4.1).

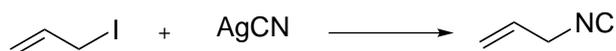


FIGURE 4.1 – Synthèse de l'allyle isonitrile en 1869.

Partant du iodure d'allyle en présence de cyanure d'argent, il espérait obtenir l'allyle nitrile. Il remarqua l'odeur désagréable du produit obtenu qui disparaissait suite à un chauffage prolongé. Ce n'est que quelques années plus tard que Gautier supposa qu'il s'agissait d'un isomère des nitriles.^{2,3} Par analogie à l'acide hydrocyanique, il a proposé différentes formules développées des isonitriles dès 1869. Certaines rendent compte du caractère divalent du carbone terminal, d'autres du caractère tétravalent (Figure 4.2). Par la suite, Nef proposa également une écriture de type carbénique afin de rendre compte de la double réactivité des isonitriles.^{4,5}

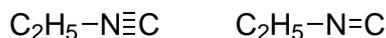


FIGURE 4.2 – Structures proposées par Gautier pour l'éthylisonitrile.

Langmuir fut le premier à laisser supposer une liaison triple pour la liaison NC dès 1919⁶ ; idée reprise en 1923 par Lewis.⁷ Ce n'est que dans les années 1930 que Lindemann et Wiegrebe ont écrit la structure zwitterionique par analogie au monoxyde de carbone (Figure 4.3).⁸

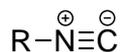


FIGURE 4.3 – Structure proposée par Lindemann et Wiegrebe.

Cette représentation a rapidement été confirmée par les travaux de Hammick⁹ puis de Sutton¹⁰ qui trouvèrent un moment dipolaire opposé à celui des nitriles confirmant le caractère zwitterionique et la linéarité de la liaison C-N-C.¹¹ La structure des isonitriles a aussi été étudiée par différentes méthodes spectroscopiques (diffraction d'électron,¹² spectroscopie Raman¹³). Parmi elles, l'étude spectroscopique aux micro-ondes par Gordy et Pauling fut la première à résoudre la structure pour le méthylisonitrile.¹⁴ Ces études ont ainsi confirmé la structure linéaire des isonitriles. Depuis cette époque, l'écriture zwitterionique est donc préférée par de nombreux chimistes et retrouvée dans différents manuels de chimie.^{15,16}

4.1.2 Approche Valence Bond

Dans son article traitant de la structure du méthylisonitrile, Pauling indiquait "qu'il était connu que la contribution de la structure zwitterionique était supérieure à celle du carbène". L'utilisation de Valence Bond comme outil permettant de déterminer quelle structure représente le mieux un isonitrile semble donc toute indiquée.¹⁷

Cette type d'approche a déjà été utilisée par Hiberty et Braïda pour étudier la représentation de dérivés carbonyles, imines et thiocarbonyles protonés.¹⁸ Ces résultats ont pu quantifier la stabilisation de la forme carbénium par la protonation. Néanmoins cette forme restait minoritaire. Par la suite, l'étude de la solvation a montré que cette tendance était accrue par la modélisation explicite de solvants tels que l'eau (Tableau 4.1).¹⁹

	$\text{H}_2\text{C}=\text{O}^+\text{H}/\text{H}_2\text{C}^+-\text{OH}$	$\text{H}_2\text{C}=\text{N}^+\text{H}_2/\text{H}_2\text{C}^+-\text{NH}_2$	$\text{H}_2\text{C}=\text{S}^+\text{H}/\text{H}_2\text{C}^+-\text{SH}$
Phase gaz	71,8/28,2	80,8/19,2	81,2/18,8
Phase aqueuse	58,4/41,6	77,7/22,3	61,3/38,7

Tableau 4.1 – Poids des formes VB pour de dérivés carbonyles, imines et thiocarbonyles protonés en phase gaz ou microsolvaté par des molécules d'eau.

Nous allons donc étudier la structure électronique des isonitriles à l'aide de cette méthode. En ayant la possibilité d'écrire la fonction d'onde comme une combinaison linéaire des différentes structures, il sera possible de déterminer le poids de chacune d'elles dans la fonction d'onde totale et leur influence énergétique. L'étude de l'influence des substituants et du solvant sera également étudiée.

Préalablement à tout calcul VB, l'optimisation des géométries a été réalisée en MP2/6-311++G** avec le logiciel Gaussian09. L'ensemble des calculs VB ont été effectués avec le programme XMVB 2.0 implémenté avec le logiciel GAMESS.

4.2 Méthodologie et résultats préliminaires pour le méthylisonitrile

4.2.1 Écriture de la fonction VB pour le méthylisonitrile

L'écriture de la fonction d'onde VB est une combinaison linéaire de différentes structures de résonance. Avant son écriture, il est nécessaire de préciser quelle liaison est étudiée, ici la liaison entre l'azote et le carbone terminal, et quels sont les espaces actifs et inactifs pour le calcul.

Les liaisons entre l'azote et le carbone terminal de l'isonitrile sont de nature σ et π . Seuls les électrons de type π entre les atomes d'azote et de carbone sont considérés comme actifs. La liaison de type σ entre les deux atomes n'est donc pas décrite d'un point de vue VB. On considère alors les électrons inactifs de type σ (même ceux du substituant R) et les électrons actifs de type π .ⁱ

Le système σ est donc traité par des OM et est identique quelle que soit la forme de Lewis décrite. En revanche, le système π évolue d'une forme à l'autre. Les quatre électrons du système actif sont localisés dans des orbitales VB qu'il convient de définir.

On prend arbitrairement l'enchaînement C-N-C selon l'axe z. On répartit donc quatre électrons dans quatre orbitales. Pour chaque atome, une orbitale selon l'axe x et une orbitale selon l'axe y sont ainsi considérées. Six formes différentes peuvent être écrites (Figure 4.4). Afin de différencier le système π du système σ , nous avons choisi de représenter les systèmes π_x en bleu et π_y en rouge et le système σ en noir. Deux électrons dans une même orbitale représentent un doublet d'électrons. Deux électrons dans deux orbitales différentes et en interaction représentent une liaison covalente entre l'azote et le carbone. Si aucun électron n'est présent alors l'orbitale considérée est vacante.

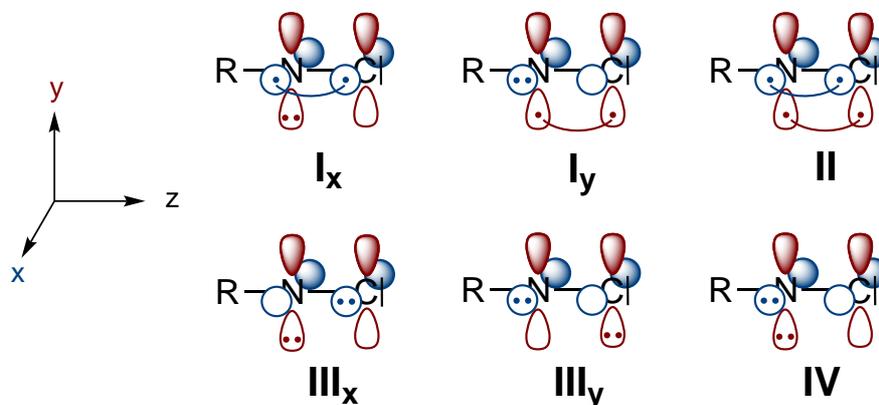


FIGURE 4.4 – Structures Valence Bond envisageables pour le méthylisonitrile.

Afin de tenir compte de l'effet des substituants sur l'azote, nous avons choisi d'utiliser la méthode des fragments. Pour le méthylisonitrile, les deux fragments sont $\text{CH}_3\text{N}-$ et $-\text{C}$ (Figure 4.5). On peut ainsi tenir compte des effets électroniques des substituants en

i. Il s'agit ici d'un abus de langage. En effet, certains électrons de l'azote substitué par un groupe R peuvent se trouver dans des OM de type π . L'interaction entre les deux systèmes existe toujours mais ces derniers ne sont pas décrit de la même manière.

re-définissant le système π non pas avec les OA de l'azote mais avec celles du fragment H_3CN .

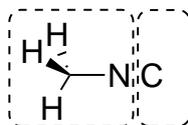


FIGURE 4.5 – Fragments choisis pour l'étude de la liaison $-\text{NC}$ des isonitriles.

Pour chacun des fragments, nous avons donc deux orbitales VB à caractère π dirigées selon les axes x et y . La symétrie du système étudié impose que les systèmes π_x et π_y soient strictement identiques et orthogonaux entre eux. Afin d'alléger l'écriture, il est donc possible de ramener l'écriture de la fonction VB à 4 structures pour les discussions, le calcul VB étant toujours effectué avec les 6 formes (Figure 4.6).

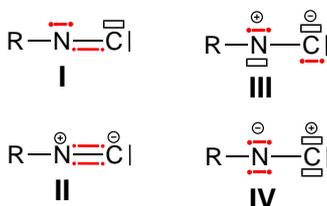
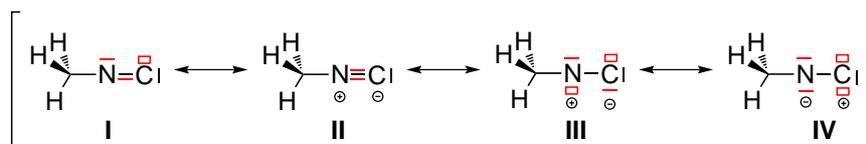


FIGURE 4.6 – Ecriture de la fonction VB pour le méthylisonitrile.

4.2.2 Résultat préliminaire : choix de la méthode et de la base

Les résultats pour le méthylisonitrile sont regroupés dans le Tableau 4.2.



Méthode	Base	I	II	III	IV	Énergie (kcal.mol^{-1})
VBSCF	6-31G*	56,8	27,9	8,4	6,9	16,1
BOVB	6-31G*	51,5	28,1	8,8	11,6	0
BOVB	6-31+G*	49,8	29,9	9,6	10,7	-

Tableau 4.2 – Poids des formes VB pour MeNC . a : Résultat obtenu en 6-31G*. b : Résultat obtenu en 6-31+G*

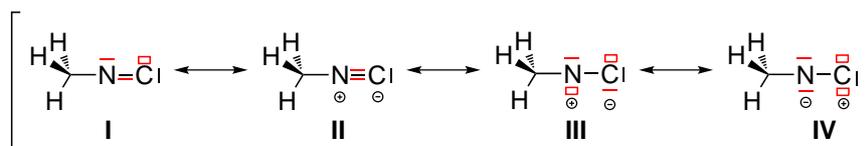
Ces résultats indiquent de manière surprenante que la forme carbénique **I** est majoritaire dans la fonction d'onde avec un poids de l'ordre de 50 %. La forme zwitterionique **II** a un poids de l'ordre de 30 %. Comme attendu, les formes **III** et **IV** ont un poids

relativement faible qui nous conduit à considérer ses formes comme exotiques.

Le passage de la méthode VBSCF à BOVB permet de diminuer l'énergie totale de 16 kcal.mol⁻¹. Ceci est dû à la corrélation dynamique incluse dans la méthode BOVB. L'utilisation d'une base plus étendue ne montre pas de changement significatif des résultats. Dans la suite du manuscrit, nous choisirons donc d'utiliser la méthode BOVB en 6-31G*.

Effet de la solvatation

Expérimentalement, il a pu être montré que le carbone terminal des isonitriles pouvait interagir avec des solvants polaires tels que le méthanol pour former des liaisons hydrogènes.²⁰ Même si les études spectroscopiques en infra-rouge laissent penser que ces liaisons modifient peu la nature de la liaison, il est nécessaire de vérifier cette influence sur le poids des formes VB.²¹ En effet, l'existence d'une liaison hydrogène, pourrait modifier notablement le poids de la forme zwitterionique **II** qui serait stabilisée en milieu polaire protique. Pour étudier cette influence, nous avons choisi d'étudier deux solvants aux propriétés différentes. Un solvant polaire protique, l'eau, et un solvant peu polaire et aprotique, le dichlorométhane. Afin de tenir compte de l'effet de la permittivité diélectrique du milieu, un calcul VB/PCM a été effectué. Par ailleurs, un calcul avec microsolvatation a été réalisé pour tenir compte d'éventuelles liaisons hydrogènes. Pour cela, une molécule de solvant est explicitement décrite. Les deux fragments sont alors CH₃N- et -C...H-A, avec HA une molécule de solvant. Les résultats sont regroupés dans le Tableau 4.3.



R-NC	I	II	III	IV
MeNC	51,5	28,1	8,8	11,6
MeNC _{PCM(H₂O)}	49,5	31,0	9,7	9,8
MeNC _{PCM(CH₂Cl₂)}	49,8	30,6	9,6	10,0
MeNC...H-OH	50,4	29,8	9,3	10,5
MeNC...H-CHCl ₂	50,7	29,3	9,3	10,7

Tableau 4.3 – Influence du solvant sur le poids des formes VB pour MeNC.

En VB/PCM, la stabilisation attendue des structures ioniques dans un solvant polaire protique est observée mais les poids restent relativement proches de ceux trouvés en phase gaz. Dans le cas d'une microsolvatation, les structures ioniques sont également stabilisées.ⁱⁱ

Ces premiers résultats indiquent une stabilisation des structures ioniques **II** et **III** quel que soit le modèle utilisé par les solvants polaires protiques. Néanmoins, l'influence du solvant est inférieure à 2 %.ⁱⁱⁱ Par la suite, les calculs seront donc effectués en phase

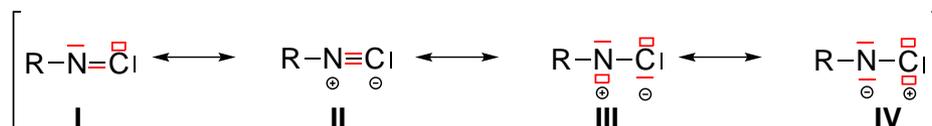
ii. L'ajout d'une seconde molécule de solvant ne stabilise pas plus l'isonitrile ; les calculs VB associés n'ont donc pas été effectués.

iii. Compte tenu de la faible influence de la solvatation, un calcul "PCM + microsolvatation" n'a pas été effectué en raison du coût de calcul.

gaz afin de minimiser le coût du calcul.

4.3 Influence du substituant

Le poids des structures VB pour différents isonitriles^{iv} couramment rencontrés en synthèse sont donnés dans le Tableau 4.4.



Entrée	R-NC	I	II	III	IV
1	Me-NC	51,5	28,1	8,8	11,6
2	Et-NC	51,1	28,4	8,9	11,6
3	<i>i</i> -Pr-NC	50,9	28,6	9,0	11,5
4	<i>t</i> -Bu-NC	50,1	29,4	9,4	11,1
5	PhCH ₂ -NC	50,9	28,3	9,0	11,9
6	2,6-Me ₂ C ₆ H ₃ -NC	50,2	29,2	9,3	11,3
7	CH ₂ =CH-NC	52,0	27,4	8,6	12,0
8	<i>p</i> -CNC ₆ H ₄ -NC	52,0	26,3	8,4	13,3
9	Tosmic	52,5	26,2	8,2	13,1
10	CF ₃ NC	54,8	23,8	7,5	14,6

Tableau 4.4 – Etude de l'effet de la substitution sur le poids des structures VB.

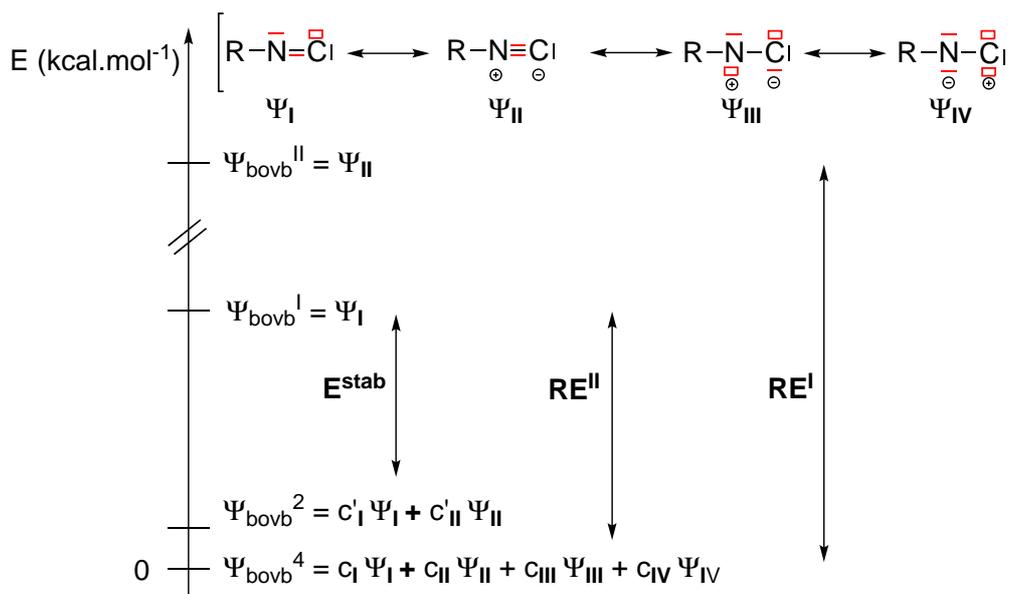
La structure carbénique **I** reste largement majoritaire que ce soit pour des groupes électrodonneurs (en haut du Tableau 4.4, entrées 1 à 6) ou électroattracteurs (en bas du Tableau 4.4, entrée 7 à 10). Certaines tendances se dégagent de cette étude. Ainsi, en passant du méthyle à des groupements plus électrodonneurs (Et, *i*-Pr, *t*-Bu), le poids des formes **II** et **III** croît. Ceci s'interprète comme la stabilisation des charges partielles avec l'hyperconjugaison sur l'atome d'azote des structures correspondantes. On observe ainsi une diminution du poids des formes **I** et **IV**. Cette tendance est inversée lorsque le groupement R est électroattracteur. Ainsi, de tels groupes stabilisent le système π de l'azote des structures **I** et **IV**. On a donc une augmentation du poids de ces formes contrairement aux formes **II** et **IV** qui seront défavorisées.

Ces premiers résultats montrent donc que la forme carbénique **I** est bien majoritaire devant la forme zwitterionique **II**, contrairement à ce qui avait été prédit par Pauling. Cette structure explique la double réactivité des isonitriles. Néanmoins, ces résultats sont incomplets pour interpréter tous les résultats expérimentaux. En effet, si la forme carbénique **I** est bien majoritaire, il reste à comprendre pourquoi l'enchaînement C-N-C des isonitriles est proche de 180° et pourquoi les résultats spectroscopiques suggèrent un caractère triple de la liaison -NC des isonitriles malgré le caractère minoritaire de **II**.

iv. Les systèmes pi_x et pi_y ne sont plus nécessairement équivalents. Néanmoins, pour plus de lisibilité, le poids de **I** (resp. **IV**) est toujours pris comme la somme de **I_x** et **I_y** (resp. **IV_x** et **IV_y**).

4.4 Importance des différentes structures

Afin de mieux appréhender ces résultats expérimentaux, il est possible de s'intéresser à la contribution énergétique de chaque structure dans la fonction d'onde totale. Afin de déterminer l'influence d'une structure donnée, on peut comparer l'énergie de la fonction VB n'incluant pas la forme VB concernée à l'énergie de la fonction d'onde VB complète. Une autre façon de résonner est de comparer l'énergie d'une seule structure VB à celle de la fonction VB totale. Ceci permet ainsi de déterminer si cette structure décrit correctement la molécule. Cette dernière approche a été utilisée pour quelques isonitriles. Les résultats sont regroupés dans le Tableau 4.5.



R-NC	RE ^I	E ^{stab}	RE ^{II}
Me-NC	56	37	142
<i>i</i> -Pr-NC	49	37	142
<i>t</i> -Bu-NC	55	37	140
CF ₃ -NC	53	33	162

Tableau 4.5 – Importance des différentes structures sur la fonction d'onde totale. Les énergies sont données en kcal.mol⁻¹.

Les résultats de ces calculs montrent d'une part que le zwitterion **II** seul ne permet pas de décrire correctement un isonitrile. L'écriture de la fonction Ψ_{bovb}^{II} conduit à une déstabilisation de l'ordre de 150 kcal.mol⁻¹ comparée à la fonction d'onde complète Ψ_{bovb}^4 . D'autre part, la différence énergétique entre les fonctions d'onde Ψ_{bovb}^I et Ψ_{bovb}^4 est de l'ordre de 50 kcal.mol⁻¹. La structure carbénique **I** seule n'est donc pas suffisante pour représenter correctement la fonction totale. En revanche, l'écriture de la fonction d'onde comme une combinaison linéaire de la forme carbénique **I** et zwitterionique **II** permet quant à elle de stabiliser considérablement le système. C'est donc l'association de ces deux formes qui per-

met de décrire correctement les isonitriles. Autrement dit, la combinaison des formes **I** et **II** est donc maximale lorsque la géométrie C-N-C est linéaire car le doublet π se délocalise de l'azote vers la liaison NC. Cela stabilise ainsi le système. Cette observation est en accord avec les différentes observations expérimentales. Cela explique le caractère triple de la liaison observé en spectroscopie IR mais également l'enchaînement linéaire des atomes C-N-C.

4.5 Conclusion

Cette étude VB de la structure électronique des isonitriles a révélé, contrairement à toute attente, que la structure majoritaire était la forme carbénique **I** avec un poids de l'ordre de 50 %. Toutefois, afin de décrire correctement la fonction d'onde et d'interpréter les différentes observations expérimentales, il est nécessaire de tenir compte de la forme zwitterionique **II**. La délocalisation du doublet de l'azote permet ainsi de comprendre la linéarité des isonitriles mais également le caractère triple de la liaison observée en IR. Il semble donc opportun de proposer une autre représentation des isonitriles, déjà utilisée par Ugi dans les années 1960 (Figure 4.7).¹



FIGURE 4.7 – Représentation d'un isonitrile.

Afin d'alléger l'écriture des schémas réactionnels, il est choisi de ne pas représenter cette liaison et écrivons les isonitriles sous la forme compacte R-NC.

Bibliographie

- [1] Ugi, I. *Isonitrile Chemistry*; Academic Press, New York - London, 1971; Vol. 20.
- [2] Gautier, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, 142, 289–294.
- [3] Gautier, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1869**, 146, 119–124.
- [4] Nef, J. U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1892**, 270, 267–335.
- [5] Nef, J. U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1899**, 309, 126.
- [6] I. Langmuir, *J. Am. Chem. Soc.* **1919**, 41, 1543–1559.
- [7] Lewis, G. N. *Valence and the structure of atoms and molecules*; The Chemical Catalog Company, 1923.
- [8] Lindemann, H.; Wiegrebe, L. *Chem. Ber.* **1930**, 63, 1650.
- [9] Hammick, D. L.; New, R. C. A.; Sidgwick, N. V.; Sutton, L. E. *J. Chem. Soc.* **1930**, 1876–1887.
- [10] New, R. G. A.; Sutton, L. E. *J. Chem. Soc.* **1932**, 1415–1422.
- [11] Sidgwick, V. V. *Chem. Rev.* **1931**, 9, 77–88.

-
- [12] Brockway, L. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 2516.
- [13] Dadiou, A. *Chem. Ber.* **1931**, *64*, 358–361.
- [14] Gordy, W. ; Pauling, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 2952–2953.
- [15] Clayden, J. ; Warren, S. ; Greeves, N. ; Wothers, P. *Chimie Organique* ; De Boeck, 2002.
- [16] Smith, M. B. ; March, J. *March's advanced organic chemistry : reactions, mechanisms, and structure* ; Wiley-Interscience, 2011.
- [17] Shaik, S. ; Hiberty, P. *A Chemis's Guide to Valence Bond Theory* ; Wiley, 2008.
- [18] Braïda, B. ; Bundhoo, D. ; Engels, B. ; Hiberty, P. C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1951–1953.
- [19] Braïda, B. ; Hiberty, P. C. *Int. J. Quant. Chem.* **2010**, *110*, 571–577.
- [20] Loewenstein, A. ; Margalit, Y. *J. Phys. Chem.* **1965**, *69*, 4152–4156.
- [21] Allerhand, A. A. ; Von Ragué Schleyer, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 866–870.

Chapitre 5

Apport de la modélisation moléculaire pour la compréhension des couplages de type Ugi

5.1 Étude du réarrangement de Mumm dans la réaction de Ugi

5.1.1 Un résultat expérimental surprenant

Depuis leur découverte, les réactions de Ugi et Ugi-Smiles ont fait l'objet de nombreuses études. Le couplage de Ugi s'est ainsi révélé plus efficace dans un solvant polaire et protique comme le méthanol. En revanche, le couplage de Ugi-Smiles est peu sensible à l'influence du solvant puisqu'il peut s'effectuer aussi bien dans un solvant polaire protique que dans un solvant apolaire et aprotique, comme le toluène.

Toutefois, un résultat surprenant a été obtenu lors de l'étude de la compétition entre les couplages de Ugi et de Ugi-Smiles dans le toluène. La compétition entre l'acide acétique et l'*ortho*-nitrophénol a été étudiée en présence d'isovaléraldéhyde, d'allylamine et du cyclohexylisonitrile dans des proportions équimolaires (Figure 5.1).ⁱ

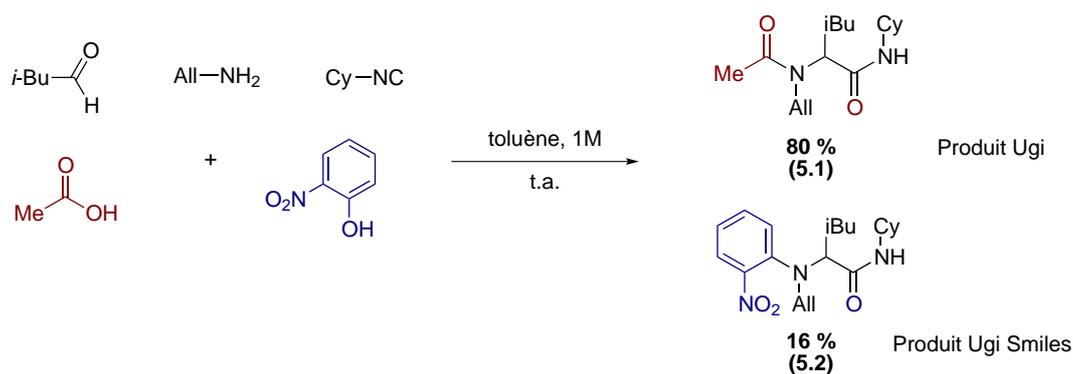


FIGURE 5.1 – Compétition entre l'acide acétique et l'*ortho*-nitrophénol dans le toluène.

i. Afin de limiter la réaction de Passerini, l'aldéhyde et l'amine ont été ajoutés dix minutes avant les autres réactifs pour préformer l'imine.

Ce résultat montre que le couplage de Ugi est favorisé devant celui de Ugi-Smiles dans le toluène. Cette observation est relativement surprenante. En effet, la réaction de Ugi étant généralement favorisée par les solvants polaires protiques, on pourrait donc s'attendre à ce que le produit de Ugi-Smiles soit majoritaire. Cette approche a ainsi été exploitée par Westermann pour l'obtention de diverses structures peptidiques originales.¹

Partant des travaux effectués par Nicolas Chéron pour la réaction de Ugi-Smiles, une étude théorique du couplage de Ugi a donc été effectuée pour mieux appréhender ce résultat.

5.1.2 Étude du réarrangement de Mumm dans le couplage de Ugi

Comme nous l'avons vu au chapitre 2, les premières étapes de formation de l'acyl-imidate sont proches de celles de la formation de l'aryl-imidate dans réaction de Ugi-Smiles. Ces étapes ont ainsi été étudiées par Nicolas Chéron (*cf.* 2.3.3). Compte tenu du résultat précédent, la réaction a été étudiée dans le toluène mais aussi dans le méthanol dans la mesure où cette réaction est généralement favorisée par ce solvant.

Approche simplifiée du réarrangement

Afin d'étudier le réarrangement de Mumm dans la réaction de Ugi, l'imidate (**6'**) a été considéré. L'addition de l'azote sur la liaison double carbone oxygène (**6'**) → (**7'**) a une énergie d'activation de 2,0 kcal.mol⁻¹. L'analyse thermodynamique dans le méthanol des étapes suivantes est présentée Figure 5.2.

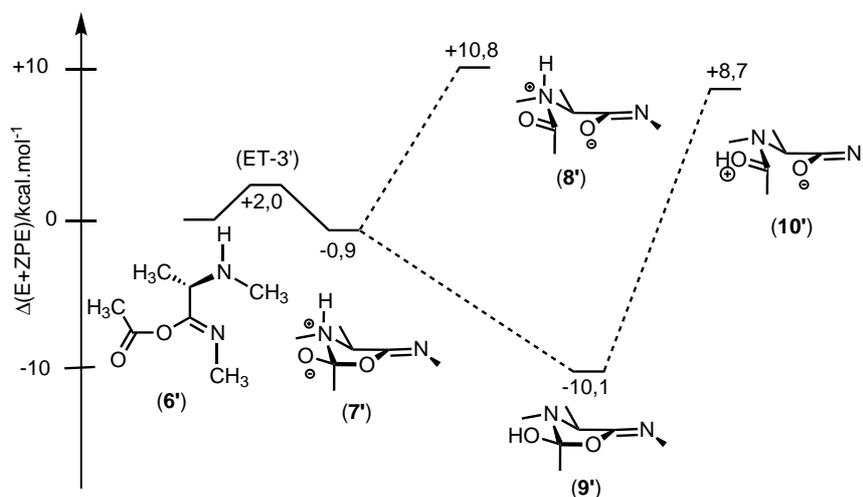


FIGURE 5.2 – Profil énergétique (E + ZPE) pour le réarrangement de Mumm dans le méthanol.

L'ouverture directe du cycle vers (**8'**) est fortement endothermique ($\Delta E = 11,7$ kcal.mol⁻¹). En revanche, un transfert de proton de l'azote vers l'oxygène stabilise la structure de 9,2 kcal.mol⁻¹ pour conduire à (**9'**) dont ouverture en (**10'**) est également très endothermique ($\Delta E = 18,8$ kcal.mol⁻¹).

Les barrières associées aux différentes ouvertures seront donc nécessairement importantes compte tenu de ces résultats thermodynamiques. Par conséquent, il est intéressant d'étudier l'effet d'une microsolvatation sur le réarrangement de Mumm dans cette réaction comme cela a été réalisé par Maeda et *al* pour la réaction de Passerini.²

Effet de la microsolvatation

Un premier modèle est de considérer une seconde molécule d'acide carboxylique lors du réarrangement de Mumm. Le profil énergétique du réarrangement est donné Figure 5.3.

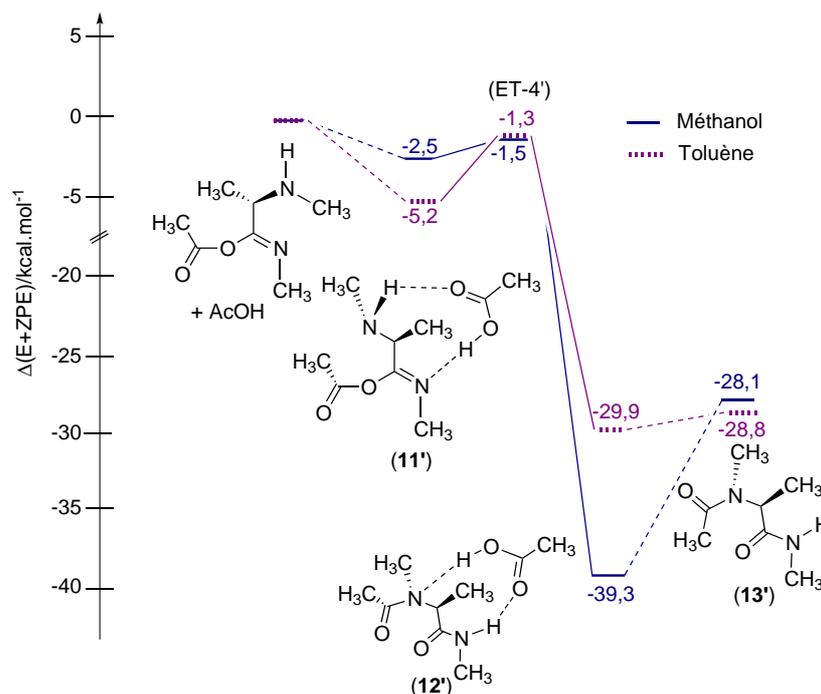


FIGURE 5.3 – Profil énergétique (E + ZPE) pour le réarrangement de Mumm avec une seconde molécule d'acide carboxylique. L'origine énergétique est prise pour l'imidate et l'acide acétique séparés à l'infini.

Le mécanisme de la réaction (11') → (12') est ici différent de celui usuellement rencontré. Dans le méthanol comme dans le toluène, le transfert d'acyle se fait en une seule étape avec une barrière d'activation de 1,0 kcal.mol⁻¹ dans le méthanol et de 3,9 kcal.mol⁻¹ dans le toluène.

Les barrières sont réalistes et plus basses que celles qui seraient associées à un mécanisme sans microsolvatation. Néanmoins, la probabilité pour qu'une seconde molécule d'acide soit dans la sphère de coordination de l'imidate dans un solvant polaire tel que le méthanol est faible. Il est plus probable d'envisager l'implication directe du solvant afin de réaliser les transferts de protons. Nous avons considéré pour cela des ponts composés de deux molécules de méthanol (Figure 5.4). Des ponts de longueur plus importante ont été considérés mais sont moins favorables car trop flexibles. Une seule molécule de méthanol pontante entraînerait trop de contraintes.

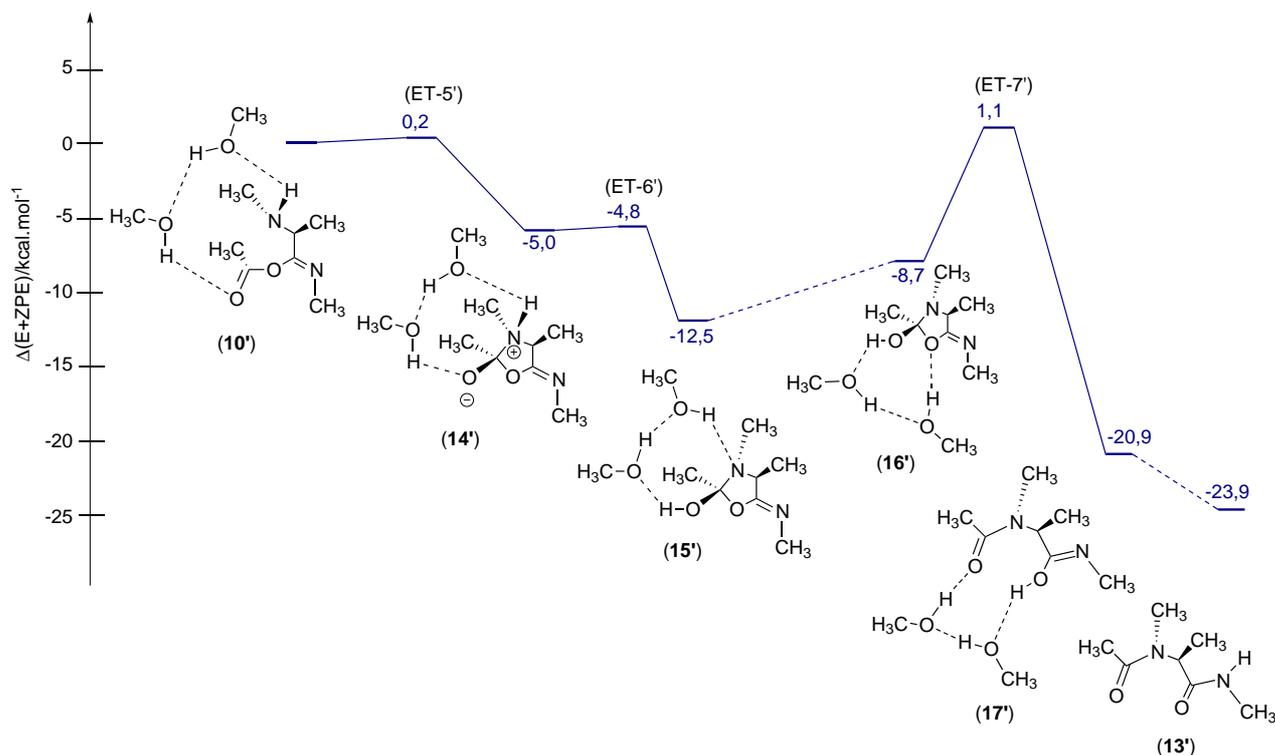


FIGURE 5.4 – Profil énergétique (E + ZPE) pour le réarrangement de Mumm avec un pont de deux molécules de méthanol. L'origine énergétique est prise pour l'imidate solvate par deux molécules de méthanol.

Dans ce cas, le transfert d'acyle a lieu selon un mécanisme d'addition/élimination comme le montre la Figure 5.4.

L'addition de l'azote sur la liaison double carbone-oxygène ((10') → (14')) est suivie d'un transfert de proton ((14') → (15')). Ces deux étapes ont des barrières particulièrement faibles (0,2 kcal.mol⁻¹) pour chacune d'entre-elles. La solvation de (15') évolue pour donner (16') qui s'ouvre avec une barrière de 9,7 kcal.mol⁻¹ avec transfert de proton. Le réarrangement est particulièrement exothermique (de l'ordre de 30 kcal.mol⁻¹) grâce à la formation de la liaison amide.

Effet de l'entropie

L'effet de l'entropie peut être étudié au travers du calcul de l'enthalpie libre. Pour une discussion plus complète, le profil global en enthalpie libre pour T = 298 K et P = 1 atm pour la réaction de Ugi est donné Figure 5.5.

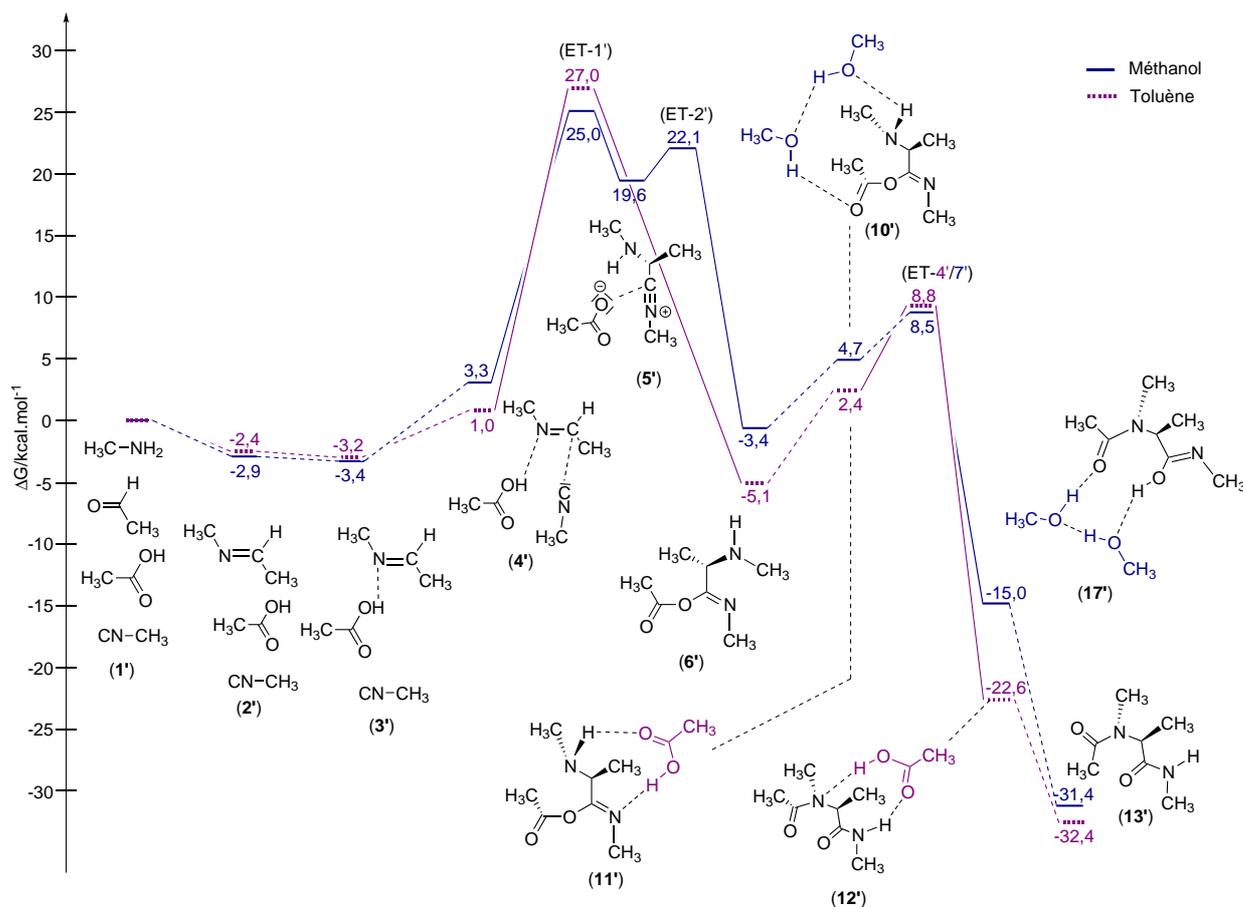


FIGURE 5.5 – Profil d'enthalpie libre pour $T = 298$ K et $P = 1$ atm pour la réaction de Ugi. L'origine énergétique est prise pour les réactifs séparés à l'infini. L'eau, sous-produit de la réaction, n'est pas représenté pour plus de clarté.

Le calcul des premières étapes a été réalisé par Nicolas Chéron. Il a ainsi montré que le passage de quatre molécules à une seule (l'acyl-imidate) est défavorisé d'un point de vue entropique. Ceci explique que le profil en enthalpie libre soit plus haut énergétiquement que ceux obtenus précédemment. Néanmoins, l'étape d'addition de l'isonitrile est exergonique. L'effet de l'entropie dans le réarrangement de Mumm est moindre. Cette étape est particulièrement exergonique. Les deux étapes cinétiquement déterminantes sont ainsi suffisamment exergoniques pour que la réaction soit globalement favorisée.

Le profil complet du réarrangement de Mumm dans le méthanol est donné Figure 5.6.

Afin d'offrir une meilleure visibilité des structures impliquées dans ce mécanisme, une autre représentation des structures les plus représentatives du mécanisme sont données dans l'annexe B (Figures B.1-B.5).

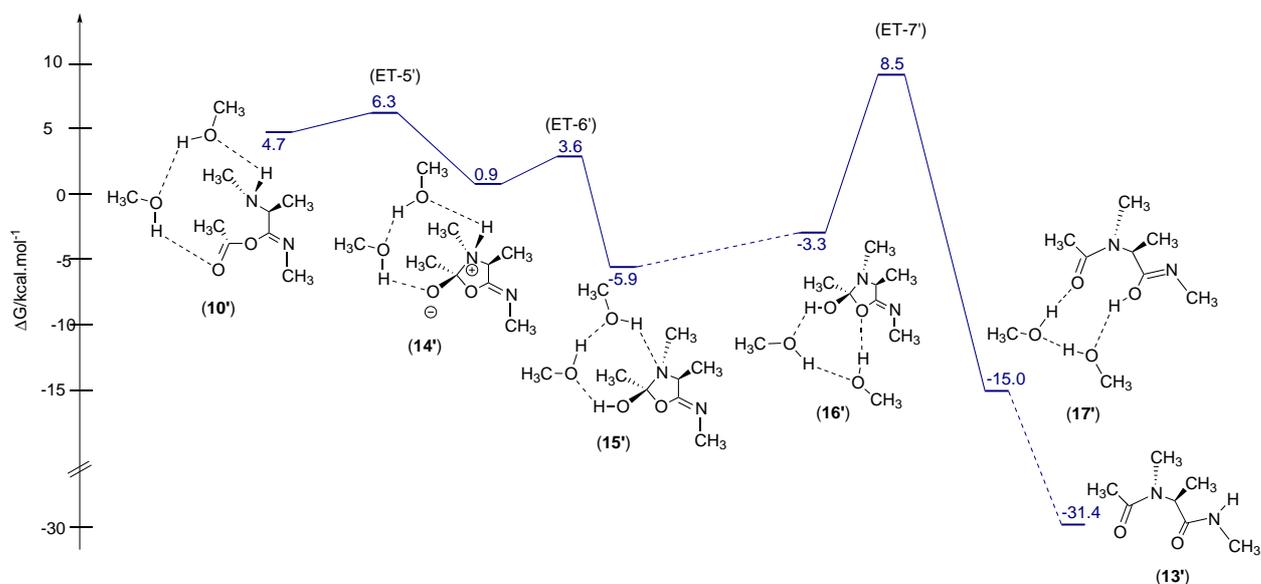


FIGURE 5.6 – Profil d'enthalpie libre pour $T = 298$ K et $P = 1$ atm pour le réarrangement de Mumm dans le méthanol. L'origine énergétique est prise pour les réactifs séparés à l'infini. L'eau, sous-produit de la réaction, n'est pas représenté pour plus de clarté.

