



Thèse de doctorat
Spécialité : Chimie organique

Présentée par
Marie Gizolme

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE

Réactions multicomposants et isonitriles

Soutenue le 27 novembre 2007, devant le jury composé de :

Dr Hugues Bienaymé	Rapporteur
Pr Jacques Royer	Rapporteur
Pr Christine Greck	Examineur
Dr Christophe Meyer	Examineur
Dr Laurent El Kaïm	Examineur
Dr Laurence Grimaud	Examineur

Je tiens tout d'abord à remercier le Professeur Christine Greck pour avoir présidé ce jury, le Professeur Jacques Royer et le Docteur Hugues Bienaymé pour avoir accepté la lourde tâche de rapporteur, et le Docteur Christophe Meyer pour sa participation en tant qu'examineur.

Ce travail a été réalisé à l'Ecole Nationale Supérieure des Techniques Avancées, au laboratoire de Chimie Organique de l'Unité Chimie et Procédés, dirigé par le docteur Laurent Elkaïm. Je le remercie pour m'avoir accueilli au laboratoire lorsque je débutais en chimie et m'avoir permis d'effectuer un stage intensif en chimie radicalaire. Merci pour les nombreux conseils, et les idées toujours renouvelées quand rien ne marchait.

Mes remerciements vont ensuite au docteur Laurence Grimaud pour m'avoir encadré pendant ces années, pour les analyses rmn, les - nombreuses - relectures et les encouragements mais surtout pour sa disponibilité et son soutien dans les moments difficiles.

Je remercie tout particulièrement mes deux compagnes de paillasse pendant ces trois années. Heureusement que vous étiez là. Merci à Julie, avec qui j'ai partagé la réaction Ugi-Smiles et les isonitriles, pour sa manie du rangement et les nombreux services rendus, merci à Emilie pour son sens de l'humour et les conseils cinémas. Merci à toutes les deux pour les discussions autour du café, votre assistance dans les moments de galère et les bons moments partagés. Vous allez me manquer.

Je remercie aussi les « petits deas », maintenant devenus grands, qui ont accepté de me faire à nouveau une place au labo, et dans le bureau - merci Simon et Didier - malgré mes remarques désagréables. Une mention spéciale pour Aurélie, voisine de paillasse très distrayante.

Merci à Michaël, mon premier « supporter », pour avoir fait preuve de beaucoup de patience, écouté avec attention mes histoires de labo et mes plaintes, supporté ma mauvaise humeur pendant la rédaction et m'avoir encouragé dans les moments de stress. Et merci bien sûr pour ma formation complémentaire en mécanique des fluides, puisque je serai bientôt spécialiste de la « propagation des ondes de choc dans les solutions de particules rigides ».

Une pensée pour Claude, spécialiste de word et surtout des tables de matière, qui a fait l'effort de relire deux chapitres de ce travail alors qu'elle n'en comprenait pas un traître mot et qui m'a distrait pendant les durs mois de rédaction. Merci à Claire pour les longues conversations téléphoniques.

Je remercie enfin mes parents, qui sont exceptionnellement venus jusqu'à Paris pour assister à ma soutenance et m'ont aidé à tout organiser.

SOMMAIRE

SOMMAIRE	9
LISTE DES ABRÉVIATIONS	13
INTRODUCTION GENERALE	15
CHAPITRE I : RÉACTIONS MULTICOMPOSANTS	17
I1. Historique des réactions multicomposants	19
I2. Isonitriles	21
1-Synthèse	21
2-Réactivité	23
a- Interactions avec les radicaux	23
b- Acidité en α	24
c- Réactivité en α	25
I3. La réaction de Passerini	27
1- Description générale	28
2- Variantes de la réaction de Passerini	29
a- Acides	29
b- Composés carbonylés	31
c- Composés bifonctionnels	33
d- Réaction de Passerini énantiosélective	34
I4. Réaction de Ugi	35
1- Description	35
2- Variantes de la réaction de Ugi	36
a- Variation de l'amine	36
b- Variation du composé acide	38
c- Composés bifonctionnels	42
d- Autres variantes	43
CHAPITRE II : SYNTHÈSE D'INDOLIZINES	47
III. Réactions de post-condensations	49
1- Réaction de Ugi et condensation	49
a- Ugi réaction / Déprotection / Condensation	49
b- Réaction de Ugi et condensation de Knoevenagel	50
c- Couplage de Ugi et réaction de Wittig	51
2- Couplage de Ugi et cycloaddition	51
a- Couplage de Ugi et cycloaddition [4+2]	51
b- Réaction de Ugi et cycloaddition [3+2]	54
3- Réaction de Ugi et couplage organométallique	55
a- Réaction de Ugi et RCM (Ring Closing Metathesis)	55
b- Réaction de Ugi et couplage de Heck	56
II2. Indolizines	58
1- Activité biologique	58
2- Méthodes de synthèse	61
a- Condensation d'alkylpyridines avec des anhydrides acides ou des cétones α -halogénées	61
b- Cycloadditions 1,3-dipolaires	64
c- Réaction multicomposants	68

d- Cyclisations intramoléculaires de cycles azotés portant un substituant alcyne	69
e- Addition de composés β -dicarbonylés sur des 2-halopyridiniums	72
III3. Nouvelle synthèse d'indolizines à partir de la réaction de Ugi	73
CHAPITRE III : THIOLS AROMATIQUES DANS LE COUPLAGE UGI-SMILES	87
III1. Le couplage Ugi-Smiles	89
III2. Le réarrangement de Smiles	90
III3. Développement du couplage Ugi-Smiles	94
III4. Synthèse de thioamides	96
1- À partir d'un amide	97
2- A partir d'un nitrile	98
3- N-Alkylation	100
4- Formation de la liaison b	101
5- Agents thioacylants et amines	101
III5. Le couplage Ugi-Smiles appliqué aux thiophénols	103
CHAPITRE IV : THIOLS HÉTÉROCYCLIQUES DANS LE COUPLAGE UGI-SMILES	113
IV1. Réarrangement de Smiles des hétérocycles	115
1- Réarrangement de Smiles	115
2- Couplage Ugi-Smiles des phénols hétérocycliques	119
IV2. Couplage Ugi-Smiles de mercaptoprimidines et -pyridines	121
1- Préparation de thiols hétérocycliques	121
2- Couplage Ugi-Smiles de mercaptoprimidines	121
3- Couplage Ugi-Smiles des mercaptoprimidines	124
4- Couplage Ugi-Smiles du thiouracyle	130
IV3. Couplage Ugi-Smiles de mercptoazoles	133
CHAPITRE V : COUPLAGE PASSERINI-SMILES	151
V1. Couplage Passerini-Smiles de l'o-nitrophénol	153
V2. Couplage Passerini-Smiles du p-nitrophénol	158
V3. Couplage de divers phénols	164
V4. Couplage Passerini-Smiles de phénols hétérocycliques	166
V5. Couplage de mercaptans	168
CONCLUSION GENERALE	175
BIBLIOGRAPHIE	179
PARTIE EXPÉRIMENTALE	189
Généralités	191
1- Appareillage et techniques analytiques	191
2- Chromatographies	191

3- Purification des solvants	191
4- Remarques	192
5- Protocole général pour les couplages de Ugi/Passerini-Smiles	192
Chapitre II	193
1- Protocole A	193
2- Protocole B	203
Chapitre III	206
1- Benzènethiol	206
2- Thiosalicylate de méthyle	207
Chapitre IV	211
1- Mercaptopyridine	211
2- Mercaptopyrimidines	215
3- Thiouracyle	223
4- Mercaptopurine	224
5- Mercaptoisoxazoles	225
6- Mercaptobenzoxazole	227
7- Mercaptobenzothiazoles	232
Chapitre V	241
1- <i>o</i> -nitrophénol	241
2- <i>p</i> -nitrophénols	250
3- Autres phénols	254
4- Phénols hétérocycliques	255
5- Mercaptan	258

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AIBN : azobisisobutyronitrile
Boc : *tert*-butyloxycarbonyl
BV : plus basse orbitale vacante
CSA : acide camphresulfonique
DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DIPA : diisopropylamine
DMA : diméthylacétamide
DMAD : diméthylacétylène dicarboxylate
DME : éther diméthylique
DMF : diméthylformamide
DMPU : N,N'-diméthylpropylène urée
DMSO : diméthylsulfoxyde
éq : nombre d'équivalents
HO : plus haute orbitale occupée
HMPA : hexaméthylphosphoramide
IBX : acide *o*-iodoxybenzoïque
KHMDS : hexaméthyldisilazane de potassium
LDA : diisopropylamide de lithium
MW : micro-ondes
OAc : acétate
OTf : triflate (trifluorométhanesulfonate)
OTs : tosylate (toluène sulfonate)
PMB/PMP : *p*-méthoxybenzyl/phényle
ta : température ambiante
TCNEO : oxyde de tétracyanoéthylène
TFA : acide trifluoracétique
TFE : trifluoroéthanol
THF : tétrahydrofurane
TMS : triméthylsilyl
TosMIC : toluènesulfonylméthyl isonitrile
RCM : Ring Closing Metathesis

INTRODUCTION GENERALE

Ces dernières années, l'introduction de screenings de grande envergure en biologie moléculaire a entraîné une demande croissante de composés très diversifiés. Les industries pharmaceutiques ont développé la chimie combinatoire, la synthèse rapide et efficace de bibliothèques de molécules ayant un impact majeur sur la découverte et l'optimisation des leads.

Pour cela, les réactions multicomposants sont un outil idéal. En effet, elles remplissent les critères suivants : elles sont faciles à mettre en oeuvre et économes en atomes, donc facilement automatisables. En outre, de nombreuses liaisons sont créées lors d'une réaction, facteur de complexité et de diversité.

Dans ce contexte, l'étude de ces réactions est naturellement devenue un domaine de recherche attractif, que ce soit pour l'optimisation des procédés existant ou pour la découverte de nouvelles condensations. Ce dernier point constitue un challenge particulièrement important puisque les réactivités des différents composés, des intermédiaires formés *in situ* et leur compatibilité doivent être prises en compte.

Nous nous sommes intéressés ici à des réactions de post-condensation couplées à la réaction à quatre composants de Ugi ainsi qu'aux extensions de la nouvelle réaction multicomposants mise au point au laboratoire : le couplage Ugi-Smiles.

Dans ce manuscrit, nous tracerons d'abord un bref historique des réactions multicomposants puis nous décrirons plus précisément les réactions multicomposants impliquant des isonitriles.

Une nouvelle synthèse d'indolizines, composés biologiquement actifs, sera présentée dans un deuxième temps. Elle procède par une réaction de post-condensation après un couplage multicomposants.

Nous nous intéresserons ensuite au couplage Ugi-Smiles et plus particulièrement à son application à des composés soufrés, mercaptans aromatiques ou hétérocycliques pour la préparation de thioamides.

Enfin nous décrirons la mise au point de la réaction de Passerini-Smiles, analogue à trois composants du couplage précédemment décrit, permettant la synthèse de nouveaux α -aryloxyamides.

CHAPITRE I : RÉACTIONS **MULTICOMPOSANTS**

Les réactions multicomposants sont des réactions qui impliquent au moins trois produits de départ pour aboutir à la formation d'un seul produit complexe, incorporant la plupart des atomes initiaux. Les produits de départ sont en général commerciaux ou aisément préparés. Une grande diversité de structures est donc facilement accessible, après variation d'un des composés. Les différents partenaires réagissent en une séquence d'étapes élémentaires, créant chacune plusieurs liaisons, la réaction étant particulièrement efficace si l'une d'elles est irréversible.

À une époque où la synthèse chimique est de plus en plus exigeante en termes de coût, d'environnement, de simplicité de mise en œuvre mais aussi de complexité et de diversité structurales, on voit immédiatement l'intérêt de ce type de réactions. Ces synthèses sont, en effet, des outils de choix pour la chimie combinatoire. Après une évolution inégale depuis leur découverte il y a plus d'un siècle, elles connaissent aujourd'hui un fort développement.

II. Historique des réactions multicomposants

La synthèse d' α -aminoacides de *Strecker*¹, publiée en 1850, est généralement considérée comme la première réaction multicomposants (Laurent et Gerhardt l'auraient déjà effectuée douze ans plus tôt). Elle consiste en la condensation d'un aldéhyde et de chlorure d'ammonium en présence de cyanure de potassium pour aboutir à un α -aminonitrile qui est ensuite hydrolysé.

La réaction de *Bucherer-Bergs*² en 1929 est considérée comme une extension de la synthèse de Strecker, incorporant également le dioxyde de carbone. Mais la conversion est bien meilleure puisque l'étape supplémentaire est irréversible.

La formation des dihydropyridines de *Hantzsch*³ en 1882 est la première synthèse hétérocyclique multicomposants par condensation d'un aldéhyde avec deux équivalents de β -cétoester en présence d'ammoniaque. Cette réaction, ainsi que la préparation de dihydropyrimidinones par *Biginelli*⁴ en 1891, à partir d'acétoacétate d'éthyle, d'un aldéhyde aromatique et d'urée en milieu acide, restent des méthodes de choix pour la synthèse de ces composés particuliers.

¹ A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27. A. Strecker, *Ann. Chem. Pharm.* **1850**, 91, 349.

² T. Bucherer, H. Barsch, *J. Prakt. Chem.* **1934**, 140, 151.

³ A. Hantzsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1.

⁴ P. Biginelli, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 2962. P. Biginelli, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 447.

La réaction de *Mannich*⁵ (1912) entre le formaldéhyde, une amine et un composé carbonyle est encore largement d'actualité et a connu de nombreuses applications notamment pour la préparation de produits naturels. Elle est par exemple impliquée dans de nombreux processus aboutissant à des alcaloïdes.

La première application d'une réaction multicomposants à une synthèse de produit naturel est celle de la tropinone par *Robinson*⁶ en 1917, en additionnant le dialdéhyde succinique, la méthylamine et l'acétonedicarboxylate de diméthyle.

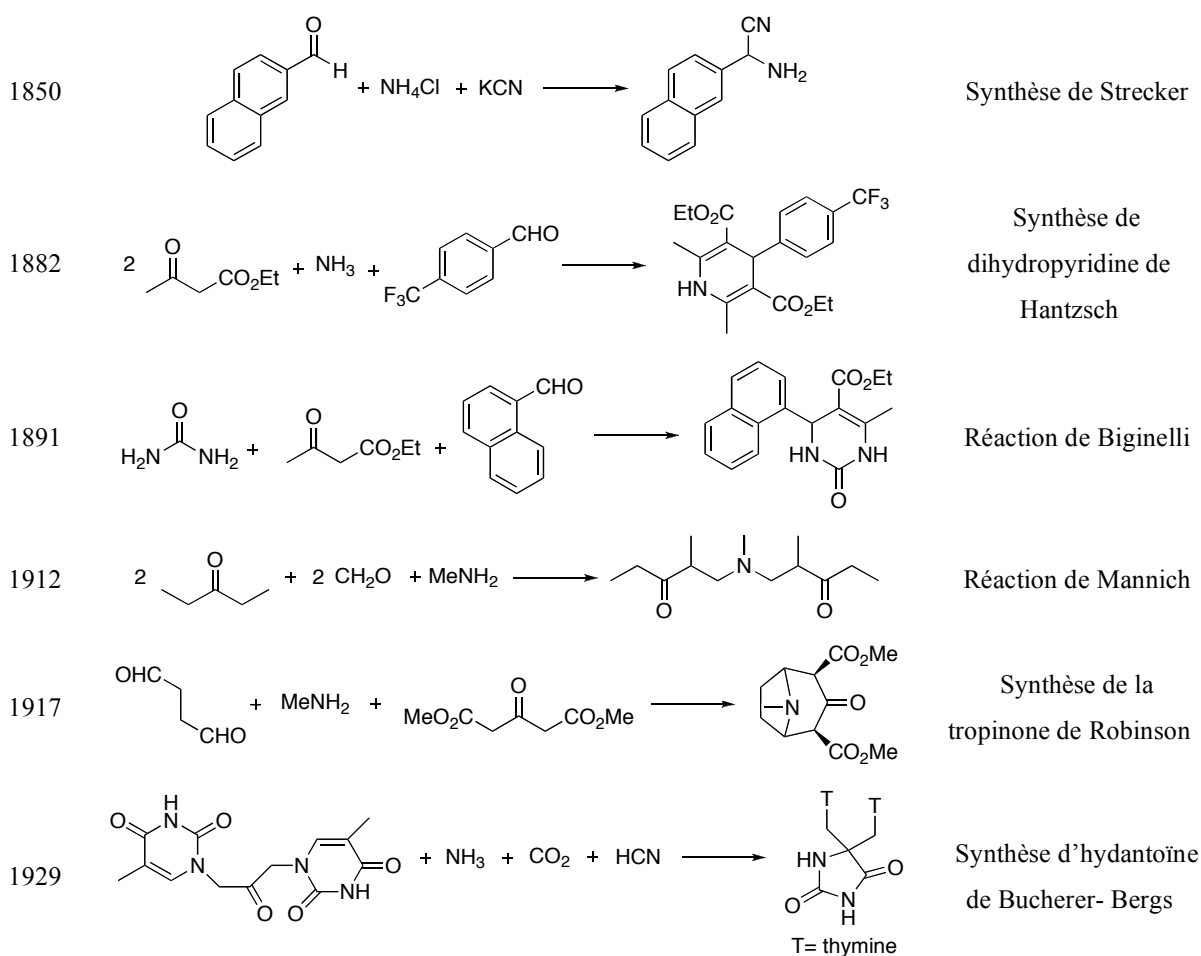


Figure 1(I) : Historique des réactions multicomposants

⁵ C. Mannich, W. Krosche, *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647.

⁶ R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1917**, 111, 876.

La première réaction multicomposants impliquant un isonitrile a été publiée par *Passerini* en 1921, inaugurant ainsi une des plus grandes classes de réactions multicomposants. Avant d'étudier plus en détail ces réactions, nous allons donc nous intéresser à ces composés particuliers.

12. Isonitriles

1-Synthèse

Les premiers isonitriles ont été synthétisés en 1859 par *Lieke*⁷ par **substitution d'halogénures d'alkyles avec du cyanure d'argent**. Il a d'abord cru avoir obtenu des nitriles, mais des formamides ont été formés par hydrolyse. *Gautier*⁸ a identifié par la suite la relation entre ces composés et les nitriles. Cette méthode est dite « synthèse de Gautier ».

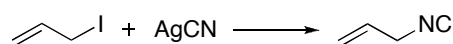


Figure 2(I) : Première synthèse d'isonitriles

La **méthode carbylamine** a été mise au point par *Hoffmann*⁹ en 1867. Elle procède à partir d'amines primaires, de potasse et de chloroforme.

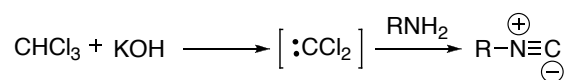


Figure 3(I) : Synthèse d'Hoffmann

Ces deux préparations sont difficilement généralisables à un grand nombre de composés, les rendements sont faibles et un mélange de nitriles et isonitriles est obtenu la plupart du temps. Pendant de nombreuses années, la chimie des isonitriles a connu peu de développements, sûrement à cause de difficultés pratiques : problèmes de synthèse, odeur très désagréable.

⁷ W. Lieke, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, 112, 316.

⁸ A. Gautier, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1869**, 146, 119.

⁹ A.W. Hoffmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, 144, 114.

Par la suite, la méthode la plus employée a été la **déshydratation de formamides**, qui a permis d'augmenter significativement les rendements. Gautier avait déjà réalisé une tentative, sans que la quantité trop faible de base ne permette la conversion. C'est en 1958 qu'Ugi¹⁰ a proposé l'utilisation du *phosgène* en présence d'une base. De bons résultats sont obtenus par cette voie, mais des précautions de manipulation sont nécessaires en raison de la toxicité de ce composé.

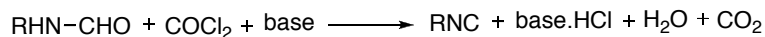


Figure 4(I) : Déshydratation par le phosgène

Une méthode alternative consiste en l'utilisation d'un déshydratant inorganique moins toxique (POCl_3)¹¹ avec une base (pyridine, triéthylamine, quinoline, diisopropylamine, DABCO)¹².

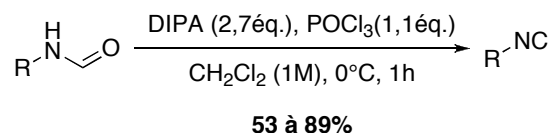


Figure 5(I) : Préparation d'isonitriles à partir de formamides et de POCl_3

Ugi¹³ a également mis au point une **amélioration de la méthode carbylamine**, qui est aujourd'hui la plus couramment utilisée dans notre laboratoire. La réaction se déroule dans un mélange dichlorométhane/eau en présence d'un catalyseur de transfert de phase, permettant ainsi une attaque plus sélective du dichlorocarbène sur l'amine primaire.

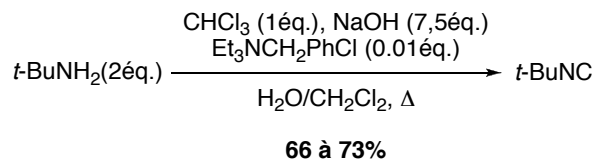


Figure 6(I) : Amélioration de la méthode carbylamine

¹⁰ I. Ugi, R. Meyr, *Angew. Chem.* **1958**, 70, 702.

¹¹ I. Ugi, R. Meyr, *Chem. Ber.* **1960**, 93, 239.

¹² R. Obrecht, R. Herman, I. Ugi, *Synthesis* **1985**, 400.

¹³ W.P. Weber, G.W. Gokel, I. Ugi, *Angew. Chem.* **1972**, 84, 587.

Des synthèses¹⁴ plus spécifiques ont été développées pour des usages particuliers en synthèse organique. En effet, les isonitriles sont aujourd'hui très employés dans ce domaine, en raison de leur réactivité originale.

2-Réactivité

Les isonitriles possèdent un carbone divalent qui entraîne une réactivité unique. Leur structure de Lewis peut être représentée de la façon suivante :

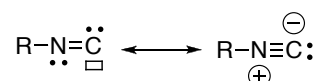


Figure 7(I) : Structure de Lewis des isonitriles

Ils peuvent subir des attaques radicalaires et des α -additions. En outre, le proton en α est relativement acide.

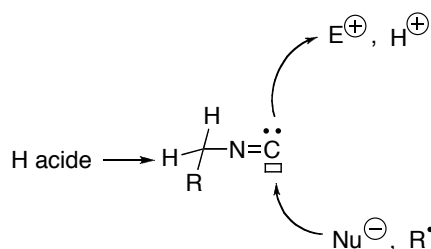


Figure 8(I) : Réactivité des isonitriles

a- Interactions avec les radicaux

Les espèces radicalaires s'additionnent aisément sur les isonitriles pour former un radical de type imidoyle :

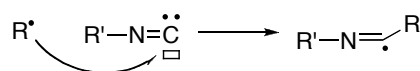


Figure 9(I) : Addition de radicaux sur des isonitriles

¹⁴ Revues sur les isonitriles : a) P. Hoffmann, G. Gokel, D. Marquading, I. Ugi in *Isonitrile Chemistry*, Academic press, New York, **1971**, 9. b) D. Lentz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1315. c) I.A. O'Neil in *Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Vol.3* Pergamon, Oxford **1995**, 963.

Cette caractéristique fait des isonitriles de très bons partenaires pour des cyclisations radicalaires. Kobayashi et Fukayama¹⁵ ont ainsi formé le groupe indole de certains produits naturels.

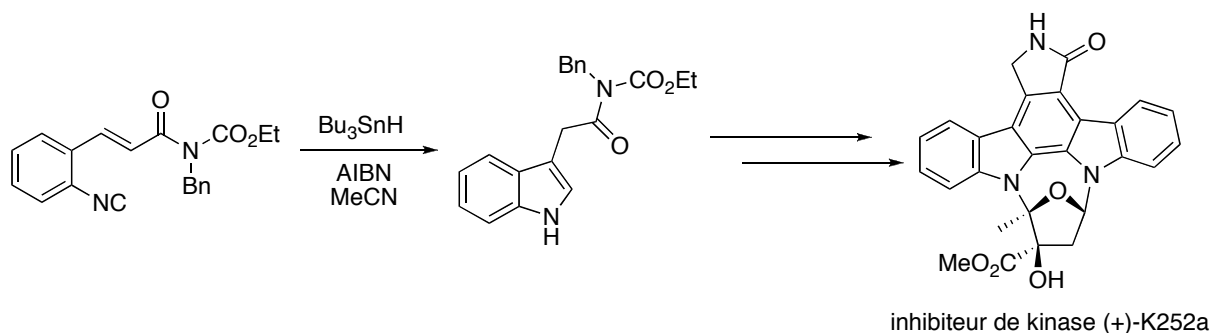


Figure 10(I) : Synthèse radicalaire à partir d'amide acide *o*-isocyanocinnamique

b- Acidité en α

Le proton en α du groupe isonitrile est relativement acide. Cette acidité est encore renforcée par la présence de substituants attracteurs d'électrons comme des nitriles, esters, esters phosphoniques ou sulfones. Ainsi la préparation d'imidazoles¹⁶ par Van Leusen fut l'un des premiers exemples d'exploitation de cette réactivité en synthèse hétérocyclique.

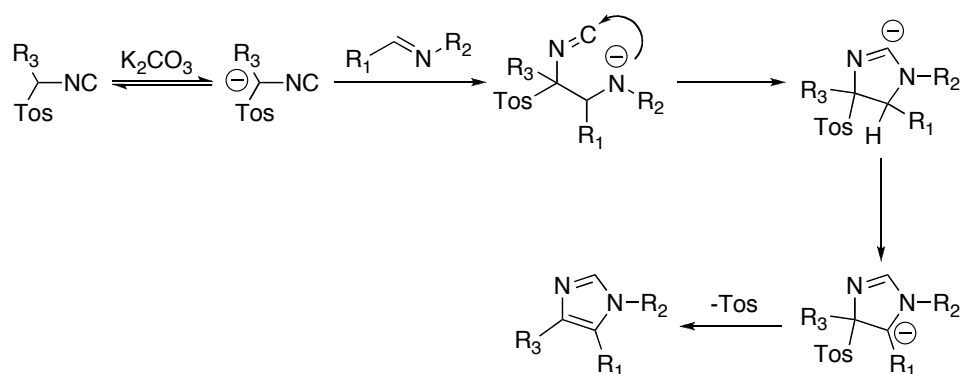


Figure 11(I) : Synthèse d'imidazoles à partir de l'isonitrile tosmique

La même méthodologie a été appliquée à la préparation d'imidazolines, oxazolines¹⁷, thiazolines, pyrroles¹⁸, oxazoles¹⁹ et thiazoles²⁰, en faisant varier le partenaire de l'alkylation.

¹⁵ Y. Kobayashi, T. Fukuyama, *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 1043.

¹⁶ A.M. Van Leusen, J. Wildeman, O.H. Oldenzel, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1153.

¹⁷ A.M. Van Leusen, *Synthesis* **1991**, 531.

¹⁸ A.M. Van Leusen, H. Siderius, B.E. Hoogenboom, D. Van Leusen, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 5337.

¹⁹ R. Schröder, U. Schöllkopf, E. Blume, I. Hoppe, *Ann.* **1975**, 533.

²⁰ U. Schöllkopf, P.H. Porsch, E. Blume, *Ann.* **1976**, 7122.

La deuxième étape de ces synthèses consiste en une α -addition sur l'isonitrile. Ce point constitue la particularité la plus intéressante des isonitriles que nous allons détailler maintenant.

c- Réactivité en α

En effet, les isonitriles sont capables de réagir avec des nucléophiles et des électrophiles²¹ sur le même atome. Cela peut être expliqué par une étude qualitative des orbitales frontières.

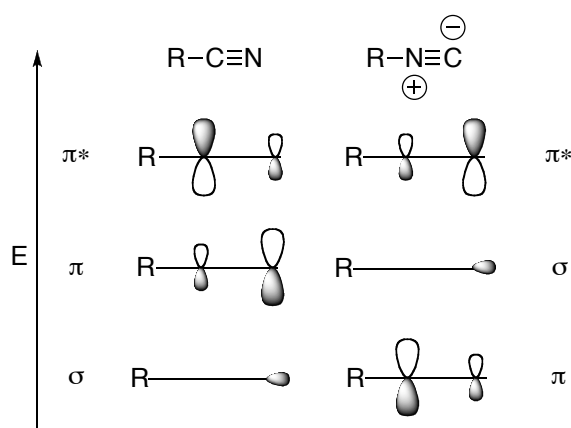


Figure 12(I) : Comparaison des orbitales frontières des isonitriles et des nitriles

Les nitriles sont attaqués par les nucléophiles sur le carbone (coefficient le plus élevé dans l'orbitale π^* (BV)) mais les électrophiles attaquent l'azote (coefficient le plus élevé dans l'orbitale π (HO)). En ce qui concerne les isonitriles, dans l'orbitale π^* , le coefficient orbitalaire du carbone est plus grand que celui de l'azote, les attaques nucléophiles sous contrôle orbitalaire ont donc lieu préférentiellement sur le carbone. Les électrophiles réagissent avec l'orbitale σ (HO), donc sur le carbone. On peut représenter leurs réactivités respectives de la façon suivante :

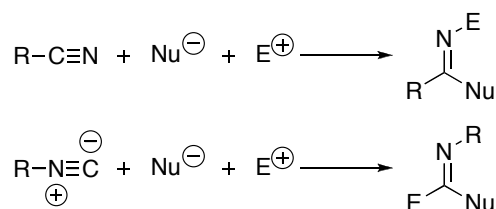


Figure 13(I) : α -adduits du nitrile et de l'isonitrile

²¹ V.V. Tumanov, A.A. Tishkov, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, 46, 3563.

Parmi les réactions de ce type, on peut citer les **α -additions d'organométalliques**, conduisant à des dérivés organométallés de type imidoyle, décrites entre autres par Walborsky²².

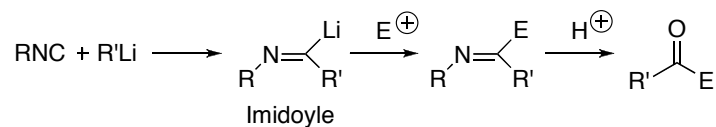


Figure 14(I) : Addition d'organolithiens sur les isonitriles

Les **α -additions de composés acides** sont aussi courantes. Les acides carboxyliques permettent la formation des formamides et anhydrides correspondants via un adduit qui subit une attaque d'un deuxième carboxylate.

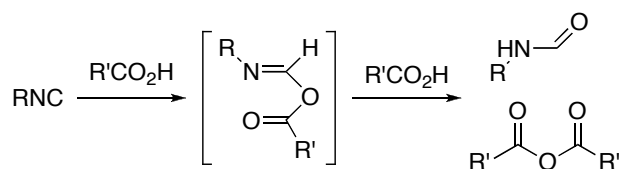


Figure 15(I) : Addition d'acides carboxyliques sur les isonitriles

L' **α -addition d'un chlorure d'acide**²³ a été décrite par Nef. La réaction conduit à un α -cétamide après hydrolyse du chlorure d'imidoyle intermédiaire.

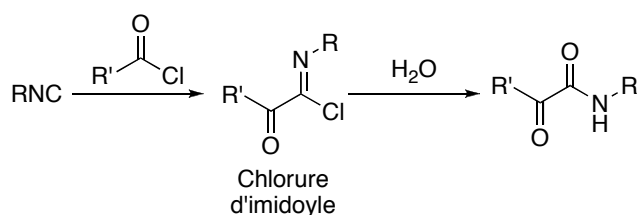


Figure 16(I) : Addition de chlorures d'acide sur les isonitriles

Ces réactions d' α -addition sont aussi mises en œuvre dans les réactions multicomposants, en particulier les réactions de Ugi et de Passerini²⁴.

²² M.P. Periasamy, H.M. Walborsky, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 611.

²³ J.U. Nef, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *280*, 261.

²⁴ Revues pour les réactions de Passerini et Ugi : a) D. Marquarding, G. Gokel, P. Hoffmann, I. Ugi in *Isonitrile Chemistry* Academic Press : New York, **1971**, 133. b) I. Ugi, S. Lohberger, R. Karl in *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon : Oxford, **1991**, *2*, 1083. c) A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*,

13. La réaction de Passerini

La réaction entre un acide carboxylique, un composé carbonylé et un isonitrile a été décrite par Mario Passerini en 1921²⁵ (P-3CR). Expérimentalement, elle se déroule à des concentrations élevées, dans des solvants non polaires.

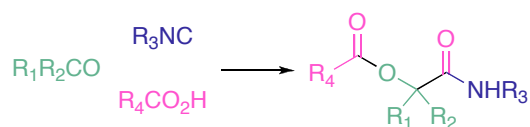


Figure 17(I) : Réaction de Passerini

Elle permet d'accéder, en une étape, à des α -acyloxycarboxamides, présents dans de nombreux produits naturels dont les depsipeptides, une importante famille d'agents antitumoraux, caractérisée par une structure peptidique incorporant une fonction ester ou lactone²⁶.

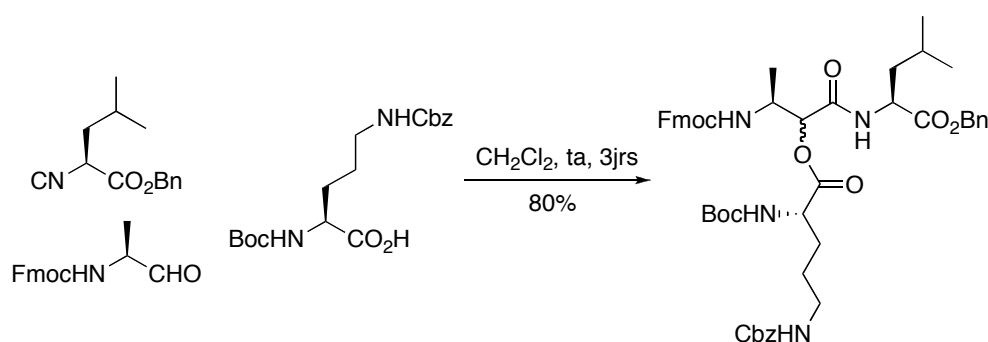


Figure 18(I) : Formation d'un depsipeptide

3169. d) R.W. Armstrong, A.P. Combs, P.A. Tempest, S.D. Brown, T.A. Keating, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 123. e) H. Bienaymé, C. Hulme, G. Odon, P. Schmitt, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321. f) I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 810. g) I. Ugi, A. Dömling in *Combinatorial Chemistry-A Practical Approach*, Oxford Univ. Press : Oxford, **2000**, 287. h) J. Zhu, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1133. i) C. Hulme, V. Gore, *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51. j) A. Dömling, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 306. k) I. Ugi, A. Dömling, *Comb. Chem.* **2000**, 287. l) I. Ugi, A. Dömling, B. Werner, *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 647. m) R.V.A. Orru, M. de Greff, *Synthesis* **2003**, 1471. n) D. Van Leusen, A. Van Leusen, *Org. React.* **2001**, *57*, 417. o) A. Dömling, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1. p) *The Passerini Reaction* L. Banfi, R. Riva in *Organic Reactions* vol. 65 L.E. Overman Ed. Wiley **2005**.

²⁵ M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126. M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 180.

²⁶ T.D. Owens, G.L. Araldi, R.F. Nutt, J.E. Semple, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 6271.

1- Description générale

Le mécanisme de cette réaction a donné lieu à de nombreuses discussions²⁷ et est encore sujet à controverse. Ugi²⁸ a proposé une solution, généralement admise aujourd'hui. Le produit final résulte du réarrangement dit de Mumm²⁹ d'un intermédiaire imidoyle. Ce réarrangement est un transfert intramoléculaire d'un groupe acyle dont la force motrice est la formation de la liaison C=O.

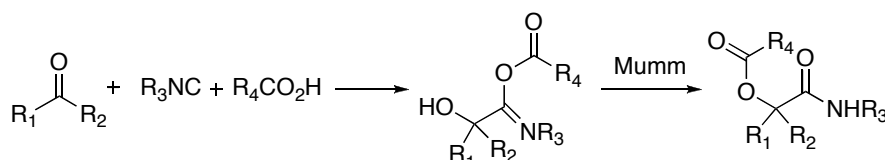


Figure 19(I) : Transfert d'acyle pour obtenir le produit de couplage de Passerini

Les interrogations portent sur la formation de cet intermédiaire. Deux éléments sont à prendre en compte : l'avancement de la réaction dépend des trois composés de départ³⁰ et elle est accélérée dans les solvants peu polaires³¹. La réaction simultanée des trois réactifs est peu probable. Un mécanisme ionique en trois étapes incluant protonation du carbonyle, formation de l'ion nitrilium et réaction avec le carboxylate est à exclure dans un solvant peu polaire.

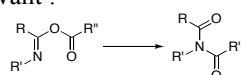
La possibilité la plus réaliste consiste en la formation d'un adduit entre l'acide carboxylique et le composé carbonylé. L' α -addition du carbone électrophile du carbonyle et de l'oxygène nucléophile de l'acide carboxylique sur l'isonitrile aboutit à un état de transition cyclique. La transacylation intramoléculaire déjà décrite termine le processus. C'est elle qui permet la formation du produit, toutes les étapes précédentes étant équilibrées. Le réarrangement final déplace ces équilibres pour aboutir à l' α -acyloxycarboxamide attendu.

²⁷ a) R.H. Baker, D. Stanonis, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 699. b) I. Hagedorn, U. Eholzer, H.D. Winkelmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, 3, 647. c) I. Hagedorn, U. Eholzer, *Chem. Ber.* **1965**, 98, 936. d) H. Kagen, I. Lilien, *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 3728. e) T. Saegusa, N. Takaishi, H. Fujii, *Tetrahedron* **1968**, 24, 3795. f) T. Carfiglio, P.G. Cozzi, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli, *Organometallics* **1993**, 12, 2726. g) D. Seebach, G. Adam, T. Gees, M. Schiess, W. Weigand, *Chem. Ber.* **1988**, 121, 507.

²⁸ I. Ugi, R. Meyr, *Chem. Ber.* **1961**, 94, 2229.

²⁹ O. Mumm, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 887. O. Mumm, H. Hesse, H. Volquartz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1915**, 48, 379.

Le réarrangement initial de Mumm est le suivant :



Cette dénomination a été étendue par la suite aux transferts d'acyle en général.

³⁰ R.H. Baker, D. Stanonis, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 699.

³¹ I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, 1, 8.

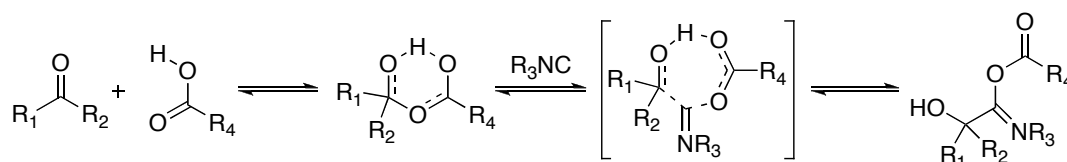


Figure 20(I) : Mécanisme du couplage de Passerini

2- Variantes de la réaction de Passerini

Nous allons maintenant nous intéresser à chaque partenaire en particulier et étudier quelles sont les modifications possibles. Le cas des isonitriles ne sera pas détaillé, une grande variété de ces composés a été testée et il existe peu de limitations.

a- Acides

La plupart des acides carboxyliques ont été engagés avec succès dans la réaction de Passerini. Elle peut en outre être étendue à des acides de différentes natures.

Divers **acides minéraux**³² peuvent être impliqués dans le couplage : acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, nitrique et phosphorique. Présents en quantité stoechiométrique, ils permettent d'obtenir des α -hydroxyamides avec de très bons rendements. Ces composés peuvent aussi être obtenus en présence d'acides carboxyliques comme les acides formique et trifluoroacétique. L'étape irréversible est alors le réarrangement de l'imidate en amide primaire.

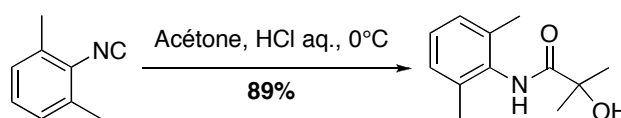
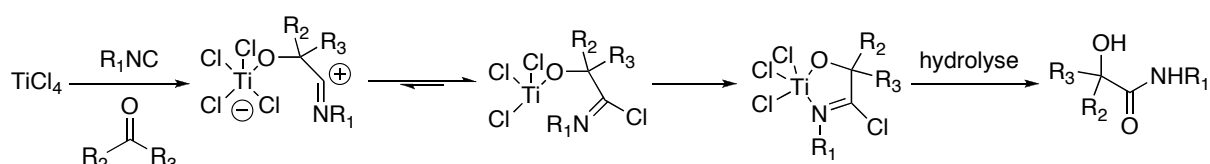


Figure 21(I) : Couplage de Passerini avec un acide protique

De la même manière, de nombreux **acides de Lewis** ont été utilisés dans cette réaction que ce soit en quantité stoechiométrique ou catalytique. Nous citons ici seulement quelques exemples. Le *tétrachlorure de titane*³³, ajouté en quantité stoechiométrique, entraîne la formation de complexes stables de titane et chlorure d'imidoyle, ensuite hydrolysés.

³² I. Hagedorn, U. Eholzer, *Chem. Ber.* **1965**, 98, 936.

³³ T. Carofiglio, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Guastini, *Inorg. Chem.* **1989**, 28, 4417. T. Carofiglio, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli, *Organometallics* **1991**, 10, 1659. T. Carofiglio, P.G. Cozzi, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli, *Organometallics* **1993**, 12, 2726.

Figure 22(I) : Réaction avec TiCl_4

Une variante intramoléculaire intéressante du couplage de Passerini qui permet la préparation de substances hétérocycliques actives sur le système nerveux central a été décrite³⁴. Le 1-(2-isocyanophényl)pyrrole réagit avec des composés carbonylés en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ pour donner des 4-(1-hydroxyalkyl)pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines, le carbone du pyrrole en position 2 jouant le rôle de nucléophile.

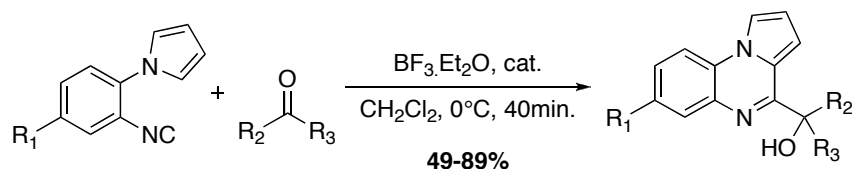


Figure 23(I) : Synthèse de substances actives

L'inconvénient de l'utilisation de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ est la formation de 2,3-bis(alkylimino)oxétanes³⁵, réaction secondaire très fréquente. Le deuxième équivalent d'isonitrile joue le rôle de nucléophile. Cette réaction peut cependant être valorisée par des transformations postérieures pour aboutir à divers produits que nous ne détaillerons pas ici.

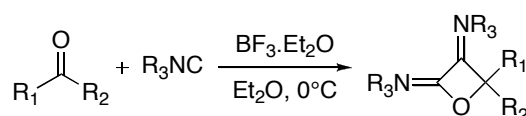


Figure 24(I) : Formation d'oxétanes

³⁴ K. Kobayashi, T. Matoba, I. Susubu, M. Takashi, O. Morikawa, H. Konishi, *Chem. Lett.* **1998**, 551.

³⁵ a) T. Saegusa, N. Takaishi, H. Fujii, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 3795. b) H.J. Kabbe, *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 1404. c) T. Saegusa, N. Takaishi, H. Fujii, *Polymer Lett.* **1967**, *5*, 779.

Enfin, en additionnant un composé carbonylé, un isonitrile et l'acide hydrazoïque (HN_3), des α -hydroxytétrazoles³⁶ sont formés. Si la source d'azide est $\text{Al}(\text{N}_3)_3$, des composés carbonylés peu réactifs peuvent être amenés à participer au couplage³⁷ ; TMSN_3 constitue une source d'azide moins dangereuse. L'électrocyclisation finale est l'étape nécessaire au déplacement des équilibres précédents.

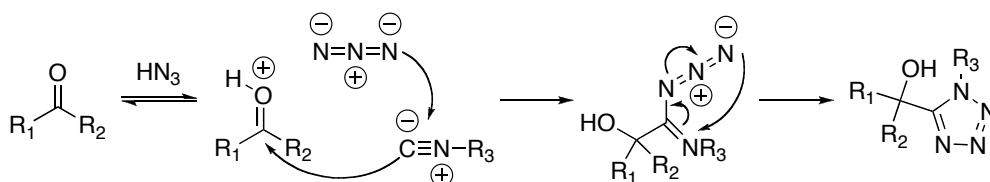


Figure 25(I) : Formation d' α -hydroxytétrazoles

b- Composés carbonylés

Les aldéhydes aliphatiques et aromatiques sont de bons partenaires pour le couplage de Passerini. La réaction avec les cétones nécessite des temps de réaction plus longs. L'encombrement stérique peut être la cause de l'échec de la réaction, surtout dans les cas où un isonitrile lui aussi encombré est utilisé. Enfin, les aldéhydes et cétones α,β -insaturés ne sont pas assez réactifs pour être couplés.

Les **acétals** peuvent également subir un couplage de Passerini en présence d'acides de Brønsted ou acides de Lewis. Les produits obtenus sont des α -alkoxyamides. De très bons résultats ont été obtenus lors de la réaction entre le vétraldéhyde diméthylacétal et plusieurs isonitriles³⁸ en présence d'acide trifluoroacétique, réaction impossible en utilisant l'aldéhyde correspondant.

³⁶ a) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1924**, 54, 529. b) E. Müller, B. Zeeh, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1966**, 696, 72. c) E. Müller, B. Zeeh, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 715, 47. d) J.W. McFarland, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2179.

³⁷ I. Ugi, R. Meyr, *Chem. Ber.* **1961**, 94, 2229. I. Hagedorn, U. Eholzer, *Chem. Ber.* **1965**, 98, 936.

³⁸ A.G.M. Barrett, D.H.R. Barton, J.R. Falck, D. Papaioannou, D.A. Widdowson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1979**, 652.

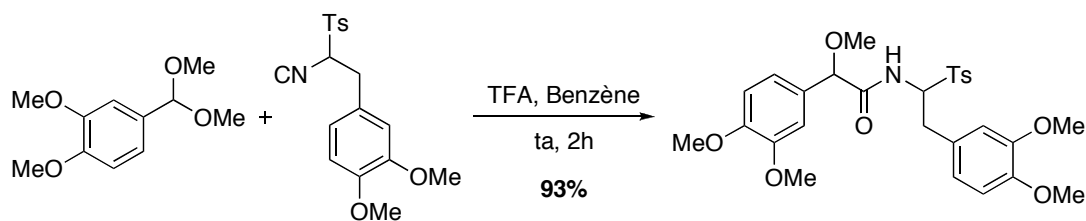


Figure 26(I) : Couplage d'un acétal, acide protique

Divers acétals, dérivés d'aldéhydes aliphatiques et aromatiques, réagissent avec le cyclohexylisonitrile en présence de TiCl_4 ³⁹, à des températures allant de -70 à -30°C avec de bons rendements.

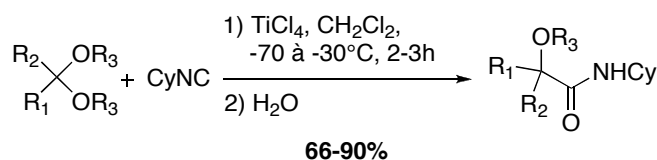


Figure 27(I) : Couplage d'un acétal, acide de Lewis

Il est possible d'utiliser un **alcool** qui est oxydé *in situ* en le composé carbonyle correspondant⁴⁰. Cette oxydation doit être contrôlée puisque différents intermédiaires du couplage peuvent également réagir avec l'oxydant présent dans le milieu. L'acide *o*-iodoxybenzoïque est impliqué dans la réaction avec divers alcools, permettant d'aboutir aux produits de couplage recherchés.

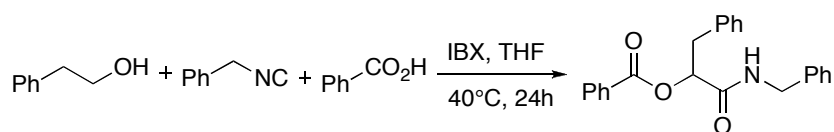


Figure 28(I) : Formation du composé carbonyle in situ

Une réaction multicomposants peut se produire entre un isonitrile, d'un acide carboxylique et un **époxyde**⁴¹. L'ouverture de l'époxyde est suivie par la migration d'un hydrogène, le carbonyle ainsi obtenu participe alors à une réaction de Passerini classique.

³⁹ T. Mukaiyama, K. Watanabe, M. Shiono, *Chem. Lett.* **1974**, 1457.

⁴⁰ T. Ngouansavanh, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 3495.

⁴¹ O.T. Kern, W.B. Motherwell, *Chem. Comm.* **2003**, 2988. O.T. Kern, W.B. Motherwell, *Chem. Comm.* **2005**, 1787.

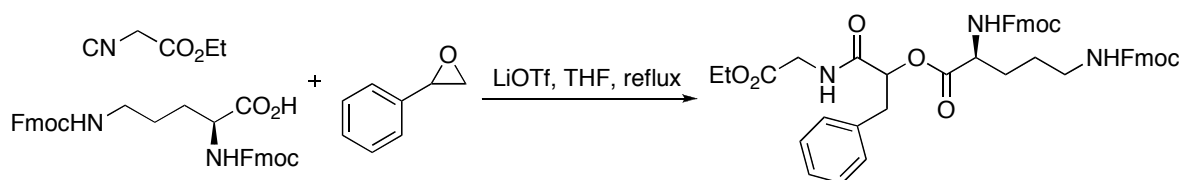


Figure 29(I) : Couplage de Passerini à partir d'un époxyde

Deux autres couplages peuvent être rapprochés de la P-3CR. Il faut noter cependant que dans ces deux cas, le mécanisme s'apparente plutôt à une réaction de Nef, avec l'addition initiale d'un composé « acide » et de l'isonitrile. Ainsi des **arylisocyanates** traités par un acide carboxylique et un isonitrile aboutissent à des *N-alkyl ou N-aryl N,N'-diacyloxamides*⁴².

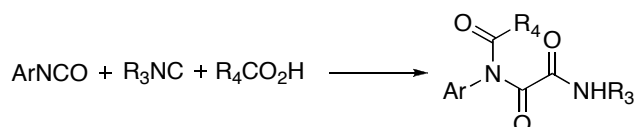
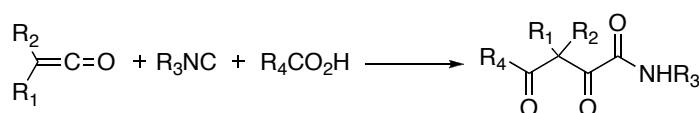


Figure 30(I) : Formations de N-alkyl ou N-aryl N,N'-diacyloxamides

De la même façon, la réaction de cétènes avec un acide carboxylique et un isonitrile permet la formation de *dioxoamides*⁴³.

Figure 31(I) : Formation d'amides acides α,γ -dioxocarboxyliques

c- Composés bifonctionnels

Le couplage d'une molécule portant les fonctions carbonyle et acide carboxylique a été étudié. Des *lactones* de différentes tailles peuvent être obtenues selon les positions respectives des deux groupes. De nombreux exemples⁴⁴ ont été décrits.

⁴² R. Neidlein, *Naturforsch* **1964**, *19*, 1159.

⁴³ a) I. Ugi, F.K. Rosendahl, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2233. b) T. El Gomati, J. Firl, I. Ugi, *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 1603.

⁴⁴ a) J.R. Falck, S. Manna, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 619. b) M. Passerini, G. Ragni, *Gazz. Chim. Ital.* **1931**, *61*, 964. c) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1923**, *53*, 331.

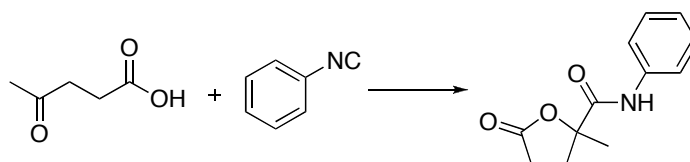


Figure 32(I) : Formation de lactone par réaction de Passerini intramolécule

d- Réaction de Passerini énantiosélective

La réaction de Passerini est la seule réaction multicomposants impliquant des isonitriles qui peut être effectuée de manière énantiosélective⁴⁵. Denmark⁴⁶ a démontré qu'un acide de Lewis faible, tel que SiCl_4 , peut être activé par une base de Lewis, le déplacement d'un atome de chlore aboutissant à la formation d'un cation silylé. Cet adduit est capable d'activer un aldéhyde en vue d'une attaque nucléophile. Le choix d'une base de Lewis chirale va permettre une induction asymétrique.

Cependant l'isonitrile qui est également une base de Lewis peut catalyser la réaction de manière achirale. Il convient donc de l'ajouter très lentement (4h) pour éviter qu'il ne soit présent en quantité trop élevée. Une base est ajoutée dans le milieu pour piéger le HCl formé.

Ainsi un système biphosphoramide chiral/ SiCl_4 catalyse des réactions de Passerini pour de nombreux aldéhydes et isonitriles avec des rendements élevés et une très bonne énantiosélectivité.

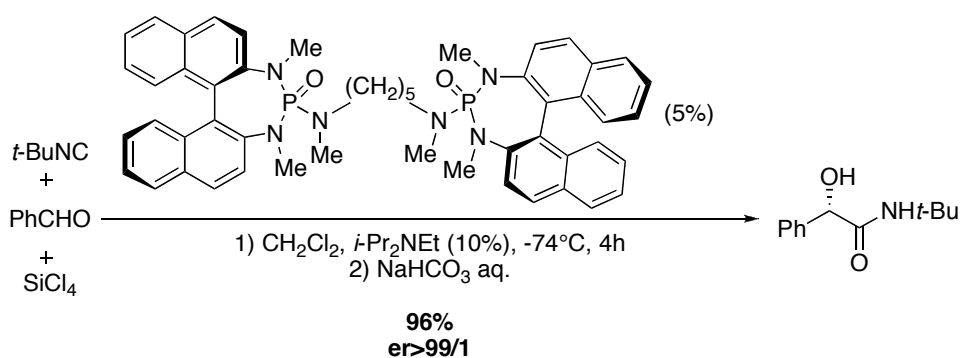


Figure 33(I) : Réaction de Passerini énantiosélective

⁴⁵ a) R. Frey, S.G. Galbraith, S. Guelfi, C. Lamberth, M. Zeller, *Synlett* **2003**, 1536. b) P. Andreana, C.C. Liu, S.L. Schreiber, *Org. Lett.* **2004**, *5*, 4231.

⁴⁶ S.E. Denmark, Y. Fan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7825. S.E. Denmark, Y. Fan, *J. Org. Chem.* **2003**, *70*, 9667.

I4. Réaction de Ugi

La réaction de Ugi⁴⁷ décrite pour la première fois par Ivar Ugi en 1959 consiste en la condensation d'une amine, un composé carbonylé, un isonitrile et un acide carboxylique (U-4CR) pour former un α -aminoamide. Deux liaisons amides sont formées pendant la réaction, les applications en synthèse peptidique sont donc évidentes.

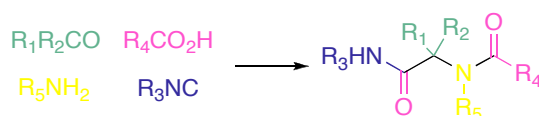


Figure 34(I) : Réaction de Ugi

1- Description

La réaction est favorisée dans des solvants polaires, à des concentrations élevées. Les alcools (méthanol, éthanol, trifluoroéthanol) sont des solvants de choix mais des solvants polaires aprotiques (DMF, THF, dioxane...) peuvent aussi être utilisés.

Le mécanisme généralement admis est le suivant : le composé carbonylé et l'amine se condensent en une imine (cette imine se comporte comme l'analogue du carbonyle dans la réaction de Passerini). Celle-ci est protonée par l'acide carboxylique, et ainsi un iminium est formé (pour cela, un acide de Lewis peut aussi être utilisé). Cet iminium est plus électrophile que l'imine initiale mais aussi que le carbonyle qui est engagé dans le couplage de Passerini. C'est pourquoi la réaction à trois composants nécessite généralement des conditions acides plus fortes.

Le carbone divalent de l'isonitrile s'additionne sur ce centre électrophile, aboutissant ainsi à un nitrilium qui est alors piégé par le carboxylate résultant de la première étape. Le réarrangement final irréversible de Mumm permet d'obtenir le produit attendu.

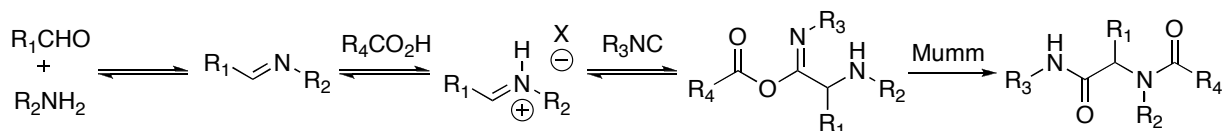


Figure 35(I) : Réaction de Ugi

⁴⁷ I. Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, C. Steinbrücker, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386. I. Ugi, C. Steinbrücker, *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267.

La diversité des produits potentiels peut être encore augmentée par variation d'un des composés. Un grand nombre de variantes ont été mises au point par Ugi dans les années 60 mais les recherches sont encore très actives aujourd'hui.

2- Variantes de la réaction de Ugi

Une grande variété d'isonitriles ont pu être engagés sans problème dans le couplage. Les aldéhydes aliphatiques, aromatiques mais aussi α,β -insaturés (contrairement au P-3CR) sont de bons partenaires dans le U-4CR. Les cétones nécessitent généralement des temps de réaction plus longs.

a- Variation de l'amine

La réaction est généralement réalisée avec des **amines primaires**, aboutissant aux α -aminoacylamides, selon le mécanisme ci-dessus. L'**ammoniaque**⁴⁸ peut réagir de la même manière.

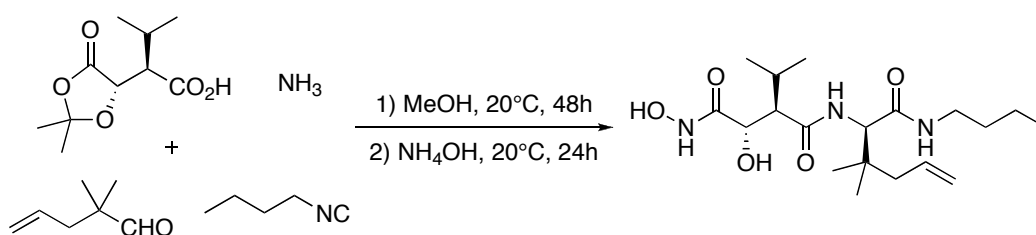


Figure 36(I) : L'ammoniaque dans le couplage de Ugi

Dans le cas des **amines secondaires**⁴⁹, le transfert d'acyle ne peut avoir lieu sur l'azote de l'amine, c'est alors l'azote provenant de l'isonitrile qui est acylé par un réarrangement de Mumm. Ce processus conduit à des α,α' -diacylimides.

⁴⁸ C.D. Floyd, L.A. Harnett, A. Miller, S. Patel, L. Saroglou, M. Whittaker, *Synlett* **1998**, 637. S. Patel, L. Saroglou, C.D. Floyd, A. Miller, M. Whittaker, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8333.

⁴⁹ J.W. McFarland, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2179. G. Opitz, W. Merz, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 652, 163.

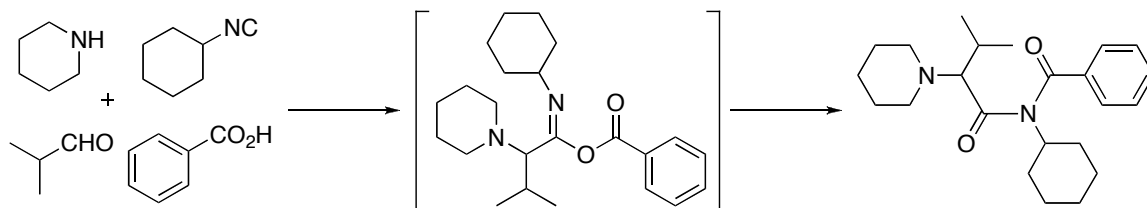


Figure 37(I) : Couplage de Ugi des amines secondaires

Les **hydrazines et hydrazides**⁵⁰ aboutissent de la même manière au produit de couplage attendu.

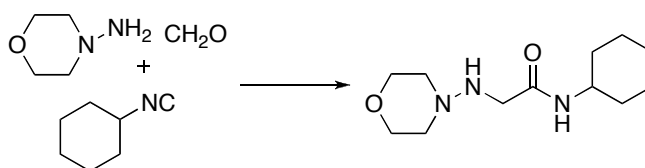


Figure 38(I) : Couplage de Ugi d'une hydrazine

Selon un processus similaire, les **hydroxylamines et oximes**⁵¹ peuvent conduire, entre autres, à des acides hydroxamiques, très intéressants d'un point de vue pharmaceutique.

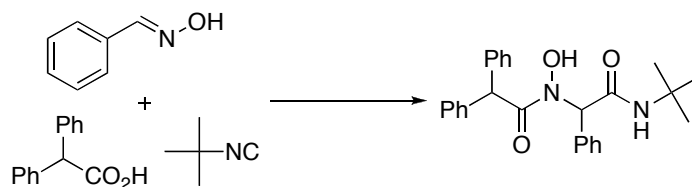


Figure 39(I) : Couplage de Ugi d'un oxime

Enfin les **urées**⁵² peuvent être impliquées dans la réaction.

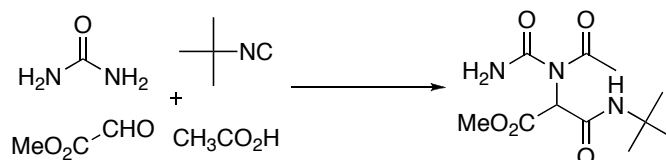


Figure 40(I) : Couplage de Ugi d'une urée

⁵⁰ a) I. Ugi, F. Bodesheim, *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 666, 61. b) G. Zinner, W. Kliegel, *Arch. Pharm.* **1966**, 299, 746. c) G. Zinner, W. Bock, *Arch. Pharm.* **1973**, 306, 94.

⁵¹ P. Hoffmann, G. Gokel, D. Marquarding, I. Ugi in *Isonitrile Chemistry*, Academic Press, New York, **1971**, 9.

⁵² S. Zychlinski, I. Ugi, *Heterocycles* **1998**, 49, 29.

b- Variation du composé acide

Différents composés acides peuvent être engagés mais, dans tous les cas, ils doivent permettre l'existence d'un réarrangement final irréversible qui déplace l'équilibre vers le produit désiré.

Il est possible d'engager dans le couplage des **acides thiocarboxyliques**, qui réagissent comme les acides carboxyliques classiques. L'étape finale consiste, de la même manière, en un réarrangement de type Mumm : migration du groupe acyle de l'atome de soufre vers l'atome d'azote.

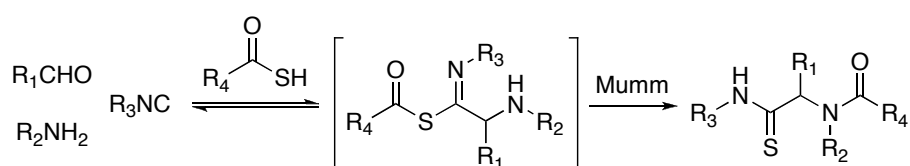


Figure 41(I) : Couplage de Ugi avec des acides thiocarboxyliques

Ainsi, Dömling a décrit la synthèse de thiazoles⁵³ en utilisant le β -(N,N-diméthylamino)- α -isocyanoacrylate de méthyle.

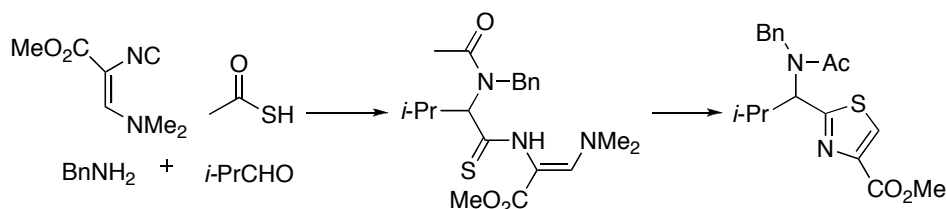


Figure 42(I) : Formation de thiazoles

Des **acides minéraux** en solution peuvent réagir avec un isonitrile, une amine et un composé carbonylé pour former des α -aminoalkylamines⁵⁴. Dans ce cas, on peut dire que c'est l'eau qui joue le rôle du composé acide et le réarrangement irréversible est une tautomérie d'imidate en amide.

⁵³ S. Heck, A. Dömling, *Synlett* **2000**, 3, 426.

⁵⁴ a) G. Opitz, W. Merz, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 652, 163. b) N. Kreutzkamp, K. Lämmerhirt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 372. c) D.S. Matteson, Bailey, *Chem. Ind.* **1967**, 191.

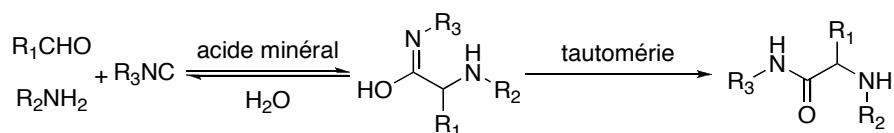
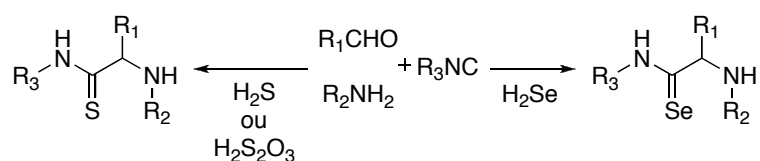
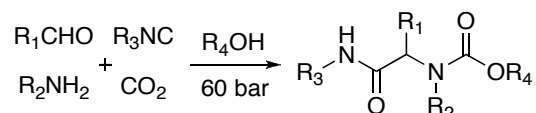


Figure 43(I) : Utilisation d'un acide minéral

Il en est de même pour le **sélénure d'hydrogène** et le **sulfure d'hydrogène** ou le **thiosulfate d'hydrogène** dont le couplage aboutit respectivement à des α -aminosélénamides et des α -aminothioamides.

Figure 44(I) : Formation d' α -aminosélénamides et α -aminothioamides

Une méthode pour la préparation d' α -aminoamides consiste à placer l'amine, l'isonitrile et le composé carbonylé dans un **alcool sous pression de CO₂**. L'acide carbonique, alors formé *in situ* réagit avec une amine, un isonitrile et un composé carbonylé pour donner un adduit de Ugi à 5 composants.

Figure 45(I) : Réaction de Ugi sous pression de CO₂

De bons rendements sont obtenus dans le cas des alcools liquides, à faible masse moléculaire. La même expérience reproduite en présence d'alcools solides est beaucoup moins concluante.

Armstrong a tenté de former des aminothioamides par le même procédé, en présence de **CS₂** ou **COS**⁵⁵. Dans le cas de CS₂, l'alcool n'est pas incorporé et CS₂ s'additionne préférentiellement sur l'amine primaire pour former un thiocarbamate.

⁵⁵ T.A. Keating, R.W. Armstrong, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 867.

Deux réactions de Ugi sont alors possibles : une avec le sulfure d'hydrogène dégagé lors de la réaction précédente, l'autre avec le dithiocarbamate intermédiaire, le produit correspondant est obtenu en très faibles quantités.

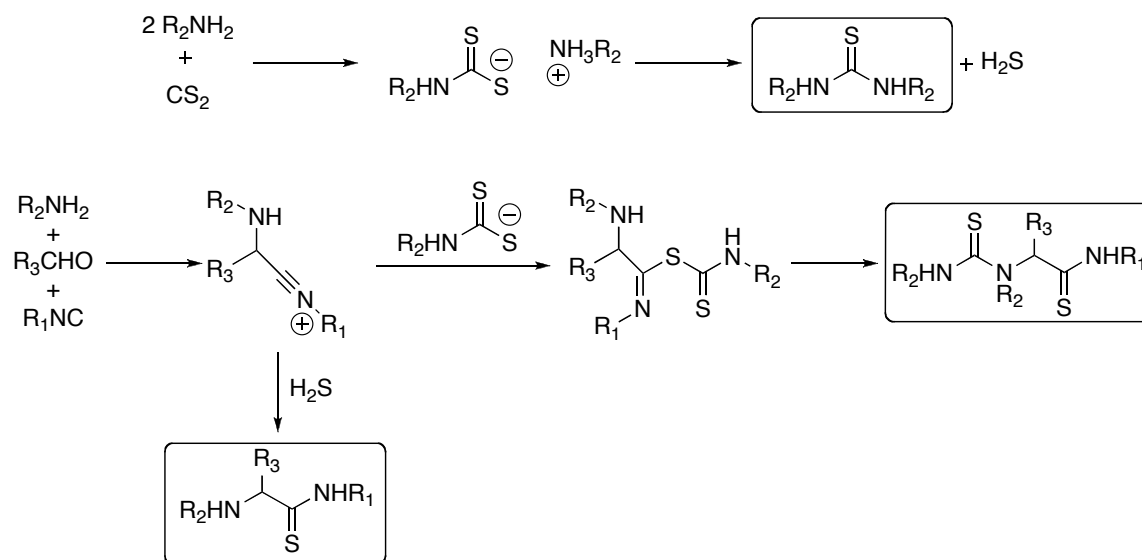


Figure 46(I) : Mécanisme proposé pour l'utilisation de CS₂ dans le couplage de Ugi

En revanche, les carbamates-thioamides sont préparés en utilisant le COS, comme avec CO₂. Cependant des réactions secondaires aboutissant à l'urée-thioamide et à l'aminothioamide se produisent simultanément.

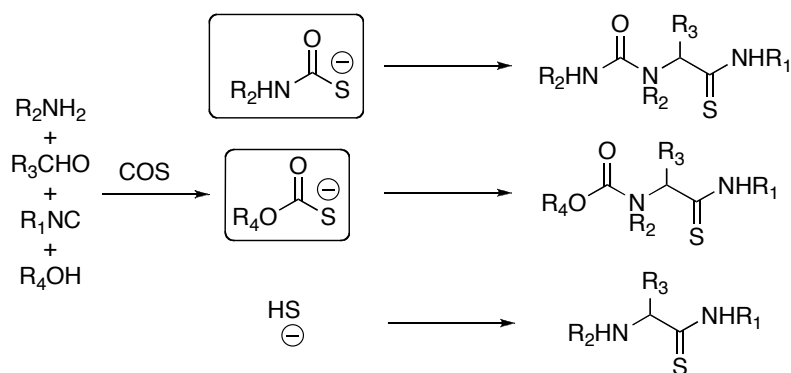


Figure 47(I) : Utilisation de COS dans le couplage de Ugi

Les **acides cyaniques et thiocyaniques** sont des partenaires intéressants dans le couplage de Ugi puisqu'ils permettent la synthèse d'iminohydantoïnes et iminothiohydantoïnes après la cyclisation finale irréversible⁵⁶.

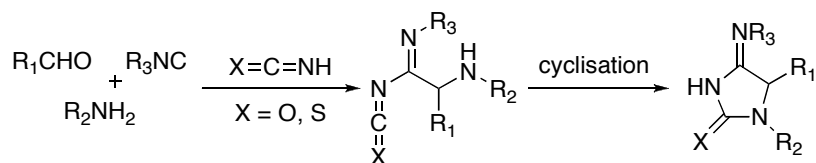


Figure 48(I) : Formation d'iminohydantoïnes et thioiminohydantoïnes

L'**acide hydrazoïque** peut être utilisé pour former des tétrazoles⁵⁷. Cette réaction a par exemple été utilisée par Bienaymé pour réaliser un couplage de Ugi suivi d'une addition 1,4 intramoléculaire puis d'une β -élimination⁵⁸. Ce processus est rendu possible par l'utilisation d'un isonitrile polyfonctionnalisé : le β -(N,N-diméthylamino)- α -isocyanoacrylate de méthyle⁵⁹.

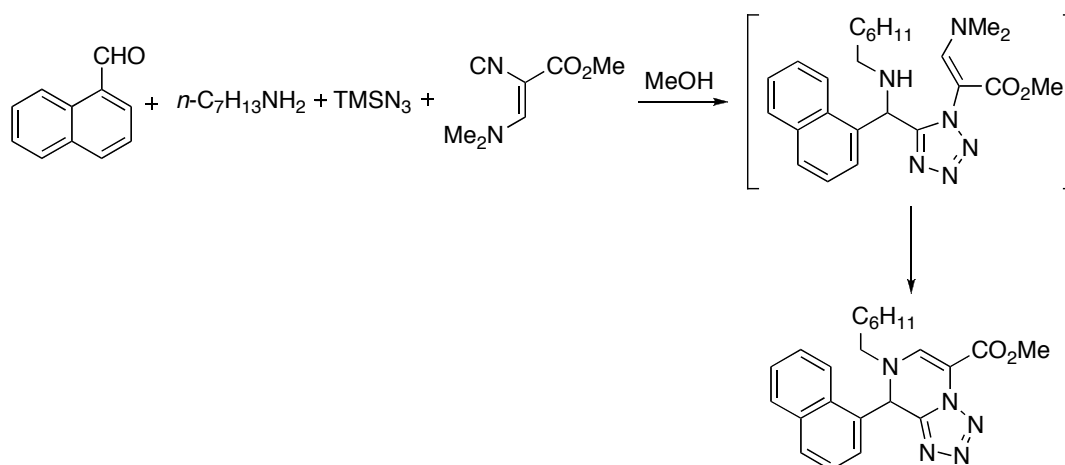


Figure 49(I) : Couplage de Ugi, addition 1,4 et β -élimination

Enfin le **cyanamide** peut réagir avec une énamine et un isonitrile pour aboutir à des 2-amino-(N-cyano)-amidines avec de bons rendements⁶⁰.