5.1.3 Conclusion

L'étude théorique du réarrangement de Mumm dans la réaction de Ugi a permis de montrer que cette étape non renversable n'est pas cinétiquement déterminante. L'utilisation d'une microsolvatation (avec une seconde molécule d'acide ou éventuellement avec des molécules de solvant comme le méthanol) a permis de montrer un abaissement des barrières d'activation.

Même si les barrières d'activation pour le réarrangement sont proches pour ces deux types de microsolvatation, la probabilité de réaliser un pont est statistiquement favorisé avec des molécules de solvant plutôt qu'avec un cinquième partenaire. Ceci justifie en partie les effets de solvant généralement observés pour la réaction de Ugi. Une étude plus rigoureuse des effets entropiques par l'intermédiaire d'une simulation de dynamique moléculaire permettrait probablement de mieux comprendre ces effets sur le réarrangement.

Concernant la compétition entre les réactions de Ugi et Ugi-Smiles vues au début de ce paragraphe, une première hypothèse consiste à envisager les deux chemins de réactions indépendamment l'un de l'autre, c'est à dire sans passage possible d'une voie à l'autre (Figure 5.7).

L'étape d'addition de l'isonitrile sur l'imine activée requiert une énergie plus importante dans le cas de la réaction de Ugi que pour la réaction de Ugi-Smiles. Dans le toluène, les énergies d'activation sont respectivement de $23,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ et de $18,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Cette étape étant non renversable, on s'attendrait donc à former plus rapidement l'imidate dans la réaction de Ugi-Smiles que dans la réaction de Ugi et avoir le produit de Ugi-Smiles majoritaire. Cette hypothèse n'est donc pas valide.

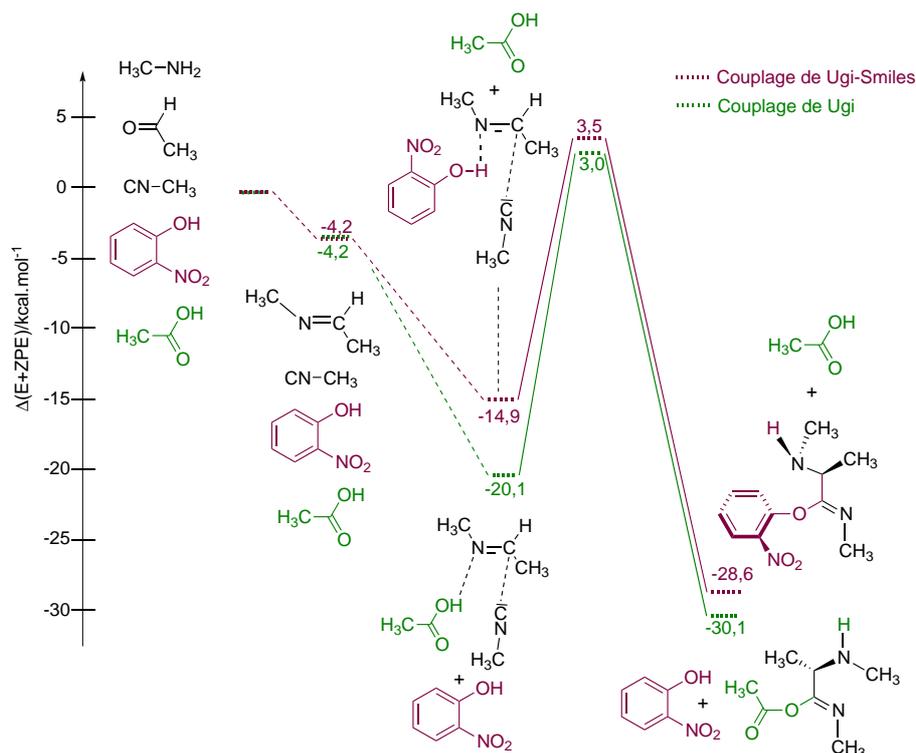


FIGURE 5.8 – Profil énergétique partiel (E + ZPE) de formation des imidates pour les réactions de Ugi (en vert) et Ugi-Smiles (en marron) dans le toluène. Pour chaque réaction, l'origine énergétique est prise pour les réactifs séparés à l'infini. L'eau, sous-produit de la réaction, n'est pas représenté pour plus de clarté.

La modélisation moléculaire permet donc une meilleure compréhension mécanistique du couplage de Ugi.

Cette approche théorique peut également être employée pour prédire de nouveaux adduits et notamment pour le couplage de Ugi-Smiles. En effet, raisonner à partir du pK_A du phénol pour prédire des adduits de Ugi-Smiles n'est pas aisé. Le 2-nitrophénol est un bon partenaire pour ce couplage et son pK_A est de 7,2.ⁱⁱⁱ Pourtant si le groupe nitro est remplacé par une groupe carboxy (pour donner le 2-hydroxybenzaldéhyde), la réaction ne s'effectue pas malgré un pK_A de 6,8 ; qui devrait donc permettre une activation du phénol équivalente à celle du nitro.

Dans ce couplage, la substitution du phénol est primordiale pour l'efficacité de la réaction. La présence d'un ou plusieurs groupe(s) électroattracteur(s) en position *ortho* et *para* du phénol assure(nt) en effet l'efficacité de la réaction. Ainsi, différentes variations de l'activation du phénol ont été effectuées par simulation. La prédiction des calculs a ensuite été confrontée à l'expérience.

iii. Les pK_A sont donnés dans l'eau à 25°C.

5.2 Mise en évidence expérimentale d'un intermédiaire de réaction : l'aryl-imidate

Isoler l'aryl-imidate dans la réaction de Ugi-Smiles nécessite de maîtriser deux aspects de la réaction : activer l'imine intermédiairement formée pour permettre l'addition de l'isonitrile ; trouver un phénol pour lequel l'activation est insuffisante pour empêcher un réarrangement de Smiles.

5.2.1 Calculs théoriques

Parmi les calculs effectués par Nicolas Chéron, la substitution du phénol par des atomes d'halogènes s'est révélée intéressante.³ Le Tableau 5.1 regroupe les barrières d'activation calculées pour différents halogénophénols.

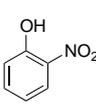
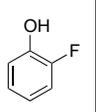
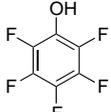
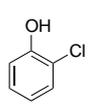
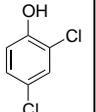
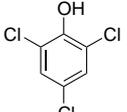
Phénol						
E_a (Nitrilium)	15,4	21,7	15,6	20,2	18,8	14,4
E_a (Smiles)	16,2	28,2	25,1	26,9	26,2	26,0

Tableau 5.1 – Estimation des barrières d'activations des étapes cinétiquement déterminantes pour une réaction de Smiles pour différents phénols dans le méthanol.

Les calculs concernant l'*ortho*-fluorophénol, l'*ortho*-chlorophénol et 2,4-dichlorophénol montrent une barrière d'activation haute pour la première étape cinétiquement déterminante qu'est la formation de l'imidate mais aussi pour le réarrangement de Smiles, ce qui est cohérent avec le caractère faiblement attracteur de ces atomes comparés au groupe nitro.

En revanche, le 2,4,6-trichlorophénol et pentafluorophénol semblent être de bons partenaires pour envisager la formation de l'imidate. La première barrière d'activation liée à la formation de l'imidate dans le méthanol est de 14,4 kcal.mol⁻¹ pour le 2,4,6-trichlorophénol et de 15,6 kcal.mol⁻¹ pour le pentafluorophénol. En comparaison, celle du *para*-nitrophénol est de 16,9 kcal.mol⁻¹. La seconde barrière est quant à elle suffisamment haute pour supposer que le réarrangement de Smiles soit difficile dans les conditions classiques.

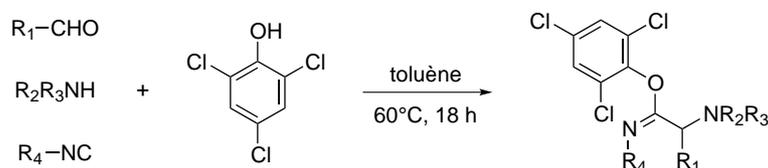
5.2.2 Résultats expérimentaux et discussion

Résultats expérimentaux

La mise en présence du 2-fluoro-phenol, 2-chlorophénol ou 2,4-dichlorophénol avec un aldéhyde, une amine et un isonitrile dans différentes conditions n'a pas conduit à la formation d'imidate. Seul le phénol de départ a été isolé.

Néanmoins, un mélange équimolaire d'isovaléraldéhyde, d'allylamine et de *para*-méthoxybenzylisonitrile en présence de 2,4,6-trichlorophénol en solution molaire dans le toluène à 60°C a conduit après 4 heures à l'obtention d'un produit unique. L'analyse par RMN du proton de ce produit montre que les quatre réactifs sont présents et la masse du produit est cohérente avec celle du produit de Ugi-Smiles attendu. Toutefois, le spectre du carbone ¹³C

ne présente pas de pic autour de 170 ppm caractéristique du carbone d'une liaison double carbone-oxygène de l'amide des produits de Ugi-Smiles. Deux pics, associés à des carbones quaternaires, sont observés à 161 et 155 ppm. Ces différentes observations semblent donc cohérentes avec l'obtention du premier aryl-imidate à partir de phénol avec un rendement de 85 %. Différents partenaires ont ainsi été testés. Les résultats sont regroupés dans le Tableau 5.2.



Entrée	1	2	3
Produit	 (5.3)	 (5.4)	 (5.5)
Rdt	85 %	42 %	51 %

Tableau 5.2 – Formation d'aryl-imidate à partir du 2,4,6-trichlorophénol.

L'obtention de l'aryl-imidate semble fortement dépendante des substrats utilisés. Le remplacement de l'allylamine par la benzylamine (entrées **1** et **2**) conduit bien à l'imidate mais avec un rendement plus modeste. Par ailleurs, si la cyclopentanone est employée alors aucun imidate n'est isolé.

L'emploi d'une amine secondaire comme partenaire de réaction peut conduire à la formation de l'imidate (entrée **3**). Toutefois, si la diallylamine est remplacée par la diisopropylamine, alors l'imidate n'est pas isolé.

Concernant le pentafluorophénol, la formation d'une nouvelle espèce a pu être détectée par CCM dans des conditions expérimentales similaires à celles présentées pour le 2,4,6-trichlorophénol. Toutefois, seul le pentafluorophénol a été isolé. L'analyse RMN du mélange réactionnel n'a pas permis de conclure quant à la formation éventuelle de l'intermédiaire imidate.

Discussion

Compte tenu des barrières énergétiques obtenues pour l'*ortho*-fluorophénol, l'*ortho*-chlorophénol et le 2,4-dichlorophénol, l'absence de réaction apparente des réactifs n'est pas surprenante.

Les expériences réalisées avec le 2,4,6-trichlorophénol et le pentafluorophénol sont encourageantes concernant le caractère prédictif des calculs théoriques qui prévoient la possibilité de former l'aryl-imidate. Il est toutefois difficile d'interpréter pourquoi il est

possible d'isoler l'imidate dans le cas du 2,4,6-trichlorophénol et pas avec le pentafluorophénol.

Afin de valoriser l'obtention de ces premiers aryl-imidates d'un point de vue synthétique, différentes expériences ont été réalisées à partir de ces derniers.

5.2.3 Valorisation des aryl-imidates de 2,4,6-trichlorophénols

Différentes conditions opératoires ont été testées afin de réaliser le réarrangement de Smiles de cet adduit. Le prolongement du temps de réaction ne conduit à aucun réarrangement de l'aryl-imidate. Ceci signifie donc que la réaction de Ugi-Smiles avec les trichlorophénols n'est pas sous contrôle thermodynamique.

Néanmoins, les travaux de Zuo ont montré la possibilité de réaliser le réarrangement de Smiles de chlorophénols sous irradiations micro-ondes (Figure 5.9).⁴

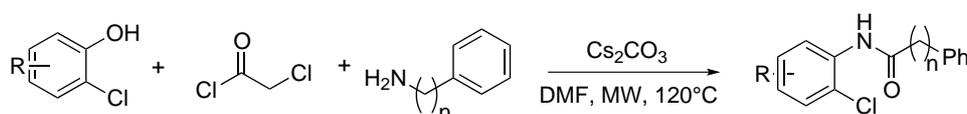


FIGURE 5.9 – Réarrangement de Smiles pour des chlorophénols.

Après différents essais de solvant et de température, un mélange complexe d'imidate et du produit Ugi-Smiles a été obtenu après trois heures d'irradiations micro-ondes 150°C. Le rendement de ce produit a été estimé par RMN à 18 % (Figure 5.10).

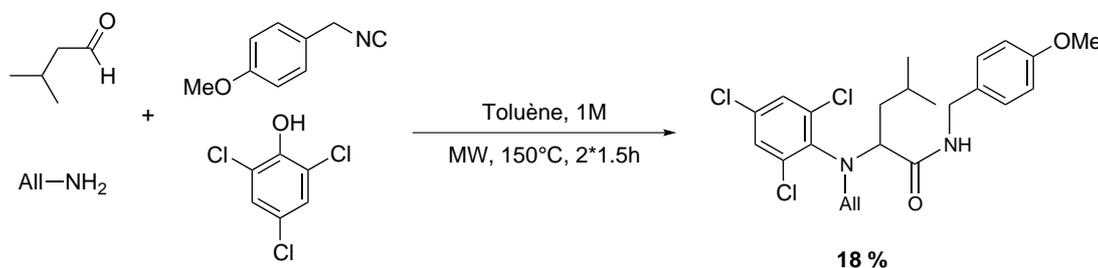


FIGURE 5.10 – Couplage de Ugi-Smiles avec le 2,4,6-trichlorophénol par irradiations aux micro-ondes.

L'ajout d'un nucléophile une fois cet intermédiaire obtenu permet de le considérer comme l'analogue d'un ion nitrilium. Ainsi l'ajout de dix équivalents de nucléophile oxygéné comme l'eau et l'acide acétique a été effectué. L'ajout d'eau a conduit à la formation d'un nouveau produit qui correspond à la substitution du groupe phénol par l'eau pour conduire à l'amide (**5.6**) avec un rendement de 40 %. L'acide acétique (ou d'acétate de sodium) n'a pas conduit à de nouveau produit après 48 heures de réaction (Figure 5.11) et seul l'imidate a pu être isolé.

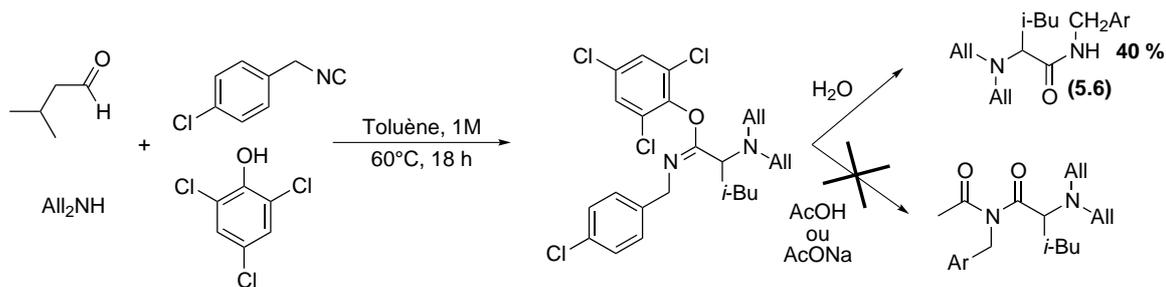


FIGURE 5.11 – Ajout d'un nucléophile oxygéné en présence d'un aryl-imidate.

Si une amine primaire est utilisée, comme l'allylamine pour obtenir l'aryl-imidate (**5.3**), aucune réaction n'est observée suite à l'ajout d'acide acétique ou d'acétate de sodium. D'autres nucléophiles comme le phényltétrazole et l'azoture de sodium ont été testés.

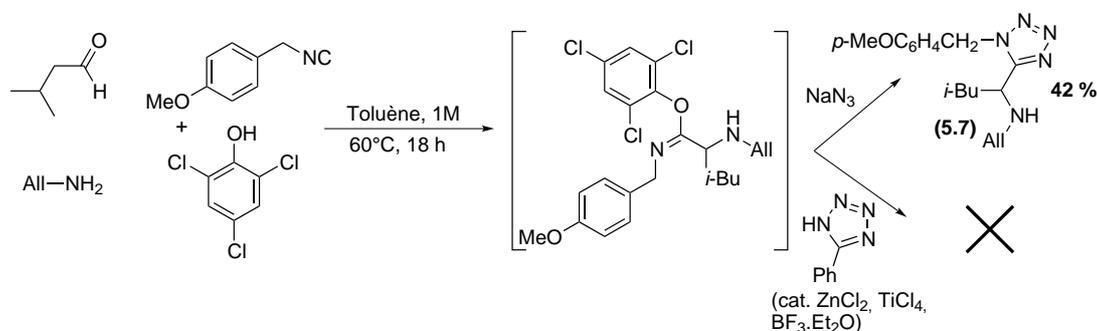


FIGURE 5.12 – Ajout d'un nucléophile azoté en présence d'un aryl-imidate.

Malgré l'absence de réactivité dans le cas du phényltétrazole, l'ajout d'azoture de sodium a été efficace pour obtenir un nouvel adduit.^{iv}

5.2.4 Conclusion

Malgré une mise en valeur synthétique réduite des aryl-imidates de trichlorophénols, ces résultats sont prometteurs. Analogues à un nitrilium, ils sont susceptibles de réagir avec des nucléophiles. Cela pourrait permettre d'envisager le développement de nouvelles stratégies de synthèse. Par ailleurs, l'obtention des premiers imidates dans une réaction de Ugi-Smiles à partir d'un phénol a été possible grâce à l'approche théorique de la réaction. Isoler l'aryl-imidate confirme rétrospectivement l'existence de cet intermédiaire de réaction.

Pouvoir isoler cet intermédiaire est un premier exemple illustrant le caractère prédictif du modèle mécanistique de la réaction de Ugi-Smiles. Le chapitre 2 consacré aux réactions multicomposants a montré l'intérêt de modifier les réactifs des adduits de type Ugi afin qu'ils puissent réagir une seconde fois lors d'une post-condensation pour conduire à

iv. L'intérêt de cette stratégie de synthèse de tétrazole est réduite car ce produit est déjà accessible en ajoutant TMSN₃ comme partenaire acide dans une réaction de Ugi (*cf.* 2.3.4).

de nouveaux produits toujours plus complexes. Dans cette optique, trouver un nouveau groupe électroattracteur qui permettrait le couplage de Ugi-Smiles tout en étant à l'origine d'une post-condensation serait particulièrement intéressant.

5.3 Les nitrosophénols comme partenaires acides du couplage de Ugi-Smiles

Parmi les groupes susceptibles d'activer la réaction de Ugi-Smiles et d'être à l'origine d'une post-condensation, le groupe nitroso a été envisagé. Ce groupe est connu pour son caractère électroattracteur et peut donc être considéré pour activer le phénol dans un couplage de Ugi-Smiles. Par ailleurs, il est susceptible de réagir *via* des additions nucléophiles ou des réactions de cyclo-addition qui permettraient d'envisager de nouvelles post-condensations des adduits de Ugi-Smiles résultants (Figure 5.13).

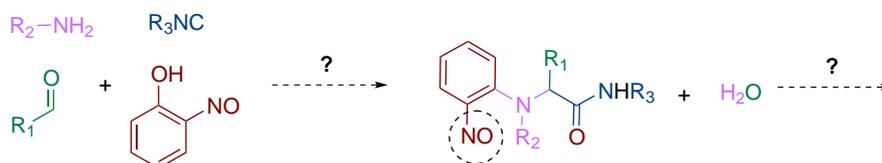


FIGURE 5.13 – Les nitrosophénols comme partenaires éventuels du couplage de Ugi-Smiles.

Avant d'envisager une approche expérimentale des nitrosophénols comme partenaires de la réaction de Ugi-Smiles, des calculs théoriques ont été menés afin d'établir la faisabilité de la réaction.

5.3.1 Les nitrosophénols comme réactifs dans le couplage de Ugi-Smiles : Approche théorique

Le mécanisme a été étudié en prenant l'*ortho*-nitrosophénol comme modèle pour la réaction. L'éthanal, la méthylamine ainsi que le méthylisonitrile ont été choisis comme partenaires de la réaction.^v

Formation de l'imidate

Comme les réactions de type Ugi sont connues pour pouvoir s'effectuer directement à partir d'une imine comme réactif,⁵⁻⁷ et que le mécanisme de la formation de cette dernière est connu,⁸ cette étape du mécanisme n'a pas été étudiée. De plus, le but est d'étudier les étapes cinétiquement déterminantes que sont, par analogie avec l'*ortho*-nitrophenol, la formation de la paire d'ion iminium/phénolate et le réarrangement de Smiles.

Les énergies électroniques des intermédiaires réactionnels et des états de transitions sont données Figure 5.14 pour la formation de l'imidate.

v. L'étude a été menée en collaboration avec Nicolas Chéron.

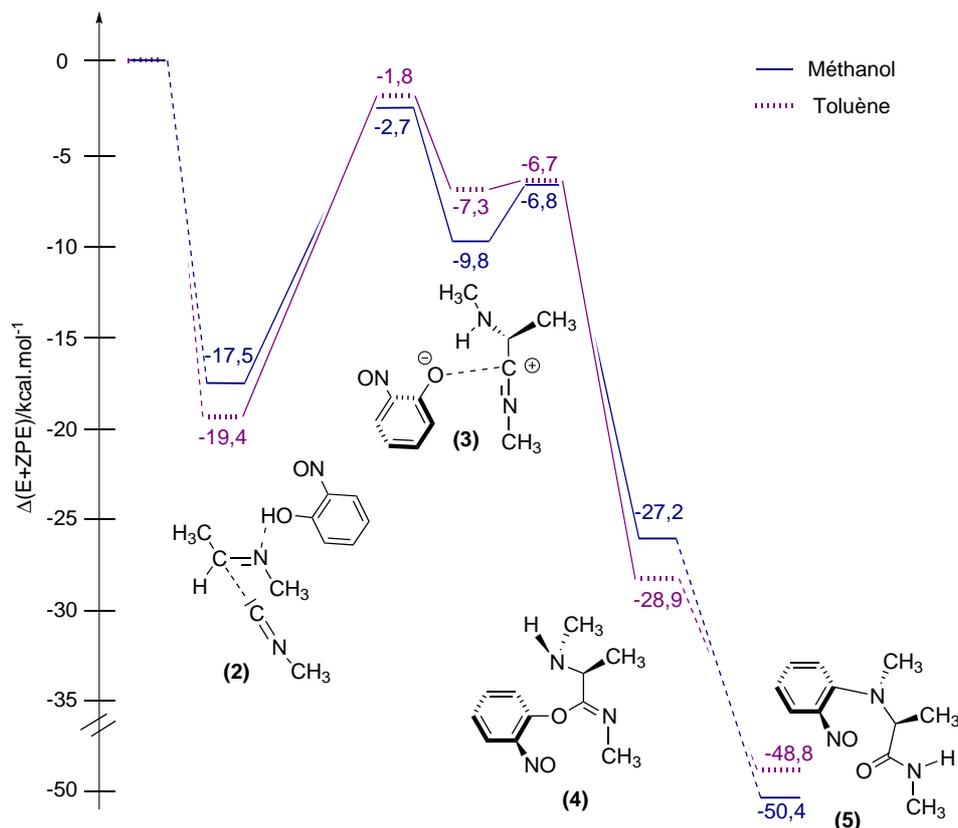


FIGURE 5.14 – Profil énergétique (E + ZPE) de la réaction de Ugi-Smiles avec l'*ortho*-nitrosophénol. L'origine énergétique est prise pour les réactifs séparés à l'infini. Par soucis de clarté, l'eau n'est pas représentée sur le schéma.

La formation du nitrilium **(3)** a une barrière d'activation du même ordre de grandeur que celle obtenue avec l'*ortho*-nitrophénol. Dans le méthanol (respectivement dans le toluène), une barrière de 14,8 kcal.mol⁻¹ (17,6 kcal.mol⁻¹) est obtenue pour le 2-nitrosophénol contre 15,4 kcal.mol⁻¹ (18,4 kcal.mol⁻¹) pour un 2-nitrophénol. Quel que soit le solvant considéré (méthanol ou toluène), et contrairement au cas de l'*ortho*-nitrophénol, la paire d'ion nitrilium/phénolate est stable. La formation de l'imidate **(4)** est alors associée à une barrière faible de 3 kcal.mol⁻¹ dans le méthanol (1,4 kcal.mol⁻¹ dans le toluène).⁹

Réarrangement de Smiles

Dans le cas du réarrangement de Smiles, différentes voies sont envisageables.

Comme avec les 2-nitrophénols, la formation d'une liaison hydrogène entre le groupe nitroso et l'amine est possible.¹⁰ L'interaction entre le groupe nitroso et le proton de l'amine est alors telle qu'un transfert de proton a lieu. On remarque alors que le profil du réarrangement de Smiles diffère significativement de celui obtenu pour l'*ortho*-nitrophénol et ne permet pas une comparaison aisée des barrières d'activation (Figure 5.15).

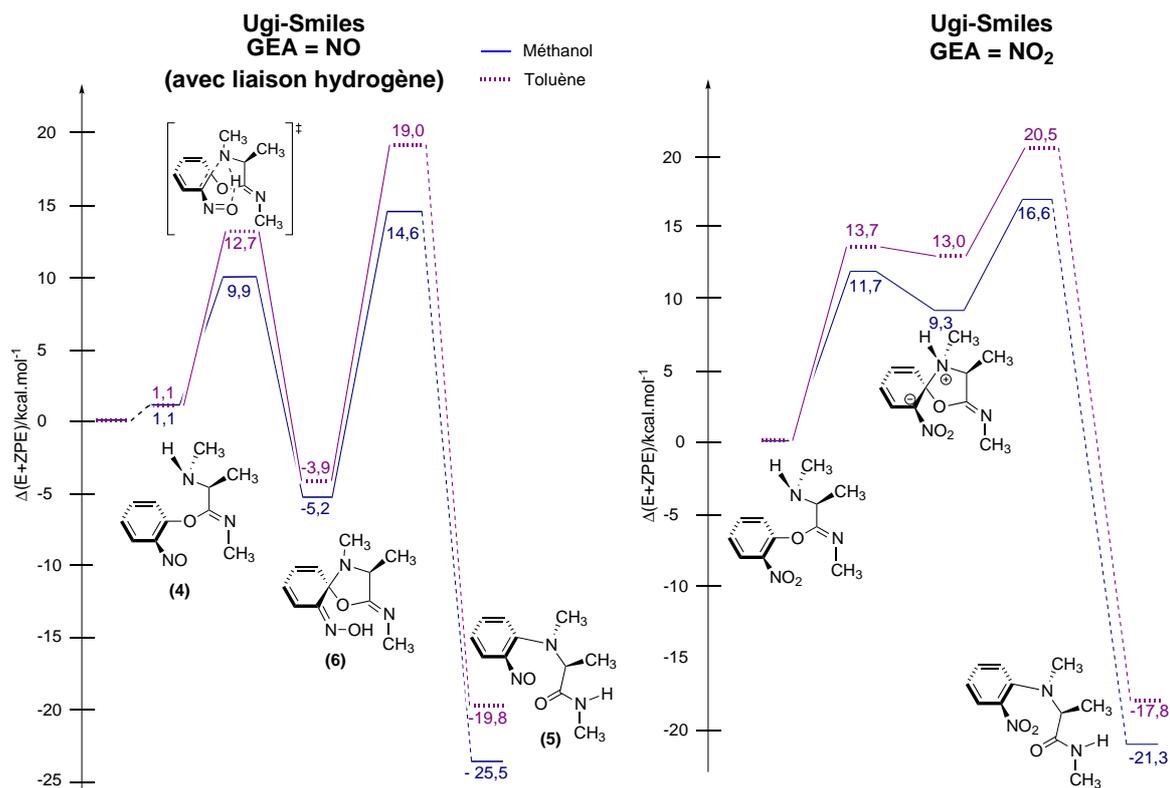


FIGURE 5.15 – Profil énergétique (E + ZPE) pour le réarrangement de Smiles dans les couplages de Ugi-Smiles avec le 2-nitrosophénol et le 2-nitrophénol. Le zéro énergétique est pris pour la conformation de l'imidate la plus stable.

Les barrières associées au réarrangement de Smiles dans le méthanol (toluène) sont de 8,8 kcal.mol⁻¹ (12,1 kcal.mol⁻¹) pour la fermeture et de 19,8 kcal.mol⁻¹ (22,9 kcal.mol⁻¹) pour l'ouverture. La prototropie finale n'est pas étudiée ici.

L'intermédiaire spiro (**6**) ainsi obtenu est particulièrement stabilisé, puisque son énergie est *plus basse* que celle de l'imidate contrairement au cas de l'*ortho*-nitrophénol.

L'ouverture du spiro est également une étape cinétiquement déterminante. Lors de cette étape, le transfert inverse du proton du groupe nitroso vers l'azote de l'amine a toujours lieu. Aucun autre transfert du proton n'a pu être modélisé. Dans ce cas, le réarrangement de Smiles ne peut donc être traité comme une réaction pseudo-concertée de l'imidate vers le produit comme pour le 2-nitrophénol.

Les cas de fermetures où la liaison hydrogène n'existe pas ont également été étudiés. Les différents composés spiro sont regroupés dans le Tableau 5.3.

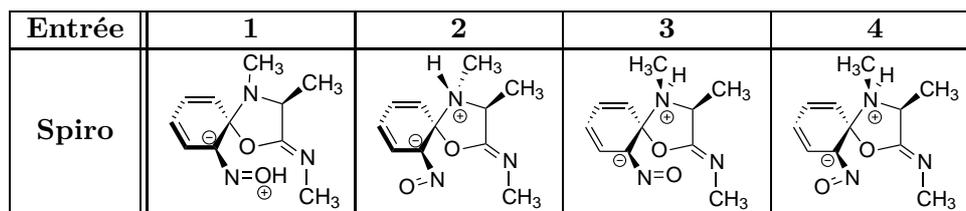


Tableau 5.3 – Différents complexes de Meisenheimer envisagés pour les nitrosophénols.

L'entrée **1** qui correspond au cas d'une liaison hydrogène avec transfert de proton a été vu précédemment. L'entrée **2** correspond à la même approche de l'amine que précédemment pour laquelle le groupe nitroso a subi une rotation de 180°. Les entrées **3** et **4** correspondent aux deux cas précédents pour lesquels l'hydrogène de l'amine n'est pas dans le même plan que le groupe nitroso. Les profils des quatre réarrangements dans le méthanol et le toluène sont donnés Figure 5.16.

L'absence de liaison hydrogène modifie le profil énergétique avec un intermédiaire spiro moins stabilisé. Les trois cas qui correspondent à l'absence de liaison hydrogène ont des profils proches de ceux obtenus pour le groupe nitro. Le réarrangement de Smiles peut être considéré comme une étape pseudo-concertée. Les barrières énergétiques dans le méthanol sont résumées dans le Tableau 5.4.

Entrée	1	2	3	4
E_a (Fermeture)	9,9	11,7	9,9	10,2
$\Delta E_{spiro/imidate}$	-5,2	8,4	8	9,6
E_a (Ouverture)	19,8	7,0	12,2	8,7
E_a (Smiles)	19,8	15,4	20,2	18,3

Tableau 5.4 – Barrières énergétiques (ΔE_{+ZPE}) pour le réarrangement de Smiles dans le cas du 2-nitrosophénol dans le méthanol. Le zéro énergétique est pris par rapport à la conformation la plus stable de l'imidate. Les énergies sont données en kcal.mol⁻¹. $\Delta E_{spiro/imidate} = E_{spiro} - E_{imidate}$.

On remarque que la fermeture avec liaison hydrogène n'est pas l'unique voie envisageable. En effet, l'énergie d'activation de l'entrée **3** pour la fermeture est identique. Par ailleurs pour les cas **2**, **3**, **4**, le réarrangement de Smiles peut être considéré comme une étape pseudo-concertée. Il est donc nécessaire de considérer la barrière globale du réarrangement, notée E_a (Smiles) dans le tableau, pour la comparer à l'étape cinétiquement déterminante d'ouverture du cas **1**. Cette discussion est également transposable au toluène.

Il apparait donc que le réarrangement le plus favorable correspond au cas de l'entrée **2** avec une barrière globale pour le réarrangement de Smiles de 15,4 kcal.mol⁻¹ dans le méthanol et de 20,0 kcal.mol⁻¹ dans le toluène.

Toutefois, la probabilité de former le spiro ayant subi un transfert d'hydrogène n'est pas négligeable. D'une part, la formation de cet intermédiaire a une énergie d'activation plus faible que dans la voie **2**. D'autre part, l'approche statique de la réaction ne tient pas compte des éventuels transferts de protons qui peuvent avoir lieu une fois le composé spiro

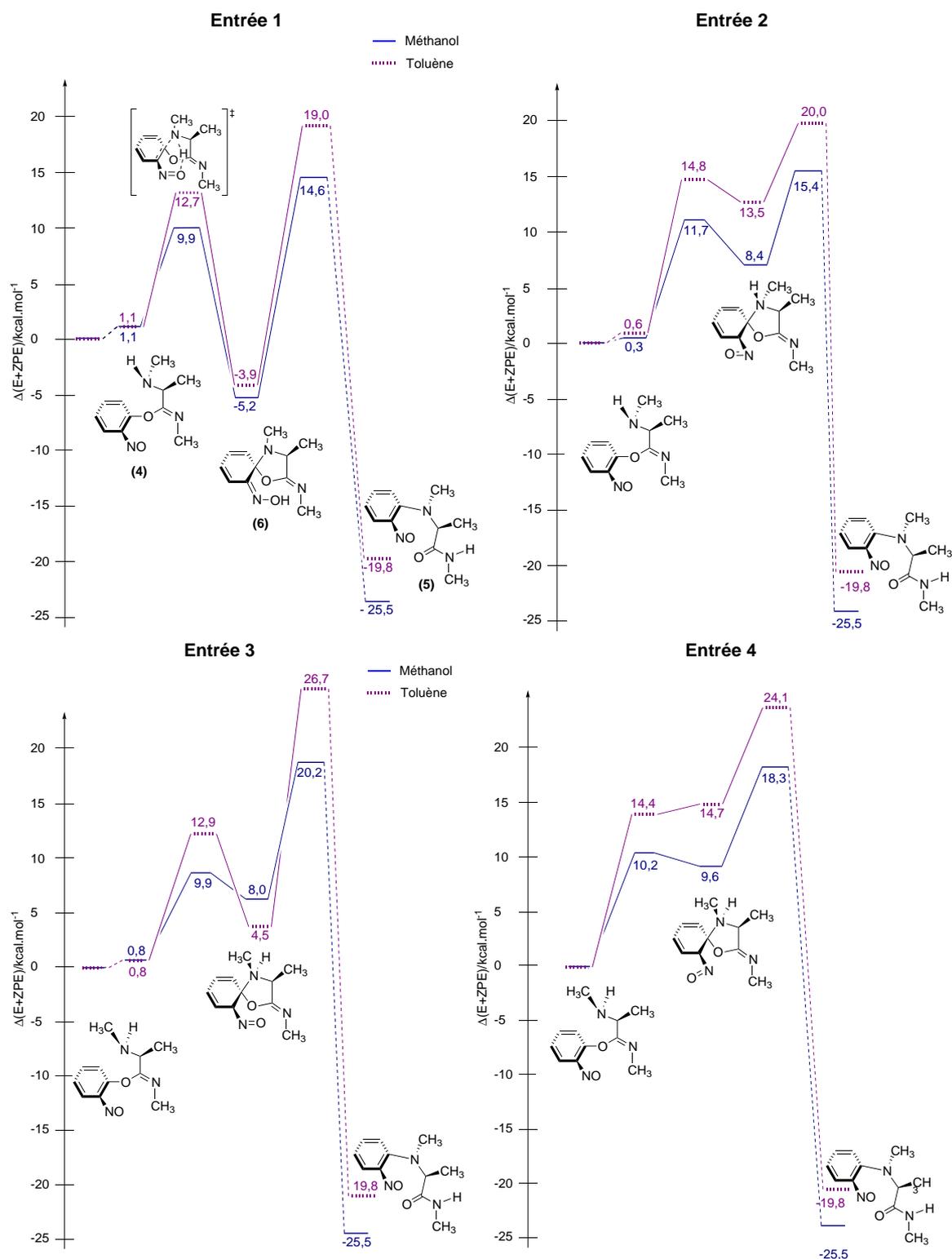


FIGURE 5.16 – Profil énergétique (E + ZPE) des différents réarrangements de Smiles dans le couplage de Ugi-Smiles pour le 2-nitrosophénol. Le zéro énergétique est pris la conformation de l'imidate le plus stable.

formé. On peut envisager qu'un transfert du proton vers le groupe nitroso se fasse dans des solvants protiques tels que le méthanol ou bien avec la participation d'une seconde molécule de phénol. Cependant, la forte énergie nécessaire pour l'ouverture de cet intermédiaire pour conduire au produit laisse supposer que cette voie n'est pas privilégiée. Ainsi même si cet intermédiaire est formé, de part le caractère renversable de la réaction, le réarrangement complet s'effectuera selon la voie **2**.

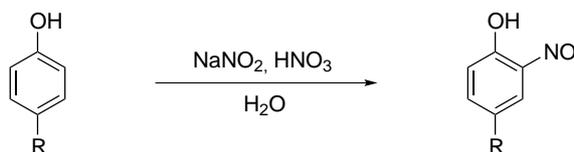
Conclusion

Les barrières énergétiques des étapes cinétiquement limitantes obtenues par modélisation semblent accessibles expérimentalement en se basant sur celles obtenues pour l'*ortho*-nitrophénol par exemple. Il est donc possible d'envisager une réaction de Ugi-Smiles à partir d'un *ortho*-nitrosophénol. De manière surprenante, le réarrangement de Smiles est globalement facilité en l'absence de liaison hydrogène contrairement à ce qui avait été observé pour le 2-nitrophénol.

5.3.2 Les nitrosophénols comme réactifs dans le couplage de Ugi-Smiles : Approche expérimentale

Synthèse de nitrosophénols

Les nitrosophénols ont été obtenus par nitrososation des phénols correspondants. Partant du nitrite de sodium en milieu aqueux acide, l'intermédiaire nitronium est formé de manière stoechiométrique. Le phénol réagit alors selon une substitution électrophile aromatique. Les rendements des différents phénols sont donnés au Tableau 5.7.



Entrée	R	Rendements
1	Me	86 %
2	OMe	quantitatif
3	F	65 %
4	Cl	79 %
5	CN	0 %

Tableau 5.5 – Synthèse d'*ortho*-nitrosophénol.

Seuls des phénols *para* substitués ont été considérés pour obtenir les *ortho*-nitrosophénols correspondants. La synthèse de *para*-nitrosophénol à partir d'un phénol disubstitué en positions *ortho* (2,6-dichlorophénol) n'a pas été possible.

Optimisation des conditions expérimentales

Un premier essai a été effectué à partir du 4-méthyl-2-nitrosophénol en présence d'isovaléraldéhyde, d'allylamine et de *p*-chlorobenzylisonitrile. Les différents essais sont résumés à la Figure 5.17.

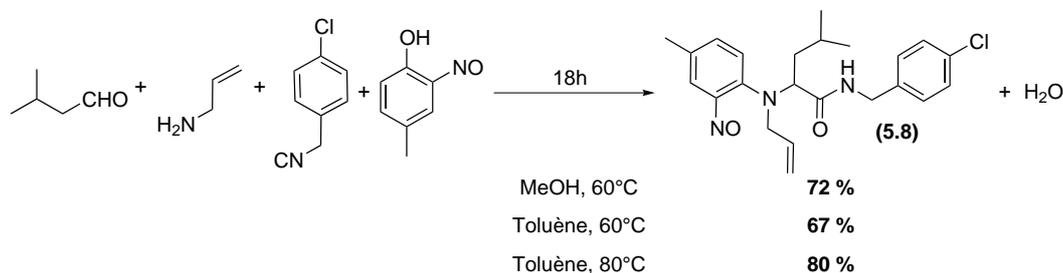
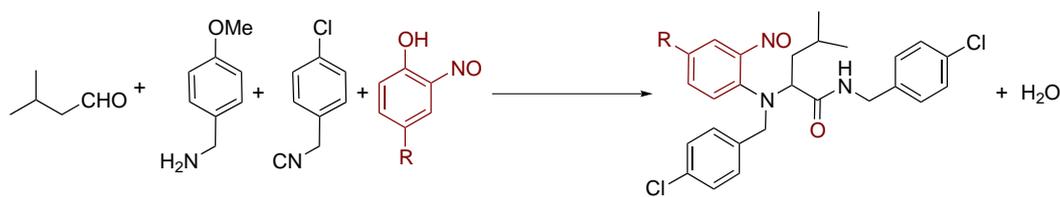


FIGURE 5.17 – Optimisation des conditions expérimentales pour la réaction de Ugi-Smiles en présence d'un nitrosophénol.

Le rendement de réaction est peu affecté par la nature du solvant. Que ce soit dans le toluène ou le méthanol à 60°C, le rendement est proche de 70 %. Ce dernier est légèrement amélioré lorsque la réaction est réalisée dans le toluène à 80°C puisqu'il atteint 80 %. Ces conditions seront donc retenues pour les expériences suivantes.

Variations autour du phénol

Différents nitrosophénols ont été testés en présence d'isovaléraldéhyde, de *para*-méthoxybenzylamine et de *para*-chlorobenzylisonitrile. Le Tableau 5.6 regroupe ces variations.



Entrée	Phénol	Produit	Rdt
1		(5.9)	80 %
2		(5.10)	72 %
3		(5.11)	65 %

Tableau 5.6 – Variation autour du phénol.

Aucune tendance ne se dégage de ces expériences. La substitution du nitrosophénol par un groupement plus électrodonneur que le méthyle en position *para* (entrée **1**) comme un méthoxy (entrée **2**) diminue le rendement de réaction. Il en va de même avec un groupe électroattracteur (entrée **3**).

Les résultats de la modélisation des barrières énergétiques pour la première étape cinétiquement déterminante pour ces différents phénols sont donnés au Tableau 5.7. Les autres partenaires ont été modélisés par l'éthanal, la méthylamine et le méthylisonitrile.

R	Formation du nitrilium	Réarrangement de Smiles	Rdt
Me	18,1	20,1	80 %
OMe	17,3	20,6	72 %
F	17,0	20,5	65 %

Tableau 5.7 – Énergie d'activation ($E + ZPE$) pour les étapes cinétiquement déterminantes du couplage de Ugi-Smiles pour différents 2-nitrosophénols. Les énergies sont données en kcal.mol^{-1} .

Plus le groupe est électrodonneur et plus la barrière du réarrangement est haute. Mais aucune corrélation entre cette barrière énergétique et le rendement n'existe. Toutefois, on remarque que plus l'étape de formation du nitrilium est aisée, meilleur est le rendement. Il convient toutefois de rester prudent sur cette première analyse dans la mesure où la différence de barrière énergétique est faible (de l'ordre de 1 kcal.mol^{-1}) et les rendements relativement proches.^{vi}

Afin d'étudier le potentiel de ces nitrophenols dans le couplage de Ugi, différentes variations ont été testées.

Variations des différents partenaires

Le Tableau 5.8 regroupe les résultats pour les variations de différents partenaires d'une réaction de Ugi-Smiles en présence d'un 2-nitrosophénol (Figure 5.18).

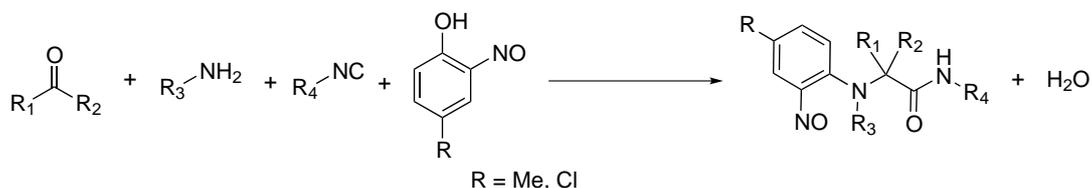


FIGURE 5.18 – Variations des substituants pour le couplage de Ugi-Smiles à partir de nitrosophénols.

vi. Le calcul des barrières énergétiques pour le réarrangement en considérant la voie 1 (avec liaison hydrogène et transfert de proton) donne des barrières entre $25\text{-}28 \text{ kcal.mol}^{-1}$ pour l'ouverture du spiro. Ces valeurs de barrières sont trop hautes pour considérer ce chemin comme probable. En effet, dans le cas des trichlorophénols une barrière de 26 kcal.mol^{-1} avait été obtenue. Or, dans des conditions expérimentales similaires, aucun réarrangement n'avait lieu.

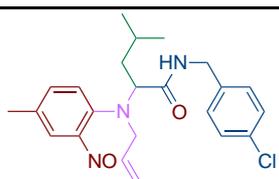
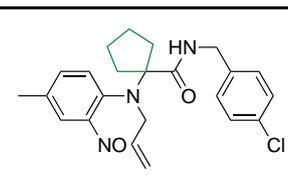
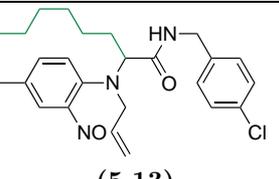
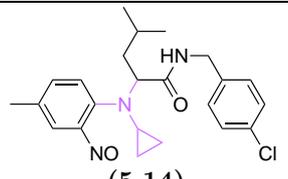
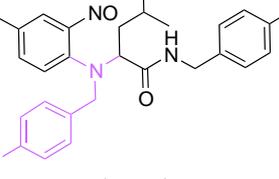
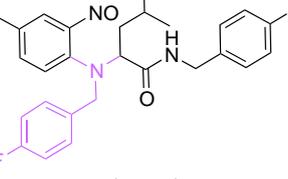
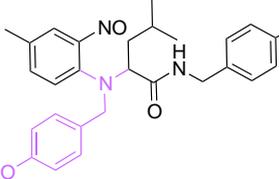
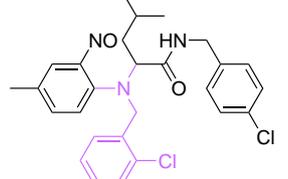
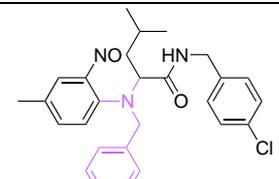
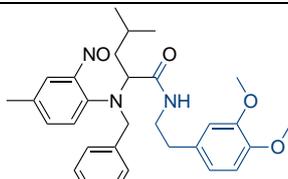
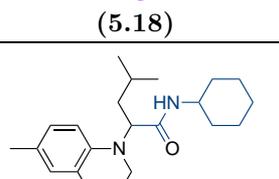
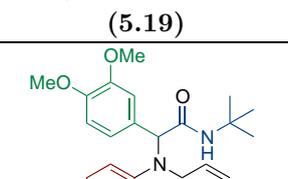
Produit	Rdt	Produit	Rdt
 (5.8)	80 %	 (5.12)	58 %
 (5.13)	56 %	 (5.14)	58 %
 (5.15)	79 %	 (5.16)	88 %
 (5.9)	80 %	 (5.17)	62 %
 (5.18)	88 %	 (5.19)	90 %
 (5.20)	90 %	 (5.21)	74 %*

Tableau 5.8 – Variations pour le 4-méthyl-2-nitrosophénol. L'ensemble des réactions ont été effectuées dans le toluène, à l'exception de la réaction associée à (5.21) qui a été réalisée dans le méthanol.

Ces résultats montrent que de nombreux partenaires différents peuvent être employés pour ce couplage avec des rendements allant de 58 % à 90 %. Des aldéhydes aliphatiques ou aromatiques comme des cétones peuvent être utilisés. Dans le cas du 3,4-

diméthoxybenzaldéhyde, la réaction a exceptionnellement été effectuée dans le méthanol dégazé afin d'améliorer le rendement.^{vii} Les différentes amines aliphatiques et aromatiques donnent des rendements très satisfaisants. Seules la cyclopropylamine et l'*ortho*-chlorobenzylamine donnent des rendements moyens de l'ordre de 60 %. Les autres amines ont des rendement compris entre 79 et 88 %. Enfin, les différents isonitriles testés (aliphatiques et benzyliques) donnent des rendements comparables entre eux (toutes choses étant égales par ailleurs).

5.3.3 Post-condensations d'adduits de Ugi-Smiles à partir de nitrosophénols

Cas d'une substitution électrophile aromatique intramoléculaire

Le groupe nitroso est un centre électrophile. On peut ainsi envisager le 3,4-diméthoxybenzaldéhyde comme partenaire de la réaction de Ugi-Smiles afin de réaliser une substitution électrophile aromatique sur le groupe nitroso à partir d'un adduit de Ugi-Smiles (Figure 5.19). Suite à une solubilité faible des réactifs dans le toluène, le méthanol a été utilisé comme solvant de la réaction. De plus, l'absence de reproductibilité et les mauvais rendements obtenus lors des premiers tests ont conduit à utiliser le solvant dégazé afin de palier ces problèmes.

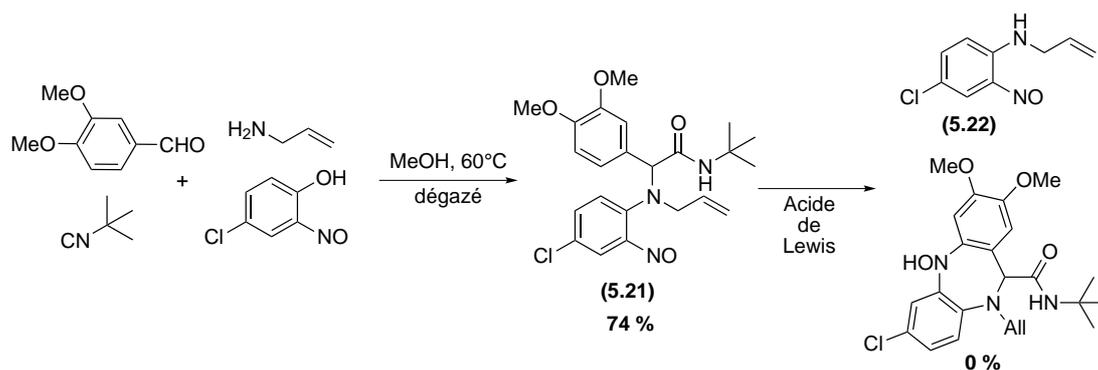


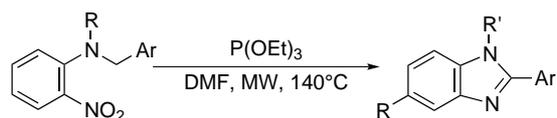
FIGURE 5.19 – Essais d'une S_EAr intramoléculaire sur un adduit de Ugi-Smiles.

Le chauffage prolongé de l'adduit de Ugi (**5.21**) au reflux dans le toluène ou bien dans le DMF n'a pas conduit à la formation de nouveaux produits. En revanche, l'ajout d'acides de Lewis ($BF_3 \cdot Et_2O$, $Y(OTf)_3$, $Yb(OTf)_3$, $In(OTf)_3$, $AgOAc$, $AgBF_4$) à 10 % dans le toluène afin d'activer l'électrophilie du groupe nitroso a conduit systématiquement à la dégradation du réactif pour conduire à l'amine secondaire (**5.22**).

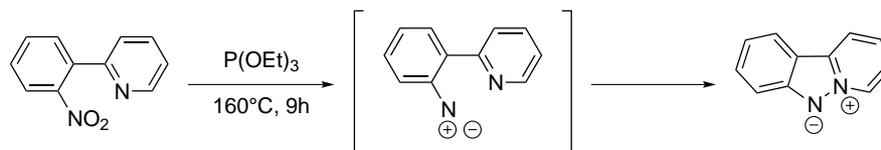
Synthèse de benzimidazoles

Lors de précédents travaux effectués à l'ENSTA sur l'*ortho*-nitrophénol, la synthèse de benzimidazoles a été réalisée avec succès. Pour cela, des adduits de Ugi-Smiles obtenus à partir d'*ortho*-nitrophénol, on été mis en présence de triéthylphosphite sous irradiations microondes à 140°C (Figure 5.20).¹¹ La synthèse de ces hétérocycles est importante puisqu'ils sont connus pour leurs applications en chimie médicinale.¹²

vii. L'oxydation de ce type d'aldéhyde est parfois observée.

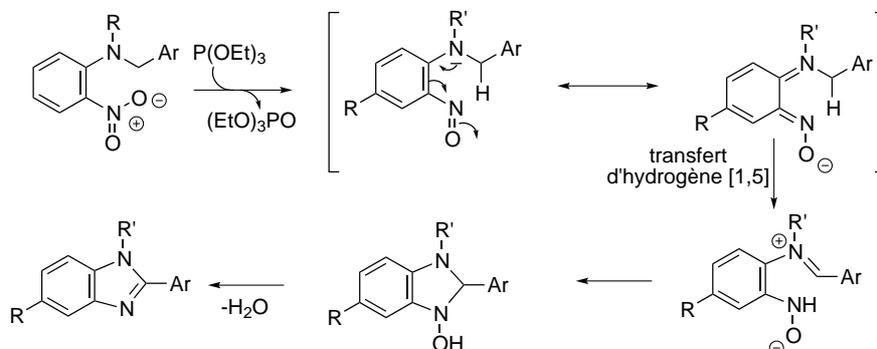
FIGURE 5.20 – Synthèse de benzimidazoles à partir d'*ortho*-nitrophénol.

D'un point de vue mécanistique, cette réaction repose sur une réaction de type Cadogan^{13,14}. La réaction de Cadogan initialement proposé en 1962 partait du 2-nitrophénylpyridine dans le triéthylphosphite au reflux pour conduire pyrido[1,2,*b*]indazole (Figure 5.21).

FIGURE 5.21 – Synthèse de pyrido[1,2,*b*]indazole par Cadogan.

Dans cette réaction, le phosphite joue le rôle de réducteur du groupe nitro pour conduire au nitrène *via* l'intermédiaire nitroso. Le nitrène ainsi formé cyclise pour donner quantitativement le produit souhaité.

La synthèse de benzimidazoles à partir des adduits de Ugi-Smiles avec un groupe nitro repose sur la réduction de ce groupe en groupe nitroso. Avant toute réduction du nitroso en nitrène, un transfert d'hydrogène [1,5] a alors lieu. Le mécanisme proposé est rapporté Figure 5.22.

FIGURE 5.22 – Mécanisme pour la synthèse de benzimidazoles à partir d'*ortho*-nitrophénol.

La synthèse d'adduits de Ugi-Smiles à partir de nitroso-phénol fait donc de ces adduits de bons candidats pour la synthèse de benzimidazoles. D'après le mécanisme proposé précédemment, l'utilisation de phosphite ne semble pas nécessaire et des conditions plus douces semblent donc envisageables. Le chauffage d'un adduit de Ugi-Smiles au reflux du DMF conduit à une conversion incomplète après 18 heures de réaction. Le prolongement du chauffage a mené à une dégradation du milieu réactionnel et n'a pas permis d'obtenir un rendement supérieur à 58 % en utilisant l'adduit (**5.15**). L'augmentation de la température de réaction (170°C sous irradiations micro-ondes) a conduit également à une dégradation du milieu réactionnel sans conduire à la formation du produit souhaité. Afin de faciliter la

réaction de Cadogan et de diminuer la température de réaction, l'ajout de divers acides de Lewis (FeCl_3 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, AlCl_3 , $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, $\text{Y}(\text{OTf})_3$) a de nouveau été testé. Néanmoins, ces derniers ont conduit systématiquement à la dégradation du réactif sans conduire au benzimidazole souhaité. Finalement, seul l'ajout d'un excès de triéthylphosphite a permis d'obtenir de meilleurs rendements dans le DMF à 140°C (Figure 5.23).

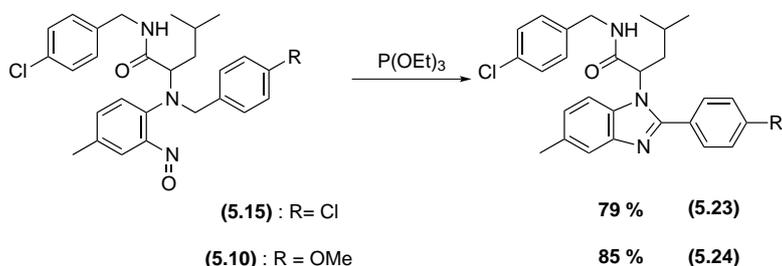


FIGURE 5.23 – Synthèse de benzimidazoles à partir d'*ortho*-nitrosophénols.

Si la formation de benzimidazoles est envisageable sans triéthylphosphite, la réaction est favorisée en présence de ce dernier. On peut ainsi proposer que ce dernier facilite le transfert d'hydrogène [1,5]. Par ailleurs, le phosphite peut rendre plus aisée l'étape d'élimination finale comme l'ont déjà suggérés Beifuss et son équipe dans de précédents travaux.¹⁵ Le remplacement du phosphite par une amine tertiaire, telle que le DABCO, amine susceptible de réagir comme le triéthylphosphite sur le groupe nitroso, n'a pas amélioré le rendement de réaction.

5.3.4 Conclusion

L'approche théorique du mécanisme de la réaction de Ugi-Smiles nous a permis d'envisager de nouveaux adduits avec les nitrosophénols. Ces derniers ont ainsi pu être mis en valeur d'un point de vue synthétique grâce à une post-condensation sur le groupe nitroso pour conduire à la formation de benzimidazole.

D'autres post-condensations sont envisageables à partir de ces dérivés. Ainsi, Nicholas et son équipe ont montré la possibilité de synthèse de dérivés indoliques à partir de nitrosoarènes et de dérivés acétyléniques (Figure 5.24).^{16,17} Cette approche pourrait donc être envisagée pour les adduits de Ugi-Smiles présentés dans ce chapitre.

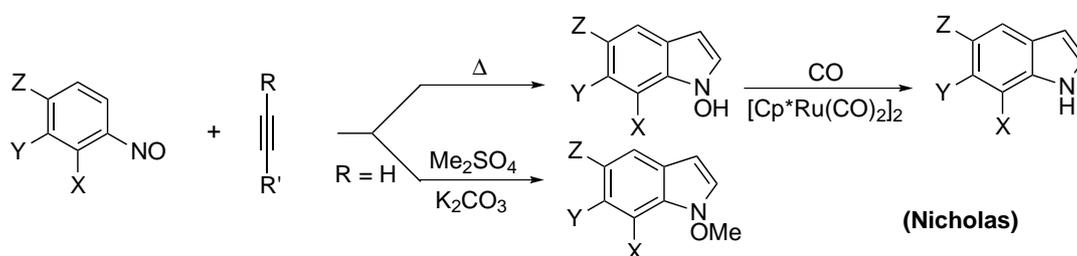


FIGURE 5.24 – Synthèse d'indole à partir de dérivés de nitrosoarènes.

5.4 Conclusion

La modélisation moléculaire est un outil de choix pour la compréhension des mécanismes. L'étude du réarrangement de Mumm a montré que cette étape non renversible n'est pas cinétiquement déterminante pour le processus global. Par ailleurs, l'importance du milieu sur ce dernier a pu être démontré par la microsolvatation. Dans le cas de la réaction de Ugi-Smiles, les calculs théoriques ont permis de prédire de nouveaux partenaires acides. Les aryl-imidates de trichlorophénols ont ainsi été isolés pour la première fois et l'emploi des nitrosophénols comme partenaires dans la réaction de Ugi-Smiles a ouvert une nouvelle voie de synthèse de benzimidazoles.

Bibliographie

- [1] Brauch, S. ; Gabriela, L. ; Westermann, B. *Chem. Comm.* **2010**, *46*, 3387–3389.
- [2] Maeda, S. ; Komagawa, S. ; Uchiyama, M. ; Morokuma, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 644–649.
- [3] Chéron, N. ; Ramozzi, R. ; El Kaïm, L. ; Grimaud, L. ; Fleurat-Lessard, P. *soumis*.
- [4] Zuo, H. *Synlett* **2010**, *2*, 483–487.
- [5] Nutt, R. F. ; Joullie, A. M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5852–5853.
- [6] Banfi, L. ; Basso, A. ; Guanti, G. ; Merlo, S. ; Repetto, C. ; Riva, R. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1114–1124.
- [7] El Kaïm, L. ; Grimaud, L. ; Oble, J. ; Wagschal, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1741–1743.
- [8] Evans, G. J. S. ; White, K. ; Platts, J. A. ; Tomkinson, N. C. O. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2616–2627.
- [9] Chéron, N. ; Ramozzi, R. ; El Kaïm, L. ; Grimaud, L. ; Fleurat-Lessard, P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1361–1366.
- [10] Chéron, N. ; El Kaïm, L. ; Grimaud, L. ; Fleurat-Lessard, P. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14929–14934.
- [11] El Kaïm, L. ; ; Grimaud, L. ; Purumandla, S. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6177–6180.
- [12] Blettner, C. G. ; König, W. A. ; Rühler, G. ; Stenzel, W. ; Schotten, T. *Synlett* **1997**, 307–310.
- [13] Cadogan, J. I. G. *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 303–310.
- [14] Söderberg, B. C. G. *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 727–764.
- [15] Merisor, E. ; Conrad, J. ; Klaiber, I. ; Mika, S. ; Beifuss, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3353–3355.
- [16] Penoni, A. ; Palmisano, G. ; Brogini, G. ; Kadowaki, A. ; Nicholas, K. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 823–825.
- [17] Penoni, A. ; Volkmann, A. ; Nicholas, K. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 699–701.

Chapitre 6

Ouverture d'aminocyclopropanes

Les adduits de type Ugi se sont révélés de bons candidats pour réaliser des post-condensations de réactions connues pour obtenir des structures originales et complexes. Récemment, le laboratoire de l'ENSTA a proposé d'utiliser ces adduits comme outil pour le développement de nouvelles réactions comme l'ouverture pallado-catalysée de furane (Figure 6.1).¹

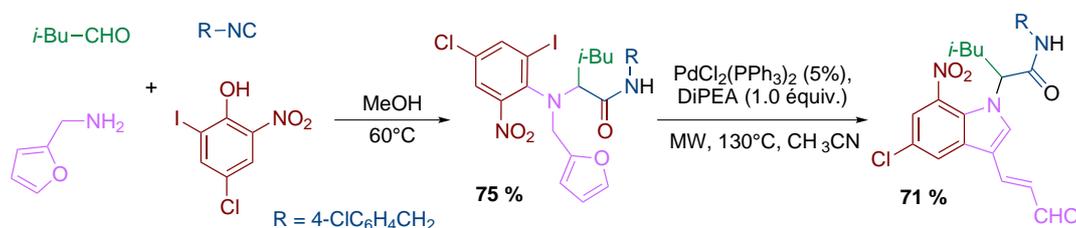


FIGURE 6.1 – Ouverture de furane catalysée au palladium.

Partant de ces travaux, l'équipe de l'ENSTA s'est ainsi interrogée sur la possibilité de catalyser d'autres ouvertures de cycles à l'aide de palladium. Les aminocyclopropanes ont ainsi été considérés pour le potentiel d'ouverture que représente ce motif. Tout comme dans le cas de l'ouverture des furanes, les adduits de type Ugi sont également de bons candidats pour synthétiser rapidement des adduits susceptibles de réaliser ce type d'ouverture. Pour cela, la cyclopropylamine peut être prise comme partenaire de la réaction (Figure 6.2).ⁱ

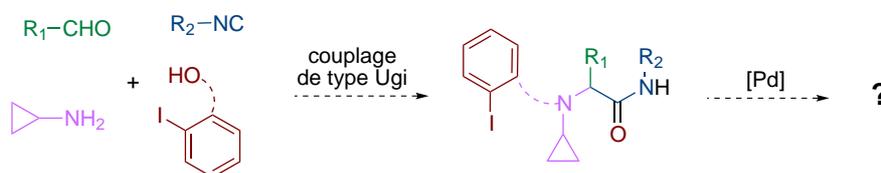


FIGURE 6.2 – Ouverture pallado-catalysée d'aminocyclopropane.

i. Cette étude a été réalisée en collaboration avec Aurélie Dos Santos et avec l'aide de Céline Peireira.

6.1 État de l'art

6.1.1 Aptitude des cyclopropanes à s'ouvrir

Les cyclopropanes ont une réactivité unique en chimie organique. En effet, les liaisons simples carbone-carbone d'alcanes sont relativement inertes habituellement. Toutefois, celles du cyclopropane le sont beaucoup moins. Plusieurs raisons peuvent être avancées, mais la tension de cycle en est la cause principale. Cette dernière s'explique par une forte contrainte au niveau de l'angle C-C-C qui est de 60° contre $109,5^\circ$ pour un carbone à géométrie tétraédrique classique. Le lien entre l'angle du cycle et la tension de cycle a ainsi été mise en évidence par RMN.²

La mesure exacte de cette tension de cycle est néanmoins impossible car on ne peut pas calculer l'énergie d'un cyclopropane hypothétiquement linéaire pour la comparer à celle du cyclopropane. Expérimentalement, cette tension est estimée grâce aux enthalpies de combustion.ⁱⁱ L'enthalpie de combustion du cyclopropane est de $501 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Cette énergie doit être comparée à celle de la chaîne linéaire (Figure 6.3).

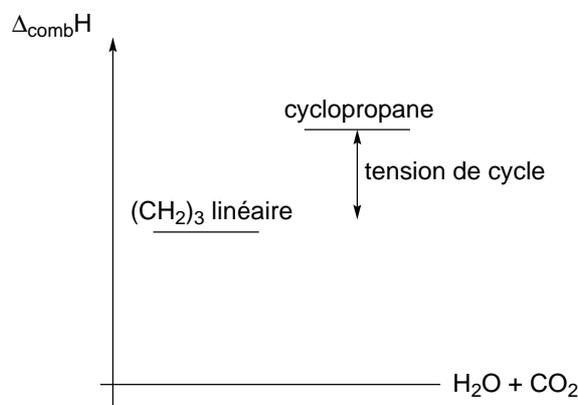


FIGURE 6.3 – Utilisation des enthalpies de combustion pour la détermination de la tension de cycle.

Pour cela, le calcul des enthalpies de combustion des alcanes linéaires montre que l'ajout d'un groupe CH_2 en passant d'un alcane linéaire $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ à celui de rang supérieur $n + 1$ augmente en moyenne de $158 \text{ kcal.mol}^{-1}$ pour $n = \{0, 10\}$. En supposant qu'il n'y a pas de tension de cycle pour les alcanes linéaires, l'enthalpie hypothétique du cyclopropane linéaire est estimée à $474 \text{ kcal.mol}^{-1}$. On déduit donc une tension de cycle de l'ordre de 27 kcal.mol^{-1} pour le cyclopropane. En comparaison, celle du cyclopentane serait de l'ordre de 7 kcal.mol^{-1} par cette méthode, ce qui montre la tension de cycle existant au sein du cyclopropane. On mesure ainsi tout le potentiel énergétique qui réside dans l'ouverture du cyclopropane.³

L'étude orbitale du cyclopropane révèle également la particularité des liaisons carbone-carbone de ce cycle. Habituellement, les hybrides autour de carbones tétraédriques sont de type sp^3 . Dans le cas du cyclopropane, les orbitales pointant vers l'intérieur du cycle pour former les liaisons carbone-carbone ont un caractère p marqué avec des orbitales de

ii. De manière similaire, il est possible d'utiliser les réactions d'atomisation.

type sp^5 . Ce caractère p marqué permet de réduire la tension de cycle due à l'angle de 60° . Ces orbitales sp^5 ne pointent toutefois pas directement dans la direction des atomes de carbone mais vers l'extérieur du cycle (avec un angle de 21°). Les liaisons carbone-carbone n'ont donc pas un caractère σ pur mais sont intermédiaires avec des liaisons π et donc plus réactives que de simples liaisons σ d'alcane linéaires. L'analyse du diagramme des orbitales moléculaires (Figure 6.4) montre également le caractère π des orbitales frontières.

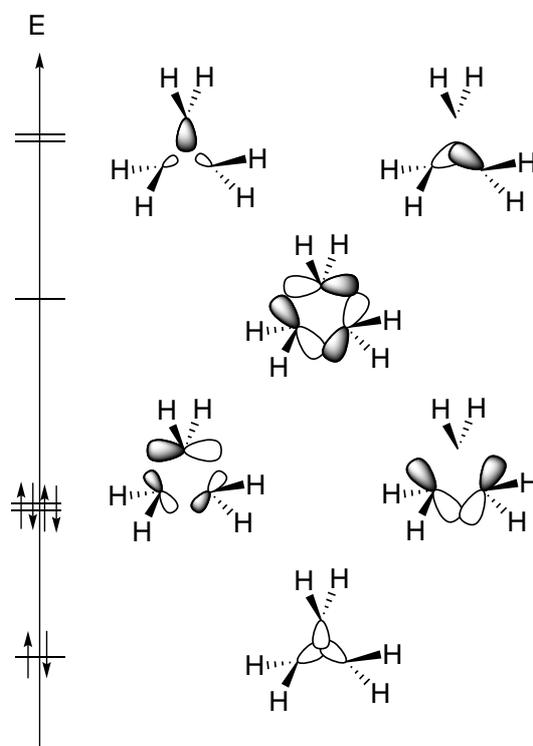


FIGURE 6.4 – Orbitales moléculaires du cyclopropane.

L'utilisation de cyclopropanes substitués par des groupes attracteurs et/ou donneurs (cyclopropanes D/A) est particulièrement adaptée à l'ouverture du cycle.⁴ En effet, les effets électroniques de tels substituants conduisent à une stabilisation des intermédiaires réactionnels ou des complexes activés lors de l'ouverture du cycle. Parmi les différentes familles de cyclopropanes, les alkylidèncyclopropanes ont une réactivité particulière.^{5–10} Ces derniers ne seront pas traités ici. Les cyclopropanes substitués par un hétéroatome seront traités séparément.

6.1.2 Ouvertures de cyclopropanes non substitués par un hétéroatome

Très souvent, l'ouverture du cycle est assisté par un acide de Lewis et par la présence de groupes D/A pour être piégé par un nouveau partenaire.

Cas d'ouvertures en présence d'un nucléophile

Parmi les ouvertures de cyclopropanes D/A,⁴ les ouvertures de cyclopropanes *gem*-disubstitués par des groupes électroattracteurs (esters, ...) et impliquant un nucléophile

sont nombreuses. L'équipe de Kerr a ainsi exploité l'addition d'indoles sur ces cyclopropanes. Leurs études révèlent des conditions de pression importantes souvent nécessaires pour l'ouverture du cycle.^{11,12} Toutefois, ils ont présenté l'ouverture de cyclopropanes suivie d'une réaction de Conia-ène qui conduit à la formation de tétrahydrocarbazoles dans des conditions plus douces en présence de sels de zinc (II) (Figure 6.5).¹³

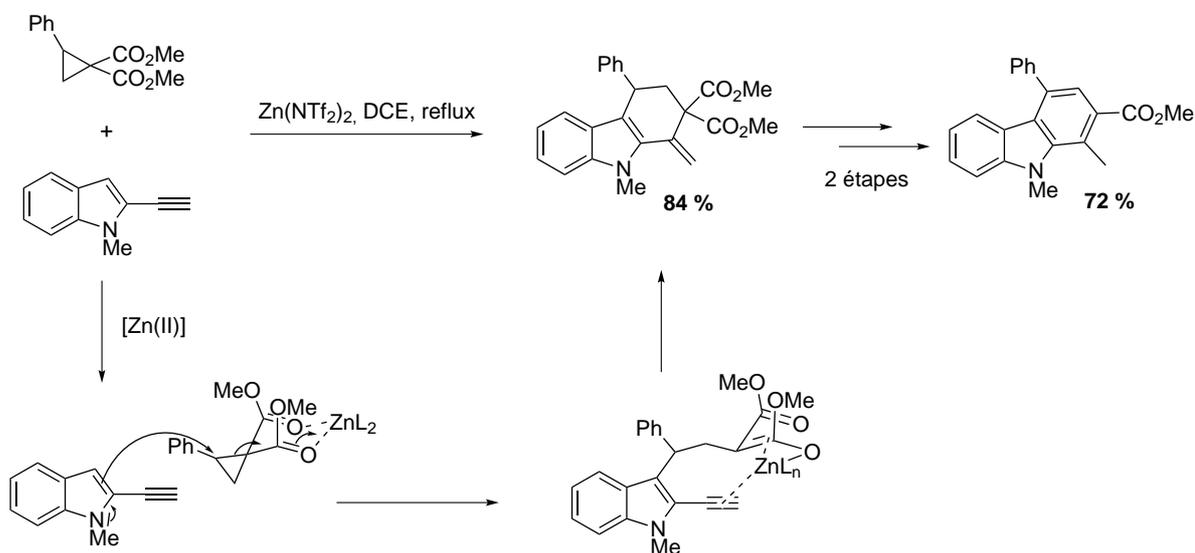


FIGURE 6.5 – Synthèse de tétrahydrocarbazoles.

Les amines se sont également révélées de bons nucléophiles lors de l'ouverture de cyclopropanes activés. Charette a étudié leur addition sur le 1-nitrocyclopropanecarboxylate de méthyle en présence de sels de nickel (II) (Figure 6.6).¹⁴ Récemment, Tang a exploité cette voie en ajoutant des ligands chiraux afin d'obtenir une addition stéréocontrôlée de l'amine sur différents cyclopropanes-1,1'-dicarboxylate.¹⁵

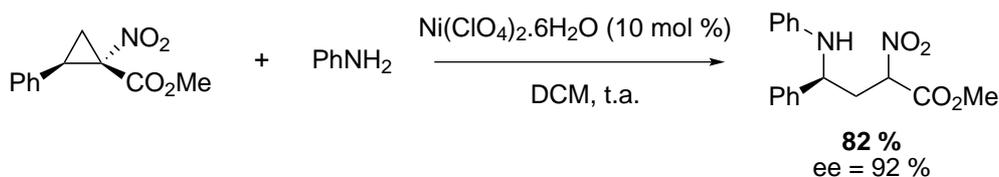
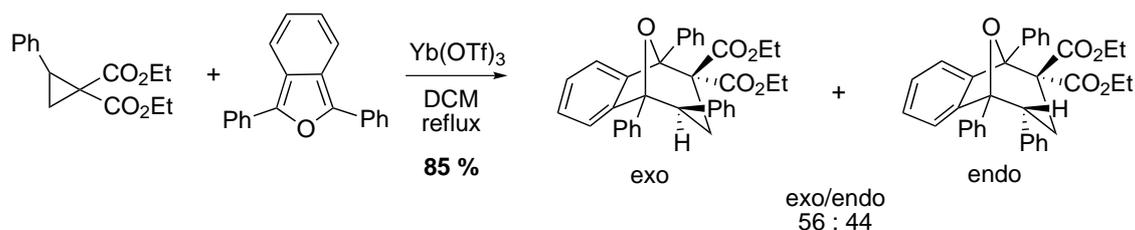


FIGURE 6.6 – Addition d'amine sur des cyclopropanes *gem*-diactivés.

Cas d'ouvertures en présence d'un dipolarophile

Les effets de substituants donneurs et accepteurs observés pour les ouvertures en présence d'un nucléophile sont également applicables aux cas d'ouverture en présence d'un dipolarophile.⁴ L'*isobenzofurane*¹⁶ est un exemple de partenaire susceptible de conduire à l'ouverture des cyclopropanes suivie d'une cycloaddition (Figure 6.7).

L'équipe de Stoltz s'est notamment intéressée à ces substrats en réalisant des cycloadditions [3+2] à partir d'isocyanates, isothiocyanates, et de carbodiimides¹⁷ mais également

FIGURE 6.7 – Cycloaddition de cyclopropane avec l'*isobenzofurane*.

d'alcènes activés pour la synthèse totale de la (+)-scandine.¹⁸ Différentes études,¹⁹ dont celle de Johnson (Figure 6.8),²⁰ ont exploité ces cycloadditions en utilisant les aldéhydes comme réactifs en présence d'un acide de Lewis pour conduire à la formation de tétrahydrofuranes.

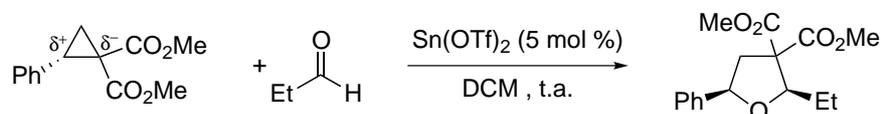
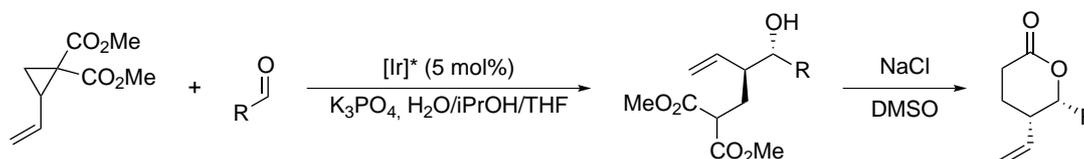


FIGURE 6.8 – Cycloaddition de cyclopropane conduisant à la formation d'un tétrahydrofurane.

La régiosélectivité de la cycloaddition s'explique par une charge partielle négative en position α des groupements attracteurs et d'une charge partielle positive en position α du groupe donneur. L'équipe de Johnson et Krische s'est récemment intéressée à inverser cette régiosélectivité comme le montre l'exemple développé dans le paragraphe suivant.

Cas d'une ouverture en présence d'un électrophile

Johnson et Krische²¹ ont obtenu l'addition sur un dérivé carbonyle en position α du groupe donneur en présence d'un complexe d'iridium (Figure 6.9). Grâce à l'utilisation d'un ligand chiral ((*S*)-BINAP), la réaction est stérécontrôlée et peut conduire à la formation de lactones après une décarboxylation.

FIGURE 6.9 – Addition sur un électrophile en position α du groupe donneur.

6.1.3 Ouvertures de cyclopropanes substitués par un hétéroatome

L'effet d'un hétéroatome en position α du cycle a également été exploité pour activer l'ouverture de ce dernier.^{4,22} L'hétéroatome peut augmenter la densité du cycle ou interagir avec un acide de Lewis pour conduire à une ouverture du cycle.

Cas d'ouvertures ioniques

Kulinkovich a ainsi proposé la bromation de composés mésitylés en présence de sels de magnésium (II) (Figure 6.10).²³

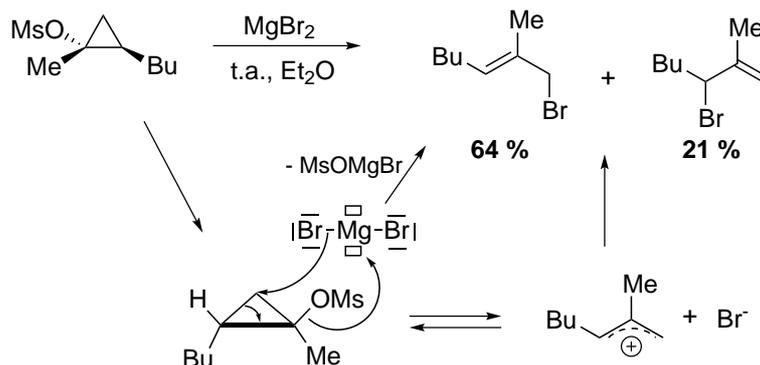


FIGURE 6.10 – Ouverture d'oxycyclopropanes protégés.

D'un point de vue mécanistique, un doublet de l'oxygène du cycle interagit avec un acide de Lewis. Cet intermédiaire subit alors une rupture hétérolytique de la liaison carbone-oxygène pour former un intermédiaire cationique. De manière similaire, l'équipe de Kirihara s'est intéressée à l'ouverture cationique de triméthylsilyloxycyclopropanes en présence de DAST (trifluorure de diéthylaminosulfure) comme source de fluorure pour conduire à des alcanes fluorés.^{24,25}

A l'opposé de ces mécanismes d'ouverture cationique, où le groupe oxygéné est un groupe partant, l'ouverture anionique de triméthylsilyloxycyclopropane a été explorée. Le caractère donneur de l'oxygène a ainsi été mis à profit pour être à l'origine de l'ouverture du cycle. Pour cela, des fluorures de sels métalliques ont été utilisés pour générer l'anion oxycyclopropane. La formation de cet anion facilite alors l'ouverture du cycle grâce à la formation d'une liaison carbonyle ; le cycle est alors devenu nucléophile (Figure 6.11).

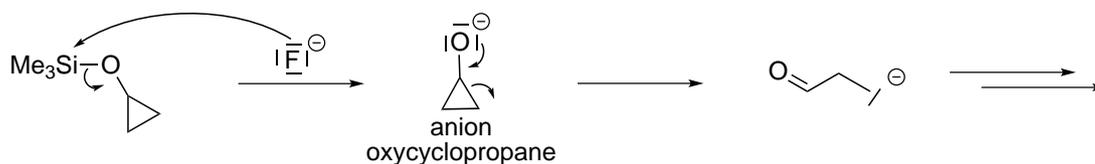


FIGURE 6.11 – Ouverture de triméthylsilyloxycyclopropanes en présence de fluorures.

Dès 1988, l'équipe de Sonofa a proposé l'utilisation de fluorure d'argent pour obtenir des alkylcétones.²⁶ Cette approche a été ré-utilisée par Reissig²⁷. Il a proposé une synthèse monotope d'indanes substitués par ouverture de cyclopropanes di-substitués et cyclisation par couplage de Heck (Figure 6.12).²⁸

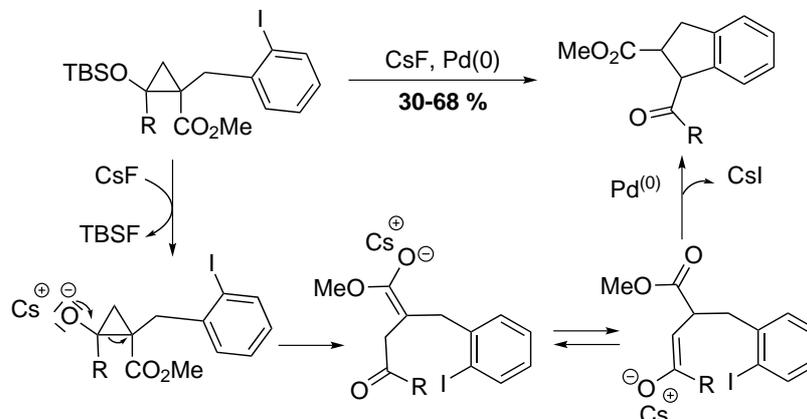


FIGURE 6.12 – Mécanisme proposé par Reissig pour la synthèse monotope d'indane.

Le mécanisme proposé par Reissig peut être discuté puisqu'on peut envisager que l'addition oxydante du palladium dans la liaison carbone-iodé se passe avant même l'ouverture du cycle. Le palladium (+II) ainsi formé pourrait alors participer à l'activation de l'ouverture du cycle.

Ce type de mécanisme anionique pour les ouvertures d'oxycyclopropanes peut être transposé aux aminocyclopropanes. Les premiers travaux de Zirclé consistaient en l'ouverture d'aminocyclopropanes en présence de tétrahydruroaluminat de lithium (Figure 6.13).²⁹

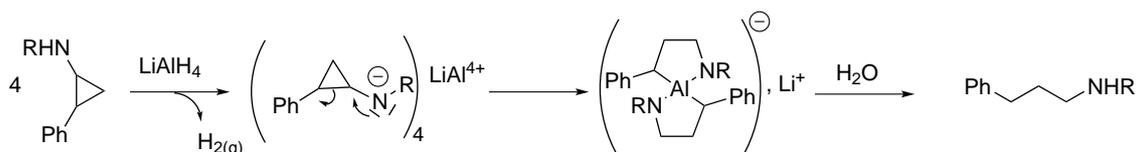


FIGURE 6.13 – Ouverture d'aminocyclopropane proposé par Zirclé.

Quast a ensuite étudié l'ouverture de di-aminocyclopropane en présence d'aldéhyde en 1995.³⁰ Cette synthèse consiste en la formation d'un ion iminium en milieu acide afin de conduire à l'ouverture du cycle à 3 chaînons. Après hydrolyse, un γ -aminoaldéhyde est obtenu (Figure 6.14).

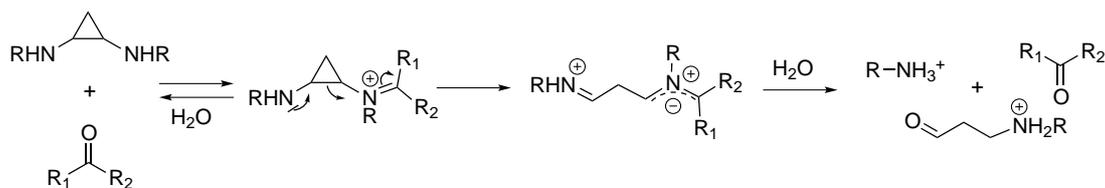


FIGURE 6.14 – Ouverture de diaminocyclopropanes.

En 2006, l'équipe de Six a proposé la synthèse de dérivés de l'indolone³¹ à partir d'aminocyclopropanes obtenus par la réaction de Kulinkovich-de Meijere (Figure 6.15).

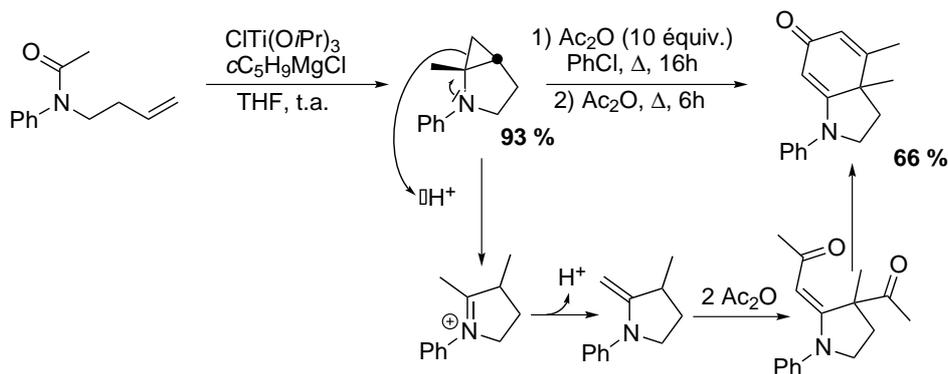


FIGURE 6.15 – Synthèse d'indole par ouverture d'aminocyclopropane.