⁵⁶ I. Ugi, F.K. Rosendahl, F. Bodesheim, *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 666, 54.

⁵⁷ a) I. Ugi, F. Bodesheim, *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 666, 61. b) N. Kreuzkamp, K. Lämmerhirt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 372. c) G. Opitz, A. Griesinger, H.W. Schubert, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 665, 91. d) G. Opitz, W. Merz, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 652, 158. e) R. Neidlein, *Arch. Pharm.* **1965**, 298, 491. f) R. Neidlein, *Arch. Pharm.* **1964**, 297, 589. g) R. Neidlein, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, 3, 382.

⁵⁸ H. Bienaymé, K. Bouzid, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2735.

⁵⁹ U. Schöllkopf, H. Porsch, H.H. Lau, *Liebigs Ann. Chem.* **1998**, 39, 2735.

⁶⁰ A. Dömling, E. Herdtweck, S. Heck, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1745.

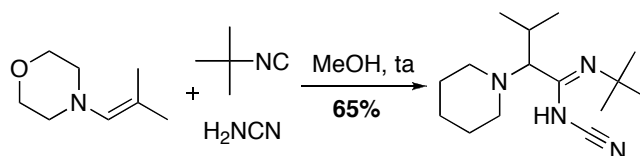
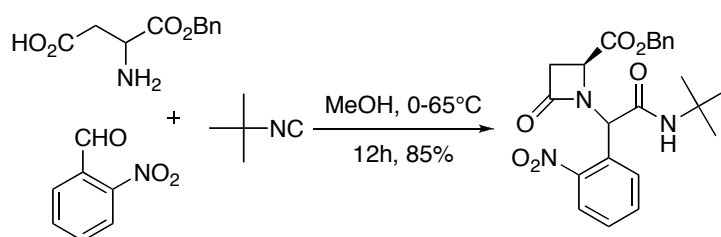


Figure 50(I) : Utilisation de cyanamide

c- Composés bifonctionnels

Il est possible d'engager dans le couplage des composés portant deux des fonctionnalités nécessaires. Plusieurs combinaisons ont été testées : **oxo-acides**⁶¹, **aminoacides**⁶² et **aminoaldéhydes**⁶³. Ainsi, un β -lactame fonctionnalisé est préparé très simplement en mélangeant un β -aminoacide, un aldéhyde et un isonitrile⁶⁴. Ce principe permet également la synthèse efficace de macrocycles⁶⁵.

Figure 51(I) : Synthèse de β -lactames

⁶¹ a) K.M. Short, A.M.M. Mjalli, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 359. b) G.C.B. Harriman, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5591. c) C. Hanusch-Compa, I. Ugi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2725. d) V.H. Gross, J. Gloede, I. Keitel, D. Kunath, *J. Prakt. Chem.* **1968**, 37, 192.

⁶² a) A. Dömling, M. Starnecker, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2238. b) B.M. Ebert, I. Ugi, M. Grosche, E. Herdtweck, W.A. Hermann, *Tetrahedron* **1998**, 54, 11887. c) J. Pitlik, C.A. Townsend, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 3129. d) S.J. Park, G. Keum, S.B. Kang, H.Y. Koh, Y. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7109. e) Y.B. Kim, E.H. Choi, G. Keum, S.B. Kang, D.H. Lee, H.Y. Koh, Y. Kim, *Org. Lett.* **2001**, 3, 4149.

⁶³ W. Maison, A. Lützen, M. Kosten, I. Schlemminger, O. Westerhoff, W. Saak, J. Martens, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1867.

⁶⁴ a) K. Kehagia, I. Ugi, *Tetrahedron* **1995**, 51, 9523. b) I. Ugi, C. Steinbrücker, *Chem. Ber.* **1961**, 94, 2802. c) H.P. Isenring, W. Hofheinz, *Synthesis* **1981**, 385. d) Revue : I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 810.

⁶⁵ A. Failli, H. Immer, M. Götz, *Can. J. Chem.* **1979**, 57, 3257.

d- Autres variantes

La réactivité particulière des isocynoacétates de méthyle a été mise à profit dans d'autres réactions multicomposants proches de la réaction de Ugi. Ainsi Zhu a rapporté entre autres la préparation de **5-méthoxyoxazoles** en tirant bénéfice de la réactivité du α -(*p*-nitrophényl)- α -isocynoacétate de méthyle⁶⁶. Dans ce cas, la cyclisation finale déplace les équilibres précédents. La réaction se produit avec de très bons rendements dans le méthanol et le toluène.

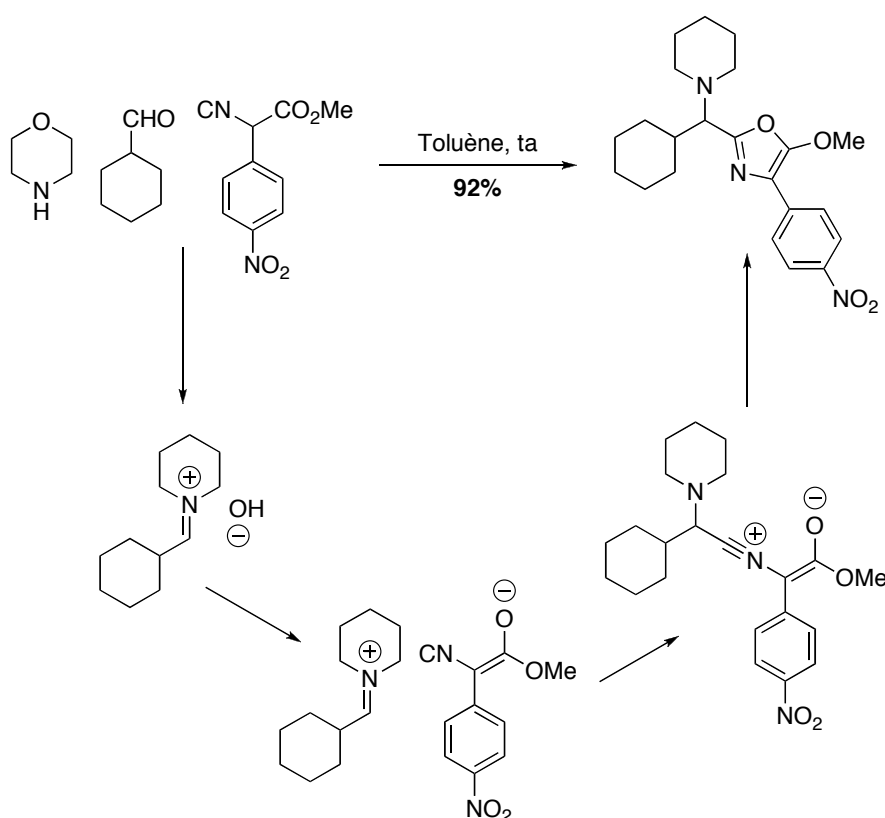


Figure 52(1) : Synthèse d'oxazole

Les réactions multicomposants impliquent, de manière générale, de 3 à 5 réactifs. Toutefois Ugi et Dömling ont décrit un **couplage à 7 composants**, en combinant une réaction d'Asinger et une réaction de Ugi⁶⁷.

⁶⁶ D. Bonne, M. Dekhane, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 2485 et références citées.

⁶⁷ A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 563.

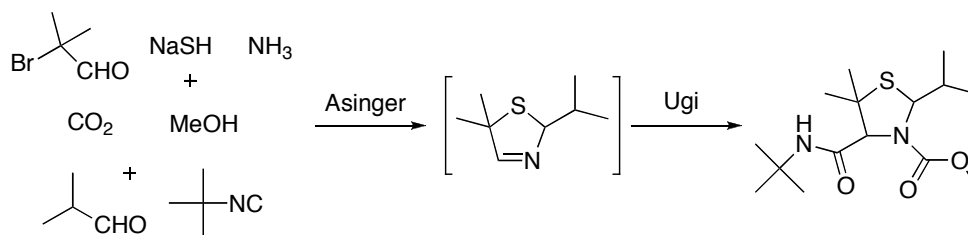


Figure 53(I) : Couplage à 7 composants

De nouveaux produits, aux structures bien différentes des α -aminoamides décrites initialement, peuvent donc être préparés efficacement grâce aux réactions multicomposants dérivées du couplage initial de Ugi. La diversité des molécules engendrées par les réactions multicomposants est très étendue et toute découverte entraîne de grandes avancées dans le domaine de la synthèse d'hétérocycles et d'analogues de produits naturels.

CHAPITRE II : SYNTHÈSE D'INDOLIZINES

Ce travail a donné lieu à une publication :

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

Le couplage de Ugi est une méthode de choix pour la synthèse d'une grande variété de molécules complexes. Mais les adduits de Ugi ainsi formés peuvent eux-mêmes réagir dans des transformations post-condensations, introduisant ainsi un nouveau paramètre de complexité.

Pour cela, la plupart du temps, un ou plusieurs des réactifs utilisés dans le U-4CR initial portent une deuxième fonctionnalité. Celle-ci va permettre une nouvelle réaction, le plus souvent une cyclisation, entraînant la synthèse efficace de nouveaux systèmes hétérocycliques.

Ces derniers constituent une des classes les plus importantes en chimie organique et sont largement représentés dans les produits biologiquement actifs. Au laboratoire, nous nous sommes intéressés à la mise au point d'une nouvelle réaction de post-condensation aboutissant à la synthèse d'indolizines, famille d'hétérocycles particulièrement intéressante.

De nombreuses réactions de ce type ont été développées récemment, nous détaillerons d'abord quelques exemples importants selon le type de couplage succédant à la réaction de Ugi. En revanche, si les tandems U-4CR-réaction radicalaire ont connu des avancées ces dernières années⁶⁸, nous ne les citerons pas ici.

III. Réactions de post-condensations

1- Réaction de Ugi et condensation

a- Ugi réaction / Déprotection / Condensation

La méthodologie dite UDC a été développée par Hulme⁶⁹. Elle implique un produit de départ bifonctionnel comprenant une amine, protégée par un groupe Boc, dans un couplage de Ugi. Après une déprotection, la fonction amine réagit spontanément pour conduire à différents produits cycliques.

Plusieurs hétérocycles importants peuvent être synthétisés de cette manière, selon le réactif qui porte la fonction amine protégée. Des benzodiazépines⁷⁰, des quinoxalinones⁷¹ et des γ -lactames⁷² ont été préparés ainsi, entre autres. Des benzimidazoles⁷³ peuvent être formés à

⁶⁸ L. El Kaïm, L. Grimaud, L.D. Miranda, E. Vieu, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8259. L. El Kaïm, L. Grimaud, E. Vieu, *Tetrahedron Lett.* accepted.

⁶⁹ C. Hulme, V. Gore, *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 1241.

⁷⁰ P. Tempest, L. Pettus, V. Gore, C. Hulme, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1947.

⁷¹ T. Nixey, P. Tempest, C. Hulme, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1637.

⁷² C. Hulme, L. Ma, M.P. Cherrier, J.J. Romano, G. Morton, C. Duquenne, J. Salvino, R. Labaudiniere, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1883.

⁷³ P. Tempest, V. Ma, S. Thomas, Z. Hua, M.G. Kelly, C. Hulme, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4959.

partir de d'un isonitrile, d'un aldéhyde, d'un acide carboxylique et de la N-Boc-phénylènediamine avec de bons rendements.

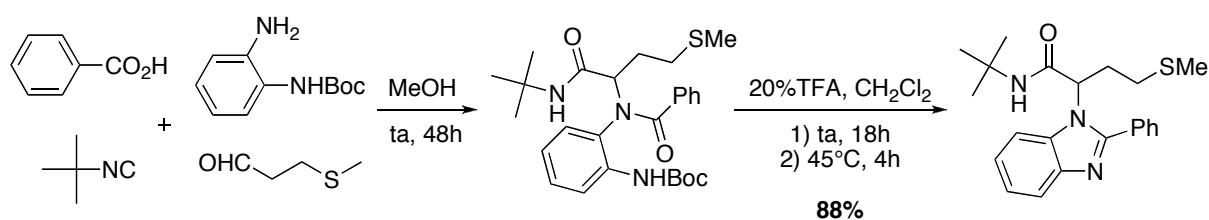


Figure 1(II) : Synthèse de benzimidazole

b- Réaction de Ugi et condensation de Knoevenagel

Marcaccini a développé une nouvelle synthèse de pyrroles, avec des rendements modérés (38 à 48%), en faisant succéder au couplage de Ugi une réaction de Knoevenagel⁷⁴.

En additionnant le chlorhydrate de phénacylamine, l'acide cyanoacétique, le cyclohexylisonitrile et le 4-chlorobenzaldéhyde dans le méthanol en présence de carbonate de potassium, on obtient une pyrrolone, en équilibre avec sa forme tautomère pyrrole. La condensation de Knoevenagel étant rapide, le produit de couplage de Ugi n'a pas été isolé.

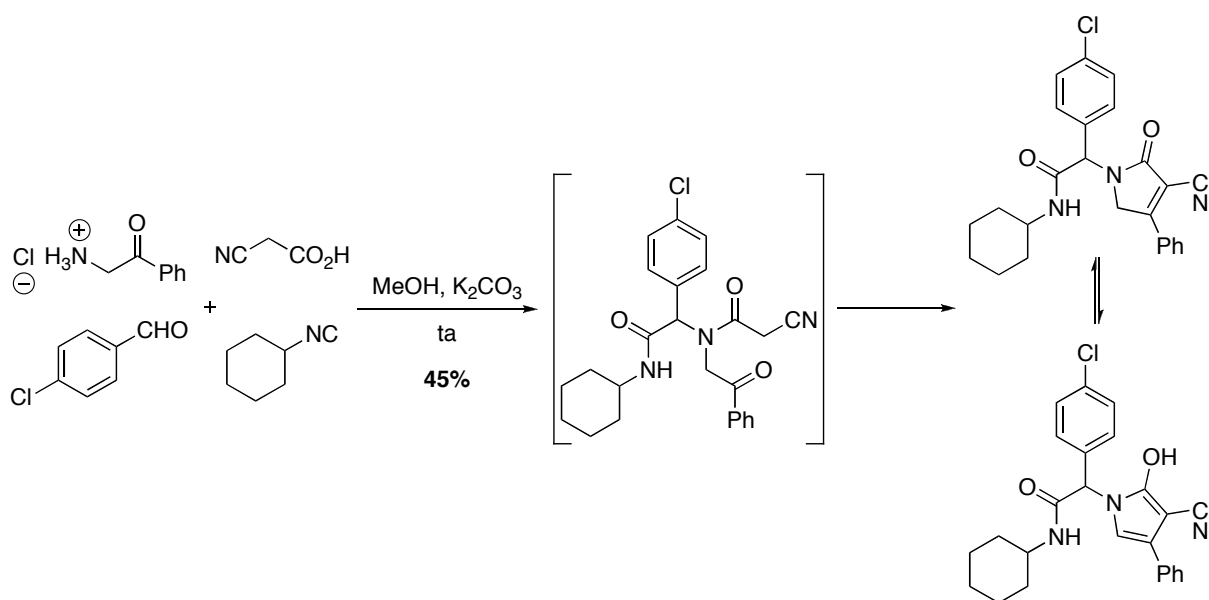


Figure 2(II) : Synthèse de pyrrole

⁷⁴ R. Bossio, S. Marcaccini, R. Pepino, T. Torroba, *Heterocycles* **1999**, 50, 463.

c- Couplage de Ugi et réaction de Wittig

Dömling a effectué une réaction de Ugi entre un isonitrile, un acide phosphonoacétique, une amine primaire et un glyoxal, suivie d'une réaction de Wittig (variante de Horner-Wadsworth-Emmons) pour aboutir à la formation d'amides acides 5-oxo-2,5-dihydropyrrole-2-carboxyliques substitués⁷⁵.

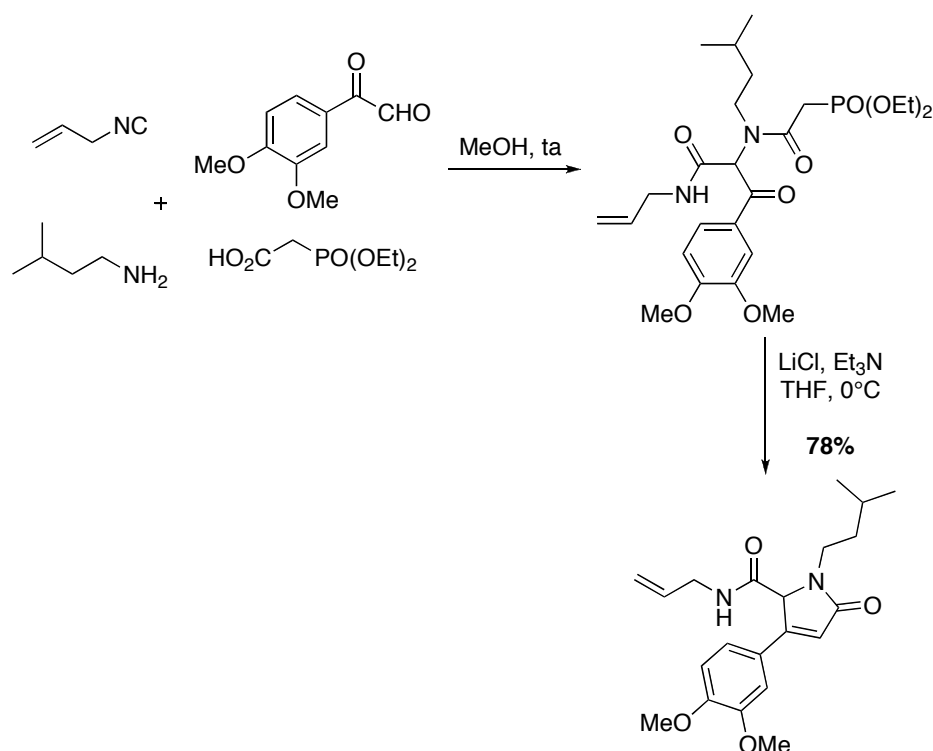


Figure 3(II) : Synthèse d'un amide acide 5-oxo-2,5-dihydropyrrole-2-carboxylique

2- Couplage de Ugi et cycloaddition

a- Couplage de Ugi et cycloaddition [4+2]

Paulvannan a mis au point la préparation d'hétérocycles azotés tricycliques par un couplage de Ugi suivi d'une réaction de Diels-Alder intramoléculaire de pyrroles⁷⁶. Si les cycloadditions subies par les furanes ont souvent été décrites (par Paulvannan lui-même en ce qui concerne les tandems réactions de Ugi/cycloaddition⁷⁷), celles impliquant des pyrroles sont moins classiques. Le procédé se déroule ici avec de bons rendements, que le diénophile soit substitué ou non.

⁷⁵ B. Beck, A. Picard, E. Herdtweck, A. Dömling, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 39.

⁷⁶ K. Paulvannan, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1207.

⁷⁷ K. Paulvannan, J.W. Jacobs, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7433. K. Paulvannan, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1851.

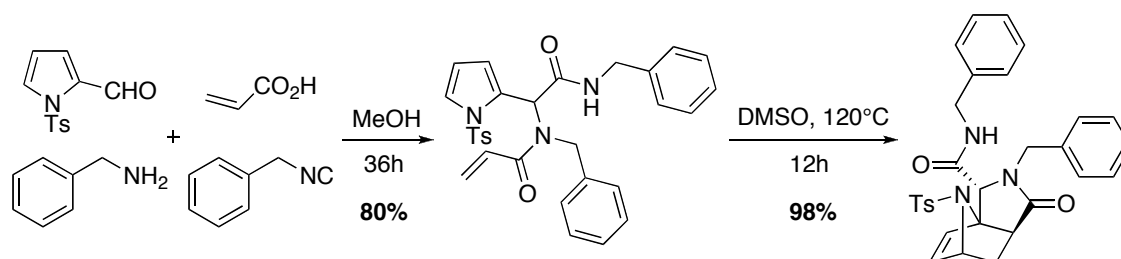


Figure 4(II) : Réaction de Diels-Alder intramoléculaire

La portée de cette réaction a été étendue à des diénophiles acétyléniques. Cependant, dans ce cas, le tricycle ne peut pas être isolé, puisqu'il subit immédiatement une aromatisation par ouverture pour aboutir à une pyrrolidinone. Pour les furanes, une réaction similaire a été décrite par Wright⁷⁸.

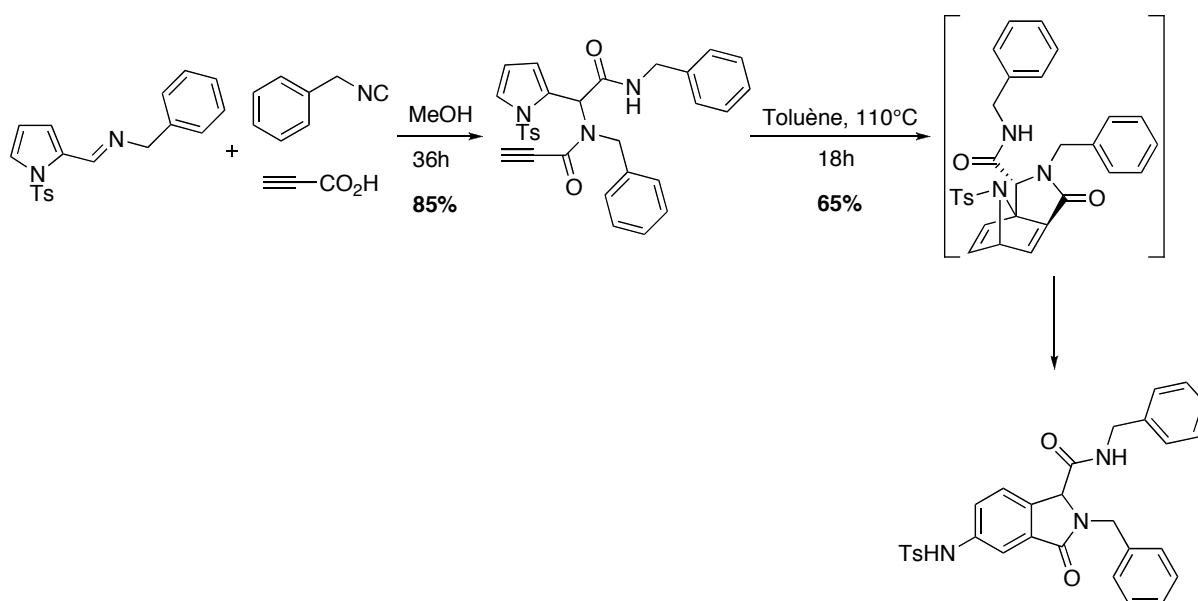


Figure 5(II) : Réaction de Diels-Alder intramoléculaire en présence d'un acétylénique

Zhu et Bienaymé mis au point une nouvelle cascade réaction de Ugi/cycloaddition pour la synthèse simple et rapide de divers hétérocycles polycliques fonctionnalisés⁷⁹. Ils ont en effet développé une extension particulièrement intéressante de la réaction de Ugi aboutissant à des aminooxazoles à partir d'une amine, d'un aldéhyde et d'un α -isocyanoacétamide. Ceux-ci subissent ensuite un processus domino pour aboutir aux hétérocycles avec de bons rendements.

⁷⁸ D.L. Wright, C.V. Robotham, K. Aboud, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 943.

⁷⁹ P. Janvier, H. Bienaymé, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, 41, 4291.

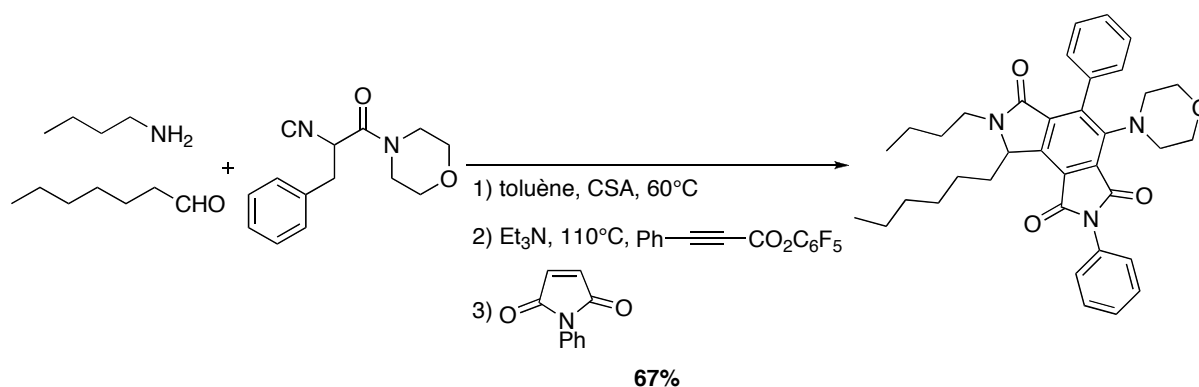


Figure 6(II) : Synthèse d'hétérocycles polycycliques

De nouvelles conditions ont été utilisées pour la synthèse des aminooxazoles afin que tout le procédé puisse se dérouler dans le même pot. Ainsi la réaction a lieu dans le toluène, en présence d'acide camphresulfonique. Le composé est ensuite acylé pour introduire un substituant acétylénique.

Une cycloaddition intramoléculaire [4+2] se produit pour aboutir à un composé tricyclique qui subit une ouverture par rétro-Diels-Alder. Un second diénophile, introduit alors dans le milieu, initie une deuxième cycloaddition intermoléculaire qui est directement suivie d'une fragmentation, conduisant au benzène hexasubstitué attendu.

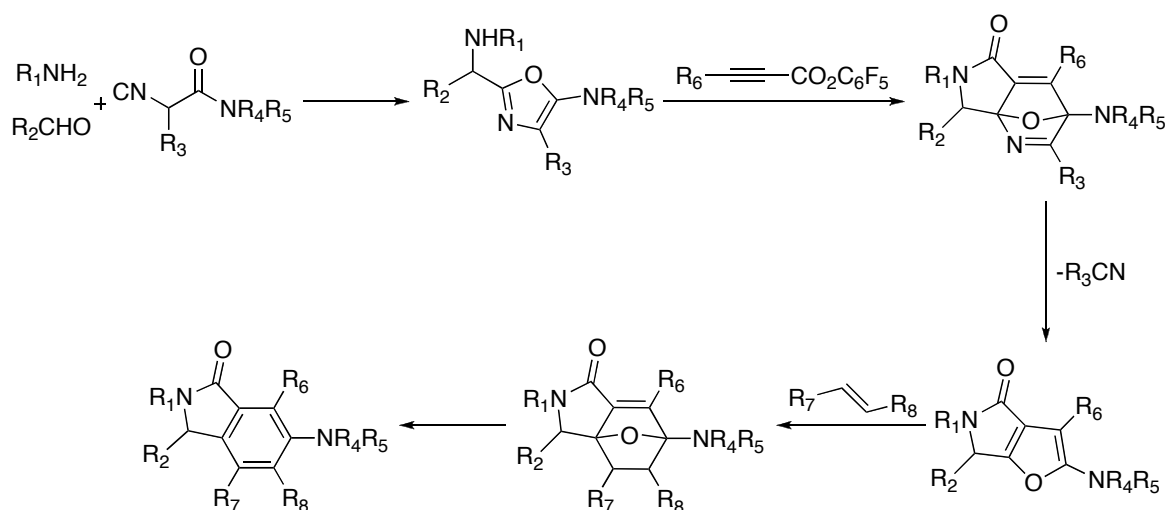


Figure 7(II) : Processus domino

b- Réaction de Ugi et cycloaddition [3+2]

La synthèse d'isoxazoles et isoxazolines peut être réalisée par un couplage de Ugi suivi d'une cycloaddition de nitrile oxyde⁸⁰. La réaction de Ugi implique une allyl- ou propargylamine et un acide portant un groupe nitro, qui est ensuite converti en nitrile oxyde. L'adduit ainsi formé subit immédiatement une cycloaddition intramoléculaire, pour aboutir au produit recherché avec des rendements corrects.

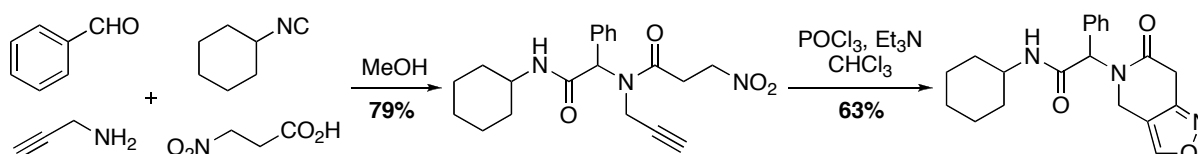


Figure 8(II) : Synthèse d'isoxazole

Une cycloaddition peut également succéder à une réaction de Ugi impliquant un isonitrile convertible : le cyclohexénylisonitrile, introduit par Ugi dans les années soixante⁸¹ et ensuite étudié par Armstrong et Keating⁸² (il est dit convertible car les cyclohexénamides initialement synthétisés peuvent être transformés en une grande variété de produits après addition d'un nucléophile). En effet, la conversion procède par un intermédiaire münchnone (oxazolinium-5-one), formé après protonation de l'énamide. Celui-ci peut subir une cycloaddition [3+2] en présence d'un acétylénique pour conduire directement à des pyrroles portant des substituants très divers.

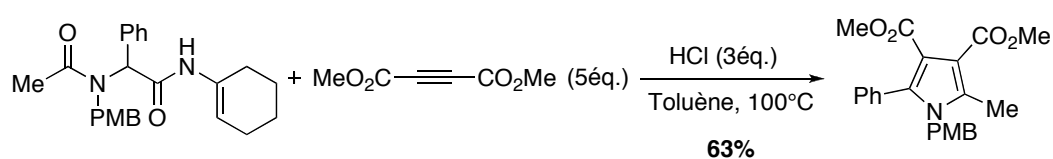


Figure 9(II) : Synthèse de pyrroles

Le processus est le suivant : la münchnone perd un proton pour former le dipole-1,3 qui va subir la cycloaddition. Le composé bicyclique ainsi formé s'aromatise après perte de CO₂ aboutissant au pyrrole attendu.

⁸⁰ I. Akritopoulou-Zanze, V. Gracias, J.D. Moore, S.W. Djuric, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3421.

⁸¹ F.K. Rosendahl, I. Ugi, *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 666, 65.

⁸² T.A. Keating, R.W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2574.

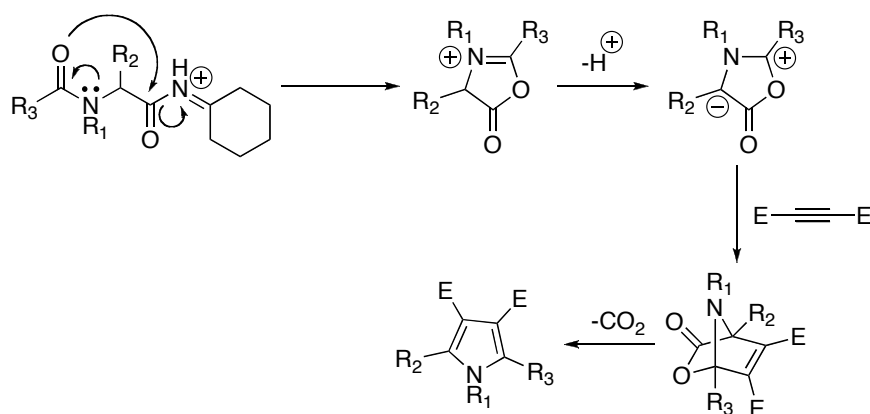


Figure 10(II) : Mécanisme de la formation de pyrroles

3- Réaction de Ugi et couplage organométallique

a- Réaction de Ugi et RCM (Ring Closing Metathesis)

La combinaison d'un couplage de Ugi et d'une métathèse cyclisante est un outil de choix pour la synthèse de lactames de différentes tailles⁸³. Ainsi la synthèse de lactames secondaires à neuf chaînons a été décrite pour la première fois par Banfi, à partir d'une réaction de Ugi impliquant un aldéhyde et un isonitrile oléfiniques⁸⁴.

Pour améliorer le rendement et diminuer la durée de la réaction, une imine préformée est placée en présence d'un isonitrile et d'un acide. L'adduit alors obtenu, traité par le catalyseur de Grubbs de première génération, conduit au lactame attendu avec des rendements satisfaisants.

⁸³ R. Krelaus, B. Westermann, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5987.

⁸⁴ L. Banfi, A. Basso, G. Guanti, R. Riva, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7655.

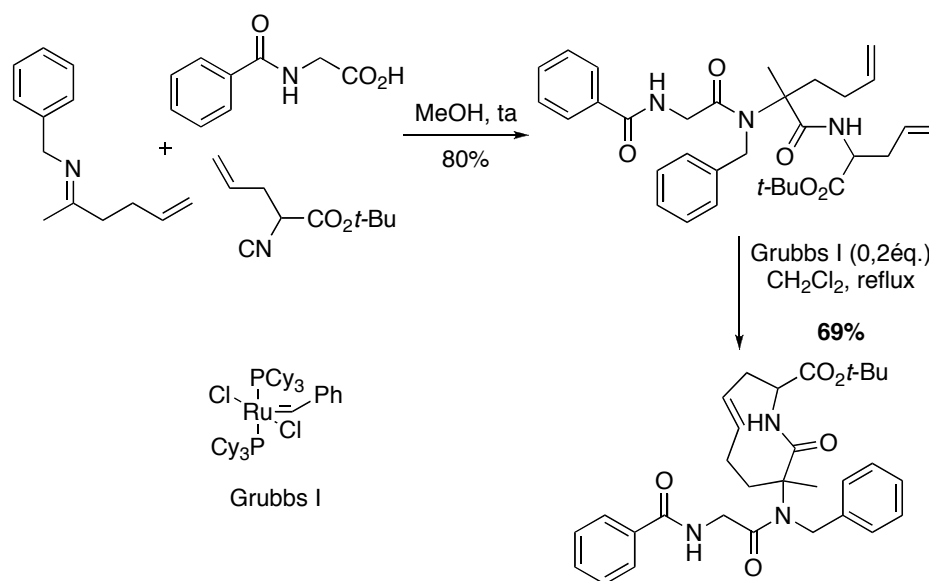


Figure 11(II) : Synthèse de lactame

Par cette méthode, Dömling a synthétisé divers macrocycles à partir d'acides et d'isonitriles oléfiniques, préparés en une étape⁸⁵.

b- Réaction de Ugi et couplage de Heck

Yang a mis au point une synthèse d'isoquinolines en deux étapes⁸⁶, par une réaction de Ugi suivie d'un couplage de Heck. Deux types de structures peuvent être préparées avec de bons rendements, selon les réactifs choisis pour porter les fonctionnalités nécessaires au couplage de Heck.

Ainsi, l'allylamine et le *tert*-butylisonitrile ont pu être couplés soit avec un aldéhyde iodé (et un acide), soit avec un acide iodé (et un aldéhyde). Une isomérisation de la double liaison succède au couplage de Heck pour aboutir à l'isoquinoline attendue.

⁸⁵ B. Beck, G. Larbig, B. Mejat, M. Magnin-Lachaux, A. Picard, E. Herdtweck, A. Dömling, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1047.

⁸⁶ Z. Xiang, T. Luo, K. Lu, J. Cui, X. Shi, R. Fathi, J. Chen, Z. Yang, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3155.

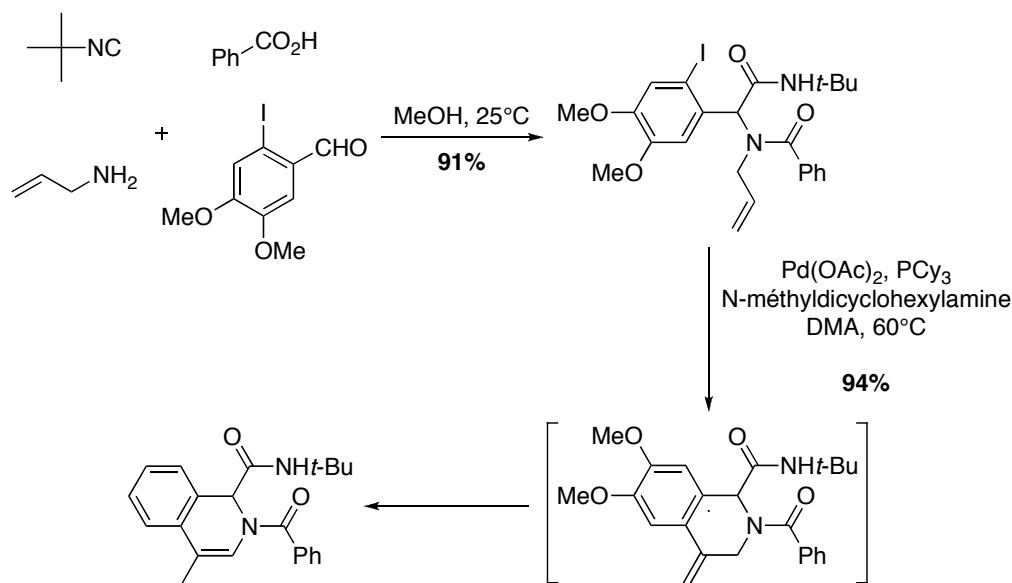


Figure 12(II) : Synthèse d'isoquinoline à partir d'un aldéhyde iodé

Des synthèses d'hétérocycles ont été réalisées selon un procédé similaire, en utilisant des micro-ondes pour le couplage de Heck avec de bons résultats⁸⁷. Cependant ces conditions ne permettent pas l'isomérisation finale de la double liaison.

D'autres réactions tandems ont été développées que nous ne décrivons pas ici. Ces quelques exemples mettent en évidence la compatibilité des couplages organométalliques avec des réactions multicomposants et la grande complexité engendrée de cette manière.

Nous avons mis à profit dans ce travail à la fois la possibilité d'effectuer un couplage organométallique sur un adduit de Ugi et la capacité de celui-ci à subir des cycloadditions. Nous avons développé une cascade réactionnelle impliquant une réaction de Ugi, puis, après formation d'un sel de pyridinium, un couplage de Sonogashira suivi spontanément d'une cycloaddition 1,3-dipolaire et d'une oxydation.

⁸⁷ V. Gracias, J.D. Moore, S.W. Djuric, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 417.

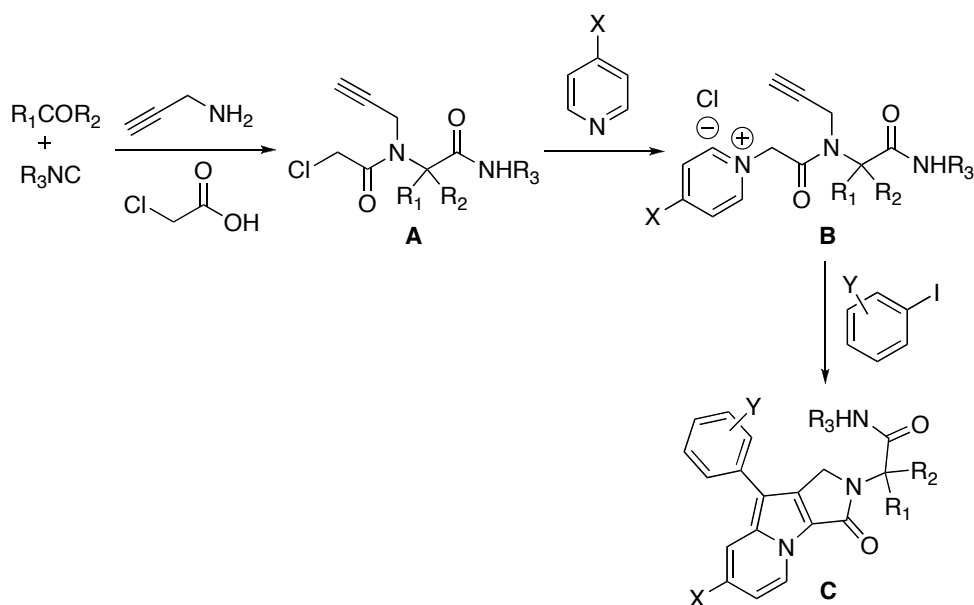


Figure 13(II) : Cascade réactionnelle aboutissant à des indolizines

Cette succession de réactions aboutit à la formation d'indolizines, composés à fort potentiel en chimie médicinale. Nous allons étudier quelques propriétés biologiques de ces molécules avant de nous intéresser aux méthodes de synthèse développées jusqu'ici.

II.2. Indolizines

1- Activité biologique

Les indolizines et leur dérivés indolizidines sont très largement représentés parmi les alcaloïdes. Ces alcaloïdes ont de nombreuses propriétés intéressantes : leur diversité structurale, leur nombre et leur rôle important dans les domaines écologiques et médicaux font d'eux des cibles de choix en synthèse organique.

Par exemple la (-)-sflaframine, un métabolite neurotoxique produit par le champignon *Rhizoctonia leguminicola*, est responsable d'un excès de salivation et de dommages pour le foie chez les ruminants⁸⁸.

La sflaframine stimule les récepteurs muscariniques d'acétylcholine et pourrait donc intervenir dans le traitement de dysfonctionnements cholinergiques. Des études sont aussi menées sur son rôle dans le soulagement des symptômes de la mucoviscidose.

⁸⁸ a) J. Cossy, C. Willis, V. Bellosta, L. Saint-Jalmes, *Synthesis* **2002**, 951. b) M. Pourashraf, P. Delair, M.O. Rasmussen, A.E. Greene, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6966.

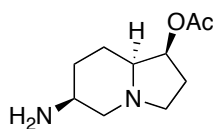


Figure 14(II) : (-)-slaframine

Deux nouveaux alcaloïdes ont été isolés à partir de feuilles d'*Elaeocarpus grandis* : les grandisines A et B⁸⁹. Ils se sont avérés être des agonistes sélectifs de récepteurs opioïdes δ , permettant l'atténuation de la douleur, sans les effets secondaires habituels.

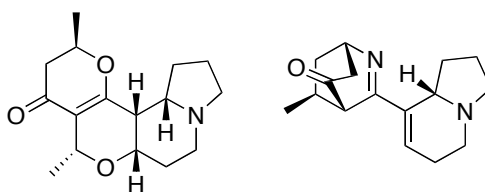


Figure 15(II) : Grandisines A et B

Les 1-[[4-(aminoalkoxy)-phényl]sulfonyl]indolizines sont des antagonistes puissants agissant sur la circulation du calcium dans les canaux. La fantofarone SR 33557 a été particulièrement remarquée pour sa sélectivité⁹⁰.

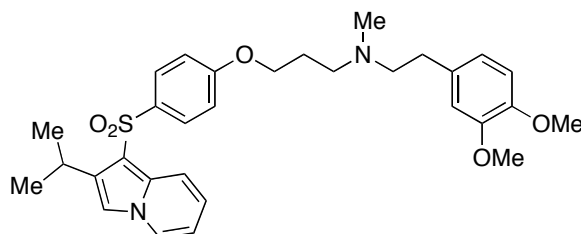


Figure 16(II) : Fantofarone SR 33557

La swainsonine a été testée cliniquement comme agent anti-cancéreux⁹¹. Ses propriétés d'inhibiteur de glycoprotéines, telles que les α -mannosidases présentes à la surface des cellules cancéreuses, lui permettent de réduire la croissance de la tumeur et les métastases. Elle a montré une faible toxicité et peut être administrée par voie orale.

⁸⁹ A.R. Carroll, G. Arumugan, R.J. Quinn, J. Redburn, G. Guymer, P. Grimshaw, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1889.

⁹⁰ J. Gubin, J. Luccheti, J. Mahaux, D. Nisato, G. Rosseels, M. Clinet, P. Polster, P. Chatelain, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 981.

⁹¹ W.H. Pearson, L. Guo, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8267.

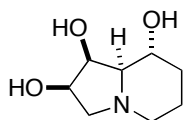


Figure 17(II) : Swainsonine

De même, la castanospermine est un inhibiteur de glycosidase⁹². Son efficacité a été prouvée dans le domaine de la lutte contre le cancer. Elle possède aussi une activité antivirale, en particulier anti-HIV.

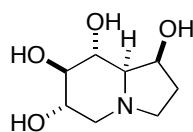


Figure 18(II) : Castanospermine

La capacité à agir en tant qu'anti-oxydant a été étudiée pour plusieurs indolizines, en fonction des substituants portés par le cycle à cinq chaînons⁹³. Plusieurs familles ont donné de bons résultats dans le cas de la 1,5-lipoxygénase, impliquée dans le développement de l'athérosclérose mais aussi dans des cas de cancer de la prostate.

Elles peuvent porter aussi bien un groupe OH protégé qu'un substituant alkyle, aryle ou carbonyle. La présence d'un groupe tosylate est particulièrement bénéfique⁹⁴.

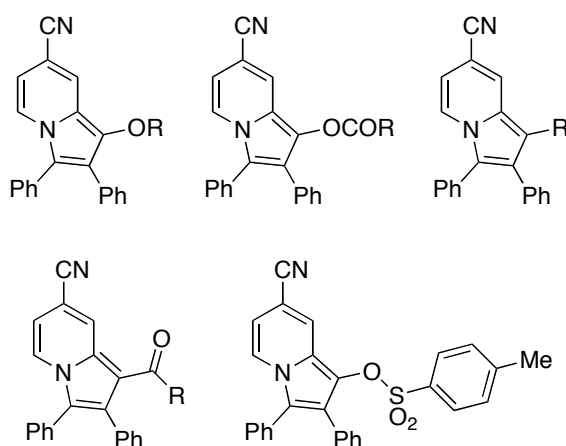


Figure 19(II) : Familles d'antioxydants

⁹² W.H. Pearson, E.J. Hembre, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5546.

⁹³ A.I. Nasir, L.L. Gundersen, F. Rise, O. Antonsen, T. Kristensen, B. Langhelle, A. Bast, I. Custers, G.R.M.M. Haenen, H. Wikström, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *8*, 1829. L.L. Gundersen, K.E. Malterud, A.H. Negussie, F. Rise, S. Teklu, O.B. Ostby, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 5409.

⁹⁴ S. Teklu, L.L. Gundersen, T. Larsen, K.E. Malterud, F. Rise, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3127.

Enfin l'activité d'indolizines vis-à-vis des récepteurs H₃ de l'histamine a été testée. Les antagonistes de ces récepteurs sont susceptibles d'être impliqués dans le traitement de désordres neurologiques, par exemple l'épilepsie, les problèmes de sommeil... Une indolizine a montré une activité élevée mais aussi une bonne stabilité face aux enzymes⁹⁵.

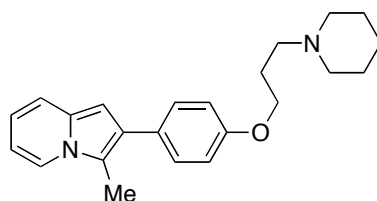


Figure 20(II) : Antagoniste d'un récepteur de l'histamine

L'intérêt de ces composés en chimie médicinale a entraîné le développement de nombreuses préparations, nous allons détailler ici les méthodes les plus générales.

2- Méthodes de synthèse⁹⁶

a- Condensation d'alkylpyridines avec des anhydrides acides ou des cétones α -halogénées

Scholtz⁹⁷ a découvert en 1912 que la réaction de la 2-méthylpyridine et de l'anhydride acétique à 200°C aboutit à la formation d'un composé qu'il a nommé « picolide ». Après hydrolyse, l'indolizine est obtenue. Les études menées postérieurement ont montré que la picolide est en réalité la 1,3-diacétylindolizine. Malgré les rendements modérés, cette méthode est encore régulièrement utilisée aujourd'hui.

⁹⁵ W. Chai, J.G. Breitenbucher, A. Kwok, X. Li, V. Wong, N.I. Carruthers, T.W. Lovenberg, C. Mazur, S.J. Wilson, F.U. Axe, T.K. Jones, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3127.

⁹⁶ Revue : T. Uchida, K. Matsumoto, *Synthesis* **1976**, 599.

⁹⁷ S. Scholtz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, *45*, 734.

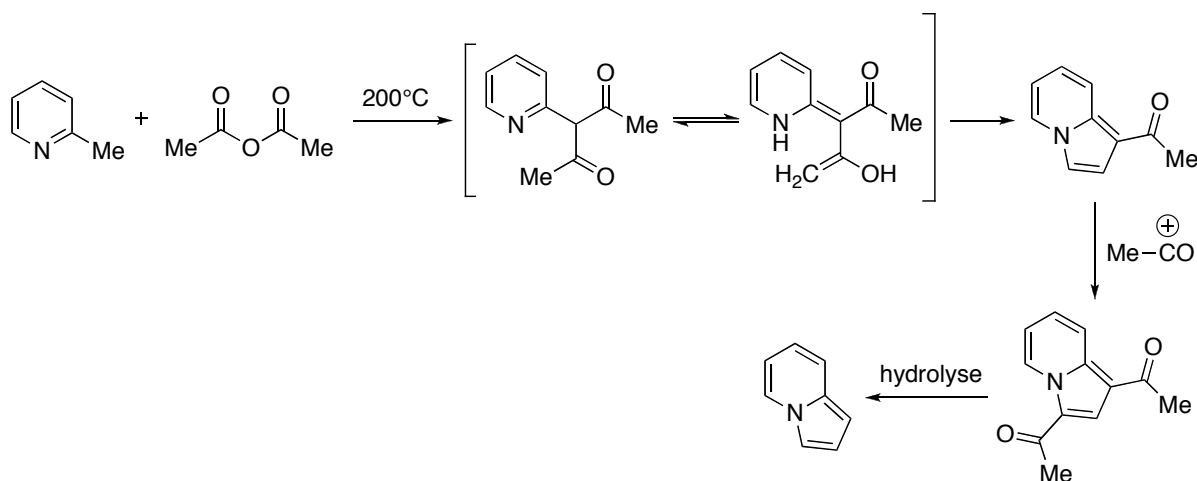


Figure 21(II) : Synthèse de Scholtz

Boekelheide⁹⁸ a étudié en 1961 les possibilités d'amélioration de la synthèse de l'indolizine. Il a pu atteindre un rendement de 50% en effectuant la pyrolyse du 3-(2-pyridyl)-1-propanol à 280°C en présence de palladium sur charbon.

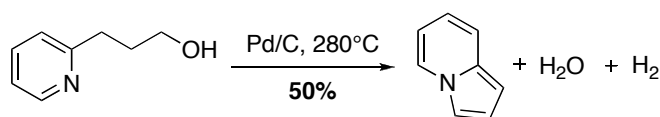


Figure 22(II) : Synthèse de l'indolizine

La **synthèse de Tschitschibabin**⁹⁹ est une réaction de cyclisation de sels de 1-(2-oxoalkyl)-2-méthylpyridinium en présence d'une base. Par exemple, des indolizines 2-substituées sont préparées à partir de dérivés de picoline et de bromoacétone. La présence d'un substituant sur le cycle à cinq chaînons final est nécessaire au bon déroulement de la réaction.

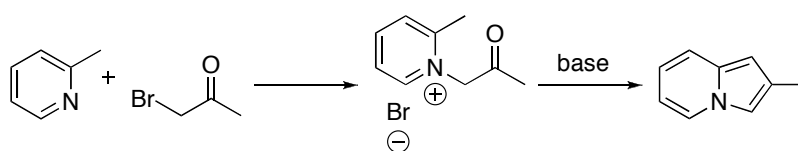


Figure 23(II) : Préparation d'indolizines 2-substituées

Selon le mécanisme proposé, le traitement par une base conduit à un ylure. Il va réagir pour donner une structure cyclique, convertie en indolizine après déshydratation.

⁹⁸ V. Boekelheide, R.J. Windgassen, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1456.

⁹⁹ A.E. Tschitschibabin, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, *60*, 1607.

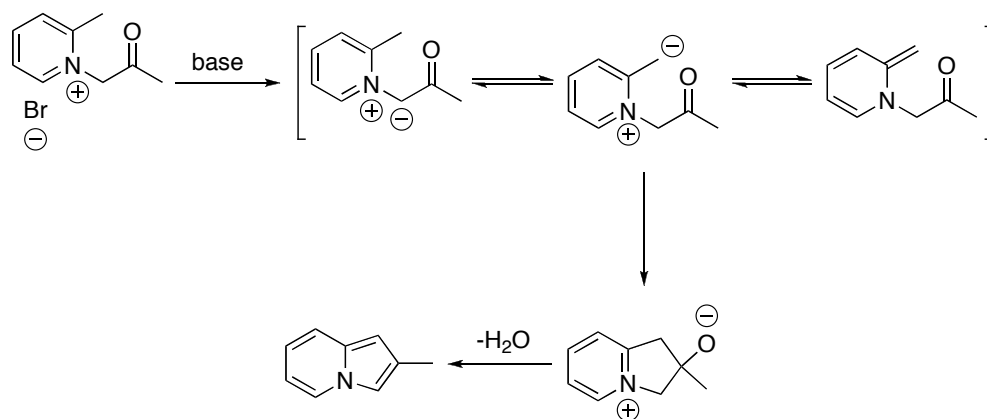


Figure 24(II) : Synthèse de Tschitschibabin

La réaction a été étendue à des systèmes 1-(alkoxycarbonyl)pyridinium pour aboutir à des 2,3-dihydro-2-indolizines¹⁰⁰. Dans ce cas, c'est un ester qui est initialement couplé avec l'alkylpyridine et une molécule d'alcool qui est éliminée dans la dernière étape.

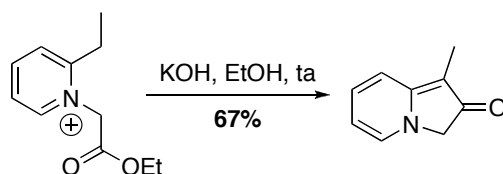


Figure 25(II) : Formation de 2,3-dihydroindolizines

Oku a décrit un nouveau type d'ylures d'iminium cycliques : des ylures de 3-oxo-1,2,3,4-tétrahydroquinolizinium 4-alkoxycarbonyl- et 4-acylsubstitués¹⁰¹. Ils ont des caractéristiques structurales similaires aux intermédiaires de la synthèse de Tschitschibabin, c'est pourquoi il s'est intéressé plus en détail à leur solvolysse. Après fragmentation en présence d'un alcool, ces ylures aboutissent aux intermédiaires décrits ci-dessus puis aux indolizines recherchées.

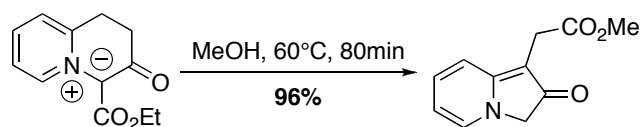


Figure 26(II) : Solvolysse d'ylures cycliques

¹⁰⁰ A. Kakehi, S. Ito, K. Watanabe, M. Kitagawa, S. Takeuchi, T. Hashimoto, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5100.

¹⁰¹ E.I. Kostik, A. Abiko, A. Oku, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2618.

Parallèlement aux réactions de condensation décrites ci-dessus, les cycloadditions 1,3-dipolaires ont été largement développées et utilisées. Elles constituent en effet un outil de choix pour la synthèse de ces hétérocycles à cinq chaînons.

b- Cycloadditions 1,3-dipolaires

C'est en 1961 que ce principe a été appliqué pour la première fois à la synthèse d'indolizines par Boekelheide¹⁰². Le méthylure de 1-phénacylpyridinium, formé à partir du sel de pyridinium correspondant en présence d'une base, a été traité par le diméthylacétylène dicarboxylate dans des conditions de déshydrogénation.

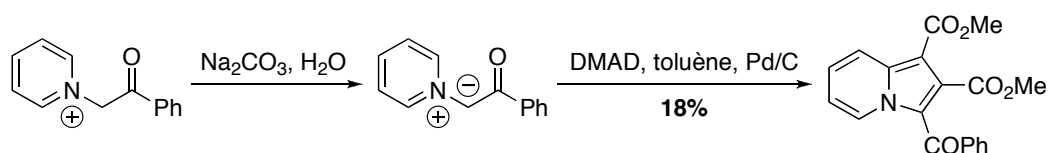


Figure 27(II) : Première synthèse d'indolizine par une cycloaddition 1,3-dipolaire

Les N-méthylures peuvent réagir avec divers acétylènes et éthylènes, les composés portant des groupes électroattracteurs étant largement favorisés. Une étape finale d'aromatisation est nécessaire. En effet, la cycloaddition aboutit à des indolizines instables qui peuvent subir la réaction inverse ou une ouverture de cycle. Si l'oxydation est le plus souvent spontanée lors de l'utilisation d'un acétylène, la cycloaddition des composés éthyléniques nécessite la présence d'un oxydant. Dans ce cadre, Hu et *al.* ont étudié divers oxydants dans le but d'une déshydrogénation finale¹⁰³. L'oxyde de manganèse donne de bons résultats. Des rendements très satisfaisants sont obtenus après deux heures à 90°C dans le toluène.

¹⁰² V. Boekelheide, K. Fahrenholtz, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 458.

¹⁰³ X. Wei, Y. Hu, T. Li, H. Hu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2487. L. Zhang, F. Liang, L. Sun, Y. Hu, H. Hu. *Synthesis* **2000**, *12*, 1733.

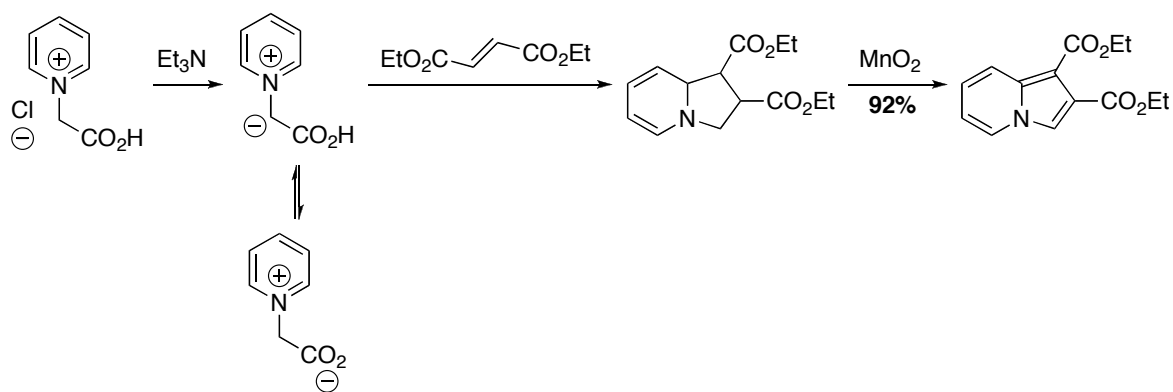


Figure 28(II) : Cycloaddition avec un alcène

Katritzky a décrit une alternative à ce procédé¹⁰⁴. Des sels de N-[α -(Benzotriazol-1-yl)alkyl(ou aryl)]pyridinium ou quinolinium ont été synthétisés. L'introduction de ce groupe benzotriazole a plusieurs avantages : lors de la préparation de l'ylure, il peut activer le proton en α et ainsi faciliter la déprotonation mais aussi stabiliser le carbanion ainsi formé ; en outre, aucune limitation n'est imposée pour les groupes portés par l'ylure.

Un alcène avec substituants électroattracteurs est ensuite additionné. La présence d'un oxydant n'est pas nécessaire dans ce cas pour permettre l'aromatisation qui a lieu spontanément. Cependant des alcènes portant un atome de brome sont utilisés pour éviter une oxydation incomplète. Une grande variété d'indolizines a ainsi pu être synthétisée avec de bons rendements, après 16h au reflux dans l'acétonitrile.

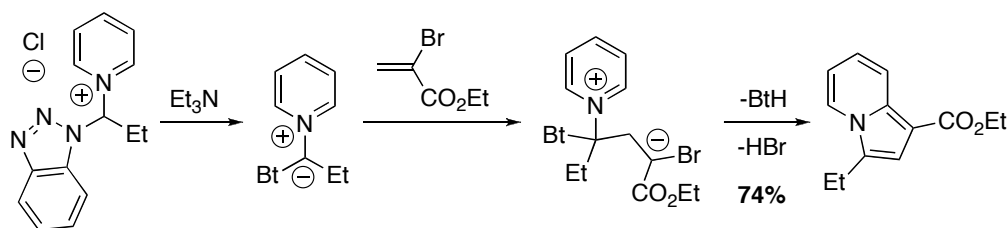


Figure 29(II) : Cycloaddition 1,3-dipolaire de benzotriazolylméthylures de pyridinium

¹⁰⁴ A.R. Katritzky, G. Qiu, B. Yang, H.Y. He, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7618.

Nous avons vu jusqu'ici des ylures formés grâce à une base. Padwa a montré qu'il est également possible d'utiliser des composés diazos en présence d'un catalyseur au rhodium¹⁰⁵. À partir de la 2-(méthylthiopyrimidine) et de l' α -diazocétophénone avec une quantité catalytique d'octanoate de rhodium (II), un ylure est formé. Piégé ensuite par le diméthylacétylène dicarboxylate, il permet l'obtention d'une indolizine avec un bon rendement.

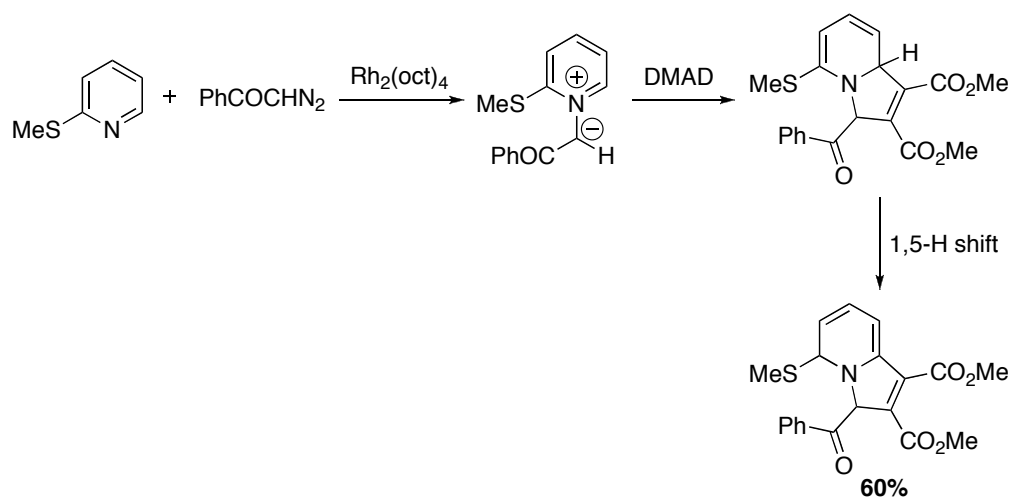


Figure 30(II) : Formation de l'ylure à partir d'un composé diazo

Des composés dipolaires peuvent aussi être utilisés pour la synthèse d'hétérocycles dans le cadre de cyclisations 1,5-dipolaires.

c- Cyclisations 1,5-dipolaires

Elles ont trouvé une application dans la préparation d'indolizines pour la première fois en 1962¹⁰⁶. Des azaindolizines ont été formées par réaction du bromure de phénacylquinolinium et de l'hydrochlorate d'hydroxylamine, avec un dipole-1,5 pour intermédiaire.

¹⁰⁵ A. Padwa, D.J. Austin, L. Precedo, L. Zhi, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1144.

¹⁰⁶ F. Kröhnke, W. Zecker, *Chem. Ber.* **1962**, 95, 1128.

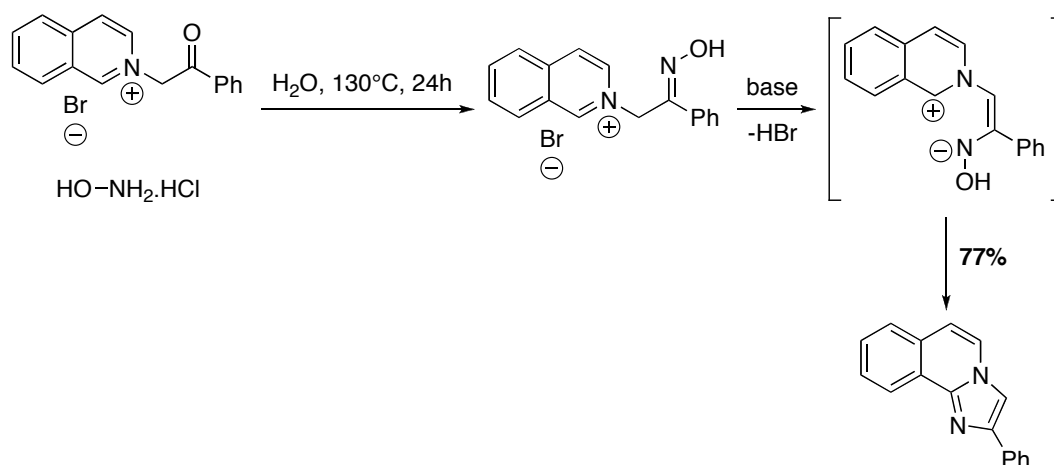


Figure 31(II) : Première formation d'indolizine par cyclisation 1,5-dipolaire

Ensuite deux groupes ont étudié plus systématiquement les cyclisations 1,5-dipolaires dans lesquelles des ylures de N-allylpyridinium sont utilisés *in situ* ou après avoir été isolés¹⁰⁷.

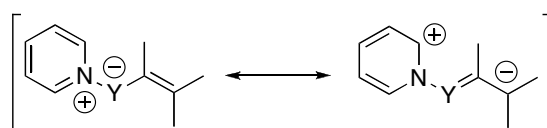


Figure 32(II) : Dipole-1,5

Par exemple, le traitement du bromure de N-allylpyridinium ci-dessous par le carbonate de potassium dans l'éthanol permet d'aboutir facilement à l'indolizine attendue.

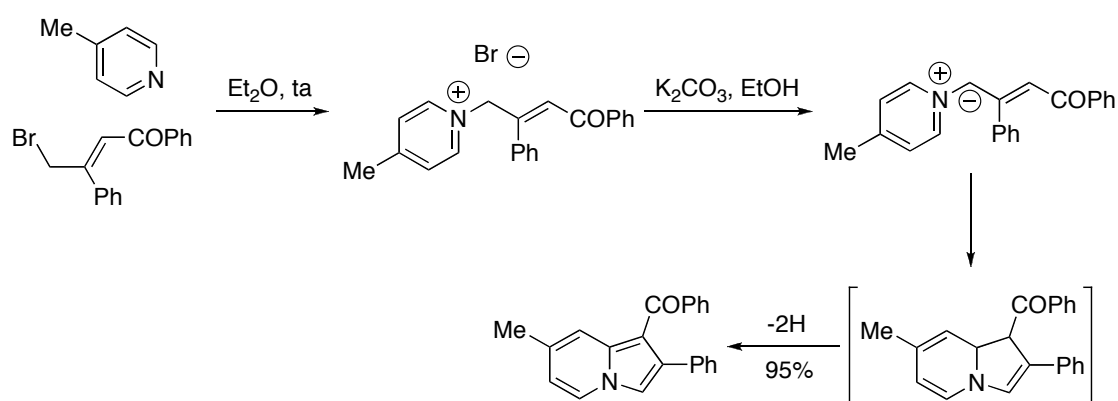


Figure 33(II) : Généralisation de la synthèse d'indolizines par cyclisation 1,5-dipolaire

¹⁰⁷ a) T. Sasaki, K. Kanematsu, A. Kakehi, G. Ito, *Tetrahedron* **1972**, 28, 4947. b) Y. Tamura, N. Tsujimoto, Y. Sumida, M. Ikeda, *Tetrahedron* **1972**, 28, 21.

Des hydroxyindolizines peuvent être préparées par condensation de pyridines et de diarylcyclopropénones¹⁰⁸. Wadsworth¹⁰⁹ a étudié la généralisation de cette méthode et a synthétisé des 1-hydroxy- et 3-hydroxyindolizines avec de bons rendements.

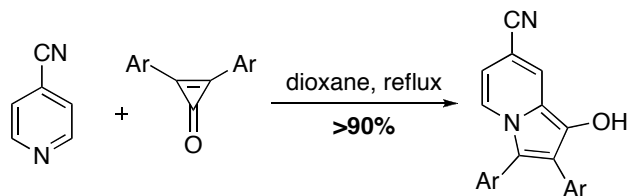


Figure 34(II) : Condensation de pyridines et diarylcyclopropénones

L'intermédiaire supposé de la réaction est un dipole-1,5.

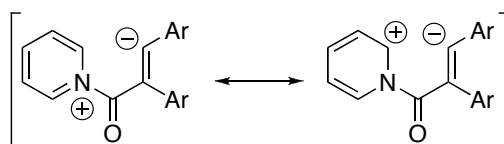


Figure 35(II) : Intermédiaire de la synthèse

Plusieurs autres méthodes plus spécifiques ont été mises au point en parallèle à l'intérêt croissant porté aux indolizines. Nous allons en citer quelques-unes. En particulier, l'utilisation d'une réaction multicomposants permet la synthèse efficace d'une grande diversité de molécules.

c- Réaction multicomposants

Ainsi la préparation de nombreuses indolizines a été mise au point par une condensation multicomposants de méthylènes activés, d'aldéhydes et d'isonitriles¹¹⁰. La réaction de Knoevenagel initiale entre le méthylène activé et l'aldéhyde entraîne la formation d'un 1-aza-1,3-diène hétérocyclique. Celui-ci subit alors une cycloaddition [4+1] avec un isonitrile pour aboutir au produit attendu.

¹⁰⁸ a) R. Breslow, T. Eicher, A. Krebs, R.A. Peterson, J. Posner, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1320. b) J.W. Lown, K. Matsumoto, *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 1165.

¹⁰⁹ D.H. Wadsworth, S.L. Bender, D.L. Smith, H.R. Luss, C.H. Weidner, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4639.

¹¹⁰ K. Bedjeguelal, H. Bienaymé, S. Poigny, P. Schmitt, E. Tam, *QSAR Comb. Sci.* **2006**, *25*, 504.

Les deux étapes peuvent avoir lieu dans le même pot. De nombreux 2-cyanométhylhétéroaromatiques ont pu être couplés avec différents aldéhydes et isonitriles, donnant accès rapidement à une librairie d'indolizines.

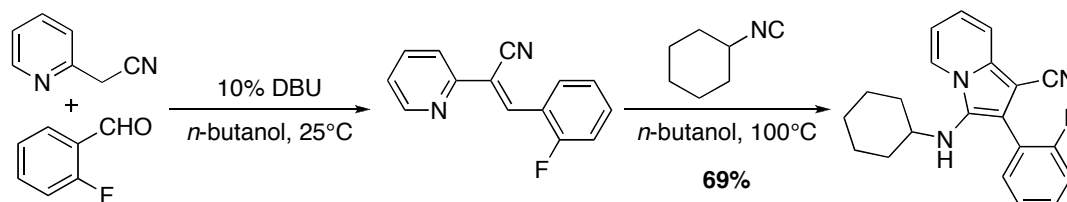


Figure 36(II) : Réaction de Knoevenagel et cycloaddition [4+1]

Des cyclisations intramoléculaires à partir de divers produits de départ ont par ailleurs été développées pour la préparation de ces hétérocycles.

d- Cyclisations intramoléculaires de cycles azotés portant un substituant alcyne

Gevorgyan a mis au point une **réaction de cyclisation catalysée par du chlorure de cuivre** à 130°C dans une mélange triéthylamine/DMA¹¹¹. De nombreux composés ont pu être synthétisés avec de bons rendements, que ce soit à partir d'une pyridine, d'une pyrimidine ou d'une quinoline.

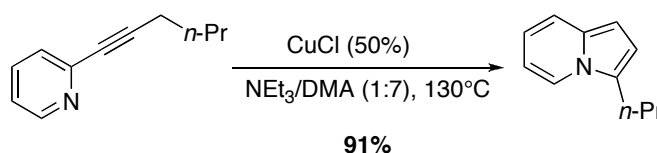


Figure 37(II) : Cyclisation catalysée par le cuivre

Selon le mécanisme proposé, l'alcyne subit une isomérisation en allène. La coordination du cuivre sur la double liaison terminale de celui-ci permet l'attaque nucléophile intramoléculaire pour aboutir à un zwitterion. Il subit ensuite une isomérisation puis une cyclisation.

¹¹¹ A.V. Kel'in, A.W. Sromek, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2074. J.T. Kim, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4697.

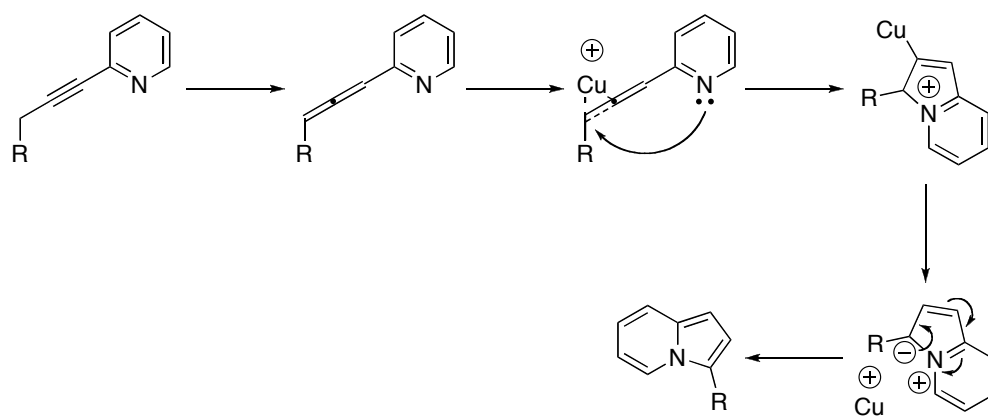


Figure 38(II) : Mécanisme de la cyclisation

Cette stratégie a été utilisée par le groupe de Liu pour la **formation en un pot de 3-aminoindolizines à partir d'hétérocycles bromés**¹¹². Un catalyseur au palladium permettant le couplage de Sonogashira et un catalyseur au cuivre permettant la cyclisation sont simultanément introduits dans le milieu. La réaction a lieu dans le DMA en présence de DBU avec de bons rendements pour divers alcynes.