L'ouverture de l'aminocyclopropane s'effectue en présence d'acide dans l'anhydride acétique au reflux pour conduire après plusieurs étapes à la formation d'une énamine. Cet intermédiaire s'additionne alors sur l'anhydride pour conduire au final au produit attendu. La provenance du proton dans la première étape d'ouverture du cycle a été étudiée. Elle proviendrait de l'hydrolyse partielle de l'anhydride acétique pour conduire à la formation de l'acide correspondant. Une fois la réaction amorcée et l'énamine formée un proton est disponible pour poursuivre le processus.

Dans le prolongement de ces travaux, ils ont proposé l'ouverture d'aminocyclopropanes par substitution électrophile aromatique pour la formation d'indolizino[5,6, *b*]indole (Figure 6.16).³² L'ouverture du cycle à trois chaînons est supposée amener à la formation d'un iminium qui devient alors l'électrophile pour la réaction de substitution électrophile aromatique.

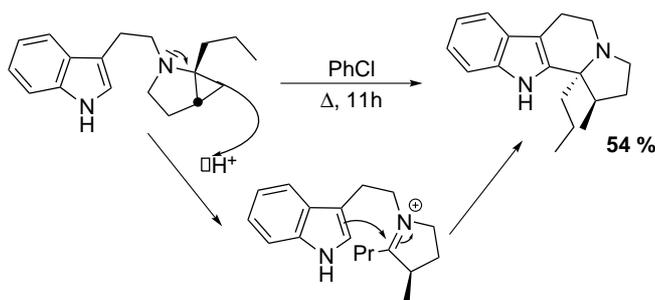


FIGURE 6.16 – Cyclisation de Pictet-Spengler sur des aminocyclopropanes.

Cas d'ouvertures radicalaires

L'ouverture radicalaire de cyclopropanes est relativement ancienne. Saegusa fut l'un des premiers à proposer ce type d'ouverture.³³ Plus récemment, Hasegawa a repris cette approche pour la synthèse de composés bicycliques à partir d'oxydants métalliques tels que le fer (III) ou le cérium (IV) (Figure 6.17).³⁴ Ici, le groupement triméthylsilyle a été transféré à l'aide d'un nucléophile qui peut être la pyridine ou un ion chlorure.

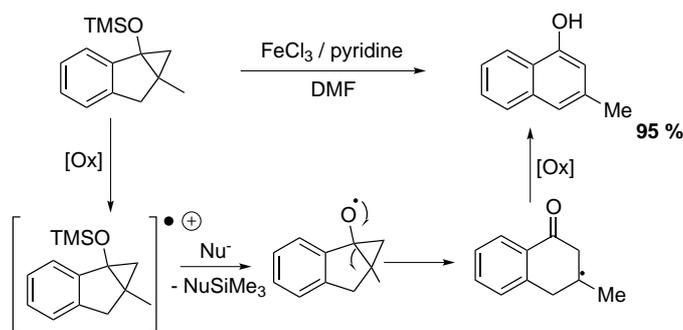


FIGURE 6.17 – Mécanisme proposé par Hasegawa pour l'obtention de cétone cyclique à partir de siloxycyclopropane.

Une autre approche a été proposée par Mattay et son équipe. L'ouverture de siloxycyclopropanes est obtenue par un transfert électronique photoinduit pour former des β -céto radicaux.³⁵ Le transfert électronique conduit à une oxydation du réactif pour former un radical cation stabilisé par l'hétéroatome (Figure 6.18).

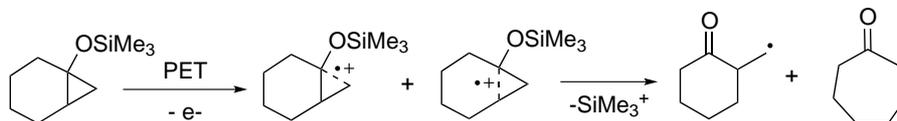


FIGURE 6.18 – Ouverture photoinduite de siloxycyclopropanes.

L'ouverture d'aminocyclopropanes en présence de dioxygène a été observée par l'équipe de Six et ses collaborateurs.³⁶ Partant d'aminocyclopropanes tertiaires, ils ont étudié l'oxydation aérobie autocatalysée de ces systèmes³⁷ pour conduire à la formation d'endoperoxydes (Figure 6.19).

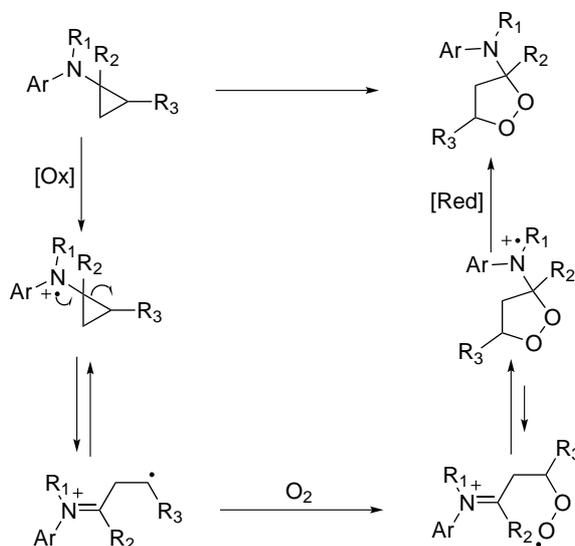


FIGURE 6.19 – Oxydation aérobie autocatalysée d'aminocyclopropanes.

Ce type d'ouverture d'un aminocyclopropane en milieu oxydant a également été décrit par l'équipe de Tomilov en étudiant la formation de pyrrazoline.³⁸ L'ouverture radicalaire du cycle a été proposée mais des études isotopiques laissent supposer un mécanisme concerté type ène-réaction (Figure 6.20).

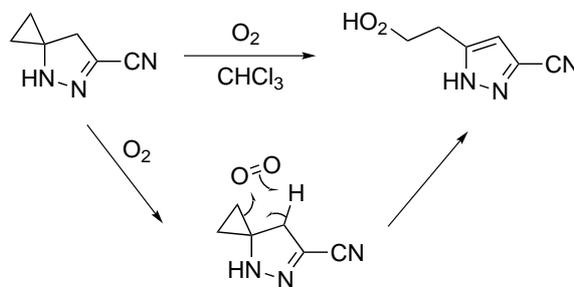


FIGURE 6.20 – Ouverture de pyrrazoline en présence de dioxygène.

Ouvertures de cyclopropane impliquant la création d'une liaison carbone-métal

La catalyse hétérogène a été étudiée pour l'ouverture réductive de cyclopropane par le palladium sur charbon.³⁹ Toutefois, la catalyse homogène s'est révélée plus productive. Les complexes organométalliques peuvent s'insérer dans une liaison carbone-carbone pour former un métallacycle ou activer une liaison carbone-hydrogène pour conduire à l'ouverture du cycle. Enfin, la formation d'espèce π -allylique peut être envisagée.

Ouverture d'oxycyclopropanes à l'aide de métaux de transition. Différents travaux ont étudiés l'ouverture de ces cyclopropanes.^{40,41} Une première stratégie consiste à partir d'oxycyclopropanes non protégés. La fonction alcool se coordonne au complexe métallique. Cette activation du cycle conduit alors à l'ouverture de cycle à trois chaînons pour former un homoénolate de palladium qui évolue *via* une β -H élimination pour donner l'énone correspondante. Cette voie a été explorée par l'équipe de Cha en 2000 à partir de complexes de palladium (II) (Figure 6.21).⁴² Plus récemment, l'équipe de Funk a étendu cette réactivité à l'aide de complexes d'iridium.⁴³

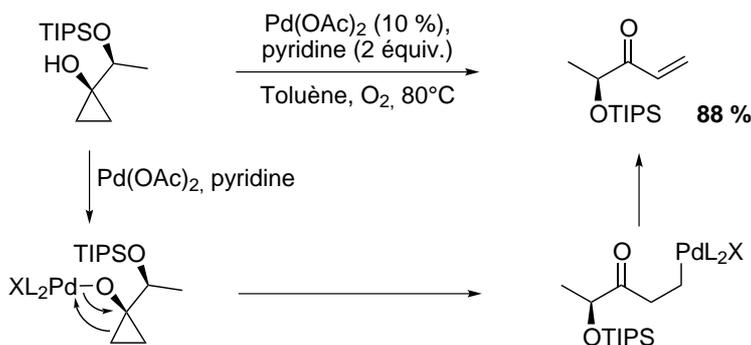


FIGURE 6.21 – Ouverture d'oxycyclopropanes par des complexes de palladium (II).

Une seconde stratégie consiste à partir d'oxycyclopropanes silylés en présence d'un complexe métallique. Nakamura est le premier à avoir observé l'ouverture de 1-éthoxy-1-siloxycyclopropane en présence de sels de zinc pour former des homoénolates de zinc (Figure 6.22).⁴⁴ Les produits intermédiaires sont par la suite utilisés pour des additions nucléophiles sur des α -énones.



FIGURE 6.22 – Ouverture d'oxycyclopropanes pour la formation de dérivés zinciques.

Ce n'est que plus tard que cette approche fut développée en collaboration avec Kuwajima. En 1988, ils ont étudié les réactions d'arylation de 1-alkyl/aryl-1-siloxycyclopropanes à partir de triflates d'aryles (Figure 6.23).⁴⁵ Ces siloxycyclopropanes permettent d'avoir une HOMO haute en énergie conduisant à une meilleure interaction avec le complexe cationique de palladium.

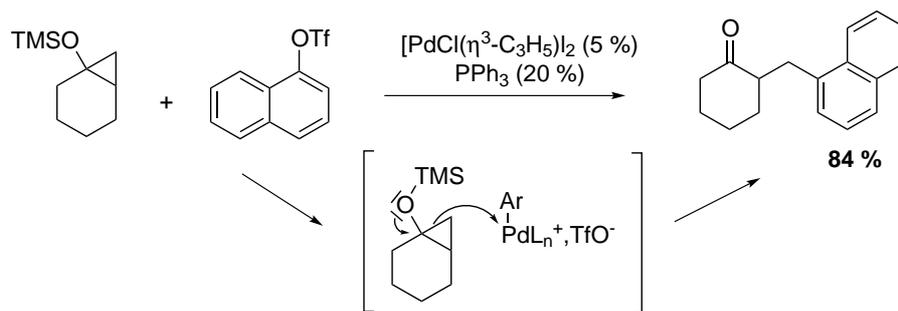


FIGURE 6.23 – Ouverture de siloxycyclopropanes par des complexes de palladium (II).

Ces mêmes auteurs ont par la suite appliqué cette méthodologie à différents systèmes. Ils ont ainsi obtenu des 4-céto pimélates en utilisant ces mêmes cyclopropanes en présence de palladium (II) et de monoxyde de carbone (Figure 6.24).⁴⁶ Des réactions d'acylation ont aussi été étudiées à partir de chlorures d'acyle (Figure 6.24).^{47,48}

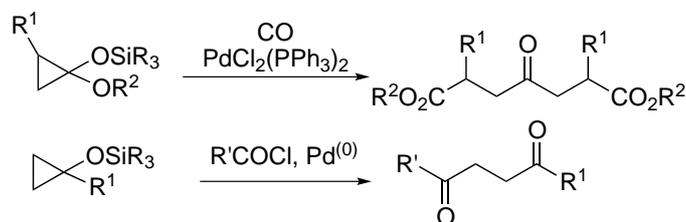


FIGURE 6.24 – Ouverture de siloxycyclopropanes par des complexes de palladium (II) : en présence de monoxyde de carbone (haut) et de chlorure d'acyle (en bas).

Par ailleurs, des dérivés du 1-allyloxy-1-siloxycyclopropane ont été utilisés pour la formation de cétones δ, ϵ -insaturées (Figure 6.25).⁴⁹

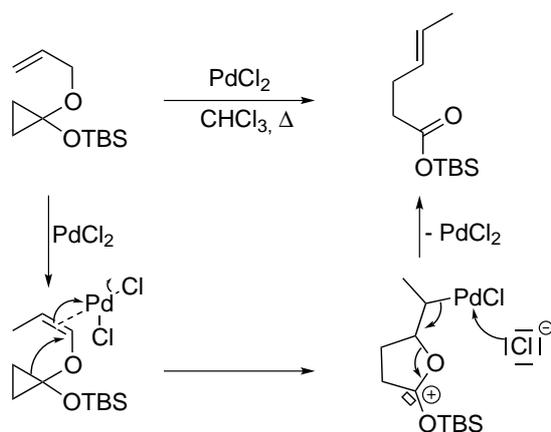


FIGURE 6.25 – Ouverture d'allyloxysiloxycyclopropanes.

Ouverture d'aminocyclopropanes à l'aide de métaux de transition. Avant le début de ces travaux de thèse, peu de publications relataient l'ouverture d'aminocyclopropane en présence de métaux de transition. On peut mentionner les travaux de Rudler qui consistaient en une hydrogénation par catalyse hétérogène.⁵⁰

Peu de temps avant la soumission des résultats qui font le sujet de ce chapitre, l'équipe de Rousseaux et Fagnou s'est intéressée à l'ouverture pallado-catalysée d'aminocyclopropanes par activation de la liaison carbone-hydrogène du cycle. Cette étude a ainsi permis la synthèse de dérivés de type quinoline et de tétrahydroquinoline (Figure 6.26).⁵¹ L'étude mécanistique de la réaction sera discutée par la suite.

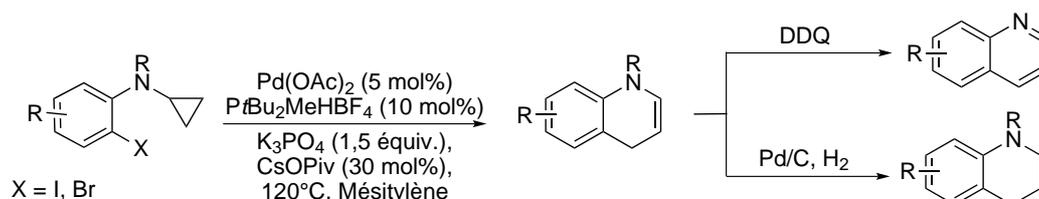


FIGURE 6.26 – Synthèse de quinoline par Rousseaux et Fagnou.

Très récemment, l'équipe de Charette a également appliqué l'activation de la liaison carbone-hydrogène du cyclopropane pour l'ouverture d'*ortho*-halogénobenzamides en présence de palladium et d'argent (Figure 6.27).⁵²

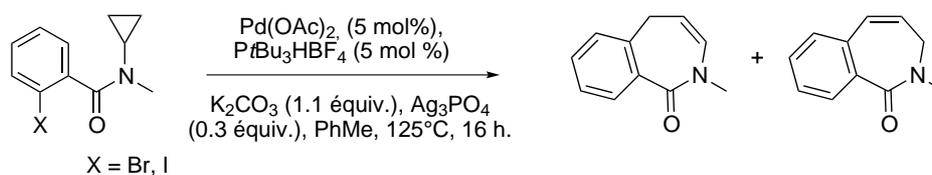


FIGURE 6.27 – Ouverture d'aminocyclopropanes par Charette.

L'ouverture du cycle conduit systématiquement au mélange des deux régioisomères.

Les travaux effectués dans ce chapitre sont donc basés sur l'ouverture d'aminocyclopropanes. Ainsi, les couplages de type Ugi seront utilisés pour obtenir rapidement des adduits susceptibles d'effectuer ce type d'ouverture (Figure 6.28).

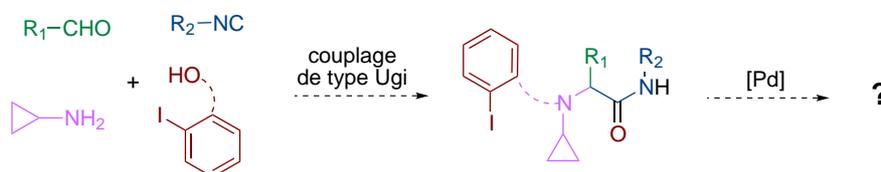


FIGURE 6.28 – Ouverture pallado-catalysée d'aminocyclopropane.

6.2 Tests préliminaires

Les premiers tests ont été réalisés sur des adduits de Ugi et Ugi-Smiles. Le premier exemple décrit Figure 6.29 consiste à réaliser dans un premier temps un adduit de Ugi-Smiles à partir de la cyclopropylamine et d'un 2-iodopyrimidinol. L'adduit obtenu avec un rendement de 92 % est utilisé pour réaliser l'ouverture dans les conditions décrites pour l'ouverture des furanes. Le produit (**6.2**) est obtenu de manière quantitative. De manière analogue, l'utilisation de l'acide 2-iodobenzoïque comme réactif dans la réaction de Ugi conduit à un adduit (**6.3**) avec un excellent rendement et l'ouverture du motif cyclopropane a également lieu avec un très bon rendement.

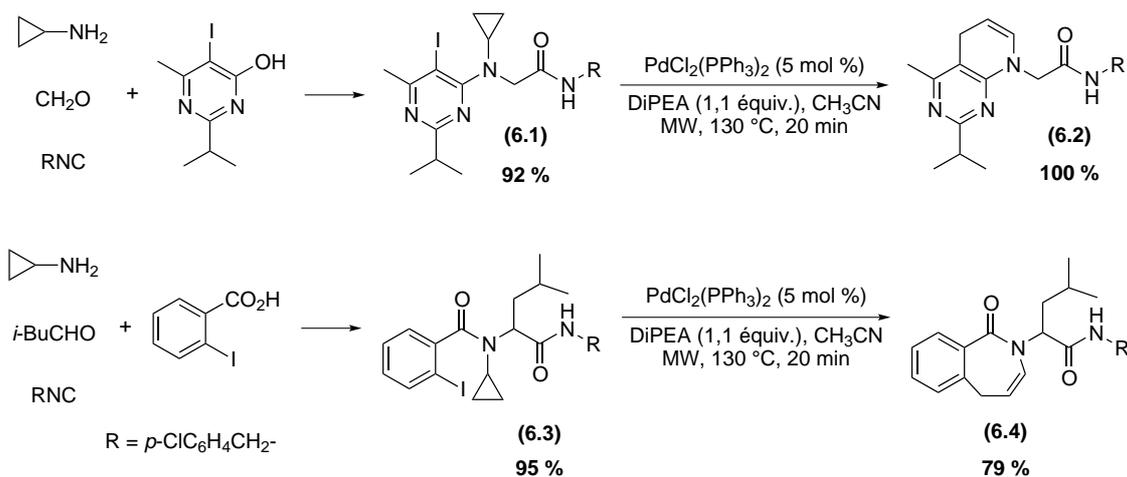


FIGURE 6.29 – Tests préliminaires d'ouverture d'aminocyclopropane pour des adduits de type Ugi.

La synthèse rapide des adduits de Ugi avec la cyclopropylamine et les bons rendements obtenus pour leur ouverture sont donc prometteurs.

Dans le cas d'adduits simplifiés, la synthèse de *N*-cyclopropylpyrimidines a été effectuée en plusieurs étapes. Partant de pyrimidinol, la iododation en ortho a été effectuée en présence de carbonate de potassium et de diode. Après tosylation du pyrimidinol, une substitution nucléophile aromatique de la cyclopropylamine conduit à la formation d'une *N*-cyclopropylpyrimidine. Cette dernière est alors alkylée avec un halogénoalcane. Le rendement global de ces quatre étapes est de l'ordre de 50-60 % selon les adduits.

L'ouverture a ensuite été effectuée dans les mêmes conditions que précédemment (Figure 6.30).

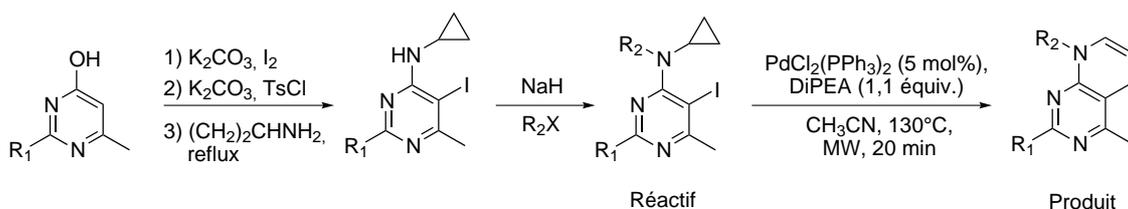


FIGURE 6.30 – Tests préliminaires d'ouverture pour des adduits simplifiés.

Quelques résultats sont regroupés dans le Tableau 6.1.

Entrée	R ₁	R ₂	Réactif	Produit	Rdt
1	<i>i</i> -Pr	Bn	(6.6)	(6.7)	74 %
2	<i>i</i> -Pr	Me	(6.8)	(6.9)	40 %
3	Ph	Bn	(6.11)	(6.12)	21 %

Tableau 6.1 – Ouverture pallado-catalysée de pyrimidines.

Les mêmes conditions catalytiques que précédemment ont été employées pour ces exemples. Dans le cas du réactif (**6.6**), l'ouverture du cycle s'effectue avec un bon rendement. Toutefois, en variant les substituants, une baisse notable du rendement a été constatée et aucun autre produit n'a été isolé. Cette baisse des rendements associés aux réactions des entrées **2** et **3** ont conduit à optimiser les conditions opératoires.

Par ailleurs, ces trois exemples sont révélateurs de l'avantage des adduits de type Ugi. En effet, l'obtention d'adduits de type Ugi, susceptibles de réaliser ce type d'ouverture, est plus rapide et efficace que pour des adduits simplifiés.

6.3 Optimisation des conditions opératoires

La pyrimidine (**6.6**) a été choisie pour effectuer l'optimisation (Figure 6.31).

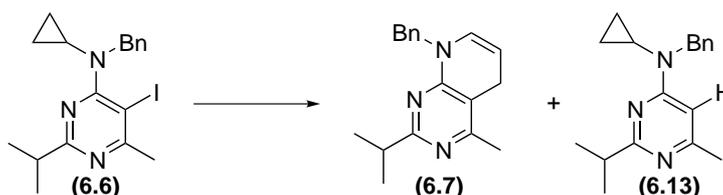


FIGURE 6.31 – Optimisation des conditions opératoires pour l'ouverture de l'aminocyclopropane (**6.6**)

Lors de cette optimisation et selon les conditions opératoires utilisées, un nouveau produit, noté (**6.13**), a été isolé. Il correspond au produit de réduction de la liaison carbone-iode en liaison carbone-hydrogène. Les différentes conditions envisagées sont regroupées dans le Tableau 6.2.

Entrée	Catalyseur (5 mol%)	Solvant	Base	Conditions	Rdt (6.7)
1	-	CH ₃ CN	DiPEA (1,1 équiv.)	A	(6.6)
2	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	CH ₃ CN	DiPEA (1,1 équiv.)	A	74 %
3	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	DMAC	DiPEA (1,1 équiv.)	A	(6.6)
4	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	DMF	DiPEA (1,1 équiv.)	A	(6.6)
5	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	CH ₃ CN	<i>t</i> -BuOK (1,0 équiv.)	A	55 %
6	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	CH ₃ CN	AcOK (1,0 équiv.)	A	28 % (6.13) : 32 %
7	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	CH ₃ CN	Cs ₂ CO ₃ (1,0 équiv.) DiPEA (0.1 équiv.)	A	71 %
8	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	CH ₃ CN	Cs ₂ CO ₃ (1,0 équiv.)	A	83 %
9	Pd(PPh ₃) ₄ (10 %)	CH ₃ CN	Cs ₂ CO ₃ (1,0 équiv.)	B	63 %
10	Pd(OAc) ₂ PPh ₃ (10 %)	CH ₃ CN	Cs ₂ CO ₃ (1,0 équiv.)	B	55 %
11	Pd(OAc) ₂ PPh ₃ (15 %)	CH ₃ CN	Cs ₂ CO ₃ (1,0 équiv.)	B	51 %
12	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	CH ₃ CN	Cs ₂ CO ₃ (1,0 équiv.)	C	56 %
13	CuI	CH ₃ CN	Cs ₂ CO ₃ (1,0 équiv.)	B	(6.6)
14	CuI DMEDA (10 %)	CH ₃ CN	Cs ₂ CO ₃ (1,0 équiv.)	B	(6.13) : 80 %
15	CuI 2,2'-Bipyridine (10 %)	CH ₃ CN	Cs ₂ CO ₃ (1,0 équiv.)	B	(6.6)
16	RhCl(PPh ₃) ₃	CH ₃ CN	Cs ₂ CO ₃ (1,0 équiv.)	B	(6.6)
17	Ru ₃ CO ₁₂	CH ₃ CN	Cs ₂ CO ₃ (1,0 équiv.)	B	(6.13) : 28 %

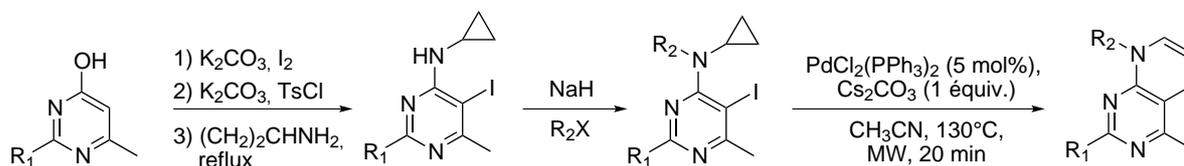
Tableau 6.2 – Optimisation des conditions pour l'ouverture d'aminocyclopropane sur des pyrimidines. Cond. A : MW, 130°C, 20 min. Cond. B : MW, 130°C, 40 min. Cond. C : Schlenk, reflux, 18 h. (6.6) : réactif. (6.7) : produit d'ouverture. (6.13) : produit de la réduction de la liaison C-I du réactif.

D'après cette étude préliminaire, l'acétonitrile est le solvant le mieux adapté (entrées 2-4). Parmi les différentes bases testées (entrées 5-8), le carbonate de césium a permis d'obtenir une légère amélioration du rendement comparée à celui obtenu avec la DiPEA. Cette base est donc une bonne alternative à la DiPEA. L'emploi de PdCl₂(PPh₃)₂ avec irradiations aux micro-ondes s'est révélé le plus favorable (entrées 8-12). Enfin la nature du métal semble primordiale pour l'ouverture du cyclopropane. Si certains métaux comme le cuivre et le ruthénium permettent une addition oxydante dans la liaison carbone-iode, aucune ouverture n'a été observée (entrées 13-17).

6.4 Résultats pour différents substrats

6.4.1 Cas des pyrimidines

Les ouvertures de *N*-cyclopropylpyrimidines ont donc été testées en remplaçant la DiPEA par le carbonate de césium. Les résultats sont regroupés dans le Tableau 6.3.



Entrée	R ₁	R ₂	Réactif	Produit	Rdt
1	<i>i</i> -Pr	Bn	(6.6)	(6.7)	83 %
2	<i>i</i> -Pr	Et	(6.14)	(6.15)	60 %
3	<i>i</i> -Pr	Me	(6.8)	(6.9)	61 %
4	Ph	Bn	(6.11)	(6.12)	53 %
5	Ph	Me	(6.13)	(6.14)	21 %

Tableau 6.3 – Ouverture pallado-catalysée de pyrimidines.

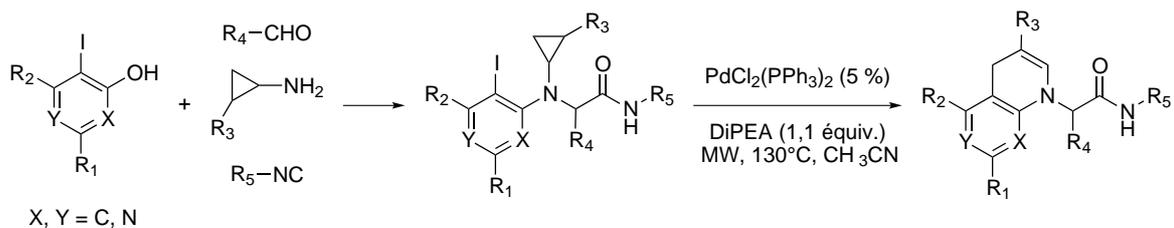
De manière générale, les produits obtenus après ouverture du cycle à trois chaînons sont assez sensibles et peuvent se dégrader lors de la purification par chromatographie sur colonne de silice. Une couleur rouge vive apparaît sur la silice mais aucun nouveau produit n'a pu être isolé. Cela peut s'interpréter comme une oxydation du cycle nouvellement formé pour conduire à un pyridinium. Cette dégradation du produit a notamment été observée dans le cas des phénylpyrimidines ; ce qui peut expliquer les plus faibles rendements de réactions. La purification doit donc être menée rapidement.

Les pyrimidines *N*-benzylcyclopropanes conduisent à de meilleurs rendements (entrées 1 et 4). Lorsqu'une amine secondaire est utilisée (*i.e.* R₂ = H), aucune ouverture n'est observée.

6.4.2 Adduits de type Ugi

Dans le cas des adduits de type Ugi, l'isomérisation des produits a pu être observée en présence de carbonate de césium (voir partie 6.6). La formation de ces derniers a été évitée avec la DiPEA sans chute de rendement.

Adduits de Ugi-Smiles La variation des substituants pour les partenaires de la réaction de Ugi-Smiles a été effectuée pour étudier la réaction d'ouverture d'aminocyclopropanes (Tableau 6.4).

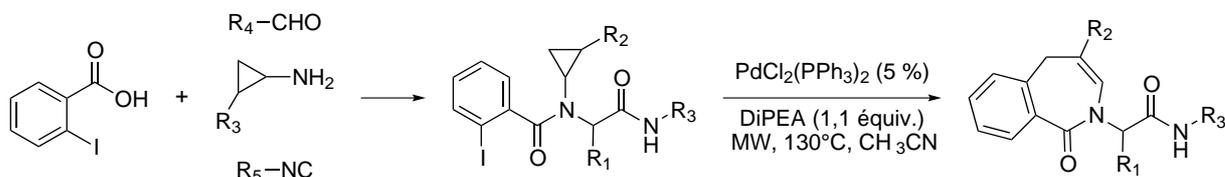


Entrée	Adduits de Ugi-Smiles	Rdt	Produit	Rdt
1	 (6.18)	19 %	 (6.19)	100 %
2	 (6.1)	92 %	 (6.2)	100 %
3	 (6.20)	38 %	 (6.21)	25 %
4	 (6.22)	37 %	 (6.23)	45 %

Tableau 6.4 – Ouverture palladocatalysée d'adduits de Ugi-Smiles.

Ces exemples montrent la richesse des structures susceptibles d'être obtenues (hydronaphthyridines et hydroypyridopyrimidines) grâce à ce couplage à 4 composants. Les rendements d'ouverture du cycle à trois chaînons sont modestes à très bons. L'entrée **4** montre que l'ouverture du cycle est régiosélective lorsque ce dernier est substitué par un groupe phényle. Enfin, comme dans le cas précédent (Tableau 6.3), l'utilisation d'une phénylpyrimidine (entrée **3**) donne un rendement bien inférieur aux autres. L'oxydation du cycle est d'autant favorisée que ces adduits sont susceptibles de se fragmenter en présence d'une base.⁵³

Adduits de Ugi Différents adduits de Ugi ont été synthétisés pour étudier cette réaction d'ouverture d'aminocyclopropanes. Les résultats sont regroupés dans le Tableau 6.5.



Entrée	Adduits de Ugi	Rdt	Produit	Rdt
1	 (6.3)	95 %	 (6.4)	79 %
2	 (6.24)	59 %	 (6.25)	65 %
3	 (6.26)	80 %	 (6.27)	55 %
4	 (6.28)	66 %	 (6.29)	69 %

Tableau 6.5 – Ouverture palladocatalysée d'adduits de Ugi.

Les adduits de Ugi à partir de l'acide 2-iodobenzoïque ont été obtenus avec de très bons rendements s'est révélée très efficace pour les différents réactifs. L'ouverture du cyclopropane conduit à la formation régiosélective (entrée **2**) pour conduire à une hydrobenzazépinone avec de bons rendements.

Ces exemples d'ouvertures d'adduits de type Ugi montrent tout le potentiel de ces derniers pour l'ouverture d'aminocyclopropanes. Au delà de l'accès rapide aux substrats de départ par cette voie de synthèse, leur ouverture a conduit à différents hétérocycles à six et sept chaînons avec des rendements modestes à très bons.

6.5 Mécanisme

La première étape lors de l'ouverture d'aminocyclopropanes est une addition oxydante du palladium (0).ⁱⁱⁱ Le complexe de palladium (II) généré est alors susceptible de participer à l'activation du cycle. Par analogie aux travaux de Nakamura et Kuwajima sur les oxycyclopropanes,⁴⁵ le doublet non-liant de l'azote peut également favoriser la formation du palladacycle. Le produit final est alors obtenu après élimination réductrice et réaction acido-basique (Figure 6.32).

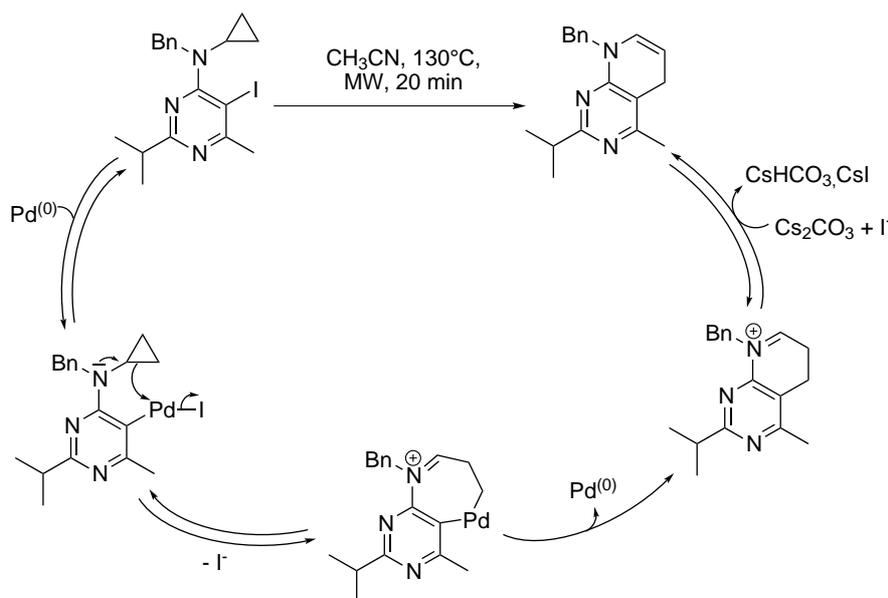


FIGURE 6.32 – Proposition de mécanisme pour l'ouverture d'aminocyclopropane.

L'étude mécanistique faite par l'équipe de Fagnou les a conduit à proposer un mécanisme alternatif pour l'ouverture d'aminocyclopropanes (Figure 6.33).⁵¹

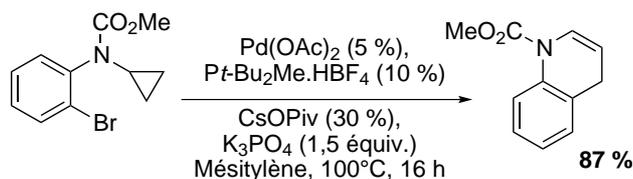


FIGURE 6.33 – Ouverture d'aminocyclopropanes par Fagnou *et al.*.

L'efficacité du processus repose sur une activation de la liaison carbone-hydrogène du cyclopropane. Leurs travaux montrent ainsi l'absence de réaction sans addition d'ions pivalates. Ce résultat confirmerait que l'utilisation d'ions carboxylates permet la rupture de liaisons carbone-hydrogène *via* un mécanisme de déprotonation-métallation concerté

iii. Le palladium utilisé ici est un complexe de palladium (II). Il est donc réduit par le réactif en palladium (0) avant de réaliser l'addition oxydante dans la liaison carbone-halogène.

(CMD) avant toute ouverture du cycle (Figure 6.34 - voie du bas).

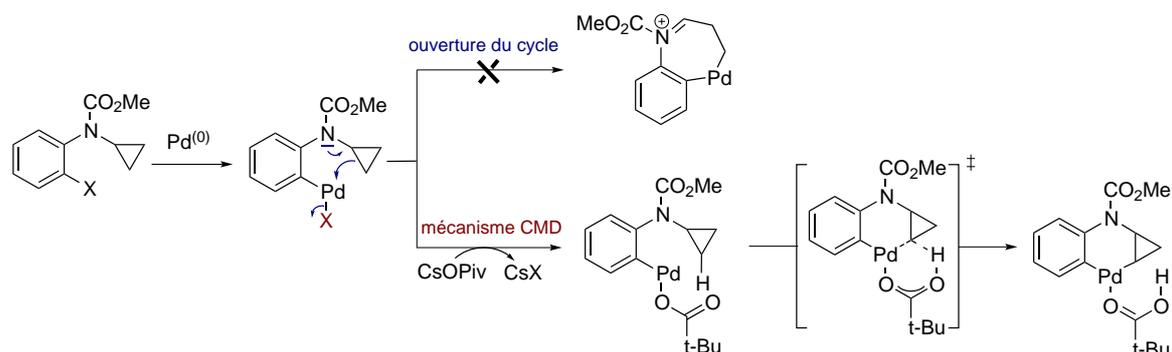


FIGURE 6.34 – Activation de la liaison C-H dans les aminocyclopropanes.

Par ailleurs, ils ont parfois observé des traces d'hydrocyclopropa[*b*]indole (Figure 6.35, voie du haut) qui ne conduit pas à un produit d'ouverture. L'hypothèse proposée est une compétition entre l'ouverture du cycle cyclopropane et l'élimination réductrice une fois le palladacycle formé (Figure 6.35). Dans le cas de cycles moins tendus comme les aminocyclobutanes, seul le produit issu de l'élimination réductrice est observée; ce qui conforte l'hypothèse d'un mécanisme de type CMD.

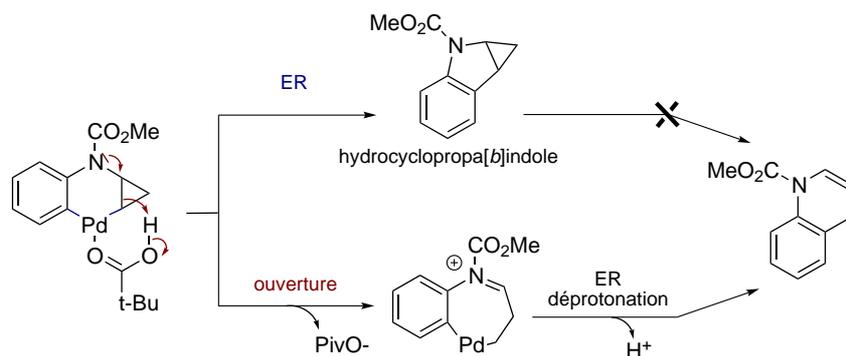


FIGURE 6.35 – Ouverture d'aminocyclopropanes par un mécanisme de type CMD.

Dans l'étude de Charette,⁵² le rôle de l'argent est crucial pour l'efficacité de la réaction. Il propose ainsi un mécanisme analogue à celui de l'équipe de Fagnou dans lequel l'argent facilite l'échange de ligand entre le bromure et l'anion pivalate après l'addition oxydante.

Dans le cadre de notre étude, un mécanisme de type CMD ne semble pas envisageable. En effet, l'utilisation d'ions carboxylates n'est pas nécessaire pour obtenir de bons rendements et aucun dérivé du type cyclopropa[*b*]indole n'a été observé.

6.6 Comparaison des systèmes catalytiques

6.6.1 Étude des dérivés iodés

Comme il a été vu dans la partie précédente, deux mécanismes ont été proposés pour l'ouverture d'aminocyclopropanes selon le système catalytique utilisé. Afin de comparer leur potentiel synthétique, une série d'expériences sur différents substrats est présentée Figure 6.36.^{iv}

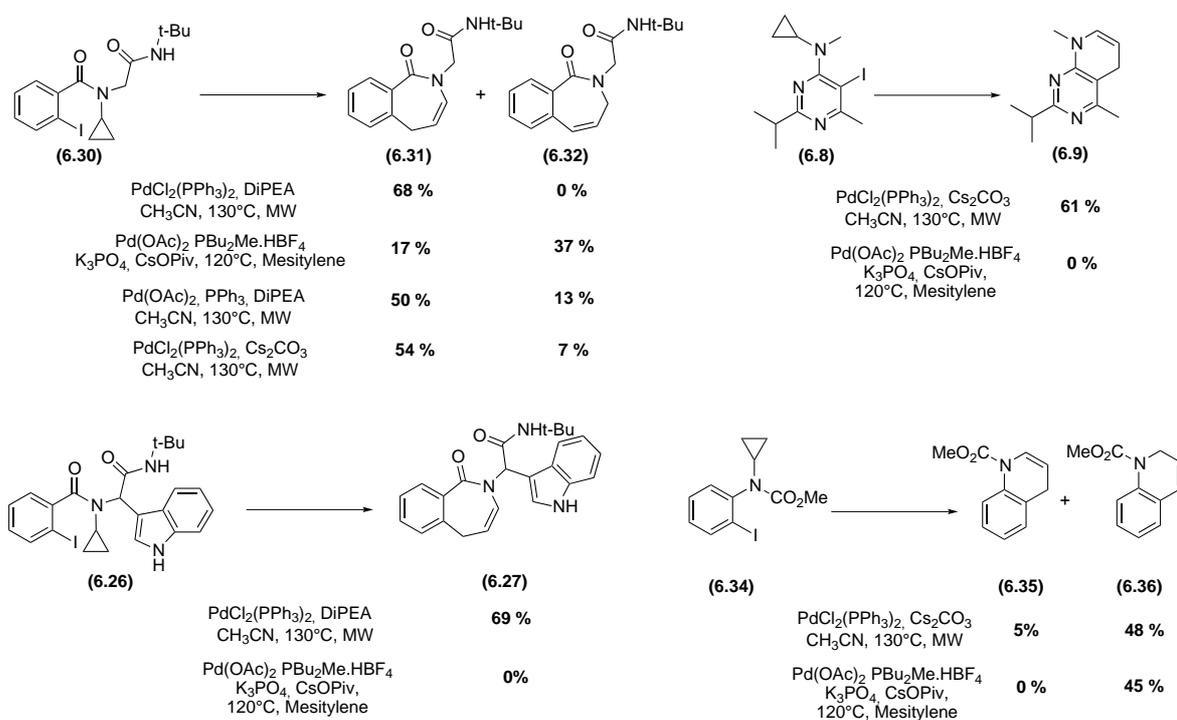


FIGURE 6.36 – Comparaison entre les systèmes catalytiques.

Ces exemples montrent que l'utilisation du système catalytique préconisé par Fagnou et Rousseaux n'est pas le mieux indiqué pour les adduits de type Ugi. L'ouverture du composé **(6.30)** est bien observée mais avec une efficacité moindre qu'avec PdCl₂(PPh₃)₂. En plus d'un rendement inférieur observé pour ce composé, l'ouverture de **(6.26)** n'a pas été observée. L'encombrement créé par le groupe indole autour du cyclopropane semble donc rendre l'activation de la liaison carbone-hydrogène du cycle à trois chaînons impossible. Par ailleurs, l'exemple effectué avec **(6.35)** montre que l'association de PdCl₂(PPh₃)₂ et de DiPEA permet de limiter l'isomérisation de la liaison double carbone-carbone. Pour des adduits plus simples, les résultats diffèrent également selon le système catalytique. Dans le cas de l'amine tertiaire **(6.8)**, l'ouverture du cycle n'est pas observée avec le système proposé par l'équipe canadienne. Pour des carbamates comme **(6.34)**, les deux conditions opératoires sont comparables.

^{iv}. La comparaison avec le système proposé par Charette n'a pas été réalisée compte tenu de la date de publication de ces travaux.

Ces expériences montrent que le système catalytique proposé dans ces travaux est compatible avec une plus large gamme de substrats que le système proposé par Rousseaux et Fagnou.

6.6.2 Étude des dérivés bromés

Dans le cas de l'*o*-bromo-*N*-cyclopropylbenzène, les conditions de Rousseaux conduisent au produit souhaité avec un rendement de 87 %. Toutefois, en présence de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ et de carbonate de césium, aucune ouverture du cycle n'a été observée (Figure 6.37).

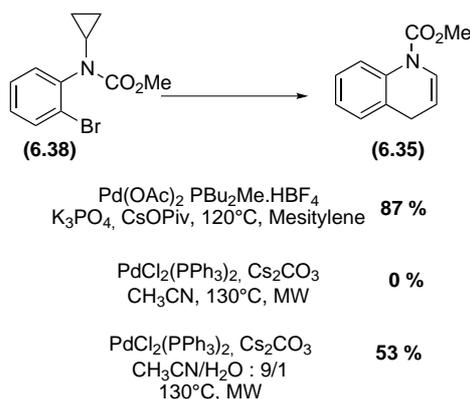


FIGURE 6.37 – Comparaison entre les systèmes catalytiques pour l'ouverture d'adduits bromés.

Partant de ce constat, la première étape du mécanisme étant l'addition oxydante du palladium (0) dans la liaison carbone halogène, une étude électrochimique a été menée par l'équipe de Jutand et Grimaud à l'ENS.⁵⁴ Afin de comprendre pourquoi l'addition oxydante ne s'effectue pas dans la liaison carbone-brome avec $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, l'étude électrochimique s'est donc intéressée à comprendre les facteurs pouvant influencer la cinétique de la réduction de complexe de palladium (II). Parmi les facteurs étudiés, le rôle de l'eau s'est révélé crucial sur la cinétique de formation du palladium (0). Il a pu être démontré que la cinétique de formation de palladium (0) augmente en présence d'eau. Cela conduit ainsi à la réduction rapide et totale du palladium (II).

Un mécanisme de formation du palladium (0) à partir $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ en présence d'eau est donné Figure 6.38.

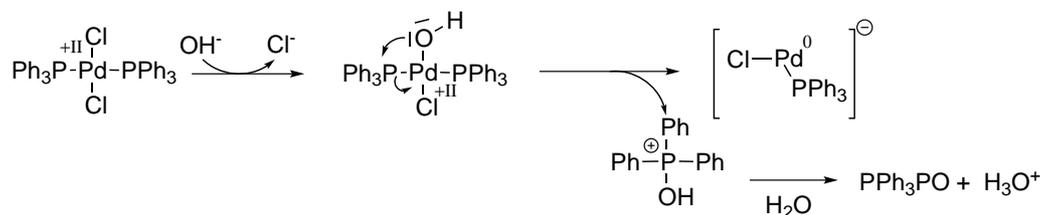


FIGURE 6.38 – Génération de Pd (0) à partir de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ en présence, d'amine et d'eau.

Ces résultats ont ainsi permis de proposer des conditions modifiées pour l'ouverture d'aminocyclopropanes de dérivés bromés (Figure 6.37). Pour cela, l'eau a été ajoutée comme co-solvant afin d'augmenter la cinétique de formation du palladium (0). La réduction rapide et totale du catalyseur permet une conversion du réactif rapide et avant toute désactivation du catalyseur sous la forme de nanoparticules métalliques.

Ces conditions non optimisées montrent donc que les deux systèmes catalytiques sont capables de réaliser ce type d'ouverture pour des dérivés bromés.

6.7 Applications

Afin d'établir le potentiel de cette nouvelle réaction d'ouverture de cycles, il est important de comprendre quels facteurs sont à l'origine de la réactivité observée. La taille du cycle, la présence d'un halogène et celle d'un complexe de palladium (II) sont des critères inhérents à l'ouverture des aminocyclopropanes.

L'effet de la taille du cycle a dans un premier temps été étudié. La cyclobutanamine a ainsi été envisagée. Malgré une tension de cycle inférieure à celle du cyclopropane, l'ouverture est susceptible d'être activée par le doublet de l'azote (Figure 6.39).

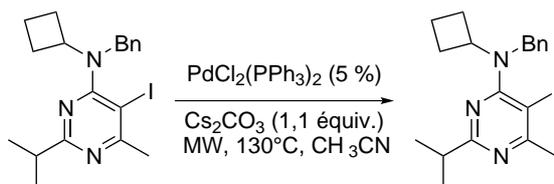


FIGURE 6.39 – Tentative d'ouverture à partir d'un cyclobutane.

Aucun produit d'ouverture n'a néanmoins été isolé. Comme vu précédemment, dans le cas de conditions de type CMD, Fagnou et Rousseaux ont observé l'hydrocyclobutan[b]indole correspondant. Cette observation confirme donc la nature différente du mécanisme d'ouverture d'aminocyclopropanes.

L'étude s'est ensuite portée sur la présence du complexe de palladium (II) à proximité d'un motif aminocyclopropane.

Une première piste envisagée a été l'insertion d'un isonitrile après addition oxydante du palladium (0) dans la liaison carbone-palladium. Cette insertion, déjà observée par Whitby,⁵⁵ permettrait d'augmenter la taille du cycle et la synthèse d'un nouvel hétérocycle par ce type d'ouverture. Aucune insertion d'isonitrile n'a été observée avec la triphénylphosphine ou le XPHOS comme ligand de réaction. Seul l'essai présenté Figure 6.40 a conduit à l'insertion d'isonitrile en présence de XANTPHOS. Néanmoins, aucune ouverture de cycle ne s'est produite.

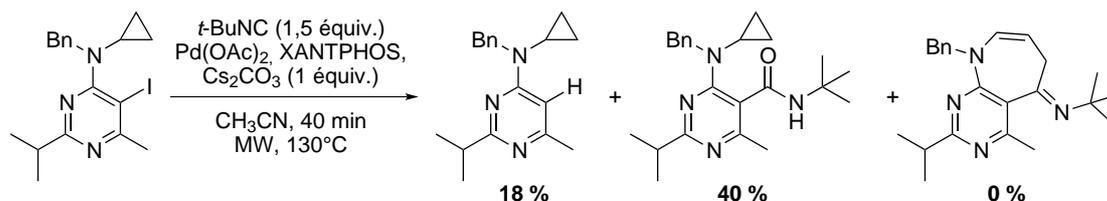


FIGURE 6.40 – Ouverture d'aminocyclopanes en présence d'isonitrile.

Une seconde piste consiste à réaliser une activation de liaison carbone-hydrogène (activation CH) pour former un complexe de palladium (II) susceptible d'ouvrir un aminocyclopropane. Cela permettrait de s'affranchir de l'introduction d'un atome d'halogène qui pose des soucis notamment pour la synthèse d'adduits de Ugi-Smiles. Pour cela, une source de palladium (II) peut être envisagée afin de réaliser cette activation en position α d'un amide (Figure 6.41). Différentes conditions de solvant (DMF, toluène, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, AcOH, CH_3CN) au reflux en présence de base telle que le carbonate de césium ou l'acétate de potassium en présence de palladium acétate et éventuellement d'acétate d'argent ont été testées sans succès.

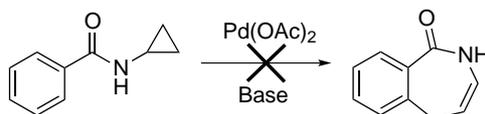


FIGURE 6.41 – Ouverture d'aminocyclopanes par activation de liaison C-H.

Une troisième piste envisagée a été la synthèse de *N*-cyclopropylpropargylamine. La génération *in situ* d'iodure de phenylpalladium (II) à partir d'iodobenzène et de palladium (0) est susceptible d'interagir avec la liaison triple carbone-carbone pour donner l'intermédiaire vinyl palladium après addition sur l'alcyne (Figure 6.42). Malheureusement, aucune réaction n'a été observée.

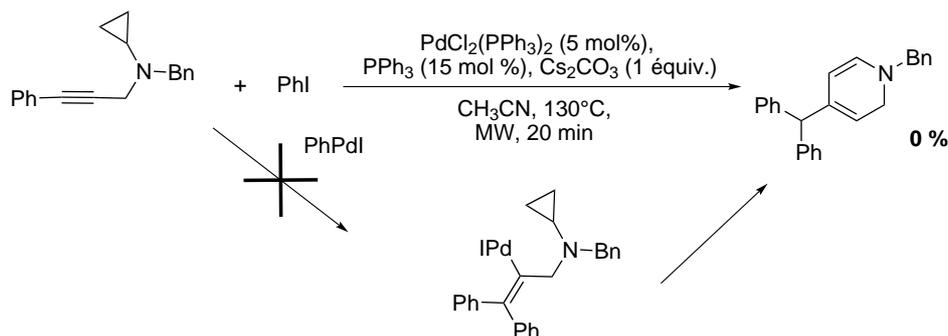


FIGURE 6.42 – Réactions intermoléculaires et ouverture d'aminocyclopanes.

En revanche, la combinaison de l'ouverture d'aminocyclopropane avec une seconde post-condensation (ici un couplage de Heck) sur les adduits de Ugi s'est révélée efficace pour l'obtention d'une structure hétérocyclique complexe. Pour cela, l'*o*-iodobenzaldéhyde, la cyclopropylamine et l'acide *o*-iodobenzoïque ont été utilisés comme partenaires de la réaction de Ugi. La synthèse de l'adduit **(6.39)** dans les conditions usuelles (MeOH, 2M, 40°C) conduit au produit souhaité avec un rendement compris entre 35 et 40 %. Ce faible rendement peut s'expliquer par l'utilisation d'un aldéhyde encombré en position *ortho* qui diminue l'efficacité de la réaction. Afin d'améliorer le rendement, cette réaction a été réalisée en Schlenk avec du méthanol préalablement dégazé pour obtenir le produit souhaité avec un rendement de 64 % (Figure 6.43). Ces conditions particulières ont été choisies car l'encombrement en position *ortho* de l'aldéhyde diminue la cinétique de la réaction et augmente ainsi les risques d'oxydation.

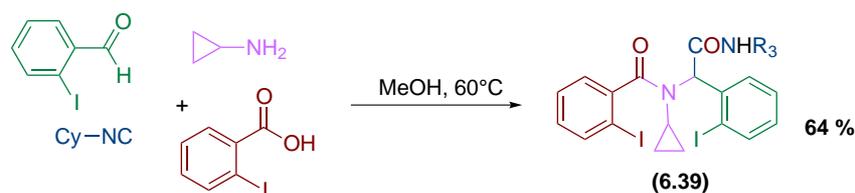


FIGURE 6.43 – Synthèse d'un adduit de Ugi.

L'adduit de Ugi ainsi obtenu a ensuite été mis en présence de palladium (0) afin de réaliser l'ouverture du cyclopropane suivi d'un couplage de Heck pour conduire à la formation du produit **(6.40)**. L'utilisation de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ avec du carbonate de césium conduit à **(6.40)** avec un rendement de 48 %. L'ajout de triphénylphosphine (10 %) permet d'augmenter le rendement à 61 %. L'addition oxydante se fait alors de manière chimiosélective sur la partie iodée la plus appauvrie en électron pour conduire à une ouverture du cyclopropane (Figure 6.44). Une fois la double liaison carbone-carbone formée, une réaction de Heck a lieu après addition oxydante de palladium dans la seconde liaison carbone-iodo.

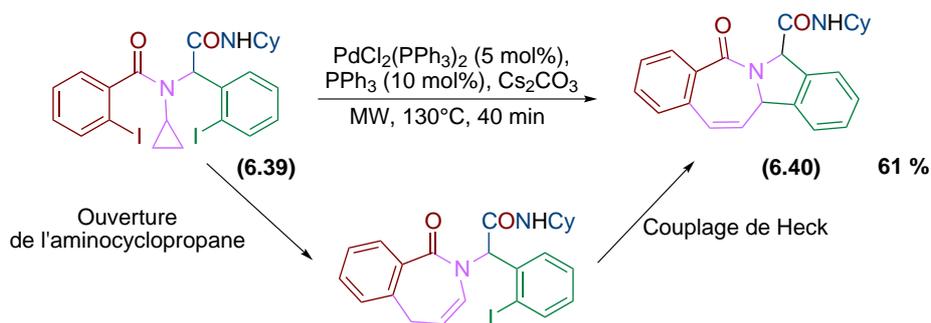


FIGURE 6.44 – Ouverture d'aminocyclopropane / couplage de Heck.

6.8 Conclusion et perspectives

L'étude d'ouverture d'aminocyclopropanes réalisée dans ce chapitre a montré le potentiel de cette réaction. Elle a ainsi conduit à l'ouverture du cycle pour de nombreux adduits pour conduire à la formation de cycle à 6 et 7 chaînons. Les adduits de Ugi ont permis de réaliser une réaction tandem ouverture du cyclopropane / couplage de Heck pour conduire à la formation d'un tétracycle complexe. La comparaison entre les différents systèmes catalytiques a montré que cette ouverture pouvait se faire suite à une activation d'une liaison carbone-hydrogène du cyclopropane ou bien carbone-carbone dans notre cas selon le système catalytique utilisé.

Au delà de l'étude théorique du mécanisme de cette réaction, de nombreuses possibilités synthétiques sont encore envisageables concernant ce type d'ouverture. L'ouverture par activation CH est une piste prometteuse malgré les échecs rencontrés dans ces travaux. L'équipe de Sugimoto a notamment montré la capacité du nickel à réaliser des activations de liaisons carbone-hydrogène pour des alkydiènegyclopropanes (Figure 6.45).⁸

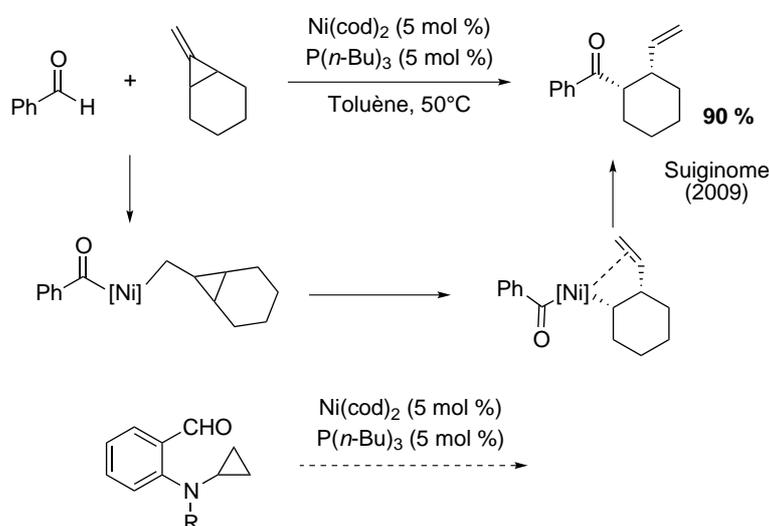


FIGURE 6.45 – Perspectives concernant l'ouverture d'aminocyclopropanes par C-H activation.

Bibliographie

- [1] El Kaïm, L. ; Grimaud, L. ; Wagschal, S. *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 1887–1889.
- [2] Smith, M. B. ; March, J. *March's advanced organic chemistry : reactions, mechanisms, and structure* ; Wiley-Interscience, 2011.
- [3] Clayden, J. ; Warren, S. ; Greeves, N. ; Wothers, P. *Chimie Organique* ; De Boeck, 2002.
- [4] Reissig, H.-U. ; Zimmer, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151–1196.
- [5] Lautens, M. ; Klute, W. ; Tam, W. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49–92.
- [6] Binger, P. ; Büch, H. M. *Top. Curr. Chem.* **1987**, *135*, 77–151.

- [7] Binger, P. ; Lii, Q.-H. ; Wedemann, P. *Angew Chem Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 316–317.
- [8] Taniguchi, H. ; Ohmura, T. ; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11298–11299.
- [9] Lautens, M. ; Ren, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9597–9605.
- [10] Delgado, A. ; Rodriguez, J. R. ; Castedo, L. ; Mascarenas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9282–9283.
- [11] Harrington, P. ; Kerr, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5949–5952.
- [12] Emmett, M. R. ; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4180–4183.
- [13] Grover, H. K. ; Lebold, T. P. ; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 220–223.
- [14] Lifchits, O. ; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2809–2812.
- [15] Zhou, Y.-Y. ; Wang, L.-J. ; Li, J. ; Sun, X.-L. ; Tang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9066–9069.
- [16] Ivanova, O. A. ; Budynina, E. M. ; Grishin, Y. K. ; Trushkov, I. V. ; Verteletskii, P. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1107–1110.
- [17] Goldberg, A. F. G. ; O'Connor, N. R. ; Craig II, R. A. ; Stoltz, B. M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5314–5317.
- [18] Goldberg, A. F. G. ; Stoltz, B. M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4474–4476.
- [19] Sliwinska, A. ; Czardybon, W. ; Warkentin, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 695–698.
- [20] Pohlhaus, P. D. ; Sanders, S. D. ; Parsons, A. T. ; Li, W. ; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8642–8650.
- [21] Moran, J. ; Smith, A. J. ; Carris, R. M. ; Johnson, J. S. ; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18618–18621.
- [22] Yu, M. ; Pagenkopf, B. L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 321–347.
- [23] Kananovich, D. G. ; Hurski, A. L. ; Kulinkovich, O. G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8424–8424.
- [24] Kirihara, M. ; Kakuda, H. ; Tsunooka, M. ; Shimajiri, A. ; T.Takuwac. ; Hatano, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8513–8518.
- [25] Kirihara, M. ; Noguchi, T. ; Kakuda, H. ; Akimoto, T. ; Shimajiri, A. ; Morishita, M. ; Hatano, A. ; Hirai, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3777.
- [26] Ryu, I. ; Suzuk, H. ; Ogawa, A. ; Kambe, N. ; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6137–6140.
- [27] Ullmann, A. ; Gruner, M. ; Reissig, H.-U. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 187–197.
- [28] Khan, F. A. ; Czerwonka, R. ; Reissig, H.-U. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3607–3617.
- [29] Kaiser, C. ; Burger, A. ; Zirngibl, L. ; Davis, C. S. ; Zirkle, C. L. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 768–773.

- [30] der Saal, W. V. ; Quast, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4024–4029.
- [31] Larquetoux, L. ; Kowalska, J. A. ; Six, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3517–3525.
- [32] Larquetoux, L. ; Ouhamou, N. ; Chiaroniand, A. ; Six, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4654–4662.
- [33] Ito, Y. ; Fujii, S. ; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2073–2074.
- [34] Tsuchida, H. ; Tamura, M. ; Hasegawa, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2467–2475.
- [35] Rinderhagen, H. ; Waske, P. A. ; Mattay, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6589–6593.
- [36] Ouhamou, N. ; Six, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3007–3009.
- [37] Madelaine, C. ; Six, Y. ; Buriez, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8046–8049.
- [38] Kostyuchenko, I. V. ; Okonnishnikova, G. P. ; Shulishov, E. V. ; Tomilov., Y. V. *Russ. Chem. Bull.* **2004**, *53*, 2257–2261.
- [39] Shan, M. ; O’Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3381–3384.
- [40] Li, L.-Z. ; Xiao, B. ; Guo, Q.-X. ; Xue, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7762–7771.
- [41] Batiste, L. ; Fedorov, A. ; Chen, P. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3899.
- [42] Park, S.-B. ; Cha, J. K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 147–149.
- [43] Ziegler, D. T. ; Steffens, A. M. ; Funk, T. W. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6726–6729.
- [44] Nakamura, A. E. ; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7360.
- [45] Aoki, S. ; Fujimura, T. ; Nakamura, E. ; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3296–3298.
- [46] Aoki, S. ; Nakamura, E. ; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1541–1542.
- [47] Fujimura, T. ; Aoki, S. ; Nakamura, E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2809–2821.
- [48] Aoki, S. ; Fujimura, T. ; Nakamura, E. ; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6541–6544.
- [49] Yasui, K. ; Fugami, K. ; Tanaka, S. ; Tamaru, Y. ; Ii, A. ; Yoshida, Z. ; Saidi, M. R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 789–792.
- [50] Rudler, H. ; Durand-Réville, T. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617–618*, 571–587.
- [51] Rousseaux, S. ; Liegault, B. ; Fagnou, K. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 244–248.
- [52] Ladd, C. L. ; Sustac Roman, D. ; Charette, A. B. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4479–4487.
- [53] El Kaïm, L. ; Gamez-Montano, R. ; Grimaud, L. ; Ibarra-River, T. *Chem. Comm.* **2008**, 1350–1352.
- [54] Grimaud, L. ; Jutand, A. *unpublished results*.
- [55] Saluste, C. G. ; Whitby, R. J. ; Furber, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4156–4158.

Conclusion

Les couplages de type Ugi ont été le sujet de ces travaux de thèse. Ces réactions multicomposants mettent en jeu un aldéhyde, une amine, un isonitrile ainsi qu'un dérivé acide : un acide carboxylique pour la réaction de Ugi et un phénol activé pour la réaction de Ugi-Smiles.

Nous avons tout d'abord étudié la structure électronique des isonitriles, composé au cœur des couplages de type Ugi. Pour cela, une étude *Valence Bond* a été menée. La forme carbénique $\text{RN}=\text{C}$ s'est révélée majoritaire contrairement à toute attente. Toutefois, ce caractère carbénique n'explique pas la linéarité de la molécule ou le caractère triple de la liaison $-\text{NC}$ observés expérimentalement. Ces résultats expérimentaux ont ainsi pu être interprétés grâce aux contributions des formes minoritaires dans la fonction d'onde, en particulier la forme zwitterionique $\text{R}^+\text{N}\equiv\text{C}^-$.

La seconde partie de ce travail a consisté en l'étude expérimentale et théorique des couplages de Ugi.

L'étude du réarrangement de Mumm dans la réaction de Ugi a montré que cette étape n'est pas cinétiquement déterminante dans la réaction. L'importance du rôle de l'environnement à l'aide d'une microsolvatation a été étudiée et explique en partie les effets de solvants observés pour cette réaction. La compétition entre les réactions de Ugi et Ugi-Smiles, observée dans le toluène à température ambiante, a également été rationalisée à l'aide des énergies des états de transition conduisant à la formation des imidates associés à chacune des réactions.

La compréhension théorique de la réaction de Ugi-Smiles a permis de prédire de nouveaux partenaires acides pour ce couplage : les trichlorophénols et les nitrosophénols.

Les trichlorophénols ont ainsi permis d'isoler les premiers aryl-imidates à partir d'un phénol, confirmant rétrospectivement leur existence. Les expériences menées ont montré qu'ils pouvaient être considérés comme des analogues d'un nitrilium pour réagir avec des nucléophiles. Par ailleurs, les nitrosophénols ont été utilisés avec succès comme partenaires de la réaction de Ugi-Smiles : ils se sont révélés de bons activateurs du phénol menant à des barrières plus basses qu'avec le groupe NO_2 . De plus, le mécanisme du réarrangement de Smiles est différent de celui généralement observé dans ce couplage puisque la voie avec liaison hydrogène n'est pas privilégiée. Grâce à ces composés, une nouvelle voie de synthèse de benzimidazoles a été mise au point.

La dernière partie de cette thèse s'est attachée à mettre à profit le potentiel synthétique des adduits de type Ugi pour développer une nouvelle réaction pallado-catalysée d'ouverture d'aminocyclopropanes. Cette ouverture, généralisable à des adduits simplifiés, conduit à l'accès rapide de produits hétérocycliques dont des tétracycles complexes suite à une réaction tandem impliquant un couplage de Heck.

Annexe A

Partie expérimentale

Generalities

Solvents purification

All reactions have been carried out under an inert atmosphere of dry argon. Standard syringe techniques have been used for the transfer of air-sensitive reagents and dry solvents. Most solvents were dried prior to use, either through distillation (toluene with sodium, THF with sodium in presence of benzophenone) or with a MBraun SPS-800 drying apparatus.

Degassed solvent were obtained by the following procedure: A solvent in a sealed Schlenk is frozen by immersion of the vial in liquid dinitrogen. When the solvent is frozen, the flask is opened to the vacuum and pumped 2-3 minutes, with the flask still immersed in liquid dinitrogen. The flask is then closed and warmed until the solvent has completely melted. This process is repeated three times. After the last cycle, the flask is backfilled with dry argon.

Other commercially available solvents were used as purchased.

Chromatographies

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

Thin Layer Chromatography was performed using silica plates from Merck (60 F 254), visualised by UV-detection or with a CAM solution.

CAM solution is obtained by dissolving $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ (4 g) and $\text{Mo}(\text{NH}_4)_8$ (100 g) in 900 mL of distilled water. This solution is then cooled to 0°C and a concentrated aqueous solution of sulfuric acid (100 mL) is added drop wise. The solution is then warmed at room temperature and CAM solution is stored in a fridge.

Equipment and analytical techniques

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

300. Frequency of the recording will be indicated for each product.

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

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

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

Isocyanides

Isocyanides have been obtained by the Hofmann synthesis or bought to Aldrich company. Isocyanides are stored under a dry argon atmosphere with potassium carbonate.

Benzylisocyanide

In a reactor flask equipped with a mechanic stirring, a reflux condenser, and a pressure-equalizing dropping funnel is charged with 120 mL of water. Stirring is begun and sodium hydroxide (98 g, 2,46 mol) is added by portions. A mixture of the desired benzylamine (1.3 equiv.), chloroform (28 mL, 0.35 mol) and benzyltriethylammonium chloride (7 g, 0.03 mol) in 120 mL of dichloromethane is added dropwise to the stirred solution. The reaction mixture begins to reflux immediately and subsides within 3 hours. The reaction mixture is gradually cooled at room temperature for the next 20 hours. The reaction mixture is diluted with 300 mL of ice and water, the organic layer is separated and retained, and the aqueous layer is extracted 3 times with 100 mL of dichloromethane. The dichloromethane solutions are combined and washed successively with 100 mL of water and 100 mL of a saturated aqueous solution of sodium chloride, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The drying agent is removed by filtration and volatile materials removed under reduced pressure. The crude isocyanide is purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : ether / 90 : 10 to 70 : 30) to give isocyanide in yields about 45-55%.

tert-butylisocyanide

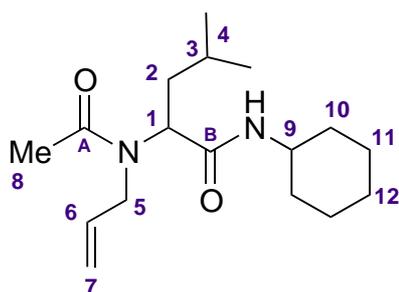
In a reactor flask equipped with a mechanic stirring bar, a reflux condenser, and a pressure-equalizing dropping funnel is charged with 106 mL of water. Stirring is begun and sodium hydroxide (106 g, 2.66 mol) is added by portions. A mixture of *tert*-butylamine (50 g, 72.0 mL, 0.69 moles), chloroform (28 mL, 0.35 mol) and benzyltriethylammonium chloride (0.71 g, 0.003 mol) in 106 mL of dichloromethane is added dropwise to the stirred solution. The reaction mixture begins to reflux immediately and subsides within 3 hours. After the reaction mixture is diluted with 300 mL of ice and water, the organic layer is separated and retained, and the aqueous layer is extracted 3 times with 100 mL of dichloromethane. The dichloromethane solutions are combined and washed successively with 100 mL of water and 100 mL of saturated aqueous solution of sodium chloride, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The drying agent is removed by filtration, and the filtrate is distilled under dry argon. *Tert*-butylisocyanide is collected with the fraction boiling at 92°C (50-55%).

Experimental section for products cited in chapter 5

Products analysis for the 5.1 section

5.1 - 2-(*N*-allylacetamido)-*N*-cyclohexyl-4-methylpentanamide

To a solution of isovaleraldehyde (110 μL , 1.0 mmol) in toluene under argon atmosphere were added allylamine (75 μL , 1.0 mmol), acetic acid (57 μL , 1.0 mmol), the *ortho*-nitrophenol (139 mg, 1.0 mmol) and cyclohexylisocyanide (124 μL , 1.0 mmol). After completion of the reaction, the solvent was removed under reduced pressure to afford Ugi adduct after purification by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : diethyl ether / 90:10 to 50 : 50) as a red oil (235 mg, 80%).



M.W.: 294.43 g.mol⁻¹

Rf: 0.2 (PE : Et₂O / 40 : 60)

HRMS: Calculated for C₁₇H₃₀N₂O₂: 294.2307, found: 294.2307.

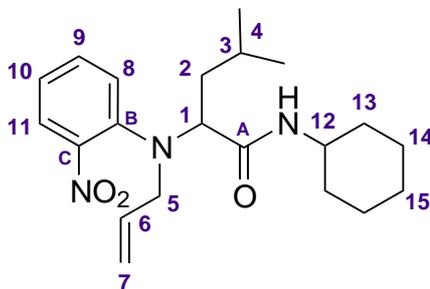
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.18 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, NH), 5.81-5.68 (m, 1H, H₆), 5.11-5.21 (m, 2H, H₇), 4.98 (dd, 1H, $J = 9.1, 6.8$ Hz, H₁), 3.93 (m, 2H, H₅), 3.73-3.62 (m, 1H, H₉), 2.12 (s, 3H, H₈), 1.90-1.45 (m, 8H, H₂, H₃, H_{Cy}), 1.40-1.10 (m, 5H, H_{Cy}), 0.93-0.88 (m, 6H, H₄).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 172.3 (C_A), 169.6 (C_B), 133.9 (C₆), 116.8 (C₇), 54.7 (C₁), 47.8 (C₉), 47.3 (C₅), 36.8 (C₂), 32.6 (C₁₀), 32.5 (C₁₀), 25.3 (C₃), 24.7, 24.5, 24.5 (C₁₁, C₁₁, C₁₂), 22.5 (C₄), 22.4 (C₄), 21.9 (C₈).

IR (ν , cm⁻¹): 3307, 3060, 2928, 2857, 1627, 1536, 1451, 1414, 1370, 1312, 1258, 1187, 1093, 1052.

5.2 - 2-(allyl(2-nitrophenyl)amino)-*N*-cyclohexyl-4-methylpentanamide

Following the procedure of **5.1**, the desired Ugi-Smiles adduct was obtained as a yellow oil (58 mg, 16%).



M.W.: 373.49 g.mol⁻¹

Rf: 0.3 (PE : Et₂O / 50 : 50)

HRMS: Calculated for C₂₁H₃₁N₃O₃: 373.2365, found: 373.2364.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.62 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, H₁₁), 7.39 (dd, 1H, $J = 9.5, 7.7$ Hz, H₉), 7.25 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H₈), 7.05 (dd, 1H, $J = 9.5, 8.1$ Hz, H₁₀), 6.86 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, NH), 5.66-5.50 (m, 1H, H₆), 5.05-4.92 (m, 2H, H₇), 3.87-3.73 (m, 2H,

H₅), 3.70 (dd, 1H, $J = 9.5, 6.4$ Hz, H₁), 3.65-3.60 (m, 1H, H₁₂), 1.85-1.75 (m, 2H, H₂), 1.65-1.60 (m, 1H, H₃), 1.60-1.40 (m, 5H, H_{Cy}), 1.07-1.09 (m, 5H, H_{Cy}), 0.75 (d, 3H, $J = 5.9$ Hz, H₄), 0.70 (d, 3H, $J = 5.9$ Hz, H₄).

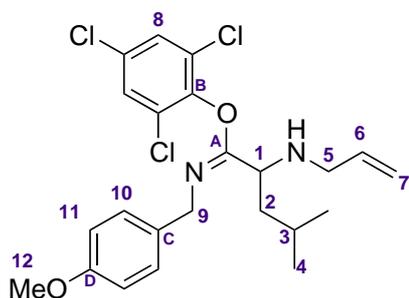
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 170.5 (C_A), 145.4 (C_C), 142.5 (C_B), 132.9 (C₉), 132.7 (C₆), 125.3 (C₁₁), 124.4 (C₈), 123.1 (C₁₀), 118.7 (C₇), 65.7 (C₁), 51.9 (C₅), 47.9 (C₁₂), 38.6 (C₂), 32.9 (C₁₃), 32.6 (C₁₃), 25.48 (C₃), 25.5 (C₁₅), 24.64 (C₁₄), 24.62 (C₁₄), 22.7 (C₄), 22.3 (C₄).

IR (ν , cm⁻¹): 3383, 2930, 2856, 1664, 1526, 1160.

Products analysis for the 5.2 section

5.3 - (*E*)-2,4,6-trichlorophenyl 2-(allylamino)-*N*-(4-methoxybenzyl)-4-methylpentanimidate

To a solution of isovaleraldehyde (107 μ L, 1.0 mmol) in toluene (1 mL) were added allylamine (75 μ L, 1.0 mmol), *para*-methoxybenzylisocyanide (150 μ L, 1.0 mmol) and 2,4,6-trichlorophenol (181 mg, 1.0 mmol). The mixture was stirred at 80°C until completion of the reaction under an argon atmosphere. The volatile materials were removed under reduced pressure to afford the crude product. The latter was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : diethyl ether 190 : 10 to 80 : 20) to obtain the desired product as a yellow-orange oil (80%, 331 mg).



M.W.: 469.83 g.mol⁻¹

Rf: 0.5 (PE : Et₂O / 80 : 20)

HRMS: Calculated for C₂₃H₂₇Cl₃N₂O₂: 468.1138, found: 468.1136.

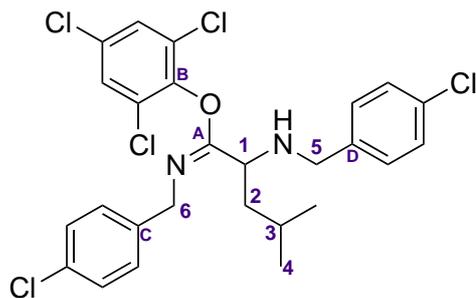
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.25 (s, 2H, H₈), 7.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H₁₀), 6.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H₁₁), 5.90-5.83 (m, 1H, H₆), 5.06 (dd, $J = 17.2, 1.4$ Hz, 1H, H_{7trans}), 5.01 (dd, $J = 10.2, 1.4$ Hz, 1H, H_{7cis}), 5.43-4.33 (m, 2H, H₉), 3.76 (m, 1H, H₁), 3.67 (s, 3H, H₁₂), 3.42 (dd, $J = 13.7, 5.4$ Hz, 1H, H₅), 3.15 (dd, $J = 13.7, 6.5$ Hz, 1H, H₅), 1.85-1.75 (m, 1H, H₃), 1.69-1.52 (m, 2H, H₂), 0.86 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H₄), 0.84 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H₄).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 161.0 (C_A), 158.0 (C_D), 144.9 (C_B), 136.5 (C₆), 132.0 (C_{ArCl}), 131.9 (C_C), 130.5 (C_{ArCl}), 129.9 (C_{ArCl}), 128.5 (C₈), 127.8 (C₁₀), 116.4 (C₇), 113.5 (C₁₁), 55.1 (C₁₂), 52.6 (C₁), 50.5 (C₅), 50.4 (C₉), 42.5 (C₂), 24.7 (C₃), 22.9 (C₄), 22.4 (C₄).

IR (ν , cm⁻¹): 2955, 2871, 2833, 1688, 1613, 1583, 1512, 1444, 1387, 1275, 1258, 1248, 1177, 1127, 1035.

5.4 - (*E*)-2,4,6-trichlorophenyl-*N*-4-chlorobenzyl-2-((4-chlorobenzyl)amino)-4-methylpentanimidate

To a solution of isovaleraldehyde (107 μL , 1.0 mmol) in toluene (1 mL) were added *para*-chlorobenzylamine (μL , 1.0 mmol), *para*-chlorobenzylisocyanide (150 μL , 1.0 mmol) and 2,4,6-trichlorophenol (181 mg, 1.0 mmol). The mixture was stirred at 80°C until completion of the reaction under an argon atmosphere. The volatile materials were removed under reduced pressure to afford the crude product. The latter was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : diethyl ether 190 : 10 to 80 : 20) to obtain the desired product as a yellow-orange oil (42%, 234 mg).



M.W.: 558.75 g.mol⁻¹

Rf: 0.6 (PE : Et₂O / 70 : 30)

HRMS: Calculated for C₂₃H₂₅Cl₅N₂O:
556,0410, found: 556,0410.

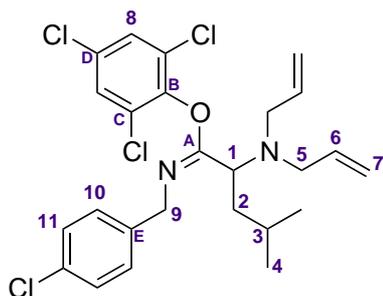
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.31-7.28 (m, 1H, H_{Ar}), 7.19-7.07 (m, 7H, H_{Ar}), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 4.25 (s, 2H, H₆), 3.91 (d, J = 13.2 Hz, 1H, H₅), 3.67-3.61 (m, 1H, H₁), 3.58 (d, J = 13.2 Hz, 1H, H₅), 2.52 (br s, 1H, NH), 1.87-1.75 (m, 1H, H₃), 1.70-1.61 (m, 1H, H₂), 1.56-1.47 (m, 1H, H₂), 0.82 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H₄), 0.73 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H₄).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 161.7 (C_A), 144.8 (C_B), 138.1 (C_{Ar}), 138.1 (C_{Ar}), 132.7 (C_{Ar}), 132.2 (C_{Ar}), 130.8 (C_{Ar}), 129.9 (C_{Ar}), 129.4 (C_D), 129.1 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 127.9 (C_C), 52.6 (C₁), 51.0 (C₅), 50.2 (C₆), 42.6 (C₂), 24.7 (C₃), 23.1 (C₄), 22.1 (C₄).

IR (ν , cm⁻¹): 2950, 2871, 2834, 1689, 1610, 1583, 1511, 1443, 1387, 1275, 1258, 1248, 1177, 1127, 1035, 1001.

5.5 - (*E*)-2,4,6-trichlorophenyl-*N*-4-chlorobenzyl-2-(diallylamino)-4-methylpentanimidate

To a solution of isovaleraldehyde (107 μL , 1.0 mmol) in toluene (1 mL) were added diallylamine (μL , 1.0 mmol), *para*-chlorobenzylisocyanide (150 μL , 1.0 mmol) and 2,4,6-trichlorophenol (181 mg, 1.0 mmol). The mixture was stirred at 80°C until completion of the reaction under an argon atmosphere. The volatile materials were removed under reduced pressure to afford the crude product. The latter was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : diethyl ether 90 : 10 to 80 : 20) to obtain the desired product as a yellow-orange oil (51%, 261 mg).



M.W.: 514.31 g.mol⁻¹

Rf: 0.5 (PE : Et₂O / 50 : 50)

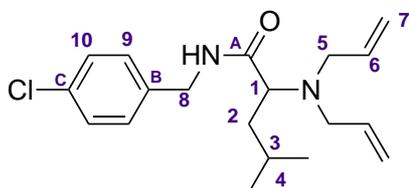
HRMS: Calculated for C₂₅H₂₈Cl₄N₂O:
512.0956, found: 512.0956. .

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.29-7.25 (m, 2H, H_{Ar}), 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.78-5.69 (m, 2H, H₆), 5.08 (d, *J* = 17.1 Hz, 2H, H_{7trans}), 5.01 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H, H_{7cis}), 4.43 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H₉), 4.30 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H₉), 4.04-3.98 (m, 1H, H₁), 3.48-3.39 (m, 2H, H₅), 3.19 (dd, *J* = 15.0, 7.6 Hz, 2H, H₅), 1.83-1.49 (m, 2H, H₂), 1.58-1.49 (m, 1H, H₃), 0.84 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H₄), 0.83 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H₄).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 161.0 (C_A), 158.0 (C_D), 144.9 (C_B), 136.5 (C₆), 132.0 (C_{ArCl}), 131.9 (C_E), 130.5 (C_{ArCl}), 129.9 (C_{ArCl}), 128.5 (C₈), 127.8 (C₁₀), 116.4 (C₇), 113.5 (C₁₁), 55.1 (C₁₂), 52.6 (C₁), 50.5 (C₅), 50.4 (C₉), 42.5 (C₂), 24.7 (C₃), 22.9 (C₄), 22.4 (C₄).

IR (ν, cm⁻¹): 2955, 2871, 2833, 1688, 1613, 1583, 1512, 1444, 1387, 1275, 1258, 1248, 1177, 1127, 1035.

5.6 - *N*-(4-chlorobenzyl)-2-(diallylamino)-4-methylpentanamide



M.W.: 334.88 g.mol⁻¹

Rf: 0.2 (PE : Et₂O / 80 : 20)

HRMS: Calculated for C₁₉H₂₇ClN₂O:
334.1812, found: 334.1812.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.24-7.16 (br s, 1H, NH), 7.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.50-5.38 (m, 2H, H₆), 4.89 (d, *J* = 17.2 Hz, 2H, H_{7trans}), 4.86 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H, H_{7cis}), 4.21 (dd, *J* = 15.0, 6.6 Hz, 1H, H₈), 4.04 (dd, *J* = 15.0, 5.5 Hz, 1H, H₈), 3.11-3.05 (m, 1H, H₁), 2.93-2.84 (m, 2H, H₅), 2.72 (dd, *J* = 14.5, 7.3 Hz, 2H, H₅), 1.67-1.66 (m, 1H, H₃), 1.52-1.43 (m, 1H, H₂), 1.08-0.98 (m, 1H, H₂), 0.69 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H₄), 0.62 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H₄).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 174.2 (C_A), 137.3 (C_B), 135.8 (C₆), 133.1 (C_C), 128.9 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 117.7 (C₇), 60.4 (C₁), 53.2 (C₅), 42.5 (C₈), 34.4 (C₂), 26.4 (C₃), 23.4 (C₄), 22.0 (C₄).

IR (ν, cm⁻¹): 3307, 3060, 2928, 2857, 1627, 1536, 1451, 1414, 1370, 1312, 1258, 1187, 1093, 1052.

Products analysis for the 5.3 section

General procedures

General procedure 5A:

To a solution of aldehyde (1.0 equiv.) in toluene (1.0 M) under argon were successively added the amine (1.0 equiv.), the phenol (1.0 equiv.), and the isocyanide (1.0 equiv.). The reaction mixture was stirred for 18 hours at 80°C. The solvent was then removed under reduced pressure to afford the crude Ugi-Smiles product.

General procedure 5B:

To a solution of aldehyde (1.0 equiv.) in toluene (3.0 M) under argon were added successively the amine (1.0 equiv.), the phenol (1.0 equiv.), and the isocyanide (1.0 equiv.). The reaction mixture was stirred for 2 days at 110°C. The solvent was then removed under reduced pressure to afford the crude Ugi-Smiles product.

General procedure 5C:

To a solution of the Ugi-Smiles adduct in DMF (0.5 M) was added P(OEt)₃ (2 equiv.) and the resulting mixture was stirred at 140°C until completion of the reaction controlled by TLC. The volatile materials were removed under reduced pressure to afford the crude product.

Nitrosophenol synthesis

To a solution of the desired phenol (3.0 mmol) in acidic aqueous solution (610 μ L of concentrated hydrochloric acid (37%) in 3.9 mL of water) was added at 0°C drop wise a solution of sodium nitrite (3.0 mmol, 2 M). After the reaction was judged complete, the solution is extracted 3 times by 10 mL of dichloromethane. The organic layer was dried over magnesium sulfate and filtered. The volatile materials were removed under reduced pressure. After verifying the monosubstitution of the phenol by NMR ¹H spectroscopy, the phenol is used as such.

4-methyl-2-nitrosophenol:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 10.19 (br s, 1H, OH), 7.63 (s, 1H, H_{Ar}), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 2.08 (s, 3H, Me).

4-fluoro-2-nitrosophenol:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.40-7.33 (m, 1H, H_{Ar}), 7.20-7.14 (m, 1H, H_{Ar}).

4-methoxy-2-nitrosophenol:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 10.09 (br s, 1H, OH), 7.25-7.22 (m, 1H, H_{Ar}), 6.98-6.93 (m, 1H, H_{Ar}), 6.85-6.81 (m, 1H, H_{Ar}), 3.56 (s, 3H, OMe).