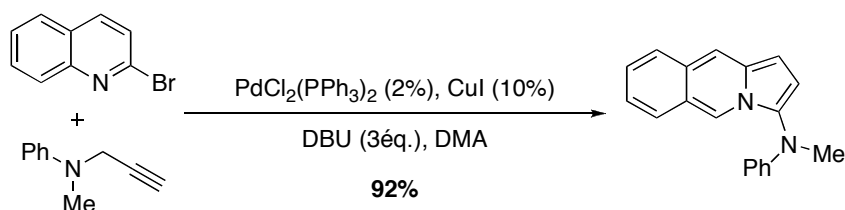


Figure 39(II) : Synthèse de 3-aminoindolizine

Une **cycloisomérisation catalysée par le platine** aboutissant à des indolizines a été rapportée récemment¹¹³. La cyclisation a lieu dans le benzène à 70°C. Dans certains cas, l'ajout d'une phosphine peut améliorer le résultat.

Si un alcool propargylique tertiaire est utilisé, la cycloisomérisation implique un shift 1,2, des indolizinones sont ainsi formées.

¹¹² Y. Liu, Z. Song, B. Yan, *Org. Lett.* **2007**, 9, 409.

¹¹³ C.R. Smith, E.M. Bunelle, A.J. Rhodes, R. Sarpong, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1169.

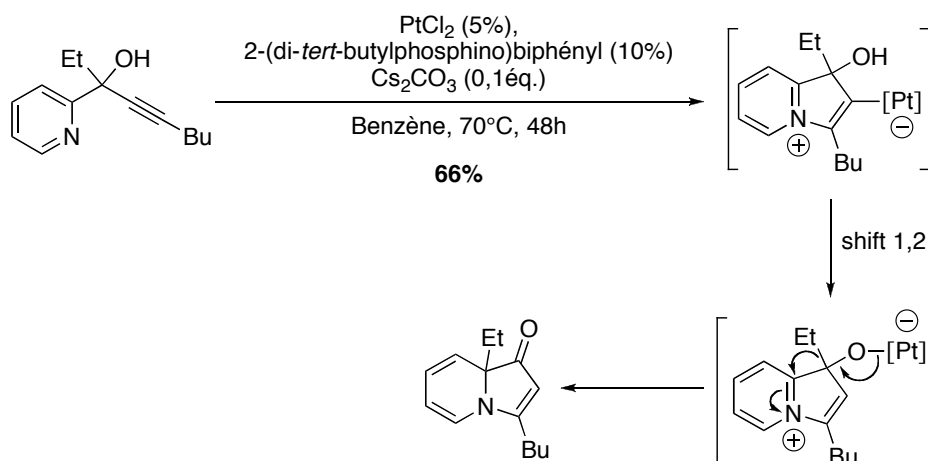


Figure 40(II) : Formation d'indolizinone

Des **(Z)-2-pyridines vinylacétylènes protégés par des groupes silylés** ont été engagés dans des cyclisations intramoléculaires¹¹⁴. Ces composés sont formés à partir de 2-pyridine ou 2-quinoline carboxaldéhydes qui subissent une réaction de Wittig puis un couplage de Sonogashira.

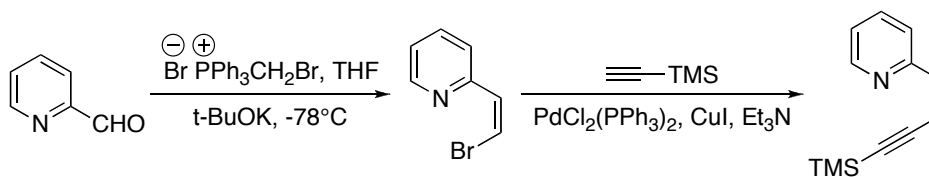


Figure 41(II) : Préparation de (Z)-2-pyridine vinylacétylène

Le traitement par des ions fluorure dans l'alcool au reflux permet la synthèse rapide des indolizines correspondantes sans que l'acétylène terminal puisse être isolé. Aucun catalyseur n'est nécessaire. Un grand nombre d'alcools ont pu être engagés dans le couplage.

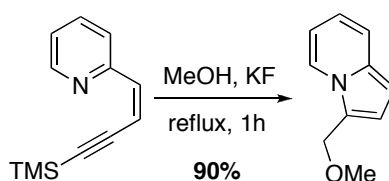


Figure 42(II) : Cyclisation intramoléculaire

¹¹⁴ J. Kaloko, A. Hayford, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4305.

Les ions fluorures permettent le clivage du groupe silylé. Une addition conjuguée 1,6 de type Michael sur l'acétylène terminal, suivie d'une électrocyclisation impliquant l'atome d'azote de la pyridine, permet d'aboutir aux indolizines attendues.

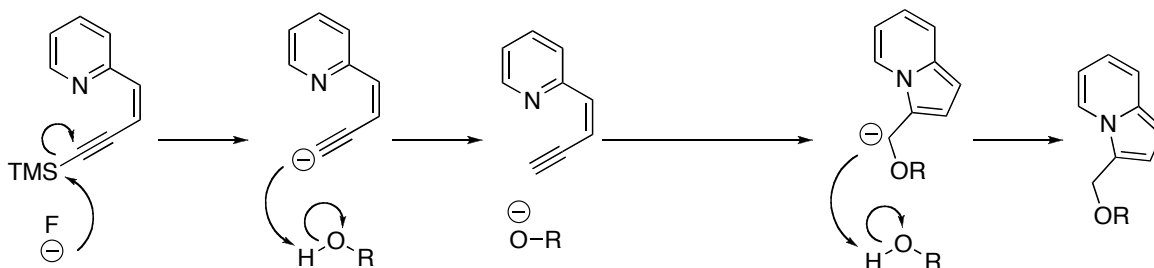


Figure 43(II) : Mécanisme de la cyclisation

Enfin des indolizines peuvent être préparées par addition de composés β -dicarboxylés sur des 2-halopyridiniums.

e- Addition de composés β -dicarboxylés sur des 2-halopyridiniums

Kröhnke¹¹⁵ a décrit la réaction entre des ylures d' α -chloropyridinium et le malonitrile ou le cyanoacétate d'éthyle en présence de diisopropyléthylamine aboutit à des 2-aminoindolizines.

Nugent¹¹⁶ s'est intéressé à la généralisation de cette méthode. Il a étudié l'influence de divers bases et solvants. C'est dans l'acétonitrile en présence de DBU que les meilleurs résultats ont été obtenus. Des β -cétoesters ainsi que des β -dicétones ont pu subir le couplage avec divers sels de pyridinium avec de bons rendements.

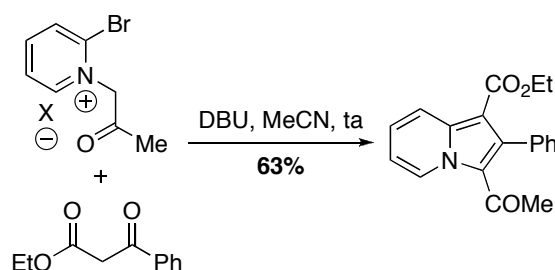


Figure 44(II) : Réaction de composé β -dicarboxylé

¹¹⁵ H. Pauls, F. Kröhnke, *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 1294.

¹¹⁶ R.A. Nugent, M. Murphy, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2206.

Nous avons donc vu combien l'intérêt est grand pour la synthèse d'indolizines potentiellement actives en chimie pharmaceutique. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à la mise au point d'une nouvelle voie de synthèse.

II3. Nouvelle synthèse d'indolizines à partir de la réaction de Ugi¹¹⁷

Un protocole très utilisé et particulièrement efficace pour la synthèse d'indolizines est la cycloaddition [3+2] de sels de pyridinium. Combinée à une réaction de Ugi, capable d'introduire une grande diversité, elle permettrait un accès direct à une nouvelle famille d'indolizines hautement substituées. L'utilisation d'acide chloroacétique dans le couplage de Ugi ouvrirait la voie à une méthode de ce type.

L'utilisation de ce composé dans la réaction de Ugi est particulièrement intéressante puisque sa présence dans l'adduit obtenu peut donner lieu à de nouvelles condensations. Marcaccini a ainsi étudié la synthèse de β -lactames¹¹⁸ et de 2,5-dicétopipérazines¹¹⁹.

Pour la préparation de ces dernières, la première étape est une réaction de Ugi entre une amine, un isonitrile, un aldéhyde aromatique et l'acide chloroacétique. Placés dans une solution d'hydroxyde de potassium dans l'éthanol et soumis à une sonication, les adduits ainsi obtenus sont cyclisés pour aboutir à diverses 2,5-dicétopipérazines avec de bons rendements.

¹¹⁷ L. El Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, *Synlett* **2007**, 2, 227.

¹¹⁸ R. Bossio, C. Fernandez Marcos, S. Marcaccini, R. Pepino, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2519.

¹¹⁹ S. Marcaccini, R. Pepino, M. Cruz Pozo, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2727.

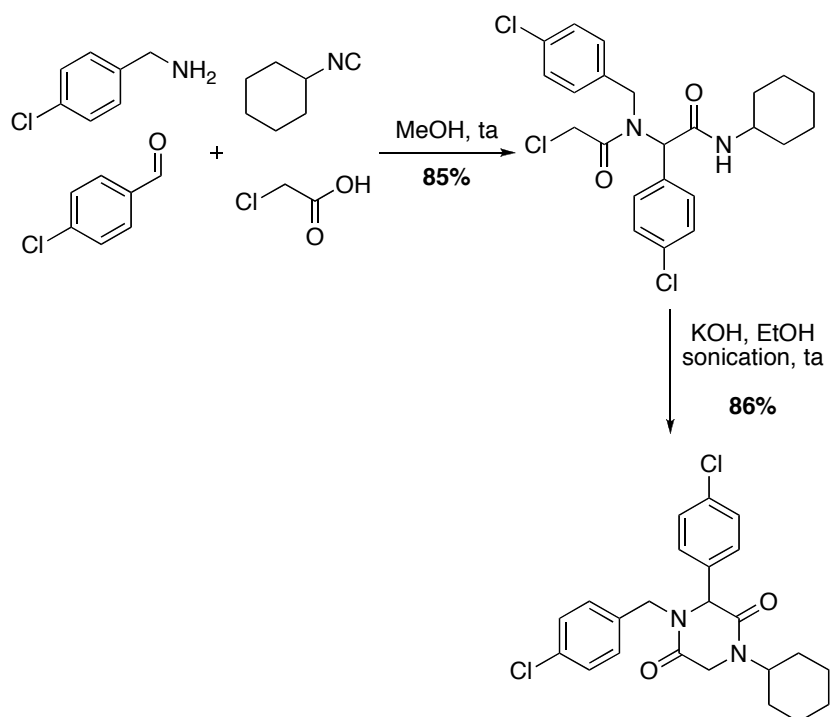


Figure 45(II) : Synthèse de 2,5-dicétopipérazines

Nous avons donc imaginé la réaction multicomposants suivante : une réaction de Ugi entre un aldéhyde, un isonitrile, l'acide chloroacétique et la propargylamine aboutit à un composé portant un chlore qui, en présence de pyridine, donne un sel de pyridinium.

On s'intéresse ensuite à la fonction propargyle qui peut subir un couplage avec un iodobenzène. La molécule ainsi activée serait alors placée dans des conditions permettant la cyclisation finale pour former une indolizine.

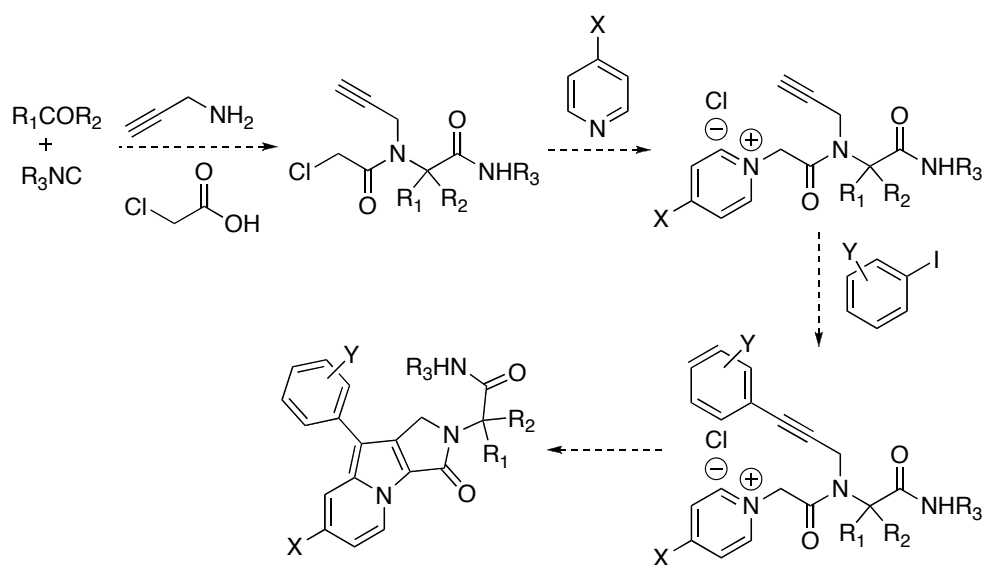


Figure 46(II) : Synthèse envisagée

Effectivement, quand la propargylamine et l'acide chloroacétique sont additionnés au *p*-méthoxybenzaldéhyde et au *tert*-butylisonitrile dans le méthanol, l'adduit de Ugi est formé après une nuit à température ambiante puis isolé avec un rendement de 70%.

Il est alors placé dans l'éthanol en présence de plusieurs équivalents de pyridine puis chauffé à 50°C pendant 24 heures. L'éthanol est évaporé et le produit obtenu est lavé avec un mélange éther/éther de pétrole puis engagé dans un couplage de Sonogashira avec l'iodobenzène.

Pour cela, plusieurs combinaisons de bases et de solvants ont été testées : les mélanges 1:1 triéthylamine/acétonitrile ou diéthylamine/THF et diéthylamine/DMF ont donné des rendements faibles. La diisopropylamine a été testée en association avec du THF et du DMF, son utilisation a provoqué une nette amélioration. C'est dans le mélange 1:1 diisopropylamine/THF que les meilleurs résultats ont été obtenus, en présence d'acétate de palladium, d'iodure de cuivre et de triphénylphosphine. Mais à notre grande satisfaction, ce n'est pas le produit de couplage qui a alors été isolé mais directement l'indolizine recherchée avec un rendement de 42% à partir de l'adduit de Ugi.

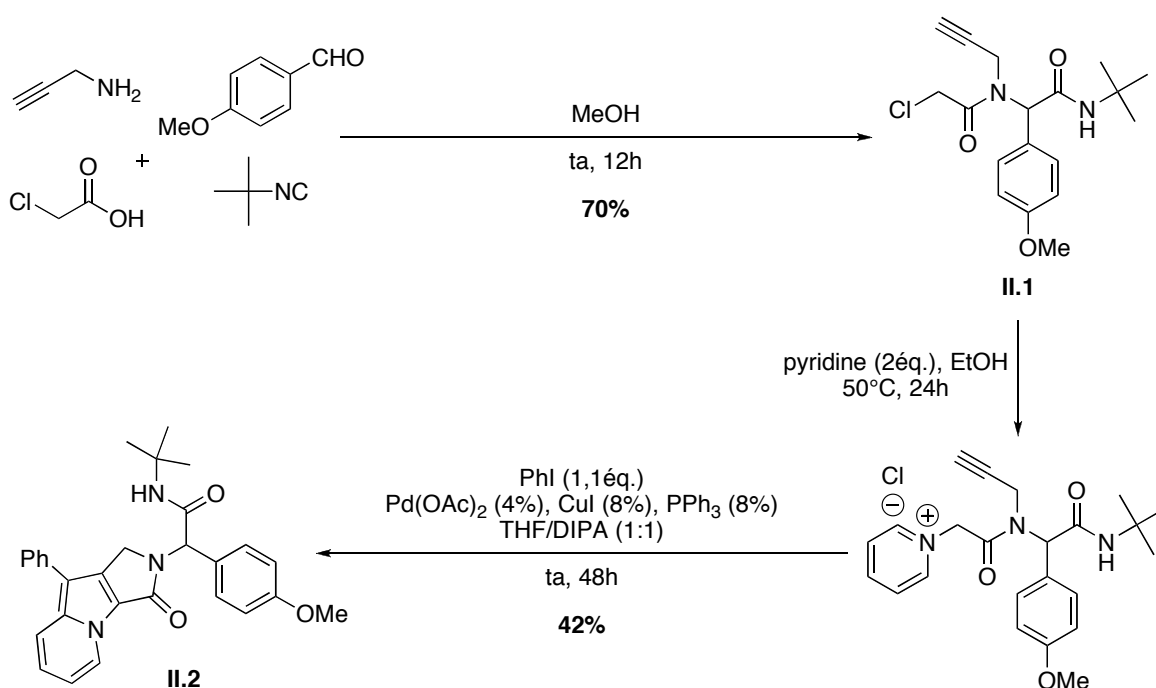


Figure 47(II) : Formation multicomposants d'indolizines

Le mécanisme de la dernière étape est le suivant : le couplage de Sonogashira initial est suivi d'une cycloaddition [3+2] rendue possible par l'activation de l'alcyne. Une oxydation spontanée se produit alors pour aboutir à une indolizine aromatique.

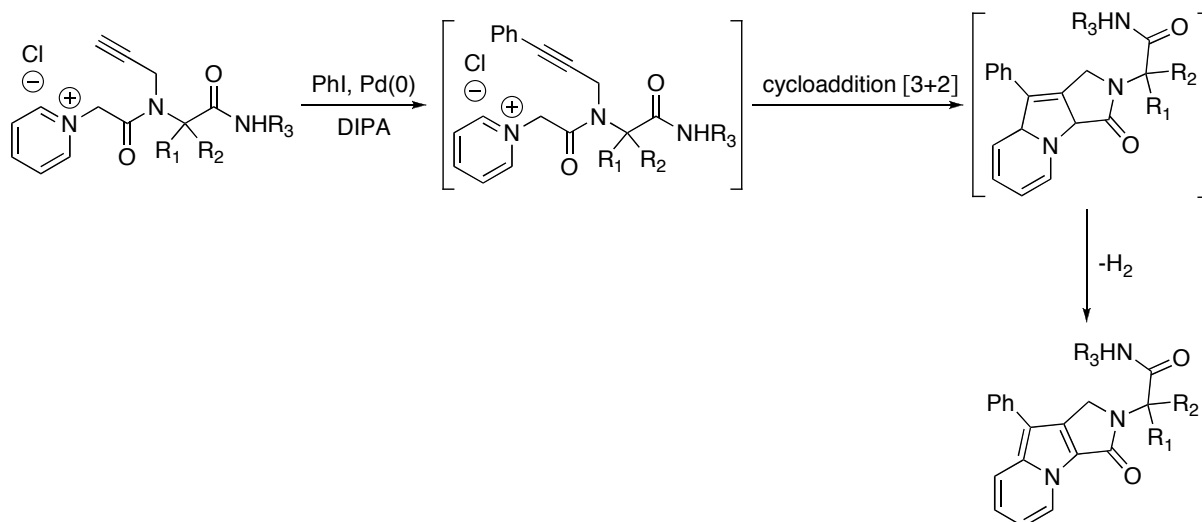


Figure 48(II) : Étapes de la synthèse

La théorie des orbitales frontières peut apporter des éclaircissements sur ce comportement. Les ylures d'azométhine sont considérés comme riches en électrons. L'interaction principale a donc lieu entre la HO de l'ylure et la BV du système π . Les dipolarophiles portant des substituants attracteurs d'électrons sont donc généralement favorisés.

Cependant, dans le cas des réactions intramoléculaires, les différences d'énergies entre les orbitales frontières sont moins claires et des alcènes non activés peuvent être engagés avec succès¹²⁰.

Ainsi Seitz et Tegethoff¹²¹ et Noguchi¹²² ont synthétisé des indolizines à partir d'ylures de pyridinium portant un substituant acétylène non activé. Plusieurs dérivés de nicotamide ont été traités avec l'oxyde de tétracyanoéthylène, réactif couramment utilisé pour la formation d'ylures de pyridinium. Ceux-ci subissent ensuite la cycloaddition dans le toluène au reflux.

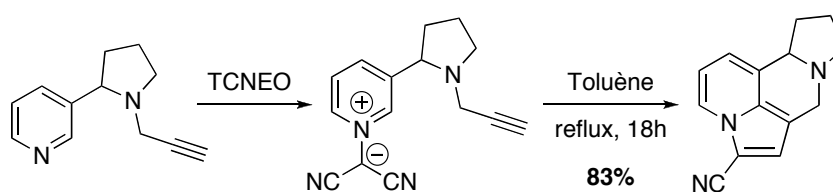


Figure 49(II) : Utilisation d'acétylènes non activés

¹²⁰ Revue : I. Coldham, R. Hufton, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765.

¹²¹ G. Seitz, R. Tegethoff, *Arch. Pharm.* **1993**, *326*, 135.

¹²² M. Noguchi, H. Kan, S. Kajigaeshi, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 3342. M. Noguchi, N. Tanigawa, S. Kajigaeshi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 3444.

La cyclisation d'un ylure de pyridinium dont l'acétylène porte un substituant aromatique peut avoir lieu à température ambiante, le système π conjugué étant ainsi activé. Le rendement reste toutefois modéré¹²³.

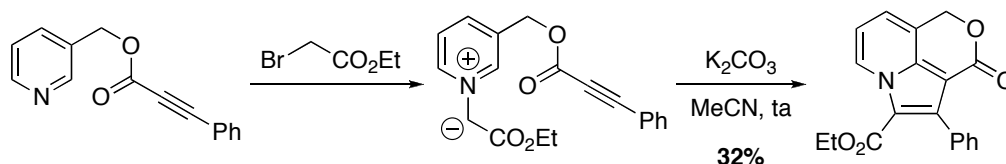


Figure 50(II) : Acétylène portant un substituant aromatique

Dans notre cas, l'intérêt de l'introduction par une réaction de Sonogashira d'un substituant attracteur d'électrons réside en la possibilité d'effectuer les deux dernières étapes dans le même pot, à des températures peu élevées.

Notons que, dans ce dernier exemple, l'oxydation se produit de manière spontanée comme nous l'avons supposé ici. Ce phénomène a été décrit à plusieurs reprises dans la littérature, nous citons ici quelques exemples.

Ainsi une cycloaddition 1,3-dipolaire permettant la formation d'une grande variété d'indolizines avec de bons rendements a été réalisée en utilisant des micro-ondes¹²⁴. Le sel de pyridinium est formé et converti en ylure *in situ* avant de subir la cycloaddition avec un acétylène portant des substituants électroattracteurs. L'expérience a lieu en phase solide et l'alumine basique est utilisée en tant que catalyseur basique. L'étape finale d'aromatisation se produit spontanément par élimination de deux atomes d'hydrogène.

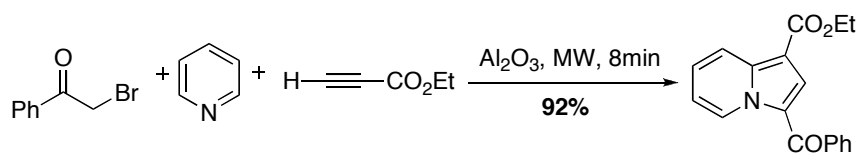


Figure 51(II) : Utilisation de micro-ondes et aromatisation spontanée

¹²³ Y. Miki, M. Uragi, S. Takemura, M. Ikeda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1985**, 379.

¹²⁴ U. Bora, A. Saikia, R.C. Boruah, *Org. Lett.* **2003**, 5, 435.

Le protocole décrit par Padwa catalysée par le rhodium peut avoir lieu en intramoléculaire avec la 1-diazo-3-[(2-pyridyl)thio]-2-propanone. La réaction initiale est la génération de l'ylure de pyridinium en présence d'acétate de rhodium par cyclisation intramoléculaire du céto-carbène sur l'atome d'azote de la pyridine.

Une cycloaddition 1,3-dipolaire avec le DMAD dans le chloroforme pendant une heure à température ambiante permet d'aboutir à un premier adduit. Celui-ci est rapidement oxydé, sans intervention extérieure, pour donner l'indolizine recherchée.

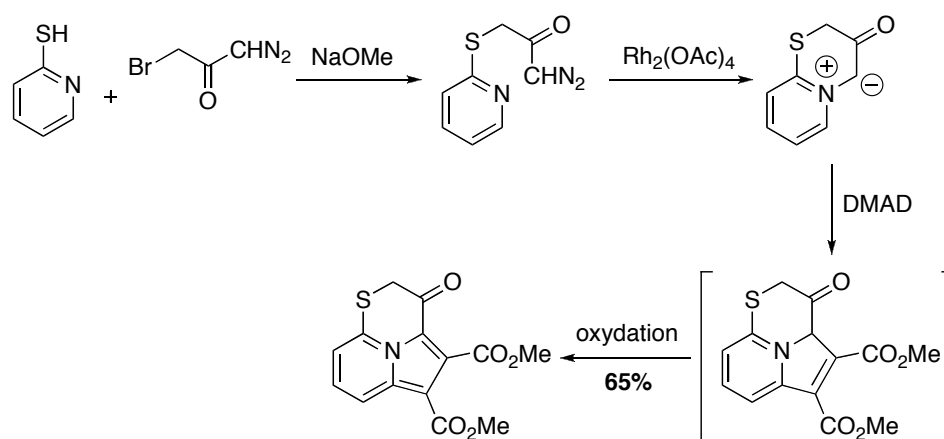


Figure 52(II) : Formation de l'ylure à partir d'un composé diazo et oxydation spontanée

Nous nous sommes ensuite intéressés à la généralisation de cette réaction multicomposants. Plusieurs isonitriles, aldéhydes et iodoaryles ont été engagés dans le couplage.

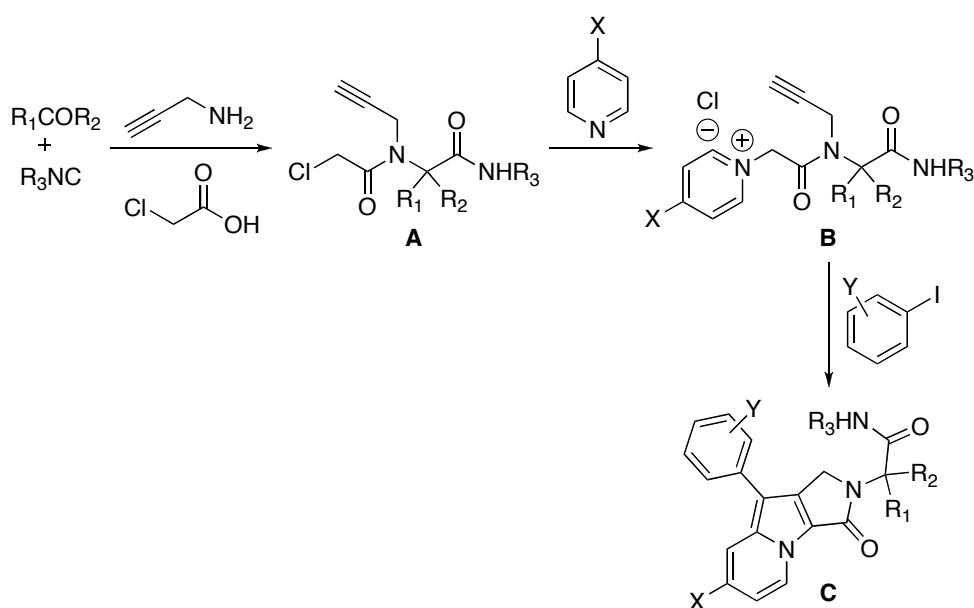



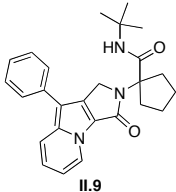
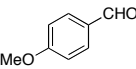

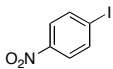
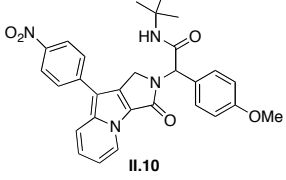


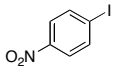
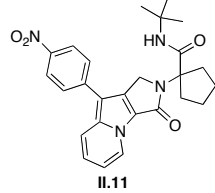



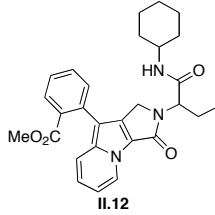


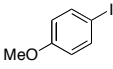
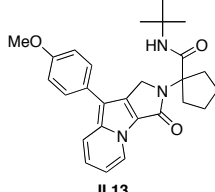

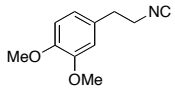
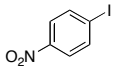
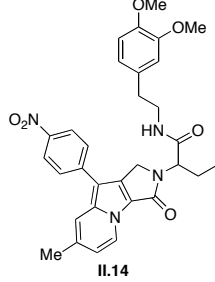


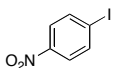
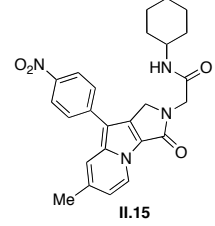


Figure 53(II) : Généralisation de la synthèse

Entrée	R ₁ COR ₂	R ₃ NC	Rdt A	X	Iodo-aryle	C	Rdt C
1			71% II.3	H			23%
2			70%	H			38%
3			71%	H			53%
4			75% II.4	H			47%
5			71%	H			5%
6			73% II.5	Me			37%
7			76% II.6	Me			40%

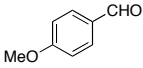

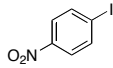
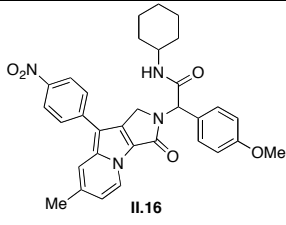


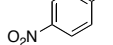
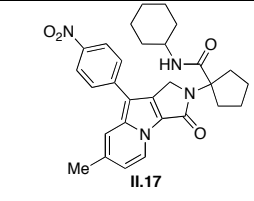
8			70% II.7	Me			33%
9			73% II.8	Me			49%

Figure 54(II) : Résultats obtenus lors de la synthèse d'indolizines

Des aldéhydes aliphatiques et aromatiques ainsi qu'une cétone (entrées 1,3,5,9) ont pu être couplés avec l'acide chloroacétique et la propargylamine, avec de bons rendements. L'addition d'isonitriles plus ou moins encombrés n'entraîne pas de modification.

Des indolizines portant un substituant méthyle ont pu être synthétisées grâce à l'introduction de la picoline lors de la formation du sel de pyridinium, sans conséquence sur le rendement (entrées 6 à 9).

Des iodoaromatiques portant des groupes électroattracteurs (nitro, carbonyle : entrée 4) ont donné de bons résultats, conformément à la réactivité habituelle des sels de N-acylpyridinium vis-à-vis des alcynes. En revanche, l'utilisation de la 4-iodoanisole a donc entraîné une baisse conséquente du rendement (entrée 5), l'alcyne formé étant enrichi en électrons.

Diverses indolizines ont donc pu être préparées avec des rendements corrects. Nous avons alors envisagé synthétiser ces mêmes indolizines en effectuant d'abord le couplage de Sonogashira puis la réaction de Ugi sur cet adduit. Cela aurait en outre permis d'étudier les conditions nécessaires à la cyclisation finale.

Si le couplage de Sonogashira de propargylamines N-substituées a souvent été rapporté, Conn a signalé en 2001 que le couplage de Sonogashira de la propargylamine n'avait jamais été réalisé. Il a tenté de l'effectuer en présence de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ et d'iodure de cuivre, dans un mélange triéthylamine/THF, sans obtenir de résultat probant¹²⁵.

¹²⁵ C. Conn, R. Shimmon, F. Cordaro, T.L. Hargraves, P. Ibrahim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2565.

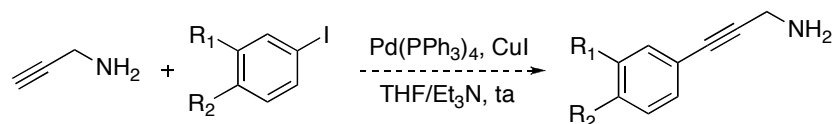


Figure 55(II) : Couplage de Sonogashira de la propargylamine

Nous avons à notre tour testé différentes conditions : plusieurs mélanges solvant/base ont été utilisés à température ambiante ou à 40°C. Les différents essais sont détaillés dans le tableau ci-dessous, ils ont été menés avec la propargylamine et le 4-nitroiodobenzène en présence d'acétate de palladium, d'iodure de cuivre et de triphénylphosphine.

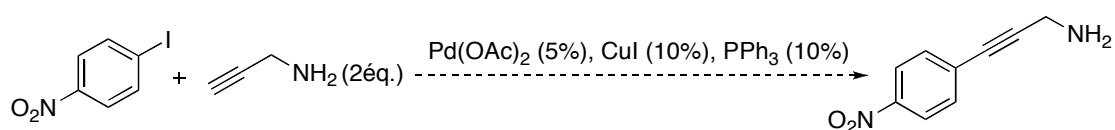


Figure 56(II) : Test pour le couplage de Sonogashira de la propargylamine

Solvant/base	Température	Additifs
1:1 DIPA/THF	ta	-
1:1 DIPA/THF	40°C	-
1:1 DIPA/DMF	ta	-
Et ₃ N	ta	-
1:1 Et ₃ N/THF	40°C	-
1:1 Et ₃ N/DMF	40°C	-
THF	ta	Pyrrolidine (2éq.) Na ₂ CO ₃ aq. (2éq.)

Figure 57(II) : Tentatives de couplage de la propargylamine

Aucun de ces essais n'a permis d'obtenir le produit de couplage recherché. Santelli et Doucet ont mis au point un nouveau protocole pour le couplage de Sonogashira, impliquant un nouveau ligand all-cis-1,2,3,4-tetrakis(diphosphinométhyl)cyclopentane (Tedicyp), une charge très faible de catalyseur étant nécessaire¹²⁶. Cette méthode permet le couplage de propargylamines non protégées, avec des rendements plus faibles cependant et nécessite des temps de réaction plus longs. On peut supposer qu'une interaction entre l'atome d'azote libre et le complexe catalyseur est responsable de ce phénomène.

¹²⁶ M. Lemhadri, H. Doucet, M. Santelli, *Synthesis* **2005**, 8, 1359.

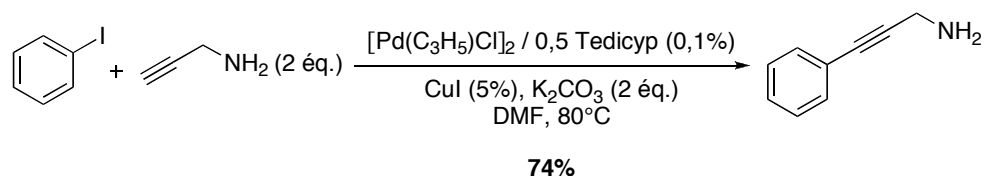


Figure 58(II) : Couplage de Sonogashira de la propargylamine

Cependant, nous n'avons pas eu l'occasion de tester cette méthode et nous avons renoncé à effectuer le couplage de Sonogashira de la propargylamine. En revanche, nous avons pu simplifier le protocole expérimental en effectuant les deux premières étapes dans le même pot. L'alkylation est alors réalisée directement après la condensation de Ugi. La pyridine est ajoutée dans le milieu réactionnel après 12 heures de réaction et la température est élevée à 50°C pendant 24 heures.

L'addition d'éther entraîne ensuite la précipitation du sel d'amide. Celui-ci est alors récupéré par filtration puis séché et engagé dans le couplage de Sonogashira. Cette méthode permet d'obtenir des rendements globaux équivalents sans qu'une purification par chromatographie ne soit nécessaire. Des produits avec différents isonitriles et iodoaromatiques ont été synthétisés ainsi.

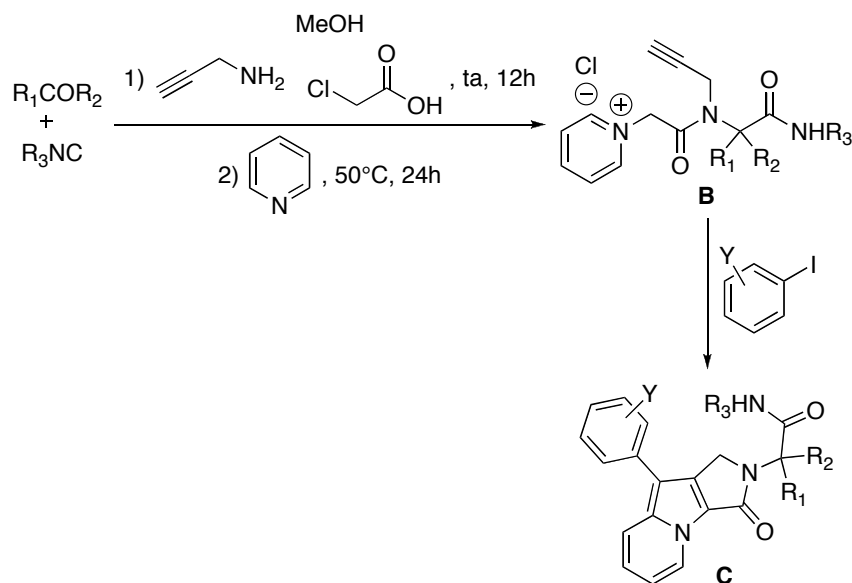


Figure 59(II) : Simplification du protocole

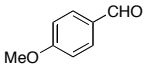


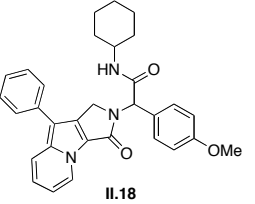
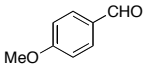

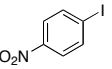
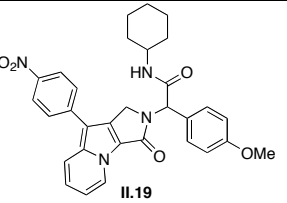
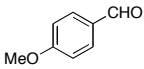

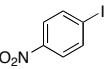
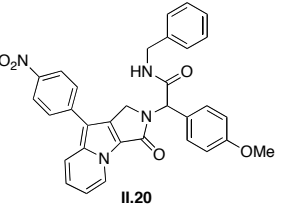
Entrée	R ₁ COR ₂	R ₃ NC	Rdt B	Iodo-aryl	C	Rdt C
1			51%			54%
2			51%			64%
3			68%			66%

Figure 60(II) : Résultats obtenus avec le protocole simplifié

Une nouvelle synthèse d'indolizines a donc été mise au point. L'utilisation d'une réaction de Ugi ainsi que l'introduction d'un nouveau substituant lors du couplage de Sonogashira permettent d'introduire trois degrés de liberté et donc la préparation d'une grande diversité de molécules.

L'activation de la fonction propargyle par le couplage de Sonogashira entraîne une cycloaddition puis une oxydation spontanée, la cascade réactionnelle finale aboutissant efficacement aux indolizines. Le protocole est encore simplifié lorsque la réaction de Ugi et la formation du sel de pyridinium peuvent être effectuées dans le même pot. Expérimentalement, deux étapes sont alors suffisantes pour préparer les composés attendus.

Cette synthèse est particulièrement intéressante au vu des propriétés biologiques décrites pour les indolizines, d'autant plus que ce mode opératoire paraît facilement transposable à la chimie combinatoire.

CHAPITRE III : THIOLS AROMATIQUES DANS
LE COUPLAGE UGI-SMILES

L'intérêt est grand actuellement pour la découverte de nouvelles variantes de la réaction classique de Ugi, permettant une synthèse efficace et rapide d'une grande diversité de molécules. L'introduction de nouveaux groupes acides permet l'accès à des composés originaux. Comme nous l'avons vu précédemment, de nombreux travaux ont été réalisés par Ugi lui-même en ce sens. Cependant depuis quarante ans, peu de nouvelles modifications ont été décrites.

En effet, cela représente un challenge particulièrement complexe étant donné que le composé acide intervient dans plusieurs étapes du mécanisme précédemment décrit : son caractère acide permet l'activation de l'imine initialement formée et l'anion ainsi obtenu doit être suffisamment nucléophile pour s'additionner sur le nitrilium. Enfin la formation de ce dernier intermédiaire doit entraîner une étape finale irréversible afin de déplacer l'ensemble des équilibres précédents.

III.1. Le couplage Ugi-Smiles

L'intérêt suscité par cette problématique a permis le développement au laboratoire d'un nouveau couplage de type Ugi¹²⁷. Le composé acide impliqué dans cette réaction est un phénol portant un groupe électroattracteur, permettant d'obtenir des N-arylaminoamides.

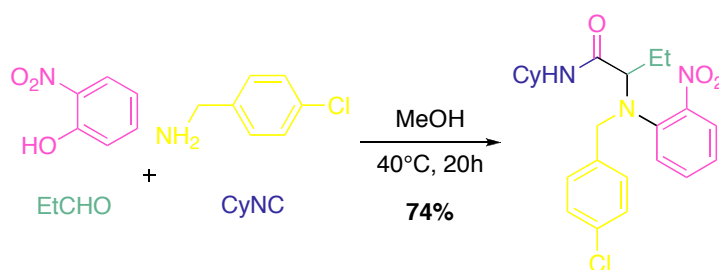


Figure 1(III) : Premier exemple de couplage Ugi-Smiles

Toutes les conditions semblent satisfaites quand on examine le mécanisme proposé. L'acidité de l'*o*-nitrophénol ($pK_a = 7,17$) est suffisante pour protoner l'imine formée in situ qui, ainsi activée, peut réagir avec l'isonitrile. Le nitrilium obtenu subit une attaque du phénolate. Enfin, l'étape irréversible envisagée est un réarrangement de Smiles, c'est-à-dire un transfert intramoléculaire du groupe aryle, ici d'un oxygène vers un azote. Le milieu est chauffé pour que la réaction de substitution nucléophile aromatique puisse avoir lieu.

¹²⁷ L. El Kaïm, L. Grimaud, J. Oble, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 7165. L. El Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, J. Oble, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4169.

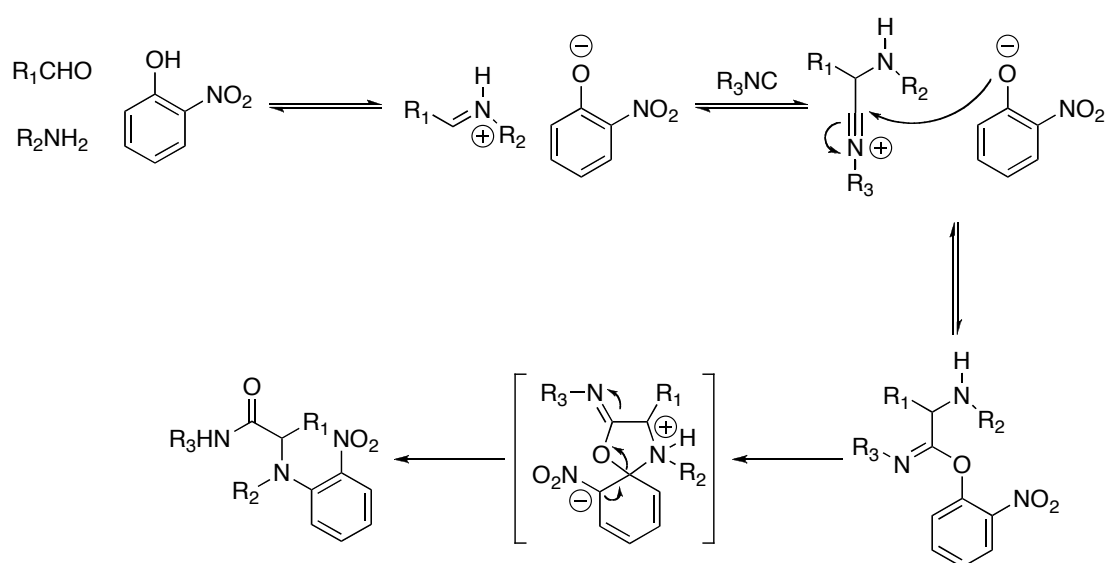


Figure 2(III) : Mécanisme proposé pour le couplage Ugi-Smiles

Avant de détailler plus précisément les résultats obtenus lors de l'étude de ce nouveau couplage, nous allons nous intéresser au réarrangement de Smiles.

III.2. Le réarrangement de Smiles

Le réarrangement de Smiles¹²⁸ est une substitution nucléophile aromatique intramoléculaire au cours de laquelle un atome Y remplace un atome X porté par le groupe aryle, ce qui revient au transfert du groupe aryle d'un atome à l'autre via un intermédiaire spiro. Il se produit généralement en présence d'une base forte, à une température relativement élevée.

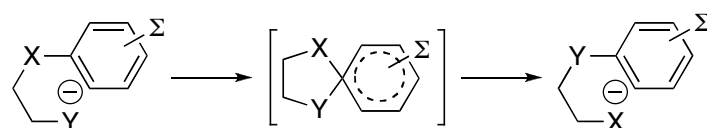


Figure 3(III) : Mécanisme du réarrangement de Smiles

Les propriétés importantes du produit de départ sont la présence d'un bon nucléophile et d'un bon groupe partant ainsi que l'activation du système aromatique par un groupe électroattracteur, capable de stabiliser l'intermédiaire spiro (le plus fréquemment il s'agit un bicyclic [6,5] ou [6,6]).

¹²⁸ Revues : J.F. Bunnet, R.E. Zahler, *Chem. Rev.* **1951**, 49, 273. W.E. Truce, E.M. Kreider, W.W. Brand, *Org. React.* **1970**, 18, 99.

Des alcools, phénols, amines, amides et sulfonamides ont souvent participé au réarrangement en tant que nucléophile, alors que les groupes partants peuvent être des alcoolates, sulfures, sulfoxydes ou sulfones... Cette réaction est potentiellement équilibrée et pour obtenir le produit recherché, un élément du processus doit déplacer cet équilibre (choix avisé du groupe partant, décompression stérique...).

L'influence des substituants portés par le cycle aromatique est encore matière à de nombreuses études. On peut dire, cependant, qu'en général les substituants électroattracteurs présents en position *ortho* ou *para* activent la réaction.

Les premiers essais réalisés par Samuel Smiles¹²⁹ dans les années 30 font intervenir une sulfone comme groupe partant et un azote ou un oxygène comme nucléophile sur des aromatiques activés par un groupe nitro.

Ainsi la 2-hydroxy-5-méthyl-2'-nitrodiphénylsulfone subit le réarrangement en présence de soude aqueuse à 50°C. La conversion est complète. En effet, le noyau aromatique ainsi formé est plus riche en électrons que le noyau initial, qui porte deux groupes électroattracteurs et la réaction inverse ne peut pas se produire.

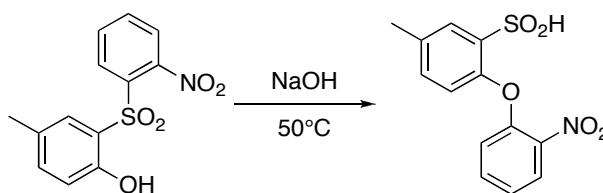


Figure 4(III) : Premier réarrangement décrit par Samuel Smiles.

Gilman¹³⁰ a décrit en 1970 le premier réarrangement azote-azote : substitution d'un amide sur le noyau aromatique par une amine. La particularité de cet exemple est que les deux groupes sont séparés par une chaîne aliphatique alors qu'il s'agit, dans la plupart des cas décrits, d'un autre aromatique. La réaction du 2-bromo-4'-nitro-N-méthylacétanilide avec diverses amines dans un solvant polaire (méthanol) conduit à un intermédiaire qui subit immédiatement le réarrangement.

¹²⁹ A.A. Levy, H.C. Rains, S. Smiles, *J. Chem. Soc.* **1931**, 3264. W.J. Evans, S. Smiles, *J. Chem. Soc.* **1935**, 1263.

¹³⁰ N.W. Gilman, P. Levitan, L.H. Sternbach, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 47, 4121. N.W. Gilman, P. Levitan, L.H. Sternbach, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 373.

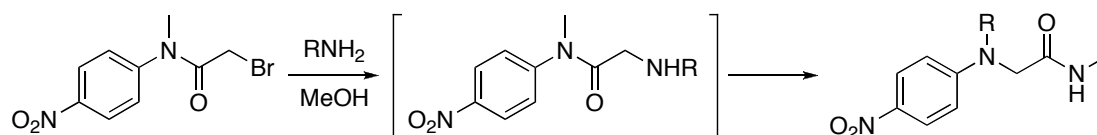


Figure 5(III) : Réarrangement de Smiles azote-azote

Si la fonction nitro est le groupe électroattracteur le plus couramment utilisé lors de cette réaction, un halogène peut aussi remplir cette fonction. L'équipe de Geen¹³¹ a effectué un réarrangement azote-oxygène avec des rendements avoisinant les 90%.

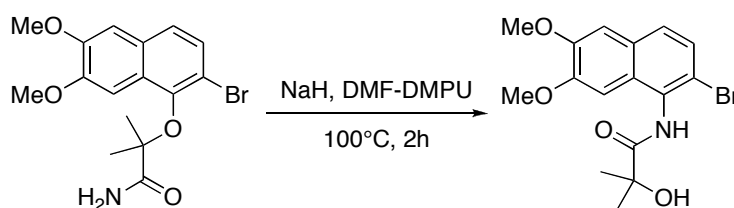


Figure 6(III) : Activation par un brome

Une cyclisation succédant au réarrangement peut être une bonne méthode pour déplacer l'équilibre vers le produit recherché. Gupta¹³² a appliqué cette méthode à un réarrangement soufre-azote.

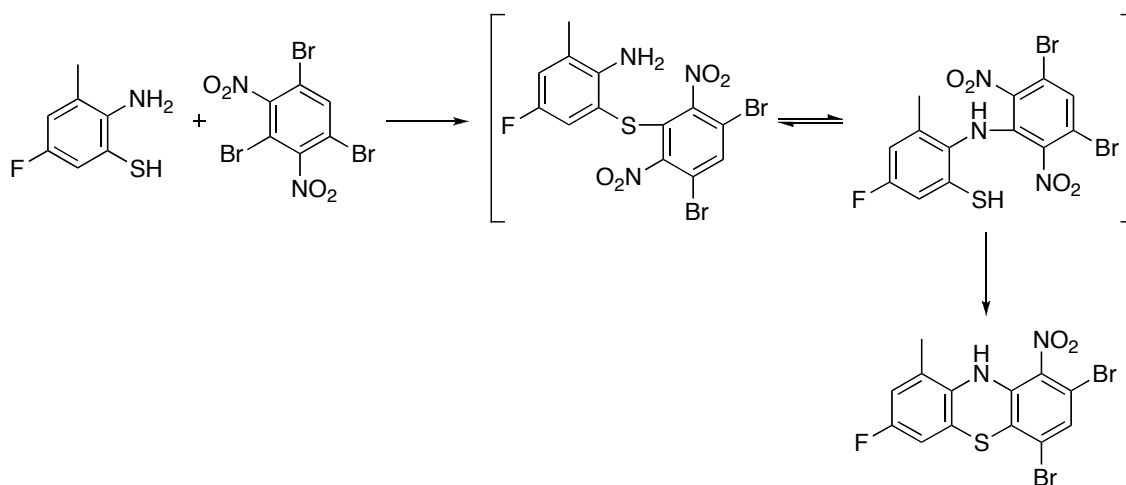


Figure 7(III) : Réarrangement de Smiles suivi d'une cyclisation

¹³¹ G.R. Geen, I.S. Mann, M.V. Mullane, *Tetrahedron* **1998**, 54, 9875.

¹³² N. Sharma, R. Gupta, M. Kumar, R.R. Gupta, *J. Fluor. Chem.* **1999**, 98, 153.

Le réarrangement en l'absence de groupes électroattracteurs nécessite une adaptation des conditions de réaction (durée plus longue, température plus élevée...). Maisey¹³³ a mis au point le réarrangement de 2-aryloxy-2-méthylpropanamides ne possédant pas de noyau aromatique activé.

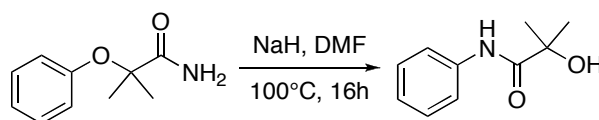


Figure 8(III) : Réarrangement d'aromatiques non activés

Il est aussi possible d'activer le noyau aromatique par simple complexation. Ainsi Davies¹³⁴ a introduit dans le milieu réactionnel du chrome tricarbonyle pour permettre le réarrangement de noyaux aromatiques portant même des groupes riches en électrons.

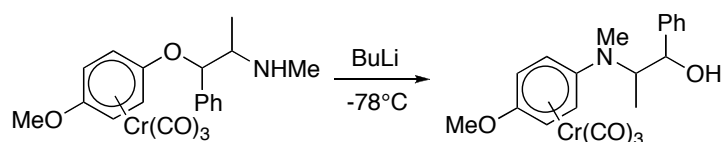


Figure 9(III) : Complexation par le chromium tricarbonyle

Enfin Truce¹³⁵ a présenté une variante très importante entraînant la formation de liaisons C-C : le nucléophile est alors un carbanion benzylique, formé en présence d'une base forte.

¹³³ R. Bayles, M.C. Johnson, R.F. Maisey, R.W. Turner, *Synthesis* **1976**, 33.

¹³⁴ S.G. Davies, W.E. Hume, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2673.

¹³⁵ W.E. Truce, W.J. Ray, O.L. Norman, D.B. Eickenmeyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3625. W.E. Truce, W.J. Ray, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 481.

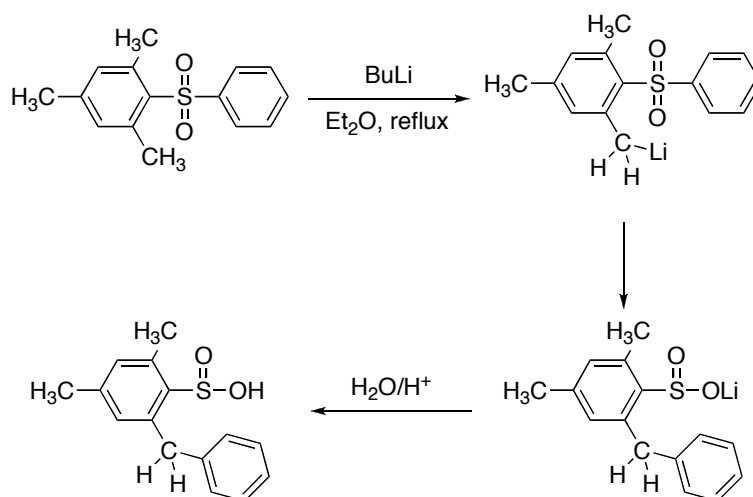


Figure 10(III) : Réarrangement de Truce-Smiles

Après avoir dressé un panorama général du réarrangement de Smiles, nous allons maintenant nous intéresser au développement du couplage Ugi-Smiles.

III.3. Développement du couplage Ugi-Smiles

Comme nous l'avons vu au début de ce chapitre, le premier couplage Ugi-Smiles a été décrit avec l'*o*-nitrophénol dans le méthanol à 40°C. D'autres conditions ont été testées par la suite. La réaction peut se dérouler dans le toluène avec des rendements comparables. Selon les réactifs utilisés, il peut être nécessaire d'augmenter la température ou la durée de la réaction.

Pour vérifier la généralité du couplage, les quatre composés ont subi des variations tour à tour. Nous allons signaler ici quelques tendances remarquables.

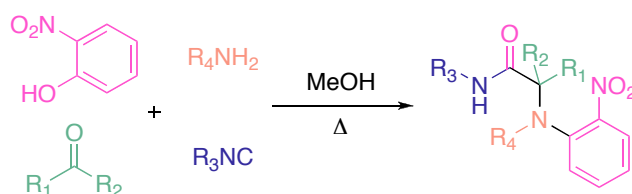


Figure 11(III) : Couplage Ugi-Smiles

Les amines primaires, aliphatiques et benzyliques, sont de bons partenaires pour ce couplage. En revanche, les amines aromatiques et les amines secondaires ne réagissent pas, sans doute à cause de leur incapacité à participer au réarrangement final de Smiles.

Aucune limitation n'est observée en ce qui concerne les isonitriles, quel que soit l'encombrement de ces derniers.

L'étude des composés carbonylés demande plus d'attention. Les aldéhydes aliphatiques permettent d'obtenir des rendements excellents. Les aldéhydes aromatiques donnent aussi des résultats satisfaisants mais à une température plus élevée (60°C). Contrairement à ce qui est décrit dans le cas du couplage de Ugi, les aldéhydes α,β -insaturés ne participent pas au couplage Ugi-Smiles. En revanche, les cétones, comme dans le cas de la réaction classique, nécessitent une température plus élevée mais aussi un temps de réaction plus long (trois à cinq jours) pour aboutir au produit recherché.

Enfin d'autres phénols ont été étudiés. Tout d'abord le *p*-nitrophénol ($pK_a = 7,15$) a été engagé dans la réaction avec de bons résultats. Des nitrophénols substitués ont aussi été testés, avec des résultats variables.

Le couplage de plusieurs autres phénols, portant des groupes moins électroattracteurs (fonctions carbonyle, cyano, phosphonate) a échoué. Seul le salicylate de méthyle a pu être couplé.

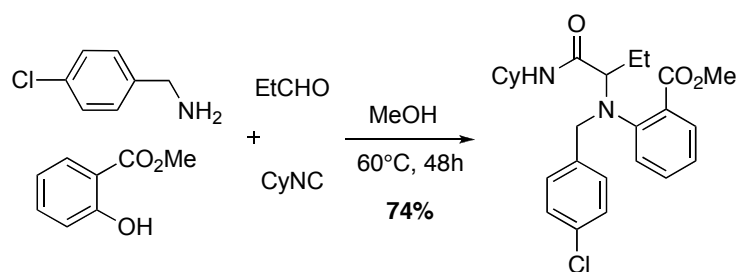


Figure 12(III) : Couplage de Ugi-Smiles du salicylate de méthyle

À ce stade, de nombreux phénols ont donc été introduits dans ce nouveau couplage. La variante la plus évidente de la réaction de Ugi classique est l'utilisation d'acides thiocarboxyliques. Elle est particulièrement intéressante car elle constitue une synthèse directe de thioamides fonctionnalisés.

L'introduction de thiophénols dans le couplage Ugi-Smiles donnerait accès efficacement à une nouvelle gamme de thioamides, composés dont la synthèse est en général relativement difficile.

III.4. Synthèse de thioamides

Les thioamides sont des intermédiaires importants en chimie organique. Ils sont impliqués dans de nombreuses synthèses d'hétérocycles, en particulier dans la synthèse de Hantzsch de thiazoles¹³⁶, permettant l'accès à une grande variété de produits naturels.

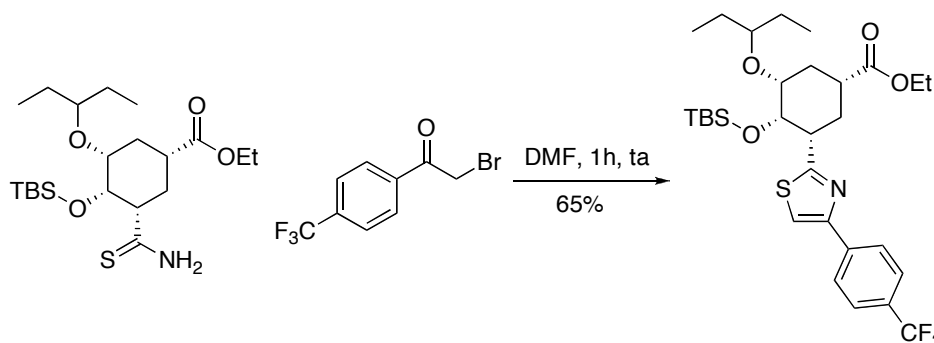


Figure 13(III) : Synthèse de thiazole de Hantzsch

D'autre part, ils ont un intérêt en chimie peptidique puisque la liaison thiocarboxamide est isostérique à la liaison peptidique naturelle¹³⁷. Le remplacement de celle-ci par une unité thioamide entraîne souvent une activité biologique intéressante, avec parfois une sélectivité significative entre les différents récepteurs cellulaires. En outre, il induit une résistance accrue à l'hydrolyse par les protéases¹³⁸.

La synthèse des thioamides a donc suscité une grande attention et de nombreuses méthodes ont été mises au point. On peut les classer en quatre catégories selon la liaison formée :

¹³⁶ a) D.A. Oare, M.A. Sanner, C.H. Heatcock, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 132. b) C.H. Heatcock, S.K. Davidson, S. G. Mills, M.A. Sanner, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2531. c) P. Magnus, J.S. Mendoza, A. Stamford, M. Ladlow, P. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10232. d) G. Kim, M.Y. Chu-Moyer, S.J. Danishefsky, G.K. Schulte, *J. Org. Chem.* **1993**, *115*, 30. e) H. Takahata, Y. Banba, M. Mozumi, T. Yamazaki, *Heterocycles* **1986**, *24*, 947. f) H. Takahata, T. Yamazaki, *Heterocycles* **1988**, *27*, 1953. g) R.N. Hurd, G.T. Delmater, *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 45. h) N. Ikemoto, J. Liu, K.M.J. Brands, J. M. McNamara, P.J. Reider, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1317. i) Q. Qiao, S.S. So, R.A. Goodnow Jr., *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3655.

¹³⁷ a) O.E. Jensen, S.O. Lawesson, R. Bardi, A.M. Piazzesi, C. Toniolo, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5595. b) D.J.S. Guthrie, C.H. Willaims, D.T. Elmore, *Int. J. Peptide Protein Res.* **1986**, *28*, 208. c) T.F.M. La Cour, *Int. J. Peptide Protein Res.* **1987**, *30*, 564.

¹³⁸ a) W.L. Mock, J.T. Chen, J.W. Tsang, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1981**, *102*, 389. b) P. Campbell, N.T. Nashed, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5221. c) P.A. Bartlett, K.L. Spear, N.E. Jacobsen, *Biochemistry* **1982**, *21*, 1608.

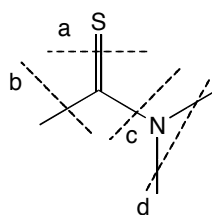


Figure 14(III) : Possibilités pour la formation d'un thioamide

La liaison **a** est impliquée lors de la conversion d'un amide ou d'un nitrile en thioamide. La liaison **b** est obtenue par création d'une liaison carbone-carbone. La réaction d'une amine et d'un composé soufré aboutit à la création de la liaison **c**. Enfin un thioamide primaire peut être N-alkylé (liaison **d**). Nous allons maintenant étudier plus en détail ces différents cas de figure.

1- À partir d'un amide

Le procédé le plus courant consiste à utiliser les amides correspondants. L'amide peut être traité par un des réactifs suivants : P_4S_{10} (avec ou sans additifs)¹³⁹, chlorure de diéthylthiocarbamoyl¹⁴⁰, sulfure d'éthylaluminium¹⁴¹, B_2S_3 ¹⁴², réactif de Lawesson¹⁴³.

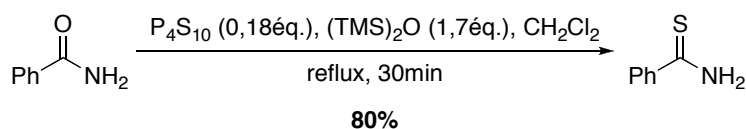


Figure 15(III) : Conversion d'amide en thioamide assistée par P_4S_{10}

¹³⁹ a) K. Hartke, H.D. Gerber, *J. Prakt. Chem.* **1996**, 338, 763. b) D.A. Oare, M.A. Sanner, C.H. Heatcock, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 132. Utilisation de $NaHCO_3$: J.W. Scheeren, P.H.J. Ooms, R.J.F. Nivard, *Synthesis* **1973**, 149. c) Utilisation de Na_2CO_3 : D. Brillon, *Synth. Commun.* **1990**, 20, 3085. d) Utilisation de RLi : O.P. Goel, U. Krolls, *Synthesis* **1987**, 162. e) Utilisation de $(TMS)_2O$: T.J. Curphey, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6461.

¹⁴⁰ M. Ogata, H. Matsumoto, *Heterocycles* **1978**, 11, 139.

¹⁴¹ T. Hirabayashi, K. Inoue, K. Yokota, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 92, 139.

¹⁴² a) K. Steliou, M. Mrani, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 3104. b) P.W. Wojtkowski, J.E. Dolfini, O. Kocy, C.M. Cimarusti, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5628.

¹⁴³ M.P. Cava, M.I. Levinson, *Tetrahedron* **1985**, 41, 5061.

Une activation préalable de l'amide peut aussi être nécessaire. Les combinaisons suivantes ont été décrites : chlorure d'oxalyle ou oxychlorure de phosphore avec le tétrathiomolybdate de benzyltriéthylammonium¹⁴⁴, oxychlorure de phosphore avec l'hexaméthyldisilathiane¹⁴⁵, tétrafluoroborate de trialkyloxonium avec l'hydrogénosulfure de sodium¹⁴⁶, anhydride trifluorométhanesulfonique avec le sulfure d'ammonium en présence de pyridine¹⁴⁷.

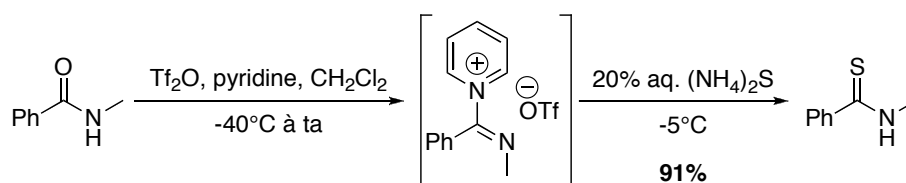


Figure 16(III) : Synthèse de thioamide secondaire activée par l'anhydride triflique

L'utilisation de micro-ondes permet d'améliorer les rendements mais aussi de diminuer la durée de la réaction et la température (qui doivent souvent être très élevées). Par exemple, la conversion en présence du réactif de Lawesson a été optimisée¹⁴⁸.

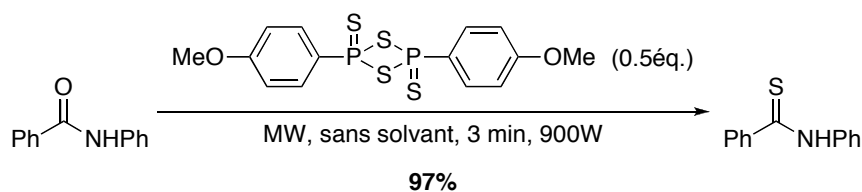


Figure 17(III) : Utilisation du réactif de Lawesson

Ces méthodes ont été appliquées avec succès aux amides primaires, secondaires et tertiaires avec des rendements modérés dans les cas où l'amide n'est pas activé.

2- A partir d'un nitrile

La conversion des nitriles en thioamides primaires est une alternative. La thiohydrolyse a lieu en chauffant le nitrile dans un alcool en présence de sulfure d'hydrogène, d'ammonium ou de sodium, généralement pour des temps très longs ou sous de fortes pressions¹⁴⁹.

¹⁴⁴ P. Ilankumar, A.R. Ramesha, S. Chandrasekaran, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8311.

¹⁴⁵ D.C. Smith, S.W. Lee, P.L. Fuchs, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 348.

¹⁴⁶ J.J. Bodine, M. Kaloustian, *Synth. Commun.* **1982**, 12, 787.

¹⁴⁷ A.B. Charrette, M. Grenon, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5792.

¹⁴⁸ R.S. Varma, D. Kumar, *Org. Lett.* **2000**, 1, 697.

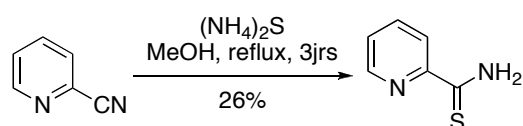


Figure 18(III) : Conversion de nitrile

Les thioacides¹⁵⁰ ou le thiocétamide¹⁵¹ peuvent également être utilisés. La préparation d'autres réactifs a été mise au point : l'acide diphénylphosphinodithioïque¹⁵², le triméthylsilanthiolate de sodium¹⁵³... Ces méthodes impliquent des conditions très dures et des durées de réaction particulièrement longues. En outre, elles sont la plupart du temps limitées à des nitriles aromatiques et appauvris en électrons.

L'utilisation de micro-ondes constitue là encore une amélioration notable. Les nitriles aromatiques portant des groupes électroattracteurs réagissent à température ambiante, mais les nitriles riches en électrons ou aliphatiques peuvent également subir la conversion à des températures d'environ 130°C, avec des rendements variables cependant¹⁵⁴.

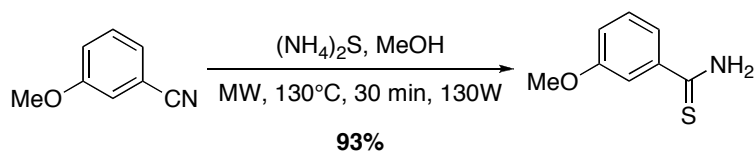


Figure 19(III) : Conversion d'un nitrile en utilisant des micro-ondes

Un autre protocole impliquant des conditions de réactions plus douces et permettant d'engager divers nitriles a été décrite à partir de pentasulfure de phosphore. Néanmoins les rendements sont plus faibles dans le cas des nitriles ne portant pas de groupe attracteur d'électrons et peu de nitriles aliphatiques ont été testés¹⁵⁵.

¹⁴⁹ C.H. Wang, F.Y. Hwang, J.M. Horng, C.T. Chen, *Heterocycles* **1979**, *12*, 1191.

¹⁵⁰ A. Albert, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1915**, *48*, 470.

¹⁵¹ E.C. Taylor, J.A. Zoltewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2656.

¹⁵² S.A. Benner, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1851.

¹⁵³ M.J. Shiao, L.L. Lai, W.S. Ku, P.Y. Lin, J.R. Hwu, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4772.

¹⁵⁴ M.C. Bagley, K. Chapaneri, C. Glover, E.A. Merritt, *Synlett* **2004**, 2615.

¹⁵⁵ B. Kaboudin, D. Elhamifar, *Synlett* **2006**, 224.

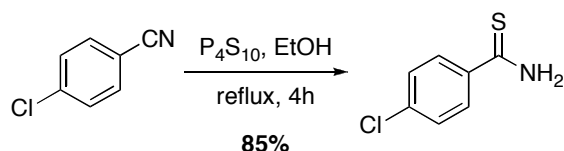


Figure 20(III) : Utilisation de pentasulfure de phosphore

3- N-Alkylation

Peu de méthodes sont disponibles pour alkyler l'azote des thioamides. En effet, les halogénures d'alkyle et autres agents alkylants¹⁵⁶ réagissent préférentiellement avec l'atome de soufre pour aboutir à des thioimidates¹⁵⁷. Seuls quelques composés sont capables d'attaquer l'atome d'azote : le chlorure de triphénylméthyle, l'alcool xanthydryl¹⁵⁸.

Un protocole a été décrit en présence de benzotriazole¹⁵⁹. Une grande variété d'aldéhydes traités avec un thiobenzamide, une thiourée ou un thioisonicotinamide, dans le toluène, en présence de benzotriazole, forment un adduit. Celui-ci est ensuite réduit en présence de NaBH₄ dans le THF au reflux pour aboutir aux thioamides N-substitués avec des rendements relativement bons.

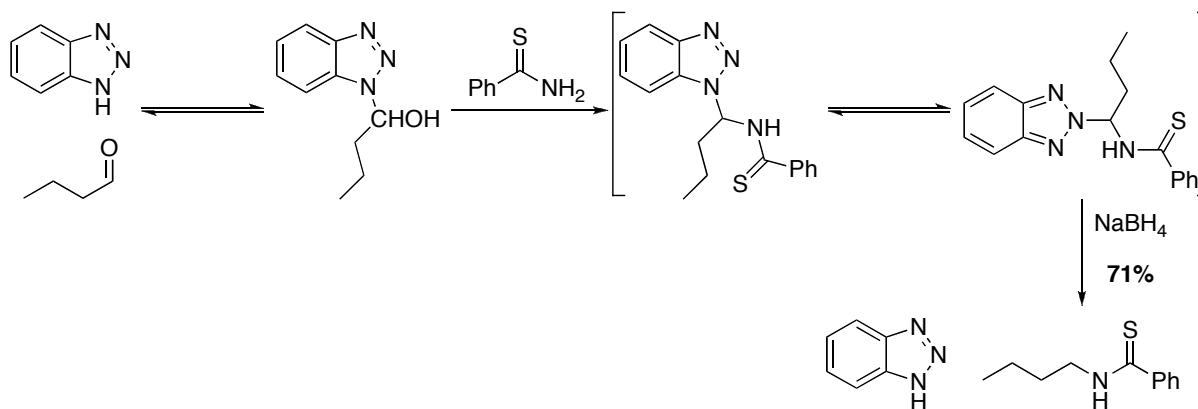


Figure 21(III) : N-alkylation de thioamide en utilisant le benzotriazole

¹⁵⁶ a) H. Nishiyama, H. Nagase, K. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4671. b) M.A. Casadei, B. Di Renzo, F. Micheletti Moracci, *Synth. Commun.* **1983**, 757.