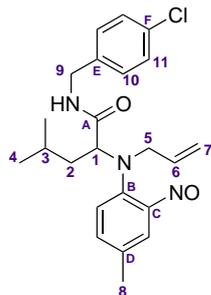
4-chloro-2-nitrosophenol:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 10.49 (s, 1H, OH), 8.11 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.54 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.14 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H_{Ar}).

Products analysis

5.8 - 2-(allyl(4-methyl-2-nitrosophenyl)amino)-*N*-(4-chlorobenzyl)-4-methylpentanamide

The general procedure 5A was followed using isovaleraldehyde (107 μL , 1.0 mmol), allylamine (75 μL , 1.0 mmol), *p*-chlorobenzylisocyanide (150 μL , 1.0 mmol) and 4-methyl-2-nitrosophenol (137 mg, 1.0 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : diethyl ether 85 : 15) to obtain the desired product as an orange-brown oil (80%, 331 mg).



M.W.: 413.94 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rf: 0.4 (PE : Et₂O / 60 : 40)

HRMS: Calculated for C₂₃H₂₈ClN₃O₂:
413.1870, found: 413.1878.

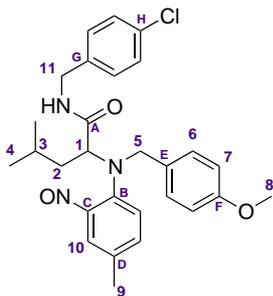
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.45-7.37 (m, 2H, H_{Ar}), 7.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H₁₀), 7.16-7.09 (m, 3H, H_{Ar}), 5.59-5.53 (m, 1H, H₆), 5.07 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, H₇), 5.06 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, H₇), 4.39 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H, H₉), 3.77 (dd, $J = 8.8, 5.3$ Hz, 1H, H₁), 3.72 (dd, $J = 15.3, 6.7$ Hz, 1H, H₅), 3.41 (dd, $J = 15.3, 5.6$ Hz, 1H, H₅), 2.35 (s, 3H, H₈), 1.83 (ddd, $J = 13.5, 8.8, 5.0$ Hz, 1H, H₂), 1.67-1.56 (m, 1H, H₃), 1.40 (ddd, $J = 13.5, 8.4, 5.3$ Hz, 1H, H₂), 0.83 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H₄), 0.80 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H₄).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 172.2 (C_A), 146.0 (C_C), 139.6 (C_B), 136.9 (C_E), 134.4 (C_D), 133.5 (C_F), 132.8 (C₆), 129.1 (C₁₀), 128.6 (C_{Ar}), 125.2 (C_{Ar}), 124.9 (C₁₁), 118.8 (C₇), 65.4 (C₁), 52.9 (C₅), 42.7 (C₉), 38.6 (C₂), 25.5 (C₃), 23.1 (C₄), 22.0 (C₄), 20.5 (C₈).

IR (ν , cm⁻¹): 3390, 2959, 2923, 2878, 1660, 1527, 1493, 1357, 1280, 1224, 1172, 1095, 1018.

5.9 - *N*-(4-chlorobenzyl)-2-((4-methoxybenzyl)(4-methyl-2-nitrosophenyl)amino)-4-methylpentanamide

The general procedure 5B was followed using isovaleraldehyde (107 μL , 1.0 mmol), *p*-methoxybenzylamine (122 μL , 1.0 mmol), *p*-chlorobenzylisocyanide (150 μL , 1.0 mmol) and 4-methyl-2-nitrosophenol (137 mg, 1.0 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : diethyl ether 80 : 20) to obtain the desired product as an orange-red oil (80%, 395 mg).



M.W.: 493.21 g.mol⁻¹

Rf: 0.3 (PE : Et₂O / 70 : 30)

HRMS: Calculated for C₂₈H₃₂ClN₃O₃:
493.2132, found: 493.2141.

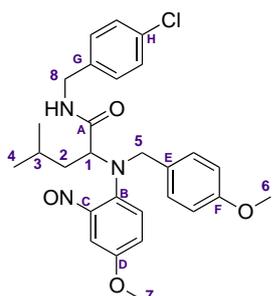
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.42-7.33 (m, 2H, H_{Ar}), 7.36 (s, 1H, H₁₀), 7.32-7.27 (m, 2H, H_{Ar}), 7.25-7.21(m, 1H, H_{Ar}), 7.16-7.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₆), 6.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₇), 4.45 (dd, *J* = 15.0, 5.9 Hz, 1H, H₁₁), 4.40 (dd, *J* = 15.0, 5.9 Hz, 1H, H₁₁), 4.18 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H₅), 3.92 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H₅), 3.76-3.71 (m, 1H, H₁), 3.74 (s, 3H, H₈), 2.39 (s, 3H, H₉), 1.89 (ddd, *J* = 13.4, 8.8, 5.0 Hz, 1H, H₂), 1.57-1.55 (m, 1H, H₂), 1.43-1.33(m, 1H, H₃), 0.79 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H, H₄).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 172.1 (C_A), 158.7 (C_F), 146.3 (C_C), 139.4 (C_B), 136.9 (C_G), 134.5 (C_D), 133.4 (C_H), 129.2 (C_{Ar}), 129.2 (C₆), 128.6 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.1(C_{Ar}), 125.5 (C_{Ar}), 125.3 (C₁₀), 113.7 (C₇), 66.2 (C₁), 55.1 (C₈), 53.5 (C₅), 42.8 (C₁₁), 38.2 (C₂), 25.4 (C₃), 23.1 (C₄), 21.9 (C₄), 20.5 (C₉).

IR (ν, cm⁻¹): 2989, 2890, 1716, 1674, 1611, 1521, 1468, 1364, 1248, 1220, 1179, 1095, 1042, 1022.

5.10 - *N*-(4-chlorobenzyl)-2-((4-methoxy-2-nitrosophenyl)(4-methoxybenzyl)amino)-4-methylpentanamide

The general procedure 5B was followed using isovaleraldehyde (107 μL, 1.0 mmol), *p*-methoxybenzylamine (122 μL, 1.0 mmol), *p*-chlorobenzylisocyanide (150 μL, 1.0 mmol) and 4-methoxy-2-nitrosophenol (153 mg, 1.0 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : diethyl ether 80 : 20) to obtain the desired product as a red-brown oil (72%, 367 mg).



M.W.: 510.02 g.mol⁻¹

Rf: 0.2 (PE : Et₂O / 80 : 20)

HRMS: Calculated for C₂₈H₃₂ClN₃O₄:
509.2081, found: 509.2081.

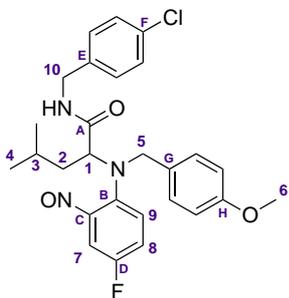
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.42-7.37 (m, 1H, H_{Ar}), 7.28-7.18 (m, 3H, H_{Ar}, NH), 7.15-7.10 (m, 1H, H_{Ar}), 7.02 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.95 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 4.50-4.40 (m, 2H, H₈), 4.07 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, H₅), 3.98 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, H₅), 3.77 (s, 3H, H₇), 3.73 (s, 3H, H₆), 3.73-3.69 (m, 1H, H₁), 1.83-1.74 (m, 1H, H₂), 1.62-1.55 (m, 1H, H₂), 1.32 (m, 1H, H₃), 0.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₄), 0.82 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H₄).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 172.6 (C_A), 158.7 (C_F), 156.3 (C_D), 148.2 (C_C), 137.0 (C_G), 134.5 (C_B), 133.1 (C_H), 129.7 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 128.7 (C_E), 128.1 (C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 119.1 (C_{Ar}), 113.6 (C_{Ar}), 108.9 (C_{Ar}), 66.4 (C₁), 55.8 (C₇), 55.4 (C₅), 55.1 (C₆), 42.6 (C₈), 38.8 (C₂), 25.4 (C₃), 23.5 (C₄), 21.8 (C₄).

IR (ν , cm⁻¹): 3049, 2958, 2860, 1712, 1650, 1612, 1527, 1440, 1420, 1360, 1266, 1220, 1088, 1050, 1012.

5.11 - *N*-(4-chlorobenzyl)-2-((4-fluoro-2-nitrosophenyl)(4-methoxybenzyl)-amino)-4-methylpentanamide

The general procedure 5B was followed using isovaleraldehyde (107 μL , 1.0 mmol), *p*-methoxybenzylamine (122 μL , 1.0 mmol), *p*-chlorobenzylisocyanide (150 μL , 1.0 mmol) and 4-fluoro-2-nitrosophenol (142 mg, 1.0 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : diethyl ether 80 : 20) to obtain the desired product as an orange oil (65%, 324 mg).



M.W.: 497.99 g.mol⁻¹

Rf: 0.2 (PE : Et₂O / 80 : 20)

HRMS: Calculated for C₂₇H₂₉ClFNO₃: 497.1881, found: 497.1899.

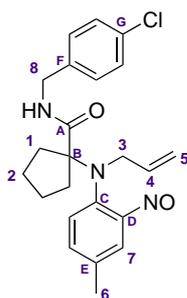
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.34-7.10 (m, 6H, H_{Ar}), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.65 (d, J = 7.5 Hz, 2H, H_{Ar}), 4.43 (d, J = 5.9 Hz, 2H, H₁₀), 4.15 (d, J = 14.3 Hz, 1H, H₅), 3.92 (d, J = 14.3 Hz, 1H, H₅), 3.81-3.76 (m, 1H, H₁), 3.73 (s, 3H, H₆), 1.89-1.80 (m, 1H, H₂), 1.58-1.54 (m, 1H, H₂), 1.36-1.32 (m, 1H, H₃), 0.81 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H₄), 0.79 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H₄).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 171.9 (C_A), 158.9 (C_H), 158.1 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 248.0 Hz, C_D), 147.1 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 6.8 Hz, C_C), 138.3 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 3.5 Hz, C_B), 136.8 (C_E), 133.2 (C_F), 129.3 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 25.0 Hz, C₇), 128.7 (C_{Ar}), 127.9 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 8.3 Hz, C₉), 127.6 (C_{Ar}), 120.0 (C_{Ar}), 119.8 (C_{Ar}), 113.8 (C_{Ar}), 112.3 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 22.1 Hz, C₈), 66.3 (C₁), 55.2 (C₆), 54.3 (C₅), 42.8 (C₈), 38.5 (C₂), 25.4 (C₃), 23.2 (C₄), 21.8 (C₄).

IR (ν , cm⁻¹): 2958, 2871, 2836, 1709, 1671, 1611, 1531, 1517, 1493, 1472, 1364, 1252, 1179, 1091, 1036, 1015.

5.12 - 1-(allyl(4-methyl-2-nitrosophenyl)amino)-*N*-(4-chlorobenzyl)cyclopentanecarboxamide

To a solution of cyclopentanone (89 μL , 1.0 mmol) in toluene (1.0 M) under argon atmosphere were added allylamine (75 μL , 1.0 mmol), *p*-chlorobenzylisocyanide (150 μL , 1.0 mmol) and 4-methyl-2-nitrosophenol (137 mg, 1.0 mmol). The reaction mixture was stirred for 10 days at 110°C. The solvent was then removed under reduced pressure to afford the crude Ugi-Smiles product and purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : diethyl ether 80 : 20) to obtain the desired product as an orange oil (58%, 238 mg).



M.W.: 411.92 g.mol⁻¹

Rf: 0.4 (PE : Et₂O / 70 : 30)

HRMS: Calculated for C₂₃H₂₆ClN₃O₂:
411.1714, found: 411.1719.

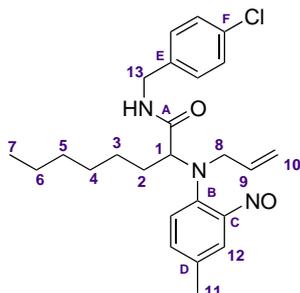
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.89-7.81 (m, 1H, H_{Ar}), 7.44 (s, 1H, H₇), 7.38-7.28 (m, 3H, H_{Ar}), 7.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.52 (ddt, *J* = 16.7, 10.1, 6.4, 1H, H₄), 4.87 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H₅), 4.85 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, H₅), 4.40 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, H₈), 3.41 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, H₃), 2.38 (s, 3H, H₆), 2.20-2.10 (m, 2H, H₁), 1.71-1.62 (m, 4H, H₂), 1.46-1.39 (m, 2H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 176.6 (C_A), 150.6 (C_D), 137.6 (C_C), 137.4 (C_F), 137.2 (C_E), 133.9 (C_{Ar}), 133.4 (C₄), 132.8 (C_G), 129.0 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 124.5 (C₇), 118.4 (C₅), 77.2 (C_B), 55.9 (C₃), 42.9 (C₈), 33.6 (C₁), 24.9 (C₂), 20.8 (C₆).

IR (ν, cm⁻¹): 3391, 2960, 2878, 1709, 1678, 1524, 1496, 1364, 1269, 1227, 1095, 1011.

5.13 - 2-(allyl(4-methyl-2-nitrosophenyl)amino)-*N*-(4-chlorobenzyl)octanamide

The general procedure 5A was followed using heptanal (139 μL, 1.0 mmol), allylamine (75 μL, 1.0 mmol), *p*-chlorobenzylisocyanide (150 μL, 1.0 mmol) and 4-methyl-2-nitrosophenol (137 mg, 1.0 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : diethyl ether 80 : 20) to obtain the desired product as an orange oil (56%, 248 mg).



M.W.: 441.99 g.mol⁻¹

Rf: 0.4 (PE : Et₂O / 70 : 30)

HRMS: Calculated for C₂₅H₃₂ClN₃O₂:
441.2183, found: 441.2185.

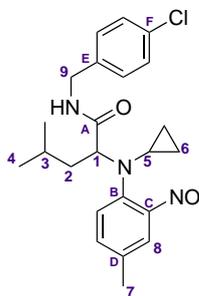
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.40 (s, 1H, H₁₂), 7.25-7.17 (m, 3H, H_{Ar}), 7.18-7.06 (m, 3H, H_{Ar}), 5.59-5.53 (m, 1H, H₉), 5.01 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H₁₀), 4.98 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H₁₀), 4.41 (dd, *J* = 14.6, 6.4 Hz, 1H, H₁₃), 4.32 (dd, *J* = 14.6, 6.4 Hz, 1H, H₁₃), 3.79-3.73 (m, 1H, H₁), 3.68 (dd, *J* = 15.2, 6.1 Hz, 1H, H₈), 3.41 (dd, *J* = 15.2, 5.3 Hz, 1H, H₈), 2.34 (s, 3H, H₁₁), 1.91-1.78 (m, 1H, H₂), 1.68-1.57 (m, 1H, H₂), 1.30-1.15 (m, 8H, H₃, H₄, H₅, H₆), 0.84 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H₇).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 172.1 (C_A), 146.1 (C_C), 139.7 (C_B), 136.9 (C_E), 134.6 (C_D), 133.5 (C_F), 132.9 (C₉), 132.5 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 125.2 (C₁₂), 119.1 (C₁₀), 66.8 (C₁), 53.6 (C₈), 42.5 (C₁₃), 31.5 (C_{alk}), 29.8 (C_{alk}), 29.2 (C_{alk}), 26.3 (C_{alk}), 22.5 (C_{alk}), 20.5 (C₁₁), 14.0 (C₇).

IR (ν , cm⁻¹): 2958, 2930, 2860, 1664, 1618, 1524, 1500, 1461, 1409, 1360, 1227, 1186, 1091, 1018.

5.14 - *N*-(4-chlorobenzyl)-2-(cyclopropyl(4-methyl-2-nitrosophenyl)amino)-4-methylpentanamide

The general procedure 5A was followed using isovaleraldehyde (107 μL , 1.0 mmol), cyclopropylamine (70 μL , 1.0 mmol), *p*-chlorobenzylisocyanide (150 μL , 1.0 mmol) and 4-methyl-2-nitrosophenol (137 mg, 1.0 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel using a gradient of diethyl ether in petroleum ether from 90 : 10 to 80 : 20 to obtain the desired product as an orange oil (58%, 240 mg).



M.W.: 413.94 g.mol⁻¹

Rf: 0.4 (PE : Et₂O / 70 : 30)

HRMS: Calculated for C₂₃H₂₈ClN₃O₂: 413.1870, found: 413.1879.

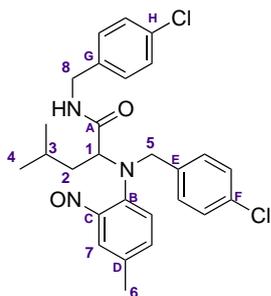
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.39 (s, 1H, H₈), 7.21-7.16 (m, 3H, H_{Ar}), 7.11-7.02 (m, 3H, H_{Ar}), 6.96 (br s, 1H, NH), 4.43 (dd, J = 14.6, 6.2 Hz, 1H, H₉), 4.35 (dd, J = 14.6, 6.2 Hz, 1H, H₉), 3.95-3.89 (m, 1H, H₁), 2.63-2.55 (m, 1H, H₅), 2.33 (s, 3H, H₇), 2.07-1.97 (m, 1H, H₂), 1.72-1.65 (m, 1H, H₂), 1.61-1.57 (m, 1H, H₃), 0.97 (d, J = 6.2 Hz, 3H, H₄), 0.96 (d, J = 6.2 Hz, 3H, H₄), 0.68-0.58 (m, 1H, H₆), 0.58-0.50 (m, 1H, H₆), 0.44-0.36 (m, 1H, H₆), 0.34-0.28 (m, 1H, H₆).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 171.8 (C_A), 143.8 (C_C), 141.1 (C_B), 136.7 (C_E), 133.7 (C_D), 132.9 (C_F), 129.2 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 125.1 (C₈), 124.1 (C_{Ar}), 65.7 (C₁), 42.7 (C₉), 39.0 (C₂), 32.5 (C₅), 25.4 (C₃), 23.3 (C₄), 22.0 (C₄), 20.3 (C₇), 8.8 (C₆), 8.2 (C₆).

IR (ν , cm⁻¹): 3395, 3052, 3021, 3017, 1716, 1597, 1489, 1447, 1266, 1070, 1029.

5.15 - *N*-(4-chlorobenzyl)-2-((4-chlorobenzyl)(4-methyl-2-nitrosophenyl)amino)-4-methylpentanamide

The general procedure 5B was followed using isovaleraldehyde (107 μL , 1.0 mmol), *p*-chlorobenzylamine (122 μL , 1.0 mmol), *p*-chlorobenzylisocyanide (150 μL , 1.0 mmol) and 4-methyl-2-nitrosophenol (137 mg, 1.0 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : diethyl ether 80 : 20) to obtain the desired product as an orange oil (79%, 393 mg).



M.W.: 498.44 g.mol⁻¹

Rf: 0.4 (PE : Et₂O / 70 : 30)

HRMS: Calculated for C₂₇H₂₉Cl₂N₃O₂:
497.1637, found: 497.1632.

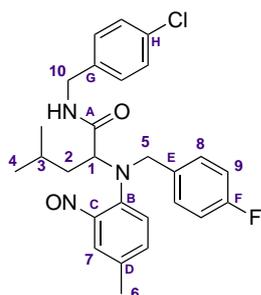
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.39 (s, 1H, H₇), 7.23-7.08 (m, 8H, H_{Ar}), 7.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.94-6.88 (m, 2H, H_{Ar}, NH), 4.46 (dd, *J* = 14.6, 5.7 Hz, 1H, H₈), 4.38 (dd, *J* = 14.6, 5.7 Hz, 1H, H₈), 4.23 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H₅), 3.99 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H₅), 3.72 (dd, *J* = 8.3, 4.5 Hz, 1H, H₁), 2.30 (s, 3H, H₆), 1.95-1.85 (m, 1H, H₂), 1.56-1.49 (m, 1H, H₂), 1.39-1.30 (m, 1H, H₃), 0.80 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, H₄), 0.78 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, H₄).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 171.7 (C_A), 146.3 (C_C), 139.1 (C_B), 136.8 (C_E), 135.0 (C_G), 134.9 (C_{Ar}), 133.5 (C_{Ar}), 133.2 (C_H or C_F), 133.1 (C_F or C_H), 129.3 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 125.4 (C_{Ar}), 125.2 (C₇), 66.4 (C₁), 52.6 (C₅), 42.8 (C₈), 37.0 (C₂), 25.4 (C₃), 23.1 (C₄), 21.8 (C₄), 20.5 (C₆).

IR (ν, cm⁻¹): 2962, 2930, 2875, 1712, 1664, 1524, 1453, 1470, 1412, 1357, 1252, 1220, 1172, 1147, 1091, 1018.

5.16 - *N*-(4-chlorobenzyl)-2-((4-fluorobenzyl)(4-methyl-2-nitrosophenyl)amino)-4-methylpentanamide

The general procedure 5B was followed using isovaleraldehyde (107 μL, 1.0 mmol), *p*-fluorobenzylamine (115 μL, 1.0 mmol), *p*-chlorobenzylisocyanide (150 μL, 1.0 mmol) and 4-methyl-2-nitrosophenol (137 mg, 1.0 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : diethyl ether 80 : 20) to obtain the desired product as an orange oil (88%, 424 mg).



M.W.: 481.99 g.mol⁻¹

Rf: 0.3 (PE : Et₂O / 70 : 30)

HRMS: Calculated for C₂₇H₂₉ClF₂N₃O₂:
481.1832, found: 481.1852.

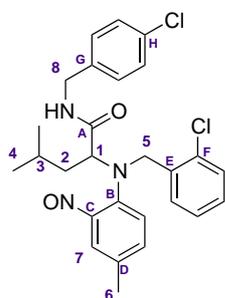
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.38 (s, 1H, H₇), 7.23-7.13 (m, 5H, H_{Ar}), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.93-6.87 (m, 2H, H_{Ar}), 6.86-6.79 (m, 2H, H_{Ar}), 4.47 (dd, *J* = 14.6, 6.1 Hz, 1H, H₁₀), 4.41 (dd, *J* = 14.6, 6.1 Hz, 1H, H₁₀), 4.21 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H₅), 3.96 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H₅), 3.72 (dd, *J* = 9.2, 4.2 Hz, 1H, H₁), 2.30 (s, 3H, H₆), 1.89 (ddd, *J* = 13.5, 9.2, 4.5 Hz, 1H, H₂), 1.57-1.50 (m, 1H, H₂), 1.38-1.31 (m, 1H, H₃), 0.80 (d, 6H, *J* = 6.9 Hz, H₄).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 171.9 (C_A), 161.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 246.1$ Hz, C_F), 146.5 (C_C), 139.1 (C_B), 136.8 (C_G), 135.0 (C_D), 133.5 (C_H), 133.1 (C_{Ar}), 132.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.2$ Hz, C_E), 129.7 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 125.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.2$ Hz, C₈), 115.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.0$ Hz, C₉), 66.4 (C₁), 53.3 (C₅), 42.7 (C₁₀), 38.1 (C₂), 25.4 (C₃), 23.2 (C₄), 21.8 (C₄), 20.5 (C₆).

IR (ν , cm⁻¹): 2977, 2867, 1712, 1667, 1668, 1531, 1503, 1364, 1269, 1220, 1154, 1091, 1018.

5.17 - *N*-(4-chlorobenzyl)-2-((2-chlorobenzyl)(4-methyl-2-nitrosophenyl)amino)-4-methylpentanamide

The general procedure 5B was followed using isovaleraldehyde (107 μL , 1.0 mmol), *o*-chlorobenzylamine (121 μL , 1.0 mmol), *p*-chlorobenzylisocyanide (150 μL , 1.0 mmol) and 4-methyl-2-nitrosophenol (137 mg, 1.0 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : diethyl ether 80 : 20) to obtain the desired product as an orange oil (62%, 308 mg).



M.W.: 498.44 g.mol⁻¹

Rf: 0.3 (PE : Et₂O / 70 : 30)

HRMS: Calculated for C₂₇H₂₉Cl₂N₃O₂: 497.1637, found: 497.1632.

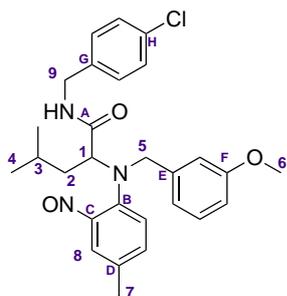
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.44 (s, 1H, H₇), 7.33-7.26 (m, 2H, H_{Ar}), 7.19-7.10 (m, 4H, H_{Ar}), 7.08-7.05 (m, 2H, H_{Ar}), 7.03-7.67 (m, 2H, H_{Ar}), 4.57-4.45 (m, 2H, H₅, H₈), 4.26 (dd, $J = 14.7, 4.7$ Hz, 1H, H₈), 4.02 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H₅), 3.75 (dd, $J = 8.6, 4.5$ Hz, 1H, H₁), 2.30 (s, 3H, H₆), 2.05-1.95 (m, 1H, H₂), 1.57-1.50 (m, 1H, H₂), 1.42-1.33 (m, 1H, H₃), 0.74 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H₄), 0.72 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H₄).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 171.4 (C_A), 145.3 (C_C), 139.4 (C_B), 136.7 (C_E), 134.3 (C_G), 134.0 (C_{Ar}), 133.8 (C_D), 133.3 (C_F), 133.0 (C_H), 129.4 (C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 126.9 (C_{Ar}), 125.7 (C₇), 124.1 (C_{Ar}), 66.8 (C₁), 49.8 (C₅), 42.8 (C₈), 37.7 (C₂), 25.5 (C₃), 22.9 (C₄), 21.9 (C₄), 20.4 (C₆).

IR (ν , cm⁻¹): 3046, 2976, 1678, 1521, 1486, 1437, 1360, 1357, 1259, 1088, 1053, 1022.

5.18 - *N*-(4-chlorobenzyl)-2-((3-methoxybenzyl)(4-methyl-2-nitrosophenyl)amino)-4-methylpentanamide

The general procedure 5B was followed using isovaleraldehyde (107 μL , 1.0 mmol), *m*-methoxybenzylamine (115 μL , 1.0 mmol), *p*-chlorobenzylisocyanide (150 μL , 1.0 mmol) and 4-methyl-2-nitrosophenol (137 mg, 1.0 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : diethyl ether 80 : 20) to obtain the desired product as an orange oil (88%, 435 mg).



M.W.: 494.03 g.mol⁻¹

Rf: 0.3 (PE : Et₂O / 80 : 20)

HRMS: Calculated for C₂₈H₃₂ClN₃O₃:
493.2132, found: 493.2130.

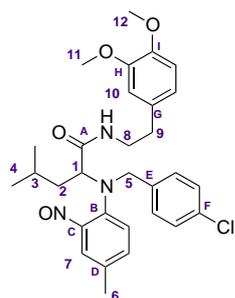
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.40 (s, 1H, H₈), 7.38-7.31 (m, 1H, H_{Ar}), 7.20-7.02 (m, 6H, H_{Ar}), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.64-6.58 (m, 2H, H_{Ar}), 4.45 (dd, J = 14.8, 6.2 Hz, 1H, H₉), 4.36 (dd, J = 14.8, 6.2 Hz, 1H, H₉), 4.29 (d, J = 15.2 Hz, 1H, H₅), 4.00 (d, J = 15.2 Hz, 1H, H₅), 3.76-3.70 (m, 1H, H₁), 3.62 (s, 3H, H₆), 2.28 (s, 3H, H₇), 1.98-1.89 (m, 1H, H₂), 1.57-1.49 (m, 1H, H₂), 1.43-1.34 (m, 1H, H₃), 0.76 (d, J = 6.3 Hz, 3H, H₄), 0.75 (d, J = 6.3 Hz, 3H, H₄).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 171.8 (C_A), 159.6 (C_F), 145.7 (C_C), 139.5 (C_B), 138.1 (C_E), 136.7 (C_G), 134.3 (C_{Ar}), 133.6 (C_D), 133.0 (C_H), 129.4 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 125.5 (C₈), 124.7 (C_{Ar}), 120.0 (C_{Ar}), 113.0 (C_{Ar}), 112.9 (C_{Ar}), 66.4 (C₁), 55.0 (C₆), 53.0 (C₅), 42.9 (C₉), 37.8 (C₂), 27.4 (C₃), 23.0 (C₄), 21.9 (C₄), 20.4 (C₇).

IR (ν , cm⁻¹): 2958, 2937, 2864, 1709, 1638, 1604, 1524, 1469, 1437, 1420, 1360, 1269, 1220, 1158, 1098, 1056, 1018.

5.19 - 2-((4-chlorobenzyl)(4-methyl-2-nitrosophenyl)amino)-*N*-(3,4-dimethoxyphenethyl)-4-methylpentanamide

The general procedure 5B was followed using isovaleraldehyde (107 μ L, 1.0 mmol), *p*-chlorobenzylamine (122 μ L, 1.0 mmol), 4-(2-isocyanoethyl)-1,2-dimethoxybenzene (191 mg, 1.0 mmol) and 4-methyl-2-nitrosophenol (137 mg, 1.0 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : diethyl ether 80 : 20) to obtain the desired product as an orange oil (90%, 485 mg).



M.W.: 538.08 g.mol⁻¹

Rf: 0.3 (PE : Et₂O / 70 : 30)

HRMS: Calculated for C₃₀H₃₆ClN₃O₄:
537.2394, found: 537.2393.

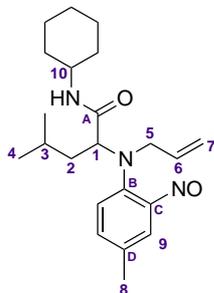
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.41 (s, 1H, H₇), 7.18-7.09 (m, 3H, H_{Ar}), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.98 (d, J = 6.9 Hz, 1H, NH), 6.94-6.87 (m, 3H, H_{Ar}), 6.74 (s, 1H, H₁₀), 6.71 (m, 1H, H_{Ar}), 4.16 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H₅), 3.93 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H₅), 3.85 (s, 3H, H₁₁ or H₁₂), 3.83 (s, 3H, H₁₂ or H₁₁), 3.66-3.52 (m, 3H, H₈, H₁), 2.79 (t, J = 7.1 Hz, 2H, H₉), 2.30 (s, 3H, H₆), 1.90-1.81 (m, 1H, H₂), 1.56-1.48 (m, 1H, H₂), 1.30-1.24 (m, 1H, H₃), 0.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H₄), 0.75 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H₄).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 171.8 (C_A), 148.8 (C_I or C_H), 147.5 (C_H or C_I), 146.4 (C_C), 139.1 (C_B), 135.1 (C_E), 134.7 (C_{Ar}), 133.4 (C_D), 132.9 (C_F), 131.0 (C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 125.4 (C_{Ar}), 125.4 (C_{Ar}), 120.5 (C_{Ar}), 111.6 (C₁₀), 111.0 (C_{Ar}), 66.6 (C₁), 55.7 (C₁₁, C₁₂), 52.8 (C₅), 40.4 (C₈), 37.9 (C₂), 35.1 (C₉), 25.4 (C₃), 23.1 (C₄), 21.8 (C₄), 20.5 (C₆).

IR (ν , cm⁻¹): 2978, 2937, 2871, 1671, 1598, 1521, 1496, 1468, 1360, 1262, 1241, 1158, 1144, 1091, 1052, 1018.

5.20 - 2-(allyl(4-methyl-2-nitrosophenyl)amino)-*N*-cyclohexyl-4-methylpentanamide

In a Schlenk vial under argon atmosphere, allylamine (75 μL , 1.0 mmol), cyclohexylisocyanide (124 μL , 1.0 mmol) and 4-methyl-2-nitrosophenol (142 mg, 1.0 mmol) were added to a solution of isovaleraldehyde (107 μL , 1.0 mmol) in toluene (1.0 M). After 72 hours, the volatile materials were removed under reduce pressure and the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : diethyl ether 80 : 20) to obtain the desired product as an orange oil (90%, 334 mg).



M.W.: 371.52 g.mol⁻¹

Rf: 0.4 (PE : Et₂O / 70 : 30)

HRMS: Calculated for C₂₂H₃₃N₃O₂: 371.2573, found: 371.2584.

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.48 (s, 1H, H₉), 7.27-7.26 (m, 1H, H_{Ar}), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H, NH), 5.64 (dddd, J = 16.9, 10.8, 6.7, 5.6 Hz, 1H, H₆), 5.12-5.02 (m, 2H, H₇), 3.79-3.71 (m, 2H, H₅, H₁₀), 3.68 (dd, J = 8.3, 5.6 Hz, 1H, H₁), 3.16 (dd, J = 16.0, 5.2 Hz, 1H, H₅), 2.36 (s, 3H, H₈), 1.88-1.74 (m, 3H, H_{Cy}), 1.73-1.65 (m, 2H, H₂, H_{Cy}), 1.63-1.54 (m, 2H, H_{Cy}), 1.40-1.28 (m, 3H, H₂, H_{Cy}), 1.20-1.10 (m, 3H, H₃, H_{Cy}), 0.75 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H₄), 0.71 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H₄).

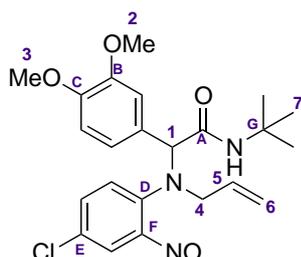
^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 171.0 (C_A), 146.1 (C_C), 139.8 (C_B), 134.1 (C_D), 133.4 (C_{Ar}), 133.2 (C₆), 125.2 (C_{Ar}), 124.9 (C_{Ar}), 118.6 (C₇), 65.9 (C₁), 52.7 (C₅), 47.8 (C₁₀), 38.7 (C₂), 32.9 (C_{Cy}), 32.6 (C_{Cy}), 25.5, 25.5 (C_{Cy}), 24.6 (C₃), 23.0 (C₄), 22.2 (C₄), 20.5 (C₈).

IR (ν , cm⁻¹): 2958, 2871, 2836, 1709, 1671, 1611, 1531, 1517, 1493, 1472, 1364, 1252, 1179, 1091, 1036, 1015.

5.21 - 2-(allyl(4-chloro-2-nitrosophenyl)amino)-*N*-(*tert*-butyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)acetamide

In a Schlenk vial under argon atmosphere, allylamine (75 μL , 1.0 mmol), *tert*-butylisocyanide (114 μL , 1.0 mmol) and 4-chloro-2-nitrosophenol (157 mg, 1.0 mmol) were added to a solution of 3,4-dimethoxybenzaldehyde (166, 1.0 mmol) in degased methanol (1.0 M). After 24 hours, the volatile materials were removed under reduce pressure and the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : diethyl ether

80 : 20) to obtain the desired product as an orange-red oil (74%, 330 mg).



M.W.: 445.94 g.mol⁻¹

Rf: 0.2 (PE : Et₂O / 80 : 20)

HRMS: Calculated for C₂₃H₂₈ClN₃O₄:
445.1768, found: 445.1768.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.65 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.35 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.99 (br s, 1H, NH), 6.95-6.88 (m, 2H, H_{Ar}), 6.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 5.69-5.51 (m, 1H, H₅), 5.08 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H₆), 4.89 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, H₆), 4.66 (s, 1H, H₁), 3.84 (s, 3H, H₃ ou H₂), 3.82 (s, 3H, H₂ ou H₃), 3.49-3.36 (m, 1H, H₄), 1.20 (s, 9H, H₇).

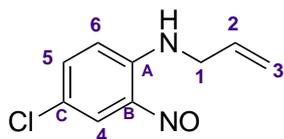
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 169.4 (C_A), 149.0 (C_C ou C_B), 149.0 (C_B ou C_C), 147.8 (C_F), 140.8 (C_D), 132.5 (C₅), 130.9 (C_{Ar}), 130.6 (C_E), 128.7 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 124.3 (C_{Ar}), 121.4 (C_{Ar}), 120.8 (C₆), 111.0 (C_{Ar}), 110.9 (C₆), 71.8 (C₁), 56.8 (C₄), 55.8 (C₃ ou C₂), 55.8 (C₂ ou C₃), 51.0 (C_G), 28.4 (C₇).

IR (ν, cm⁻¹): 3049, 2958, 2860, 1712, 1650, 1612, 1527, 1440, 1420, 1360, 1266, 1220, 1088, 1050, 1012.

5.22 - *N*-allyl-4-chloro-2-nitrosoaniline

In a solution of (**5.21**) (0.1 M) in toluene, BF₃.Et₂O (10 mol%) was added. The resulting mixture was refluxed under an Argon atmosphere. After completion of the reaction (judged by TLC analysis), the volatile materials were removed under reduce pressure and the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : diethyl ether 90 : 10) to obtain the amine as yellow oil.

M.W.: 196.63 g.mol⁻¹



Rf: 0.3 (PE : Et₂O / 80 : 20)

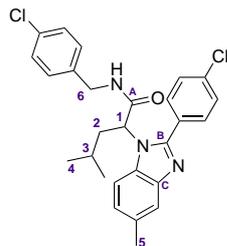
HRMS: Calculated for C₉H₉ClN₂O:
196.0403, found: 196.0401.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.20 (s, 1H, H₄), 8.20-8.05 (br s, 1H, NH), 7.37 (d, *J* = 8.6, 1H, H₅), 6.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H₆), 6.04-5.83 (m, 1H, H₂), 5.33-5.24 (m, 2H, H₃), 4.05-4.00 (m, 2H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 143.9 (C_A), 136.2 (C_C), 132.8 (C_B), 131.9 (C₂), 125.9 (C_{Ar}), 120.3 (C₃), 117.4 (C_{Ar}), 115.6 (C_{Ar}), 45.4 (C₁).

5.23 - *N*-(4-chlorobenzyl)-2-(2-(4-chlorophenyl)-5-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)-4-methylpentanamide

Following the procedure 5C from the Ugi-adduct **5.15** (63 mg, 0.12 mmol), the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : diethyl ether 70 : 30) to obtain the desired product as a colorless oil (79%, 46 mg).



M.W.: 480.43 g.mol⁻¹

Rf: 0.2 (PE : Et₂O / 50 : 50)

HRMS: Calculated for C₂₈H₃₀ClN₃O₂:
479.1531, found: 479.1523

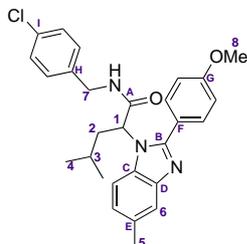
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.27-6.94 (m, 11H, H_{Ar}), 5.00 (dd, *J* = 11.0, 3.6 Hz, 1H, H₁), 4.50-4.45 (m, 2H, H₂), 2.30 (s, 3H, H₅), 2.18-2.09 (m, 1H, H₂), 2.06-1.98 (m, 1H, H₂), 0.64-0.54 (m, 1H, H₃), 0.53-0.49 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H₄), 0.32-0.28 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H₄).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 169.7 (C_A), 153.6 (C_B), 143.6 (C_C), 136.6 (C_{ArCl}), 136.5 (C_{ArCl}), 133.5 (C_q), 133.0 (C_{Ar}), 131.0 (C_{Ar}), 130.3 (C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 127.8 (C_q), 124.7 (C_{Ar}), 120.0 (C_{Ar}), 111.5 (C_{Ar}), 58.9 (C₁), 43.2 (C₆), 37.6 (C₂), 24.3 (C₃), 22.9 (C₄), 21.4 (C₄), 20.5 (C₅).

IR (ν, cm⁻¹): 3002, 2930, 1659, 1485, 1475, 1408, 1384, 1314, 1273, 1260, 1170, 1094, 1009.

5.24 - *N*-(4-chlorobenzyl)-2-(2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)-4-methylpentanamide

Following the procedure 5C from the Ugi-adduct **5.9** (50 mg, 0.11 mmol), the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : diethyl ether 70 : 30) to obtain the desired product as a colorless oil (85%, 45 mg).



M.W.: 476.01 g.mol⁻¹

Rf: 0.2 (PE : Et₂O / 50 : 50)

HRMS: Calculated for C₂₈H₃₀ClN₃O₂:
475.2027, found: 475.2022.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.54 (s, 1H, H₆), 7.38-7.33 (m, 1H, H_{Ar}), 7.30-7.27 (m, 2H, H_{Ar}), 7.20-7.14 (m, 3H, H_{Ar}), 7.10-7.01 (m, 4H, H_{Ar}), 6.51 (br s, 1H, NH), 5.17 (dd, *J* = 11.4, 3.4 Hz, 1H, H₁), 4.49 (dd, *J* = 14.3, 5.9 Hz, 1H, H₇), 4.43 (dd, *J* = 14.3, 6.2 Hz, 1H, H₇), 3.78 (s, 3H, H₈), 2.48 (s, 3H, H₅), 2.25-2.16 (m, 1H, H₂), 2.14-2.11 (m, 1H, H₂), 0.79-0.71 (m, 1H, H₃), 0.60 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H₄), 0.43 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H₄).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 170.2 (C_A), 160.9 (C_B), 155.0 (C_G), 143.8 (C_C), 136.7 (C_H), 133.3 (C_E), 132.6 (C_I), 130.5 (C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 124.2 (C_{Ar}), 121.6 (C_C ou C_D), 119.8 (C_{Ar}), 114.2 (C_D ou C_C), 111.4 (C_{Ar}), 58.9 (C₁), 55.3 (C₈), 43.2 (C₇), 37.7 (C₂), 24.3 (C₃), 22.9 (C₄), 21.4 (C₄), 20.5 (C₅).

IR (ν, cm⁻¹): 3310, 2975, 2930, 1660, 1490, 1464, 1439, 1404, 1272, 1258, 1198, 1162, 1094, 1014.

Experimental section for products cited in chapter 6

General procedures

General procedure 6A:

To a solution of iodinated hydroxyl aromatic compound (1.0 equiv.) in toluene or methanol (1.0 M) under argon atmosphere were added the amine (1.0 equiv.), the aldehyde (1.0 equiv.), and finally, the isocyanide (1.0 equiv.). After completion of the reaction (confirmed by TLC), the solvent was removed under reduced pressure to afford Ugi-Smiles products after purification by flash column chromatography on silica gel.

General procedure 6B:

To a solution of aldehyde (1.0 equiv.) in methanol (1.0 M) under argon atmosphere were added the amine (1.0 equiv.), the acid (1.0 equiv.), and finally, the isocyanide (1.0 equiv.). The reaction mixture was stirred for 3 days at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure to afford Ugi products after purification by flash column chromatography on silica gel.

General procedure 6C:

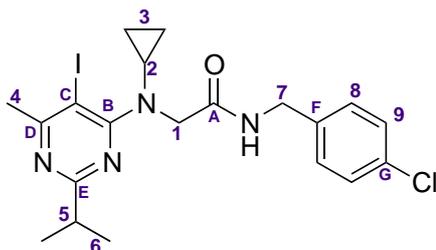
To a solution of desired adduct (1.0 equiv.) in acetonitrile (0.1 M) were added a catalytic amount of bis(triphenylphosphine) palladium (II) chloride (5 mol%) and *N,N*-diisopropylethylamine (1.0 equiv.). The resulting mixture was stirred at 130°C under microwave irradiation (100W, 13 bars). The reaction mixture was filtered on celite and rinsed with dichloromethane. The volatil materials were removed under reduced pressure to afford the corresponding product after purification by flash column chromatography on silica gel.

General procedure 6D:

To a solution of *N*-cyclopropyl-*N*-alkylated-pyrimidine in acetonitrile (0.1 M) were added bis(triphenylphosphine) palladium (II) (5 mol%) and cesium carbonate (1.0 equiv.). The resulting mixture was stirred under microwave irradiation (200 W, 5 bars) for twenty minutes at 130°C. The resulting mixture was filtered on celite and the volatile materials were finally removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether : diethyl ether 90 : 10) to isolate the desired product.

6.1 - *N*-(4-chlorobenzyl)-2-(cyclopropyl(5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)amino)acetamide

The general procedure 6A was followed using formaldehyde (75 μL , 1.0 mmol), cyclopropylamine (70 μL , 1.0 mmol), *p*-chlorobenzylisocyanide (150 μL , 1.0 mmol) and 5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (278 mg, 1.0 mmol) in MeOH. The reaction mixture was stirred for 3 days at 60°C. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : diethyl ether 75 : 25) to obtain the desired product as a yellow solid (92%, 461 mg)



M.W.: 498.39 g.mol⁻¹

Rf: 0.1 (PE : Et₂O / 50 : 50)

M.p. : 121-122°C

HRMS: Calculated for C₂₀H₂₄ClIN₄O:
498.0683, found 498.0683.

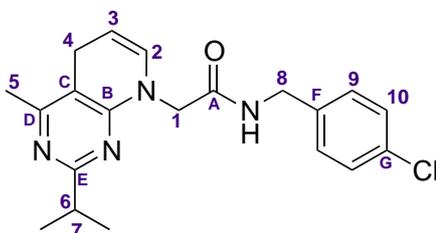
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.34 (br s, 1H, NH), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H₈ or H₉), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H₉ or H₈), 4.33 (d, J = 5.8 Hz, 2H, H₇), 4.23 (s, 2H, H₁), 3.14-3.12 (m, 1H, H₂), 2.80 (sept, J = 6.8 Hz, 1H, H₅), 2.59 (s, 3H, H₄), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6H, H₆), 0.76-0.74 (m, 2H, H₃), 0.50-0.48 (m, 2H, H₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 172.5 (C_E), 170.9 (C_A), 170.8 (C_D), 165.1 (C_B), 136.6 (C_G), 133.2 (C_F), 129.1 (C₈), 128.7 (C₉), 81.3 (C_C), 55.8 (C₁), 42.7 (C₇), 36.4 (C₅), 35.7 (C₂), 30.3 (C₄), 21.5 (C₆), 11.2 (C₃).

IR (ν , cm⁻¹): 1666, 1536, 1436, 1356, 1264, 1231, 1091, 1015.

6.2 - *N*-(4-chlorobenzyl)-2-(2-isopropyl-4-methylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-8(5*H*)-yl)acetamide

The general procedure 6C was followed using **6.1** (100 mg, 0.200 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (7 mg, 0.010 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (34 μL , 0.200 mmol). The mixture was stirred for 20 minutes at 130°C under microwave irradiation. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : diethyl ether 30 : 70) to obtain the desired product as a white solid (100%, 74 mg).



M.W.: 370.88 g.mol⁻¹

Rf: 0.1 (Et₂O)

M.p.: 168-169°C

HRMS: Calculated for C₂₀H₂₃ClN₄O:
370.1560, found 370.1557.

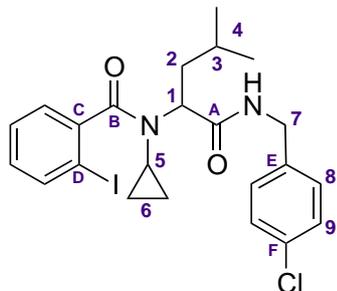
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H₉), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H₁₀), 6.71 (br s, 1H, NH), 5.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H₂), 4.73 (dt, J = 7.6, 4.0 Hz, 1H, H₃), 4.33 (d, J = 5.8 Hz, 2H, H₈), 4.20 (s, 2H, H₁), 3.41 (s, 2H, H₄), 2.80 (sept, J = 6.8 Hz, 1H, H₆), 2.16 (s, 3H, H₅), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 6H, H₇).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 172.0 (C_E), 169.4 (C_A), 163.6 (C_D), 156.5 (C_B), 136.5 (C_F), 133.2 (C_G), 130.3 (C₂), 128.9 (C₉), 128.7 (C₁₀), 108.2 (C_C), 101.7 (C₃), 52.0 (C₁), 42.6 (C₈), 37.0 (C₆), 24.2 (C₄), 21.6 (C₇), 21.3 (C₅).

IR (ν , cm⁻¹): 1649, 1559, 1538, 1459, 1396, 1263, 1220, 1091.

6.3 - *N*-(1-(4-chlorobenzylamino)-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)-*N*-cyclopropyl-2-iodobenzamide

The general procedure 6B was followed using isovaleraldehyde (107 μL , 1.0 mmol), cyclopropylamine (70 μL , 1.0 mmol), *p*-chlorobenzylisocyanide (150 μL , 1.0 mmol) and 2-iodobenzoic acid (248 mg, 1.0 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : diethyl ether 80 : 20) to obtain the desired product as a white solid (95%, 500 mg).



M.W.: 524.82 g.mol⁻¹

Rf: 0.4 (PET : Et₂O / 50 : 50)

M.p.: 109-110°C

HRMS: Calculated for C₂₃H₂₆ClIN₂O₂: 524.0727, found 524.0723.

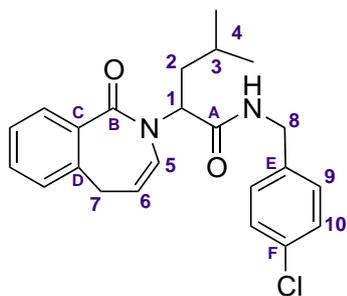
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.27-7.11 (m, 5H, H_{Ar}, NH), 7.07 (t, J = 7.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.09 (br s, 1H, H₁), 4.52 (dd, J = 14.6, 6.3 Hz, 1H, H₇), 4.23 (d, J = 14.6 Hz, 1H, H₇), 2.49-2.36 (m, 1H, H₅), 2.08- 2.04 (m, 2H, H₂), 1.80-1.70 (m, 1H, H₃), 1.02 (d, J = 7.3 Hz, 3H, H₄), 1.00 (d, J = 7.3 Hz, 3H, H₄), 0.86-0.79 (m, 1H, H₆), 0.60 (br s, 1H, H₆), 0.49-0.39 (m, 1H, H₆), 0.31-0.18 (m, 1H, H₆).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 174.1 (C_B), 171.7 (C_A), 142.3 (C_{Ar}), 139.5 (C_C), 136.8 (C_E), 133.1 (C_F), 130.3 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 126.9 (C_{Ar}), 93.6 (C_D), 56.0 (C₁), 42.8 (C₇), 35.9 (C₂), 29.6 (C₅), 25.4 (C₃), 23.1 (C₄), 21.9 (C₄), 9.6 (C₆), 7.0 (C₆).

IR (ν , cm⁻¹): 1678, 1626, 1523, 1492, 1468, 1399, 1324, 1091, 1015.

6.4 - (*Z*)-*N*-(4-chlorobenzyl)-4-methyl-2-(1-oxo-1*H*-benzo[*c*]azepin-2(5*H*)-yl)pentanamide

The general procedure 6C was followed using **6.3** (100 mg, 0.190 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (7 mg, 0.010 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (33 μL , 0.190 mmol). The mixture was stirred for 20 minutes at 130°C under microwave irradiation. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : diethyl ether 80 : 20) to obtain the desired product as a colorless oil (79%, 60 mg).



M.W.: 396.91 g.mol⁻¹

Rf: 0.8 (Et₂O)

HRMS: Calculated for C₂₃H₂₅ClN₂O₂
396.1605, found 396.1605.

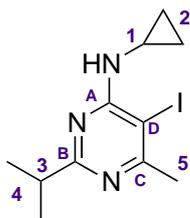
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.36-7.33 (m, 2H, H_{Ar}, NH), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H₉), 7.18 (s, 1H, H_{Ar}), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H₁₀), 6.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H₅), 5.88 (q, J = 7.3 Hz, 1H, H₆), 5.53 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H₁), 4.53 (dd, J = 14.9, 5.5 Hz, 1H, H₈), 4.36 (dd, J = 14.9, 5.5 Hz, 1H, H₈), 3.33 (dd, J = 13.3, 7.3 Hz, 1H, H₇), 3.13 (dd, J = 13.3, 7.3 Hz, 1H, H₇), 1.87-1.83 (t, J = 7.8 Hz, 2H, H₂), 1.68-1.58 (m, 1H, H₃), 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H₄), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H₄).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 170.2 (C_A), 169.5 (C_B), 143.4 (C_C), 136.8 (C_E), 132.9 (C_F), 132.7 (C_{Ar}), 132.1 (C_D), 131.6 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.6 (C₉), 126.5 (C_{Ar}), 126.3 (C₁₀), 125.9 (C₅), 120.9 (C₆), 55.2 (C₁), 42.5 (C₈), 37.6 (C₂), 31.2 (C₇), 24.5 (C₃), 23.0 (C₄), 21.8 (C₄).

IR (ν , cm⁻¹): 1675, 1613, 1531, 1492, 1405, 1313, 1091, 1015.

6.5 - *N*-cyclopropyl-5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-amine

To a solution of 2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (760 mg, 5.0 mmol) in tetrahydrofuran (35 mL) were added iodine (2.5 g, 2.0 equiv) and potassium carbonate (1.5 g, 2.1 equiv). The resulting mixture was stirred overnight at room temperature and then poured into 50 mL of water. After acidification to pH = 5 using a saturated citric acid solution, the solution was extracted three times with dichloromethane. The organic layers were collected, washed with a saturated aqueous solution of sodium sulfite and dried over MgSO₄. The volatile materials were removed under reduced pressure to yield the crude 5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-ol (1.4 g, quantitative) as a white solid. To a solution of the crude iodopyrimidin-4-ol (1.4 g, 5.0 mmol) in acetonitrile (15 mL) were added tosylchloride (858 mg, 1.0 equiv) and potassium carbonate (750 mg, 1.1 equiv). The resulting mixture was refluxed for 5 hours and then poured into 50 mL of water. The solution was extracted three times with dichloromethane and the organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated to yield the crude toluene-4-sulfonic acid 5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl ester (2.2 g, quantitative). To a solution of the sulfonic ester (2.2 g, 5.0 mmol) in acetonitrile (10 mL) was added the cyclopropylamine (350 μ L, 1.5 equiv). The resulting mixture was refluxed for three days. After removal of the volatile materials, purification by flash chromatography (petroleum ether : diethyl ether 95 : 5) afforded the desired product as a yellow oil (60-65% over 3 steps).



M.W.: 317.17 g.mol⁻¹

Rf: 0.5 (PET : AcOEt / 50 : 50)

HRMS: Calculated for C₁₁H₁₆IN₃:
317.0389, found 317.0392.

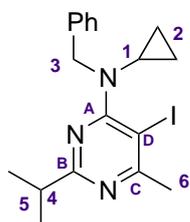
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.46 (br s, 1H, NH), 3.01-2.94 (m, 1H, H₁), 2.88-2.81 (m, 1H, H₃), 2.53 (s, 3H, H₅), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, H₄), 0.88-0.79 (m, 2H, H₂), 0.57-0.51 (m, 2H, H₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 173.8 (C_B), 166.0 (C_C), 161.6 (C_A), 78.8 (C_D), 36.8 (C₁), 29.0 (C₅), 24.7 (C₃), 21.8 (C₄), 7.2 (C₂).

IR (ν, cm⁻¹): 1564, 1488, 1421, 1364, 1338, 1278, 1207, 1162, 1098, 1088, 1053.

6.6 - *N*-benzyl-*N*-cyclopropyl-5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-amine

To a solution of *N*-cyclopropyl-5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-amine (199 mg, 0.6 mmol) in DMF (1.2 mL) were added sodium hydride (23 mg, 1.6 equiv), TBAI (10 mol%) and benzylbromide (43 μL, 1.1 equiv) at 0°C. The resulting mixture was stirred overnight at room temperature. The resulting mixture was diluted in diethyl ether and washed ten times with 1 mL of water. The organic layer was dried over MgSO₄, concentrated under vacuum and purified by flash chromatography (petroleum ether : diethyl ether 95 : 5) to obtain the desired product as a yellow oil (205 mg, 80%).



M.W.: 421.32 g.mol⁻¹

Rf: 0.3 (PET : Et₂O / 90 : 10)

HRMS: Calculated for C₁₈H₂₂IN₃:
407.0858, found: 407.0851.

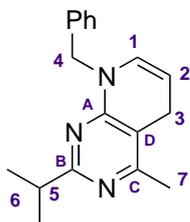
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.34-7.29 (m, 4H, H_{Ar}), 7.25-7.21 (m, 1H, H_{Ar}), 4.79 (s, 2H, H₃), 3.07-2.98 (m, 1H, H₁), 2.92 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₄), 2.66 (s, 3H, H₆), 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, H₅), 0.78-0.72 (m, 2H, H₂), 0.60-0.55 (m, 2H, H₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 172.0 (C_B), 169.4 (C_C), 165.6 (C_A), 138.8 (C_q), 128.2 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 80.6 (C_D), 54.6 (C₃), 36.5 (C₁), 34.2 (C₄), 30.3 (C₆), 21.6 (C₅), 11.6 (C₂).

IR (ν, cm⁻¹): 1541, 1432, 1357, 1282, 1173, 1094, 1031.

6.7 - 8-benzyl-2-isopropyl-4-methyl-5,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine

The reaction was carried out according to procedure 6D using pyrimidine **6.6** (150 mg, 0.4 mmol). The desired product was isolated as a yellow oil (85 mg, 83%).



M.W.: 293.41 g.mol⁻¹

Rf: 0.4 (PET : Et₂O / 90 : 10)

HRMS: Calculated for C₁₈H₂₁N₃: 279.1735, found: 279.1741.

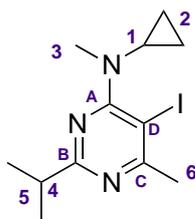
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.35-7.28 (m, 5H, H_{Ar}), 5.98 (dt, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H, H₁), 4.84 (s, 2H, H₄), 4.74-4.67 (m, 1H, H₂), 3.47 (s, 2H, H₃), 2.90 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₅), 2.20 (s, 3H, H₇), 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, H₆).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 171.9 (C_B), 162.5 (C_C), 156.9 (C_A), 138.5 (C_q), 130.2 (C₁), 128.4 (C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 127.1 (C_{Ar}), 107.7 (C_D), 100.5 (C₂), 50.1 (C₄), 37.1 (C₅), 24.4 (C₃), 21.7 (C₆), 21.2 (C₇).

IR (ν, cm⁻¹): 2966, 2932, 2832, 1668, 1612, 1567, 1537, 1439, 1304, 1278, 1207, 1147.

6.8 - *N*-cyclopropyl-5-iodo-2-isopropyl-*N*,6-dimethylpyrimidin-4-amine

To a solution of *N*-cyclopropyl-5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-amine (199 mg, 0.6 mmol) in DMF (1.2 mL) were added sodium hydride (23 mg, 1.5 equiv) and iodomethane (43 μL, 1.1 equiv) at 0°C. The resulting mixture was stirred overnight at room temperature. The resulting mixture was diluted in diethyl ether and washed ten times with 1 mL of water. The organic layer was dried over MgSO₄, concentrated under vacuum and purified by flash chromatography (petroleum ether : diethyl ether 95 : 5) to isolate the desired product as a yellow oil (85%).



M.W.: 331.20 g.mol⁻¹

Rf: 0.3 (PET : Et₂O / 90 : 10)

HRMS: Calculated for C₁₂H₁₈IN₃: 331.0545, found 331.0559.

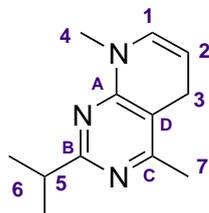
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.11-3.06 (m, 1H, H₁), 3.09 (s, H₃), 2.93 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H, H₄), 2.63 (s, 3H, H₆), 1.25 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, H₅), 0.87-0.74 (m, 2H, H₂), 0.56-0.49 (m, 2H, H₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 171.9 (C_B), 168.7 (C_C), 166.1 (C_A), 79.2 (C_D), 39.6 (C₃), 36.4 (C₁), 35.2 (C₄), 30.2 (C₆), 21.7 (C₅), 10.7 (C₂).

IR (ν, cm⁻¹): 1564, 1488, 1422, 1364, 1338, 1278, 1207, 1160, 1092, 1053.

6.9 - 2-isopropyl-4,8-dimethyl-5,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine

The reaction was carried out according to procedure 6D using *N*-methyl-*N*-cyclopropylpyrimidine **6.8** (63 mg, 0.2 mmol). The desired product was isolated as a yellow oil (24 mg, 61%).



M.W.: 203.28 g.mol⁻¹

Rf: 0.4 (PET : Et₂O / 90 : 10)

HRMS: Calculated for C₁₂H₁₇N₃: 203.1422, found 203.1422.

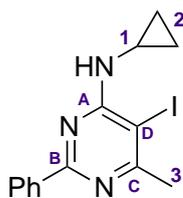
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.88 (dt, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H, H₁), 4.65 (dt, *J* = 8.1, 4.7 Hz, 1H, H₂), 3.49-3.41 (m, 2H, H₃), 3.12 (s, 3H, H₄), 2.90 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H₅), 2.17 (s, 3H, H₇), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, H₆).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 171.9 (C_B), 161.9 (C_C), 157.4 (C_A), 131.5 (C₁), 107.8 (C_D), 99.8 (C₃), 37.2 (C₅), 35.1 (C₄), 24.4 (C₃), 21.7 (C₆), 21.1 (C₇).

IR (ν, cm⁻¹): 1665, 1567, 1537, 1432, 1383, 1301, 1151, 1109.

6.10 - *N*-cyclopropyl-5-iodo-6-methyl-2-phenylpyrimidin-4-amine

To a solution of 6-methyl-2-phenylpyrimidin-4-ol (931 mg, 5.0 mmol) in tetrahydrofuran (35 mL) were added iodine (2.5 g, 2.0 equiv) and potassium carbonate (1.5 g, 2.1 equiv). The resulting mixture was stirred overnight at room temperature and then poured into 50 mL of water. After acidification to pH = 5 using a saturated citric acid solution, the solution was extracted three times with dichloromethane. The organic layers were collected, washed with a saturated aqueous solution of sodium sulfite and dried over MgSO₄. The volatile materials were removed under reduced pressure to yield the crude 5-iodo-2-phenyl-6-methylpyrimidin-4-ol (1.4 g, quantitative) as a white solid. To a solution of the crude iodopyrimidin-4-ol (1.4 g, 5.0 mmol) in acetonitrile (15 mL) were added tosylchloride (858 mg, 1.0 equiv) and potassium carbonate (750 mg, 1.1 equiv). The resulting mixture was refluxed for 5 hours and then poured into 50 mL of water. The solution was extracted three times with dichloromethane and the organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated to yield the crude toluene-4-sulfonic acid 5-iodo-2-phenyl-6-methyl-pyrimidin-4-yl ester (2.2 g, quantitative). To a solution of the sulfonic ester (2.2 g, 5.0 mmol) in acetonitrile (10 mL) was added the cyclopropylamine (350 μL, 1.5 equiv). The resulting mixture was refluxed for three days. After removal of the volatile materials, purification by flash chromatography (petroleum ether : diethyl ether 90 : 10) afforded the desired product as a white solid (61% over 3 steps).



M.W.: 351.19 g.mol⁻¹

Rf: 0.5 (PET : AcOEt / 50 : 50)

HRMS: Calculated for C₁₄H₁₄IN₃: 351.0232, found 351.0233.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.52-8.32 (m, 2H, H_{Ar}), 7.55-7.30 (m, 3H, H_{Ar}),

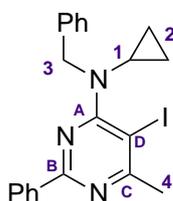
5.49 (br s, 1H, NH), 2.95-2.84 (m, 1H, H₁), 2.55 (s, 3H, H₃), 0.93-0.81 (m, 2H, H₂), 0.62-0.55 (m, 2H, H₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 166.7 (C_C), 162.7 (C_A), 161.8 (C_B), 137.5 (C_q), 130.3 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 79.7 (C_D), 29.3 (C₁), 24.9 (C₃), 7.3 (C₂).

IR (ν, cm⁻¹): 1563, 1491, 1420, 1364, 1337, 1277, 1207, 1161, 1090.

6.11 - *N*-benzyl-*N*-cyclopropyl-5-iodo-6-methyl-2-phenylpyrimidin-4-amine

To a solution of **6.10** (200 mg, 0.6 mmol) in DMF (1.2 mL) were added sodium hydride (23 mg, 1.6 equiv), TBAI (10 mol %) and benzylbromide (43 μL, 1.1 equiv) at 0°C. The resulting mixture was stirred overnight at room temperature. The resulting mixture was diluted in diethyl ether and washed ten times with 1 mL of water. The organic layer was dried over MgSO₄, concentrated under vacuum and purified by flash chromatography (petroleum ether : diethyl ether 95 : 5) to obtain the desired product as a yellow oil (209 mg, 83%).



M.W.: 441.07 g.mol⁻¹

Rf: 0.3 (PET : Et₂O / 90 : 10)

HRMS: Calculated for C₂₁H₂₀IN₃:
441.0702, found: 407.0706.

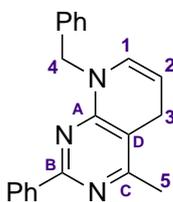
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.42-8.30 (m, 2H, H_{Ar}), 7.45-7.39 (m, 3H, H_{Ar}), 7.40-7.32 (m, 5H, H_{Ar}), 7.25-7.21 (m, 1H, H_{Ar}), 4.92 (s, 2H, H₃), 3.07-2.99 (m, 1H, H₁), 2.77 (s, 3H, H₄), 0.83-0.74 (m, 2H, H₂), 0.65-0.56 (m, 2H, H₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 169.4 (C_C), 165.8 (C_A), 161.3 (C_B), 138.7 (C_q), 130.4 (C_q), 128.4 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 126.0 (C_{Ar}), 81.5 (C_I), 54.0 (C₃), 34.3 (C₁), 30.6 (C₄), 11.7 (C₂).

IR (ν, cm⁻¹): 1541, 1432, 1357, 1282, 1173, 1094, 1031.

6.12 - 8-benzyl-4-methyl-2-phenyl-5,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine

The reaction was carried out according to procedure 6D using pyrimidine **6.11** (176 mg, 0.4 mmol). The desired product was isolated as a yellow oil (66 mg, 53%).



M.W.: 313.40 g.mol⁻¹

Rf: 0.4 (PET : Et₂O / 90 : 10)

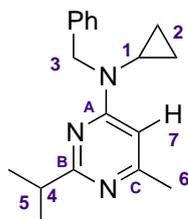
HRMS: Calculated for C₂₁H₁₉N₃:
313.1579, found: 313.1572.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.43-8.35 (m, 2H, H_{Ar}), 7.45-7.39 (m, 3H, H_{Ar}), 7.35-7.28 (m, 5H, H_{Ar}), 6.01(dt, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H, H₁), 4.82 (s, 2H, H₄), 4.73-4.66 (m, 1H, H₂), 3.53-3.47 (m, 2H, H₃), 2.20 (s, 3H, H₅).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 170.3 (C_C), 166.0 (C_A), 161.1 (C_B), 138.7 (C_{Ar}), 130.4 (C_{Ar}), 130.2 (C₁), 128.4 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 126.0, (C_{Ar}), 100.5 (C₂), 51.7 (C₄), 37.4 (C₅), 24.4 (C₃).

IR (ν , cm⁻¹): 2966, 2932, 2832, 1668, 1612, 1567, 1537, 1439, 1304, 1278, 1207, 1147.

6.13 - *N*-benzyl-*N*-cyclopropyl-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-amine



M.W.: 281.19 g.mol⁻¹

Rf: 0.3 (PET : Et₂O / 90 : 10)

HRMS: Calculated for C₁₈H₂₃N₃:
281,3953, found: 281,3951.

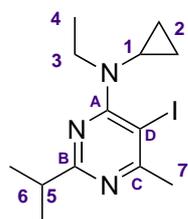
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.26-7.15 (m, 5H, H_{Ar}), 6.52 (s, 1H, H₇), 4.93 (s, 2H, H₃), 3.05-2.95 (m, 1H, H₄), 2.53-2.40 (m, 1H, H₁), 2.35 (s, 3H, H₆), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 6H, H₅), 0.85-0.80 (m, 2H, H₂), 0.75-0.68 (m, 2H, H₂).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 172.2 (C_B), 169.2 (C_C), 165.6 (C_A), 139.2 (C_q), 128.3 (C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 126.9 (C_{Ar}), 100.8 (C₇), 50.6 (C₃), 37.5 (C₁), 29.5 (C₄), 21.8 (C₆), 14.3 (C₅), 8.8 (C₂).

IR (ν , cm⁻¹): 1544, 1443, 1356, 1212, 1173, 1094, 1033.

6.14 - *N*-cyclopropyl-*N*-ethyl-5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-amine

To a solution of *N*-cyclopropyl-5-iodo-2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-amine (354 mg, 1 mmol) in DMF (1.2 mL) were added sodium hydride (36 mg, 1.5 equiv) and iodoethane (79 μL , 1.1 equiv) at 0°C. The resulting mixture was stirred overnight at room temperature. The resulting mixture was diluted in diethyl ether and washed ten times with 1 mL of water. The organic layer was dried over MgSO₄, concentrated under vacuum and purified by flash chromatography (petroleum ether : diethyl ether 90 : 10) to isolate the desired product as a yellow oil (238 mg, 70%).



M.W.: 345.22 g.mol⁻¹

Rf: 0.3 (PET : Et₂O / 50 : 50)

HRMS: Calculated for C₁₃H₂₀IN₃ :
345,0702, found 345,0712.

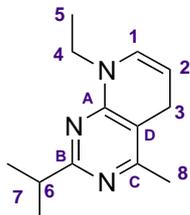
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.67 (q, J = 6.3 Hz, 2H, H₃), 3.15-3.12 (m, 1H, H₅), 3.00-2.95 (m, 1H, H₁), 2.66 (s, 3H, H₇), 1.27-1.24 (m, 9H, H₄, H₆), 0.88-0.75 (m, 2H, H₂), 0.56-0.49 (m, 2H, H₂).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 171.9 (C_B), 168.7 (C_C), 166.1 (C_A), 79.2 (C_D), 42.5 (C₃), 36.4 (C₁), 34.7 (C₅), 30.2 (C₇), 21.7 (C₆), 13.4 (C₄), 10.7 (C₂).

IR (ν , cm^{-1}): 1562, 1491, 1420, 1364, 1337, 1272, 1203, 1161, 1092, 1056.

6.15 - 8-ethyl-2-isopropyl-4-methyl-5,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine

The reaction was carried out according to procedure 6D using pyrimidine **6.14** (138 mg, 0.4 mmol). The desired product was isolated as a yellow oil (130 mg, 60%).



M.W.: 217.31 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rf: 0.3 (PET : Et₂O / 50 : 50)

HRMS: Calculated for C₁₃H₁₉N₃ : 217.1579, found 217.1579.

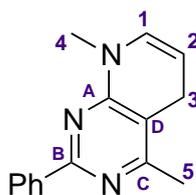
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.90 (dt, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H, H₁), 4.67 (dt, $J = 8.1, 4.7$ Hz, 1H, H₂), 3.75-3.70 (m, 2H, H₄), 3.47-3.42 (m, 2H, H₃), 2.90 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H, H₆), 2.12 (s, 3H, H₈), 1.29-1.24 (m, 9H, H₅, H₇).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 171.9 (C_B), 161.9 (C_C), 157.4 (C_A), 131.5 (C₁), 107.8 (C_D), 99.8 (C₂), 42.7 (C₄), 37.2 (C₆), 24.8 (C₃), 21.8 (C₇), 21.2 (C₈), 15.6 (C₅).

IR (ν , cm^{-1}): 1667, 1565, 1539, 1430, 1382, 1301, 1151, 1111, 1002.

6.17 - 2-isopropyl-4,8-dimethyl-5,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine

To a solution of **6.15** (200 mg, 0.6 mmol) in DMF (1.2 mL) were added sodium hydride (24 mg, 1.5 equiv) and iodomethane (43 μL , 1.1 equiv) at 0°C. The resulting mixture was stirred overnight at room temperature. The resulting mixture was diluted in diethyl ether and washed ten times with 1 mL of water. The organic layer was dried over MgSO₄, concentrated under vacuum to afford the desired crude product **6.16** as a yellow oil (219 mg, quantitative). According to the procedure 6D, the crude *N*-methyl-*N*-cyclopropylpyrimidine **6.16** (44 mg, 0.2 mmol) was used to obtain after purification the desired product as a yellow oil (10 mg, 21%).



M.W.: 237.29 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rf: 0.4 (PET : Et₂O / 90 : 10)

HRMS: Calculated for C₁₅H₁₅N₃: 237.1266, found 237.1266.

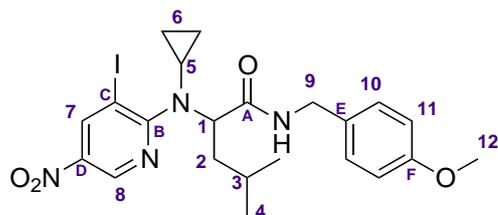
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.34-8.28 (m, 2H, H_{Ar}), 7.42-7.35 (m, 3H, H_{Ar}), 5.87 (dt, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H, H₁), 4.70-4.62 (m, 1H, H₂), 3.49-3.41 (m, 2H, H₃), 3.10 (s, 3H, H₄), 2.17 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 169.7 (C_C), 161.7 (C_A), 160.1 (C_B), 131.0 (C₁), 130.3 (C_q), 128.3 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 126.0, (C_{Ar}), 99.8 (C₂), 35.1 (C₄), 24.4 (C₃), 21.1 (C₅).

IR (ν , cm^{-1}): 1663, 1561, 1530, 1429, 1381, 1300, 1152, 1109.

6.18 - 2-(cyclopropyl(3-iodo-5-nitropyridin-2-yl)amino)-*N*-(4-methoxybenzyl)-4-ethylpentanamide

The general procedure 6A was followed using isovaleraldehyde (107 μ L, 1.0 mmol), cyclopropylamine (70 μ L, 1.0 mmol), *p*-methoxybenzylisocyanide (150 μ L, 1.0 mmol) and 3-iodo-5-nitropyridin-2-ol (266 mg, 1.0 mmol) in toluene. The reaction mixture was stirred for 4 hours at 110°C. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : diethyl ether 70 : 30) to obtain the desired product as a yellow solid (19%, 101 mg).



M.W.: 538.38 g.mol⁻¹

Rf: 0.3 (PE : Et₂O / 50 : 50)

M.p. : 142-143°C

HRMS: Calculated for C₂₂H₂₇IN₄O₄: 538.1077, found 538.1073.

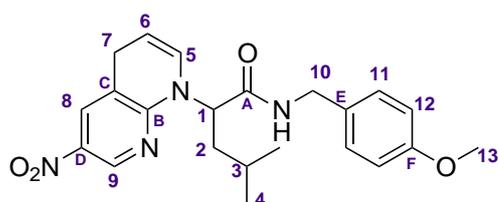
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H₇ or H₈), 8.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H₈ or H₇), 7.94 (br s, 1H, NH), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H₁₀), 6.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H₁₁), 4.62 (dd, J = 10.9, 4.2 Hz, 1H, H₁), 4.33 (dd, J = 14.6, 5.8 Hz, 1H, H₉), 4.23 (dd, J = 14.6, 5.8 Hz, 1H, H₉), 3.73 (s, 3H, H₁₂), 3.05-2.99 (m, 1H, H₅), 2.18-2.16 (m, 1H, H₂), 1.76-1.69 (m, 2H, H₂, H₃), 0.92 (d, J = 6.2 Hz, 3H, H₄), 0.88-0.79 (m, 3H, H₄), 0.73 (d, J = 6.2 Hz, 3H, H₆), 0.30-0.24 (m, 1H, H₆).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 172.6 (C_A), 163.1 (C_B), 158.9 (C_F), 145.8 (C₇ or C₈), 142.3 (C₈ or C₇), 137.8 (C_D), 130.3 (C₁₀), 128.9 (C_E), 114.0 (C₁₁), 77.2 (C_C), 62.3 (C₁), 55.2 (C₁₂), 43.0 (C₉), 36.8 (C₂), 32.4 (C₅), 24.6 (C₃), 23.5 (C₄), 21.5 (C₄), 11.3 (C₆), 11.0 (C₆).

IR (ν , cm⁻¹): 1668, 1654, 1568, 1510, 1458, 1322, 1245, 1175, 1126, 1033.

6.19 - *N*-(4-methoxybenzyl)-4-methyl-2-(6-nitro-1,8-naphthyridin-1(4*H*)-yl)-pentanamide

The general procedure 6C was followed using **6.18** (64 mg, 0.110 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (4 mg, 0.055 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (19 μ L, 0.110 mmol). The mixture was stirred for 20 minutes at 130°C under microwave irradiation. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : diethyl ether 80 : 20) to obtain the desired product as a brown oil (100%, 49 mg).



M.W.: 410.47 g.mol⁻¹

Rf: 0.7 (Et₂O)

HRMS: Calculated for C₂₂H₂₆N₄O₄ : 410.1954, found 410.1962.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.72 (s, 1H, H₉), 7.87 (s, 1H, H₈), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H₁₁), 6.73 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H₁₂), 6.27 (br s, 1H, NH), 6.20 (d, J = 7.5 Hz,

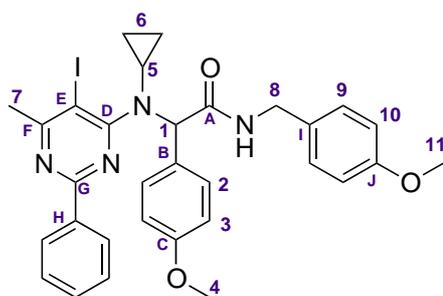
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5.40 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_1), 4.80 (dt, $J = 7.5, 4.0$ Hz, 1H, H_6), 4.31 (dd, $J = 14.7, 5.6$ Hz, 1H, H_{10}), 4.25 (dd, $J = 14.7, 5.6$ Hz, 1H, H_{10}), 3.72 (s, 3H, H_{13}), 3.60 (br s, 1H, H_7), 3.57 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, H_7), 1.79 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, H_2), 1.61-1.52 (m, 1H, H_3), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H_4), 0.83 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H_4).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ 170.1 (C_A), 159.0 (C_F), 155.8 (C_B), 143.1 (C_9), 138.6 (C_D), 131.8 (C_8), 130.0 (C_E), 128.8 (C_{11}), 126.0 (C_5), 116.8 (C_C), 114.0 (C_{12}), 101.6 (C_6), 55.3 (C_{13}), 54.8 (C_1), 43.0 (C_{10}), 37.8 (C_2), 27.0 (C_7), 24.7 (C_3), 23.1 (C_4), 21.9 (C_4).

IR (ν , cm^{-1}): 1652, 1590, 1509, 1459, 1332, 1305, 1245, 1174, 1108, 1032.

6.20 - 2-(cyclopropyl(5-iodo-6-methyl-2-phenylpyrimidin-4-yl)amino)-*N*-(4-methoxybenzyl)-2-(4-methoxyphenyl)acetamide

The general procedure 6A was followed using *p*-anisaldehyde (122 μL , 1.0 mmol), cyclopropylamine (70 μL , 1.0 mmol), *p*-methoxybenzylisocyanide (150 μL , 1.0 mmol) and 5-iodo-6-methyl-2-phenylpyrimidin-4-ol (312 mg, 1.0 mmol) in MeOH. The reaction mixture was stirred for 3 days at 60°C. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : diethyl ether 60 : 40) to obtain the desired product as a yellow solid (38%, 240 mg).



M.W.: 634.51 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rf: 0.1 (PE : Et₂O / 50 : 50)

M.p. : 80-81°C

HRMS: Calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{IN}_4\text{O}_3$: 634.1441, found 634.1465.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.17 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_2), 7.38-7.31 (m, 3H, H_{Ar}), 7.01 (br s, 1H, NH), 6.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_3), 6.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_9), 6.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{10}), 5.41 (s, 1H, H_1), 4.34 (dd, $J = 14.4, 7.0$ Hz, 1H, H_8), 4.01 (dd, $J = 14.4, 4.4$ Hz, 1H, H_8), 3.74 (s, 3H, H_{11}), 3.67 (s, 3H, H_4), 2.88-2.83 (m, 1H, H_5), 2.65 (s, 3H, H_7), 0.65-0.58 (m, 1H, H_6), 0.53-0.39 (m, 2H, H_6), 0.30-0.24 (m, 1H, H_6).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ 171.3 (C_G), 170.7 (C_A), 165.9 (C_D), 161.4 (C_{Ar}), 159.3 (C_C), 158.6 (C_J), 136.6 (C_I), 130.6 (C_2), 130.1 (C_9), 130.0 (C_B), 128.9 (C_I), 128.4 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 113.8 (C_{10}), 113.8 (C_3), 86.7 (C_E), 69.9 (C_1), 55.2 (C_4), 55.1 (C_{11}), 42.9 (C_7), 35.0 (C_5), 30.1 (C_7), 11.0 (C_6), 10.2 (C_6).

IR (ν , cm^{-1}): 1653, 1530, 1508, 1431, 1375, 1350, 1245, 1175, 1030.

6.21 - *N*-(4-methoxybenzyl)-2-(4-methoxyphenyl)-2-(4-methyl-2-phenylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-8(5*H*)-yl)acetamide

The general procedure 6C was followed using **6.20** (100 mg, 0.160 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (6 mg, 0.008 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (27 μL , 0.160 mmol). The mixture was stirred for 20 minutes at 130°C under microwave irradiation. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : diethyl ether 60

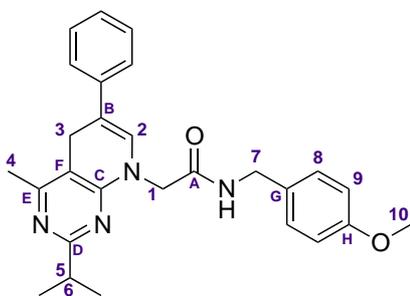
1.03-0.98 (m, 1H, H₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 172.8 (C_D), 170.8 (C_A), 170.2 (C_E), 165.0 (C_C), 158.9 (C_H), 139.8 (C_B), 130.0 (C_G), 129.1 (C₉), 128.4 (C_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 126.1 (C_{Ar}), 113.9 (C₁₀), 82.1 (C_F), 55.6 (C₁), 55.2 (C₁₁), 45.0 (C₂), 42.9 (C₈), 36.4 (C₆), 30.2 (C₅), 27.9 (C₄), 21.6 (C₇), 21.3 (C₇), 19.9 (C₃).

IR (ν, cm⁻¹): 1657, 1534, 1512, 1458, 1437, 1245, 1175, 1032.

6.23 - 2-(2-isopropyl-4-methyl-6-phenylpyrido[2,3-d]pyrimidin-8(5H)-yl)-N-(4-methoxybenzyl)acetamide

The general procedure 6C was followed using **6.22** (100 mg, 0.180 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (6 mg, 0.009 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (30 μL, 0.180 mmol). The mixture was stirred for 60 minutes at 130°C under microwave irradiation. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : diethyl ether 50 : 50) to obtain the desired product as a white solid (45%, 35 mg).



M.W.: 442.56 g.mol⁻¹

Rf: 0.3 (PET : Et₂O / 50 : 50)

M.p.: 184-185°C

HRMS: Calculated for C₂₇H₃₀N₄O₂: 442.2369, found 442.2373.

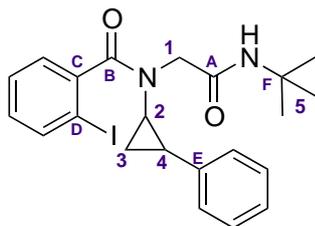
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.32-7.28 (m, 4H, H_{Ar}), 7.20 (s, 1H, H_{Ar}), 7.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₈), 6.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₉), 6.63 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H, NH), 6.54 (s, 1H, H₂), 4.36 (s, 2H, H₁), 4.32 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, H₇), 3.76 (s, 2H, H₃), 3.71 (s, 3H, H₁₀), 2.85 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₅), 2.28 (s, 3H, H₄), 1.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, H₆).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 172.1 (C_D), 169.0 (C_A), 163.8 (C_E), 159.0 (C_C), 155.5 (C_H), 137.8 (C_{Ar}), 129.9 (C_G), 128.9 (C₈), 128.6 (C_{Ar}), 127.0 (C₂), 126.7 (C_{Ar}), 123.6 (C_{Ar}), 114.0 (C₉), 112.0 (C_{Ar}), 108.2 (C_B), 55.2 (C₁₀), 52.4 (C₁), 42.9 (C₇), 37.0 (C₄), 26.4 (C₃), 21.6 (C₆), 21.4 (C₄).

IR (ν, cm⁻¹): 1661, 1557, 1513, 1462, 1248, 1205, 1032.

6.24 - N-(2-(tert-butylamino)-2-oxoethyl)-2-iodo-N-(2-phenylcyclopropyl)benzamide

The general procedure 6B was followed using formaldehyde (75 μL, 1.0 mmol), *trans*-2-phenylcyclopropylamine hydrochloride (133 mg, 1.0 mmol), potassium carbonate (138 mg, 1.0 mmol), *tert*-butylisocyanide (113 μL, 1.0 mmol) and 2-iodobenzoic acid (248 mg, 1.0 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : diethyl ether 50 : 50) to obtain the desired product as a white solid (59%, 282 mg).



M.W.: 476.36 g.mol⁻¹

Rf: 0.1 (PET : Et₂O / 50 : 50)

M.p.: 66-67°C

HRMS: Calculated for C₂₂H₂₅IN₂O₂ :
476.0961, found 476.0969.

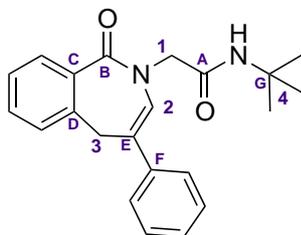
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.78 (br s, 1H, H_{Ar}), 7.23-7.17 (m, 2H, H_{Ar}), 7.08 (s, 3H, H_{Ar}), 6.94 (br s, 1H, H_{Ar}), 6.62 (br s, 2H, H_{Ar}), 6.33 (s, 1H, NH), 4.31-3.97 (m, 2H, H₁), 2.96 (br s, 1H, H₄), 2.19 (br s, 1H, H₂), 1.40 (s, 9H, H₅), 1.13-1.04 (m, 1H, H₃), 0.89-0.83 (m, 1H, H₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 173.1 (C_B), 168.1 (C_A), 142.3 (C_C), 139.3 (C_{Ar}), 138.8 (C_E), 130.3 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 125.4 (C_{Ar}), 92.7 (C_D), 53.0 (C_F), 51.6 (C₁), 42.8 (C₄), 28.8 (C₅), 27.1 (C₂), 17.5 (C₃).

IR (ν, cm⁻¹): 1680, 1638, 1548, 1424, 1395, 1299, 1265, 1224, 1017.

6.25 - (E)-N-tert-butyl-2-(1-oxo-4-phenyl-1H-benzo[c]azepin-2(5H)-yl)acetamide

The general procedure 6C was followed using **6.24** (120 mg, 0.250 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (9 mg, 0.013 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (43 μL, 0.250 mmol). The mixture was stirred for 40 minutes at 130°C under microwave irradiation. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : diethyl ether 70 : 30) to obtain the desired product as a white solid (65%, 57 mg).



M.W.: 348.44 g.mol⁻¹

Rf: 0.6 (Et₂O)

M.p.: 60-61°C

HRMS: Calculated for C₂₂H₂₄N₂O₂
348.1838, found 348.1844.

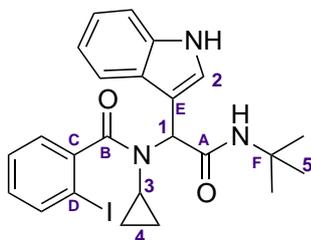
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.31-7.09 (m, 7H, H_{Ar}, NH), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.19 (s, 1H, H_{Ar}), 6.12 (br s, 1H, H₂), 4.20 (s, 2H, H₁), 3.61 (s, 2H, H₃), 1.24 (s, 9H, H₄).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 169.2 (C_A), 167.4 (C_B), 142.6 (C_D), 138.0 (C_C), 132.8 (C_{Ar}), 132.7 (C_{Ar}), 131.3 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 127.2 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 126.1 (C_{Ar}), 126.0 (C_{Ar}), 54.1 (C₁), 51.4 (C_G), 35.8 (C₃), 28.7 (C₄).