¹⁵⁷ W. Walter, W. Rubach, C.O. Meese, *Chem. Ber.* **1980**, 113, 171.

¹⁵⁸ Revue : W. Walter, J. Voss, *The Chemistry of Amides, Interscience* **1970**, 442.

¹⁵⁹ A.R. Katritzky, M. Drewniak, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1755.

4- Formation de la liaison b

La formation de cette liaison implique généralement l'addition de carbanions sur un isothiocyanate¹⁶⁰. Par exemple, le traitement d'un isothiocyanate par un énolate de lithium aboutit à des thioamides secondaires avec des rendements de 40 à 90%¹⁶¹.

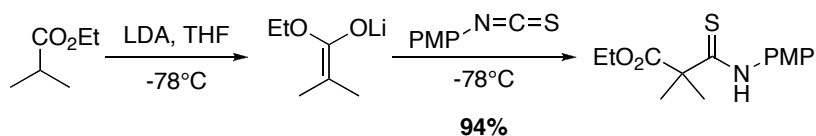


Figure 22(III) : Formation de thioamide à partir d'un énolate et d'un isothiocyanate

La réaction d'organolithiums avec le sulfure de thiurame dans le THF à -70°C a été décrite pour la préparation de thioamides N,N-disubstitués avec d'assez bon rendements¹⁶². La synthèse de thioamides tertiaires a été mise au point à partir de divers réactifs de Grignard et du chlorure de N,N-diméthylthiocarbamoyl en présence d'un complexe de nickel (II) qui joue le rôle de catalyseur¹⁶³.

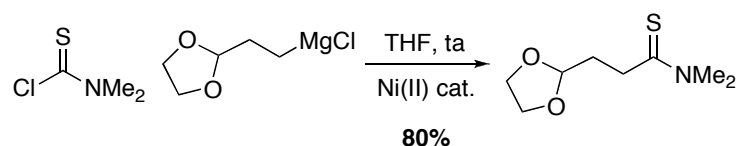


Figure 23(III) : Utilisation de réactifs de Grignard pour la synthèse de thioamide tertiaire

5- Agents thioacylants et amines

La modification de Kindler de la réaction de Willgerodt, impliquant une cétone, du soufre et une amine conduit aux thioamides correspondants, mais cette méthode est spécifique aux aryl alkyl cétones¹⁶⁴.

¹⁶⁰ a) R.M. Mohareb, A. Habashi, N.S. Ibrahim, S.M. Sherif, *Synthesis* **1987**, 228. b) S.A. Lang, E.J. Cohen, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1008.

¹⁶¹ G. Cainelli, D. Giacomini, M. Panunzio, G. Martelli, G. Spunta, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3593.

¹⁶² S. Gronowitz, A.B. Hörnfeldt, M. Temciuc, *Synthesis* **1993**, 483.

¹⁶³ F. Babudri, V. Fiandanese, G. Marchese, A. Punzi, *Synlett* **1994**, 719.

¹⁶⁴ E. Schwenk, D. Papa, *J. Org. Chem.* **1946**, *11*, 798.

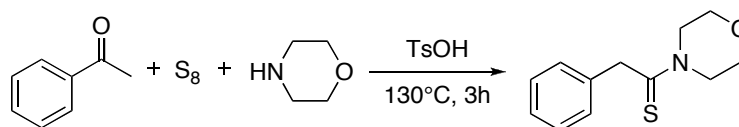


Figure 24(III) : Modification de Kindler de la réaction de Willgerodt

Les amines peuvent également réagir avec des dithioesters¹⁶⁵ ou des dithioaldéhydes¹⁶⁶. Ces derniers, peu stables (formation de polymères), sont générés *in situ* à partir d'ylures de phosphonium et de soufre.

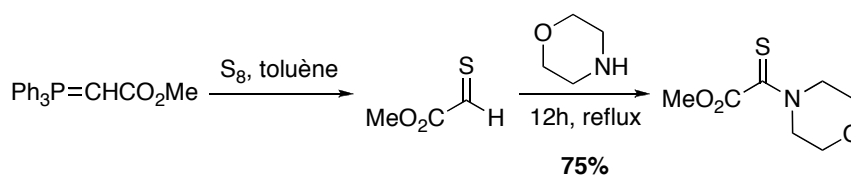


Figure 25(III) : Formation de thioamide à partir de thioaldéhyde

De nombreux agents thioacylants ont été mis au point ces dernières années. Les acides monothiocarboxyliques activés par des réactifs phosphorés sont des partenaires possibles, mais présentent l'inconvénient d'aboutir à des mélanges d'amides et de thioamides¹⁶⁷.

Les thioacyl-N-benzimidazolines développées par Zacharie¹⁶⁸, les thioacyl-N-nitrobenzotriazoles décrits par Rapoport¹⁶⁹ et les thioacyl-N-phthalimides rapportés par Ko¹⁷⁰ offrent des solutions pratiques pour la synthèse de thiopeptides.

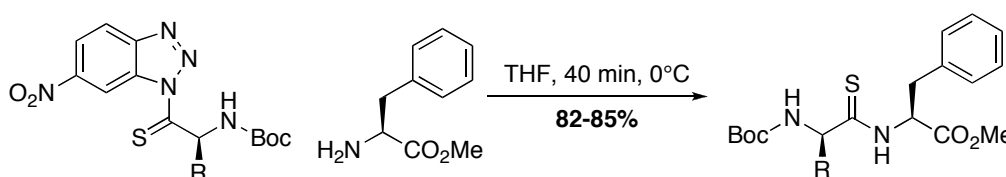


Figure 26(III) : Synthèse de thiopeptide à partir d'un nitrobenzotriazole

¹⁶⁵ C.S. Marvel, P. De Radzitzky, J.J. Brader, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 5997.

¹⁶⁶ K. Okuma, Y. Komiya, H. Ohta, *Chem. Lett.* **1988**, 1145. K. Okuma, K. Ikari, H. Ohta, *Chem. Lett.* **1992**, 131.

¹⁶⁷ T. Hoeg-Jensen, C.E. Olsen, A. Holm, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1257.

¹⁶⁸ B. Zacharie, G. Sauvé, C. Penney, *Tetrahedron* **1993**, 49, 10489.

¹⁶⁹ M.A. Shalaby, C.W. Grote, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9045.

¹⁷⁰ C.T. Brain, A. Hallett, S.Y. Ko, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3808.

Katritzky a utilisé divers réactifs de Grignard et amines traités par CS₂ et l'anhydride triflique dans le THF pour préparer une grande variété de thioamides N,N-substitués avec de très bons rendements¹⁷¹.

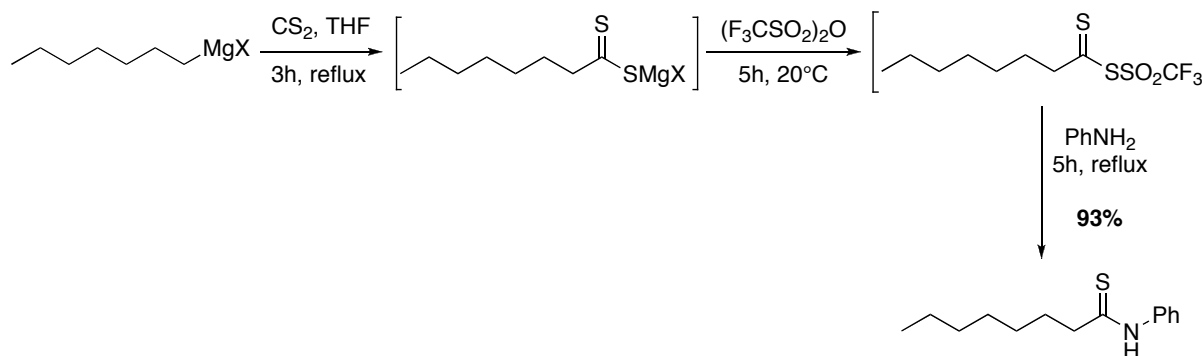


Figure 27(III) : Utilisation de réactifs de Grignard et d'anhydride triflique

Les préparations de thioamides sont donc nombreuses mais parfois difficiles à mettre en œuvre et souvent très spécifiques. En outre, ils ne sont pas obtenus directement, mais nécessitent la préparation préalable d'un amide ou d'un réactif soufré.

On voit donc tout l'intérêt d'une réaction permettant la synthèse directe et efficace de thioamides substitués pour générer rapidement des bibliothèques.

III.5. Le couplage Ugi-Smiles appliqué aux thiophénols

Le premier composé testé a été le *p*-nitrothiophénol (l'*o*-nitrothiophénol n'étant pas disponible dans le commerce). Si on s'intéresse au mécanisme proposé, son acidité paraît suffisante (pK_a = 5,1) et le contre-ion thiolate est un meilleur nucléophile que le phénolate. En ce qui concerne l'étape finale, le cycle aromatique est activé par la présence du groupe nitro et le réarrangement de Smiles a déjà été décrit entre un soufre et un azote. Les prérequis semblent donc réunis pour tenter le couplage. Le premier essai a été mis en œuvre d'après le protocole expérimental décrit dans le cas du nitrothiophénol. Malheureusement, une très faible quantité de produit (environ 5%) a été formée. Plusieurs autres conditions ont ensuite été testées, mais aucun résultat satisfaisant n'a été obtenu.

¹⁷¹ A.R. Katritzky, J.L. Moutou, Z. Yang, *Synlett* **1995**, 99. A.R. Katritzky, J.L. Moutou, Z. Yang, *Synthesis* **1995**, 1497.

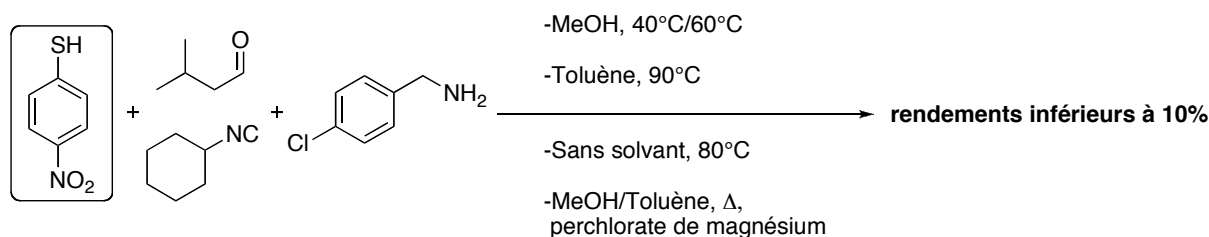


Figure 28(III) : Essais de couplage avec le *p*-nitrothiophénol

La température a été augmentée pour favoriser le réarrangement de Smiles lors des essais dans le méthanol ou le toluène (qui donne des résultats comparables dans le cas des nitrophénols) mais sans amélioration significative. Sans solvant, pour des températures variant de 80 à 120°C, aucune conversion n'a été observée, des produits de dégradation apparaissant aux températures plus élevées.

Une quantité catalytique d'acide de Lewis a été introduite. Le perchlorate de magnésium permet d'augmenter les rendements dans le cas du couplage de phénols avec des aldéhydes aromatiques, mais il a été sans effet ici. Enfin l'utilisation d'une imine préformée n'a pas entraîné d'amélioration.

Nous avons donc décidé de tester le couplage avec le 2-nitro-4-(trifluorométhyl)-benzénethiol, plus activé. Un second groupe attracteur, le trifluorométhyle, est placé en position *para*. Les conditions décrites précédemment ont été reproduites. C'est dans le toluène à 90°C que le meilleur rendement a été obtenu, rendement toutefois modéré. Le premier couplage Ugi-Smiles d'un benzénethiol a donc été réalisé ici en faisant réagir le 2-nitro-4-(trifluorométhyl)-benzénethiol, l'isovaléraldéhyde, le cyclohexylisonitrile et la *p*-chlorobenzylamine avec un rendement de 30%.

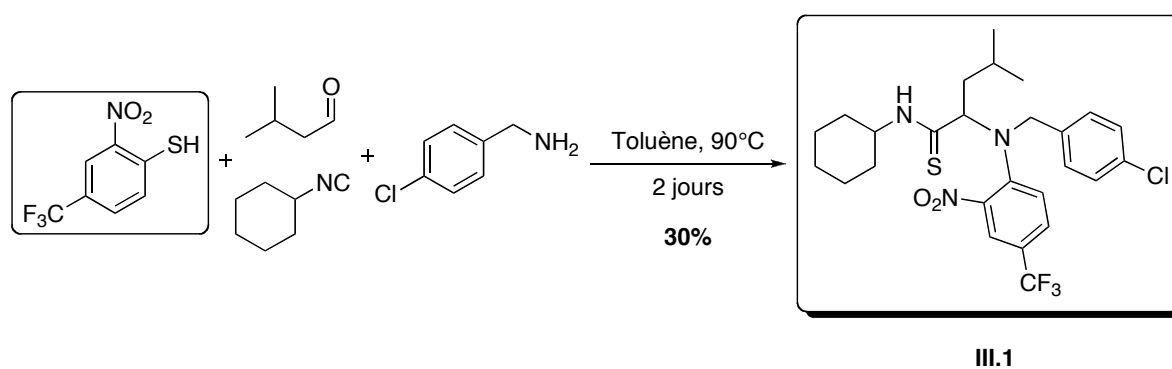


Figure 29(III) : Premier couplage Ugi-Smiles d'un benzénethiol

Les différents essais d'optimisation (solvants polaires, sans solvant, températures plus élevées) n'ayant permis aucune amélioration, nous avons conservé ces conditions et nous nous sommes intéressés à l'étude de ce couplage en faisant varier les autres partenaires. Ainsi, en présence d'allylamine, le produit attendu est formé avec un rendement similaire.

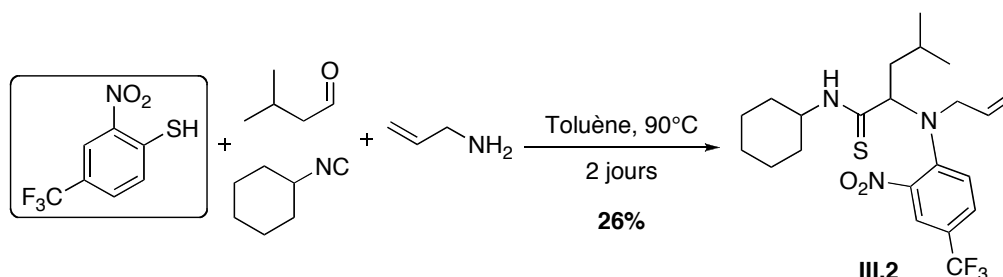


Figure 30(III) : Variation de l'amine dans le couplage Ugi-Smiles d'un benzénethiol

Cependant, par la suite, tout changement d'aldéhyde ou d'isonitrile a réduit les rendements à moins de 10% alors que les composés utilisés donnent classiquement de très bons résultats dans le couplage Ugi-Smiles.

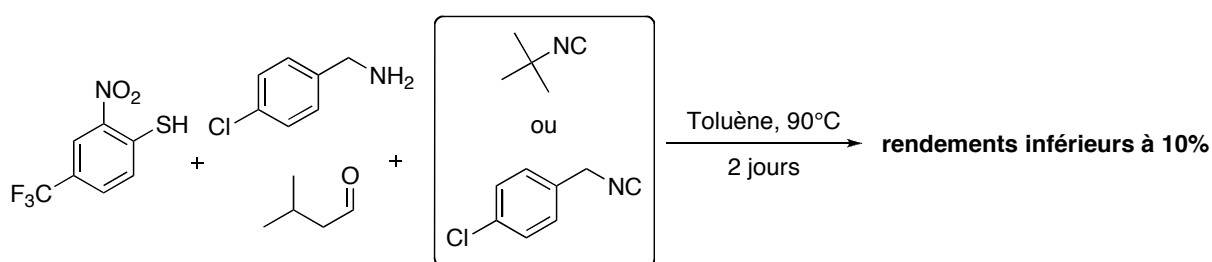


Figure 31(III) : Tentatives de variation de l'isonitrile

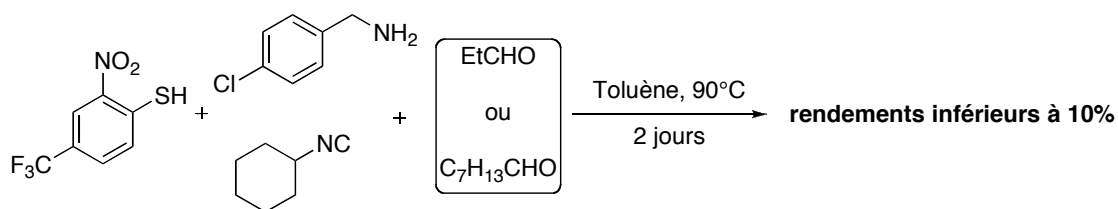


Figure 32(III) : Tentatives de variation de l'aldéhyde

Nous avons ensuite testé des thiophénols halogénés en *ortho*, ces composés ayant la capacité de prendre part au réarrangement de Smiles. Des conditions plus dures ont été mises en œuvre au niveau des températures, le réarrangement activé par des halogènes étant plus difficile.

Malheureusement aucune conversion n'a été observée, même en présence d'une imine préformée.

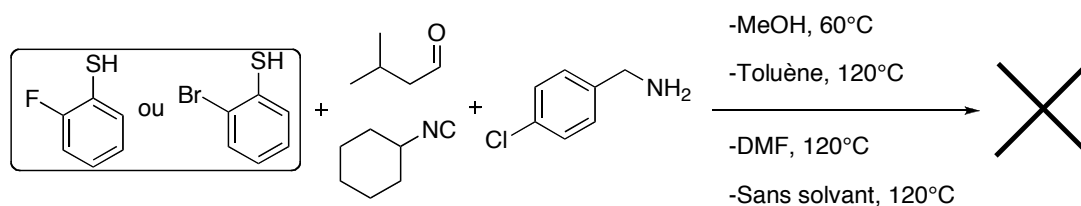


Figure 33(III) : Test des thiophénols halogénés dans le couplage de Smiles

Dans le but d'accroître l'activation du noyau aromatique, un substrat polyhalogéné a été introduit, mais aucune réaction n'a eu lieu.

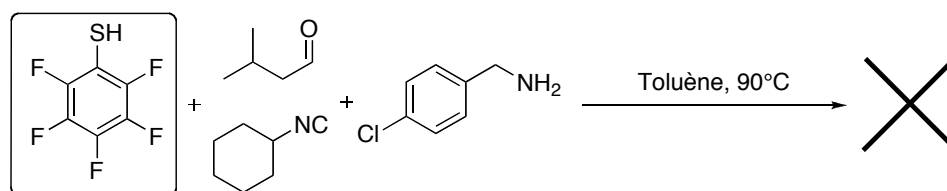


Figure 34(III) : Tentative de couplage du pentafluorobenzènehiol

Enfin, par analogie avec le couplage des phénols, le thiosalicylate de méthyle a été engagé dans la réaction. En traitant le thiol avec l'isovaléraldéhyde, le cyclohexylisocyanide et la *p*-chlorobenzylamine dans le méthanol à 60°C pendant deux jours, un adduit résultant d'un couplage à quatre composants est obtenu avec un rendement de 82% mais le réarrangement de Smiles n'a pas eu lieu. En effet sur le spectre RMN ^{13}C , le pic aux alentours de 200 ppm caractéristique de la double liaison CS est absent.

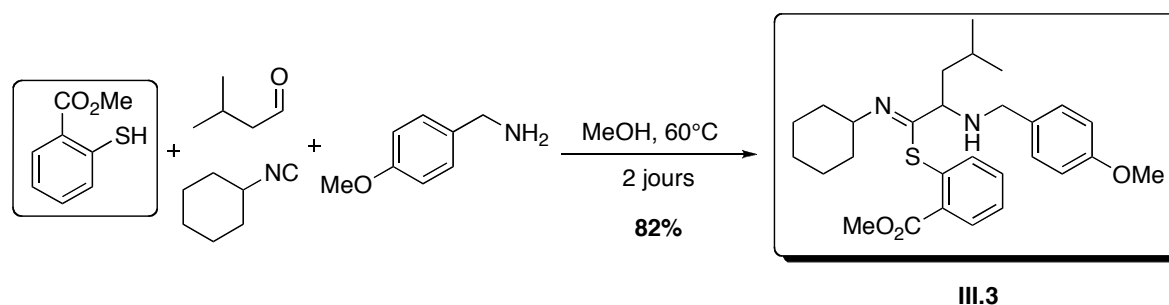


Figure 35(III) : Couplage du thiosalicylate de méthyle

Afin de forcer le réarrangement, différentes conditions ont été testées. Dans le méthanol ou le toluène, à 60°C, en présence de perchlorate de magnésium, ce même produit a été obtenu (avec des rendements plus faibles dans le toluène). De même, la présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, AlEt_2Cl ou LiCl n'a pas entraîné de changements. À des températures plus élevées, dans le DMF ou sans solvant, seuls des produits de dégradation ont été formés.

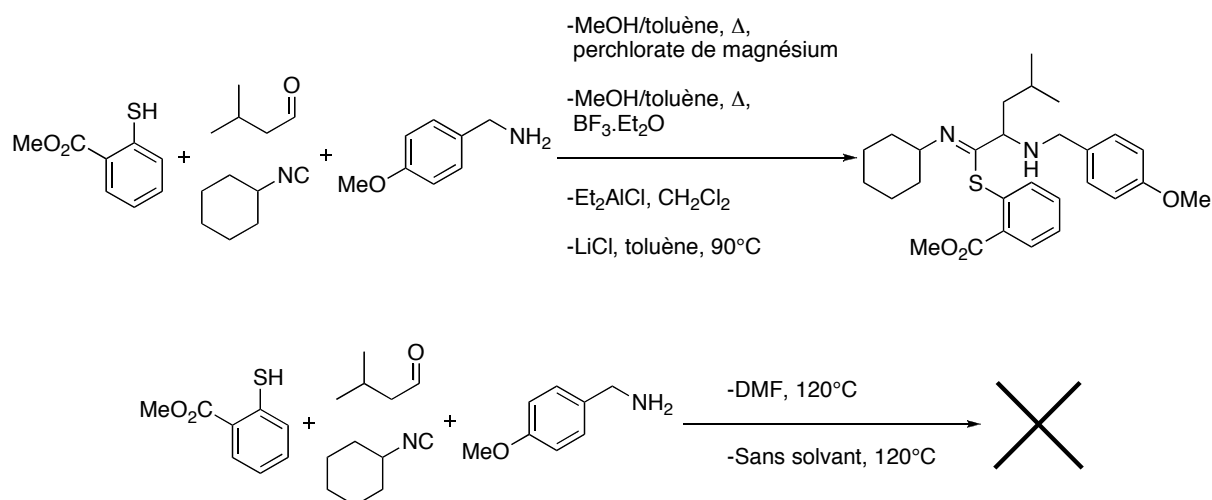


Figure 36(III) : Nouvelles conditions pour le couplage du thiosalicylate de méthyle

Des essais supplémentaires réalisés en présence de l'isovaléraldéhyde, du thiosalicylate de méthyle et de divers amines et isonitriles, dans le méthanol à 60°C ont confirmé les résultats précédents : un adduit à quatre composants sans réarrangement de Smiles final est obtenu avec de bons rendements.

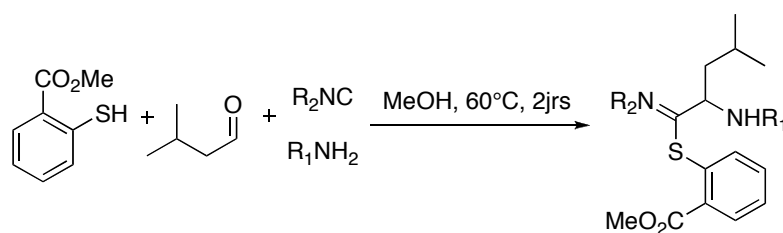


Figure 37(III) : Couplage du thiosalicylate de méthyle

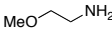

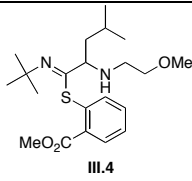
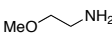

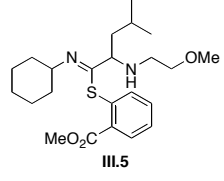
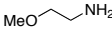
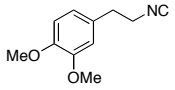
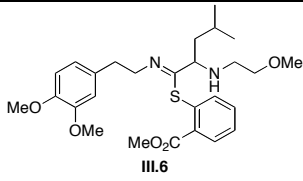
Entrée	R ₁ NH ₂	R ₂ NC	Produit	Rdt
1			 III.4	84%
2			 III.5	65%
3			 III.6	45%

Figure 38(III) : Couplage du thiosalicylate de méthyle

Le réarrangement de Smiles n'a donc pas lieu quand on utilise le thiosalicylate de méthyle, un produit de couplage étant pourtant obtenu avec de bons rendements, c'est le premier exemple de ce cas de figure.

Dans le mécanisme proposé pour les phénols, nous avons postulé que ce réarrangement permettait le déplacement des étapes précédentes supposées équilibrées, l'amide obtenu étant plus stable que l'imidate intermédiaire.

Cependant ici, la différence de stabilité entre le thioimide et le thioamide est beaucoup moins importante. Le thiolate est un meilleur nucléophile que le phénolate et garantit probablement le succès du couplage sans le réarrangement de Smiles.

En outre, la présence du substituant ester en ortho de la fonction thiol peut permettre d'envisager la formation d'une liaison hydrogène dans le thioimide et accroître la stabilité de ce composé. Il serait alors suffisamment stabilisé pour déplacer les équilibres et assurer l'efficacité du couplage sans réarrangement ultérieur.

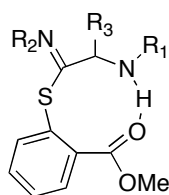


Figure 39(III) : Stabilisation du thioimide par une liaison hydrogène

Le produit a été placé dans des conditions susceptibles de provoquer le réarrangement de Smiles. Il a été chauffé à 120°C dans le dichloroéthane ce qui a entraîné l'apparition de résidus aromatiques. Placé dans un mélange eau/éthanol (1/1) au reflux, il n'a pas subi de transformation.

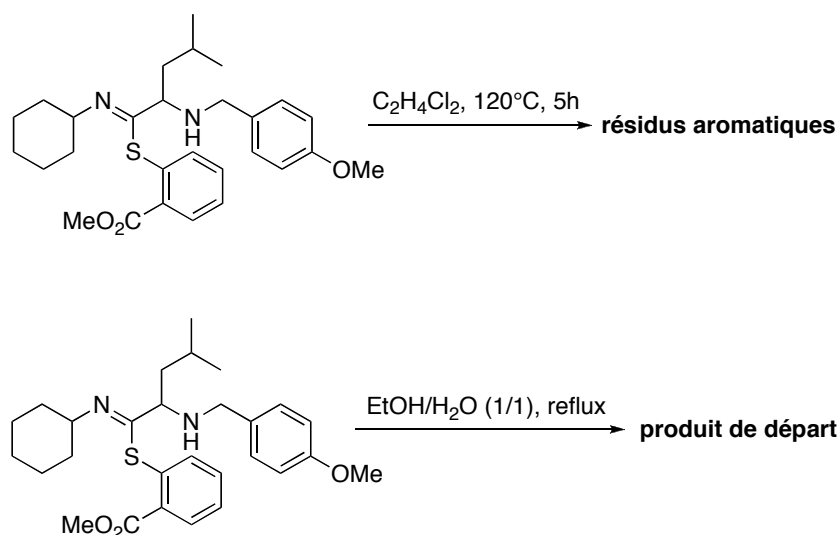


Figure 40(III) : Tentatives pour forcer le réarrangement de Smiles

Pour avoir des informations complémentaires sur ces composés, des essais d'hydrolyse ont été réalisés en présence d'acétate de mercure dans un mélange eau/éthanol ou avec de l'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane, sans résultat. Une saponification réalisée en présence de LiOH dans le DMF à 80°C n'a pas eu plus de conséquence.

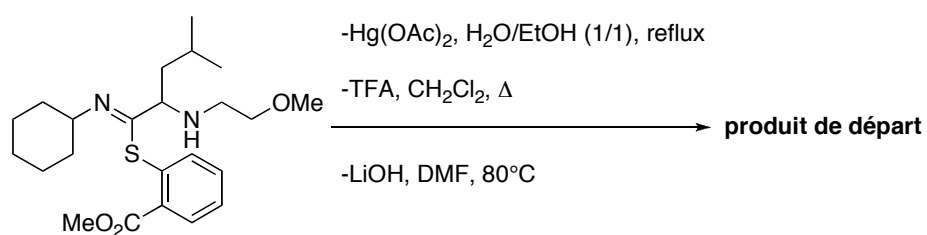


Figure 41(III) : Essais d'hydrolyse et de saponification

L'alkylation par le 1-(bromométhyl)-4-*tert*-butylbenzène dans l'éthanolate de sodium n'a pas été possible.

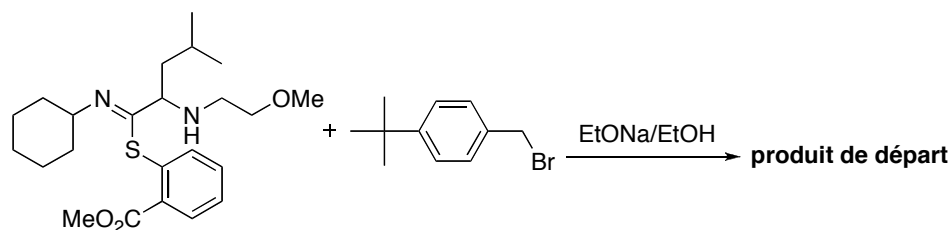


Figure 42(III) : Tentative d'alkylation

Nous avons donc mis au point un couplage entre un isonitrile, un composé carbonylé, une amine et le thiosalicylate de méthyle sans réarrangement de Smiles final, l'étape d'addition du thiolate aboutissant probablement à un composé suffisamment stable.

Les premiers couplages Ugi-Smiles de benzénethiols ont été réalisés, aboutissant en une étape à des thioamides fonctionnalisés. Si les rendements sont relativement faibles, les résultats sont encourageants pour étendre le couplage à de nouveaux composés. De nouveaux types de structure seront testés par la suite.

CHAPITRE IV : THIOLS HÉTÉROCYCLIQUES
DANS LE COUPLAGE UGI-SMILES

Ce travail a donné lieu à deux publications :

L. El Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, J. Oble, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4019.

L. El Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, J. Oble, *Synlett*, **2007**, 3, 465.

Après les résultats mitigés obtenus avec les benzénethiols, nous avons souhaité tester la réaction sur de nouveaux composés. Les thiols hétérocycliques (mercaptopyridine, pyrimidine...) paraissent être de bons réactifs pour la réaction Ugi-Smiles puisque leur réarrangement de Smiles a été décrit. Leur couplage permettrait la synthèse efficace de thioamides substitués par des hétérocycles.

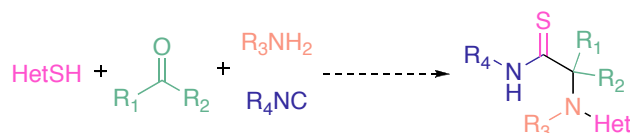


Figure 1(IV) : Couplage Ugi-Smiles potentiel de thiols hétérocycliques

IV1. Réarrangement de Smiles des hétérocycles

De manière générale, les cycles à 6 chaînons portant un atome d'azote comme les pyridines sont pauvres en électrons. En effet, la densité électronique du système π est déplacée vers l'atome d'azote plus électronégatif, augmentant ainsi le caractère électrophile des atomes de carbones. Lorsque le nombre d'atomes d'azote augmente dans les pyrimidines, le système devient encore plus réactif vis-à-vis des nucléophiles. Ainsi ces cycles sont suffisamment activés pour subir un réarrangement de Smiles.

1- Réarrangement de Smiles

Les dérivés d'hydroxypyridines sont capables de subir le réarrangement. Guillaumet¹⁷² a décrit la préparation de produits tricycliques avec de bons rendements : l'addition d'une hydroxypyridine à un époxyde aboutit à la formation d'un composé qui subit un réarrangement de Smiles puis une cyclisation.

¹⁷² M. Soukri, S. Lazar, M.D. Pujol, M. Akssira, J.M. Leger, C. Jarry, G. Guillaumet, *Tetrahedron* **2003**, 59, 3665.

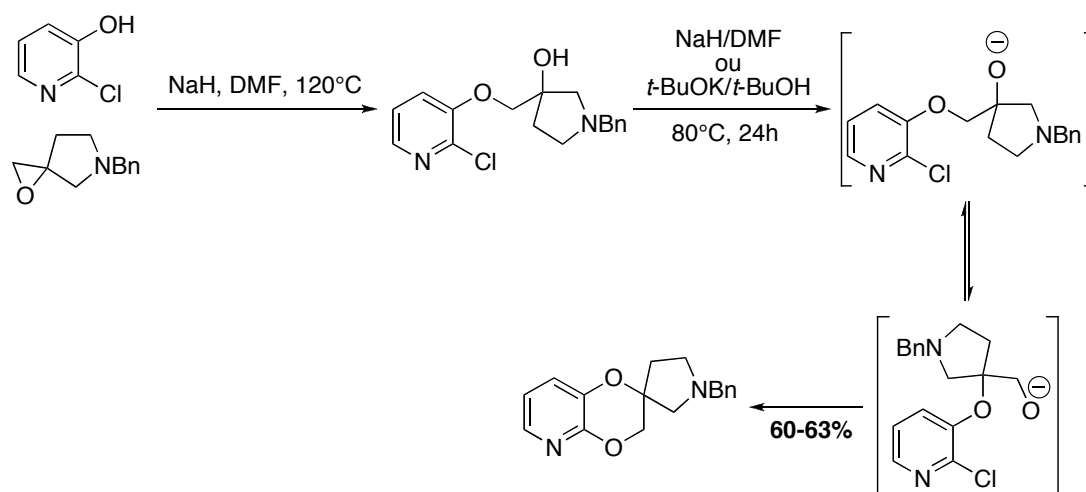


Figure 2(IV) : Réarrangement de Smiles d'un dérivé pyridine

C'est la cyclisation finale qui déplace l'équilibre du réarrangement de Smiles. Cette réaction est donc en concurrence avec la cyclisation sans réarrangement préalable, le résultat dépendant de la base et du système de solvants choisis.

Le réarrangement de Smiles a généralement lieu en milieu basique, mais pour les pyridines, il peut aussi être catalysé par des acides. Une comparaison a été effectuée par Rodig, Collier et Schlatzer dans le cas d'aminothiopyrimidines¹⁷³, montrant que le rendement est amélioré lors de la catalyse acide (95% contre 48%) dans le cas des composés issus de mercaptopyridine.

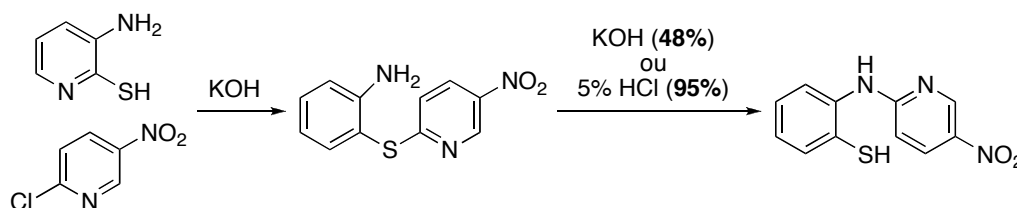


Figure 3(IV) : Réarrangement de Smiles en milieux acide et basique

Des systèmes de type pyrimidine peuvent être engagés dans la réaction de la même manière. Guo et Lu ont mis au point le réarrangement de 2-pyrimidinyloxy-N-arylbenzylamines dans un mélange acide acétique/acétone à température ambiante¹⁷⁴.

¹⁷³ O.R. Rodig, R.E. Collier, R.K. Schlatzer, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2652.

¹⁷⁴ H.Y. Wang, Y.X. Liao, Y.L. Guo, Q.H. Tang, L. Lu, *Synlett* **2005**, *8*, 1239.

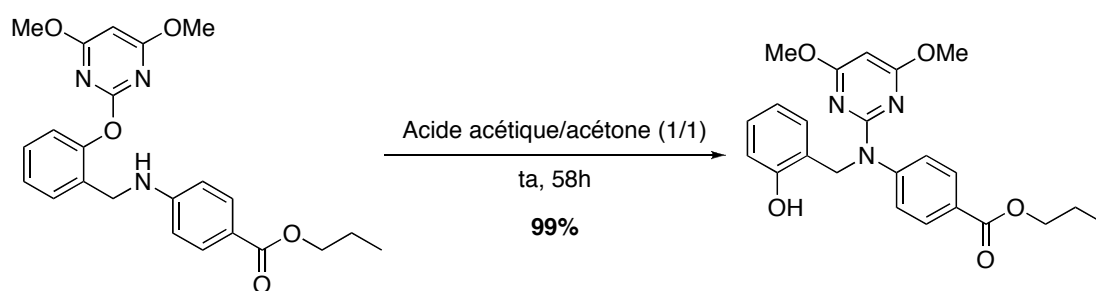


Figure 4(IV) : Réarrangement de Smiles de système pyrimidine

Selon le mécanisme proposé, la protonation active l'hétérocycle. Comme en milieu basique, l'intermédiaire de la réaction est un dérivé spiro.

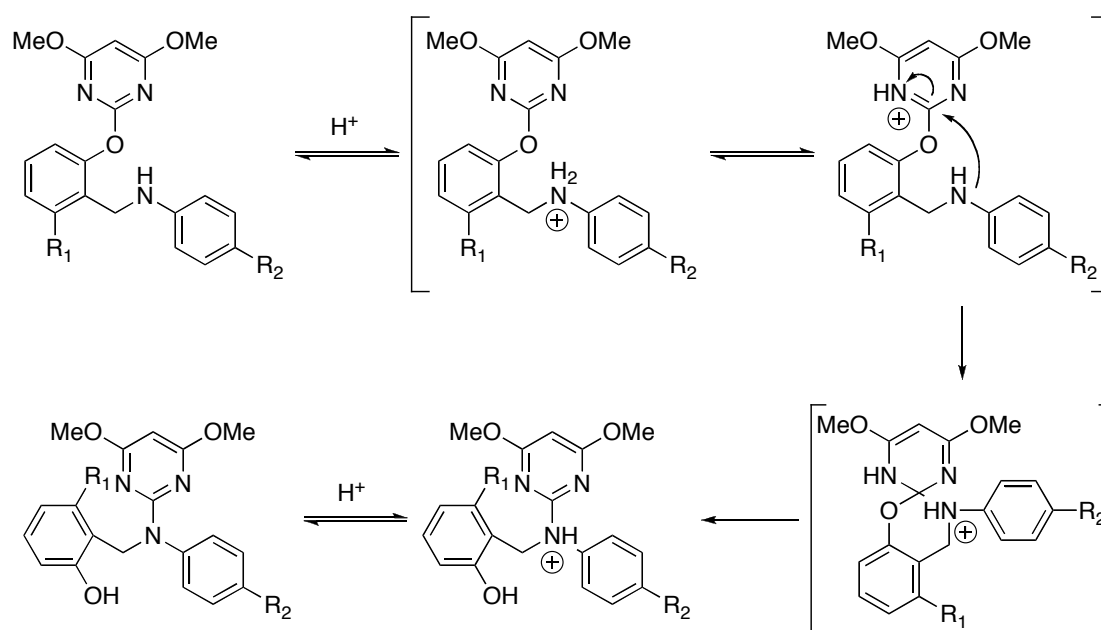


Figure 5(IV) : Mécanisme du réarrangement en milieu acide

Des dérivés de type uracyle peuvent également subir le réarrangement¹⁷⁵. Ainsi l'addition de 5-bromo-6-chlorouracyle à des 2-aminobenzénethiols dans le chloroforme ou l'éthanol en présence d'un équivalent de triéthylamine aboutit à la formation de 6-(2-aminophénylthio)-5-bromouracyle. Chauffés dans l'éthanol ou le DMF, les sulfures se réarrangent en dihydro-5-thiaisoalloxazines.

¹⁷⁵ Y. Maki, T. Hiramitsu, M. Suzuki, *Tetrahedron* **1980**, 36, 2097. Y. Maki, M. Sako, M. Tanabe, M. Suzuki, *Synthesis* **1981**, 39, 462.

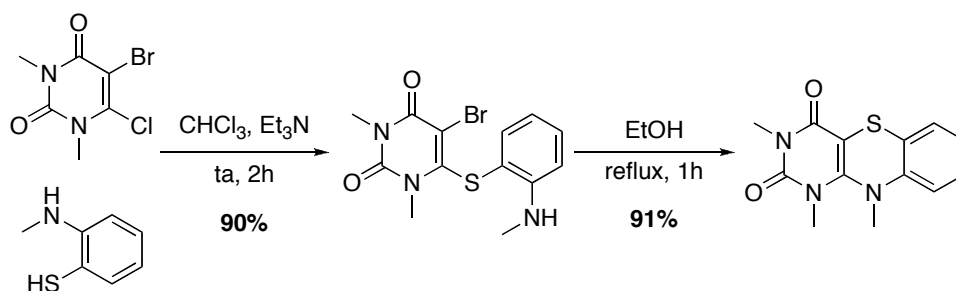


Figure 6(IV) : Réarrangement d'un dérivé uracyle

D'autre part, des cycles de type azole peuvent subir un réarrangement similaire. Julia a mis au point une synthèse d'oléfines impliquant une 2-benzothiazolyl sulfone et des composés carbonylés. Cette préparation fait intervenir le réarrangement de Smiles de dérivés de benzothiazoles¹⁷⁶.

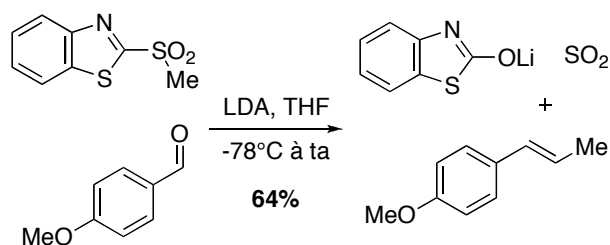


Figure 7(IV) : Réaction impliquant un réarrangement de Smiles de dérivé de benzothiazole

L'addition du carbonyle sur un dérivé lithié de la sulfone aboutit à un intermédiaire spiro. Après réouverture de ce dernier, l'acide sulfonique formé se fragmente spontanément en une oléfine et une 2-(3H)-benzothiazolone.

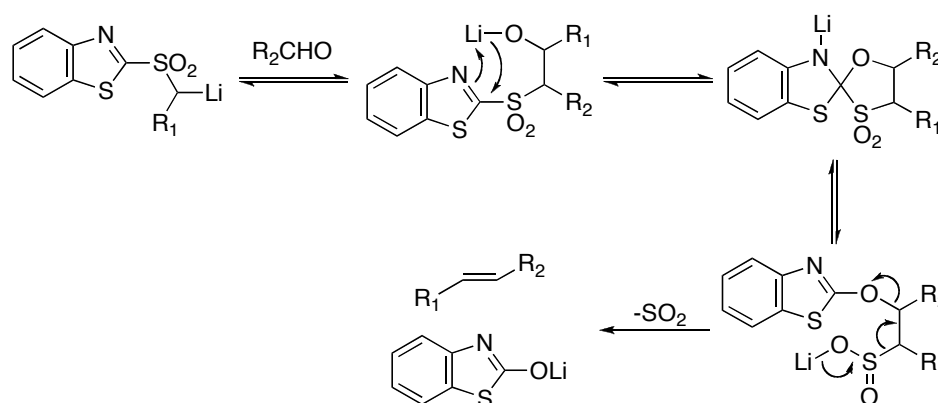


Figure 8(IV) : Mécanisme du réarrangement de Smiles de dérivés de benzothiazoles

¹⁷⁶ J.B. Baudin, G. Hareau, S.A. Julia, O. Ruel, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1175.

Kocienski, en utilisant des 1-phényl-1*H*-tétrazol-5-yl sulfones¹⁷⁷ et des 1-*tert*-butyl-1*H*-tétrazol-5-yl sulfones¹⁷⁸, obtient de meilleurs résultats car les sulfones ont moins tendance à former des produits d'homocouplage. Le réarrangement de Smiles de tétrazoles a été décrit pour la première fois en 1976 par Atland¹⁷⁹.

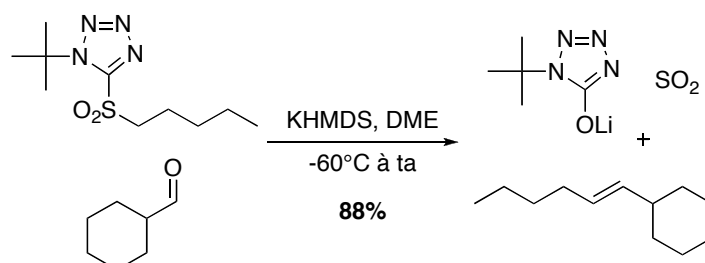


Figure 9(IV) : Réaction impliquant un réarrangement de Smiles de dérivés de tétrazoles

Ces résultats sont prometteurs pour la faisabilité du couplage Ugi-Smiles impliquant des hétérocycles, le réarrangement ayant été décrit pour des composés très divers.

2- Couplage Ugi-Smiles des phénols hétérocycliques

De nombreux composés ont été testés avec des résultats variables dans le cadre du couplage Ugi-Smiles de phénols hétérocycliques. Nous allons exposer ici rapidement les possibilités et les limites de ce couplage¹⁸⁰.

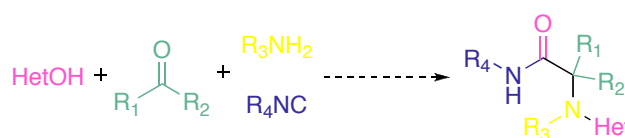


Figure 10(IV) : Couplage Ugi-Smiles de phénols hétérocycliques

Si l'hydroxypyridine n'a pas subi de réaction, de bons résultats ont été obtenus pour les hydroxynitropyridines dans le méthanol à 60°C.

¹⁷⁷ P.R. Blakemore, W.J. Cole, P.J. Kocienski, A. Morley, *Synlett* **1998**, 26.

¹⁷⁸ P.R. Blakemore, W.J. Cole, P.J. Kocienski, A. Morley, *Synlett* **2000**, 365.

¹⁷⁹ H.W. Atland, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3395.

¹⁸⁰ L. El Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, J. Oble, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4019. L. El Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, J. Oble, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4169.

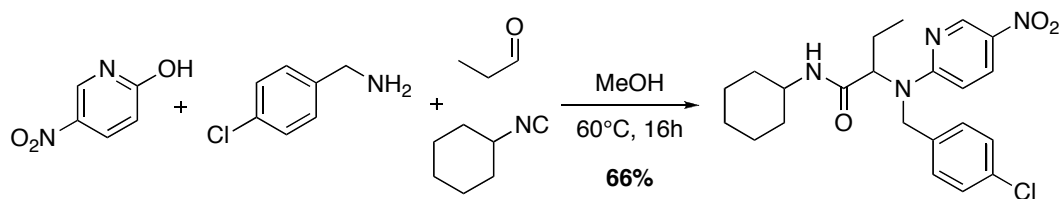


Figure 11(IV) : Couplage Ugi-Smiles de la 2-hydroxy-4-nitropyridine

Le couplage d'hydroxypyridines portant des groupes moins électroattracteurs (Cl, CF₃) a nécessité l'utilisation du toluène comme solvant et une élévation de la température à 90°C pour des rendements modérés.

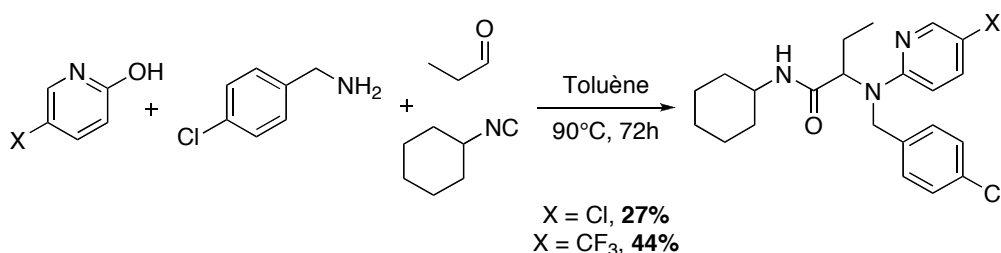


Figure 12(IV) : Couplage d'hydroxypyridines moins activées

Les 2-hydroxypyrimidines et 4-hydroxypyrimidines, au noyau aromatique plus activé, ont été couplées avec de bons rendements dans le méthanol à 60°C, sans requérir l'insertion d'un groupe électroattracteur.

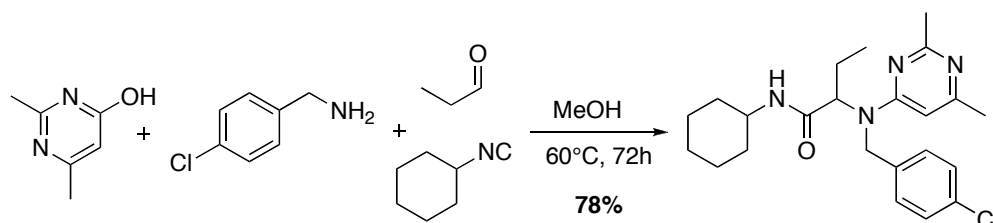


Figure 13(IV) : Couplage d'une 4-hydroxypyrimidine

En revanche, aucun hétérocycle à cinq chaînons n'a pu être impliqué avec succès. Des essais ont été menés avec l'hydroxytétrazole, l'hydroxyisoxazole, et les hydroxybenzothiazoles et oxazoles sans qu'une réaction ait lieu.

Ces résultats nous ont encouragé à tester le couplage Ugi-Smiles de thiols hétérocycliques qui aboutirait à la synthèse directe et efficace de thioamides substitués. Surtout ce couplage permettrait d'introduire de la diversité à la fois sur l'azote et sur le carbone des thioamides.

IV2. Couplage Ugi-Smiles de mercaptoprimidines et -pyridines

1- Préparation de thiols hétérocycliques

Les composés utilisés dans le couplage sont pour la plupart commerciaux. Si cela est nécessaire, leur préparation peut être effectuée de différentes manières. La plus courante est le traitement du composé hydroxy par le pentasulfure de phosphore¹⁸¹.

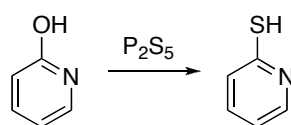
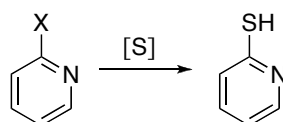


Figure 14(IV) : Conversion d'hydroxypyridine

Des pyridines ou pyrimidines halogénées peuvent aussi être utilisées en présence d'un agent permettant l'introduction du groupe SH, comme le sulfure de potassium ou de sodium, le thiosulfate de sodium, le sulfure d'hydrogène¹⁸² ou des thiourées¹⁸³.



X=Cl ou Br

Figure 15(IV) : Conversion de pyridines halogénées

2- Couplage Ugi-Smiles de mercaptopyridines

Le premier essai a porté sur la 2-mercaptopyridine. Testée dans les différentes conditions qui entraînent généralement de bons rendements, elle n'a pas donné de rendement correct, comme c'est le cas pour les phénols hétérocycliques. Des essais ont été réalisés dans le méthanol sans succès. L'utilisation du toluène n'a pas amélioré ces résultats. Sans solvant, aucun nouveau produit n'a été formé.

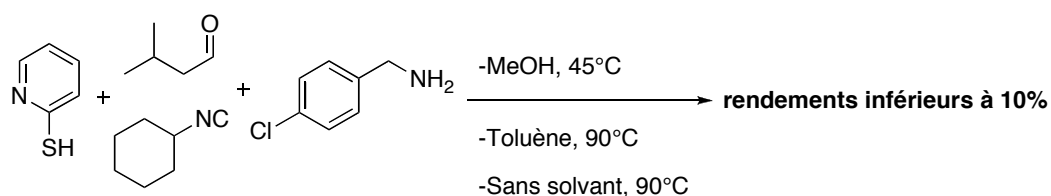


Figure 16(IV) : Tentatives de couplage de la 2-mercaptopyridine

¹⁸¹ H.C. Koppel, R.H. Springer, R.K. Robins, C.C. Cheng, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 792 et références citées.

¹⁸² J.R. Thirtle, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 342 et références citées.

¹⁸³ C. Combellas, S. Dellerue, G. Mathey, A. Thiébault, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 539.

Nous avons également testé la 1-hydroxy-2-mercaptopyridine sans résultat.

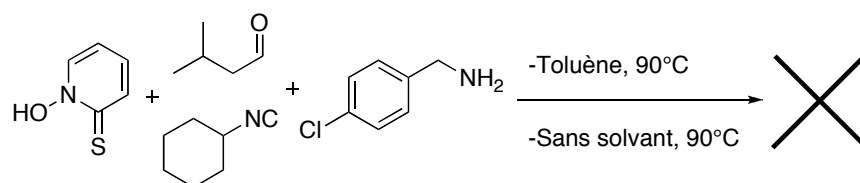


Figure 17(IV) : Tentatives de couplage de la 1-hydroxypyridine-2-thione

Comme cela a été observé pour les hydroxypyridines, un groupe trifluorométhyl semble suffisamment électroattracteur pour augmenter l'activation de la mercaptopyridine et forcer le couplage. En effet, l'isovaléraldéhyde, la *p*-chlorobenzylamine, le cyclohexylisocyanure et la 2-mercapto-4-trifluorométhylpyridine ont permis d'obtenir le produit attendu avec un rendement de 60%.

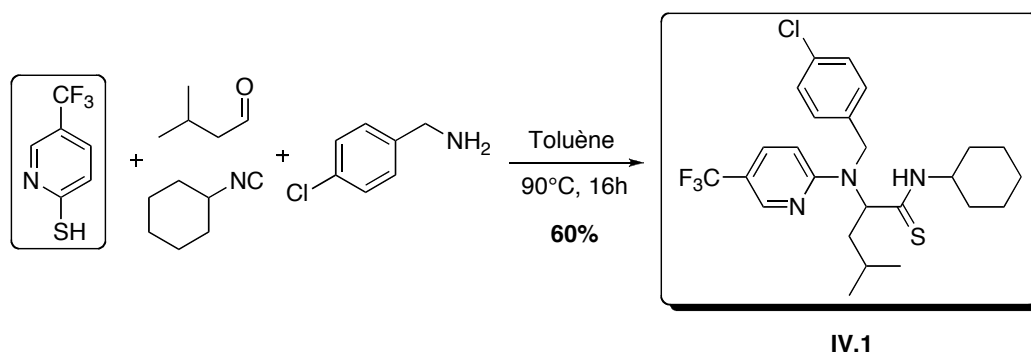


Figure 18(IV) : Couplage Ugi-Smiles d'une 2-mercapto-4-trifluorométhylpyridine

Le couplage a ensuite été étendu à différents composés.

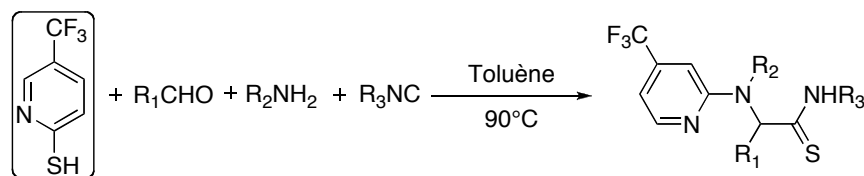


Figure 19(IV) : Couplage Ugi-Smiles de la 2-mercapto-4-trifluorométhylpyridine


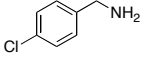

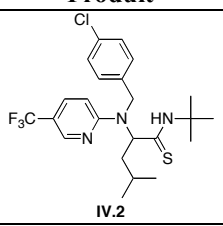
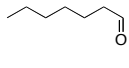
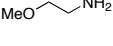
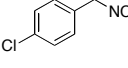
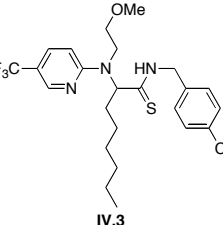


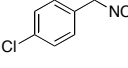
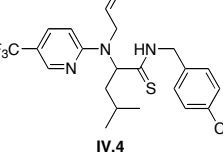

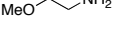

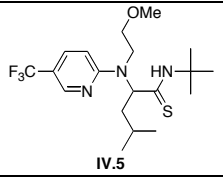

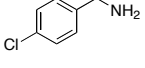

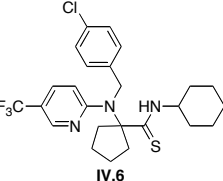
Entrée	R ₁ CHO	R ₂ NH ₂	R ₃ NC	Produit	Rdt
1				 IV.2	52%
2				 IV.3	26%
3				 IV.4	46%
4				 IV.5	66%
5				 IV.6	42%

Figure 20(IV) : Résultats obtenus lors du couplage de la 2-mercapto-4-trifluorométhylpyridine

Si les aldéhydes aliphatiques donnent de bons résultats, aucun aldéhyde aromatique ou α,β -insaturé n'a pu être couplé. La cyclopentanone a nécessité une durée de réaction plus longue, comme c'est le cas dans la réaction de Ugi : pour obtenir le produit attendu avec un rendement correct, cinq jours ont été nécessaires contre seize heures pour les aldéhydes.

Ainsi, divers thioamides portant un groupe trifluorométhylpyridine ont été synthétisés de manière rapide et efficace.

Les aminotrifluorométhylpyridines constituent une classe très importante d'hétérocycles qui ont attiré l'attention ces dernières années en recherche appliquée, surtout dans le domaine médical.

Elles ont, par exemple, des affinités pour plusieurs récepteurs liés à la perception de la douleur, donnant accès à de bons analgésiques. Les deux familles de composés décrites ci-dessous ont une activité reconnue *in vitro* et *in vivo* et amoindrissent les effets secondaires par rapport aux molécules existantes¹⁸⁴.

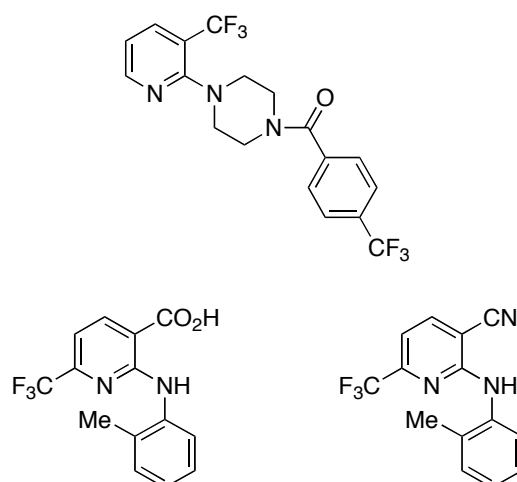


Figure 21(IV) : Familles de molécules ayant des propriétés analgésiques

3- Couplage Ugi-Smiles des mercaptoprimidines¹⁸⁵

Les premiers essais avec la 2-mercaptoprimidine ont eu lieu dans le méthanol puisqu'il donne de bons résultats dans le cas des hydroxypyrimidines. Cependant des rendements faibles ont été obtenus.

L'introduction d'un acide de Lewis dans le milieu afin d'activer le couplage n'a pas eu de conséquence. L'utilisation d'une imine préformée pour éviter des réactions secondaires n'a pas amélioré significativement les résultats. Le passage de la concentration de 1M à 3M a permis une légère augmentation du rendement.

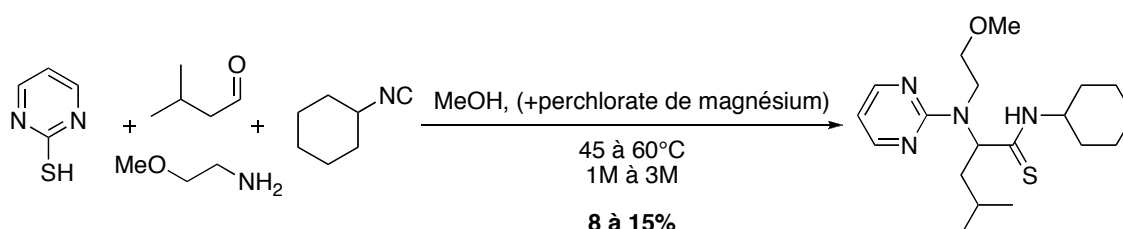


Figure 22(IV) : Tentative de couplage dans le méthanol

¹⁸⁴ a) D.M. Swanson, A.E. Dubin, C. Shah, N. Nasser, L. Chang, S.L. Dax, M. Jetter, J.G. Breitenbucher, C. Liu, C. Mazur, B. Lord, L. Gonzales, K. Hoey, M. Rizzolio, M. Bogenstaetter, E.E. Cod, D.H. Lee, S.P. Zhang, S.R. Chaplan, N.L. Carruthers, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1857. b) M.T. Cocco, C. Congiu, V. Onnis, M. Morelli, V. Felipo, O. Cauli, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4169.

¹⁸⁵ L. El Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, J. Oble, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4019.

Le couplage Ugi-Smiles des hydroxypyrimidines réalisé dans le toluène permet d'améliorer les rendements, mais ils restent cependant modérés.

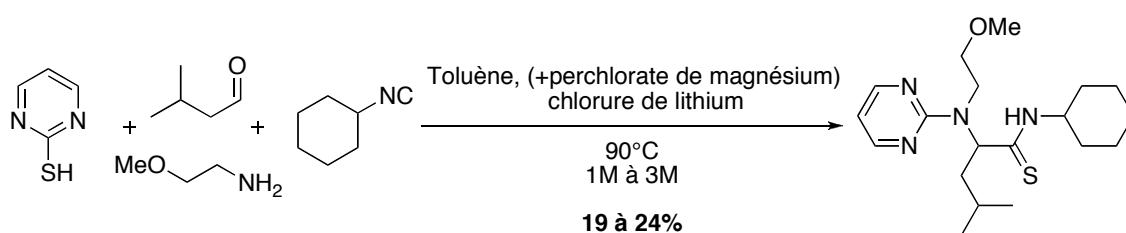


Figure 23(IV) : Essais de couplage dans le toluène

Les solvants polaires favorisant la réaction de Ugi classique, des essais ont été effectués dans le DMF et le trifluoroéthanol, pour aboutir à des rendements plus faibles que dans le toluène.

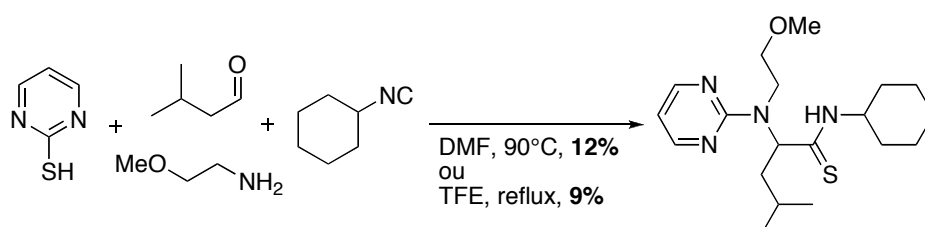


Figure 24(IV) : Tentatives de couplage dans des solvants polaires

L'augmentation de la concentration et l'élévation de la température ayant des conséquences positives sur le rendement que ce soit dans le toluène ou dans le méthanol, un essai a été réalisé sans solvant à 90°C. Ainsi le couplage de la 2-mercaptopyrimidine, de l'isovaléraldéhyde, de la 2-méthoxyéthylamine et du cyclohexylisocyanide a permis d'obtenir le produit attendu avec un rendement de 77%.

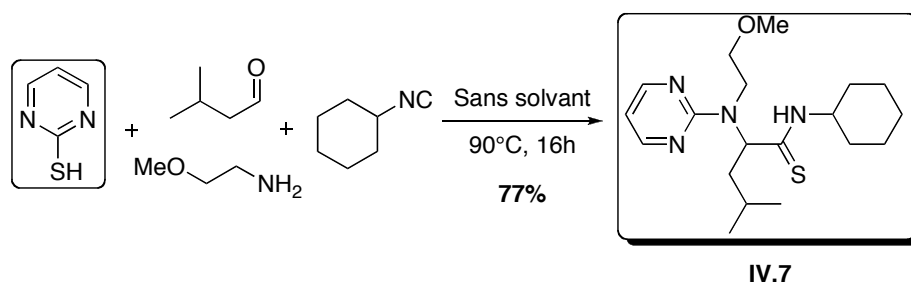


Figure 25(IV) : Premier couplage Ugi-Smiles de la 2-mercaptopyrimidine

Des essais ont par la suite été menés en faisant varier les différents composés, sans solvant à 90°C.

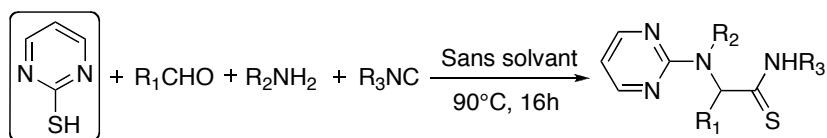


Figure 26(IV) : Couplage Ugi-Smiles de la 2-mercaptopyrimidine

Entrée	R ₁ CHO	R ₂ NH ₂	R ₃ NC	Produit	Rdt
1					75%
2					42%
3					71%
4					33%
5					52%

Figure 27(IV) : Résultats obtenus lors du couplage de la 2-mercaptopyrimidine

Différentes amines aliphatiques ont donc pu être utilisées avec succès. De même, les isonitriles ont été variés sans problème : un isonitrile benzylique a pu être introduit (entrées 4 et 5), ainsi que le *tert*-butylisonitrile plus encombré (entrée 2). Comme lors du couplage Ugi-Smiles des phénols, le TosMIC, qui donne pourtant de bons résultats dans la réaction de Ugi, n'a pas pu être couplé.

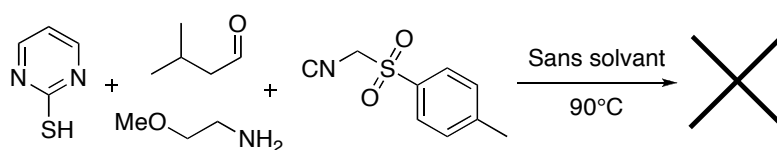


Figure 28(IV) : Tentative de couplage du TosMIC

Plusieurs aldéhydes aliphatiques ont été engagés avec succès. Mais, en dehors de ces composés, peu de variations sont possibles. En effet, les aldéhydes aromatiques, α,β -insaturés ou trop encombrés ne participent pas à la réaction.

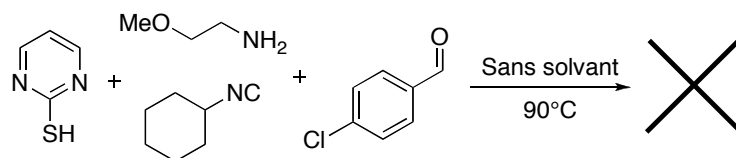


Figure 29(IV) : Tentative de couplage d'un aldéhyde aromatique

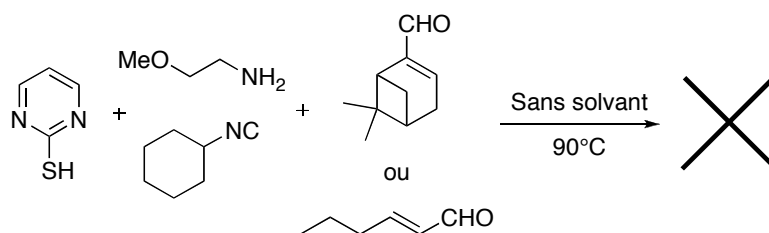


Figure 30(IV) : Tentatives de couplage d'un aldéhyde α,β -insaturé

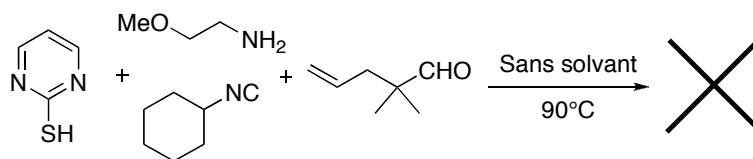


Figure 31(IV) : Tentatives de couplage d'un aldéhyde encombré

La synthèse de thiazoles décrite par Dömling¹⁸⁶, présentée au premier chapitre, a été appliquée avec succès au couplage Ugi-Smiles. L'utilisation du β -(N,N-diméthylamino)- α -isocyanoacrylate d'éthyle permet d'obtenir en une étape une molécule substituée par deux hétérocycles : un thiazole et une pyrimidine.

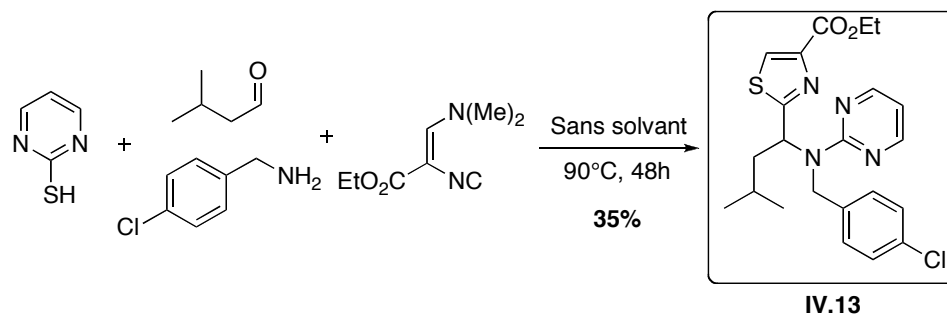


Figure 32(IV) : Préparation de molécules portant deux hétérocycles

¹⁸⁶ S. Heck, A. Dömling, *Synlett* **2000**, 3, 426.

Le couplage a été étendu à des 4-mercaptopyrimidines substituées. Ces dernières ne sont pas disponibles dans le commerce et ont dû être préparées à partir des 4-hydroxypyrimidines, en présence de P_2S_5 et de pyridine dans le toluène au reflux, avec des rendements faibles malheureusement.

La 2-isopropyl-4-hydroxy-6-méthylpyrimidine, commerciale, a été transformée en dérivé mercapto directement. Les autres dérivés de type 4-hydroxypyrimidine peuvent être synthétisés facilement. En effet, une réaction de condensation d'un β -cétoester avec un chlorhydrate d'amidine dans l'éthanol en présence d'un équivalent d'éthanolate de sodium permet l'accès direct à ces composés. Ainsi la 2-phényl-4-mercapto-6-méthylpyrimidine et la 2-isopropyl-4-mercapto-6-méthylpyrimidine ont été préparées.

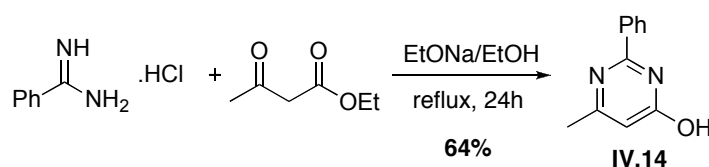


Figure 33(IV) : Préparation de la 2-phényl-4-hydroxy-6-méthylpyrimidine

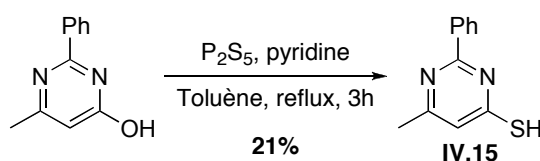


Figure 34(IV) : Préparation de la 2-phényl-4-mercapto-6-méthylpyrimidine

Les 4-mercaptopyrimidines participent au couplage dans les conditions décrites ci-dessus avec de bons rendements.

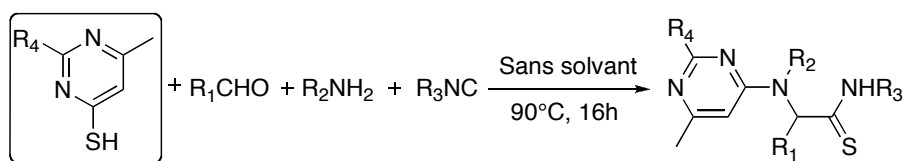


Figure 35(IV) : Couplage de 4-mercaptopyrimidines


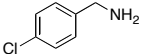


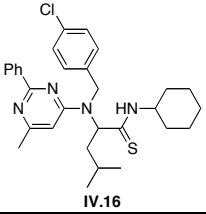


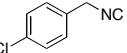

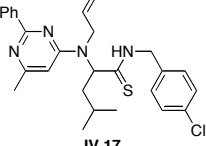

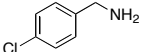


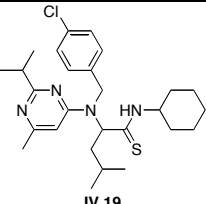
Entrée	R ₁ CHO	R ₂ NH ₂	R ₃ NC	Mercapto-pyrimidine	Produit	Rdt
1						33%
2						57%
3						69%

Figure 36(IV) : Résultats obtenus avec les 4-mercaptopyrimidines

Le couplage des 2-mercaptopyrimidines et 4-mercaptopyrimidines a donc pu être généralisé à différents aldéhydes, isonitriles et amines, donnant accès en une étape à des thioamides très divers. En outre, ces thioamides ont un bon potentiel pharmaceutique.

En effet, les aminopyrimidines sont des groupes récurrents dans les composés possédant une activité biologique¹⁸⁷. Ainsi, Aquino et *al.* ont mis au point une famille de guanidines capable de réguler la consommation de nourriture¹⁸⁸. Leur étude a consisté à trouver une molécule métaboliquement stable. Le meilleur résultat a été obtenu avec ce produit :

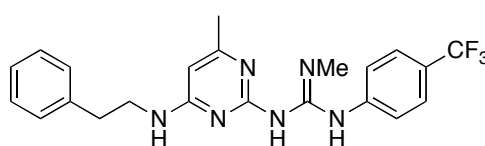


Figure 37(IV) : Composé ayant une activité dans la régulation de la consommation de nourriture

Une gamme de composés portant une fonction pyrimidine se lie à un récepteur qui prend part au contrôle de la durée de la grossesse¹⁸⁹.

¹⁸⁷ a) C. Chen, R. Dagnino, E.B. De Souza, D.E. Grigoriadis, C.Q. Huang, K.I. Kim, Z.Liu, T.Moran, T.R. Webb, J.P. Whitten, Y.F. Xie, J.R. McCarthy, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4358. b) E.D. Edstrom, Y. Wei, M. Gordon, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2473.

¹⁸⁸ C.J. Aquino, J.M. Ramanjulu, D. Heyer, A.J. Daniels, F. Palazzo, M. Dezube, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2691.

¹⁸⁹ A. McCluskey, P.A. Keller, J. Morgan, J. Garner, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3353.

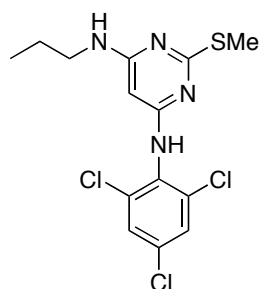


Figure 38(IV) : Pyrimidine ayant une activité liée à la grossesse

4- Couplage Ugi-Smiles du thiouracyle

Le thiouracyle a d'abord été engagé dans le couplage sans protection pour tester la différence de réactivité entre les fonctions OH et SH. Un essai a été réalisé dans le toluène et un autre dans le méthanol, mais aucun produit intéressant n'a pu être isolé.

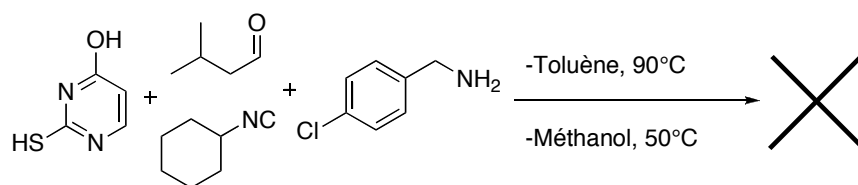


Figure 39(IV) : Tentative de couplage du thiouracyle

Le thiouracyle est un réactif susceptible de réagir dans deux couplages Ugi-Smiles successifs. On aboutirait ainsi à une molécule doublement fonctionnalisée. Cette synthèse aurait d'autant plus d'intérêt que le motif thiouracyle est fréquemment présent dans des molécules possédant une activité biologique.

La méthode consisterait donc à protéger sélectivement une des deux fonctions, à engager le produit dans un couplage Ugi-Smiles puis, après déprotection, à placer le composé ainsi obtenu dans les conditions réactionnelles en vue d'un deuxième couplage.

Les tentatives de protection du groupe OH par des groupes silylés, dont la déprotection est bien décrite, ont échoué.

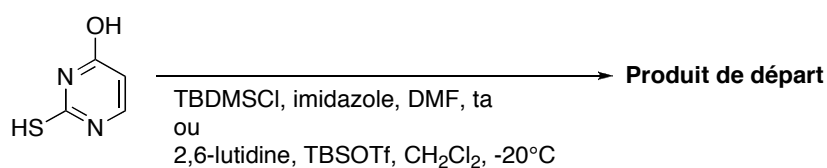


Figure 40(IV) : Essai de protection du groupe OH

Le groupe SH, plus nucléophile, étant plus facilement alkylé, nous nous sommes ensuite focalisés sur la protection de ce groupement. La faisabilité de cette réaction a été testée avec le bromure d'allyle. Le produit recherché a été obtenu quantitativement.

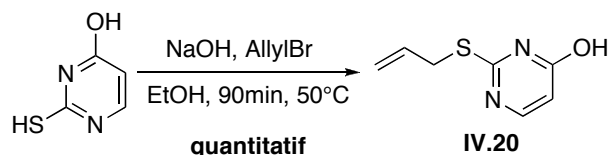


Figure 41(IV) : Protection de la fonction SH par un allyle

Nous avons ensuite tenté de reproduire cette réaction avec un groupe trityle dont la déprotection est décrite. Cependant, dans les mêmes conditions, l'addition du composé chloré n'a pas eu lieu.

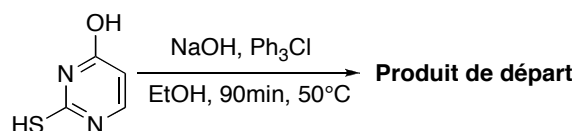


Figure 42(IV) : Essai de protection de la fonction OH par un groupe trityl

La tentative d'introduction d'un groupe sulfonyle, en présence de pyridine, n'a pas eu plus de succès.

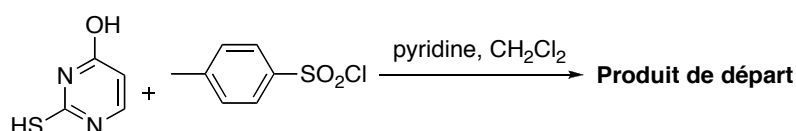


Figure 43(IV) : Essai de protection par un chlorure de sulfonyle

Enfin le thiouracyle a pu être protégé en présence bromure de *p*-méthoxybenzyle avec un rendement excellent.

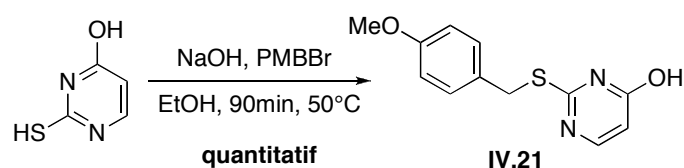


Figure 44(IV) : Protection de la fonction SH par un groupe PMB

Par la suite, le couplage Ugi-Smiles impliquant la fonction hydroxy a eu lieu, avec un rendement modéré cependant.

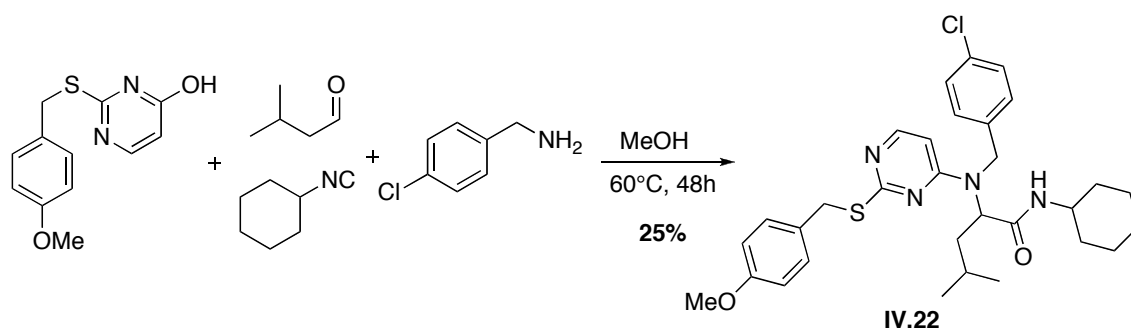


Figure 45(IV) : Couplage Ugi-Smiles du thiouracyle protégé

La méthode classique de déprotection du thioéther (TFA, anisole) n'a pas donné de résultat dans ce cas. Au vu du faible rendement du couplage, nous n'avons pas poussé plus loin nos investigations dans ce sens.

Les résultats obtenus pour le couplage des mercaptopyridines et pyrimidines sont donc assez satisfaisants. Une méthode donnant accès en une étape à divers thioamides portant en outre un substituant hétérocyclique a été mise au point. La fonction thioamide et l'hétérocycle portés par ces composés en font des substrats particulièrement intéressants en chimie médicinale.

Après avoir étudié les différentes familles hétérocycliques comportant six chaînons, il nous est apparu nécessaire de considérer le comportement des hétérocycles à cinq chaînons dans ce couplage. Nous nous sommes donc intéressés aux systèmes de type mercaptoazoles.

En effet, ces composés sont assez activés pour subir un réarrangement de Smiles. Cependant on peut s'interroger sur leur capacité à prendre part au couplage Ugi-Smiles, celui des hydroxyazoles ayant échoué.

Les composés soufrés étant plus acides que leurs homologues oxygénés et le contre-ion thiolate étant un meilleur nucléophile que le phénolate, les mercaptoazoles nous semblaient de bons candidats potentiels pour ce couplage. Nous avons donc testé le couplage de nombreux systèmes de ce type.

IV3. Couplage Ugi-Smiles de mercaptoazoles

Après les résultats concluants obtenus avec la mercaptopurine, nous nous sommes d'abord intéressés aux cycles à cinq chaînons portant des azotes. Le **5-mercaptopyrazole** a été testé, dans le méthanol puis dans le toluène, mais sans résultat.

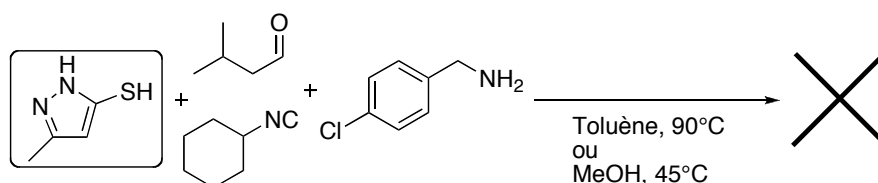


Figure 46(IV) : Tentative de couplage d'un 5-mercaptopyrazole

Il en a été de même pour un **2-mercaptoimidazole** engagé par la suite dans les mêmes conditions.

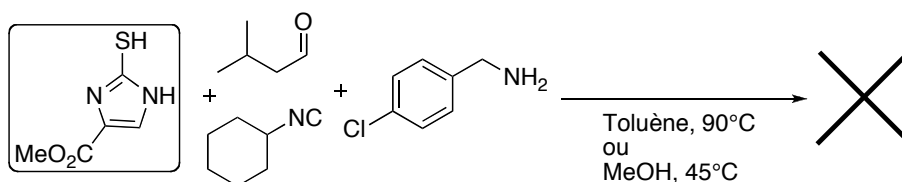


Figure 47(IV) : Tentatives de couplage d'un 2-mercaptoimidazole

Mais les deux molécules que nous venons de décrire portent un NH qui peut intervenir pendant le couplage et provoquer des réactions secondaires. Pour remédier à ce problème, nous avons ensuite testé un 2-mercaptoimidazole N-substitué. Cependant, que ce soit dans le méthanol ou le toluène, le couplage n'a pas eu lieu.

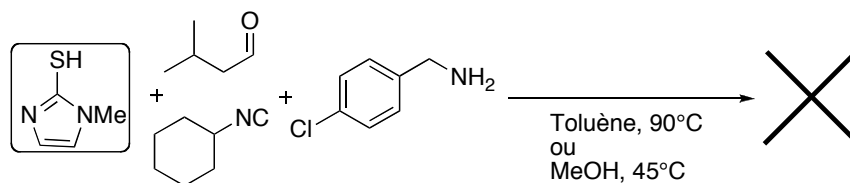


Figure 48(IV) : Essai de couplage d'un 2-mercaptoimidazole N-substitué

Une **2-mercaptapurine** a été impliquée dans le couplage avec succès. Le premier couplage Ugi-Smiles d'un système azole a eu lieu entre la 2-mercaptapurine, l'isovaléraldéhyde, la *p*-chlorobenzylamine et le cyclohexylisonitrile. C'est dans le méthanol que le meilleur rendement a été obtenu, celui-ci reste toutefois assez faible.

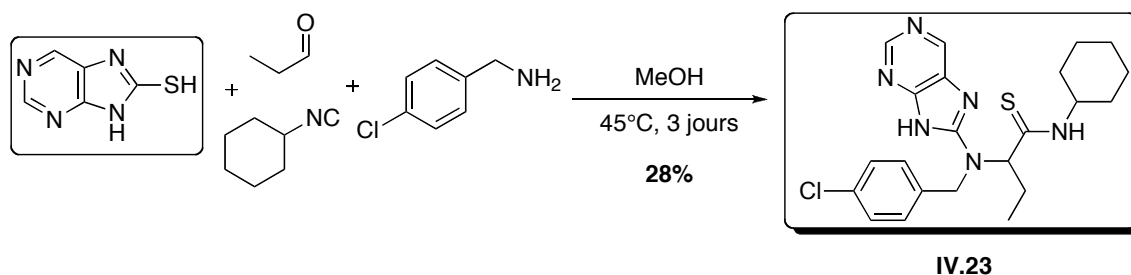


Figure 49(IV) : Couplage d'une 2-mercaptopyrimidine

Notons que dans ce cas, la présence du NH libre n'a pas empêché le couplage. Cependant le produit formé est très polaire et donc difficilement purifiable. Avec différents aldéhydes, amines et isonitriles, aucun autre produit n'a malheureusement pu être isolé. Mais ce premier résultat est encourageant.

Nous avons alors testé des mercaptoazoles portant un deuxième hétéroatome autre que l'azote. Des **5-mercaptoisoxazoles** ont été synthétisés dans cet objectif, selon le mode opératoire suivant : si nécessaire le β -cétoester est alkylé en présence d'éthanolate de sodium, la température et le temps de réaction sont importants pour éviter la formation d'un produit secondaire de N-alkylation. Le cétoester ainsi obtenu, traité par l'acétate de sodium, aboutit à un produit de cyclisation : le 5-hydroxyisoxazole. Celui-ci est ensuite converti en thiol par P_2S_5 .

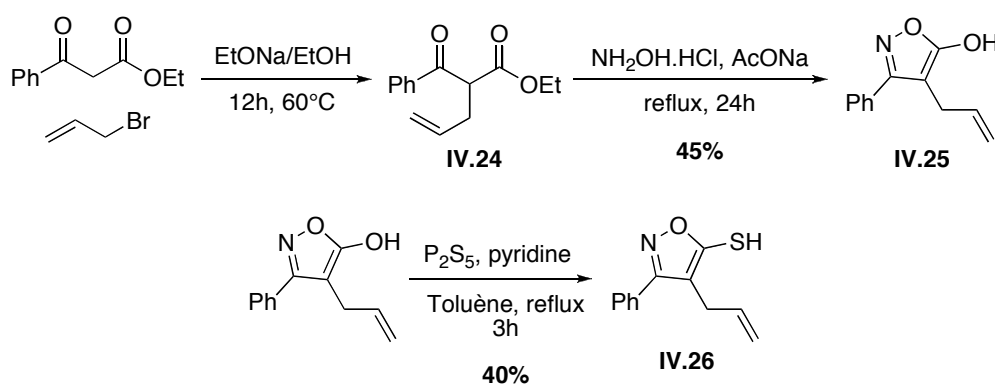


Figure 50(IV) : Préparation de 5-mercaptoisoxazoles

Ces isoxazoles, placés dans les conditions du couplage, n'ont pas subi de condensation. Le produit de départ a été récupéré conjointement avec le produit de Ugi classique. Dans ce cas, le thiol joue le rôle d'un acide protique.

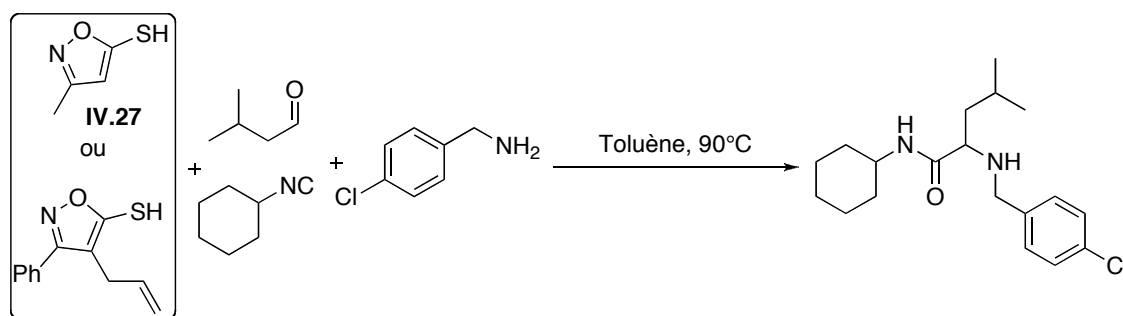


Figure 51(IV) : Tentative de couplage de 5-mercaptoisoxazoles

Le couplage d'un **2-mercaptobenzoxazole** a ensuite été tenté avec succès. Les résultats sont mitigés dans le toluène à 90°C puisqu'il s'est avéré qu'une température trop élevée entraîne la dégradation des produits. L'utilisation de méthanol provoquant une diminution des rendements, la réaction a été optimisée dans le toluène à 50°C. Deux jours de réaction sont nécessaires pour obtenir les produits de couplage avec de bons rendements. Les premiers thioamides portant un substituant oxazole ont donc été synthétisés¹⁹⁰.

La réaction du benzoxazole est favorisée par rapport à celle de l'isoxazole. En effet au cours du couplage, la charge négative formée sur l'azote va être délocalisée sur le noyau aromatique et l'intermédiaire sera donc stabilisé.

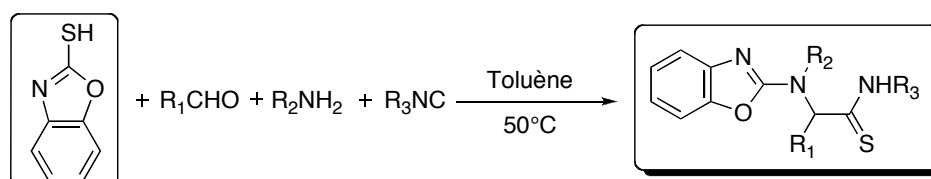


Figure 52(IV) : Couplage Ugi-Smiles des 2-mercaptobenzoxazoles

Entrée	R ₁ CHO	R ₂ NH ₂	R ₃ NC	Produit	Rdt
1					61%
2					59%

¹⁹⁰ L. El Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, J. Oble, *Synlett*, **2007**, 3, 465.


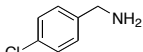

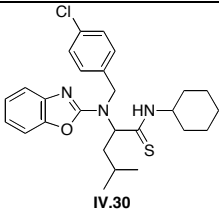

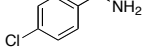

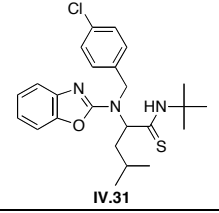

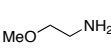

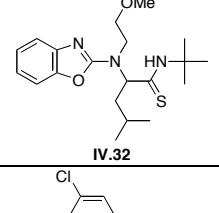
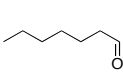
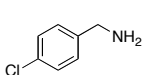

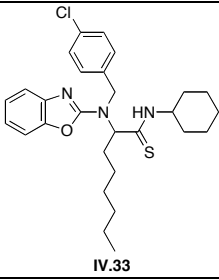
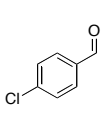
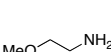

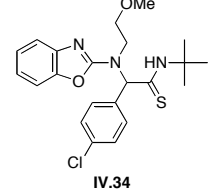

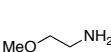

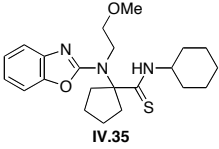
3					61%
4					61%
5					66%
6					44%
7					22%
8					45%

Figure 53(IV) : Résultats obtenus lors du couplage du mercaptobenzoxazole

De très bons résultats ont donc été obtenus dans le cas des aldéhydes aliphatiques, quels que soient l'amine aliphatique et l'isonitrile, plus ou moins encombré, associés.

Pour la première fois dans le cadre du couplage Ugi-Smiles des thiols, un aldéhyde aromatique a été impliqué avec succès (entrée 7). Ce couplage a toutefois nécessité une durée de réaction de cinq jours pour un rendement modéré, alors que deux jours sont suffisants pour obtenir un bon rendement dans le cas des autres aldéhydes. Malheureusement les tentatives de réaction avec d'autres amines et isonitriles n'ont pas abouti. La présence de perchlorate de magnésium, qui permet une amélioration des résultats pour le couplage des phénols, n'a pas eu de conséquence. L'introduction d'un aldéhyde aromatique reste donc très limitée.

Une cétone a été engagée avec un bon rendement (entrée 8). Cependant, comme c'est le cas usuellement, pour les couplages de Ugi classique et Ugi-Smiles, la durée de la réaction a dû être allongée à cinq jours au lieu de deux.

Une famille de thioamides portant un substituant benzoxazole a donc été synthétisée. Cela permet d'envisager le succès du couplage de systèmes azoles proches du 2-mercaptobenzoxazole.

Le **2-mercaptothiazole** a été placé dans les conditions ayant permis le couplage des composés précédents mais sans succès. Une élévation de la température n'a pas amélioré les résultats.

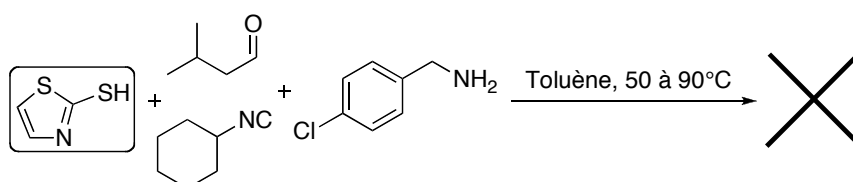


Figure 54(IV) : Tentative de couplage d'un 2-mercaptothiazole

Naturellement, le **2-mercaptobenzothiazole** a été testé ensuite. Là encore, la présence du noyau aromatique a un effet bénéfique puisque la réaction se produit sans problème dans le toluène à 90°C. Après seize heures de réaction, le composé attendu est obtenu avec de bons rendements, donnant accès à une nouvelle famille de thioamides.

L'introduction d'un substituant éther sur le phényle n'a pas modifié le comportement du 2-mercaptobenzothiazole et des produits similaires ont été obtenus avec des rendements corrects.

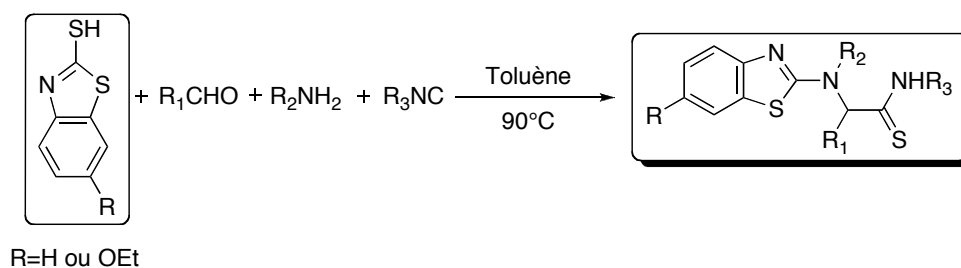


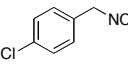
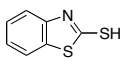
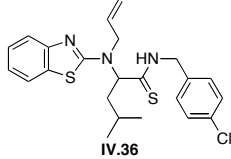

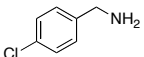

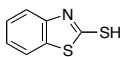
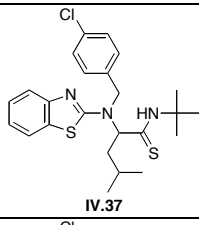
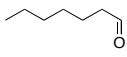
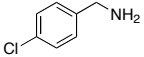

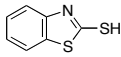
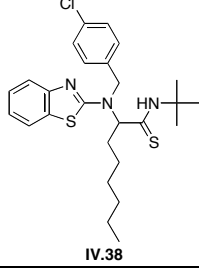

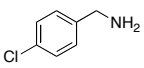

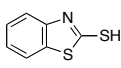
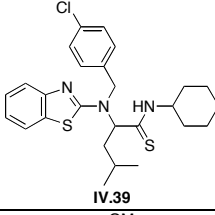

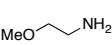

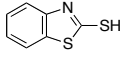
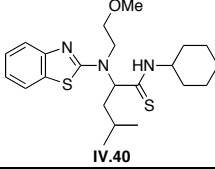

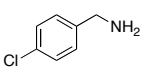

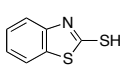
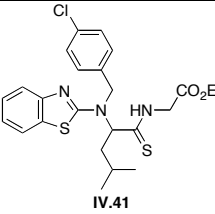
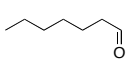
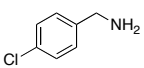

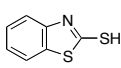
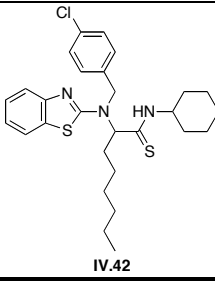

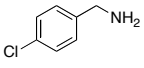

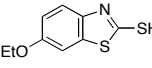
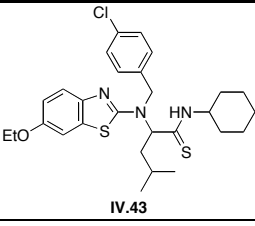


Figure 55(IV) : Couplage de 2-mercaptobenzothiazoles

Entrée	R ₁ CHO	R ₂ NH ₂	R ₃ NC	2-Mercapto benzothiazoles	Produit	Rdt
1						46%
2						45%
3						43%
4						77%
5						59%
6						65%
7						60%
8						32%

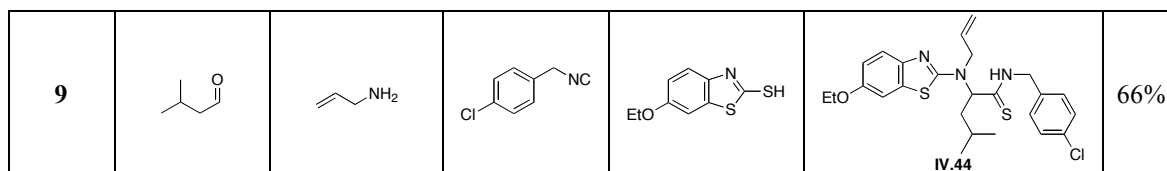


Figure 56(IV) : Résultats obtenus lors du couplage de 2-mercaptobenzothiazoles

Les aldéhydes aliphatiques donnent une fois de plus de très bons résultats avec différents amines et isonitriles. Aucun aldéhyde aromatique n'a pu être impliqué avec succès dans ce cas.

Le cyclohexylisonitrile, généralement engagé de manière efficace, donne un rendement modéré dans le cas du mercaptobenzothiazole substitué (entrée 8). L'isocynoacétate d'éthyle a pu subir le couplage avec un bon rendement (entrée 6).

La synthèse de thiazoles de Dömling a été appliquée avec succès. On obtient ainsi avec un composé portant deux substituants thiazoles, et donc potentiellement intéressant en chimie médicinale.

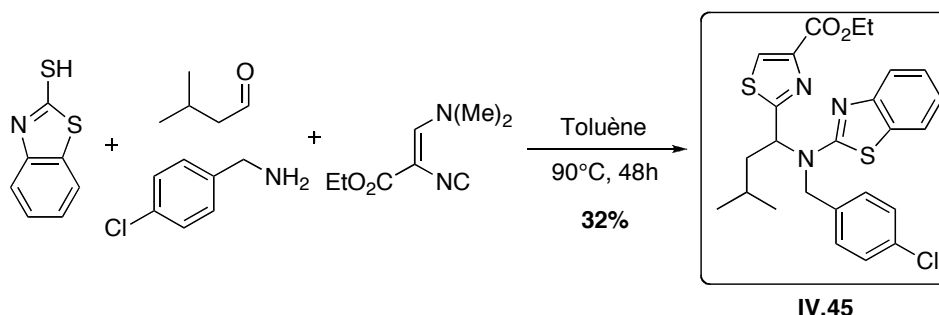


Figure 57(IV) : Synthèse d'une molécule portant deux groupes thiazoles

En effet, les 2-aminobenzoxazoles et 2-aminobenzothiazoles représentent une classe de composés importants, leurs dérivés ont une activité biologique dans de nombreux domaines. Ainsi des molécules ont été développées pour le traitement du diabète¹⁹¹, de l'épilepsie¹⁹², des inflammations¹⁹³, de la tuberculose¹⁹⁴...

¹⁹¹ H. Suter, H. Zutter, *Helv. Chim. Acta.* **1967**, *50*, 1084.

¹⁹² P. Jimonet, F. Audiau, M. Barreau, J.C. Blanchard, A. Boireau, Y. Bour, M.A. Coléno, A. Doble, G. Doerflinger, C. Do Huu, M.H. Donat, J.M. Duchesne, P. Ganil, C. Guérémy, E. Honoré, B. Just, R. Kerphirique, S. Gontier, P. Hubert, P.M. Laduron, J. Le Blevec, M. Meunier, J.M. Miquet, C. Nemecek, M. Pasquet, O. Piot, J. Pratt, J. Rataud, M. Reibaud, J.M. Stutzmann, S. Mignani, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2828.

¹⁹³ S.N. Sawhney, S.K. Arora, J.V. Singh, O.P. Bansal, S.P. Singh, *Indian J. Chem.* **1978**, *16B*, 605.

¹⁹⁴ V.G. Shirke, Bobade, R.P. Bhamaria, B.G. Khadse, S.R. Sengupta, *Indian Drugs* **1990**, *27*, 350.

Par exemple, les propriétés antivirales des benzothiazolurées ont été testées lors d'une étude des relations structure-activité. Le composé ci-dessous a donné de bons résultats¹⁹⁵.

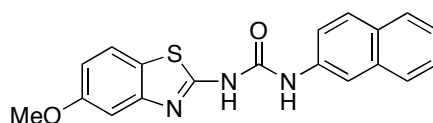


Figure 58(IV) : Benzothiazolurée ayant une activité antivirale

Un antidiarrhéique très efficace et entraînant moins d'effets secondaires que les médicaments existant a été testé avec succès in vitro et in vivo¹⁹⁶.

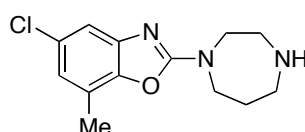


Figure 59(IV) : Benzoxazole ayant une activité antidiarrhéique

Deux nouvelles familles de thioamides à fort potentiel biologique ont donc été synthétisées en une étape avec de bons rendements. Cela nous a incité à nous intéresser à de nouveaux systèmes azoles portant trois hétéroatomes.

L'essai avec un **3-mercapto-4H-1,2,4-triazole**, possédant donc un NH libre, n'a pas été concluant. Aucun produit n'a été obtenu que ce soit dans le méthanol ou dans le toluène.

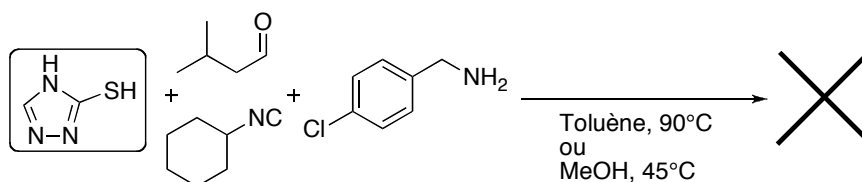


Figure 60(IV) : Tentative de couplage d'un 3-mercapto-4H-1,2,4-triazole

Cependant la présence de ce NH semble cette fois avoir une importance cruciale. En effet, dans le toluène à 90°C, le **3-mercapto-4-méthyl-1,2,4-triazole** a réagi avec le propionaldéhyde, le cyclohexylisocyanure et la *p*-chlorobenzylamine pour donner un produit de couplage avec un rendement satisfaisant. Cependant, comme cela avait déjà été le cas pour le thioalicylate de méthyle, le réarrangement final de Smiles n'a pas eu lieu et c'est le thioimidate qui est isolé.

¹⁹⁵ C.J. Paget, K. Kisner, R.L. Stone, D.C. DeLong, *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 1016.

¹⁹⁶ S. Yoshida, S. Shiokawa, K.I. Kawano, T. Ito, H. Murakami, H. Suzuki, Y. Sato, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7075.

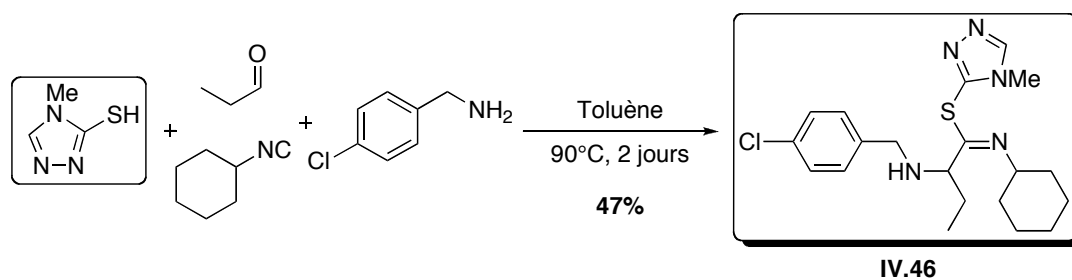


Figure 61(IV) : Couplage d'un mercaptotriazole

Pour vérifier la généralité de ce phénomène, un autre mercaptotriazole a été testé et nous avons tenté d'introduire d'autres aldéhydes, isonitriles et amines.

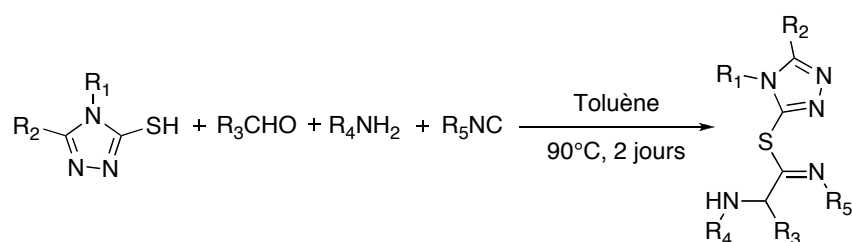


Figure 62(IV) : Couplage de mercaptotriazoles N-substitués

Entrée	Mercapto-triazole	R ₃ CHO	R ₄ NH ₂	R ₅ NC	Produit	Rdt
1						32%
2						41%
3						9%
4						5%

Figure 63(IV) : Couplage de mercaptotriazoles

Deux mercaptotriazoles ont pu être introduits avec des rendements convenables lors de l'utilisation du propionaldéhyde, du cyclohexylisonitrile et de la *p*-chlorobenzylamine (entrées 1, 3).

Cependant la réaction est difficilement transposable à d'autres réactifs. En effet, si un rendement correct a été obtenu avec l'isovaléraldéhyde, le *p*-chlorobenzylisonitrile et l'allylamine (entrée 2), l'utilisation d'un isonitrile encombré (entrée 4) ou d'une autre amine (entrée 5) entraîne une chute importante des rendements.

Cependant dans tous les cas, le dérivé thioimide est obtenu. La différence de stabilité entre le thioimide et le thioamide peut peut-être expliquer l'absence de réarrangement final. En outre, il se peut que les adduits obtenus soient, comme nous l'avons suggéré dans le cas du thiosalicylate, stabilisés fortement par une liaison hydrogène intramoléculaire. Les faibles rendements obtenus dans ce cas semblent confirmer l'absence d'une étape finale efficace.

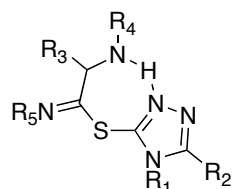


Figure 64(IV) : Stabilisation du thioimide par une liaison hydrogène

Nous nous sommes ensuite intéressés aux cycles dans lesquels un des hétéroatomes n'est pas un azote. Ainsi un **2-mercaptothiadiazole** a été placé dans les conditions dans lesquelles le couplage est susceptible d'avoir lieu, mais aucun produit n'a pu être isolé.

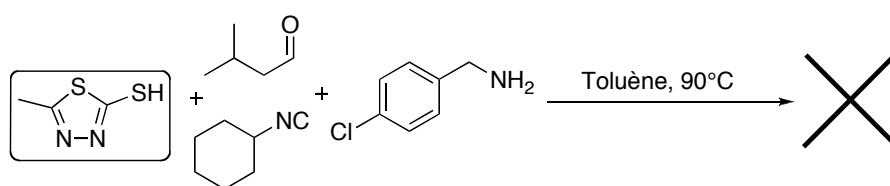


Figure 65(IV) : Tentative de couplage d'un mercaptothiadiazole

Des mercaptooxadiazoles ont été préparés à partir des hydrazides correspondants en présence de CS₂, afin d'être testés.

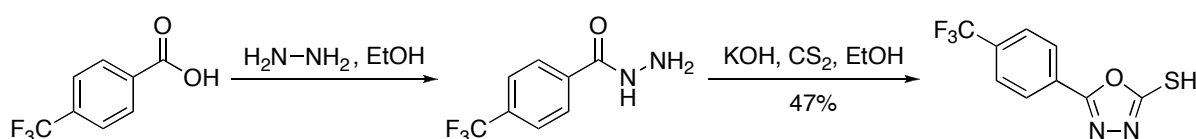


Figure 66(IV) : Synthèse d'oxadiazoles

Lorsqu'on chauffe le **2-mercapto-5-(4-(trifluorométhyl)phényl)-1,3,4-oxadiazole**, le propionaldéhyde, la *p*-chlorobenzylamine et le cyclohexylisonitrile dans le toluène à 90°C pendant 16h, un produit de couplage est obtenu avec un bon rendement.

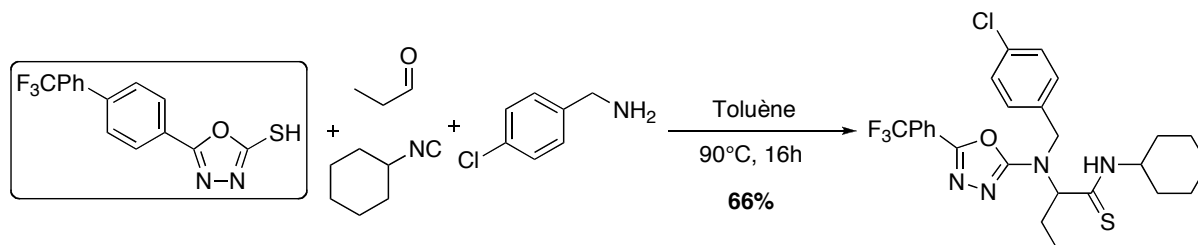


Figure 67(IV) : Premier couplage d'un 2-mercaptooxadiazole

Si le produit formé est vraisemblablement le résultat du couplage Ugi-Smiles classique, son spectre RMN est inhabituel. Plusieurs pics sont anormalement larges, les couplages ne sont pas visibles et certains protons ou carbones n'apparaissent pas. Pour l'instant les analyses complémentaires n'ont pu être menées pour confirmer la structure supposée.

Plusieurs produits ont été synthétisés pour vérification, mais tous se comportent de la même façon.

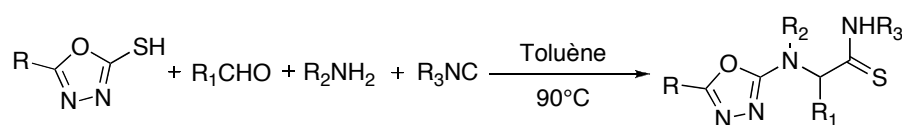


Figure 68(IV) : Couplage d'oxadiazoles

Entrée	R ₁ CHO	R ₂ NH ₂	R ₃ NC	Oxadiazole	Produit	Rdt
1						43%
2						71%
3						52%

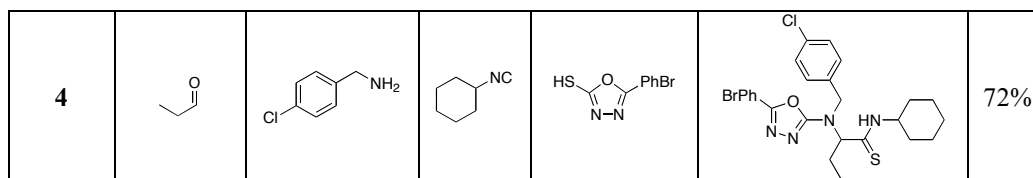


Figure 69(IV) : Résultats obtenus lors du couplage d'oxadiazoles

Pour avoir confirmation de la structure de ces produits, nous avons étudié les possibilités de cycloaddition. En effet, les cycloadditions d'oxadiazoles ont été fréquemment décrites¹⁹⁷. Le processus se déroule de la façon suivante : la première cycloaddition [4+2] entre l'oxadiazole et un alcène aboutit à un intermédiaire qui, après la perte de N₂, forme un ylure de carbone. Celui-ci subit alors une cycloaddition 1,3-dipolaire avec un deuxième équivalent d'alcène pour aboutir au produit final.

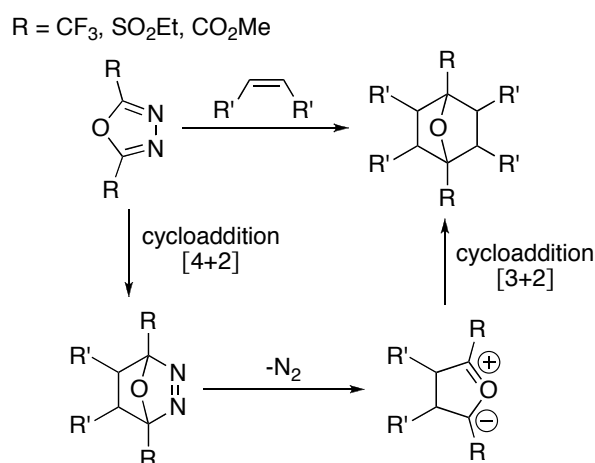


Figure 70(IV) : Mécanisme de cycloaddition d'oxadiazoles

Warrener¹⁹⁸ a décrit la cycloaddition du 2,5-bis(trifluorométhyl)-1,3,4-oxadiazole et de différents norbornènes avec de bons rendements pour des températures de 100 à 150°C.

Ainsi nous avons tenté d'engager un de nos produits de couplage dans une cycloaddition de ce type. Placés à des températures élevées, les produits se sont dégradés. Un essai a été réalisé dans un mélange eau/toluène au reflux mais sans résultat.

¹⁹⁷ a) N.V. Vasiliev, Y.E. Lyashenko, A.F. Kolomiets, *J. Fluorine Chem.* **1993**, *65*, 227. b) F. Thalhammer, U. Wallfaher, J. Sauer, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3231. c) G. Seitz, C.H. Gerninghaus, *Pharmazie* **1994**, *49*, 102.

¹⁹⁸ R.N. Warrener, D. Margetic, P.J. Foley, D.N. Butler, A. Winling, K.A. Beales, R.A. Russel, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 571. R.N. Warrener, S. Wang, L. Maksimovic, P. Tepperman, D.N. Butler, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6141 et références citées.

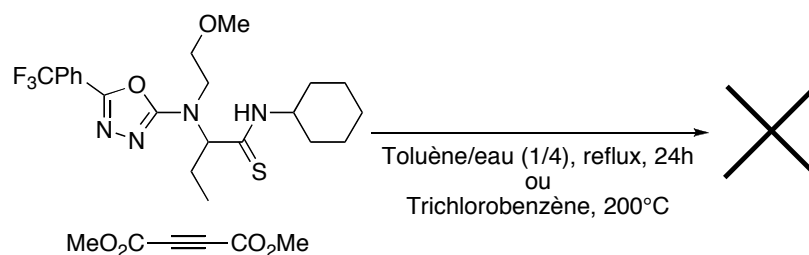


Figure 71(IV) : Tentative de cycloaddition

Boger s'est intéressé aux cycloadditions intramoléculaires de 2-amino-1,3,4-oxadiazoles selon un processus similaire¹⁹⁹. La molécule de départ comprend l'oxadiazole en question, un alcène pour permettre la cycloaddition [4+2] initiale et un groupe indole pour piéger l'ylure de carbone intermédiaire formé lors de la cycloaddition 1,3-dipolaire. Un produit polycyclique est ainsi formé avec un bon rendement.

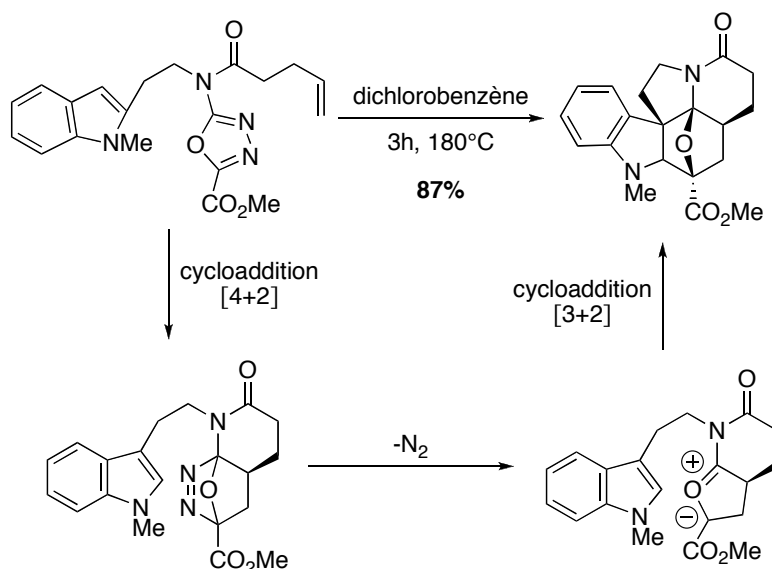


Figure 72(IV) : Cycloaddition intramoléculaire d'oxadiazole

Une alternative est possible. Si l'oxadiazole est couplé avec une oléfine possédant un bon groupe partant, un furane est obtenu à partir de l'intermédiaire ylure de carbone après élimination de ce groupe²⁰⁰. Ce furane est lui-même capable de subir une nouvelle cycloaddition si un diéophile est encore présent dans le milieu.

¹⁹⁹ G.D. Wilkie, G.I. Elliott, B.S.J. Blagg, S.E. Wolkenberg, D.R. Soenen, M.M. Miller, S. Pollack, D.L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11293.

²⁰⁰ S.E. Wolkenberg, D.L. Boger, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7361.

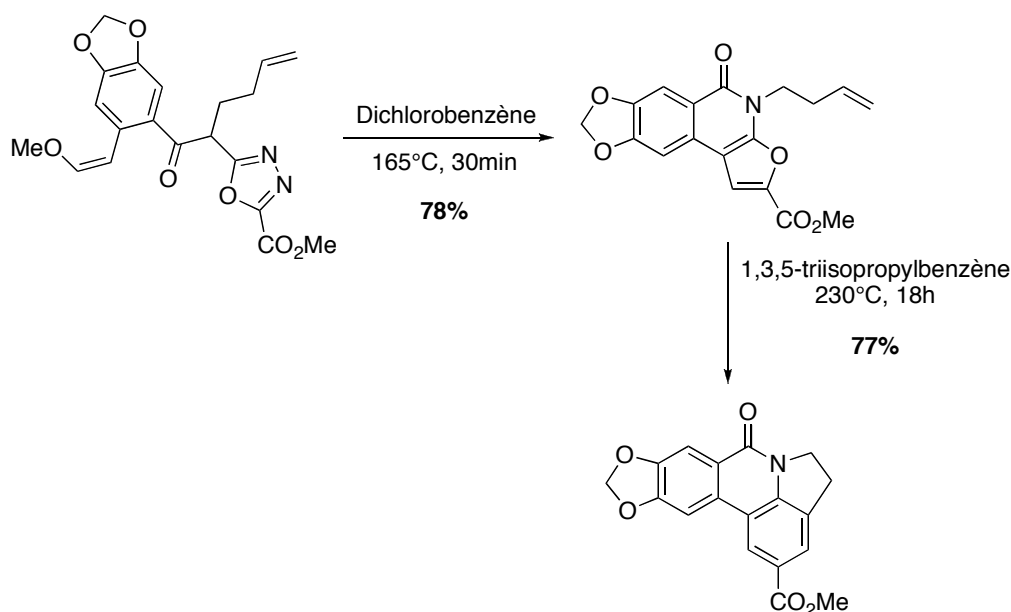


Figure 73(IV) : Cycloaddition intramoléculaire d'oxadiazole

Pour tenter une cycloaddition intramoléculaire dans notre cas, le couplage a été testé avec l'*o*-allylsaliçaldéhyde et l'*o*-propargylsaliçaldéhyde. Malheureusement dans les conditions décrites ci-dessus, le produit attendu n'a pas été obtenu.

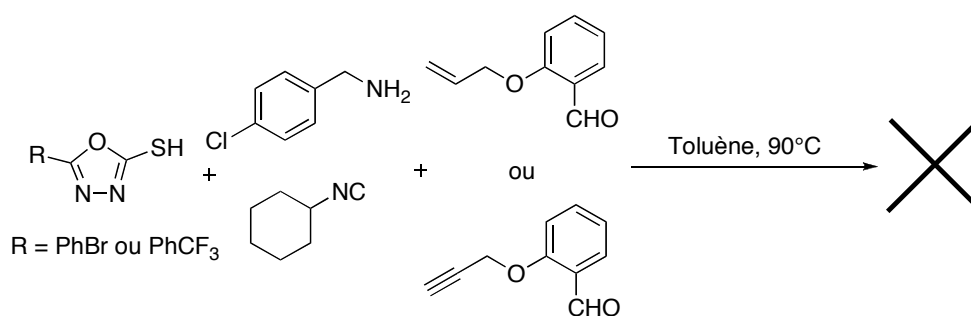


Figure 74(IV) : Essais de couplage d'un oxadiazole

Pour introduire une oléfine dans la molécule, nous avons tenté de réaliser une alkylation du soufre en présence de bromure d'allyle et de carbonate de potassium. Malheureusement cet essai a échoué et la cycloaddition intramoléculaire n'a pas pu être testée.

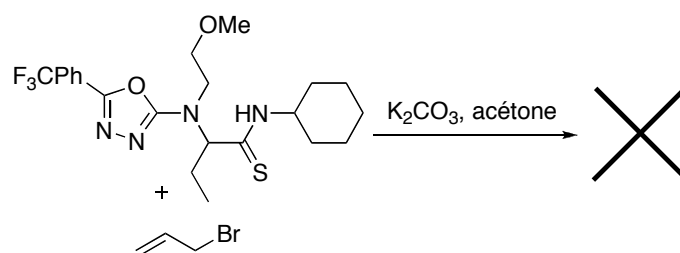


Figure 75(IV) : Essai d'alkylation

Les essais de cycloaddition n'ayant pas été probants, aucune information complémentaire sur les produits de couplage Ugi-Smiles des mercaptooxadiazoles n'a pas pu être obtenue. Des études complémentaires doivent être menées pour déterminer avec certitude la structure de ces molécules portant un substituant hétérocyclique très intéressant en vue de la synthèse de produits naturels et qui sont formés avec de très bons rendements.

Nous nous sommes enfin intéressés aux hétérocycles portant quatre hétéroatomes. La présence du NH semblant avoir une influence dans le cas des triazoles, deux **mercaptotétrazoles**, possédant un NH libre ou un N substitué, ont été engagés. Aucun de ces composés n'a pu être couplé.

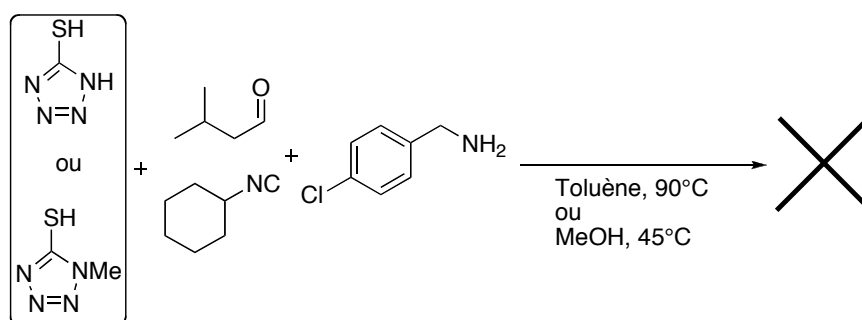


Figure 76(IV) : Tentative de couplage de mercaptotétrazoles

À travers ces différents essais, nous avons pu analyser la portée du couplage Ugi-Smiles des mercaptans. Si certaines limites ont été identifiées, de nombreux résultats satisfaisants ont été obtenus. Ainsi plusieurs familles de thioamides portant un substituant hétérocyclique ont pu être préparées.

On peut s'interroger sur les différences de réactivité entre des divers composés. Pour chacun, les formes thiones et thiols sont en équilibre, ce qui peut influencer sur le couplage.

Cette synthèse donne accès en une étape à une large gamme de produits. En effet, différents aldéhydes, amines et isonitriles peuvent être introduits. Mais surtout plusieurs systèmes hétérocycliques ont été impliqués dans le couplage avec succès. Les propriétés pharmaceutiques de ces groupes ayant déjà été démontrées, l'activité biologique des dérivés formés par le couplage Ugi-Smiles semble prometteuse.

Contrairement aux hydroxyazoles, les mercaptobenzoxazoles et benzothiazoles sont de bons réactifs pour le couplage Ugi-Smiles. L'acidité supérieure du thiol et la forte nucléophilie du thiolate permettent à ces composés de participer à la réaction avec succès.

En outre cette synthèse rapide et facile à mettre en œuvre pourra être appliquée facilement à la chimie combinatoire, permettant la préparation simple de bibliothèques.

CHAPITRE V : COUPLAGE PASSERINI-SMILES

Ce travail a donné lieu à deux publications :

L. El Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5021.

L. El Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, L. J. Oble, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4169.

Le couplage de Passerini (P-3CR) a été la première réaction multicomposants impliquant des isonitriles et, comme le couplage de Ugi, il a connu depuis de nombreuses applications. Cependant, si ces deux réactions partagent les mêmes caractéristiques mécanistiques, le carbonyle impliqué dans le P-3CR est moins électrophile que l'iminium qui intervient dans le U-4CR. Le couplage de Passerini est donc généralement moins efficace et nécessite des conditions acides plus fortes.

Nous avons envisagé un tandem Passerini-Smiles analogue au couplage Ugi-Smiles. Pour cela, nous avons engagé un *o*-nitrophénol afin de tester sa capacité à participer aux différentes étapes. Il doit donc être suffisamment acide pour activer le dérivé carbonylé et un réarrangement de Smiles doit pouvoir se produire entre deux atomes d'oxygène pour conduire à un α -aryloxyamide.

Effectivement, dans le méthanol à 45°C, l'*o*-nitrophénol, le cyclohexylisonitrile et le propionaldéhyde ont permis d'aboutir à l' α -aryloxyamide attendu. Nous avons par la suite étudié les conditions expérimentales, le mécanisme et la généralité de ce couplage²⁰¹.

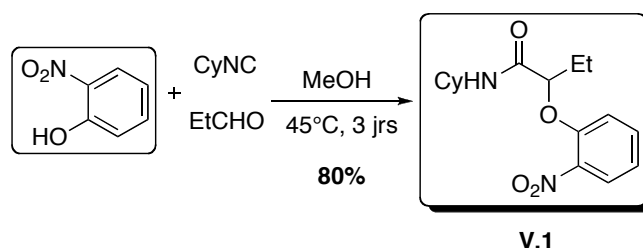


Figure 1(V) : Premier couplage Passerini-Smiles

V1. Couplage Passerini-Smiles de l'*o*-nitrophénol

Alors que le couplage Ugi-Smiles est relativement rapide (16 heures), les réactifs sont ici agités à 45°C pendant trois jours, à une concentration de 1M, les rendements restant modérés après 24 heures.

L'allongement du temps de réaction permet une augmentation significative de ces rendements pour aboutir à de très bons résultats. L'élévation de la température au-delà de 50°C n'entraîne pas d'amélioration marquante.

²⁰¹ L. El Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5021. L. El Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, L. J. Oble, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4169.

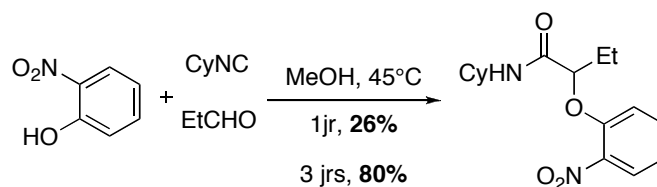


Figure 2(V) : Rendements selon les temps de réaction

La réaction de Passerini est généralement favorisée dans les solvants apolaires. Des essais ont donc été menés dans le toluène pour aboutir à des résultats similaires.

Le mécanisme proposé est analogue à celui du couplage Ugi-Smiles avec, de la même manière, un réarrangement final de type Smiles, d'un atome d'oxygène à un autre.

Cependant nous avons vu que le mécanisme de la réaction de Passerini a longtemps été sujet à controverse. On peut penser que dans notre cas, la réaction initiale entre le composé carbonylé, l'isonitrile et le phénol fait également intervenir un intermédiaire cyclique. Des études mécanistiques complémentaires doivent être menées.

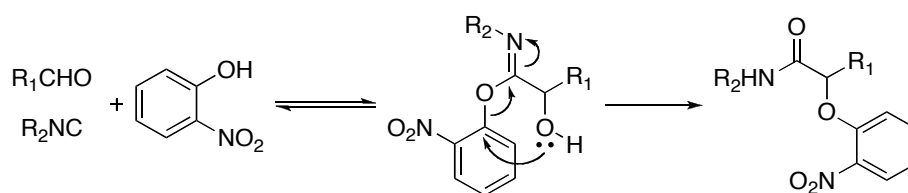


Figure 3(V) : Mécanisme proposé pour le couplage Passerini-Smiles

Pour explorer les possibilités et les limites de ce nouveau couplage, nous avons engagé divers composés carbonylés et isonitriles. Les α -aryloxyamides recherchés sont obtenus avec de bons rendements.



Figure 4(V) : Couplage Passerini-Smiles



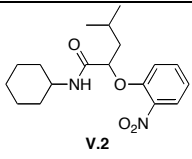
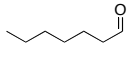

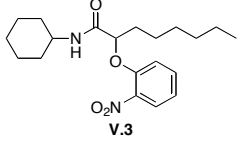


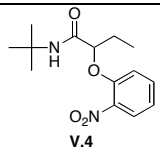

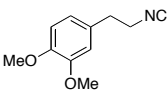
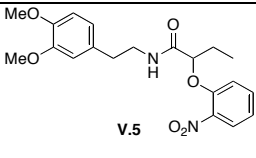
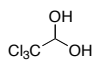

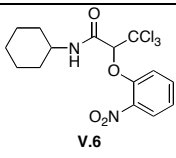
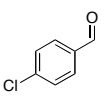
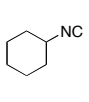
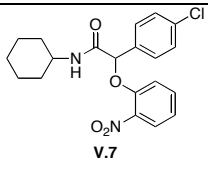
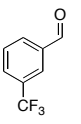
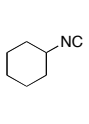
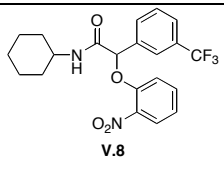


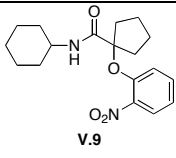


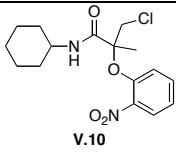


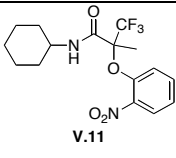
Entrée	R ₁ COR ₂	R ₃ NC	Produit	Rdt
1			 V.2	64%
2			 V.3	64%
3			 V.4	36%
4			 V.5	28%
5			 V.6	50%
6			 V.7	57%
7			 V.8	62%
8			 V.9	26%
9			 V.10	71%
10			 V.11	74%

Figure 5(V) : Résultats obtenus lors du couplage Passerini-Smiles de l'*o*-nitrophénol

Dans le cas de l'homovératrylisonitrile et du *tert*-butylisonitrile, relativement encombré, le produit attendu a été obtenu avec des rendements modérés (entrées 3 et 4).

Les aldéhydes aliphatiques donnent de très bons résultats. L'utilisation d'un aldéhyde aromatique ne modifie pas le rendement (entrées 6 et 7). En revanche, comme c'est le cas pour la réaction Ugi-Smiles, aucun aldéhyde α,β -insaturé n'a pu être couplé dans ces conditions. Cependant Dai et *al.* ont récemment rapporté un couplage avec le cinnamaldéhyde en choisissant l'acétonitrile pour solvant à 80°C.

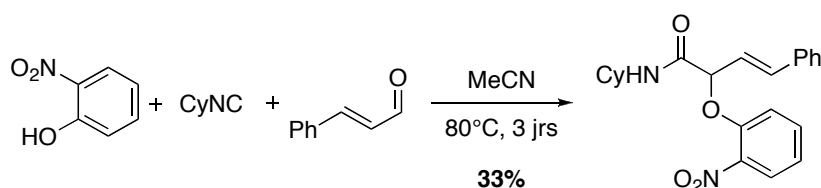


Figure 6(V) : Couplage d'un aldéhyde α,β -insaturé par Dai et al.

Les cétones non activées nécessitent des temps de réaction plus longs (5 jours) pour des rendements modérés, comme dans la réaction de Passerini classique (entrée 8). Les α -halogénocétones en revanche aboutissent aux produits correspondants avec de très bons rendements en 3 jours (entrées 9 et 10).

Motherwell a développé une nouvelle réaction de Passerini en utilisant des époxydes comme électrophiles²⁰². Nous avons tenté de les utiliser dans le couplage Passerini-Smiles, malheureusement sans succès.

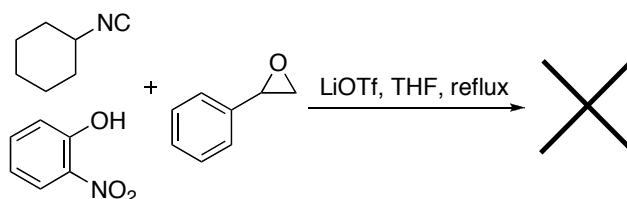
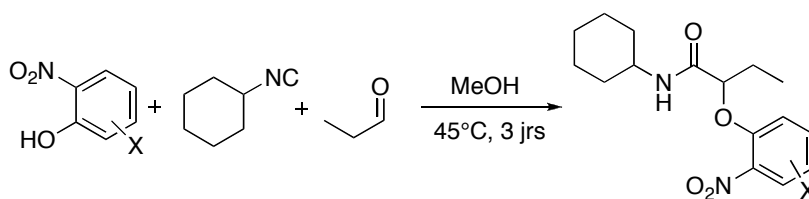


Figure 7(V) : Tentative de couplage de Passerini-Smiles avec un époxyde

Des *o*-nitrophénols substitués ont ensuite été testés dans les mêmes conditions, lors du couplage avec le cyclohexylisonitrile et le propionaldéhyde. Là encore de bons résultats ont été obtenus.

²⁰² O.T. Kern, W.B. Motherwell, *Chem. Comm.* **2003**, 2988. O.T. Kern, W.B. Motherwell, *Chem. Comm.* **2005**, 1787.

Figure 8(V) : Couplage Passerini-Smiles d'*o*-nitrophénols substitués

Entrée	<i>o</i> -nitro-phénol	Produit	Rdt
1			74%
2			56%
3			72%
4			29%

Figure 9(V) : Résultats obtenus lors du couplage Passerini-Smiles d'*o*-nitrophénols substitués

La présence d'un substituant n'entraîne donc pas de changement notable comme cela est observé dans le cas du couplage Ugi-Smiles.

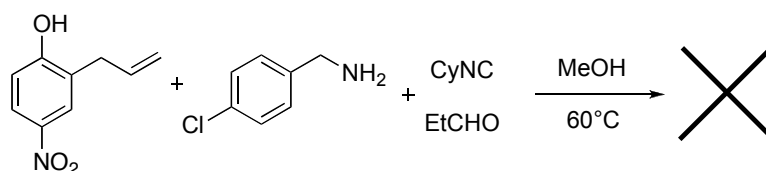


Figure 10(V) : Présence d'un substituant alkyle en ortho

En effet, dans ce dernier cas, l'introduction d'un substituant alkyle en ortho inhibe le couplage. Cependant ce comportement est fortement dépendant de la structure de ce substituant. Il ne semble pas lié à des effets stériques car la présence d'un hétéroatome en

ortho ou dans une chaîne alkyle présente en ortho rend le couplage possible, même en présence d'un autre substituant alkyle à cette même position.

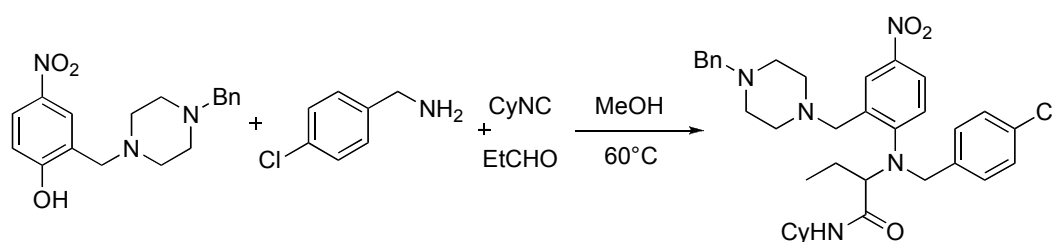


Figure 11(V) : Présence d'un hétéroatome sur le substituant en ortho

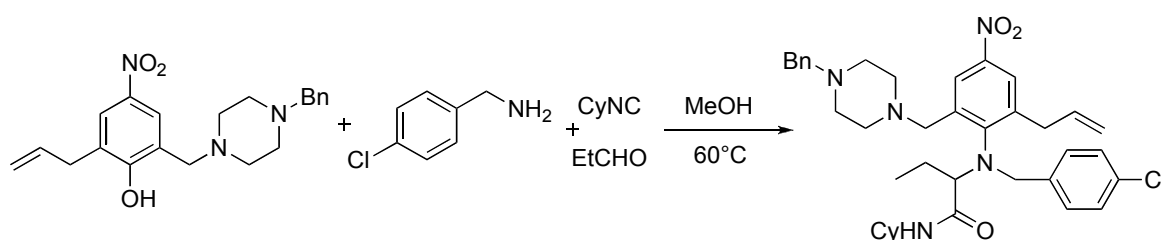


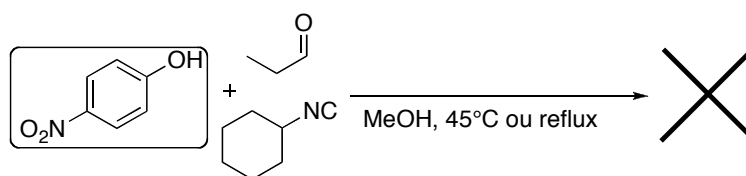
Figure 12(V) : Présence d'un substituant alkyle en ortho

En revanche le couplage du 2,4-nitrophénol se produit avec un rendement faible (entrée 4). Ce résultat est étonnant et difficilement explicable puisque son pKa est proche de celui des acides carboxyliques (pKa = 4) et que de bons rendements ont été obtenus dans le cas du couplage Ugi-Smiles.

Après les bons résultats obtenus dans le cas de l'*o*-nitrophénol, nous nous sommes intéressés au *p*-nitrophénol qui induit lui aussi aisément un couplage Ugi-Smiles.

V2. Couplage Passerini-Smiles du *p*-nitrophénol

De manière étonnante, les tentatives de couplage du *p*-nitrophénol dans les conditions classiques n'ont donné aucun résultat, une augmentation de la température n'a pas eu de conséquence.

Figure 13(V) : Tentative de couplage du *p*-nitrophénol

Le couplage de Passerini nécessite souvent une activation par un acide de Lewis. Des essais menés en présence de triméthylaluminium ou de chlorure de diéthylaluminium dans le dichlorométhane n'ont pas donné de résultat.

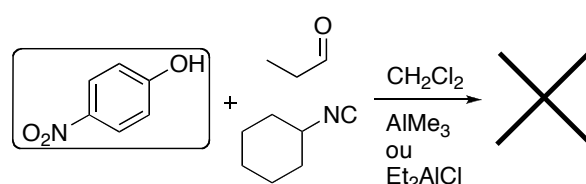


Figure 14(V) : Tentatives d'activation

En revanche, la 5-nitro-8-hydroxyquinoline donne le produit de couplage avec un très bon rendement.

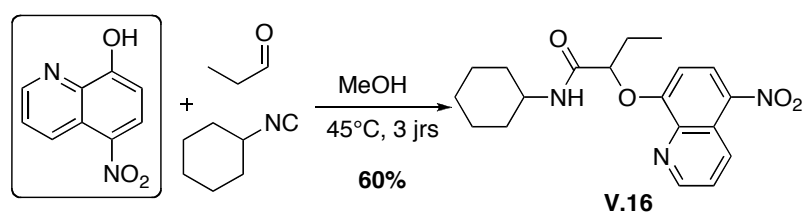


Figure 15(V) : Couplage Passerini-Smiles de la 5-nitro-8-hydroxyquinoline

Nous avons vu que le substituant en ortho influe sur le résultat dans le cas du couplage Ugi-Smiles. Le résultat obtenu avec l'hydroxyquinoline paraît confirmer ce phénomène dans notre cas. En effet, des adduits de Mannich dérivés du *para*-nitrophénol ont pu être engagés dans un couplage Ugi-Smiles avec de bons rendements.

Ainsi, la base de Mannich a été synthétisée avec de bons rendements en faisant réagir le *p*-nitrophénol, le formaldéhyde et la *N*-benzylpiperazine ou la *N,N,N,N*-tétraéthylméthylène-diamine dans le toluène à 110°C.

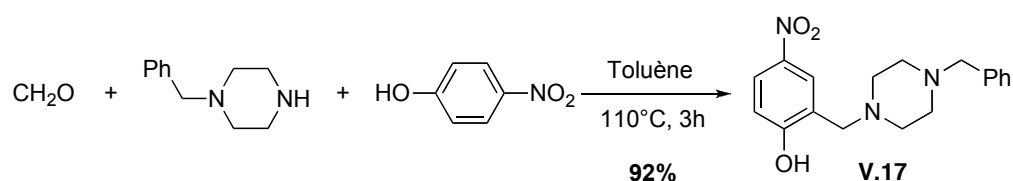


Figure 16(V) : Formation de l'adduit de Mannich

Les produits de Passerini-Smiles attendus ont été obtenus en chauffant ces adduits avec un aldéhyde et un isonitrile avec des rendements satisfaisants.

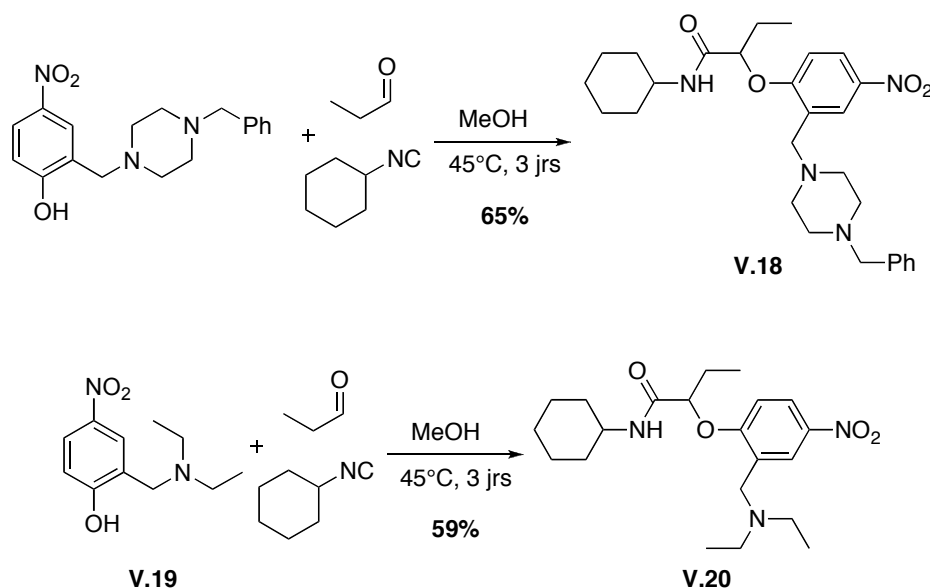


Figure 17(V) : Couplage Ugi-Smiles d'adduits de Mannich

Ces composés diffèrent du *p*-nitrophénol par la présence d'un site basique, que ce soit l'azote de l'hydroxyquinoline ou de la base de Mannich. Celui-ci peut favoriser les échanges de proton et on se rapproche alors des conditions du couplage Ugi-Smiles.

Nous avons supposé qu'une base indépendante pourrait jouer ce rôle. Nous avons donc étudié l'influence de plusieurs amines secondaires ou tertiaires : l'addition d'un équivalent de morpholine, N-benzylpiperazine ou N,N,N,N-tétraéthylméthylènediamine n'a pas permis de reproduire les résultats précédents et aucun couplage n'a eu lieu.

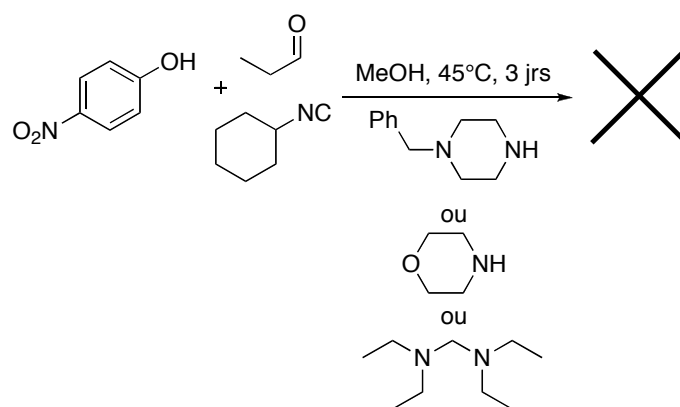


Figure 18(V) : Tentatives de couplage en présence d'une base

C'est en présence d'un équivalent de N,N-diméthylpipérazine qu'un produit de couplage a enfin été obtenu. Cependant, le produit de couplage de Passerini-Smiles est minoritaire (18%). Le produit majoritaire est un acétal comprenant deux équivalents d'aldéhyde pour un équivalent de phénol (40%). Si deux équivalents d'aldéhyde sont utilisés, l'acétal est formé avec un rendement de 72%.

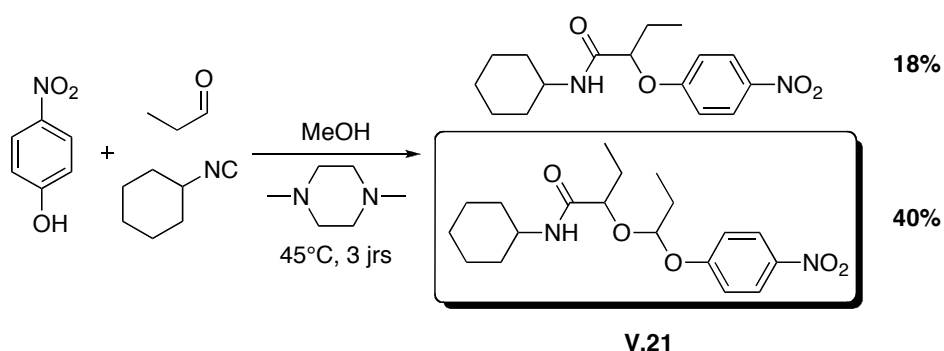


Figure 19(V) : Couplage Passerini-Smiles du *p*-nitrophénol

Dans le cas de la réaction de Passerini, c'est un réarrangement de Smiles entre deux oxygènes qui doit se produire. Celui-ci est plus difficile puisque l'atome d'oxygène qui est censé provoquer le réarrangement de Smiles est moins nucléophile que l'azote impliqué dans le couplage Ugi-Smiles.

Étant donné que le réarrangement n'est pas très rapide, l'atome d'oxygène a donc toute liberté d'attaquer un deuxième équivalent d'aldéhyde pour former un acétal. C'est le OH libre de ce dernier qui va provoquer une substitution nucléophile aromatique efficace en intermoléculaire ou intramoléculaire, le réarrangement de Smiles impliquant ici un intermédiaire spiro [6,7] alors que celui-ci est généralement décrit pour des systèmes spiro [5,6].

Des essais avec d'autres aldéhydes ont montré que les aldéhydes aromatiques se comportent différemment. En présence d'un équivalent de N,N-diméthylpipérazine, c'est l'adduit attendu qui est formé majoritairement (43%), le ratio entre les deux produits étant cette fois de 1:10. La formation de l'acétal à partir de l'aldéhyde aromatique est moins favorisée.

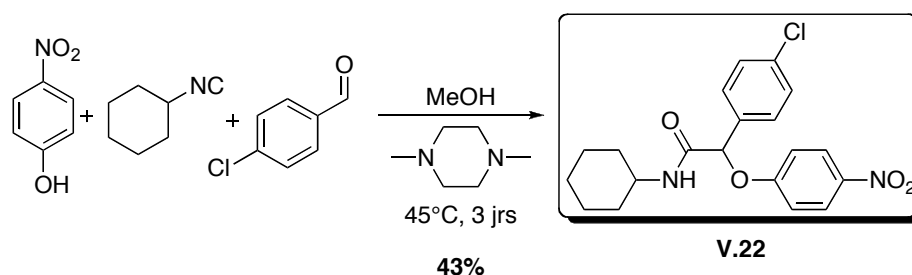


Figure 20(V) : Couplage Passerini-Smiles du *p*-nitrophénol dans le cas d'un aldéhyde aromatique

Ce résultat nous a encouragés à tester d'autres conditions dans le but de privilégier le réarrangement de Smiles par rapport à la formation de l'acétal. Étant donnés les longs temps de réaction, l'addition lente de l'aldéhyde n'a pas semblé être une solution appropriée. Nous avons testé d'autres additifs : le HMPA et la triéthylamine ont donné des rendements plus faibles mais des ratios entre produits similaires.

Le réarrangement de Smiles devrait conduire à la formation d'une double liaison CO, c'est-à-dire au produit thermodynamiquement le plus stable. Ce produit semble avoir une énergie d'activation relativement élevée. L'élévation de la température pourrait donc favoriser son apparition.

Nous avons placé les réactifs dans le toluène à 90°C. De manière surprenante, c'est une nouvelle fois la formation de l'acétal qui est privilégiée, la proportion entre les deux produits reste du même ordre.

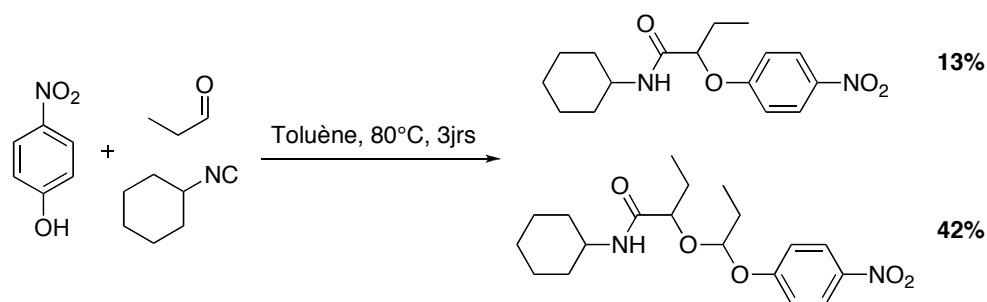


Figure 21(V) : Essai de couplage dans le toluène

Sur l'adduit de Mannich, la présence d'un hétéroatome sur le substituant en ortho de la fonction hydroxy du phénol semble activer le couplage. Nous pouvons supposer que, dans l'intermédiaire imidoyle, une liaison hydrogène entre cet hétéroatome et le groupe OH active le caractère nucléophile de l'atome d'oxygène impliqué dans le réarrangement de Smiles.

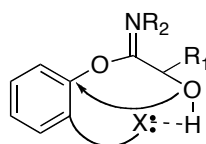


Figure 22(V) : Intermédiaire activé par liaison hydrogène

La différence de réactivité entre le *para*- et l'*ortho*-nitrophénol peut certainement être expliquée de la même manière. La présence du groupe nitro en ortho du groupe hydroxy sur le phénol permet la formation d'une liaison hydrogène dans l'intermédiaire et favorise donc le réarrangement de Smiles.

Il nous a paru intéressant d'observer l'influence de la N,N-diméthylpipérazine sur le couplage Passerini-Smiles de l'*o*-nitrophénol. L'acétal a en effet été formé après réaction du propionaldéhyde, du cyclohexylisocyanure et de l'*o*-nitrophénol, mais en quantité très faible (7%) par rapport au produit classique (71%), le réarrangement de Smiles est donc largement privilégié dans ce cas. Cependant, cela ne justifie pas le faible rendement obtenu lors du couplage du 2,4-dinitrophénol qui reste inexpliqué.

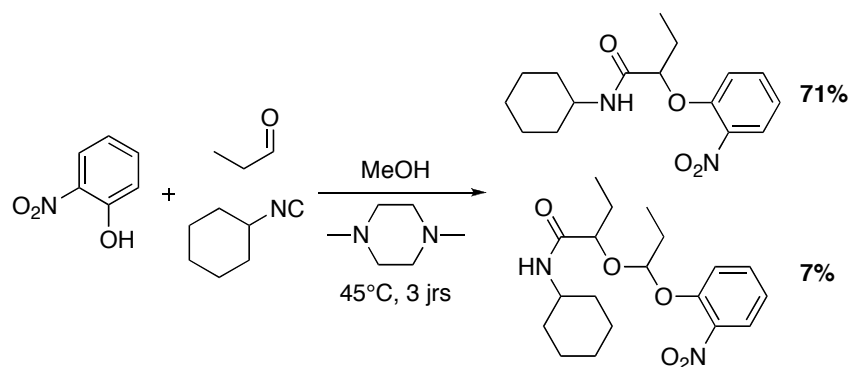


Figure 23(V) : Couplage de l'*o*-nitrophénol en présence de N,N-diméthylpipérazine

On peut aussi s'interroger sur l'influence de la N,N-diméthylpipérazine sur le couplage Ugi-Smiles des nitrophénols portant un substituant alkyle en ortho. Comme nous l'avons signalé, la présence de ces substituents inhibe la réaction. Un essai a donc été mené avec le 2-nitro-5-méthylphénol en présence de *tert*-butylisocyanure, d'isonitrile et de *p*-chlorobenzylamine. Cependant même après 3 jours dans le méthanol, aucun produit de couplage n'a été isolé.

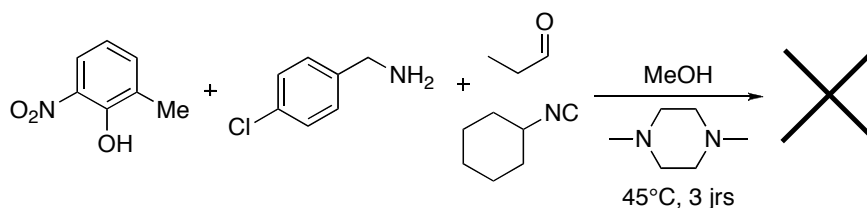


Figure 24(V) : Tentative de couplage Ugi-Smiles d'un nitrophénol substitué par un groupe alkyle en ortho

V3. Couplage de divers phénols

Le **salicylate de méthyle**, qui donne pourtant de bons résultats dans le cas de la réaction Ugi-Smiles, ne permet pas la réaction à trois composants dans les conditions classiques, même en augmentant la température.

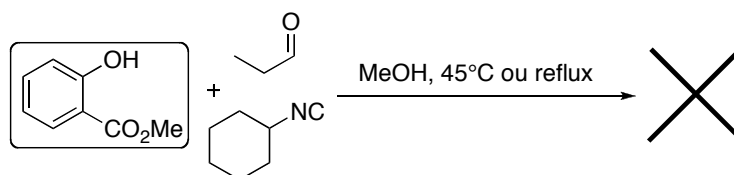


Figure 25(V) : Tentative de couplage de l'*o*-salicylate de méthyle

Nous avons alors tenté d'activer le couplage avec un acide de Lewis sans résultat. L'addition d'une base, qui entraîne un changement de réactivité dans le cas du *p*-nitrophénol, ne donne ici aucun résultat.

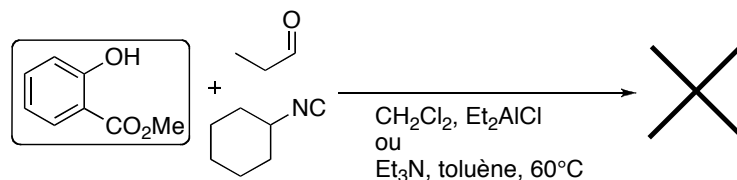


Figure 26(V) : Tentatives d'activation

Le *p*-benzoate de méthyle ne permet pas de couplage Ugi-Smiles. Sans surprise, aucune réaction de Passerini ne s'est produite que ce soit dans les conditions classiques ou en présence d'une base.

Des **hydroxyphosphonates** ont ensuite été préparés à partir du phénol et du phosphite correspondants.

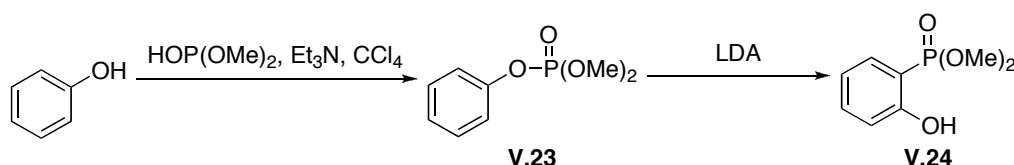


Figure 27(V) : Préparation d'hydroxyphosphonates

Ni le 2-hydroxyphényldiméthylphosphonate ni le 2-hydroxy-4-fluorophényldiméthylphosphonate n'ont pu être couplés.

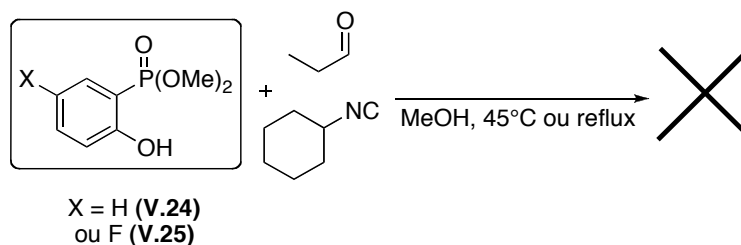


Figure 28(V) : Tentative de couplage d'hydroxyphosphonates

Ces résultats montrent que le groupe nitro est un substituant de choix dans le cadre du couplage Passerini-Smiles. En effet, si les résultats sont peu satisfaisants avec les autres phénols, l'*o*-nitrophénol a donné de très bons rendements avec une grande variété d'aldéhydes et d'isonitriles.

Nous sommes ensuite intéressés à la possibilité d'utiliser des phénols hétérocycliques.

V4. Couplage Passerini-Smiles de phénols hétérocycliques

Des phénols hétérocycliques ont donc été placés dans les conditions classiques du couplage. Dans le méthanol, à 45°C en trois jours, le propionaldéhyde, le cyclohexylisonitrile et la **2-hydroxy-3-nitropyridine** réagissent avec un rendement modéré.

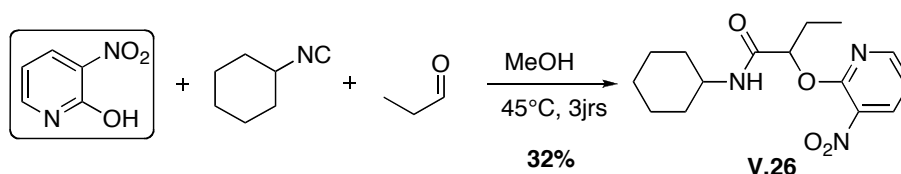


Figure 29(V) : Couplage de la 2-hydroxy-3-nitropyridine dans le méthanol

En présence de N,N-diméthylpipérazine, le couplage est amélioré (46% contre 32%). On peut supposer que la base favorise les transferts de proton et active la nucléophile de l'atome d'oxygène.

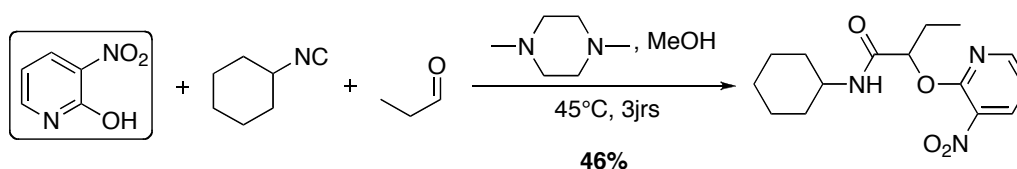


Figure 30(V) : Couplage de la 2-hydroxy-3-nitropyridine en présence d'une base

Nous nous sommes ensuite intéressés au couplage des **hydroxypyrimidines**. Dans le cadre du couplage Ugi-Smiles, ces composés, plus activés que les pyridines, ne nécessitent pas la présence d'un groupe électroattracteur pour conduire au produit attendu. C'est ce que nous avons pu observer en utilisant la 2-méthyl-4-hydroxy-6-méthylpyrimidine et la 2-isopropyl-4-hydroxy-6-méthylpyrimidine qui réagissent dans les conditions classiques avec de bons rendements.

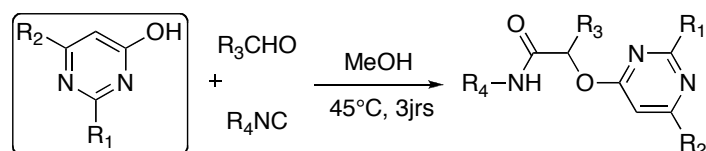


Figure 31(V) : Couplage de 4-hydroxypyrimidines

Entrée	Pyrimidine	R ₄ NC	R ₃ CHO	Produit	Rdt
1					60%
2					60%
3					24%

Figure 32(V) : Résultats obtenus avec les 4-hydroxypyrimidines

Si l'aldéhyde aromatique donne un rendement modéré, de bons résultats ont été obtenus dans le cas d'un aldéhyde aliphatique.

Des composés portant des substituants hétérocycliques ont donc pu être préparés efficacement. Les hydroxypyrimidines portant un groupe électroattracteur ont donné des résultats encourageants, mais surtout des hydroxypyrimidines non activées ont pu être couplées avec de bons rendements.

Le couplage de Passerini classique a pu être réalisé avec des acides thiocarboxyliques. Dans le cadre de notre travail sur les thiophénols, nous avons tenté d'introduire ces composés dans un couplage Passerini-Smiles. Le comportement des différents mercaptans utilisés pour le couplage Ugi-Smiles a été étudié ici.

V5. Couplage de mercaptans

Des acides thiocarboxyliques ont été utilisés avec succès dans le couplage de Passerini classique. Ainsi, récemment, Dömling a synthétisé des thiazoles grâce à une réaction de type Passerini²⁰³. La réaction est relativement difficile à mettre en œuvre et de nombreux solvants et acides de Lewis ont été testés.

La réaction est optimisée dans le THF en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Cependant les rendements restent faibles (inférieurs à 35%). Les thioacides sont donc des partenaires peu efficaces dans le couplage de Passerini.

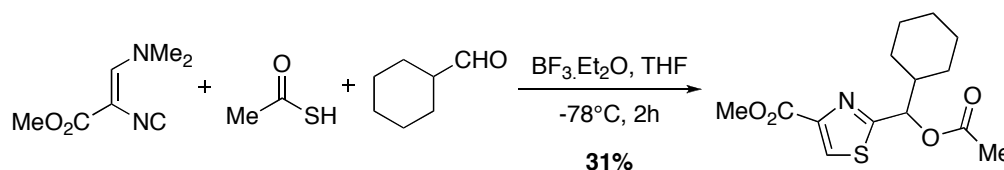


Figure 33(V) : Couplage de Passerini d'acides thiocarboxyliques

Nous nous sommes d'abord intéressés aux nitrobenzénethiols. Malheureusement l'*o*-nitrobenzénethiol, qu'il aurait été naturel de tester en priorité, n'est pas commercial. C'est donc le *p*-nitrobenzénethiol qui a été utilisé. Celui-ci n'a pas pu être couplé dans le cas du couplage Ugi-Smiles. Les conditions classiques ont d'abord été testées, mais aucun résultat n'a été obtenu.

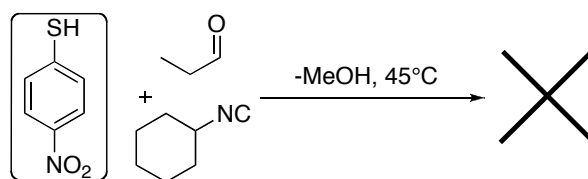


Figure 34(V) : Tentative de couplage du *p*-nitrobenzénethiol dans le méthanol

Une tentative a été faite dans un mélange toluène/eau (1/3), comme publié récemment par Pirrung²⁰⁴, sans succès. L'activation par un acide de Lewis dans le dichlorométhane s'est également révélée infructueuse. Enfin l'ajout de base ne permet pas non plus le couplage.

²⁰³ B. Henkel, B. Beck, B. Westner, B. Mejat, A. Dömling, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8947.

²⁰⁴ M.C. Pirrung, K. Das Sarma, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 444.

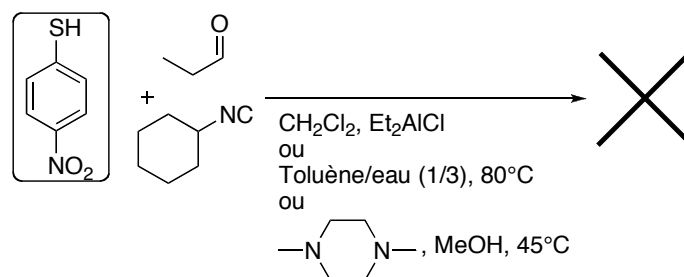


Figure 35(V) : Tentatives d'activation

Le **thiosalicylate de méthyle**, placé à son tour dans ces différentes conditions, n'a pas subi de couplage, comme observé avec le salicylate de méthyle.

Un rendement très faible a été obtenu avec la **2-mercaptopyridine**, que ce soit dans le méthanol ou le toluène. Ce résultat n'est guère surprenant au vu des résultats développés dans le chapitre précédent.

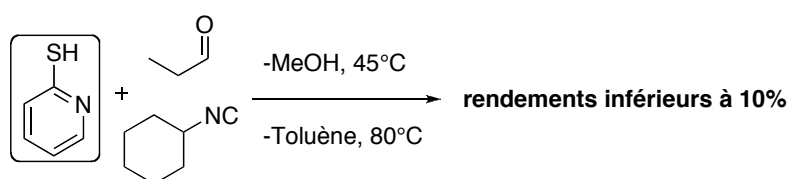


Figure 36(V) : Tentative de couplage de la 2-mercaptopyridine

Cependant, de façon plus étonnante, l'introduction du groupe électroattracteur trifluorométhyle n'a guère amélioré le résultat, contrairement à ce que l'on observe dans le couplage Ugi-Smiles. Aucun rendement supérieur à 15% n'a pu être obtenu avec la 2-mercapto-5-trifluorométhylpyridine que ce soit dans le méthanol ou dans le toluène.

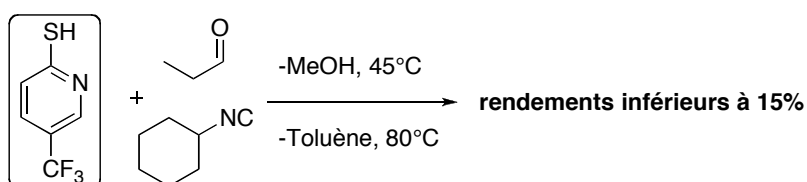


Figure 37(V) : Tentatives de couplage de la 2-mercapto-5-trifluorométhylpyridine

Notre attention s'est alors portée sur la **2-mercaptopyrimidine** qui, sans activation, a donné de bons résultats dans le cas du couplage Ugi-Smiles. Chauffée en présence de propionaldéhyde et de cyclohexylisonitrile dans le méthanol à 45°C pendant trois jours, elle a conduit à un produit de couplage avec un rendement de 31%. Ce résultat n'a pas pu être amélioré dans le toluène ou sans solvant et s'est avéré peu reproductible avec d'autres partenaires.

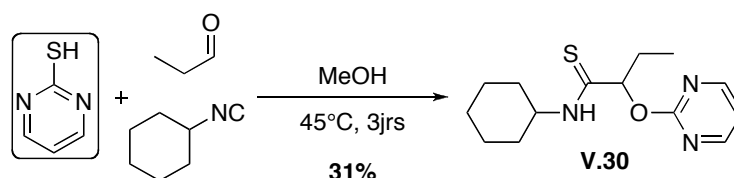


Figure 38(V) : Couplage de la 2-mercaptopyrimidine

Plusieurs acides de Lewis ont alors été testés : ZnCl_2 , TiCl_4 , SiCl_4 et $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$, leur introduction ne donnant malheureusement lieu à aucune amélioration.

Un résultat satisfaisant a été obtenu avec Et_2AlCl . En effet, l'ajout de cet acide de Lewis à -40°C au propionaldéhyde, au cyclohexylisonitrile et à la mercaptopyrimidine dans le dichlorométhane, le mélange étant ensuite agité une nuit à température ambiante, a permis d'obtenir un rendement de 58%.

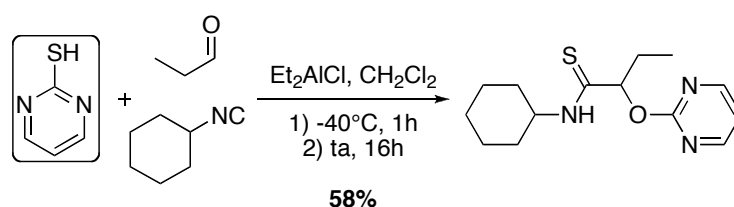


Figure 39(V) : Couplage en présence de Et_2AlCl

Mais ce résultat n'est pas transposable à d'autres aldéhydes, nous avons donc étudié d'autres solutions.

Ainsi des essais ont été réalisés dans un mélange eau/toluène. Plusieurs proportions ont été testées et c'est le mélange eau/toluène : 3/1 qui a permis d'obtenir le meilleur rendement, après chauffage à 80°C pendant deux jours.

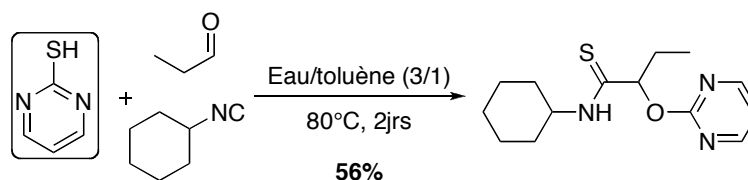


Figure 40(V) : Couplage dans un mélange eau/toluène

Malheureusement cette méthode s'est elle aussi avérée peu reproductible et difficilement transposable à d'autres réactifs. Des essais ont été réalisés après introduction d'additifs qui ont déjà donné de bons résultats²⁰⁵ dans le mélange eau/toluène comme LiCl, glucose, NH₄Cl mais aucune amélioration n'a été observée.

La 2-mercaptopyrimidine, composé activé qui a été engagé avec succès dans le cadre du couplage Ugi-Smiles, n'a pas donné de résultat positif dans la réaction à trois composants. Les 4-mercaptopyrimidines se comportent de la même manière.

Les autres thiols hétérocycliques ayant donné de bons résultats dans le cadre du couplage Ugi-Smiles ont ensuite été testés dans les mêmes conditions. Sans surprise, le 2-mercaptobenzoxazole comme le 2-mercaptobenzothiazole, chauffés en présence d'un isonitrile et d'un aldéhyde, ne permettent pas d'observer les adduits attendus.

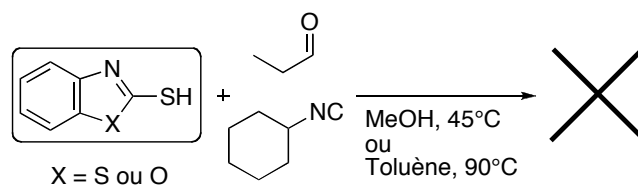


Figure 41(V) : Tentative de couplage de mercaptoazoles

Les mercaptans ne sont pas de bons partenaires pour le couplage Passerini-Smiles. Ces résultats sont cohérents avec ce qui a été observé lors de la réaction classique avec des acides thiocarboxyliques. En outre, le réarrangement de Smiles est particulièrement difficile d'un atome d'oxygène vers un atome de soufre. C'est pourquoi nous n'avons pas mené plus loin cette étude.

²⁰⁵ M.C. Pirrung, K. Das Sarma, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 444.

Un nouveau couplage de type Passerini a été mis au point, des phénols appauvris en électrons jouant le rôle de l'acide. Comme pour le couplage Ugi-Smiles, le réarrangement final de Smiles est l'étape déterminante puisqu'elle déplace les équilibres précédents. C'est ici un atome d'oxygène moins nucléophile que l'atome d'azote qui intervient. Le réarrangement étant moins favorisé, des réactions secondaires peuvent se produire.

Cependant de très bons résultats ont été obtenus, donnant accès en une étape à une grande diversité d' α -aryloxyamides puisque de nombreux aldéhydes et isonitriles ont pu être couplés dans le cas de l'*o*-nitrophénol.

Des composés comportant des substituants hétérocycliques ont été formés par le même procédé. Les groupes pyridine et pyrimidine sont très fréquents dans les molécules possédant une activité biologique. Les amides ainsi formés sont donc intéressants en vue de la synthèse de nouvelles molécules actives en chimie médicinale.

CONCLUSION GENERALE

Dans la première partie de ce manuscrit, nous avons présenté une nouvelle méthode de synthèse d'indolizines, composés à fort potentiel biologique. Cette synthèse procède par une cascade réactionnelle impliquant une réaction de post-condensation après un U-4CR.

Un sel de pyridinium est formé à partir de l'adduit initial. Il subit un couplage de Sonogashira auquel succède immédiatement une cycloaddition 1,3-dipolaire, elle-même suivie d'une oxydation spontanée. Grâce à cette synthèse efficace et facile à mettre en œuvre, diverses indolizines ont pu être préparées.

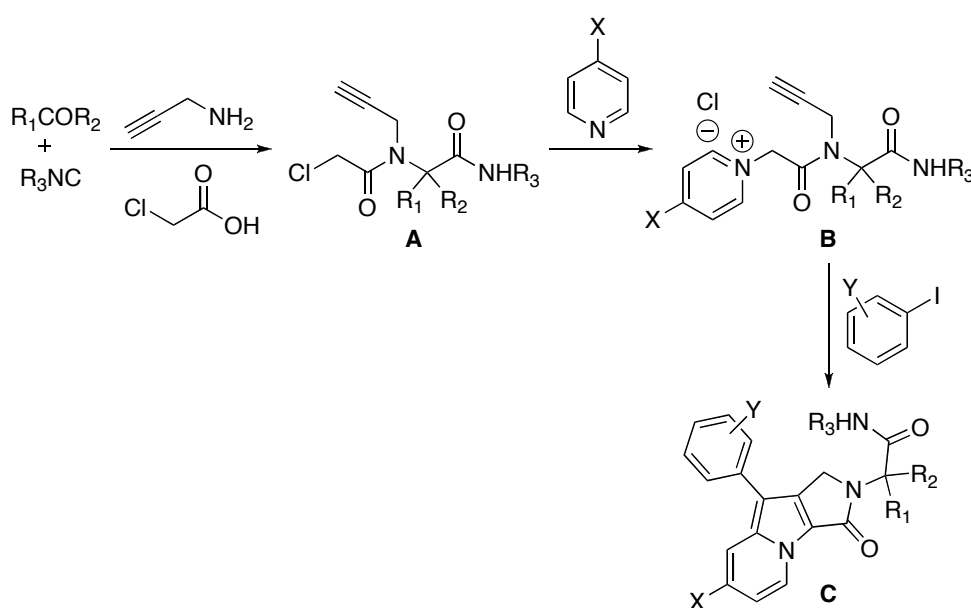


Figure 1: Synthèse d'indolizines

Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés au couplage Ugi-Smiles et plus particulièrement à son extension à des composés soufrés, permettant la préparation rapide de thioamides à partir d'un isonitrile, d'un aldéhyde, d'une amine et d'un mercaptan.

Celui-ci va jouer le rôle du composé acide dans un couplage analogue au U-4CR, l'étape finale nécessaire pour déplacer les équilibres précédents étant dans ce cas un réarrangement de Smiles. Cette réaction est rendue possible grâce à une acidité suffisante du thiol ainsi qu'aux propriétés nucléophiles du thiolate correspondant. L'étude a tout d'abord porté sur un thiol aromatique, mais les adduits sont obtenus avec des rendements modérés.

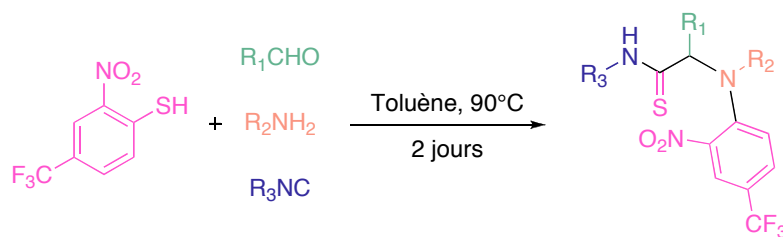


Figure 2 : Couplage Ugi-Smiles d'un thiol aromatique

L'utilisation de mercaptopyridines et pyrimidines a permis d'obtenir avec succès des thioamides présentant des motifs aminopyridines ou pyrimidines.

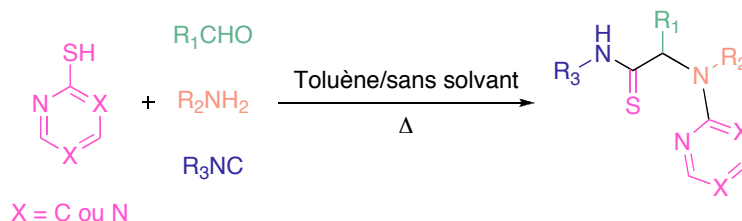


Figure 3 : Couplage de mercaptopyridine et pyrimidines

Les mercaptans ont permis d'étendre ce nouveau couplage à quatre composants à des structures hétérocycliques à cinq chaînons alors que la réaction est impossible avec les équivalents hydroxy.

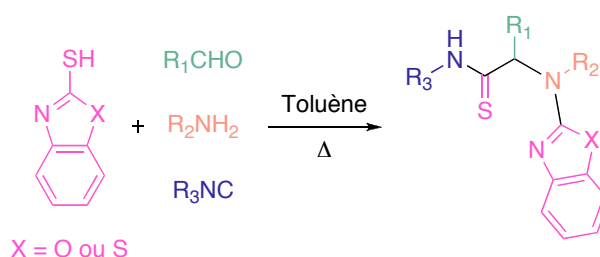


Figure 4 : Couplage Ugi-Smiles de systèmes mercaptoazoles

Enfin un couplage à trois composants, analogue de la réaction de Passerini impliquant des phénols, a été mis au point. Ainsi des α -aryloxyamides variés ont pu être préparés à partir de phénols et phénols hétérocycliques avec de bons rendements.

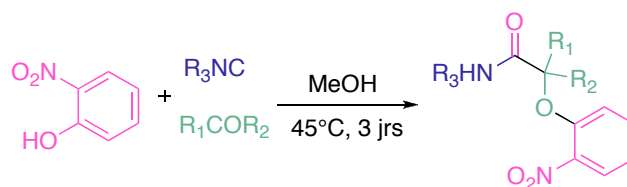


Figure 5 : Couplage Passerini-Smiles

Ainsi de nouvelles familles de composés ont été préparées de manière rapide et efficace. Ces molécules sont très diverses et beaucoup comprennent des groupements à fort intérêt biologique.

BIBLIOGRAPHIE**Chapitre 1**

1. A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27. A. Strecker, *Ann. Chem. Pharm.* **1850**, 91, 349.
2. T. Bucherer, H. Barsch, *J. Prakt. Chem.* **1934**, 140, 151.
3. A. Hantzsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1.
4. P. Biginelli, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 2962. P. Biginelli, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 447.
5. C. Mannich, W. Krosche, *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647.
6. R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1917**, 111, 876.
7. W. Lieke, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, 112, 316.
8. A. Gautier, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1869**, 146, 119.
9. A.W. Hoffmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, 144, 114.
10. I. Ugi, R. Meyr, *Angew. Chem.* **1958**, 70, 702.
11. I. Ugi, R. Meyr, *Chem. Ber.* **1960**, 93, 239.
12. R. Obrecht, R. Herman, I. Ugi, *Synthesis* **1985**, 400.
13. W.P. Weber, G.W. Gokel, I. Ugi, *Angew. Chem.* **1972**, 84, 587.
14. Revues sur les isonitriles : a) P. Hoffmann, G. Gokel, D. Marquading, I. Ugi in *Isonitrile Chemistry*, Academic press, New York, **1971**, 9. b) D. Lentz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1315. c) I.A. O'Neil in *Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Vol.3* Pergamon, Oxford **1995**, 963.
15. Y. Kobayashi, T. Fukuyama, *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, 35, 1043.
16. A.M. Van Leusen, J. Wildeman, O.H. Oldenzel, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1153.
17. A.M. Van Leusen, *Synthesis* **1991**, 531.
18. A.M. Van Leusen, H. Siderius, B.E. Hoogenboom, D. Van Leusen, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 5337.
19. R. Schröder, U. Schöllkopf, E. Blume, I. Hoppe, *Ann.* **1975**, 533.
20. U. Schöllkopf, P.H. Porsch, E. Blume, *Ann.* **1976**, 7122.
21. V.V. Tumanov, A.A. Tishkov, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, 46, 3563.
22. M.P. Periasamy, H.M. Walborsky, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 611.
23. J.U. Nef, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, 280, 261.
24. Revues pour les réactions de Passerini et Ugi : a) D. Marquading, G. Gokel, P. Hoffmann, I. Ugi in *Isonitrile Chemistry* Academic Press : New York, **1971**, 133. b) I. Ugi, S. Lohberger, R. Karl in *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon : Oxford, **1991**, 2, 1083. c) A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 3169. d) R.W. Armstrong, A.P. Combs, P.A. Tempest, S.D. Brown, T.A. Keating, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 123. e) H. Bienaymé, C. Hulme, G. Oddon, P. Schmitt, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3321. f) I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 810. g) I. Ugi, A. Dömling in *Combinatorial Chemistry-A Practical Approach*, Oxford Univ. Press : Oxford, **2000**, 287. h) J. Zhu, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 7, 1133. i) C. Hulme, V. Gore, *Curr. Med. Chem.* **2003**, 10, 51. j) A. Dömling, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, 6, 306. k) I. Ugi, A. Dömling, *Comb. Chem.* **2000**, 287. l) I. Ugi, A. Dömling, B. Werner, *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 37, 647. m) R.V.A. Orru, M. de Greff, *Synthesis* **2003**, 1471. n) D. Van Leusen, A. Van Leusen, *Org. React.* **2001**, 57, 417. o) A. Dömling, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 1. p) *The Passerini Reaction* L. Banfi, R. Riva in *Organic Reactions* vol. 65 L.E. Overman Ed. Wiley **2005**.
25. M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 126. M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 180.
26. T.D. Owens, G.L. Araldi, R.F. Nutt, J.E. Semple, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 6271.

27. a) R.H. Baker, D. Stanonis, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 699. b) I. Hagedorn, U. Eholzer, H.D. Winkelmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, 3, 647. c) I. Hagedorn, U. Eholzer, *Chem. Ber.* **1965**, 98, 936. d) H. Kagen, I. Lilien, *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 3728. e) T. Saegusa, N. Takaishi, H. Fujii, *Tetrahedron* **1968**, 24, 3795. f) T. Carfiglio, P.G. Cozzi, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli, *Organometallics* **1993**, 12, 2726. g) D. Seebach, G. Adam, T. Gees, M. Schiess, W. Weigand, *Chem. Ber.* **1988**, 121, 507.
28. I. Ugi, R. Meyr, *Chem. Ber.* **1961**, 94, 2229.
29. O. Mumm, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 887. O. Mumm, H. Hesse, H. Volquartz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1915**, 48, 379.
30. R.H. Baker, D. Stanonis, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 699.
31. I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, 1, 8.
32. I. Hagedorn, U. Eholzer, *Chem. Ber.* **1965**, 98, 936.
33. T. Carofiglio, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Guastini, *Inorg. Chem.* **1989**, 28, 4417. T. Carofiglio, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli, *Organometallics* **1991**, 10, 1659. T. Carofiglio, P.G. Cozzi, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli, *Organometallics* **1993**, 12, 2726.
34. K. Kobayashi, T. Matoba, I. Susubu, M. Takashi, O. Morikawa, H. Konishi, *Chem. Lett.* **1998**, 551.
35. a) T. Saegusa, N. Takaishi, H. Fujii, *Tetrahedron* **1968**, 24, 3795. b) H.J. Kabbe, *Chem. Ber.* **1969**, 102, 1404. c) T. Saegusa, N. Takaishi, H. Fujii, *Polymer Lett.* **1967**, 5, 779.
36. a) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1924**, 54, 529. b) E. Müller, B. Zeeh, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1966**, 696, 72. c) E. Müller, B. Zeeh, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 715, 47. d) J.W. McFarland, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2179.
37. I. Ugi, R. Meyr, *Chem. Ber.* **1961**, 94, 2229. I. Hagedorn, U. Eholzer, *Chem. Ber.* **1965**, 98, 936.
38. A.G.M. Barrett, D.H.R. Barton, J.R. Falck, D. Papaioannou, D.A. Widdowson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1979**, 652.
39. T. Mukaiyama, K. Watanabe, M. Shiono, *Chem. Lett.* **1974**, 1457.
40. T. Ngouansavanh, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, 45, 3495.
41. O.T. Kern, W.B. Motherwell, *Chem. Comm.* **2003**, 2988. O.T. Kern, W.B. Motherwell, *Chem. Comm.* **2005**, 1787.
42. R. Neidlein, *Naturforsch* **1964**, 19, 1159.
43. a) I. Ugi, F.K. Rosendahl, *Chem. Ber.* **1961**, 94, 2233. b) T. El Gomati, J. Firl, I. Ugi, *Chem. Ber.* **1977**, 110, 1603.
44. a) J.R. Falck, S. Manna, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 619. b) M. Passerini, G. Ragni, *Gazz. Chim. Ital.* **1931**, 61, 964. c) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1923**, 53, 331.
45. a) R. Frey, S.G. Galbraith, S. Guelfi, C. Lamberth, M. Zeller, *Synlett* **2003**, 1536. b) P. Andreana, C.C. Liu, S.L. Schreiber, *Org. Lett.* **2004**, 5, 4231.
46. S.E. Denmark, Y. Fan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7825. S.E. Denmark, Y. Fan, *J. Org. Chem.* **2003**, 70, 9667.
47. I. Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, C. Steinbrücker, *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386. I. Ugi, C. Steinbrücker, *Angew. Chem.* **1960**, 72, 267.
48. C.D. Floyd, L.A. Harnett, A. Miller, S. Patel, L. Saroglou, M. Whittaker, *Synlett* **1998**, 637. S. Patel, L. Saroglou, C.D. Floyd, A. Miller, M. Whittaker, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8333.
49. J.W. McFarland, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2179. G. Opitz, W. Merz, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 652, 163.
50. a) I. Ugi, F. Bodesheim, *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 666, 61. b) G. Zinner, W. Kliegel, *Arch. Pharm.* **1966**, 299, 746. c) G. Zinner, W. Bock, *Arch. Pharm.* **1973**, 306, 94.

51. P. Hoffmann, G. Gokel, D. Marquarding, I. Ugi in *Isonitrile Chemistry*, Academic Press, New York, **1971**, 9.
52. S. Zychlinski, I. Ugi, *Heterocycles* **1998**, *49*, 29.
53. S. Heck, A. Dömling, *Synlett* **2000**, *3*, 426.
54. a) G. Opitz, W. Merz, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 652, 163. b) N. Kreutzkamp, K. Lämmerhirt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 372. c) D.S. Matteson, Bailey, *Chem. Ind.* **1967**, 191.
55. T.A. Keating, R.W. Armstrong, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 867.
56. I. Ugi, F.K. Rosendahl, F. Bodesheim, *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 666, 54.
57. a) I. Ugi, F. Bodesheim, *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 666, 61. b) N. Kreutzkamp, K. Lämmerhirt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 372. c) G. Opitz, A. Griesinger, H.W. Schubert, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 665, 91. d) G. Opitz, W. Merz, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 652, 158. e) R. Neidlein, *Arch. Pharm.* **1965**, 298, 491. f) R. Neidlein, *Arch. Pharm.* **1964**, 297, 589. g) R. Neidlein, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 382.
58. H. Bienaymé, K. Bouzid, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2735.
59. U. Schöllkopf, H. Porsch, H.H. Lau, *Liebigs Ann. Chem.* **1998**, *39*, 2735.
60. A. Dömling, E. Herdtweck, S. Heck, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1745.
61. a) K.M. Short, A.M.M. Mjalli, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 359. b) G.C.B. Harriman, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5591. c) C. Hanusch-Compa, I. Ugi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2725. d) V.H. Gross, J. Gloede, I. Keitel, D. Kunath, *J. Prakt. Chem.* **1968**, *37*, 192.
62. a) A. Dömling, M. Starnecker, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2238. b) B.M. Ebert, I. Ugi, M. Grosche, E. Herdtweck, W.A. Hermann, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11887. c) J. Pitlik, C.A. Townsend, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 3129. d) S.J. Park, G. Keum, S.B. Kang, H.Y. Koh, Y. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7109. e) Y.B. Kim, E.H. Choi, G. Keum, S.B. Kang, D.H. Lee, H.Y. Koh, Y. Kim, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4149.
63. W. Maison, A. Lützen, M. Kosten, I. Schlemminger, O. Westerhoff, W. Saak, J. Martens, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1867.
64. a) K. Kehagia, I. Ugi, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9523. b) I. Ugi, C. Steinbrücker, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2802. c) H.P. Isenring, W. Hofheinz, *Synthesis* **1981**, 385. d) Revue : I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 810.
65. A. Failli, H. Immer, M. Götz, *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 3257.
66. D. Bonne, M. Dekhane, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 2485 et références citées.
67. A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 563.

Chapitre 2

68. L. El Kaïm, L. Grimaud, L.D. Miranda, E. Vieu, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8259. L. El Kaïm, L. Grimaud, E. Vieu, *Tetrahedron Lett.* accepted.
69. C. Hulme, V. Gore, *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 1241.
70. P. Tempest, L. Pettus, V. Gore, C. Hulme, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1947.
71. T. Nixey, P. Tempest, C. Hulme, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1637.
72. C. Hulme, L. Ma, M.P. Cherrier, J.J. Romano, G. Morton, C. Duquenne, J. Salvino, R. Labaudiniere, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1883.
73. P. Tempest, V. Ma, S. Thomas, Z. Hua, M.G. Kelly, C. Hulme, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4959.
74. R. Bossio, S. Marcaccini, R. Pepino, T. Torroba, *Heterocycles* **1999**, *50*, 463.
75. B. Beck, A. Picard, E. Herdtweck, A. Dömling, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 39.
76. K. Paulvannan, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1207.

77. K. Paulvannan, J.W. Jacobs, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7433. K. Paulvannan, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1851.
78. D.L. Wright, C.V. Robotham, K. Aboud, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 943.
79. P. Janvier, H. Bienaymé, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 4291.
80. I. Akritopoulou-Zanze, V. Gracias, J.D. Moore, S.W. Djuric, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3421.
81. F.K. Rosendahl, I. Ugi, *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 666, 65.
82. T.A. Keating, R.W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2574.
83. R. Krelaus, B. Westermann, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5987.
84. L. Banfi, A. Basso, G. Guanti, R. Riva, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7655.
85. B. Beck, G. Larbig, B. Mejat, M. Magnin-Lachaux, A. Picard, E. Herdtweck, A. Dömling, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1047.
86. Z. Xiang, T. Luo, K. Lu, J. Cui, X. Shi, R. Fathi, J. Chen, Z. Yang, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3155.
87. V. Gracias, J.D. Moore, S.W. Djuric, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 417.
88. a) J. Cossy, C. Willis, V. Bellosta, L. Saint-Jalmes, *Synthesis* **2002**, 951. b) M. Pourashraf, P. Delair, M.O. Rasmussen, A.E. Greene, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6966.
89. A.R. Carroll, G. Arumugan, R.J. Quinn, J. Redburn, G. Guymmer, P. Grimshaw, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1889.
90. J. Gubin, J. Luccheti, J. Mahaux, D. Nisato, G. Rosseels, M. Clinet, P. Polster, P. Chatelain, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 981.
91. W.H. Pearson, L. Guo, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8267.
92. W.H. Pearson, E.J. Hembre, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5546.
93. A.I. Nasir, L.L. Gundersen, F. Rise, O. Antonsen, T. Kristensen, B. Langhelle, A. Bast, I. Custers, G.R.M.M. Haenen, H. Wikström, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *8*, 1829. L.L. Gundersen, K.E. Malterud, A.H. Negussie, F. Rise, S. Teklu, O.B. Ostby, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 5409.
94. S. Teklu, L.L. Gundersen, T. Larsen, K.E. Malterud, F. Rise, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3127.
95. W. Chai, J.G. Breitenbucher, A. Kwok, X. Li, V. Wong, N.I. Carruthers, T.W. Lovenberg, C. Mazur, S.J. Wilson, F.U. Axe, T.K. Jones, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3127.
96. Revue : T. Uchida, K. Matsumoto, *Synthesis* **1976**, 599.
97. S. Scholtz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, *45*, 734.
98. V. Boekelheide, R.J. Windgassen, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1456.
99. A.E. Tschitschibabin, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, *60*, 1607.
100. A. Kakehi, S. Ito, K. Watanabe, M. Kitagawa, S. Takeuchi, T. Hashimoto, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5100.
101. E.I. Kostik, A. Abiko, A. Oku, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2618.
102. V. Boekelheide, K. Fahrenholtz, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 458.
103. X. Wei, Y. Hu, T. Li, H. Hu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2487. L. Zhang, F. Liang, L. Sun, Y. Hu, H. Hu, *Synthesis* **2000**, *12*, 1733.
104. A.R. Katritzky, G. Qiu, B. Yang, H.Y. He, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7618.
105. A. Padwa, D.J. Austin, L. Precedo, L. Zhi, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1144.
106. F. Kröhnke, W. Zecker, *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 1128.
107. a) T. Sasaki, K. Kanematsu, A. Kakehi, G. Ito, *Tetrahedron* **1972**, *28*, 4947. b) Y. Tamura, N. Tsujimoto, Y. Sumida, M. Ikeda, *Tetrahedron* **1972**, *28*, 21.
108. a) R. Breslow, T. Eicher, A. Krebs, R.A. Peterson, J. Posner, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1320. b) J.W. Lown, K. Matsumoto, *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 1165.
109. D.H. Wadsworth, S.L. Bender, D.L. Smith, H.R. Luss, C.H. Weidner, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4639.

110. K. Bedjeguelal, H. Bienaymé, S. Poigny, P. Schmitt, E. Tam, *QSAR Comb. Sci.* **2006**, 25, 504.
111. A.V. Kel'in, A.W. Sromek, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2074. J.T. Kim, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4697.
112. Y. Liu, Z. Song, B. Yan, *Org. Lett.* **2007**, 9, 409.
113. C.R. Smith, E.M. Bunelle, A.J. Rhodes, R. Sarpong, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1169.
114. J. Kaloko, A. Hayford, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4305.
115. H. Pauls, F. Kröhnke, *Chem. Ber.* **1977**, 110, 1294.
116. R.A. Nugent, M. Murphy, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2206.
117. L. El Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, *Synlett* **2007**, 2, 227.
118. R. Bossio, C. Fernandez Marcos, S. Marcaccini, R. Pepino, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2519.
119. S. Marcaccini, R. Pepino, M. Cruz Pozo, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2727.
120. Revue : I. Coldham, R. Hufton, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2765.
121. G. Seitz, R. Tegethoff, *Arch. Pharm.* **1993**, 326, 135.
122. M. Noguchi, H. Kan, S. Kajigaeshi, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 3342. M. Noguchi, N. Tanigawa, S. Kajigaeshi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, 58, 3444.
123. Y. Miki, M. Uragi, S. Takemura, M. Ikeda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1985**, 379.
124. U. Bora, A. Saikia, R.C. Boruah, *Org. Lett.* **2003**, 5, 435.
125. C. Conn, R. Shimmon, F. Cordaro, T.L. Hargraves, P. Ibrahim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 2565.
126. M. Lemhadri, H. Doucet, M. Santelli, *Synthesis* **2005**, 8, 1359.

Chapitre 3

127. L. El Kaïm, L. Grimaud, J. Oble, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, 44, 7165. L. El Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, J. Oble, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4169.
128. Revues : J.F. Bunnet, R.E. Zahler, *Chem. Rev.* **1951**, 49, 273. W.E. Truce, E.M. Kreider, W.W. Brand, *Org. React.* **1970**, 18, 99.
129. A.A. Levy, H.C. Rains, S. Smiles, *J. Chem. Soc.* **1931**, 3264. W.J. Evans, S. Smiles, *J. Chem. Soc.* **1935**, 1263.
130. N.W. Gilman, P. Levitan, L.H. Sternbach, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 47, 4121. N.W. Gilman, P. Levitan, L.H. Sternbach, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 373.
131. G.R. Geen, I.S. Mann, M.V. Mullane, *Tetrahedron* **1998**, 54, 9875.
132. N. Sharma, R. Gupta, M. Kumar, R.R. Gupta, *J. Fluor. Chem.* **1999**, 98, 153.
133. R. Bayles, M.C. Johnson, R.F. Maisey, R.W. Turner, *Synthesis* **1976**, 33.
134. S.G. Davies, W.E. Hume, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2673.
135. W.E. Truce, W.J. Ray, O.L. Norman, D.B. Eickenmeyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3625. W.E. Truce, W.J. Ray, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 481.
136. a) D.A. Oare, M.A. Sanner, C.H. Heatcock, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 132. b) C.H. Heatcock, S.K. Davidson, S. G. Mills, M.A. Sanner, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2531. c) P. Magnus, J.S. Mendoza, A. Stamford, M. Ladlow, P. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10232. d) G. Kim, M.Y. Chu-Moyer, S.J. Danishefsky, G.K. Schulte, *J. Org. Chem.* **1993**, 115, 30. e) H. Takahata, Y. Banba, M. Mozumi, T. Yamazaki, *Heterocycles* **1986**, 24, 947. f) H. Takahata, T. Yamazaki, *Heterocycles* **1988**, 27, 1953. g) R.N. Hurd, G.T. Delmater, *Chem. Rev.* **1961**, 61, 45. h) N. Ikemoto, J. Liu, K.M.J. Brands, J. M. McNamara, P.J. Reider, *Tetrahedron* **2003**, 59, 1317. i) Q. Qiao, S.S. So, R.A. Goodnow Jr., *Org. Lett.* **2001**, 3, 3655.
- 137 a) O.E. Jensen, S.O. Lawesson, R. Bardi, A.M. Piazzesi, C. Toniolo, *Tetrahedron* **1985**, 41, 5595. b) D.J.S. Guthrie, C.H. Willaims, D.T. Elmore, *Int. J. Peptide Protein Res.* **1986**, 28, 208. c) T.F.M. La Cour, *Int. J. Peptide Protein Res.* **1987**, 30, 564.

138. a) W.L. Mock, J.T. Chen, J.W. Tsang, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1981**, *102*, 389.
b) P. Campbell, N.T. Nashed, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5221. c) P.A. Bartlett, K.L. Spear, N.E. Jacobsen, *Biochemistry* **1982**, *21*, 1608.
139. a) K. Hartke, H.D. Gerber, *J. Prakt. Chem.* **1996**, *338*, 763. b) D.A. Oare, M.A. Sanner, C.H. Heatcock, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 132. Utilisation de NaHCO₃ : J.W. Scheeren, P.H.J. Ooms, R.J.F. Nivard, *Synthesis* **1973**, 149. c) Utilisation de Na₂CO₃ : D. Brillon, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 3085. d) Utilisation de RLi : O.P. Goel, U. Krolls, *Synthesis* **1987**, 162. e) Utilisation de (TMS)₂O : T.J. Curphey, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6461.
140. M. Ogata, H. Matsumoto, *Heterocycles* **1978**, *11*, 139.
141. T. Hirabayashi, K. Inoue, K. Yokota, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *92*, 139.
142. a) K. Steliou, M. Mrani, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3104. b) P.W. Wojtkowski, J.E. Dolfini, O. Kocy, C.M. Cimarusti, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5628.
143. M.P. Cava, M.I. Levinson, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5061.
144. P. Ilankumaran, A.R. Ramesha, S. Chandrasekaran, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8311.
145. D.C. Smith, S.W. Lee, P.L. Fuchs, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 348.
146. J.J. Bodine, M. Kaloustian, *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 787.
147. A.B. Charrette, M. Grenon, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5792.
148. R.S. Varma, D. Kumar, *Org. Lett.* **2000**, *1*, 697.
149. C.H. Wang, F.Y. Hwang, J.M. Horng, C.T. Chen, *Heterocycles* **1979**, *12*, 1191.
150. A. Albert, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1915**, *48*, 470.
151. E.C. Taylor, J.A. Zoltewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2656.
152. S.A. Benner, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1851.
153. M.J. Shiao, L.L. Lai, W.S. Ku, P.Y. Lin, J.R. Hwu, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4772.
154. M.C. Bagley, K. Chapaneri, C. Glover, E.A. Merritt, *Synlett* **2004**, 2615.
155. B. Kaboudin, D. Elhamifar, *Synlett* **2006**, 224.
156. a) H. Nishiyama, H. Nagase, K. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4671. b) M.A. Casadei, B. Di Renzo, F. Micheletti Moracci, *Synth. Commun.* **1983**, 757.
157. W. Walter, W. Rubach, C.O. Meese, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 171.
158. Revue : W. Walter, J. Voss, The Chemistry of Amides, *Interscience* **1970**, 442.
159. A.R. Katritzky, M. Drewniak, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1755.
160. a) R.M. Mohareb, A. Habashi, N.S. Ibrahim, S.M. Sherif, *Synthesis* **1987**, 228. b) S.A. Lang, E.J. Cohen, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1008.
161. G. Cainelli, D. Giacomini, M. Panunzio, G. Martelli, G. Spunta, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3593.
162. S. Gronowitz, A.B. Hörnfeldt, M. Temciuc, *Synthesis* **1993**, 483.
163. F. Babudri, V. Fiandanese, G. Marchese, A. Punzi, *Synlett* **1994**, 719.
164. E. Schwenk, D. Papa, *J. Org. Chem.* **1946**, *11*, 798.
165. C.S. Marvel, P. De Radzitzky, J.J. Brader, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5997.
166. K. Okuma, Y. Komiya, H. Ohta, *Chem. Lett.* **1988**, 1145. K. Okuma, K. Ikari, H. Ohta, *Chem. Lett.* **1992**, 131.
167. T. Hoeg-Jensen, C.E. Olsen, A. Holm, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1257.
168. B. Zacharie, G. Sauvé, C. Penney, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10489.
169. M.A. Shalaby, C.W. Grote, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9045.
170. C.T. Brain, A. Hallett, S.Y. Ko, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3808.
171. A.R. Katritzky, J.L. Moutou, Z. Yang, *Synlett* **1995**, 99. A.R. Katritzky, J.L. Moutou, Z. Yang, *Synthesis* **1995**, 1497.

Chapitre 4

172. M. Soukri, S. Lazar, M.D. Pujol, M. Akssira, J.M. Leger, C. Jarry, G. Guillaumet, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3665.
173. O.R. Rodig, R.E. Collier, R.K. Schlatzer, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2652.
174. H.Y. Wang, Y.X. Liao, Y.L. Guo, Q.H. Tang, L. Lu, *Synlett* **2005**, *8*, 1239.
175. Y. Maki, T. Hiramitsu, M. Suzuki, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2097. Y. Maki, M. Sako, M. Tanabe, M. Suzuki, *Synthesis* **1981**, *39*, 462.
176. J.B. Baudin, G. Hareau, S.A. Julia, O. Ruel, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1175.
177. P.R. Blakemore, W.J. Cole, P.J. Kocienski, A. Morley, *Synlett* **1998**, 26.
178. P.R. Blakemore, W.J. Cole, P.J. Kocienski, A. Morley, *Synlett* **2000**, 365.
179. H.W. Atland, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3395.
180. L. El Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, J. Oble, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4019. L. El Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, J. Oble, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4169.
181. H.C. Koppel, R.H. Springer, R.K. Robins, C.C. Cheng, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 792 et références citées.
182. J.R. Thirtle, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 342 et références citées.
183. C. Combellas, S. Dellerue, G. Mathey, A. Thiébault, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 539.
184. a) D.M. Swanson, A.E. Dubin, C. Shah, N. Nasser, L. Chang, S.L. Dax, M. Jetter, J.G. Breitenbucher, C. Liu, C. Mazur, B. Lord, L. Gonzales, K. Hoey, M. Rizzolio, M. Bogenstaetter, E.E. Cod, D.H. Lee, S.P. Zhang, S.R. Chaplan, N.L. Carruthers, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1857. b) M.T. Cocco, C. Congiu, V. Onnis, M. Morelli, V. Felipo, O. Cauli, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4169.
185. L. El Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, J. Oble, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4019.
186. S. Heck, A. Dömling, *Synlett* **2000**, 3, 426.
187. a) C. Chen, R. Dagnino, E.B. De Souza, D.E. Grigoriadis, C.Q. Huang, K.I. Kim, Z.Liu, T.Moran, T.R. Webb, J.P. Whitten, Y.F. Xie, J.R. McCarthy, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4358. b) E.D. Edstrom, Y. Wei, M. Gordon, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2473.
188. C.J. Aquino, J.M. Ramanjulu, D. Heyer, A.J. Daniels, F. Palazzo, M. Dezube, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2691.
189. A. McCluskey, P.A. Keller, J. Morgan, J. Garner, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3353.
190. L. El Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, J. Oble, *Synlett*, **2007**, 3, 465.
191. H. Suter, H. Zutter, *Helv. Chim. Acta.* **1967**, *50*, 1084.
192. P. Jimonet, F. Audiau, M. Barreau, J.C. Blanchard, A. Boireau, Y. Bour, M.A. Coléno, A. Doble, G. Doerflinger, C. Do Huu, M.H. Donat, J.M. Duchesne, P. Ganil, C. Guérémy, E. Honoré, B. Just, R. Kerphirique, S. Gontier, P. Hubert, P.M. Laduron, J. Le Blevec, M. Meunier, J.M. Miquet, C. Nemecek, M. Pasquet, O. Piot, J. Pratt, J. Rataud, M. Reibaud, J.M. Stutzmann, S. Mignani, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2828.
193. S.N. Sawhney, S.K. Arora, J.V. Singh, O.P. Bansal, S.P. Singh, *Indian J. Chem.* **1978**, *16B*, 605.
194. V.G. Shirke, Bobade, R.P. Bhamaria, B.G. Khadse, S.R. Sengupta, *Indian Drugs* **1990**, *27*, 350.
195. C.J. Paget, K. Kisner, R.L. Stone, D.C. DeLong, *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 1016.
196. S. Yoshida, S. Shiokawa, K.I. Kawano, T. Ito, H. Murakami, H. Suzuki, Y. Sato, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7075.
197. a) N.V. Vasiliev, Y.E. Lyashenko, A.F. Kolomiets, *J. Fluorine Chem.* **1993**, *65*, 227. b) F. Thalhammer, U. Wallfahrer, J. Sauer, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3231. c) G. Seitz, C.H. Gerninghaus, *Pharmazie* **1994**, *49*, 102.

198. R.N. Warrener, D. Margetic, P.J. Foley, D.N. Butler, A. Winling, K.A. Beales, R.A. Russel, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 571. R.N. Warrener, S. Wang, L. Maksimovic, P. Tepperman, D.N. Butler, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6141 et références citées.
199. G.D. Wilkie, G.I. Elliott, B.S.J. Blagg, S.E. Wolkenberg, D.R. Soenen, M.M. Miller, S. Pollack, D.L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11293.
200. S.E. Wolkenberg, D.L. Boger, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7361.

Chapitre 5

201. L. El Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5021. L. El Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, L. J. Oble, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4169.
202. O.T. Kern, W.B. Motherwell, *Chem. Comm.* **2003**, 2988. O.T. Kern, W.B. Motherwell, *Chem. Comm.* **2005**, 1787.
203. B. Henkel, B. Beck, B. Westner, B. Mejat, A. Dömling, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8947.
204. M.C. Pirrung, K. Das Sarma, *J. Am. Chem.Soc.* **2004**, *126*, 444.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Généralités

1- Appareillage et techniques analytiques

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés sur un appareil Brüker Avance 400 MHz fonctionnant respectivement à des fréquences de 400 et 100,6 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par millions (ppm) et déterminés en prenant le solvant deutéré comme référence pour le ^{13}C et le pic du tétraméthylsilane à 0 ppm pour le ^1H . Les constantes de couplage, notées J , sont exprimées en Hz. Les abréviations suivantes sont utilisées pour décrire les couplages observés : s pour singulet, d pour doublet, t pour triplet, q pour quadruplet, quint pour quintuplet, sept pour septuplet, m pour multiplet. L'abréviation C_q est utilisée pour préciser le caractère quaternaire de l'atome de carbone désigné.

Les spectres de masse (MS) ont été enregistrés sur un spectromètre Hewlett Packard HP 5989 avec introduction directe (ID) et ionisation chimique positive à l'ammoniaque (ICP NH_3). Seuls les pics principaux sont mentionnés et exprimés en unité de masse par charge élémentaire (m/z).

Les spectres infra-rouge ont été enregistrés sur un appareil Brüker IFS 66 ou un appareil Perkin-Elmer FT 1600 à partir de composés en solution dans le dichlorométhane.

Les masses haute-résolution ont été enregistrées sur un spectromètre JEOL JMS-Gcmate II, composé d'un système GC/MS à partir de composés en solution dans le dichlorométhane.

2- Chromatographies

Les chromatographies flash ont été réalisées en utilisant de la silice Kiesegel 60 (35-70 μm). Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques de gel de silice de type 60F254 (Merck), et éventuellement révélées au CAM (Ceric Ammonium Molybdate) qui est une solution oxydante préparée à base d'eau, de sulfate de cérium, de molybdate d'ammonium et d'acide sulfurique.

3- Purification des solvants

Les réactions délicates ont été réalisées sous atmosphère inerte (argon), avec des solvants fraîchement distillés. Le toluène, le THF et l'éther diéthylique ont été distillés sur sodium, le dichlorométhane sur hydrure de calcium.

4- Remarques

La masse M donnée pour les molécules décrites ci-dessous est leur masse exacte.

Dans la partie expérimentale concernant le chapitre 4, certains carbones sont absents sur le spectre ^{13}C , en particulier dans le cas des mercaptoprimidines et mercaptopurine, en raison de la présence d'un grand nombre d'atomes d'azote dans les molécules. Certains ont pu être identifiés grâce aux corrélations 2D et sont rapportés ici, d'autres n'ont pas pu être déterminés malgré des tests avec des temps de relaxation plus élevés, c'est pourquoi certains descriptifs de spectres ne sont pas complets.

Les spectres des produits issus des mercaptooxadiazoles ne sont pas décrits, la dégradation des produits les rendant peu lisibles.

5- Protocole général pour les couplages de Ugi/Passerini-Smiles

L'aldéhyde (1 éq.), l'isonitrile (1 éq.), le composé acide (1 éq.) et l'amine (1 éq.) si nécessaire sont placés dans le solvant mentionné (1 M). Le milieu est agité pendant plusieurs heures à la température indiquée puis concentré sous pression réduite. Le produit est purifié sur gel de silice.

Chapitre II

1- Protocole A

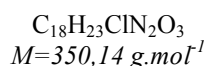
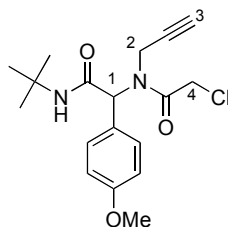
L'aldéhyde (1 éq.), l'isonitrile (1 éq.), la propargylamine (1 éq.) et l'acide chloroacétique (1 éq.) sont placés dans le méthanol (1 M) et le mélange est agité une nuit à température ambiante. L'adduit de Ugi est purifié sur gel de silice avec un système d'éluant éther diéthylique/éther de pétrole.

Cet adduit est ensuite placé dans l'éthanol et la pyridine est additionnée. Après 24 heures à 50°C, le milieu est concentré sous pression réduite et le produit brut est directement engagé dans l'étape suivante.

Sous atmosphère inerte, le sel de pyridinium (1 éq.) et le dérivé iodé (1.1 éq.) sont placés dans un mélange THF/diisopropylamine (1:1, 0.3M). L'acétate de palladium (0.04 éq.), l'iodure de cuivre (0.08 éq.) et la triphénylphosphine (0.08 éq.) sont ajoutés et le mélange est agité 2 jours à température ambiante.

Une faible quantité d'eau est additionnée et un mélange hétérogène est obtenu. La phase aqueuse est extraite à l'éther de nombreuses fois, la phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit est purifié sur gel de silice.

II.1 : N-*tert*-butyl-2-(2-chloro-N-(prop-2-ynyl)éthanamido)-2-(4-méthoxyphényl)-éthanamide

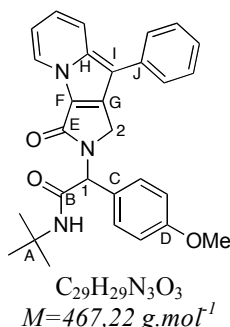


Rdt 70%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.32 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, H_{Ar}), 6.92 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, H_{Ar}), 6.04 (s, 1H, H₁), 5.59 (sl, 1H, NH), 4.39 (s, 2H, H₄), 4.16 (s, 2H, H₂), 3.83 (s, 3H, OMe), 2.32 (sl, 1H, H₃), 1.36 (s, 9H, *t*-Bu).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 351 (M+H⁺)

II.2 : N-tert-butyl-2-(4-méthoxy-phényl)-2-[9-phényl-3-oxo-1,3-dihydro-pyrrolo[3,4-b]indolizin-2-yl]-acétamide



Rdt 42%

R_f 0.4 (70:30 éther diéthylique/éther de pétrole)

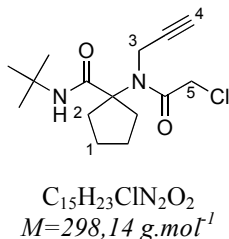
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.59 (dt, 1H, *J* = 6.8, 1.0 Hz, H_{Ar(pyr)}), 7.79 (dt, 1H, *J* = 9.2, 1.0 Hz, H_{Ar(pyr)}), 7.49 (dd, 2H, *J* = 8.3, 1.3 Hz, H_{Ar(iodé)}), 7.41-7.38 (m, 3H, H_{ArOMe} et H_{Ar(iodé)}), 7.24 (dd, 2H, *J* = 8.3, 1.3 Hz, H_{Ar(iodé)}), 7.03 (ddd, 1H, *J* = 9.2, 6.8, 1.0 Hz, H_{Ar(pyr)}), 6.91 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_{ArOMe}), 6.73 (td, 1H, *J* = 6.8, 1.0 Hz, H_{Ar(pyr)}), 5.99 (s, 1H, H₁), 5.93 (sl, 1H, NH), 5.05 (d, 1H, *J* = 17.1 Hz, H₂), 4.08 (d, 1H, *J* = 17.1 Hz, H₂), 3.81 (s, 3H, OMe), 1.40 (s, 9H, *t*-Bu).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 169.8 (C_B), 162.3 (C_E), 159.9 (C_D), 136.9, 136.7 et 134.9 (C_{q(Ar)}), 130.5 (C_{ArOMe}), 129.3 (C_{Ar(iodé)}), 128.5 (C_C), 127.6 et 126.3 (C_{Ar(iodé)}), 126.0 et 121.9 (C_{Ar(pyr)}), 120.1 (C_{q(Ar)}), 118.7 (C_{Ar(pyr)}), 114.7 (C_{ArOMe}), 112.2 (C_{Ar(pyr)}), 109.6 (C_{q(Ar)}), 58.7 (C_I), 55.7 (OMe), 52.2 (C_A), 45.1 (C₂), 29.1 (*t*-Bu).

MS (ID, ICP NH₃) *m/z* 468 (M+H⁺)

HRMS Calculé 467.2209, trouvé 467.2208

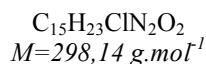
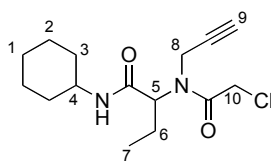
II.3 : N-tert-butyl-1-(2-chloro-N-(prop-2-ynyl)éthanamido)cyclopentanecarboxamide



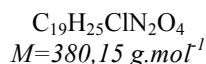
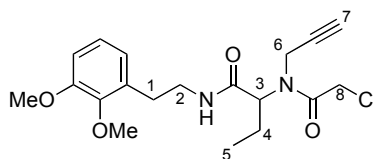
Rdt 75%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.28 (sl, 1H, NH), 4.25 (s, 2H, H₅), 4.15 (s, 2H, H₃), 2.58-2.50 (m, 2H, H₂), 2.38-2.26 (m, 3H, H₂ et H₄), 1.81-1.73 (m, 4H, H₁), 1.33 (s, 9H, *t*-Bu).

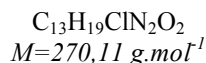
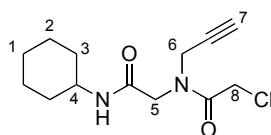
SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 299 (M+H⁺)

II.4 : 2-(2-chloro-N-(prop-2-ynyl)éthanamido)-N-cyclohexylbutanamide**Rdt** 75%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.98 (sl, 1H, NH), 4.79 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, H₅), 4.35-4.25 (m, 3H, H₈ et H₁₀), 4.15 (d, 1H, *J* = 19.1 Hz, H₈), 3.75-3.66 (m, 1H, H₄), 2.37 (sl, 1H, H₉), 2.07-1.95 (m, 1H, H₆), 1.89-1.76 (m, 3H, H₃ et H₆), 1.71-1.64 (m, 2H, H₃), 1.37-1.26 (m, 4H, H₂), 1.19-1.08 (m, 2H, H₁), 0.94 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H₇).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 299 (M+H⁺)**II.5 : 2-(2-chloro-N-(prop-2-ynyl)éthanamido)-N-(2,3-diméthoxyphénéthyl)butanamide****Rdt** 73%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.83 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz, H_{Ar}), 6.73 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz, H_{Ar}), 6.05 (sl, 1H, NH), 4.77 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz, H₃), 4.28 (s, 2H, H₈), 4.23 (dd, 1H, *J* = 19.2, 2.4 Hz, H₆), 4.03 (dd, 1H, *J* = 19.2, 2.4 Hz, H₆), 3.90 (s, 3H, OMe), 3.88 (s, 3H, OMe), 3.57-3.43 (m, 2H, H₂), 2.75 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz, H₁), 2.36 (sl, 1H, H₇), 2.08-1.97 (m, 1H, H₄), 1.85-1.74 (m, 1H, H₄), 0.94 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, H₅).

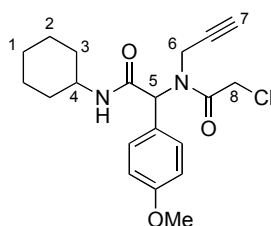
SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 381 (M+H⁺)**II.6: 2-chloro-N-(2-(cyclohexylamino)-2-oxoéthyl)-N-(prop-2-ynyl)éthanamide**

Rdt 76%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.02 (sl, 1H, NH), 4.29 (s, 2H, H₈), 4.24 (s, 2H, H₆), 4.10 (s, 2H, H₅), 3.80-3.70 (m, 1H, H₄), 2.41 (sl, 1H, H₇), 1.94-1.84 (m, 2H, H₃), 1.75-1.65 (m, 2H, H₃), 1.41-1.29 (m, 4H, H₂), 1.21-1.11 (m, 2H, H₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 271 (M+H⁺)

II.7 : 2-chloro-N-(2-(cyclohexylamino)-1-(4-méthoxyphényl)-2-oxoéthyl)-N-(prop-2-ynyl)-éthanamide



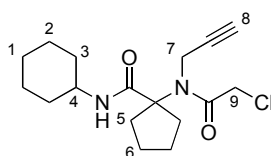
C₂₀H₂₅ClN₂O₃
M=376,16 g.mol⁻¹

Rdt 70%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.30 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 6.87 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 6.02 (s, 1H, H₅), 5.70 (sl, 1H, NH), 4.32 (s, 2H, H₈), 4.12 (s, 2H, H₆), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.75-3.68 (m, 1H, H₄), 2.35 (sl, 1H, H₇), 1.91-1.82 (m, 2H, H₃), 1.69-1.62 (m, 2H, H₃), 1.38-1.25 (m, 4H, H₂), 1.22-1.10 (m, 2H, H₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 377 (M+H⁺)

II.8 : 2-(2-chloro-N-(prop-2-ynyl)éthanamido)-N-cyclohexylbutanamide



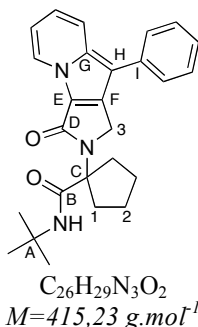
C₁₇H₂₅ClN₂O₂
M=324,16 g.mol⁻¹

Rdt 75%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.27 (sl, 1H, NH), 4.24 (s, 2H, H₉), 4.15 (s, 2H, H₇), 3.75-3.65 (m, 1H, H₄), 2.57-2.51 (m, 2H, H₅), 2.48 (sl, 1H, H₈), 2.05-1.98 (m, 2H, H₅), 1.87-1.82 (m, 2H, H₃), 1.76-1.63 (m, 6H, H₃ et H₆), 1.41-1.26 (m, 4H, H₂), 1.21-1.07 (m, 2H, H₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 325 (M+H⁺)

II.9 : acide *tert*-butylamide 1-(3-oxo-9-phényl-1,3-dihydro-pyrrolo[3,4-*b*]indolizin-2-yl)-cyclopentanecarboxylique



Rdt 23%

R_f 0.3 (70:30 éther diéthylique/éther de pétrole)

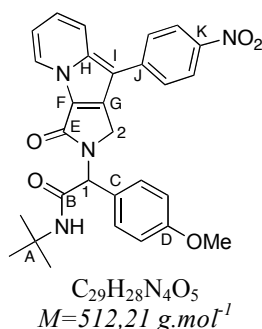
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.61 (dt, 1H, *J* = 6.7, 1.0 Hz, H_{Ar(pyr)}), 7.85 (dt, 1H, *J* = 9.2, 1.0 Hz, H_{Ar(pyr)}), 7.55 (dd, 2H, *J* = 8.3, 1.3 Hz, H_{Ar(iodé)}), 7.49 (tt, 1H, *J* = 8.3, 1.3 Hz, H_{Ar(iodé)}), 7.31 (dd, 2H, *J* = 8.3, 1.3 Hz, H_{Ar(iodé)}), 7.03 (ddd, 1H, *J* = 9.2, 6.7, 1.0 Hz, H_{Ar(pyr)}), 7.00 (sl, 1H, NH), 6.77 (td, 1H, *J* = 6.7, 1.0 Hz, H_{Ar(pyr)}), 4.60 (s, 2H, H₃), 2.61-2.53 (m, 2H, H₁), 2.36-2.28 (m, 2H, H₁), 1.83-1.74 (m, 4H, H₂), 1.33 (s, 9H, *t*-Bu).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.9 (C_B), 163.9 (C_D), 136.9, 135.2 et 134.7 (C_{q(Ar)}), 129.5, 127.5 et 126.5 (C_{Ar(iodé)}), 126.0 et 122.1 (C_{Ar(pyr)}), 120.8 (C_{q(Ar)}), 118.8 et 112.3 (C_{Ar(pyr)}), 109.2 (C_{q(Ar)}), 71.9 (C_C), 51.3 (C_A), 46.5 (C₃), 35.8 (C₁), 29.1 (*t*-Bu), 23.4 (C₂).

MS (ID, ICP NH₃) *m/z* 416 (M+H⁺)

HRMS Calculé 415.2260, trouvé 415.2267

II.10 : *N-tert*-butyl-2-(4-méthoxy-phényl)-2-[9-(4-nitro-phényl)-3-oxo-1,3-dihydro-pyrrolo[3,4-*b*]indolizin-2-yl]-acétamide



Rdt 38%

R_f 0.2 (70:30 éther diéthylique /éther de pétrole)

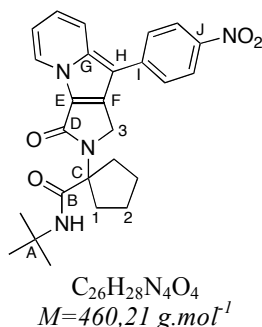
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.68 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 8.26 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{iodé})}$), 7.86 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 7.60 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{iodé})}$), 7.40 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{OMe})}$), 7.15 (ddd, 1H, $J = 9.0, 6.7, 0.8$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 6.94 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{OMe})}$), 6.86 (t, 1H, $J = 6.7$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 5.96 (s, 1H, H_1), 5.70 (sl, 1H, NH), 5.13 (d, 1H, $J = 17.2$ Hz, H_2), 4.10 (d, 1H, $J = 17.2$ Hz, H_2), 3.83 (s, 3H, OMe), 1.40 (s, 9H, *t*-Bu).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 169.3 (C_B), 161.9 (C_E), 160.1 (C_D), 145.6 (C_K), 142.1 (C_J), 137.5 et 137.3 ($\text{C}_{\text{q}(\text{Ar})}$), 130.5 ($\text{C}_{\text{Ar}(\text{OMe})}$), 128.2 (C_C), 127.1 ($\text{C}_{\text{Ar}(\text{iodé})}$), 126.5 ($\text{C}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 124.9 ($\text{C}_{\text{Ar}(\text{iodé})}$), 123.8 ($\text{C}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 121.4 ($\text{C}_{\text{q}(\text{Ar})}$), 118.4 ($\text{C}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 114.9 ($\text{C}_{\text{Ar}(\text{OMe})}$), 113.1 ($\text{C}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 107.5 ($\text{C}_{\text{q}(\text{Ar})}$), 58.6 (C_1), 55.7 (OMe), 52.4 (C_A), 45.2 (C_2), 29.1 (*t*-Bu).

MS (ID, ICP NH_3) m/z 513 ($\text{M}+\text{H}^+$)

HRMS Calculé 512.2060, trouvé 512.2044

II.11 : acide *tert*-butylamide 1-[9-(4-nitro-phényl)-3-oxo-1,3-dihydro-pyrrolo[3,4-*b*]indolizin-2-yl]-cyclopentanecarboxylique



Rdt 53%

R_f 0.4 (70:30 éther diéthylique/éther de pétrole)

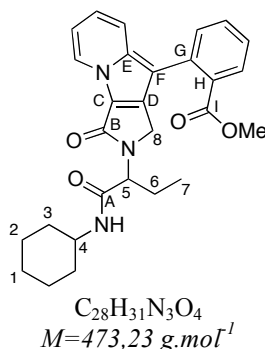
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.67 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 8.34 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{iodé})}$), 7.90 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 7.67 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{iodé})}$), 7.19 (ddd, 1H, $J = 9.2, 6.8, 1.0$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 6.89 (td, 1H, $J = 6.8, 1.0$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 6.84 (sl, 1H, NH), 4.66 (s, 2H, H_3), 2.62-2.54 (m, 2H, H_1), 2.37-2.29 (m, 2H, H_1), 1.84-1.77 (m, 4H, H_2), 1.33 (s, 9H, *t*-Bu).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 172.6 (C_B), 163.5 (C_D), 145.5 (C_J), 141.9 (C_I), 137.6 et 135.8 ($\text{C}_{\text{q}(\text{Ar})}$), 127.1 ($\text{C}_{\text{Ar}(\text{iodé})}$), 126.5 ($\text{C}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 125.1 ($\text{C}_{\text{Ar}(\text{iodé})}$), 124.0 ($\text{C}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 122.0 ($\text{C}_{\text{q}(\text{Ar})}$), 118.5 et 113.2 ($\text{C}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 107.2 ($\text{C}_{\text{q}(\text{Ar})}$), 71.9 (C_C), 51.5 (C_A), 46.9 (C_3), 35.8 (C_1), 29.1 (*t*-Bu), 23.3 (C_2).

MS (ID, ICP NH_3) m/z 461 ($\text{M}+\text{H}^+$)

HRMS Calculé 460.2111, trouvé 460.2110

II.12 : 2-[2-(1-cyclohexylcarbamoyl-propyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-b]indolizin-9-yl]-benzoate de méthyle



Rdt 47%

R_f 0.2 (70:30 éther diéthylique/éther de pétrole)

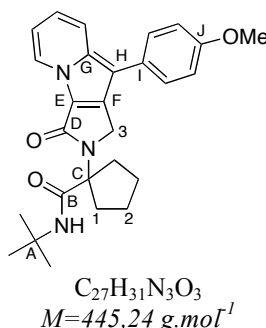
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.58 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz, H_{Ar(pyr)}), 7.94 (t, 1H, *J* = 9.3 Hz, H_{Ar(pyr)}), 7.59-7.54 (m, 1H, H_{Ar(iodé)}), 7.52-7.48 (m, 1H, H_{Ar(iodé)}), 7.43-7.38 (m, 2H, H_{Ar(iodé)}), 6.96 (ddd, 1H, *J* = 9.3, 6.7, 0.9 Hz, H_{Ar(pyr)}), 6.74 (td, 1H, *J* = 6.7, 0.9 Hz, H_{Ar(pyr)}), 6.16 (sl, 1H, NH), 5.61-5.56 (m, 1H, H₅), 4.79 (d, 1H, *J* = 17.2 Hz, H₈), 4.18 (d, 1H, *J* = 17.2 Hz, H₈), 3.82-3.79 (m, 1H, H₄), 3.70 (s, 3H, OMe), 2.14-2.07 (m, 1H, H₆), 1.95-1.89 (m, 1H, H₆), 1.78-1.58 (m, 4H, H₃), 1.39-1.13 (m, 6H, H₁ et H₂), 0.97 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H₇).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 170.0 (C_A), 168.9 (C₁), 162.9 (C_B), 137.8, 137.1, 134.4 et 133.1 (C_{q(Ar)}), 132.0, 131.0 et 127.3 (C_{Ar(iodé)}), 125.8 (C_{Ar(pyr)}), 121.9 (C_{Ar(iodé)} et C_{q(Ar)}), 121.7, 118.2 et 112.2 (C_{Ar(pyr)}), 108.4 (C_{q(Ar)}), 57.5 (C₅), 52.7 (OMe), 48.7 (C₄), 44.0 (C₈), 33.4 (C₃), 25.9 (C₆), 25.2 (C₂), 22.7 (C₁), 11.1 (C₇).

MS (ID, ICP NH₃) *m/z* 475 (M+2H⁺)

HRMS Calculé 473.2315, trouvé 473.2317

II.13 : acide *tert*-butylamide 1-[9-(4-méthoxy-phényl)-3-oxo-1,3-dihydro-pyrrolo[3,4-b]indolizin-2-yl]-cyclopentanecarboxylique



Rdt 5%

R_f 0.2 (70:30 éther diéthylique/éther de pétrole)

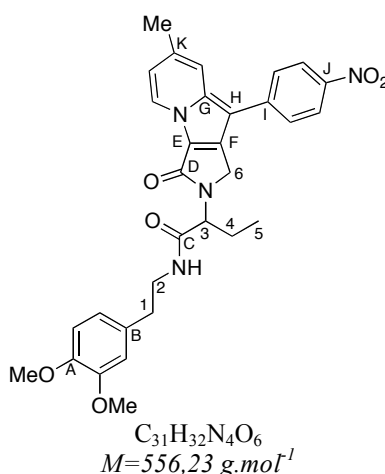
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.58 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 7.78 (dt, 1H, $J = 9.2, 0.9$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 7.47 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{iodé})}$), 7.04-6.88 (m, 4H, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{iodé})}$, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$, NH), 6.74 (td, 1H, $J = 6.8, 0.9$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 4.57 (s, 2H, H_3), 3.89 (s, 3H, OMe), 2.60-2.52 (m, 2H, H_1), 2.35-2.27 (m, 2H, H_1), 1.82-1.74 (m, 4H, H_2), 1.33 (s, 9H, $t\text{-Bu}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 173.0 (C_B), 163.9 (C_D), 158.4 (C_J), 136.6 et 134.8 ($\text{C}_{\text{q}(\text{Ar})}$), 128.8 ($\text{C}_{\text{Ar}(\text{iodé})}$), 127.2 (C_1), 125.9 et 121.7 ($\text{C}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 120.6 ($\text{C}_{\text{q}(\text{Ar})}$), 118.7 ($\text{C}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 115.0 ($\text{C}_{\text{Ar}(\text{iodé})}$), 112.1 ($\text{C}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 109.0 ($\text{C}_{\text{q}(\text{Ar})}$), 71.9 (C_C), 55.8 (OMe), 51.4 (C_A), 46.6 (C_3), 35.8 (C_1), 29.1 ($t\text{-Bu}$), 23.4 (C_2).

MS (ID, ICP NH_3) m/z 446 ($\text{M}+\text{H}^+$)

HRMS Calculé 445.2365, trouvé 445.2354

II.14 : N-[2-(3,4-diméthoxy-phényl)-éthyl]-2-[7-méthyl-9-(4-nitro-phényl)-3-oxo-1,3-dihydro-pyrrolo[3,4-*b*]indolizin-2-yl]-butyramide



Rdt 37%

R_f 0.1 (70:30 éther diéthylique/éther de pétrole)

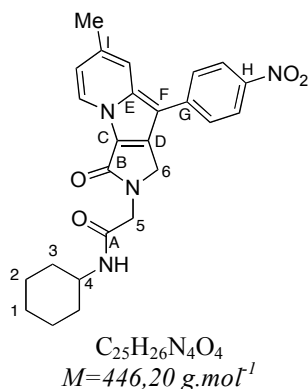
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.54 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 8.33 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{iodé})}$), 7.72-7.65 (m, 3H, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{iodé})}$ et $\text{H}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 7.00 (s, 1H, H_{Ar}), 6.75 (dd, 1H, $J = 7.0, 1.5$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 6.68-6.61 (m, 2H, H_{Ar}), 6.26 (sl, 1H, NH), 4.64-4.56 (m, 2H, H_6 et H_3), 4.48 (d, 1H, $J = 17.2$ Hz, H_6), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.54-3.49 (m, 2H, H_2), 2.81-2.71 (m, 2H, H_1), 2.48 (s, 3H, Me), 1.30-1.26 (m, 2H, H_4), 0.97 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, H_5).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 170.8 (C_C), 169.3 (C_D), 149.3 (C_A), 147.9 (C_J), 145.3 (C_1), 138.2 et 136.1 ($\text{C}_{\text{q}(\text{Ar})}$), 135.3 (C_K), 131.4 (C_B), 126.9 ($\text{C}_{\text{Ar}(\text{iodé})}$), 126.0 (C_{Ar}), 125.8 ($\text{C}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 125.1 ($\text{C}_{\text{Ar}(\text{iodé})}$), 120.9 ($\text{C}_{\text{q}(\text{Ar})}$), 116.9 et 115.9 ($\text{C}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 114.4 et 112.0 (C_{Ar}), 106.3 ($\text{C}_{\text{q}(\text{Ar})}$), 57.3 (C_3), 56.1 (OMe), 44.4 (C_6), 40.9 (C_2), 35.6 (C_1), 30.1 (C_4), 22.4 (Me), 11.1 (C_5).

MS (ID, ICP NH_3) m/z 557 ($\text{M}+\text{H}^+$)

HRMS Calculé 556.2322, trouvé 556.2334

II.15 : N-cyclohexyl-2-[7-méthyl-9-(4-nitro-phényl)-3-oxo-1,3-dihydro-pyrrolo[3,4-b]indolizin-2-yl]-acétamide



Rdt 40%

R_f 0.1(70:30 éther diéthylique/éther de pétrole)

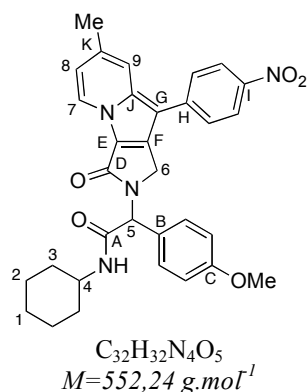
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.56 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H_{Ar(pyr)}), 8.32 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, H_{Ar(iodé)}), 7.71-7.67 (m, 3H, H_{Ar(iodé)} et H_{Ar(pyr)}), 7.00 (sl, 1H, NH), 6.75 (dd, 1H, *J* = 7.0, 1.4 Hz, H_{Ar(pyr)}), 4.67 (s, 2H, H₆), 4.22 (s, 2H, H₅), 3.82-3.73 (m, 1H, H₄), 2.47 (s, 3H, Me), 1.95-1.89 (m, 2H, H₃), 1.74-1.68 (m, 2H, H₃), 1.38-1.15 (m, 6H, H₁ et H₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 168.1 (C_A), 162.4 (C_B), 145.3 (C_H), 142.3 (C_G), 137.0 et 136.1 (C_{q(Ar)}), 135.5 (C_I), 126.9 (C_{Ar(iodé)}), 125.9 (C_{Ar(pyr)}), 125.1 (C_{Ar(iodé)}), 120.3 (C_{q(Ar)}), 116.9 et 116.0 (C_{Ar(pyr)}), 106.3 (C_{q(Ar)}), 48.9 (C₄), 48.7 et 48.0 (C₅ et C₆), 33.4 (C₃), 25.7 (C₂), 23.7 (C₁), 22.3 (Me).

MS (ID, ICP NH₃) *m/z* 447 (M+H⁺)

HRMS Calculé 446.1954, trouvé 446.1962

II.16 : N-cyclohexyl-2-(4-méthoxy-phényl)-2-[7-méthyl-9-(4-nitro-phényl)-3-oxo-1,3-dihydro-pyrrolo[3,4-b]indolizin-2-yl]-acétamide



Rdt 33%

R_f 0.2 (80:20 éther diéthylique/éther de pétrole)

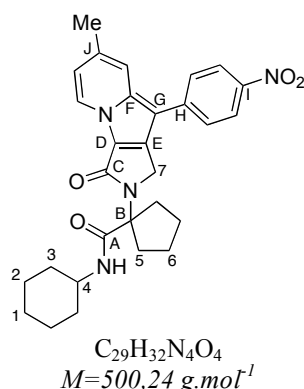
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.56 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz, H_7), 8.26 (d, 2H, $J = 9.1$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar(iodé)}}$), 7.63 (sl, 1H, H_9), 7.59 (d, 2H, $J = 9.1$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar(iodé)}}$), 7.39 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{ArOMe}), 6.93 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{ArOMe}), 6.71 (dd, 1H, $J = 7.1, 1.5$ Hz, H_8), 6.00 (s, 1H, H_5), 5.84 (sl, 1H, NH), 5.06 (d, 1H, $J = 17.2$ Hz, H_6), 4.13 (d, 1H, $J = 17.2$ Hz, H_6), 3.90-3.84 (m, 1H, H_4), 3.82 (s, 3H, OMe), 2.45 (s, 3H, Me), 1.99-1.93 (m, 2H, H_3), 1.74-1.69 (m, 2H, H_3), 1.39-1.10 (m, 6H, H_1 et H_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 169.3 (C_A), 162.0 (C_D), 160.1 (C_C), 145.1 (C_I), 142.3 (C_H), 138.1 et 137.7 ($\text{C}_{\text{q(Ar)}}$), 135.0 (C_K), 130.5 (C_{ArOMe}), 128.0 (C_B), 126.9 ($\text{C}_{\text{Ar(iodé)}}$), 125.9 (C_7), 124.9 ($\text{C}_{\text{Ar(iodé)}}$), 120.7 ($\text{C}_{\text{q(Ar)}}$), 116.8 (C_9), 115.7 (C_8), 114.8 (C_{ArOMe}), 106.3 ($\text{C}_{\text{q(Ar)}}$), 58.5 (C_5), 55.7 (OMe), 49.2 (C_4), 45.3 (C_6), 33.3 (C_3), 25.9 et 25.2 (C_1 et C_2), 22.3 (Me).

MS (ID, ICP NH_3) m/z 553 ($\text{M}+\text{H}^+$)

HRMS Calculé 552.2373, trouvé 552.2385

II.17 : acide cyclohexylamide 1-[7-méthyl-9-(4-nitro-phényl)-3-oxo-1,3-dihydro-pyrrolo[3,4-*b*]indolizin-2-yl]-cyclopentanecarboxylique



Rdt 49%

R_f 0.5 (70:30 éther diéthylique/éther de pétrole)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.54 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar(pyr)}}$), 8.32 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar(iodé)}}$), 7.66-7.63 (m, 3H, $\text{H}_{\text{Ar(iodé)}}$ et $\text{H}_{\text{Ar(pyr)}}$), 6.87 (sl, 1H, NH), 6.72 (dd, 1H, $J = 7.0, 1.4$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar(pyr)}}$), 4.63 (s, 2H, H_7), 3.77-3.68 (m, 1H, H_4), 2.64-2.57 (m, 2H, H_5), 2.46 (s, 3H, Me), 2.38-2.32 (m, 2H, H_5), 1.86-1.77 (m, 8H, H_3 et H_6), 1.35-1.14 (m, 6H, H_1 et H_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 172.5 (C_A), 163.6 (C_C), 145.2 (C_I), 142.2 (C_H), 138.1 et 136.3 ($\text{C}_{\text{q(Ar)}}$), 135.3 (C_J), 126.9 ($\text{C}_{\text{Ar(iodé)}}$), 125.8 ($\text{C}_{\text{Ar(pyr)}}$), 125.0 ($\text{C}_{\text{Ar(iodé)}}$), 121.4 ($\text{C}_{\text{q(Ar)}}$), 116.9 et 115.8 ($\text{C}_{\text{Ar(pyr)}}$), 105.9 ($\text{C}_{\text{q(Ar)}}$), 71.4 (C_B), 48.7 (C_4), 46.9 (C_7), 35.8 (C_5), 33.2 (C_3), 25.9 (C_2), 23.5 et 23.3 (C_1 et C_6), 22.1 (Me).

MS (ID, ICP NH_3) m/z 501 ($\text{M}+\text{H}^+$)

HRMS Calculé 500.2424, trouvé 500.2430

2- Protocole B

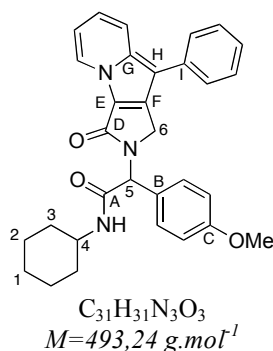
L'aldéhyde (1 éq.), l'isonitrile (1 éq.), la propargylamine (1 éq.) et l'acide chloroacétique (1 éq.) sont placés dans le méthanol (1 M) et le mélange est agité une nuit à température ambiante. La pyridine est alors additionnée.

Après 24 heures à 50°C, le milieu est refroidi à 0°C et une faible quantité d'éther diéthylique est additionnée. L'adduit ionique précipite alors. Le solide ainsi obtenu est filtré, lavé à l'éther froid et séché.

Le produit purifié (1 éq.) est placé avec l'iodobenzène (1.1 éq.) dans un mélange THF/diisopropylamine (1:1, 0.3 M). L'acétate de palladium (0.04 éq.), l'iodure de cuivre (0.08 éq.) et la triphénylphosphine (0.08 éq.) sont ajoutés et le mélange est agité 2 jours à température ambiante.

Une faible quantité d'eau est additionnée et un mélange hétérogène est obtenu. La phase aqueuse est extraite à l'éther de nombreuses fois, la phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit est purifié sur gel de silice.

II.18 : N-cyclohexyl-2-(4-méthoxy-phényl)-2-(3-oxo-9-phényl-1,3-dihydro-pyrrolo[3,4-b]indolizin-2-yl)-acétamide



Rdt 54%

R_f 0.4 (70:30 éther diéthylique/éther de pétrole)

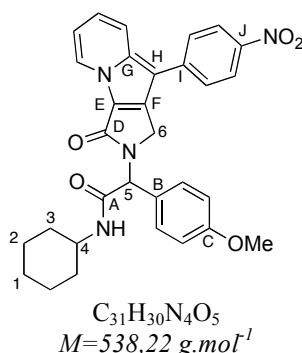
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.61 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H_{Ar(pyr)}), 7.81 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, H_{Ar(pyr)}), 7.50 (d, 2H, *J* = 10.8 Hz, H_{Ar(iodé)}), 7.44-7.38 (m, 3H, H_{Ar(iodé)} et H_{ArOMe}), 7.27 (d, 2H, *J* = 10.8 Hz, H_{Ar(iodé)}), 7.00 (ddd, 1H, *J* = 9.2, 7.0, 1.0 Hz, H_{Ar(pyr)}), 6.91 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H_{ArOMe}), 6.76 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz, H_{Ar(pyr)}), 6.00 (s, 1H, H₅), 5.87 (sl, 1H, NH), 4.98 (d, 1H, *J* = 17.0 Hz, H₆), 4.13 (d, 1H, *J* = 17.0 Hz, H₆), 3.90-3.77 (m, 1H, H₄), 3.82 (s, 3H, OMe), 2.00-1.94 (m, 2H, H₃), 1.74-1.67 (m, 2H, H₃), 1.36-1.14 (m, 6H, H₁ et H₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 169.4 (C_A), 162.4 (C_D), 159.9 (C_C), 137.0, 136.6 et 134.8 (C_{q(Ar)}), 130.5 (C_{ArOMe}), 129.4 (C_{Ar(iodé)}), 128.3 (C_B), 127.6 et 126.3 (C_{Ar(iodé)}), 126.0 et 122.0 (C_{Ar(pyr)}), 120.0 (C_{q(Ar)}), 118.8 (C_{Ar(pyr)}), 114.7 (C_{ArOMe}), 112.2 (C_{Ar(pyr)}), 109.6 (C_{q(Ar)}), 58.6 (C₅), 55.7 (OMe), 49.1 (C₄), 45.1 (C₆), 33.3 (C₃), 25.8 (C₂), 23.9 (C₁).

MS (ID, ICP NH₃) *m/z* 494 (M+H⁺)

HRMS Calculé 493.2365, trouvé 493.2370

II.19 : N-cyclohexyl-2-(4-méthoxy-phényl)-2-[9-(4-nitro-phényl)-3-oxo-1,3-dihydro-pyrrolo[3,4-*b*]indolizin-2-yl]-acétamide



Rdt 64%

R_f 0.2 (70:30 éther diéthylique/éther de pétrole)

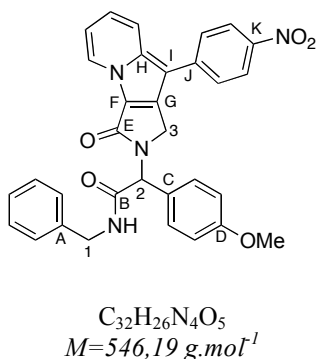
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.68 (dd, 1H, *J* = 6.8, 1.0 Hz, H_{Ar(pyr)}), 8.27 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_{Ar(iodé)}), 7.86 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, H_{Ar(pyr)}), 7.61 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_{Ar(iodé)}), 7.40 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H_{ArOMe}), 7.16 (ddd, 1H, *J* = 9.2, 6.8, 1.0 Hz, H_{Ar(pyr)}), 6.95 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H_{ArOMe}), 6.87 (t, 1H, *J* = 6.8 Hz, H_{Ar(pyr)}), 6.02 (s, 1H, H₅), 5.81 (sl, 1H, NH), 5.09 (d, 1H, *J* = 17.2 Hz, H₆), 4.15 (d, 1H, *J* = 17.2 Hz, H₆), 3.89-3.81 (m, 1H, H₄), 3.83 (s, 3H, OMe), 2.00-1.93 (m, 2H, H₃), 1.75-1.69 (m, 2H, H₃), 1.39-1.13 (m, 6H, H₁ et H₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 169.3 (C_A), 162.0 (C_D), 160.1 (C_C), 145.4 (C_J), 142.0 (C_I), 137.6 et 137.2 (C_{q(Ar)}), 130.5 (C_{ArOMe}), 128.0 (C_B), 127.1 (C_{Ar(iodé)}), 126.5 (C_{Ar(pyr)}), 125.0 (C_{Ar(iodé)}), 123.9 (C_{Ar(pyr)}), 121.3 (C_{q(Ar)}), 118.4 (C_{Ar(pyr)}), 114.9 (C_{ArOMe}), 113.1 (C_{Ar(pyr)}), 107.5 (C_{q(Ar)}), 58.5 (C₅), 55.7 (OMe), 49.2 (C₄), 45.3 (C₆), 33.3 (C₃), 25.2 (C₂), 23.1 (C₁).

MS (ID, ICP NH₃) *m/z* 539 (M+H⁺)

HRMS Calculé 538.2216, trouvé 538.2217

II.20 : N-benzyl-2-(4-méthoxy-phényl)-2-[9-(4-nitro-phényl)-3-oxo-1,3-dihydro-pyrrolo[3,4-*b*]indolizin-2-yl]-acétamide



Rdt 66%

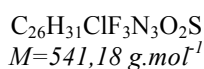
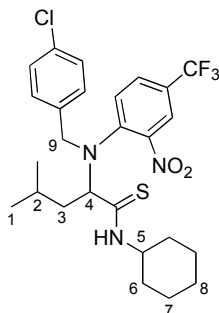
R_f 0.1 (70:30 éther diéthylique/éther de pétrole)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.65 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 8.28 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{iodé})}$), 7.87 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 7.71-7.66 (m, 1H, H_{Ar}), 7.61 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{iodé})}$), 7.58-7.54 (m, 1H, H_{Ar}), 7.51-7.46 (m, 1H, H_{Ar}), 7.41 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{ArOMe}), 7.32-7.26 (m, 2H, H_{Ar}), 7.16 (ddd, 1H, $J = 9.2, 6.8, 1.0$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 6.93 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_{ArOMe}), 6.86 (td, 1H, $J = 6.8, 1.0$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 6.34 (t, 1H, $J = 5.7$ Hz, NH), 6.11 (s, 1H, H_2), 5.07 (d, 1H, $J = 17.1$ Hz, H_3), 4.56 (dd, 1H, $J = 14.8, 5.7$ Hz, H_1), 4.50 (dd, 1H, $J = 14.8, 5.7$ Hz, H_1), 4.17 (d, 1H, $J = 17.1$ Hz, H_3), 3.83 (s, 3H, OMe).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 170.4 (C_B), 164.2 (C_E), 160.3 (C_D), 145.6 (C_K), 141.9 (C_J), 132.6, 132.5 et 132.4 ($\text{C}_{\text{q}(\text{Ar})}$), 130.7 (C_{ArOMe}), 129.1 et 128.9 (C_{Ar}), 128.2 et 128.0 (C_C et C_{Ar}), 127.1 ($\text{C}_{\text{Ar}(\text{iodé})}$), 126.5 ($\text{C}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 125.0 ($\text{C}_{\text{Ar}(\text{iodé})}$), 123.9 ($\text{C}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 121.3 ($\text{C}_{\text{q}(\text{Ar})}$), 118.4 ($\text{C}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 115.0 (C_{ArOMe}), 113.1 ($\text{C}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 107.5 ($\text{C}_{\text{q}(\text{Ar})}$), 58.6 (C_2), 55.8 (OMe), 45.3 (C_3), 44.2 (C_1).

MS (ID, ICP NH_3) m/z 547 ($\text{M}+\text{H}^+$).

HRMS Calculé 546.1903, trouvé 546.1905

Chapitre III**1- Benzène-thiol****III.1 : 2-((4-chlorobenzyl)(2-nitro-4-(trifluorométhyl)phényl)amino)-N-cyclohexyl-4-méthylpentanethioamide**

Rdt 30% à 90°C dans le toluène pendant 2 jours

R_f 0.8 (50:50 éther diéthylique/éther de pétrole)

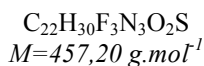
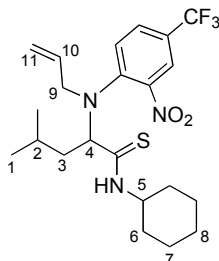
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.35 (sl, 1H, NH), 7.81 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H_{Ar}), 7.52 (dd, 1H, *J* = 8.6, 2.0 Hz, H_{Ar}), 7.15-7.10 (m, 3H, H_{ArCl} et H_{Ar}), 6.94 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H_{ArCl}), 4.29-4.20 (m, 2H, H₅ et H₉), 4.06 (d, 1H, *J* = 15.5 Hz, H₉), 3.98 (dd, 1H, *J* = 8.5, 5.0 Hz, H₄), 2.00-1.90 (m, 2H, H₃ et H₆), 1.81-1.76 (m, 1H, H₆), 1.68-1.62 (m, 1H, H₂), 1.59-1.48 (m, 3H, H₃ et H₆), 1.34-1.24 (m, 2H, H₈), 1.18-1.01 (m, 4H, H₇), 0.69 (d, 6H, *J* = 6.5 Hz, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 199.1 (C_qS), 145.9 et 145.4 (C_q(Ar)), 134.4 et 134.1 (C_q(ArCl)), 129.8 (q, *J* = 3.4 Hz, C_{Ar}), 129.6 et 129.4 (C_{ArCl}), 128.7 (q, *J* = 6.7 Hz, C_qCF₃), 126.7 (C_{Ar}), 125.5 (q, *J* = 204.5 Hz, CF₃), 123.4 (q, *J* = 3.7 Hz, C_{Ar}), 72.6 (C₄), 54.1 (C₅), 53.2 (C₉), 41.7 (C₃), 31.6 et 31.4 (C₆), 25.9 (C₂), 25.8 et 24.9 (C₇ et C₈), 23.4 et 22.4 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 542 (M+H⁺)

I.R. (film fin) 2359, 1539, 1322, 1157, 1087 cm⁻¹

HRMS Calculé 541.1778, trouvé 541.1778

III.2 : 2-(allyl(2-nitro-4-(trifluorométhyl)phényl)amino)-N-cyclohexyl-4-méthylpentanethioamide

Rdt 26% à 90°C dans le toluène pendant 2 jours

R_f 0.9 (50:50 éther diéthylique/éther de pétrole)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.60 (sl, 1H, NH), 8.00 (s, 1H, H_{Ar}), 7.73 (dd, 1H, *J* = 8.7, 1.9 Hz, H_{Ar}), 7.38 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, H_{Ar}), 5.72-5.62 (m, 1H, H₁₀), 5.19 (d, 1H, *J* = 11.2 Hz, H₁₁), 5.15 (d, 1H, *J* = 17.9 Hz, H₁₁), 4.40-4.31 (m, 1H, H₅), 4.17 (t, 1H, *J* = 6.5 Hz, H₄), 3.89 (dd, 1H, *J* = 16.2, 5.7 Hz, H₉), 3.55 (dd, 1H, *J* = 16.2, 5.7 Hz, H₉), 2.22-2.15 (m, 1H, H₃), 2.02-1.96 (m, 2H, H₆), 1.77-1.72 (m, 2H, H₆), 1.67-1.63 (m, 1H, H₂), 1.58-1.51 (m, 1H, H₃), 1.46-1.35 (m, 2H, H₈), 1.30-1.17 (m, 4H, H₇), 0.88 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, H₁), 0.79 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 199.1 (C_qS), 145.8 et 144.7 (C_q(Ar)), 132.1 (C₁₀), 129.8 (q, *J* = 3.5 Hz, C_{Ar}), 125.7 (q, *J* = 34.6 Hz, C_qCF₃), 125.5 (C_{Ar}), 123.5 (q, *J* = 3.8 Hz, C_{Ar}), 123.3 (q, *J* = 271.9 Hz, C_qF₃), 120.1 (C₁₁), 72.3 (C₄), 54.3 (C₅), 52.3 (C₉), 42.1 (C₃), 31.8 et 31.2 (C₆), 26.0 (C₂), 25.8 (C₈), 24.9 (C₇), 22.9 (C₁).

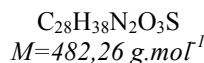
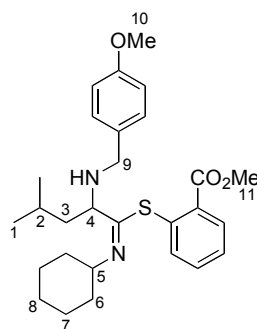
SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 458 (M+H⁺)

I.R. (film fin) 2360, 1323, 1159, 1127, 1090 cm⁻¹

HRMS Calculé 457.2011, trouvé 457.201

2- Thiosalicylate de méthyle

III.3 : 2-(1-(cyclohexylimino)-2-(4-méthoxybenzylamino)-4-méthylpentylthio)benzoate de méthyle



Rdt 82% dans le méthanol à 60°C pendant 2 jours

R_f 0.8 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.83-7.81 (m, 1H, H_{Ar(sal)}), 7.40-7.37 (m, 1H, H_{Ar(sal)}), 7.34-7.31 (m, 2H, H_{Ar(sal)}), 7.23 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{Ar}), 6.84 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{Ar}), 3.90 (s, 3H, H₁₁), 3.85-3.80 (m, 1H, H₅), 3.79 (s, 3H, H₁₀), 3.40 (d, 2H, *J* = 12.5 Hz, H₉), 3.12 (dd, 1H, *J* = 10.1, 3.1 Hz, H₄), 2.23 (sl, 1H, NH), 1.91-1.78 (m, 3H, H₂ et H₆), 1.74-1.59 (m, 2H, H₆), 1.51-1.35 (m, 5H, H₃ et H₇), 1.30-1.19 (m, 3H, H₃ et H₈), 0.81 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H₁), 0.39 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H₁).

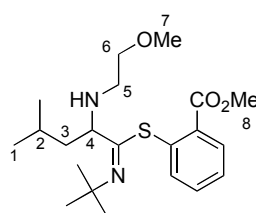
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 167.4 (C_qO), 161.5 ($\text{C}_\text{q(Ar)}$), 158.9 (C_qN), 136.4 ($\text{C}_\text{Ar(sal)}$), 134.9 ($\text{C}_\text{q(sal)}$), 133.6 et 132.8 ($\text{C}_\text{q(Ar)}$ et $\text{C}_\text{q(sal)}$), 132.0 et 131.1 ($\text{C}_\text{Ar(sal)}$), 129.7 (C_Ar), 128.4 ($\text{C}_\text{Ar(sal)}$), 114.0 (C_Ar), 61.9 (C_5), 60.5 (C_4), 55.6 (C_{10}), 52.7 (C_{11}), 51.3 (C_9), 45.1 (C_3), 34.0 et 33.4 (C_6), 26.2 (C_8), 25.1 (C_2), 24.9 (C_7), 24.2 et 21.3 (C_1).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 483 ($\text{M}+\text{H}^+$)

I.R. (film fin) 1709, 1512, 1434, 1247, 1174, 1106 cm^{-1}

HRMS Calculé 482.2603, trouvé 482.2612

III.4 : 2-(1-(*tert*-butylimino)-2-(2-méthoxyéthylamino)-4-méthylpentylthio)benzoate de méthyle



$\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$
 $M=394,23 \text{ g.mol}^{-1}$

Rdt 84% dans le méthanol à 60°C pendant 2 jours

R_f 0.8 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.81 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_Ar), 7.49 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_Ar), 7.43 (td, 1H, $J = 7.5, 1.0$ Hz, H_Ar), 7.37 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_Ar), 3.89 (s, 3H, H_8), 3.38-3.31 (m, 2H, H_6), 3.30 (s, 3H, H_7), 2.94 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, H_4), 2.82-2.75 (m, 1H, H_5), 2.34-2.28 (m, 1H, H_5), 2.20 (sl, 1H, NH), 1.73-1.65 (m, 1H, H_2), 1.42 (s, 9H, *t*-Bu), 1.36-1.24 (m, 1H, H_3), 1.15-1.08 (m, 1H, H_3), 0.75 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, H_1), 0.38 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, H_1).

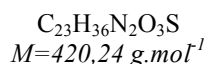
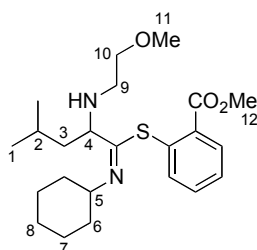
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 167.5 (C_qO), 158.4 (C_qN), 136.8 (C_Ar), 135.4 et 133.1 ($\text{C}_\text{q(Ar)}$), 132.0 et 131.0 et 128.6 (C_Ar), 73.1 (C_6), 61.7 (C_4), 58.9 (C_7), 56.6 ($\text{C}_\text{qt-Bu}$), 52.7 (C_8), 47.0 (C_5), 45.4 (C_3), 29.9 (*t*-Bu), 25.1 (C_2), 24.1 et 21.2 (C_1).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 395 ($\text{M}+\text{H}^+$)

I.R. (film fin) 1709, 1653, 1459, 1252, 1105 cm^{-1}

HRMS Calculé 394.2290, trouvé 394.2278

III.5 : 2-(1-(cyclohexylimino)-2-(2-méthoxyéthylamino)-4-méthylpentylthio)benzoate de méthyle



Rdt 65% dans le méthanol à 60°C pendant 2 jours

R_f 0.8 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.86 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_{Ar}), 7.48 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_{Ar}), 7.44 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_{Ar}), 7.37 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_{Ar}), 3.91 (s, 3H, H₁₂), 3.78-3.72 (m, 1H, H₅), 3.42-3.33 (m, 2H, H₁₀), 3.31 (s, 3H, H₁₁), 3.08 (dd, 1H, *J* = 9.5, 3.3 Hz, H₄), 2.86-2.80 (m, 1H, H₉), 2.44-2.38 (m, 1H, H₉), 2.08 (sl, 1H, NH), 1.81-1.73 (m, 3H, H₂ et H₆), 1.69-1.61 (m, 2H, H₆), 1.44-1.36 (m, 3H, H₃ et H₇), 1.35-1.29 (m, 2H, H₇), 1.28-1.19 (m, 3H, H₃ et H₈), 0.79 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, H₁), 0.49 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, H₁).

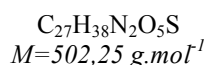
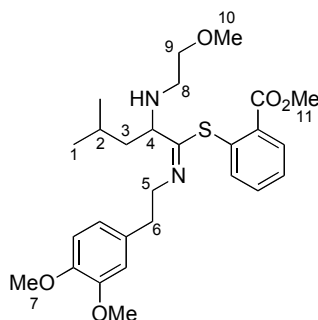
RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 167.3 (C_qO), 158.5 (C_qN), 136.0 (C_{Ar}), 135.2 et 133.5 (C_q(Ar)), 132.1, 131.2 et 128.2 (C_{Ar}), 73.0 (C₁₀), 62.1 (C₅), 61.6 (C₄), 58.9 (C₁₁), 52.7 (C₁₂), 46.9 (C₉), 44.8 (C₃), 33.8 et 33.3 (C₆), 26.1 (C₈), 25.1 (C₂), 24.9 et 24.8 (C₇), 24.0 et 21.5 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 421 (M+H⁺)

I.R. (film fin) 1709, 1653, 1436, 1291, 1106 cm⁻¹

HRMS Calculé 420.2447, trouvé 420.2443

III.6 : 2-(1-(3,4-diméthoxyphénéthylimino)-2-(2-méthoxyéthylamino)-4-méthylpentylthio)benzoate de méthyle



Rdt 45% dans le méthanol à 60°C pendant 2 jours

R_f 0.8 (50:50 éther de pétrole/éther diéthylique)

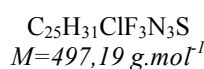
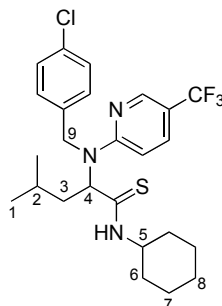
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.88 (dd, 1H, *J* = 7.9, 1.8 Hz, H_{Ar(sal)}), 7.39 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz, H_{Ar(sal)}), 7.30-7.28 (m, 1H, H_{Ar(sal)}), 6.80 (s, 3H, H_{Ar}), 3.90-3.84 (m, 10H, H₅, H₇ et H₁₁), 3.79-3.71 (m, 1H, H₅), 3.38-3.33 (m, 2H, H₉), 3.32 (s, 3H, H₁₀), 3.14 (dd, 1H, *J* = 9.4, 3.8 Hz, H₄), 2.96 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, H₆), 2.76-2.71 (m, 1H, H₈), 2.41-2.35 (m, 1H, H₈), 1.91 (sl, 1H, NH), 1.75-1.67 (m, 1H, H₂), 1.41-1.36 (m, 1H, H₃), 1.30-1.23 (m, 1H, H₃), 0.80 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H₁), 0.52 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 167.4 (C_qO), 158.2 (C_qN), 149.3 et 140.8 (C_q(Ar)), 135.4 (C_{Ar(sal)}), 134.5 et 133.5 (C_q(sal)), 132.2 (C_{Ar(sal)}), 131.9 (C_q(Ar)), 131.4 et 128.2 (C_{Ar(sal)}), 121.3, 112.6 et 111.5 (C_{Ar}), 72.9 (C₉), 62.3 (C₄), 59.0 (C₁₀), 56.3 et 56.2 (C₇), 55.7 (C₅), 52.7 (C₁₁), 47.1 (C₈), 44.6 (C₃), 36.8 (C₆), 25.1 (C₂), 23.9 et 21.5 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 503 (M+H⁺)

I.R. (film fin) 1709, 1622, 1436, 1237, 1141 cm⁻¹

HRMS Calculé 502.2501, trouvé 502.2504

Chapitre IV**1- Mercaptopyridine****IV.1 : 2-((4-chlorobenzyl)(5-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl)amino)-N-cyclohexyl-4-méthylpentanethioamide**

Rdt 60% à 90°C dans le toluène pendant 16h

R_f 0.8 (50:50 éther diéthylique /éther de pétrole)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.22 (sl, 1H, NH), 8.42 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, H_{Ar(pyr)}), 7.55 (dd, 1H, *J* = 9.0, 2.3 Hz, H_{Ar(pyr)}), 7.28 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_{Ar}), 7.10 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_{Ar}), 6.35 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H_{Ar(pyr)}), 5.62 (sl, 1H, H₄), 5.02 (d, 1H, *J* = 17.8 Hz, H₉), 4.60 (d, 1H, *J* = 17.8 Hz, H₉), 4.38-4.29 (m, 1H, H₅), 2.26-2.18 (m, 1H, H₃), 2.09-2.03 (m, 1H, H₆), 1.88-1.82 (m, 1H, H₆), 1.77-1.68 (m, 2H, H₃ et H₆), 1.63-1.54 (m, 2H, H₂ et H₆), 1.48-1.26 (m, 4H, H₇), 1.22-1.17 (m, 2H, H₈), 0.90 (d, 6H, *J* = 6.8 Hz, H₁).

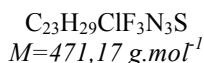
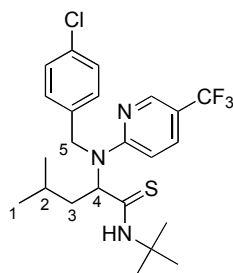
RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 200.7 (C_qS), 160.3 (C_qN), 144.9 (q, *J* = 4.3 Hz, C_{Ar(pyr)}), 136.5 (C_q(Ar)), 135.3 (q, *J* = 3.0 Hz, C_{Ar(pyr)}), 133.2 (C_q(Ar)), 129.3 et 128.1 (C_{Ar}), 124.7 (q, *J* = 270.3 Hz, C_qF₃), 116.6 (q, *J* = 33.1 Hz, C_qCF₃), 108.7 (C_{Ar(pyr)}), 61.0 (C₄), 53.6 (C₅), 49.1 (C₉), 40.5 (C₃), 31.6 et 31.2 (C₆), 25.8 (C₇), 25.5 (C₂), 24.6 (C₈), 23.3 et 23.0 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 498 (M+H⁺)

I.R. (film fin) 2363, 1612, 1502, 1320, 1159, 1115, 1093 cm⁻¹

HRMS Calculé 497.1879, trouvé 497.1892

IV.2 : N-*tert*-butyl-2-((4-chlorobenzyl)(5-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl)amino)-4-méthylpentanethioamide



Rdt 52% à 90°C dans le toluène pendant 16h

R_f 0.8 (50 :50 éther diéthylique /éther de pétrole)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.41 (sl, 1H, NH), 8.40 (d, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz}$, H_{Ar(pyr)}), 7.55 (dd, 1H, $J = 9.0, 2.4 \text{ Hz}$, H_{Ar(pyr)}), 7.27 (d, 2H, $J = 8.3 \text{ Hz}$, H_{Ar}), 7.12 (d, 2H, $J = 8.3 \text{ Hz}$, H_{Ar}), 6.35 (d, 1H, $J = 9.0 \text{ Hz}$, H_{Ar(pyr)}), 5.54 (sl, 1H, H₄), 4.93 (d, 1H, $J = 17.7 \text{ Hz}$, H₅), 4.66 (d, 1H, $J = 17.7 \text{ Hz}$, H₅), 2.20-2.13 (m, 1H, H₃), 1.81-1.73 (m, 1H, H₃), 1.60-1.54 (m, 1H, H₂), 1.52 (s, 9H, *t*-Bu), 0.90 (d, 6H, $J = 6.6 \text{ Hz}$, H₁).

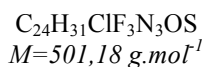
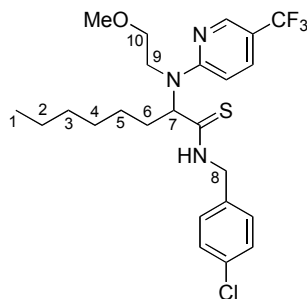
RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 200.9 (C_qS), 160.2 (C_qN), 144.8 (q, $J = 4.4 \text{ Hz}$, C_{Ar(pyr)}), 136.4 (C_q(Ar)), 135.3 (q, $J = 4.4 \text{ Hz}$, C_{Ar(pyr)}), 133.2 (C_q(Ar)), 129.2 et 128.2 (C_{Ar}), 124.7 (q, $J = 270.7 \text{ Hz}$, C_qF₃), 116.6 (q, $J = 33.2 \text{ Hz}$, C_qCF₃), 108.7 (C_{Ar(pyr)}), 63.1 (C₄), 55.7 (C_q(*t*-Bu)), 49.1 (C₅), 40.4 (C₃), 27.9 (*t*-Bu), 25.5 (C₂), 23.3 et 23.1 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) m/z 472 (M+H⁺)

I.R. (film fin) 2359, 1612, 1502, 1320, 1293, 1160, 1115 cm⁻¹

HRMS Calculé 471.1723, trouvé 471.1735

IV.3 : N-(4-chlorobenzyl)-2-((2-méthoxyéthyl)(5-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl)amino)-octanethioamide



Rdt 26% à 90°C dans le toluène pendant 16h

R_f 0.9

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10.23 (sl, 1H, NH), 8.36 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 7.68 (dd, 1H, $J = 9.0, 2.4$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 7.26 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H_{Ar}), 7.09 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H_{Ar}), 6.83 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 4.84-4.71 (m, 3H, H_7 et H_8), 3.98-3.91 (m, 1H, H_9), 3.78-3.72 (m, 2H, H_9 et H_{10}), 3.61-3.56 (m, 1H, H_{10}), 3.02 (s, 3H OMe), 2.51-2.43 (m, 1H, H_6), 2.10-2.00 (m, 1H, H_6), 1.37-1.24 (m, 8H, H_2 - H_5), 0.87 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz, H_1).

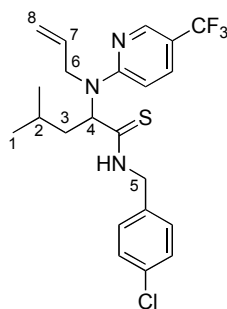
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 204.7 (C_{qS}), 160.1 (C_{qN}), 145.3 (q, $J = 4.3$ Hz, $\text{C}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 135.3 ($\text{C}_{\text{q}(\text{Ar})}$), 135.0 (q, $J = 3.1$ Hz, $\text{C}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 134.0 ($\text{C}_{\text{q}(\text{Ar})}$), 129.6 et 129.3 (C_{Ar}), 124.8 (q, $J = 270.7$ Hz, C_{qF_3}), 116.5 (q, $J = 32.2$ Hz, C_{qCF_3}), 108.7 ($\text{C}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 71.0 (C_{10}), 70.7 (C_7), 58.9 (OMe), 49.5 (C_8), 32.4 (C_6), 32.0, 29.4, 27.5, 22.9 (C_2 - C_5), 14.5 (C_1).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 502 ($\text{M}+\text{H}^+$)

I.R. (film fin) 1612, 1503, 1320, 1116 cm^{-1}

HRMS Calculé 501.1828, trouvé 501.1828

IV.4 : 2-(allyl(5-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl)amino)-N-(4-chlorobenzyl)-4-méthylpentanethioamide



$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{S}$
 $M = 455,14 \text{ g.mol}^{-1}$

Rdt 46% à 90°C dans le toluène pendant 16h

R_f 0.7 (50:50 éther diéthylique/éther de pétrole)

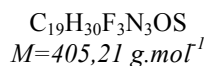
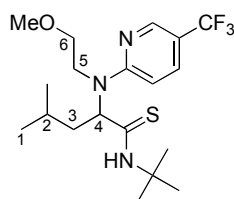
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.59 (sl, 1H, NH), 8.21 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 7.66 (dd, 1H, $J = 9.0, 2.3$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 7.27 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H_{Ar}), 7.08 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H_{Ar}), 6.61 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 5.82-5.73 (m, 1H, H_7), 5.69-5.63 (m, 1H, H_4), 5.21 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz, H_8), 5.18 (d, 1H, $J = 17.1$ Hz, H_8), 4.80 (dd, 1H, $J = 15.2, 4.9$ Hz, H_5), 4.71 (dd, 1H, $J = 15.2, 4.9$ Hz, H_5), 4.44 (d, 1H, $J = 18.1$ Hz, H_6), 3.92 (d, 1H, $J = 18.1$ Hz, H_6), 2.24-2.16 (m, 1H, H_3), 1.91-1.83 (m, 1H, H_3), 1.65-1.57 (m, 1H, H_2), 0.94 (d, 6H, $J = 6.7$ Hz, H_1).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 203.5 (C_{qS}), 160.4 (C_{qN}), 144.8 (q, $J = 4.3$ Hz, $\text{C}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 135.2 ($\text{C}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$ et $\text{C}_{\text{q}(\text{Ar})}$), 134.1 (C_7), 129.6 et 129.3 (C_{Ar}), 124.7 (q, $J = 270.3$ Hz, C_{qF_3}), 117.5 (C_8), 116.2 (q, $J = 33.2$ Hz, C_{qCF_3}), 108.6 ($\text{C}_{\text{Ar}(\text{pyr})}$), 60.6 (C_4), 49.1 (C_5), 48.5 (C_6), 40.4 (C_3), 25.4 (C_2), 23.2 et 23.0 (C_1).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 456 ($\text{M}+\text{H}^+$)

HRMS Calculé 455.1410, trouvé 455.1423

IV.5 : N-tert-butyl-2-((2-méthoxyéthyl)(5-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl)amino)-4-méthylpentanethioamide



Rdt 66% à 90°C dans le toluène pendant 16h

R_f 0.8 (50 :50 éther diéthylique/éther de pétrole)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.52 (sl, 1H, NH), 8.36 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H_{Ar(pyr)}), 7.67 (dd, 1H, $J = 9.0, 2.4$ Hz, H_{Ar(pyr)}), 6.85 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, H_{Ar(pyr)}), 5.10-5.02 (m, 1H, H₄), 3.86-3.79 (m, 1H, H₅), 3.76-3.70 (m, 1H, H₅), 3.67-3.62 (m, 1H, H₆), 3.60-3.54 (m, 1H, H₆), 3.35 (s, 3H OMe), 2.14-2.07 (m, 1H, H₃), 2.00-1.93 (m, 1H, H₃), 1.55-1.50 (m, 1H, H₂), 1.47 (s, 9H, *t*-Bu), 0.94 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, H₁), 0.90 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, H₁).

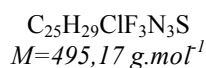
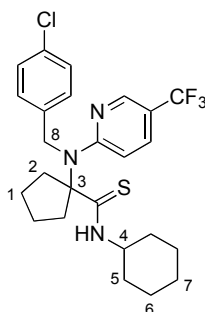
RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 202.1 (C_qS), 160.4 (C_qN), 144.7 (q, $J = 4.4$ Hz, C_{Ar(pyr)}), 135.1 (q, $J = 3.1$ Hz, C_{Ar(pyr)}), 124.8 (q, $J = 270.2$ Hz, C_qCF₃), 116.5 (q, $J = 33.1$ Hz, C_qCF₃), 108.7 (C_{Ar(pyr)}), 71.1 (C₆), 65.7 (C₄), 59.3 (OMe), 55.6 (C_q*t*-Bu), 46.2 (C₅), 40.5 (C₃), 27.7 (*t*-Bu), 25.5 (C₂), 23.6 et 22.5 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) m/z 406 (M+H⁺)

I.R. (film fin) 1612, 1326, 1113, 1078 cm⁻¹

HRMS Calculé 405.2062, trouvé 405.2051

IV.6 : 1-((4-chlorobenzyl)(5-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl)amino)-N-cyclohexylcyclopentanecarbothioamide



Rdt 42% à 90°C dans le toluène pendant 16h

R_f 0.8 (50:50 éther diéthylique/éther de pétrole)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.99 (sl, 1H, NH), 8.41 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H_{Ar(pyr)}), 7.59 (dd, 1H, *J* = 9.0, 2.5 Hz, H_{Ar(pyr)}), 7.34 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H_{Ar}), 7.24 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H_{Ar}), 6.56 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H_{Ar(pyr)}), 4.98 (sl, 2H, H₈), 4.36-4.27 (m, 1H, H₄), 3.09-2.97 (m, 2H, H₂), 2.13-2.05 (m, 2H, H₂), 1.99-0.92 (m, 2H, H₅), 1.90-1.85 (m, 2H, H₅), 1.84-1.79 (m, 2H, H₁), 1.75-1.70 (m, 2H, H₁), 1.66-1.58 (m, 3H, H₆ et H₇), 1.43-1.32 (m, 2H, H₆), 1.25-1.17 (m, 1H, H₇).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 204.3 (C_qS), 160.5 (C_qN), 144.5 (q, *J* = 4.3 Hz, C_{Ar(pyr)}), 138.7 (C_q(Ar)), 134.6 (q, *J* = 3.1 Hz, C_{Ar(pyr)}), 133.5 (C_q(Ar)), 129.5 et 128.4 (C_{Ar}), 124.7 (q, *J* = 270.7 Hz, C_qF₃), 117.3 (q, *J* = 33.0 Hz, C_qCF₃), 110.2 (C_{Ar(pyr)}), 79.3 (C₃), 54.5 (C₄), 51.8 (C₈), 39.8 (C₂), 31.3 (C₅), 25.8 (C₇), 24.7 (C₆), 24.5 (C₁).

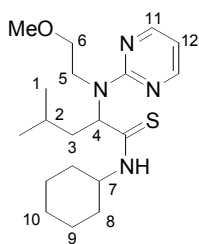
SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 496 (M+H⁺)

I.R. (film fin) 1611, 1503, 1491, 1325, 1294, 1148, 1114 cm⁻¹

HRMS Calculé 495.1723, trouvé 495.1728

2- Mercaptopyrimidines

IV.7 : cyclohexylamide acide 2-[(2-méthoxy-éthyl)-pyrimidin-2-yl-amino]-4-méthyl-pentanethioïque



C₁₉H₃₂N₄OS
M = 364,23 g.mol⁻¹

Rdt 77% à 90°C durant 12h

R_f 0.7 (50:50 éther de pétrole/éther)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.36 (sl, 1H, NH), 8.35 (d, 2H, *J* = 4.8 Hz, H₁₁), 6.61 (t, 1H, *J* = 4.8 Hz, H₁₂), 5.21 (sl, 1H, H₄), 4.41-4.31 (m, 1H, H₇), 3.92-3.85 (m, 1H, H₅), 3.78-3.75 (m, 2H, H₅ et H₆), 3.61-3.57 (m, 1H, H₆), 3.36 (s, 3H, OMe), 2.32-2.25 (m, 1H, H₃), 2.04-1.90 (m, 3H, H₃ et H₈), 1.68-1.56 (m, 2H, H₈), 1.52-1.48 (m, 1H, H₂), 1.42-1.35 (m, 2H, H₁₀), 1.28-1.08 (m, 4H, H₉), 0.93 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H₁), 0.89 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H₁).

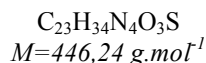
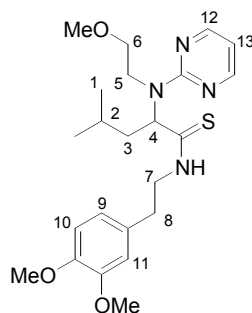
RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 202.4 (C_qS), 162.5 (C_qN), 157.8 (C₁₁), 111.4 (C₁₂), 70.6 (C₆), 59.1 (OMe), 53.9 (C₇), 40.7 (C₃), 31.5 et 31.2 (C₈), 26.0 (C₁₀), 25.5 (C₂), 27.7 et 24.8 (C₉), 23.6 et 22.4 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 365 (M+H⁺)

I.R. (film fin) 2929, 2854, 1585, 1507, 1477, 1359, 1116 cm⁻¹

HRMS Calculé 364.2297, trouvé 364.2304

IV.8 : 2-[acide(2-méthoxy-éthyl)-pyrimidin-2-yl-amino]-4-méthyl-pentanethioïque [2-(3,4-diméthoxy-phényl)-éthyl]-amide



Rdt 75% à 90°C durant 12h

R_f 0.1 (50:50 éther de pétrole/éther)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.53 (sl, 1H, NH), 8.22 (d, 2H, $J = 4.8$ Hz, H₁₂), 6.66-6.63 (m, 2H, H₉ et H₁₀), 6.60-6.55 (m, 2H, H₁₁ et H₁₃), 5.32 (sl, 1H, H₄), 3.97-3.88 (m, 4H, H₅ et H₇), 3.85 (s, 3H, Ar-OMe), 3.83 (s, 3H, Ar-OMe), 3.77-3.71 (m, 1H, H₆), 3.53-3.47 (m, 1H, H₆), 3.28 (s, 3H, OMe), 2.86 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz, H₈), 2.31-2.24 (m, 1H, H₃), 2.00-1.92 (m, 1H, H₃), 1.51-1.43 (m, 1H, H₂), 0.92 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H₁), 0.87 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H₁).

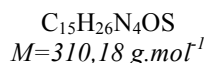
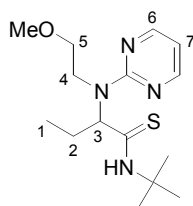
RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 204.6 (C_qS), 162.4 (C_qN), 157.7 (C₁₂), 149.3 et 147.9 (C_q(Ar-OMe)), 131.5 (C_q(Ar)), 121.0 (C₉), 112.0, 111.5 et 111.3 (C₁₀, C₁₁ et C₁₃), 70.5 (C₆), 59.1 (OMe), 56.3 et 56.2 (Ar-OMe), 47.0 (C₇), 40.9 (C₃), 33.6 (C₈), 25.5 (C₂), 23.6 et 22.3 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) m/z 447 (M+H⁺)

I.R. (film fin) 2927, 2360, 2342, 1515, 1114 cm⁻¹

HRMS Calculé 446.2352, trouvé 446.2358

IV.9 : N-tert-butyl-2-[(2-méthoxy-éthyl)-pyrimidin-2-yl-amino]-thiobutyramide



Rdt 42% à 90°C durant 12h

R_f 0.7 (50:50 éther de pétrole/éther)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.52 (sl, 1H, NH), 8.33 (d, 2H, $J = 4.8$ Hz, H_6), 6.59 (t, 1H, $J = 4.8$ Hz, H_7), 4.80 (sl, 1H, H_3), 3.86 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz, H_4), 3.69-3.63 (m, 1H, H_5), 3.62-3.56 (m, 1H, H_5), 3.34 (s, 3H, OMe), 2.45-2.34 (m, 1H, H_2), 2.14-2.03 (m, 1H, H_2), 1.46 (s, 9H, t -Bu), 0.87 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, H_1).

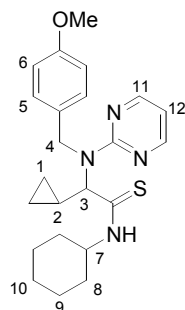
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 202.1 ($\text{C}_\text{q}\text{S}$), 162.2 ($\text{C}_\text{q}\text{N}$), 157.7 (C_6), 111.3 (C_7), 70.6 (C_5 et C_3), 59.1 (OMe), 55.3 ($\text{C}_\text{q}(t\text{-Bu})$), 46.2 (C_4), 25.8 (t -Bu), 24.5 (C_2), 11.6 (C_1).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 311 ($\text{M}+\text{H}^+$)

I.R. (film fin) 2964, 2360, 2341, 1585, 1476, 1116 cm^{-1}

HRMS Calculé 310.1827, trouvé 310.1823

IV.10 : N-cyclohexyl-2-cyclopropyl-2-[(4-méthoxy-benzyl)-pyrimidin-2-yl-amino]-thioacétamide



$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{OS}$
 $M=410,21 \text{ g.mol}^{-1}$

Rdt 71% à 90°C durant 12h

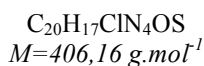
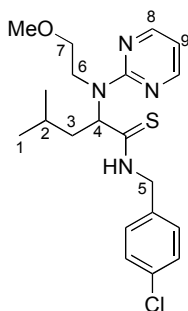
R_f 0.5 (50:50 éther de pétrole/éther)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.30 (sl, 1H, NH), 8.35 (d, 2H, $J = 4.8$ Hz, H_{11}), 7.30 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_6), 6.84 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H_5), 6.61 (t, 1H, $J = 4.8$ Hz, H_{12}), 5.22 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz, H_4), 4.90 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz, H_4), 4.38-4.29 (m, 1H, H_7), 4.18 (sl, 1H, H_3), 3.81 (s, 3H, OMe), 2.01-1.95 (m, 1H, H_8), 1.92-1.86 (m, 1H, H_8), 1.82-1.74 (m, 1H, H_2), 1.67-1.55 (m, 2H, H_8), 1.47-1.35 (m, 2H, H_{10}), 1.28-1.14 (m, 4H, H_9), 0.74-0.66 (m, 1H, H_1), 0.45-0.39 (m, 1H, H_1), 0.27-0.20 (m, 1H, H_1), 0.14-0.04 (m, 1H, H_1).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 200.8 ($\text{C}_\text{q}\text{S}$), 162.4 ($\text{C}_\text{q}\text{N}$), 158.9 ($\text{C}_\text{q}(\text{OMe})$), 157.9 (C_{11}), 132.0 ($\text{C}_\text{q}(\text{Ar})$), 129.3 (C_6), 114.0 (C_5), 111.2 (C_{12}), 73.0 (C_3), 55.7 (OMe), 53.6 (C_7), 49.6 (C_4), 31.5 et 31.2 (C_8), 25.9 (C_{10}), 24.6 (C_9), 13.3 (C_2), 6.8 et 5.7 (C_1).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 410 (M)

I.R. (film fin) 2927, 2852, 2360, 2341, 1583, 1478, 1174 cm^{-1}

IV.11 : N-(4-chlorobenzyl)-2-((2-méthoxyéthyl)(pyrimidin-2-yl)amino)-4-méthylpentane-thioamide


Rdt 33% à 90°C pendant 16h

R_f 0.6 (50:50 éther diéthylique/éther de pétrole)

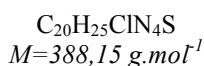
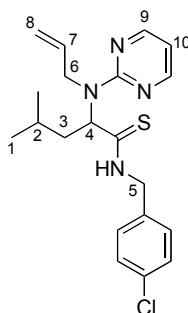
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.98 (sl, 1H, NH), 8.33 (d, 2H, *J* = 4.8 Hz, H₈), 7.25 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_{Ar}), 7.12 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_{Ar}), 6.63 (t, 1H, *J* = 4.8 Hz, H₉), 5.35 (sl, 1H, H₄), 4.85 (dd, 1H, *J* = 15.3, 5.2 Hz, H₅), 4.78 (dd, 2H, *J* = 15.3, 5.2 Hz, H₅), 3.93-3.53 (m, 4H, H₆ et H₇), 3.10 (s, 3H OMe), 2.43-2.35 (m, 1H, H₃), 2.08-1.99 (m, 1H, H₃), 1.57-1.47 (m, 1H, H₂), 0.95 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, H₁), 0.91 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 205.4 (C_qS), 161.8 (C_qN), 157.9 (C₈), 135.6 et 133.7 (C_q(Ar)), 129.5 et 129.1 (C_{Ar}), 111.7 (C₉), 70.5 (C₇), 58.9 (OMe), 49.3 (C₅), 41.1 (C₃), 25.6 (C₂), 23.7 et 22.2 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 407 (M+H⁺)

I.R. (film fin) 1584, 1498, 1386, 1186, 1089 cm⁻¹

HRMS Calculé 406.1594, trouvé 406.1589

IV.12 : 2-(allyl(pyrimidin-2-yl)amino)-N-(4-chlorobenzyl)-4-méthylpentanethioamide


Rdt 52% à 80°C pendant 16h

R_f 0.8 (50:50 éther diéthylique/éther de pétrole)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.64 (sl, 1H, NH), 8.28 (d, 2H, $J = 4.7$ Hz, H_9), 7.27 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H_{Ar}), 7.12 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H_{Ar}), 6.58 (t, 1H, $J = 4.7$ Hz, H_{10}), 6.01-5.91 (m, 1H, H_7), 5.40 (sl, 1H, H_4), 5.20 (d, 2H, $J = 17.2$ Hz, H_8), 5.12 (d, 2H, $J = 10.2$ Hz, H_8), 4.80 (dd, 1H, $J = 15.3, 5.0$ Hz, H_5), 4.71 (dd, 1H, $J = 15.3, 5.0$ Hz, H_5), 4.39 (dd, 1H, $J = 16.1, 6.0$ Hz, H_6), 4.21 (dd, 1H, $J = 16.1, 6.0$ Hz, H_6), 2.19-2.13 (m, 1H, H_3), 2.04-1.96 (m, 1H, H_3), 1.62-1.54 (m, 1H, H_2), 0.93 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz, H_1).

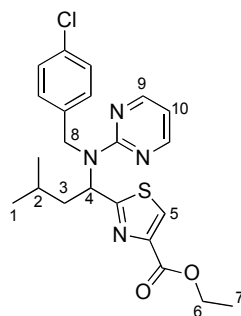
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 204.4 ($\text{C}_\text{q}\text{S}$), 162.2 ($\text{C}_\text{q}\text{N}$), 158.0 (C_9), 135.4 et 135.2 ($\text{C}_{\text{q}(\text{Ar})}$ et C_7), 133.9 ($\text{C}_{\text{q}(\text{Ar})}$), 129.6 et 129.3 (C_{Ar}), 116.9 (C_8), 111.2 (C_{10}), 49.3 (C_5), 48.2 (C_6), 40.5 (C_3), 25.3 (C_2), 23.1 et 22.9 (C_1).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 389 ($\text{M}+\text{H}^+$)

I.R. (film fin) 2366, 2350, 1583, 1490, 1385, 1089 cm^{-1}

HRMS Calculé 388.1488, trouvé 388.1504

IV.13 : 2-(1-((4-chlorobenzyl)(pyrimidin-2-yl)amino)-3-méthylbutyl)thiazole-4-carboxylate d'éthyle



$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$
 $M = 444,14 \text{ g.mol}^{-1}$

Rdt 35% à 80°C dans le toluène pendant 16h

R_f 0.6 (50:50 éther diéthylique/éther de pétrole)

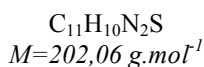
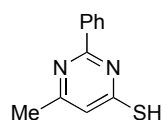
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.40 (d, 2H, $J = 4.7$ Hz, H_9), 8.02 (s, 1H H_5), 7.15 (sl, 4H, H_{Ar}), 6.64 (t, 1H, $J = 4.7$ Hz, H_{10}), 6.42 (sl, 1H, H_4), 4.90 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz, H_8), 4.68 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz, H_8), 4.40 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H_6), 2.23-2.15 (m, 1H, H_3), 2.12-2.05 (m, 1H, H_3), 1.52-1.46 (m, 1H, H_2), 1.40 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H_7), 0.90 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, H_1), 0.76 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, H_1).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 172.2 ($\text{C}_\text{q}\text{S}$), 162.4 ($\text{C}_\text{q}\text{N}$), 161.7 ($\text{C}_\text{q}\text{O}$), 158.3 (C_9), 146.8 ($\text{C}_\text{q}\text{CO}$), 138.3 et 132.6 ($\text{C}_{\text{q}(\text{Ar})}$), 129.2 et 128.5 (C_{Ar}), 128.3 (C_5), 111.6 (C_{10}), 61.7 (C_6), 55.8 (C_4), 47.5 (C_8), 40.4 (C_3), 25.3 (C_2), 23.2 et 22.5 (C_1), 14.8 (C_7).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 445 ($\text{M}+\text{H}^+$)

I.R. (film fin) 2955, 1582, 1550, 1469, 1203 cm^{-1}

HRMS Calculé 444.1387, trouvé 444.1383

IV.14 et IV.15 : 2-phényl-4-mercapto-6-méthylpyrimidine

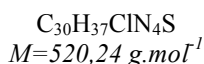
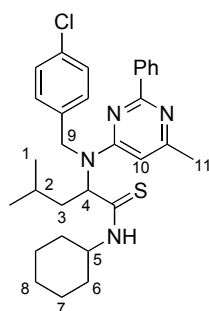
Sous atmosphère inerte, dans l'éthanol (20 mL, 0,5M) est ajouté le sodium solide (10 mmol). Après agitation à température ambiante jusqu'à dissolution complète du sodium, le chlorohydrate de benzamidine (1 éq.) est ajouté et le mélange est agité à température ambiante 15 minutes puis le 3-oxobutanoate d'éthyle (1 éq.) est additionné. Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante.

Le brut réactionnel est concentré sous pression réduite et utilisé tel quel dans la réaction suivante. Il est placé dans le toluène (3 mL, 1 M). Le pentasulfure de phosphore (2 éq.) et la pyridine (2 éq.) sont additionnés et le mélange est agité au reflux pendant 2 heures. La température est abaissée et de l'eau est ajoutée au mélange réactionnel puis celui-ci est agité pendant 6 heures.

La phase aqueuse est extraite à l'éther trois fois, la phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit final est obtenu avec un rendement de 21% après purification sur gel de silice (50:50 éther diéthylique/éther de pétrole).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.02-8.00 (m, 2H, H_{Ph}), 7.65-7.57 (m, 3H, H_{Ph}), 7.21 (s, 1H, H_{pyr}), 2.42 (s, 3H, Me).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 203 (M+H⁺)

IV.16 : 2-((4-chlorobenzyl)(6-méthyl-2-phénylpyrimidin-4-yl)amino)-N-cyclohexyl-4-méthylpentanethioamide

Rdt 33% à 90°C pendant 16h

R_f 0.9 (50:50 éther diéthylique/éther de pétrole)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.30 (sl, 1H, NH), 8.40-8.31 (m, 2H, H_{Ph}), 7.54-7.51 (m, 3H, H_{Ph}), 7.31 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H_{Ar}), 7.16 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H_{Ar}), 6.06 (s, 1H, H_{10}), 5.88 (sl, 1H, H_4), 4.99 (d, 1H, $J = 17.9$ Hz, H_9), 4.59 (d, 1H, $J = 17.9$ Hz, H_9), 4.30-4.21 (m, 1H, H_5), 2.39 (s, 3H, H_{11}), 2.28-2.19 (m, 2H, H_3), 1.93-1.87 (m, 2H, H_6), 1.76-1.69 (m, 2H, H_6), 1.65-1.58 (m, 1H, H_2), 1.52-1.42 (m, 2H, H_7), 1.29-1.20 (m, 4H, H_7 et H_8), 0.92 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz, H_1).

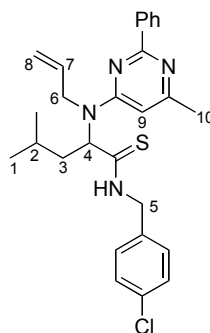
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 200.9 (C_{qS}), 167.2 et 163.2 ($\text{C}_{\text{q(pyr)}}$), 138.5 et 136.4 ($\text{C}_{\text{q(Ar)}}$), 131.0, 129.3, 129.0 et 128.2 (C_{Ar} et C_{Ph}), 102.3 (C_{10}), 53.0 (C_5), 40.3 (C_3), 31.5 et 31.1 (C_6), 25.7 (C_8), 25.5 (C_2), 25.1 (C_{11}), 24.5 (C_7), 23.1 (C_1).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 521 ($\text{M}+\text{H}^+$)

I.R. (film fin) 1590, 1529, 1442, 1173, 1092 cm^{-1}

HRMS Calculé 520.2427, trouvé 520.2422

IV.17 : 2-(allyl(6-méthyl-2-phénylpyrimidin-4-yl)amino)-N-(4-chlorobenzyl)-4-méthylpentanethioamide



$\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{S}$
 $M = 478,20 \text{ g.mol}^{-1}$

Rdt 57% à 90°C pendant 16h

R_f 0.8 (50:50 éther diéthylique/éther de pétrole)

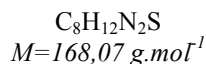
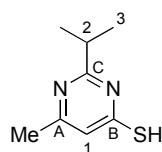
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.59 (sl, 1H, NH), 8.12 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz, H_{Ph}), 7.46 (tt, 1H, $J = 7.4, 1.2$ Hz, H_{Ph}), 7.36 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz, H_{Ph}), 6.96 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H_{Ar}), 6.88 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H_{Ar}), 6.27 (s, 1H, H_9), 5.96 (sl, 1H, H_4), 5.87-5.77 (m, 1H, H_7), 5.26 (d, 1H, $J = 17.2$ Hz, H_8), 5.22 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz, H_8), 4.61 (td, 2H, $J = 15.0, 4.9$ Hz, H_5), 4.39 (d, 1H, $J = 14.1$ Hz, H_6), 3.92 (sl, 1H, H_6), 2.47 (s, 3H, H_{10}), 2.26-2.17 (m, 1H, H_3), 2.05-1.91 (m, 1H, H_3), 1.71-1.61 (m, 1H, H_2), 0.98 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz, H_1).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 203.3 (C_{qS}), 166.9 et 163.1 ($\text{C}_{\text{q(pyr)}}$), 138.2 et 134.5 ($\text{C}_{\text{q(Ar)}}$), 133.9 (C_7), 130.8 (C_{Ph}), 129.7 et 129.1 (C_{Ar}), 128.9 et 127.9 (C_{Ph}), 117.6 (C_8), 102.2 (C_9), 49.6 (C_5), 47.7 (C_6), 40.1 (C_3), 25.4 (C_2), 25.1 (C_{10}), 23.1 (C_1).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 479 ($\text{M}+\text{H}^+$)

I.R. (film fin) 1590, 1528, 1472, 1378 cm^{-1}

HRMS Calculé 478.1958, trouvé 478.1946

IV.18 : 2-isopropyl-4-mercapto-6-méthylpyrimidine

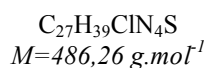
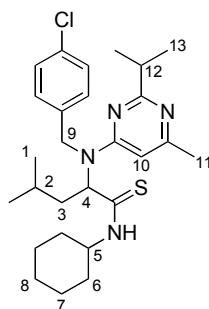
Le protocole expérimental est le même que celui utilisé pour IV.15.

Rdt 45%

RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.93 (s, 1H, H₁), 2.85 (sept, 1H, $J = 7.0$ Hz, H₂), 2.16 (s, 3H, Me), 1.18 (d, 6H, $J = 7.0$ Hz, H₃).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 185.5 (C_B), 168.1 (C_C), 163.7 (C_A), 125.5 (C₁), 35.2 (C₂), 23.9 (Me), 21.3 (C₃).

SM (ID, ICP NH₃) m/z 169 (M+H⁺)

IV.19 : 2-((4-chlorobenzyl)(2-isopropyl-6-méthylpyrimidin-4-yl)amino)-N-cyclohexyl-4-méthylpentanethioamide

Rdt 69% à 90°C pendant 16h

R_f 0.7 (50 :50 éther diéthylique/éther de pétrole)

RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.95 (sl, 1H, NH), 7.27 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H_{Ar}), 7.09 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H_{Ar}), 5.93 (s, 1H, H₁₀), 5.84 (sl, 1H, H₄), 4.86 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz, H₉), 4.55 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz, H₉), 4.38-4.29 (m, 1H, H₅), 3.07 (sept, 1H, $J = 6.9$ Hz, H₁₂), 2.27 (s, 3H, H₁₁), 2.12-2.03 (m, 2H, H₃ et H₆), 1.96-1.90 (m, 1H, H₆), 1.84-1.72 (m, 2H, H₃ et H₆), 1.69-1.62 (m, 1H, H₆), 1.54-1.47 (m, 1H, H₂), 1.39-1.34 (m, 8H, H₇ et H₁₃), 1.26-1.13 (m, 2H, H₇), 1.06-0.95 (m, 2H, H₈), 0.86 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz, H₁).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 201.6 (C_{qS}), 173.9 (C_{qN}), 166.5 et 163.2 (C_{q(pyr)}), 136.4 et 133.1 (C_{q(Ar)}), 129.1 et 128.2 (C_{Ar}), 101.5 (C₁₀), 54.2 (C₅), 47.7 (C₉), 40.3 (C₃), 38.0 (C₁₂), 32.1 et 31.8 (C₆), 25.8 (C₈), 25.4 (C₂), 25.2 et 25.1 (C₇), 24.9 (C₁₁), 23.1 et 22.9 (C₁), 22.3 (C₁₃).

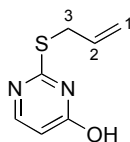
SM (ID, ICP NH₃) m/z 487 (M+H⁺)

I.R. (film fin) 2361, 1469, 1582, 1431, 1092 cm^{-1}

HRMS Calculé 486.2584, trouvé 486.2579

3- Thiouracyle

IV.20 : 2-allylthio-4-hydroxypyrimidine



$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$
 $M=168,04 \text{ g.mol}^{-1}$

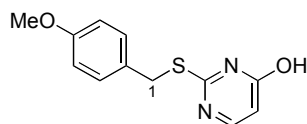
Le thiouracyle (5 mmol) est placé dans l'éthanol (5 mL, 1 M) et le mélange est chauffé à 50°C. Une solution d'hydroxyde de sodium (1 équ. dans 1,5 mL d'eau) est alors ajoutée et le milieu est agité 30 minutes. Le bromure d'allyle (1 équ.) est alors additionné.

Après 15 minutes, de l'eau (3,5 mL) est ajoutée. L'agitation est poursuivie pendant 30 minutes puis le milieu est ramené à température ambiante. Un précipité blanc apparaît. Il est filtré et lavé deux fois à l'eau et une fois à l'éthanol puis séché. Le produit est obtenu avec un rendement quantitatif.

RMN ^1H (MeOD, 400 MHz) δ 7.95 (sl, 1H, H_{Ar}), 6.18 (sl, 1H, H_{Ar}), 6.03-5.93 (m, 1H, H_2), 5.37 (d, 1H, $J=16.9 \text{ Hz}$, H_1), 5.19 (d, 1H, $J=10.0 \text{ Hz}$, H_1), 3.87 (d, 2H, $J=6.8 \text{ Hz}$, H_3).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 169 ($\text{M}+\text{H}^+$)

IV.21 : 2-*p*-méthoxybenzylthio-4-hydroxypyrimidine



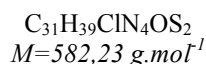
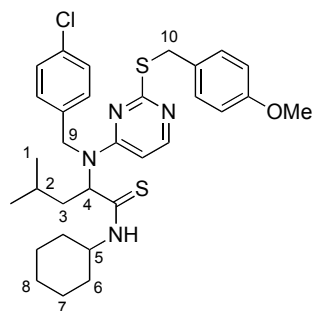
$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$
 $M=248,06 \text{ g.mol}^{-1}$

Le protocole expérimental est le même que celui utilisé pour IV.20.

Rdt quantitatif

RMN ^1H (MeOD, 400 MHz) δ 7.89 (sl, 1H, H_{pyr}), 7.28 (d, 2H, $J=8.5 \text{ Hz}$, H_{Ar}), 6.92 (d, 2H, $J=8.5 \text{ Hz}$, H_{Ar}), 6.22 (sl, 1H, H_{pyr}), 4.45 (s, 2H, H_1), 3.78 (s, 3H, OMe).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 249 ($\text{M}+\text{H}^+$)

IV.22 : 2-((4-chlorobenzyl)(2-(4-méthoxybenzylthio)pyrimidin-4-yl)amino)-N-cyclohexyl-4-méthylpentanethioamide


Rdt 25% dans le méthanol à 60°C pendant 2 jours

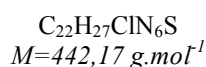
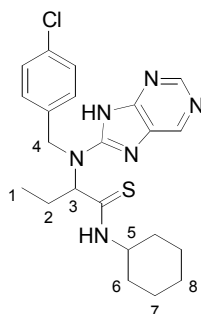
R_f 0.3 (50:50 éther diéthylique/éther de pétrole)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.00 (d, 1H, *J* = 6.1 Hz, H_{Ar(pyr)}), 7.35 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{Ar(PMB)}), 7.29 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_{ArCl}), 7.10 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_{ArCl}), 6.86 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{Ar(PMB)}), 6.20 (sl, 1H, NH), 5.97 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H_{Ar(pyr)}), 5.24 (sl, 1H, H₄), 4.64 (sl, 2H, H₉), 4.36 (s, 2H, H₁₀), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.69-3.60 (m, 1H, H₅), 1.95-1.89 (m, 1H, H₃), 1.86-1.80 (m, 1H, H₃), 1.69-1.64 (m, 2H, H₆), 1.58-1.53 (m, 3H, H₂ et H₆), 1.37-1.24 (m, 4H, H₇), 1.18-1.07 (m, 2H, H₈), 0.90 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz, H₁), 0.87 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 170.8, 169.8 et 162.1 (C_qO et C_q(pyr)), 156.3 (C_{Ar}(pyr)), 136.1 et 133.4 (C_q(ArCl) et C_q(PMB)), 130.4 (C_{Ar}(PMB)), 129.3 et 128.1 (C_{Ar}Cl), 114.4 (C_{Ar}(PMB)), 101.4 (C_{Ar}(pyr)), 55.7 (OMe), 48.4 (C₅ et C₉), 37.8 (C₃), 35.1 (C₁₀), 33.2 et 33.0 (C₆), 25.8 (C₇), 25.6 (C₂), 25.0 (C₈), 23.2 et 23.1 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 583 (M+H⁺)

4- Mercaptopurine

IV.23 : 2-[(4-chloro-benzyl)-(9H-purin-8-yl)-amino]-N-cyclohexyl-thiobutyramide


Rdt 28% dans le méthanol à 45°C pendant 3 jours.

R_f 0.2 (20:80 acétate d'éthyle/dichlorométhane)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 13.34 (sl, 1H, NH(purine)), 10.65 (sl, 1H, NH), 8.36 (sl, 1H, $\text{H}_{\text{Ar(pur)}}$), 8.23 (s, 1H, $\text{H}_{\text{Ar(pur)}}$), 7.27 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, H_{Ar}), 7.18 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, H_{Ar}), 6.10 (sl, 1H, H_3), 5.23 (sl, 2H, H_4), 4.22-4.16 (m, 1H, H_5), 2.13-2.05 (m, 1H, H_2), 1.92-1.87 (m, 1H, H_2), 1.69-1.61 (m, 2H, H_6), 1.54-1.51 (m, 2H, H_6), 1.35-1.15 (m, 6H, H_7 et H_8), 0.81 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, H_1)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 152.0 et 139.4 ($\text{C}_{\text{Ar(pur)}}$), 128.7 et 128.2 (C_{Ar}), 60.1 (C_4), 53.4 (C_5), 30.7 et 30.3 (C_6), 25.4 et 24.4 (C_8 , C_7 et C_2), 10.9 (C_1)

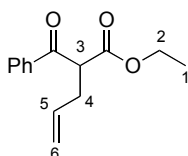
SM (ID, ICP NH_3) m/z 443 ($\text{M}+\text{H}^+$)

I.R. (film fin) 2359, 2341, 1570 cm^{-1}

HRMS Calculé 442.1706, trouvé 442.1705

5- Mercaptoisoxazoles

IV.24 : 2-(phénylcarbonyl)pent-4-énoate d'éthyle



$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$
 $M=232,11 \text{ g.mol}^{-1}$

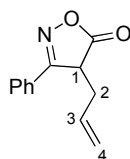
Sous atmosphère inerte, dans l'éthanol (70 mL, 0.3 M) est ajouté le sodium solide (20 mmol). Après agitation à température ambiante jusqu'à dissolution complète du sodium, le 3-oxobutanoate d'éthyle (1 éq.) est ajouté et le mélange est agité à température ambiante 15 minutes puis le bromure d'allyle (1 éq.) est additionné.

Le milieu réactionnel est agité une nuit à 60°C puis concentré sous pression réduite. Le produit est obtenu avec un rendement quantitatif et utilisé tel quel dans l'étape suivante.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.02 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz, H_{Ar}), 7.61 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz, H_{Ar}), 7.50 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, H_{Ar}), 5.89-5.79 (m, 1H, H_5), 5.14 (d, 1H, $J = 17.2$ Hz, H_6), 5.06 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz, H_6), 4.42 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz, H_3), 4.17 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H_2), 2.77-2.69 (m, 2H, H_4), 1.19 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H_1).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 233 ($\text{M}+\text{H}^+$)

IV.25 : 4-allyl-3-phénylisoxazol-5(4H)-one



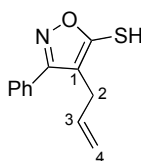
$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2$
 $M=201,08 \text{ g.mol}^{-1}$

Sous atmosphère inerte, dans l'éthanol (20 mL, 0.5 M) est ajouté l'acétate de sodium (10 mmol). Après 15 minutes d'agitation à température ambiante, le chlorohydrate d'hydroxylamine (1 éq.) est ajoutée et le mélange est agité à température ambiante 15 minutes puis IV.24 (1 éq.) est additionné. Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante puis concentré sous pression réduite. Le produit est obtenu avec un rendement de 45% et utilisé tel quel dans l'étape suivante.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.68 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz, H_{ph}), 7.59-7.49 (m, 3H, H_{ph}), 5.60-5.50 (m, 1H, H₃), 5.09 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz, H₄), 5.03 (d, 1H, *J* = 17.0 Hz, H₄), 3.99 (dd, 2H, *J* = 5.8, 4.5 Hz, H₁), 2.87-2.81 (m, 1H, H₂), 2.76-2.70 (m, 1H, H₂).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 202 (M+H⁺)

IV.26 : 3-phényl-4-allyl-5-mercaptoisoxazole



C₁₂H₁₁NOS
M=217,06 g.mol⁻¹

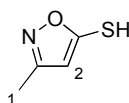
Le protocole expérimental est le même que celui utilisé pour IV.27.

Rdt 45%

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.68 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz, H_{ph}), 7.59-7.49 (m, 3H, H_{ph}), 5.62-5.48 (m, 1H, H₃), 5.12 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz, H₄), 5.07 (d, 1H, *J* = 17.0 Hz, H₄), 2.89-2.75 (m, 1H, H₂).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 218 (M+H⁺)

IV.27 : 3-méthyl-5-mercaptoisoxazole



C₄H₅NOS
M=115,01 g.mol⁻¹

L'hydroxyisoxazole est placé dans le toluène (3 mL, 1 M). Le pentasulfure de phosphore (2 éq.) et la pyridine (2 éq.) sont additionnés et le mélange est agité au reflux pendant 2 heures. La température est abaissée et de l'eau est ajoutée au milieu réactionnel puis celui-ci est agité pendant 6 heures.

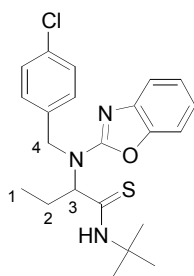
La phase aqueuse est extraite à l'éther trois fois, la phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit final est obtenu avec un rendement de 39% après purification sur gel de silice (70:30 éther diéthylique/éther de pétrole).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.41 (s, 1H, H₂), 2.33 (s, 3H, H₁)

SM (ID, ICP NH₃) m/z 116 ($\text{M}+\text{H}^+$)

6- Mercaptobenzoxazole

IV.28 : 2-[benzoxazol-2-yl-(4-chloro-benzyl)-amino]-N-*tert*-butyl-thiobutyramide



$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{OS}$
 $M=415,15 \text{ g.mol}^{-1}$

Rdt 61% dans le toluène à 45°C pendant 2 jours

R_f 0.8 (50:50 éther de pétrole/éther)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10.0 (sl, 1H, NH), 7.38-7.28 (m, 6H, H_{Ar} et H_{Ar(ox)}), 7.24 (td, 1H, $J = 7.8, 1.3 \text{ Hz}$, H_{Ar(ox)}), 7.12 (td, 1H, $J = 7.8, 1.3 \text{ Hz}$, H_{Ar(ox)}), 4.96 (d, 1H, $J = 16.2 \text{ Hz}$, H₄), 4.76 (d, 1H, $J = 16.2 \text{ Hz}$, H₄), 4.53 (t, 1H, $J = 7.6 \text{ Hz}$, H₃), 2.36-2.24 (m, 1H, H₂), 2.12-2.02 (m, 1H, H₂), 1.52 (s, 9H, *t*-Bu), 0.82 (t, 3H, $J = 7.3 \text{ Hz}$, H₁)

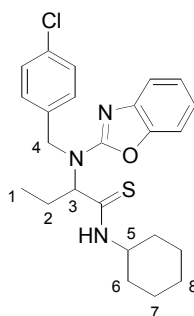
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 199.2 (C_qS), 162.8 (C_qN), 148.9 et 142.3 (C_{q(ox)}), 136.5 et 133.9 (C_{q(Ar)}), 129.7 et 129.1 (C_{Ar}), 124.8, 121.8, 116.5 et 109.7 (C_{Ar(ox)}), 74.1 (C₃), 56.0 (C_{q(*t*-Bu)}), 51.7 (C₄), 27.5 (*t*-Bu), 24.2 (C₂), 11.3 (C₁)

SM (ID, ICP NH₃) m/z 416 ($\text{M}+\text{H}^+$)

I.R. (film fin) 2965, 2930, 2349, 1625, 1563, 1458, 1362, 1245, 1210, 1014 cm^{-1}

HRMS Calculé 415.1485, trouvé 415.1471

IV.29 : 2-[benzoxazol-2-yl-(4-chloro-benzyl)-amino]-N-cyclohexyl-thiobutyramide



$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{OS}$
 $M=441,16 \text{ g.mol}^{-1}$

Rdt 59% dans le toluène à 45°C pendant 2 jours

R_f 0.9 (50:50 éther de pétrole/éther)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.95 (sl, 1H, NH), 7.39-7.37 (m, 1H, H_{Ar(ox)}), 7.35-7.30 (m, 5H, H_{Ar(ox)} et H_{Ar}), 7.24 (td, 1H, *J* = 7.8, 1.3 Hz, H_{Ar(ox)}), 7.11 (td, 1H, *J* = 7.8, 1.3 Hz, H_{Ar(ox)}), 4.98 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, H₄), 4.75 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, H₄), 4.62 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, H₃), 4.37-4.28 (m, 1H, H₅), 2.35-2.24 (m, 1H, H₂), 2.12-2.03 (m, 1H, H₂), 1.97-1.86 (m, 2H, H₆), 1.68-1.53 (m, 2H, H₆), 1.47-1.25 (m, 6H, H₇ et H₈), 0.81 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H₁).

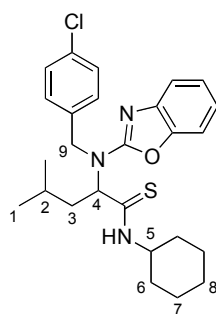
RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 198.9 (C_qS), 162.9 (C_qN), 148.9 et 142.3 (C_{q(ox)}), 136.5 (C_{q(Ar)}), 133.9 (C_{q(Cl)}), 129.7 et 129.1 (C_{Ar}), 124.8, 121.8, 116.5 et 109.7 (C_{Ar(ox)}), 71.8 (C₃), 54.0 (C₅), 51.5 (C₄), 31.2 et 30.9 (C₆), 25.9 (C₈), 24.3 et 24.2 (C₇ et C₂), 11.3 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 442 (M+H⁺)

I.R. (film fin) 2360, 2341, 1627, 1572, 1360, 1240, 1091 cm⁻¹

HRMS Calculé 441.1642, trouvé 441.1662

IV.30 : 2-(benzo[*d*]oxazol-2-yl(4-chlorobenzyl)amino)-*N*-cyclohexyl-4-méthylpentane-thioamide



C₂₆H₃₂ClN₃OS
M = 469,20 g.mol⁻¹

Rdt 61% dans le toluène à 50°C pendant 2 jours

R_f 0.6 (50:50 éther diéthylique/éther de pétrole)

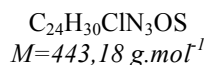
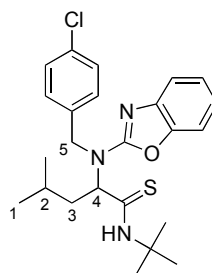
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 10.00 (sl, 1H, NH), 7.40 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_{Ar(ox)}), 7.36-7.28 (m, 5H, H_{Ar(ox)} et H_{Ar}), 7.25 (td, 1H, *J* = 7.8, 1.0 Hz, H_{Ar(ox)}), 7.12 (td, 1H, *J* = 7.8, 1.0 Hz, H_{Ar(ox)}), 4.95 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, H₉), 4.81 (t, 1H, *J* = 6.8 Hz, H₄), 4.75 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz, H₉), 4.36-4.28 (m, 1H, H₅), 2.12-1.87 (m, 4H, H₃ et H₆), 1.70-1.54 (m, 2H, H₆), 1.48-1.39 (m, 3H, H₂ et H₈), 1.38-1.27 (m, 4H, H₇), 0.81 (d, 6H, *J* = 5.6 Hz, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 199.3 (C_qS), 163.0 (C_qN), 148.9 et 142.3 (C_{q(ox)}), 136.5 et 133.9 (C_{q(Ar)}), 129.7 et 129.1 (C_{Ar}), 124.8, 121.8, 116.5 et 109.7 (C_{Ar(ox)}), 77.7 (C₄), 54.0 (C₅), 51.5 (C₉), 39.9 (C₃), 31.2 et 30.9 (C₆), 25.9 (C₈), 25.3 (C₂), 24.3 (C₇), 23.0 et 22.7 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 470 (M+H⁺)

I.R. (film fin) 2359, 1458, 1625, 1569, 1245, 1091 cm⁻¹

HRMS Calculé 469.1955, trouvé 469.1945

IV.31 : 2-(benzo[d]oxazol-2-yl(4-chlorobenzyl)amino)-N-tert-butyl-4-méthylpentane-thioamide


Rdt 61% dans le toluène à 50°C pendant 2 jours

R_f 0.9 (50:50 éther diéthylique/éther de pétrole)

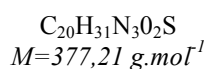
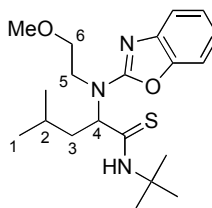
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 10.10 (sl, 1H, NH), 7.39-7.30 (m, 6H, H_{Ar(ox)} et H_{Ar}), 7.24 (td, 1H, *J* = 7.7, 1.2 Hz, H_{Ar(ox)}), 7.12 (td, 1H, *J* = 7.7, 1.2 Hz, H_{Ar(ox)}), 4.92 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, H₅), 4.80-4.67 (m, 2H, H₄ et H₅), 2.08-2.01 (m, 2H, H₃), 1.50 (s, 9H, *t*-Bu), 1.48-1.41 (m, 1H, H₂), 0.81 (d, 6H, *J* = 6.6 Hz, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 199.6 (C_qS), 162.9 (C_qN), 148.9 et 142.0 (C_{q(ox)}), 136.4 et 133.8 (C_{q(Ar)}), 129.8 et 129.1 (C_{Ar}), 124.8, 121.8, 116.6 et 109.7 (C_{Ar(ox)}), 70.6 (C₄), 56.0 (C_{q(t-Bu)}), 51.7 (C₅), 39.8 (C₃), 27.6 (*t*-Bu), 25.3 (C₂), 23.1 et 22.6 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 444 (M+H⁺)

I.R. (film fin) 2357, 1625, 1569, 1458, 1245, 1091 cm⁻¹

HRMS Calculé 443.1798, trouvé 443.1778

IV.32 : 2-(benzo[d]oxazol-2-yl(2-méthoxyéthyl)amino)-N-tert-butyl-4-méthylpentane-thioamide


Rdt 66% à 50°C dans le toluène pendant 2 jours

R_f 0.8 (50:50 éther diéthylique/éther de pétrole)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10.26 (sl, 1H, NH), 7.37-7.32 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Ar(ox)}}$), 7.22 (td, 1H, $J = 7.9, 1.0$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar(ox)}}$), 7.10 (td, 1H, $J = 7.9, 1.0$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar(ox)}}$), 4.66 (dd, 1H, $J = 8.9, 6.6$ Hz, H_4), 3.94-3.85 (m, 1H, H_5), 3.79-3.71 (m, 2H, H_5 et H_6), 3.68-3.63 (m, 1H, H_6), 3.36 (s, 3H, OMe), 2.26-2.18 (m, 1H, H_3), 2.16-2.09 (m, 1H, H_3), 1.63-1.55 (m, 1H, H_2), 1.52 (s, 9H, *t*-Bu), 0.96 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz, H_1).

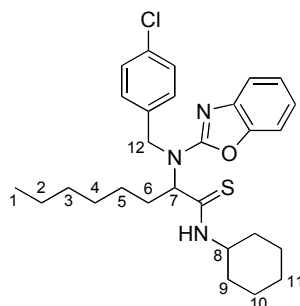
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 200.7 (C_{qS}), 163.0 (C_{qN}), 148.9 et 142.3 ($\text{C}_{\text{q(ox)}}$), 124.6, 121.6, 116.4 et 109.6 ($\text{C}_{\text{Ar(ox)}}$), 71.5 (C_4), 70.8 (C_6), 59.2 (OMe), 55.9 ($\text{C}_{\text{q(t-Bu)}}$), 48.7 (C_5), 39.9 (C_3), 27.4 (*t*-Bu), 25.4 (C_2), 23.5 et 22.7 (C_1).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 378 ($\text{M}+\text{H}^+$)

I.R. (film fin) 2360, 1626, 1570, 1459, 1362, 1246, 1116 cm^{-1}

HRMS Calculé 377.2137, trouvé 377.2145

IV.33 : 2-(benzo[d]oxazol-2-yl(4-chlorobenzyl)amino)-N-cyclohexyloctanethioamide



$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{ClN}_3\text{OS}$
 $M=497,23 \text{ g.mol}^{-1}$

Rdt 44% à 50°C dans le toluène pendant 2 jours

R_f 0.9 (50:50 éther diéthylique/éther de pétrole)

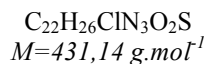
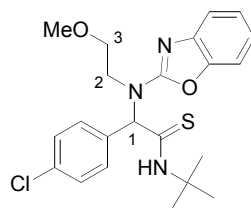
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.99 (sl, 1H, NH), 7.39 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar(ox)}}$), 7.34-7.31 (m, 5H, $\text{H}_{\text{Ar(ox)}}$ et H_{Ar}), 7.24 (td, 1H, $J = 7.6, 1.2$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar(ox)}}$), 7.11 (td, 1H, $J = 7.6, 1.2$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar(ox)}}$), 4.97 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz, H_{12}), 4.74 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz, H_{12}), 4.69 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_7), 4.36-4.28 (m, 1H, H_8), 2.26-2.17 (m, 1H, H_6), 2.11-2.01 (m, 1H, H_6), 1.96-1.87 (m, 2H, H_9), 1.66-1.55 (m, 2H, H_9), 1.45-1.28 (m, 6H, H_{10} et H_{11}), 1.23-1.11 (m, 8H, H_2 - H_5), 0.84 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H_1).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 199.1 (C_{qS}), 162.9 (C_{qN}), 148.9 et 142.3 ($\text{C}_{\text{q(ox)}}$), 136.5 et 133.9 ($\text{C}_{\text{q(Ar)}}$), 129.7 et 129.1 (C_{Ar}), 124.8, 121.8, 116.6 et 109.7 ($\text{C}_{\text{Ar(ox)}}$), 70.3 (C_7), 54.0 (C_8), 51.5 (C_{12}), 31.9 et 31.2 (C_9), 30.9 (C_6), 29.2, 26.6, 25.9, 24.4, 24.3 et 22.9 (C_2 - C_5 , C_{10} et C_{11}), 14.4 (C_1).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 498 ($\text{M}+\text{H}^+$)

I.R. (film fin) 1925, 1626, 1570, 1459, 1244, 1092 cm^{-1}

HRMS Calculé 497.2268, trouvé 497.2263

IV.34 : 2-[benzoxazol-2-yl-(2-méthoxy-éthyl)-amino]-N-tert-butyl-2-(4-chloro-phényl)-thioacétamide


Rdt 22% dans le toluène à 45°C pendant 2 jours

R_f 0.6 (50:50 éther de pétrole/éther)

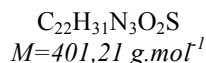
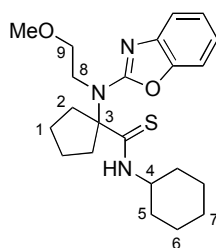
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.94 (sl, 1H, NH), 7.38-7.28 (m, 6H, H_{Ar} et H_{Ar(ox)}), 7.20 (td, 1H, *J* = 7.8, 1.3 Hz, H_{Ar(ox)}), 7.11 (td, 1H, *J* = 7.8, 1.3 Hz, H_{Ar(ox)}), 6.02 (s, 1H, H₁), 3.97 (ddd, 1H, *J* = 10.0, 7.6, 4.3 Hz, H₃), 3.75 (dt, 1H, *J* = 15.0, 4.3 Hz, H₂), 3.61 (ddd, 1H, *J* = 15.0, 7.6, 4.3 Hz, H₂), 3.47 (dt, 1H, *J* = 10.0, 4.3 Hz, H₃), 3.35 (s, 3H, OMe), 1.59 (s, 9H, *t*-Bu).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 198.0 (C_qS), 161.9 (C_qN), 149.3 et 142.2 (C_{q(ox)}), 135.0 et 134.6 (C_{q(Ar)}), 130.4 et 129.3 (C_{Ar}), 124.7, 121.9, 117.1 et 109.8 (C_{Ar(ox)}), 77.2 (C₁), 70.4 (C₃), 59.2 (OMe), 56.4 (C_{q(t-Bu)}), 49.4 (C₂), 27.8 (*t*-Bu).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 432 (M+H⁺)

I.R. (film fin) 2360, 2341, 1625, 1570, 1458, 1243, 1090 cm⁻¹

HRMS Calculé 431.1434, trouvé 431.1405

IV.35 : 1-(benzo[d]oxazol-2-yl(2-méthoxyéthyl)amino)-N-cyclohexylcyclopentane-carbothioamide


Rdt 45% dans le toluène à 50°C pendant 2 jours

R_f 0.5 (50:50 éther diéthylique/éther de pétrole)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.95 (m, 2H, H_{Ar(ox)}), 6.82 (td, 1H, *J* = 7.4, 2.2 Hz, H_{Ar(ox)}), 6.73 (dd, 1H, *J* = 7.4, 1.0 Hz, H_{Ar(ox)}), 5.06-4.89 (m, 1H, H₄), 3.32 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz, H₈), 3.08 (s, 3H, OMe), 3.00 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz, H₉), 2.74-2.54 (m, 2H, H₅), 2.33-2.27 (m, 2H, H₂), 2.07-1.99 (m, 2H, H₂), 1.88-1.80 (m, 4H, H₁), 1.76-1.71 (m, 2H, H₅), 1.68-1.62 (m, 2H, H₇), 1.43-1.30 (m, 2H, H₆), 1.28-1.15 (m, 2H, H₆).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 209.9 (C_qS), 148.8 (C_qN), 147.7 et 133.3 ($\text{C}_\text{q(ox)}$), 123.7, 121.3, 119.8 et 114.5 ($\text{C}_\text{Ar(ox)}$), 82.7 (C_3), 69.5 (C_9), 59.1 (OMe), 57.8 (C_4), 43.2 (C_8), 41.3 (C_2), 27.6 (C_1 et C_5), 26.6 (C_7), 25.6 (C_6).

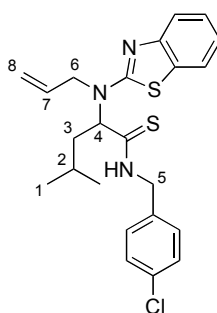
SM (ID, ICP NH_3) m/z 402 ($\text{M}+\text{H}^+$)

I.R. (film fin) 1653, 1489, 1414, 1391, 1358, 1295, 1231, 1172, 1148, 1116

HRMS Calculé 401.2137, trouvé 401.2129

7- Mercaptobenzothiazoles

IV.36 : 2-(allyl(benzo[d]thiazol-2-yl)amino)-N-(4-chlorobenzyl)-4-méthylpentane-thioamide



$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{S}_2$
 $M=443,13 \text{ g.mol}^{-1}$

Rdt 46% dans le toluène à 90°C pendant 16h

R_f 0.6 (50:50 éther diéthylique/éther de pétrole)

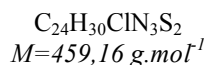
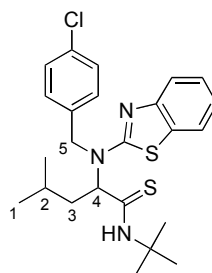
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10.50 (sl, 1H, NH), 7.63 (d, 1H, $J=7.9$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar(th)}}$), 7.35-7.27 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Ar(th)}}$), 7.20 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, H_{Ar}), 7.17-7.10 (m, 3H, H_{Ar} et $\text{H}_{\text{Ar(th)}}$), 5.92-5.82 (m, 1H, H_7), 5.37 (d, 1H, $J=17.2$ Hz, H_8), 5.28 (d, 2H, $J=10.2$ Hz, H_8 et H_4), 4.81 (dd, 1H, $J=15.4, 4.7$ Hz, H_5), 4.67 (dd, 1H, $J=15.4, 4.7$ Hz, H_5), 3.99 (dd, 1H, $J=17.2, 4.9$ Hz, H_6), 3.34 (dd, 1H, $J=17.2, 4.9$ Hz, H_6), 2.23-2.16 (m, 1H, H_3), 2.13-2.05 (m, 1H, H_3), 1.70-1.61 (m, 1H, H_2), 0.97 (d, 6H, $J=6.6$ Hz, H_1).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 201.9 (C_qS), 169.8 (C_qN), 151.1 ($\text{C}_\text{q(th)}$), 135.0 et 133.9 ($\text{C}_\text{q(Ar)}$), 132.9 (C_7), 130.9 ($\text{C}_\text{q(th)}$), 129.8 et 129.3 (C_Ar), 126.5, 122.4 et 121.2 ($\text{C}_\text{Ar(th)}$), 119.2 ($\text{C}_\text{Ar(th)}$ et C_8), 77.7 (C_4), 53.5 (C_6), 49.8 (C_5), 39.9 (C_3), 25.4 (C_2), 23.1 (C_1).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 444 ($\text{M}+\text{H}^+$)

I.R. (film fin) 2350, 1512, 1491, 1444, 1309, 1216, 1092, 1015 cm^{-1}

HRMS Calculé 443.1257, trouvé 443.1263

IV.37 : 2-(benzo[d]thiazol-2-yl(4-chlorobenzyl)amino)-N-tert-butyl-4-méthylpentane-thioamide


Rdt 45% dans le toluène à 90°C pendant 16h

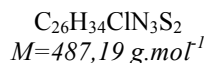
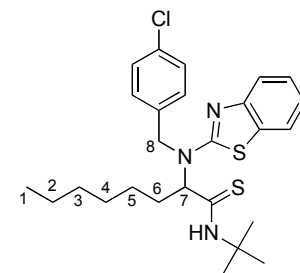
R_f 0.8 (50:50 éther diéthylique/éther de pétrole)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 10.24 (sl, 1H, NH), 7.58 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, H_{Ar(th)}), 7.36 (td, 1H, *J* = 7.5, 1.0 Hz, H_{Ar(th)}), 7.31 (s, 4H, H_{Ar}), 7.15 (td, 1H, *J* = 7.5, 1.0 Hz, H_{Ar(th)}), 5.15-5.06 (m, 1H, H₄), 4.87 (d, 1H, *J* = 17.2 Hz, H₅), 4.65 (d, 1H, *J* = 17.2 Hz, H₅), 2.22-2.12 (m, 1H, H₃), 2.06-1.97 (m, 1H, H₃), 1.61-1.65 (m, 1H, H₂), 1.52 (s, 9H, *t*-Bu), 0.90 (d, 6H, *J* = 6.6 Hz, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 199.9 (C_qS), 169.7 (C_qN), 151.2 (C_{q(th)}), 135.5 et 133.9 (C_{q(Ar)}), 131.1 (C_{q(th)}), 129.2 (C_{Ar}), 126.7, 122.5, 121.3 et 119.2 (C_{Ar(th)}), 70.2 (C₄), 55.8 (C₅), 54.9 (C_{q(t-Bu)}), 39.9 (C₃), 27.7 (*t*-Bu), 25.5 (C₂), 23.2 et 23.0 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 460 (M+H⁺)

HRMS Calculé 459.1570, trouvé 459.1556

IV.38 : 2-(benzo[d]thiazol-2-yl(4-chlorobenzyl)amino)-N-tert-butyl-octanethioamide


Rdt 43% à 90°C dans le toluène pendant 16h

R_f 0.8 (50:50 éther diéthylique/éther de pétrole)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 10.20 (sl, 1H, NH), 7.60 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar(th)}), 7.55 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar(th)}), 7.36 (td, 1H, *J* = 8.0, 1.0 Hz, H_{Ar(th)}), 7.31 (s, 4H, H_{Ar}), 7.15 (td, 1H, *J* = 8.0, 1.0 Hz, H_{Ar(th)}), 5.00-4.95 (m, 1H, H₇), 4.90 (d, 1H, *J* = 17.2 Hz, H₈), 4.63 (d, 1H, *J* = 17.2 Hz, H₈), 2.33-2.24 (m, 1H, H₆), 2.11-2.03 (m, 1H, H₆), 1.52 (s, 9H, *t*-Bu), 1.28-1.20 (m, 8H, H₂-H₅), 0.86 (t, 3H, *J* = 6.7 Hz, H₁).

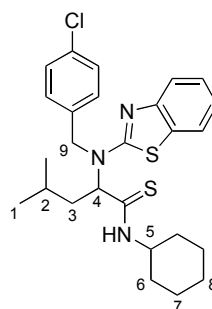
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 199.2 (C_qS), 169.6 (C_qN), 151.3 ($\text{C}_\text{q(th)}$), 144.2 et 135.5 ($\text{C}_\text{q(Ar)}$), 133.9 ($\text{C}_\text{q(th)}$), 129.2 (C_Ar), 126.7, 122.5, 121.3 et 119.1 ($\text{C}_\text{Ar(th)}$), 72.1 (C_7), 55.8 ($\text{C}_\text{q(t-Bu)}$), 55.3 (C_8), 32.0 (C_6), 27.7 (*t*-Bu), 31.0, 29.4, 26.8 et 22.9 ($\text{C}_2\text{-C}_5$), 14.5 (C_1).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 488 ($\text{M}+\text{H}^+$)

I.R. (film fin) 1590, 1437, 1362, 1213, 1093, 1014 cm^{-1}

HRMS Calculé 487.1883, trouvé 487.1886

IV.39 : 2-(benzo[d]thiazol-2-yl(4-chlorobenzyl)amino)-*N*-cyclohexyl-4-méthylpentane-thioamide



$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{S}_2$
 $M=485,17 \text{ g.mol}^{-1}$

Rdt 77% à 90°C dans le toluène pendant 16h

R_f 0.7 (50:50 éther diéthylique/éther de pétrole)

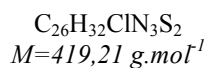
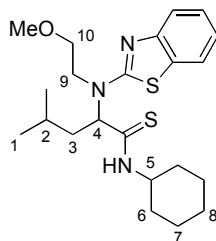
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10.08 (sl, 1H, NH), 7.59 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz, $\text{H}_\text{Ar(th)}$), 7.37 (d, 1H $J = 7.4$ Hz, $\text{H}_\text{Ar(th)}$), 7.31 (sl, 4H, H_Ar), 7.15 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, $\text{H}_\text{Ar(th)}$), 5.20 (sl, 1H, H_4), 4.93 (d, 1H, $J = 17.2$ Hz, H_9), 4.62 (d, 1H, $J = 17.2$ Hz, H_9), 4.37-4.30 (m, 1H, H_5), 2.25-2.17 (m, 1H, H_3), 2.03-1.97 (m, 2H, H_6 et H_3), 1.90-1.85 (m, 1H, H_6), 1.71-1.65 (m, 1H, H_6), 1.60-1.53 (m, 3H, H_6 et H_8), 1.46-1.22 (m, 5H, H_2 et H_7), 0.89 (d, 6H, $J = 6.4$ Hz, H_1).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 199.2 (C_qS), 169.9 (C_qN), 151.3 ($\text{C}_\text{q(th)}$), 135.5 et 133.9 ($\text{C}_\text{q(Ar)}$), 131.0 ($\text{C}_\text{q(th)}$), 129.1 (C_Ar), 126.7, 122.5, 121.3 et 119.3 ($\text{C}_\text{Ar(th)}$), 68.3 (C_4), 54.7 (C_9), 53.9 (C_5), 40.0 (C_3), 31.3 et 31.0 (C_6), 25.9 (C_8), 25.5 (C_2), 24.4 (C_7), 23.1 (C_1).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 486 ($\text{M}+\text{H}^+$)

I.R. (film fin) 2359, 1513, 1490, 1093 cm^{-1}

HRMS Calculé 485.1726, trouvé 485.1728

IV.40 : 2-(benzo[d]thiazol-2-yl(2-méthoxyéthyl)amino)-N-cyclohexyl-4-méthylpentane-thioamide


Rdt 59% à 90°C dans le toluène pendant 16h

R_f 0.7 (50:50 éther diéthylique/éther de pétrole)

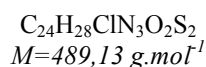
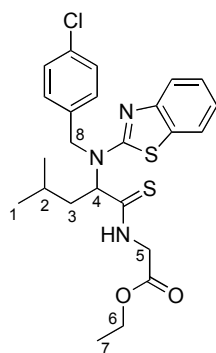
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 10.28 (sl, 1H, NH), 7.64 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_{Ar(th)}), 7.56 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_{Ar(th)}), 7.35 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_{Ar(th)}), 7.15 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_{Ar(th)}), 4.90 (sl, 1H, H₄), 4.39-4.31 (m, 1H, H₅), 3.91-3.85 (m, 1H, H₁₀), 3.83-3.78 (m, 1H, H₉), 3.74-3.69 (m, 1H, H₉), 3.68-3.63 (m, 1H, H₁₀), 3.38 (s, 3H, OMe), 2.24-2.18 (m, 2H, H₃), 1.99-1.94 (m, 2H, H₆), 1.67-1.56 (m, 3H, H₆ et H₂), 1.44-1.34 (m, 2H, H₈), 1.29-1.18 (m, 4H, H₇), 0.96 (d, 6H, *J* = 6.6 Hz, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 200.6 (C_qS), 169.8 (C_qN), 151.7 et 131.1 (C_q(th)), 126.5, 122.3, 121.2 et 119.3 (C_{Ar}(th)), 70.5 (C₄ et C₁₀), 59.3 (OMe), 54.3 (C₅), 51.3 (C₉), 40.4 (C₃), 31.3 et 31.1 (C₆), 25.9 (C₈), 25.5 (C₂), 24.6 (C₇), 23.5 et 22.5 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 486 (M+H⁺)

I.R. (film fin) 2928, 1534, 1444, 1115 cm⁻¹

HRMS Calculé 419.2065, trouvé 419.2055

IV.41 : 2-(2-(benzo[d]thiazol-2-yl(4-chlorobenzyl)amino)-4-méthylpentanethioamido)-éthanoate d'éthyle


Rdt 65% à 90°C dans le toluène pendant 16h

R_f 0.8 (50:50 éther diéthylique /éther de pétrole)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10.52 (sl, 1H, NH), 7.72 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar(th)}}$), 7.58 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar(th)}}$), 7.38 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar(th)}}$), 7.31 (sl, 4H, H_{Ar}), 7.15 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar(th)}}$), 5.38 (sl, 1H, H_4), 4.92 (d, 1H, $J = 17.3$ Hz, H_8), 4.58 (d, 1H, $J = 17.3$ Hz, H_8), 4.36 (d, 2H, $J = 4.7$ Hz, H_5), 4.22 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H_6), 2.26-2.19 (m, 1H, H_3), 2.01-1.93 (m, 1H, H_3), 1.62-1.54 (m, 1H, H_2), 1.25 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H_7), 0.88 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz, H_1).

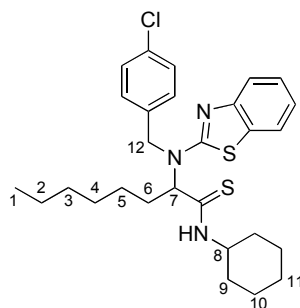
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 202.2 (C_qS), 169.8 (C_qN), 168.7 (C_qO), 151.1 ($\text{C}_\text{q(th)}$), 135.5 et 133.9 ($\text{C}_\text{q(Ar)}$), 131.1 ($\text{C}_\text{q(th)}$), 129.3 et 129.1 (C_Ar), 126.7, 122.5, 121.2 et 120.0 ($\text{C}_\text{Ar(th)}$), 66.3 (C_4), 62.1 (C_6), 54.0 (C_8), 48.0 (C_5), 40.2 (C_3), 25.4 (C_2), 23.1 et 22.9 (C_1), 14.5 (C_7).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 490 ($\text{M}+\text{H}^+$)

I.R. (film fin) 1550, 1340, 1200, 1091 cm^{-1}

HRMS Calculé 489.1311, trouvé 489.1315

IV.42 : 2-(benzo[d]thiazol-2-yl(4-chlorobenzyl)amino)-N-cyclohexyloctanethioamide



$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{ClN}_3\text{S}_2$
 $M = 513,20 \text{ g.mol}^{-1}$

Rdt 60% à 90°C dans le toluène pendant 16h

R_f 0.8 (50:50 éther diéthylique /éther de pétrole)

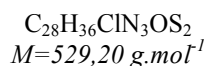
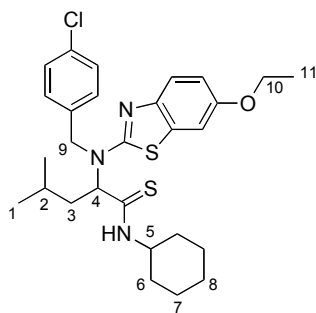
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10.03 (sl, 1H, NH), 7.59 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar(th)}}$), 7.57 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar(th)}}$), 7.37 (dt, 1H, $J = 7.6, 1.0$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar(th)}}$), 7.31 (sl, 4H, H_{Ar}), 7.15 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar(th)}}$), 5.06 (sl, 1H, H_7), 4.95 (d, 1H, $J = 17.3$ Hz, H_{12}), 4.60 (d, 1H, $J = 17.3$ Hz, H_{12}), 4.37-4.28 (m, 1H, H_8), 2.35-2.27 (m, 1H, H_6), 2.08-1.97 (m, 2H, H_6 et H_9), 1.90-1.85 (m, 1H, H_9), 1.70-1.65 (m, 2H, H_9), 1.58-1.53 (m, 2H, H_{11}), 1.45-1.20 (m, 12H, H_2 - H_5 et H_{10}), 0.85 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, H_1).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 199.1 (C_qS), 169.8 (C_qN), 151.4 ($\text{C}_\text{q(th)}$), 135.5 et 133.9 ($\text{C}_\text{q(Ar)}$), 131.0 ($\text{C}_\text{q(th)}$), 129.3 et 129.1 (C_Ar), 126.7, 122.5, 121.3 et 119.2 ($\text{C}_\text{Ar(th)}$), 54.7 (C_{12}), 53.9 (C_8), 31.9 et 31.4 (C_9), 31.0 (C_6), 29.4, 26.8, 25.9, 24.4, 24.3 et 22.9 (C_2 - C_5 , C_{10} et C_{11}), 14.5 (C_1).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 514 ($\text{M}+\text{H}^+$)

I.R. (film fin) 1515, 1490, 1442, 1093 cm^{-1}

HRMS Calculé 513.2039, trouvé 513.2042

IV.43 : 2-((4-chlorobenzyl)(6-éthoxybenzo[d]thiazol-2-yl)amino)-N-cyclohexyl-4-méthylpentanethioamide


Rdt 32% à 90°C dans le toluène pendant 16h

R_f 0.9 (50:50 éther diéthylique/éther de pétrole)

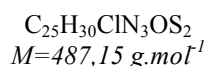
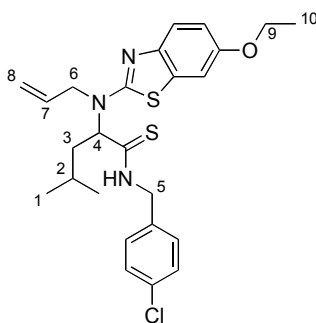
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.97 (sl, 1H, NH), 7.47 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, H_{Ar(th)}), 7.30 (s, 4H, H_{Ar}), 7.10 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H_{Ar(th)}), 6.95 (dd, 1H *J* = 8.8, 2.5 Hz, H_{Ar(th)}), 5.13 (sl, 1H, H₄), 4.89 (d, 1H, *J* = 17.2 Hz, H₉), 4.57 (d, 1H, *J* = 17.2 Hz, H₉), 5.28-4.38 (m, 1H, H₅), 4.04 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, H₁₀), 2.21-2.14 (m, 1H, H₃), 2.01-1.95 (m, 2H, H₆ et H₃), 1.88-1.83 (m, 1H, H₆), 1.69-1.64 (m, 1H, H₆), 1.59-1.53 (m, 2H, H₆ et H₂), 1.44 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, H₁₁), 1.39-1.21 (m, 6H, H₈ et H₇), 0.88 (d, 6H, *J* = 6.6 Hz, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 199.4 (C_qS), 168.2 (C_qN), 155.2 (C_qOEt), 145.3 (C_q(th)), 135.8 et 133.8 (C_q(Ar)), 132.0 (C_q(th)), 129.1 (C_{Ar}), 119.7, 115.2 et 106.1 (C_{Ar}(th)), 68.5 (C₄), 64.6 (C₁₀), 54.8 (C₉), 53.8 (C₅), 40.0 (C₃), 31.3 et 30.9 (C₆), 25.9 (C₈), 25.5 (C₂), 24.3 (C₇), 23.1 et 23.0 (C₁), 15.3 (C₁₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 530 (M+H⁺)

I.R. (film fin) 2361, 1521, 1463, 1224 cm⁻¹

HRMS Calculé 529.1988, trouvé 529.1984

IV.44 : 2-(allyl(6-éthoxybenzo[d]thiazol-2-yl)amino)-N-(4-chlorobenzyl)-4-méthylpentanethioamide


Rdt 66% à 90°C dans le toluène pendant 16h

R_f 0.8 (50 :50 éther diéthylique/éther de pétrole)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 10.44 (sl, 1H, NH), 7.21-7.10 (m, 6H, H_{Ar} et H_{Ar(th)}), 6.91 (dd, 2H, *J* = 8.8, 2.5 Hz, H_{Ar(th)}), 5.89-5.82 (m, 1H, H₇), 5.35 (d, 1H, *J* = 17.1 Hz, H₈), 5.27 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz, H₈), 5.20 (sl, 1H, H₄), 4.81 (dd, 1H, *J* = 15.4, 4.7 Hz, H₅), 4.65 (dd, 1H, *J* = 15.4, 4.7 Hz, H₅), 4.31 (dd, 1H, *J* = 17.2, 5.4 Hz, H₆), 4.06 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, H₉), 3.96 (dd, 1H, *J* = 17.2, 5.4 Hz, H₆), 2.21-2.13 (m, 1H, H₃), 2.12-2.03 (m, 1H, H₃), 1.71-1.61 (m, 1H, H₂), 1.46 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, H₁₀), 0.97 (d, 6H, *J* = 6.6 Hz, H₁).

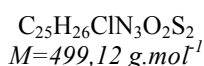
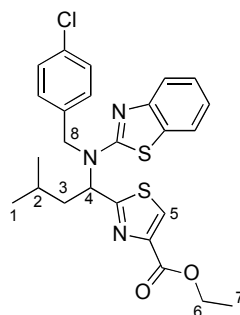
RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 202.0 (C_qS), 168.2 (C_qN), 155.1 (C_qOEt), 145.2 (C_q(th)), 135.1 et 133.9 (C_q(Ar)), 133.2 (C₇), 131.9 (C_q(th)), 129.8 et 129.3 (C_{Ar}), 119.7 (C_{Ar}(th)), 119.0 (C₈), 114.8 et 106.2 (C_{Ar}(th)), 66.7 (C₄), 64.9 (C₉), 53.6 (C₆), 49.8 (C₅), 39.9 (C₃), 25.4 (C₂), 23.2 et 23.1 (C₁), 15.4 (C₁₀).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 488 (M+H⁺)

I.R. (film fin) 2356, 1520, 1463, 1224 cm⁻¹

HRMS Calculé 487.1519, trouvé 487.1498

IV.45 : 2-(1-(benzo[d]thiazol-2-yl(4-chlorobenzyl)amino)-3-méthylbutyl)thiazole-4-carboxylate d'éthyle



Rdt 32% à 90°C dans le toluène pendant deux jours

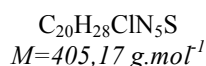
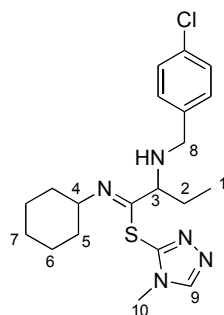
R_f 0.6 (50:50 éther diéthylique/éther de pétrole)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.07 (s, 1H H₅), 7.66 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_{Ar}(th)), 7.60 (dd, 1H, *J* = 7.8, 1.1 Hz, H_{Ar}(th)), 7.36 (td, 1H, *J* = 7.8, 1.1 Hz, H_{Ar}(th)), 7.22 (s, 4H, H_{Ar}), 7.13 (td, 1H, *J* = 7.8, 1.1 Hz, H_{Ar}(th)), 6.00 (t, 1H, *J* = 8.1 Hz, H₄), 4.71 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H₈), 4.42 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H₆), 2.26-2.20 (m, 2H, H₃), 1.66-1.57 (m, 1H, H₂), 1.42 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H₇), 0.98 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, H₁), 0.88 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 169.9 et 168.8 (C_q(th)), 161.6 (C_qO), 152.6 (C_q(th)), 147.0 (C_qCO), 135.9 et 133.5 (C_q(Ar)), 131.4 (C_q(th)), 129.1 et 128.9 (C_{Ar}), 128.6 (C₅), 126.5, 122.2, 121.2 et 120.0 (C_{Ar}(th)), 61.8 (C₆), 60.3 (C₄), 51.7 (C₈), 40.5 (C₃), 25.4 (C₂), 23.2 et 22.7 (C₁), 14.8 (C₇).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 500 (M+H⁺)

HRMS Calculé 499.1155, trouvé 499.1166

IV.46 : 4-méthyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl 2-(4-chlorobenzylamino)-N-cyclohexylbutanimidothioate


Rdt 47% dans le toluène à 90°C pendant 2 jours

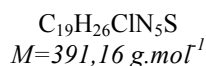
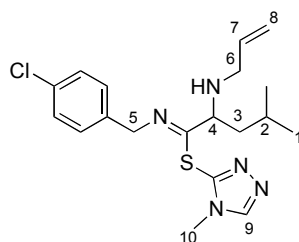
R_f 0.7 (50:50 éther diéthylique/éther de pétrole)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.87 (s, 1H, H₉), 7.37 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H_{Ar}), 7.28 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H_{Ar}), 4.00 (d, 1H, *J* = 13.1 Hz, H₈), 3.78 (d, 1H, *J* = 13.1 Hz, H₈), 3.67 (dd, 1H, *J* = 6.9, 4.7 Hz, H₃), 3.61 (s, 3H, Me), 3.24-3.17 (m, 1H, H₄), 1.81-1.71 (m, 6H, H₂ et H₅), 1.58-1.41 (m, 4H, H₆), 1.30-1.20 (m, 2H, H₇), 0.90 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 167.4 (C_q(triazole)S), 149.3 (C_qN), 141.2 (C₉), 139.7 et 132.7 (C_q(Ar)), 130.3 et 128.7 (C_{Ar}), 62.8 (C₃), 60.0 (C₄), 51.3 (C₈), 33.8 et 33.6 (C₅), 33.0 (C₁₀), 26.3 et 26.0 (C₂ et C₆), 24.5 (C₇), 10.0 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 406 (M+H⁺)

HRMS Calculé 405.1754, trouvé 405.1734

IV.47 : 4-méthyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl 2-(allylamino)-N-(4-chlorobenzyl)-4-méthylpentanimidothioate


Rdt 32% dans le toluène à 90°C pendant 2 jours

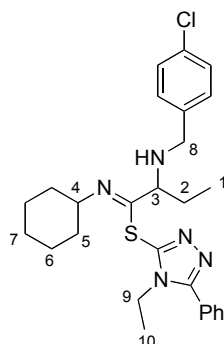
R_f 0.6 (50:50 éther diéthylique/éther de pétrole)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.92 (s, 1H, H₉), 7.29 (s, 4H, H_{Ar}), 5.95-5.85 (m, 1H, H₇), 5.19 (d, 1H, $J = 17.2$ Hz, H₈), 5.07 (d, 1H, $J = 10.1$ Hz, H₈), 4.66 (d, 1H, $J = 16.6$ Hz, H₅), 4.45 (d, 1H, $J = 16.6$ Hz, H₅), 3.84 (q, 1H, $J = 4.7$ Hz, H₄), 3.63 (s, 3H, H₁₀), 3.30-3.16 (m, 2H, H₆), 1.96-1.87 (m, 1H, H₃), 1.72-1.60 (m, 1H, H₃), 1.46-1.39 (m, 1H, H₂), 0.90 (t, 3H, $J = 6.6$ Hz, H₁), 0.84 (t, 3H, $J = 6.6$ Hz, H₁).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 167.4 ($\text{C}_{\text{q(triazole)S}}$), 153.5 (C_{qN}), 137.9 et 137.3 ($\text{C}_{\text{q(Ar)}}$ et C₇), 132.9 ($\text{C}_{\text{q(Ar)}}$), 128.9 (C_{Ar}), 116.6 (C₈), 60.8 (C₄), 54.8 (C₅), 50.6 (C₆), 41.0 (C₉), 33.1 (C₁₀), 25.3 (C₃), 23.7 (C₂), 22.4 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) m/z 392 ($\text{M}+\text{H}^+$)

IV.48 : 4-éthyl-5-phényl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl 2-(4-chlorobenzylamino)-*N*-cyclohexylbutanimidothioate



$\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{ClN}_5\text{S}$
 $M=495,22 \text{ g.mol}^{-1}$

Rdt 41% dans le toluène à 90°C pendant 2 jours

R_f 0.7 (50:50 éther diéthylique/éther de pétrole)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.61-7.56 (m, 5H, H_{Ph}), 7.39 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H_{Ar}), 7.27 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H_{Ar}), 4.20 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H₉), 4.04 (d, 1H, $J = 13.1$ Hz, H₈), 3.82 (d, 1H, $J = 13.1$ Hz, H₈), 3.77 (dd, 1H, $J = 6.9, 4.8$ Hz, H₃), 3.41-3.24 (m, 1H, H₄), 1.90-1.77 (m, 6H, H₂ et H₅), 1.63-1.49 (m, 4H, H₆), 1.37 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H₁₀), 1.31-1.26 (m, 2H, H₇), 0.99 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, H₁).

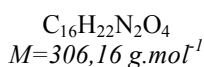
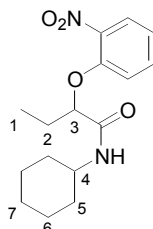
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 167.6 ($\text{C}_{\text{q(triazole)S}}$), 151.9 ($\text{C}_{\text{q(triazole)Ph}}$), 146.9 (C_{qN}), 140.0 et 132.6 ($\text{C}_{\text{q(Ar)}}$), 131.7 (C_{Ph}), 130.4 (C_{Ar}), 129.7 (C_{Ph}), 128.9 et 128.7 (C_{Ar} et C_{Ph}), 126.0 (C_{q(Ph)}), 62.9 (C₃), 60.2 (C₄), 51.3 (C₈), 41.0 (C₉), 33.8 et 33.6 (C₅), 26.5 et 24.7 (C₂ et C₆), 24.6 (C₇), 14.2 (C₁₀), 10.2 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) m/z 496 ($\text{M}+\text{H}^+$)

HRMS Calculé 495.2223, trouvé 495.2239

Chapitre V

Les produits décrits dans cette partie ont été chauffés à 45°C dans le méthanol pendant trois jours.

1- *o*-nitrophénol**V.1 : 2-(2-nitrophénoxy)-N-cyclohexylbutanamide**

Rdt 80%

R_f 0.3 (50:50 éther de pétrole/éther)

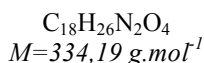
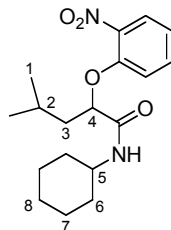
RMN ¹H (CDCl₃ ; 400 MHz) δ 7.92 (dd, 1H, *J* = 8.3, 1.2 Hz, H_{Ar}), 7.56 (td, 1H, *J* = 8.3, 1.2 Hz, H_{Ar}), 7.13 (sl, 1H, NH), 7.09 (t, 2H, *J* = 8.3 Hz, H_{Ar}), 4.85 (t, 1H, *J* = 4.9 Hz, H₃), 3.84-3.73 (m, 1H, H₄), 2.09-2.02 (m, 2H, H₂), 1.77-1.55 (m, 4H, H₅), 1.43-1.08 (m, 6H, H₆ et H₇), 0.99 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 100.6 MHz) δ 169.0 (C_q=O), 151.0 (C_{qAr}O), 140.1 (C_qNO₂), 135.2, 126.7, 121.7 et 115.3 (C_{Ar}), 81.0 (C₃), 48.6 (C₄), 33.3 et 33.0 (C₅), 25.8 et 25.6 (C₆ et C₇), 25.0 (C₂), 8.8 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 307 (M+H⁺)

I.R. (film fin) 1670, 1530, 1490, 1350, 1250, 1070 cm⁻¹

HRMS Calculé 306.1580, trouvé 306.1584

V.2 : 2-(2-nitrophénoxy)-N-cyclohexyl-4-méthylpentanamide

Rdt 64%

R_f 0.5 (50:50 éther de pétrole/éther)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 7.87 (dd, 1H, $J = 8.4, 1.8$ Hz, H_{Ar}), 7.55 (td, 1H, $J = 8.4, 1.8$ Hz, H_{Ar}), 7.12-7.08 (m, 2H, H_{Ar}), 6.97 (sl, 1H, NH), 4.85 (dd, 1H, $J = 7.8, 3.9$ Hz, H_4), 3.78-3.69 (m, 1H, H_5), 1.96-1.88 (m, 2H, H_3), 1.76-1.63 (m, 2H, H_6), 1.63-1.52 (m, 2H, H_6), 1.40-1.11 (m, 7H, H_2, H_7 et H_8), 0.97 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz, H_1), 0.93 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz, H_1).

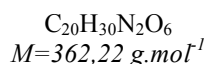
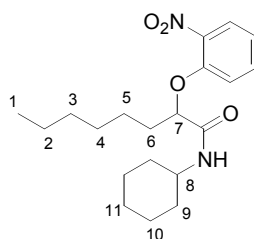
RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 169.9 ($\text{C}_q=\text{O}$), 150.9 ($\text{C}_{q\text{ArO}}$), 140.3 (C_qNO_2), 135.0, 126.4, 121.8 et 115.1 (C_{Ar}), 78.9 (C_4), 48.2 (C_5), 41.8 (C_3), 33.1 (C_6), 25.8 et 25.0 (C_7 et C_8), 24.9 (C_2), 23.5 et 22.5 (C_1).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 335 ($\text{M}+\text{H}^+$)

I.R. (film fin) 1670, 1592, 1530, 1485, 1360, 1255, 1059 cm^{-1}

HRMS Calculé 334.1893, trouvé 334.1893

V.3 : 2-(2-nitrophénoxy)-N-cyclohexyloctanamide



Rdt 64%

R_f 0.5 (50:50 éther de pétrole/éther)

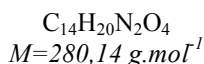
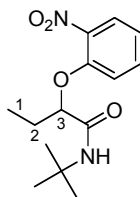
RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 7.91 (dd, 1H, $J = 8.4, 1.6$ Hz, H_{Ar}), 7.56 (td, 1H, $J = 8.4, 1.6$ Hz, H_{Ar}), 7.12-7.08 (m, 3H, H_{Ar} et NH), 4.86 (t, 1H, $J = 5.1$ Hz, H_7), 3.82-3.73 (m, 1H, H_8), 2.03-1.97 (m, 2H, H_6), 1.76-1.70 (m, 2H, H_9), 1.67-1.55 (m, 2H, H_9), 1.46-1.37 (m, 2H, H_{11}), 1.36-1.06 (m, 12H, $\text{H}_2, \text{H}_3, \text{H}_4, \text{H}_5$ et H_{10}), 0.86 (t, 3H, $J = 6.1$ Hz, H_1).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 169.3 ($\text{C}_q=\text{O}$), 151.0 ($\text{C}_{q\text{ArO}}$), 140.1 (C_qNO_2), 135.1, 126.6, 121.7 et 115.3 (C_{Ar}), 79.9 (C_7), 48.3 (C_8), 33.2 et 33.0 (C_9), 32.6 (C_6), 31.9, 29.4, 25.8, 25.0, 24.6 et 22.9 ($\text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_4, \text{C}_5, \text{C}_{10}$ et C_{11}), 14.4 (C_1).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 362 (M)

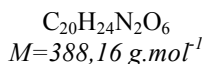
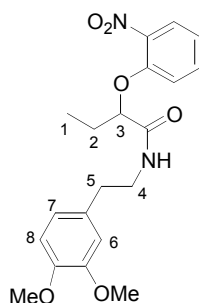
I.R. (film fin) 2978, 1665, 1592, 1530, 1255, 1064 cm^{-1}

HRMS Calculé 362.2206, trouvé 362.2205

V.4 : 2-(2-nitrophénoxy)-N-*tert*-butylbutanamide**Rdt** 36%**R_f** 0.4 (50:50 éther de pétrole/éther)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.94 (dd, 1H, *J* = 7.9, 1.3 Hz, H_{Ar}), 7.57 (td, 1H, *J* = 7.9, 1.3 Hz, H_{Ar}), 7.13-7.08 (m, 3H, H_{Ar} et NH), 4.78 (t, 1H, *J* = 4.8 Hz, H₃), 2.15-1.97 (m, 2H, H₂), 1.38 (s, 9H, *t*-Bu), 0.99 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 169.2 (C_q=O), 151.0 (C_{qAr}O), 140.0 (C_qNO₂), 135.2, 126.7, 121.7 et 115.2 (C_{Ar}), 80.4 (C₃), 51.7 (C_q(*t*-Bu)), 29.2 ((CH₃)₃C), 25.3 (C₂), 8.7 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 281 (M+H⁺)**I.R.** (film fin) 2978, 1687, 1530, 1485, 1367, 1255, 1092 cm⁻¹**HRMS** Calculé 280.1423, trouvé 280,1431**V.5 : 2-(2-nitrophénoxy)-N-(3,4-diméthoxyphénéthyl)butanamide****Rdt** 28%**R_f** 0.1 (20:80 éther de pétrole/éther)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.89 (dd, 1H, *J* = 8.3, 1.0 Hz, H_{Ar}), 7.53 (td, 1H, *J* = 8.3, 1.0 Hz, H_{Ar}), 7.16 (sl, 1H, NH), 7.09 (td, 1H, *J* = 8.3, 1.0 Hz, H_{Ar}), 7.02 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H_{Ar}), 6.72 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz, H₆), 6.66 (dd, 2H, *J* = 5.6, 1.8 Hz, H₇ et H₈), 4.81 (t, 1H, *J* = 5.2 Hz, H₃), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.58 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz, H₄), 3.55 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz, H₄), 2.78 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz, H₅), 2.06-1.99 (m, 2H, H₂), 0.96 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, H₁).

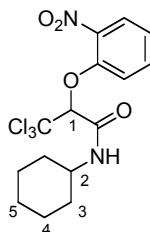
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 170.2 (C_q=O), 150.9 (C_{qAr}O), 149.3 et 147.9 (C_{qAr}OMe), 140.0 (C_qNO₂), 134.6 (C_{Ar}), 131.2 (C_{qAr}), 126.0 et 121.8 (C_{Ar}), 115.2 (C_{Ar}), 112.0 et 111.6 (C₆, C₇ et C₈), 80.7 (C₃), 56.3 et 56.1 (OMe), 40.7 (C₄), 35.4 (C₅), 25.8 (C₂), 9.1 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 389 (M+H