IR (ν, cm⁻¹): 1679, 1622, 1548, 1453, 1392, 1364, 1262, 1223.

6.26 *N*-(2-(*tert*-butylamino)-1-(1*H*-indol-7-yl)-2-oxoethyl)-*N*-cyclopropyl-2-iodobenzamide

The general procedure 6B was followed using indole-3-carboxaldehyde (435 mg, 3.0 mmol), cyclopropylamine (210 μ L, 3.0 mmol), *tert*-butylisocyanide (339 μ L, 3.0 mmol) and 2-iodobenzoic acid (744 mg, 3.0 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : diethyl ether 50 : 50) to obtain the desired product as a white solid (80%, 1.23 g).



M.W.: 515.39 g.mol⁻¹

Rf: 0.6 (PET : Et₂O / 10 : 90)

M.p.: 96-97°C

HRMS: Calculated for C₂₄H₂₆IN₃O₂: 515.1070, found 515.1070.

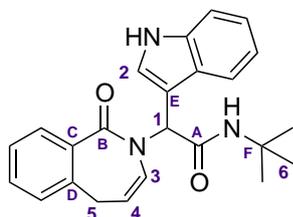
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.82 (br s, 1H, NH_{indole}), 7.95 (br s, 1H, H_{Ar}), 7.87-7.79 (m, 1H, H_{Ar}), 7.66-7.58 (m, 1H, H₂), 7.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.28-7.18 (m, 4H, H_{Ar}), 7.04 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.63 (br s, 1H, NH), 6.30 (br s, 1H, H₁), 2.16 (br s, 1H, H₃), 1.38 (s, 9H, H₅), 0.95-0.90 (m, 1H, H₄), 0.57 (br s, 1H, H₄), 0.38 (br s, 1H, H₄), 0.15 (br s, 1H, H₄).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 173.4 (C_B), 169.5 (C_A), 142.5 (C_C), 139.4 (C_{Ar}), 135.5 (C_q), 130.2 (C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 127.4 (C_q), 127.3 (C_{Ar}), 126.8 (C_{Ar}), 122.3 (C₂), 120.1 (C_{Ar}), 117.8 (C_{Ar}), 111.5 (C_{Ar}), 109.0 (C_E), 93.5 (C_D), 57.3 (C₁), 51.4 (C_F), 31.5 (C₃), 28.7 (C₅), 9.7 (C₄), 7.4 (C₄).

IR (ν , cm⁻¹): 1668, 1623, 1514, 1459, 1399, 1365, 1319, 1222, 1109, 1034, 1023.

6.27 - (*Z*)-*N*-*tert*-butyl-2-(1*H*-indol-7-yl)-2-(1-oxo-1*H*-benzo[*c*]azepin-2(5*H*)-yl)acetamide

The general procedure 6C was followed using **6.26** (300 mg, 0.580 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (21 mg, 0.029 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (96 μ L, 0.580 mmol). The mixture was stirred for 40 minutes at 130°C under microwave irradiation. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : diethyl ether 70 : 30) to obtain the desired product as a white solid (55%, 124 mg).



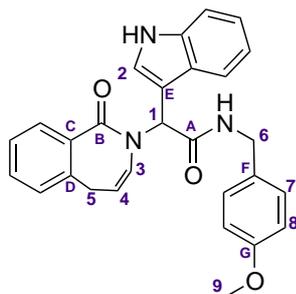
M.W.: 387.47 g.mol⁻¹

Rf: 0.6 (Et₂O)

M.p.: 96-97°C

HRMS: Calculated for C₂₄H₂₅N₃O₂: 387.1947, found 387.1938.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.64 (s, 1H, NH_{indole}), 7.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.58 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.54 (s, 1H, H₂), 7.37 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.11 (t, $J = 7.6$ Hz,



M.W.: 451.52 g.mol⁻¹

Rf: 0.2 (Et₂O)

M.p.: 102-103°C

HRMS: Calculated for C₂₈H₂₅N₃O₃ :
451.1896, found 451.1901.

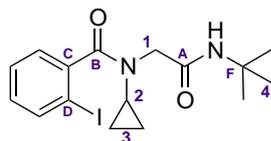
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.53 (br s, 1H, NH_{indole}), 7.97 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.62-7.60 (m, 2H, H_{Ar}), 7.43-7.41 (m, 2H, H_{Ar}), 7.31 (s, 1H, H_{Ar}), 7.24-7.22 (m, 3H, H_{Ar}), 7.17-7.14 (m, 1H, H_{Ar}), 7.08 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.94 (s, 1H, H_{Ar}), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.64 (br s, 1H, H₁), 6.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₃), 5.57 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₄), 4.51 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H, H₆), 3.82 (s, 3H, H₉), 3.22-3.12 (m, 2H, H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 169.7 (C_B), 169.6 (C_A), 169.2 (C_q), 158.9 (C_G), 143.7 (C_D), 135.9 (C_q), 133.3 (C_{Ar}), 131.7 (C_q), 131.4 (C_{Ar}), 130.1 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 127.1 (C₃), 126.4 (C_{Ar}), 126.1 (C_{Ar}), 125.8 (C_{Ar}), 122.7 (C_{Ar}), 120.3 (C_{Ar}), 119.5 (C_{Ar}), 118.7 (C₄), 114.0, 111.4, 109.2 (C_E), 55.3 (C₃), 54.9 (C₁), 43.1 (C₆), 31.1 (C₅).

IR (ν, cm⁻¹): 1669, 1612, 1511, 1459, 1402, 1245, 1181, 1034.

6.30 - *N*-(2-(*tert*-butylamino)-2-oxoethyl)-*N*-cyclopropyl-2-iodobenzamide

The general procedure 6B was followed using formaldehyde (225 μL mg, 3.0 mmol), cyclopropylamine (210 μL, 3.0 mmol), *tert*-butylisocyanide (450 μL, 3.0 mmol) and 2-iodobenzoic acid (744 mg, 3.0 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : diethyl ether 10 : 90) to obtain the desired product as a colorless oil (86%, 1.03 g).



M.W.: 400.25 g.mol⁻¹

Rf: 0.5 (Et₂O)

HRMS: Calculated for C₁₆H₂₁IN₂O₂:
400.0648, found 400.0645.

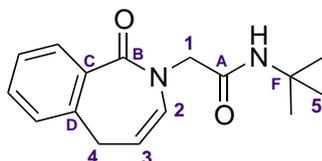
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.80 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.40 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.27-7.20 (m, 1H, H_{Ar}), 7.10 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.23 (br s, 1H, NH), 4.30-3.85 (br s, 2H, H₁), 2.83-2.70 (m, 1H, H₂), 1.35 (s, 9H, H₄), 0.75-0.61 (m, 2H, H₃), 0.56-0.42 (m, 2H, H₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 173.3 (C_B), 166.3 (C_A), 142.6 (C_C), 139.2 (C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 92.7 (C_D), 53.6 (C₁), 51.5 (C_F), 33.2 (C₂), 28.6 (C₄), 8.7 (C₃).

IR (ν, cm⁻¹): 1616, 1511, 1402, 1244, 1177, 1109, 1031.

6.31 - *N*-(*tert*-butyl)-2-(1-oxo-1*H*-benzo[*c*]azepin-2(5*H*)-yl)acetamide

The general procedure 6C was followed using **6.30** (76 mg, 0.190 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (7 mg, 0.010 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (33 μL, 0.190 mmol). The mixture was stirred for 20 minutes at 130°C under microwave irradiation. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : diethyl ether 80 : 20) to obtain the desired product as a yellow oil (68%, 35 mg).



M.W.: 272,34 g.mol⁻¹

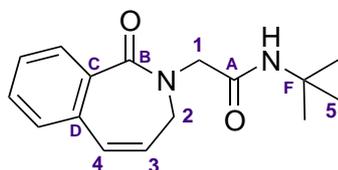
Rf: 0.4 (Et₂O)

HRMS: Calculated for C₁₆H₂₀N₂O₂: 272.1525, found 237.1213.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.32-7.27 (m, 1H, H_{Ar}), 7.06 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.25-6.05 (br s, 1H, NH), 6.01 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₂), 6.82-5.67 (m, 1H, H₃), 4.25 (s, 2H, H₁), 3.24-3.19 (m, 1H, H₄) 1.34 (s, 9H, H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 169.7 (C_B), 167.5 (C_A), 143.4 (C_D), 133.1 (C_C), 132.0 (C₂), 131.1 (C_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 119.2 (C₃), 53.8 (C₁), 51.3 (C_F), 30.3 (C₄), 29.0 (C₅).

IR (ν, cm⁻¹): 1678, 1617, 1533, 1489, 1400, 1310, 1091, 1012.

6.32 - *N*-(*tert*-butyl)-2-(1-oxo-1*H*-benzo[*c*]azepin-2(3*H*)-yl)acetamide

M.W.: 272,34 g.mol⁻¹

Rf: 0.4 (Et₂O)

HRMS: Calculated for C₁₆H₂₀N₂O₂: 272.1525, found 237.1233.

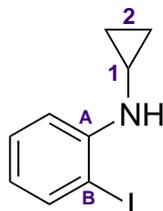
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.88-7.85 (m, 1H, H_{Ar}), 7.35-7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 7.11-7.09 (m, 1H, H_{Ar}), 6.69 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H₄), 6.29-6.23 (m, 1H, H₃), 6.12 (br s, 1H, NH), 4.01 (s, 2H, H₁), 3.61-3.58 (m, 2H, H₂), 1.17 (s, 9H, H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 169.1 (C_B), 168.1 (C_A), 134.6 (C_D or C_C), 134.3 (C_C or C_D), 134.2 (C_{Ar}), 131.0 (C_{Ar}), 130.7 (C_{Ar}), 130.1 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 54.4 (C₁), 51.2 (C_F), 45.6 (C₂), 28.5 (C₅).

6.33 - *N*-cyclopropyl-2-iodoaniline

A solution of Cu(OAc)₂ (200 mg, 1 mmol) and bipyridine (156 mg, 1 mmol) in dichloroethane (8.3 mL, 0.12 M) at 70°C was added to a room temperature suspension of the 2-iodoaniline (219 mg, 1 mmol), cyclopropylboronic acid (172 mg, 2 mmol) and Na₂CO₃ (212 mg, 2 mmol) in dichloroethane (1.6 mL, 0.6 M). The mixture was heated at 70°C until the reaction was judged to be complete by TLC (2-3 hours). After cooling to room temperature, an aqueous solution of NH₄OH (25%) was added. The organic layer was separated and

the aqueous layer was extracted three times with dichloromethane. The combined yellow organic layers were washed with brine, dried with MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The product was purified by silica gel flash chromatography (petroleum ether : diethylether 90 : 10) to obtain the desired product as a colorless oil (82 mg, 32%).



M.W.: 258,09 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rf: 0.6 (PET : Et_2O / 50 : 50)

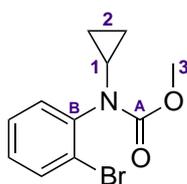
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.63 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.26-7.19 (m, 1H, H_{Ar}), 7.00 (dd, $J = 7.8$ Hz, 1.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.51-6.49 (m, 1H, H_{Ar}), 4.58 (br s, 1H, NH), 2.48-2.40 (m, 1H, H_1), 0.82-0.76 (m, 2H, H_2), 0.60-0.55 (m, 2H, CH_2).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ 152.7 (C_A), 138.3 (C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 116.3 (C_{Ar}), 114.8 (C_{Ar}), 82.3 (C_B), 25.3 (C_1), 7.6 (C_2).

IR (ν , cm^{-1}): 3400, 3287, 3074, 2973, 1500.

6.34 - methyl cyclopropyl(2-iodophenyl)carbamate

A solution of **6.33** in methylchloroformate (0.4 M) was heated at reflux overnight. Ice and water were slowly added to the solution and the crude product was extracted with three times with dichloromethane, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel flash chromatography (petroleum ether : diethylether 90 : 10) to obtain the desired product as a clear yellow oil with a quantitative yield.



M.W.: 317.12 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rf: 0.4 (PET : Et_2O / 50 : 50)

HRMS: Calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{INO}_2$: 316.9913, found 316.9923.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.37-7.30 (m, 1H, H_{Ar}), 7.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.02-6.96 (m, 1H, H_{Ar}), 3.87-3.55 (br s, 3H, H_3), 3.19-3.07 (m, 1H, H_1), 0.78-0.64 (m, 3H, H_2), 0.57-0.50 (m, 1H, CH_2).

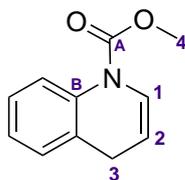
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ 156.2 (C_A), 144.00 (C_B), 139.3 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 100.1 (C_C), 52.96 (C_3), 31.1 (C_1), 7.7 (C_2), 6.9 (C_2).

IR (ν , cm^{-1}): 3091, 3013, 2953, 1720, 1340, 1212.

6.35 - methyl quinoline-1(4H)-carboxylate

The general procedure 6C was followed using **6.34** (45 mg, 0.145 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 mg, 0.007 mmol) and cesium carbonate (47 mg, 0.145 mmol). The mixture was stirred for 20 minutes at 130°C under microwave irradiation. The crude product was purified by

flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : diethyl ether 96 : 04) to obtain the desired product as a yellow oil (5%, 2 mg).



M.W.: 189.21 g.mol⁻¹

Rf: 0.4 (PET : Et₂O / 90 : 10)

HRMS: Calculated for C₁₁H₁₂INO₂:
189.0790, found 189.0785.

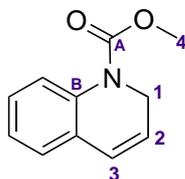
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.63-7.49 (m, 1H, H_{Ar}), 7.23-7.17 (m, 1H, H_{Ar}), 7.12-7.03 (m, 2H, H_{Ar}), 6.49 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, H₁, H₃), 6.05-5.96 (m, 2H, H₂), 4.65-4.37 (br s, 2H, H₁), 3.79 (s, 3H, H₄).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 154.7 (C_A), 136.2 (C_B), 128.0 (C_C), 127.4 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 126.3 (C₃), 125.6 (C₂), 124.4 (C_{Ar}), 123.6 (C_{Ar}), 53.0 (C₄), 43.4 (C₁).

IR (ν, cm⁻¹): 2961, 1742 1684, 1461, 1312.

6.36 - methyl quinoline-1(4*H*)-carboxylate

The general procedure 6C was followed using **6.34** (45 mg, 0.145 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mg, 0.007 mmol) and cesium carbonate (47 mg, 0.145 mmol). The mixture was stirred for 20 minutes at 130°C under microwave irradiation. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (petroleum ether : diethyl ether 96 : 04) to obtain the desired product as a yellow oil (48%, 13 mg).



M.W.: 189.21 g.mol⁻¹

Rf: 0.3 (PET : Et₂O / 95 : 5)

HRMS: Calculated for C₁₁H₁₂INO₂:
189.0790, found 189.0799.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.63-7.49 (m, 1H, H_{Ar}), 7.23-7.17 (m, 2H, H_{Ar}), 7.12-7.03 (m, 1H, H_{Ar}), 6.49 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, H₃), 6.05-5.96 (m, 1H, H₂), 4.45-4.37 (s, 2H, H₁), 3.79 (s, 3H, H₄).

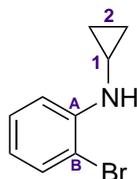
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 154.7 (C_A), 136.2 (C_B), 128.0 (C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 125.6 (C₂), 124.4 (C_{Ar}), 123.6 (C₃), 53.3 (C₄), 43.3 (C₁).

IR (ν, cm⁻¹): 2965, 1733 1669, 1461, 1332, 1002.

6.37 - *N*-cyclopropyl-2-iodoaniline

A solution of Cu(OAc)₂ (200mg, 1 mmol) and bipyridine (156 mg, 1 mmol) in dichloroethane (8.3 mL, 0.12 M) at 70°C was added to a room temperature suspension of the 2-bromoaniline (172 mg, 1mmol), cyclopropylboronic acid (172 mg, 2 mmol) and Na₂CO₃ (212 mg, 2 mmol) in dichloroethane (1.6 mL, 0.6 M). The mixture was heated at 70°C until the reaction was judged to be complete by TLC (1 hour). After cooling to room temperature, an aqueous solution of NH₄OH (25%) was added. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted three times with dichloromethane. The combined yellow

organic layers were washed with brine, dried with MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The product was purified by silica gel flash chromatography (petroleum ether : diethylether 90 : 10) to obtain the desired product as a yellow oil (127 mg, 60%).



M.W.: 212.09 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rf: 0.6 (PET : Et_2O / 50 : 50)

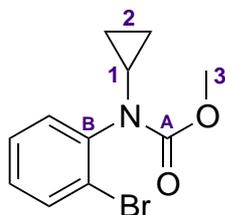
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.41 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.21 (ddd, $J = 8.1, 7.3, 1.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.07 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.61 (ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 4.73 (br s, 1H, NH), 2.45 (tt, $J = 6.7, 3.4$ Hz, 1H, H_1), 0.85-0.73 (m, 2H, H_2), 0.64-0.53 (m, 2H, H_2).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ 145.7 (C_A), 132.3 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 118.3 (C_{Ar}), 112.8 (C_{Ar}), 109.3 (C_B), 25.3 (C_1), 7.6 (C_2).

Detailed characterizations (HRMS and IR) were performed by Rousseaux & al in *Chem. Sci.*, **2012**, 3, 244-248.

6.38 - methyl cyclopropyl(2-iodophenyl)carbamate

A solution of **6.37** in methylchloroformate (0.4 M) was heated at reflux overnight. Ice and water were slowly added to the solution and the crude product was extracted with three times with dichloromethane, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel flash chromatography (petroleum ether : diethylether 90 : 10) to obtain the desired product as a clear yellow oil with a quantitative yield.



M.W.: 270.12 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rf: 0.4 (PET : Et_2O / 50 : 50)

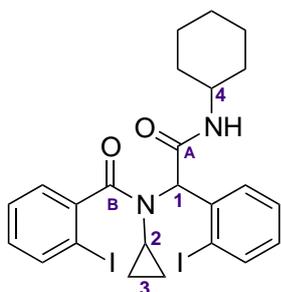
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.61 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.31 (ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.16 (ddd, $J = 7.9, 7.5, 1.7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.11 (br d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 3.65 (br s, 3H, H_3), 3.15-3.09 (m, 1H, H_1), 0.74 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H, H_2), 0.63-0.58 (m, 2H, H_2).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ 156.7 (C_A), 141.1 (C_B), 133.3 (C_{Ar}), 130.4 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 124.2 (C_{Ar}), 53.0 (C_4), 31.2 (C_1), 7.6 (C_2).

Detailed characterizations (HRMS and IR) were performed by Rousseaux & al in *Chem. Sci.*, **2012**, 3, 244-248.

6.39 - *N*-(2-(cyclohexylamino)-1-(2-iodophenyl)-2-oxoethyl)-*N*-cyclopropyl-2-iodobenzamide

The cyclopropylamine (70 μ L, 1.0 mmol) was added to a solution of 2-iodobenzaldehyde (232 mg, 1.0 mmol) in degazed methanol (1 mL, 1 M) in a Schlenk vial. The 2-iodobenzoic acid (254 mg, 1.0 mmol) and the cyclohexylisocyanide (124 μ L, 1.0 mmol) were then added. The mixture was stirred at room temperature overnight. After removal of the volatile materials, purification by flash chromatography (petroleum ether-diethyl ether, 80 : 20) afforded the desired product as a colorless oil (401 mg, 64%).



M.W.: 628.28g.mol⁻¹

Rf: 0.3 (PET : Et₂O / 50 : 50)

HRMS: Calculated for C₂₄H₂₆I₂N₂O₂: 628.0084, found: 628.0083.

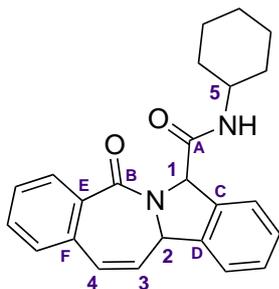
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.78-7.67 (m, 1H, H_{Ar}), 7.58-7.50 (m, 1H, H_{Ar}), 7.40-7.30 (m, 2H, H_{Ar}), 7.10-6.99 (m, 2H, H_{Ar}), 5.94 (br s, 1H, H₁), 3.90-3.80 (m, 1H, H₄), 2.18-1.92 (m, 3H, H₂, H_{Cy}), 1.82-1.64 (m, 3H, H_{Cy}), 1.63-1.54 (m, 1H, H_{Cy}), 1.43-1.27 (m, 2H, H_{Cy}), 1.25-1.06 (m, 2H, H_{Cy}), 0.93-0.77 (m, 1H, H₃), 0.69-0.50 (m, 1H, H₃), 0.30- 0.13 (m, 2H, H₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 172.8 (C_A), 167.7 (C_B), 142.6 (C_{Ar}), 139.7 (C_{Ar}), 139.4 (C_{Ar}), 138.0 (C_{Ar}), 132.5 (C_{Ar}), 130.2 (C_{Ar}), 130.0 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 102.3 (C_{ArI}), 93.9 (C_{ArI}), 69.3 (C₁), 48.9 (C₄), 32.9 (C_{Cy}), 32.9 (C_{Cy}), 31.8 (C₂), 25.5 (C_{Cy}), 24.9 (C_{Cy}), 24.8 (C_{Cy}), 10.4 (C₃), 8.7 (C₃).

IR (ν , cm⁻¹): 2933, 2858, 1665, 1627, 1541, 1454, 1417, 1293, 1256, 1199, 1151, 1098.

6.40 - *N*-cyclohexyl-11-oxo-4b,11,11a,12-tetrahydrobenzo[a,f]azulene-12-carboxamide

To a solution of Ugi product **6.39** (126 mg, 0.2 mmol) in acetonitrile (0.1 M) were added PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mol %), triphenylphosphine (5.3 mg, 0.1 equiv), cesium carbonate (65 mg, 1.0 equiv). The resulting mixture was stirred under microwave irradiation (200 W, 5 bars) for 40 minutes at 130°C. The resulting mixture was filtered on celite and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (petroleum ether: diethyl ether 60 : 40) to obtain the desired product **8a** as a colorless oil (45 mg, 61 %).



M.W.: 372.46 g.mol⁻¹

Rf: 0.5 (Et₂O)

HRMS: Calculated for C₂₅H₂₅N₂O₂:
372.1838, found: 372.1841.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.57-7.53 (m, 1H, H_{Ar}), 7.51-7.46 (m, 1H, H_{Ar}), 7.44-7.40 (m, 1H, H_{Ar}), 7.37-7.30 (m, 3H, H_{Ar}), 7.27-7.21 (m, 1H, H_{Ar}), 6.97 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, H₄), 6.36 (dd, $J = 10.0, 4.9$ Hz, 1H, H₃), 6.22-6.15 (br s, 1H, NH), 5.75 (s, 1H, H₁), 5.28-5.24 (m, 1H, H₂), 3.74-3.60 (m, 1H, H₅), 1.90-1.00 (m, 10H, H_{Cy}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 168.1 (C_A), 167.2 (C_B), 138.3 (C_D), 135.8 (C_C), 135.4 (C₃), 135.1 (C_F), 133.8 (C_E), 133.6 (C₄), 131.2 (C_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 123.9 (C_{Ar}), 122.2 (C_{Ar}), 67.5 (C₁), 59.4 (C₂), 48.1 (C₅), 32.6 (C_{Cy}), 32.4 (C_{Cy}), 35.4 (C_{Cy}), 24.4 (C_{Cy}), 24.4 (C_{Cy}).

IR (ν , cm⁻¹): 2930, 2863, 1664, 1627, 1540, 1452, 1417, 1293, 1254, 1200, 1151, 1098.

Annexe B

Représentation des structures impliquées dans le mécanisme de Ugi

- Structures représentatives du mécanisme de Ugi dans le méthanol :
 - Figure B.1 : (4'), (ET-1'), (5'), (6').
 - Figure B.2 : (10'), (14'), (15'), (16').
 - Figure B.3 : (17'), (13').
- Structures représentatives du mécanisme de Ugi dans le toluène :
 - Figure B.4 : (4'-tol), (ET-1'-tol),
 - Figure B.5 : (6'-tol), (10'-tol), (ET-3'-tol), (12'-tol).

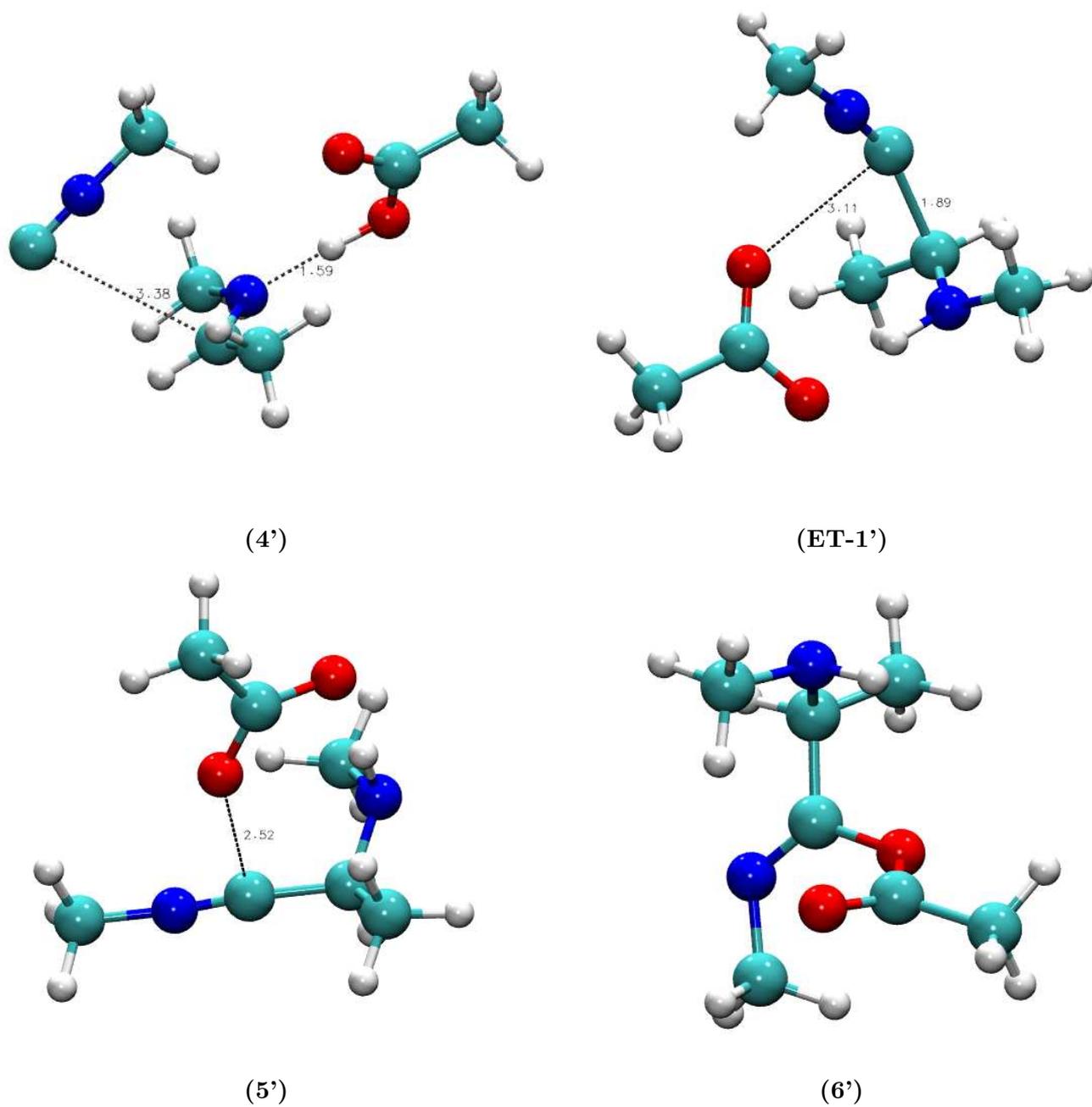


FIGURE B.1 – Structures optimisées du mécanisme de Ugi dans le méthanol.

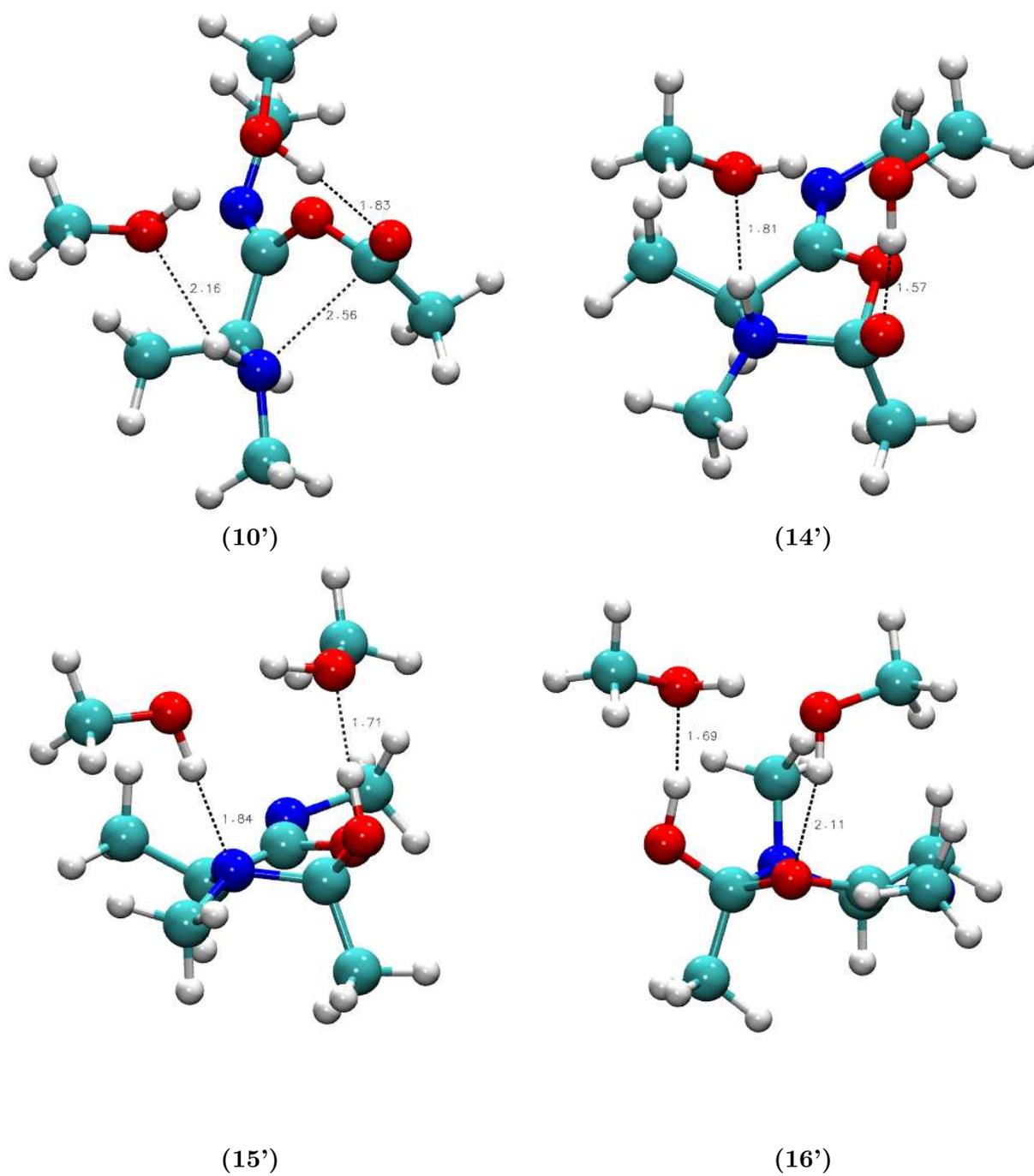


FIGURE B.2 – Structures optimisées du mécanisme de Ugi dans le méthanol.

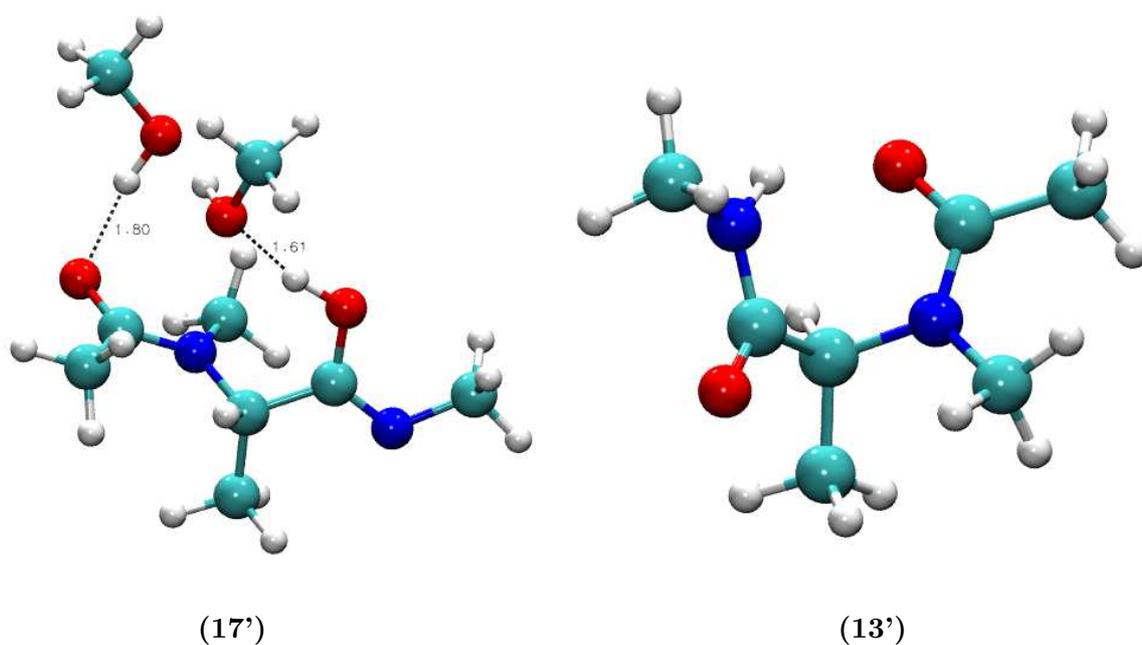


FIGURE B.3 – Structures optimisées du mécanisme de Ugi dans le méthanol.

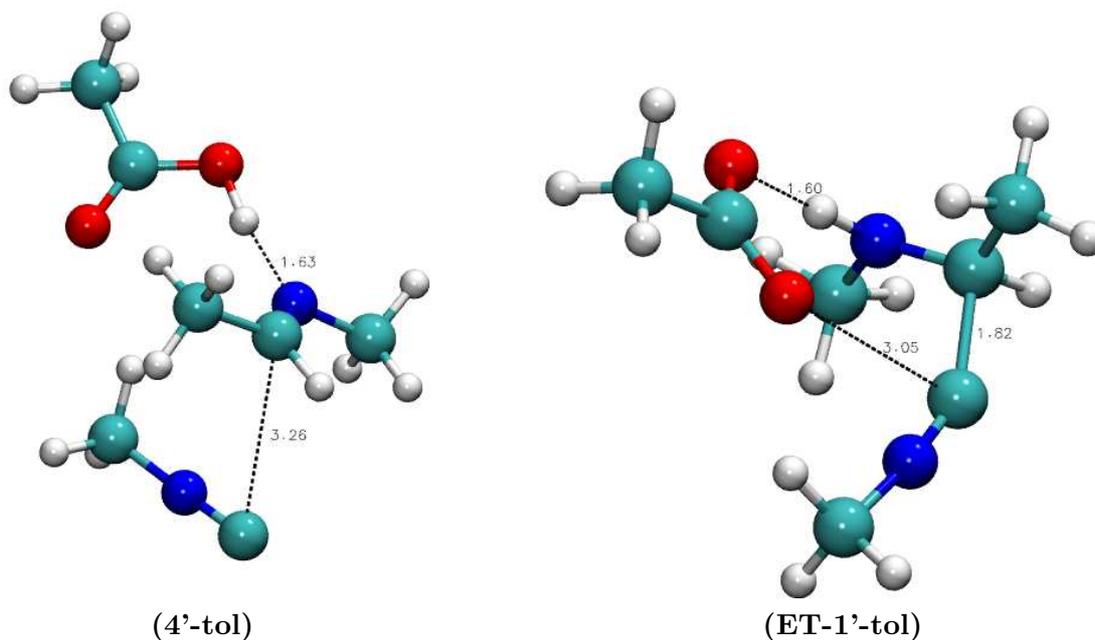


FIGURE B.4 – Structures optimisées du mécanisme de Ugi dans le toluène.

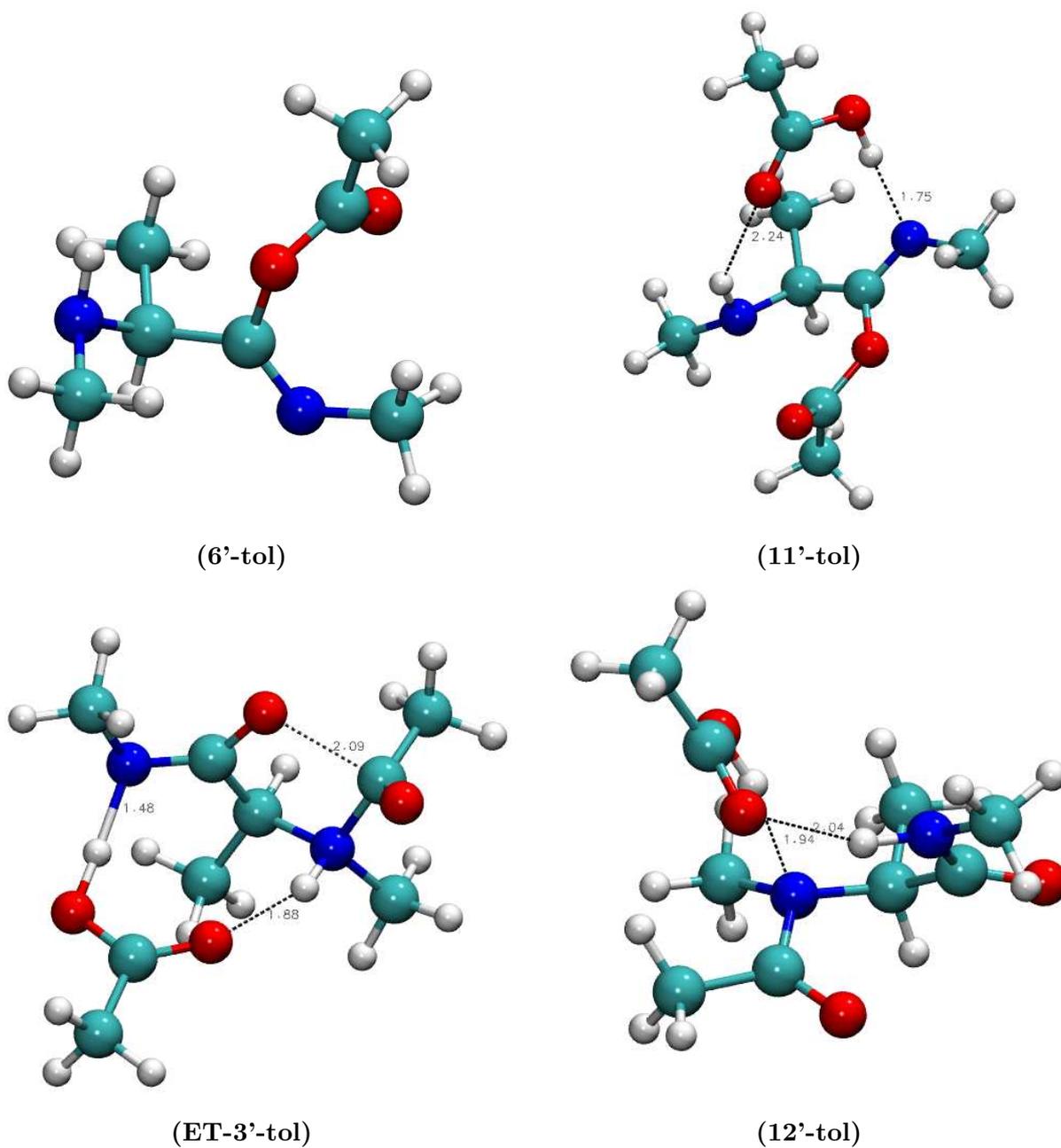


FIGURE B.5 – Structures optimisées du mécanisme de Ugi dans le toluène.

Résumé

Étude expérimentale et théorique des couplages de type Ugi et nouvelles réactions de post-condensations

Les réactions de type Ugi sont connues depuis une cinquantaine d'années. Ces réactions multicomposants mettent en jeu un aldéhyde, une amine, un isonitrile ainsi qu'un dérivé acide (acide carboxylique ou phénol activé).

Dans ces travaux, la structure électronique des isonitriles, composé au coeur de ces réactions a été étudiée. La forme carbénique $\text{RN}=\text{C}$ s'est révélée majoritaire contrairement à toute attente. La linéarité de la molécule a pu être interprétée grâce aux contributions des formes minoritaires.

La seconde partie s'est focalisée sur l'étude théorique et expérimentale des couplages de type Ugi. Contrairement à la réaction de Ugi-Smiles, le réarrangement final de la réaction de Ugi, un réarrangement de Mumm, s'est révélé non cinétiquement déterminant. L'importance du rôle de l'environnement a été étudiée par le biais d'une microsolvatation.

La compréhension accrue de la réaction de Ugi-Smiles a fait émerger deux nouveaux partenaires acides : les trichlorophénols et les nitrosophénols. Les premiers ont permis d'isoler pour la première fois des aryl-imidates de phénol. Les seconds ont été utilisés pour développer une nouvelle voie de synthèse de benzimidazoles à partir des adduits de Ugi-Smiles correspondants.

Enfin, les adduits de type Ugi ont été mis à profit pour développer une nouvelle réaction pallado-catalysée d'ouverture d'aminocyclopropanes. Cette ouverture conduit à l'accès rapide de produits hétérocycliques dont des tétracycles complexes suite à une réaction tandem impliquant un couplage de Heck.

Mots-clefs

Réactions de type Ugi, isonitriles, mécanisme, structure électronique, DFT, théorie de la liaison de valence, ouverture d'aminocyclopropanes pallado-catalysée.

Summary

Experimental and theoretical study of Ugi type couplings and new post-condensation reactions

Ugi type reactions are well known for decades. These multicomponent reactions involve an aldehyde, an amine, an isocyanide and an acid compound (carboxylic acid or activated phenol). Herein, electronic structure of isocyanides, as key compounds of these reactions, was studied. Surprisingly, the carbenic form $\text{RN}=\text{C}$ was found to be the major one. Contribution of minor mesomeric structure explains the linearity of the molecule. Then, Ugi and Ugi-Smiles couplings were studied theoretically and experimentally. Contrary to the Ugi-Smiles reaction, the final rearrangement of the Ugi coupling, a Mumm one, was not found to be a rate determining step. Importance of microsolvation was investigated. The comprehension of the mechanism of Ugi-Smiles reaction prompted us to investigate theoretically new acidic partners. Trichlorophenols permitted to isolate the aryl-imidate for the first time with a phenol. Nitrosophenols were also considered. Confirmed experimentally, these new adducts were used to propose a new synthesis of benzimidazole. Finally, Ugi type adducts have been used to develop a new palladium-catalyzed ring-opening of aminocyclopropanes. Rapid access to heterocyclic compounds, such as complex tetracycle with a tandem Heck coupling, can be obtained by this strategy.

Keywords

Ugi type reactions, isocyanides, mechanism, electronic structure, DFT, Valence Bond theory, palladium-catalyzed ring-opening of aminocyclopropanes.

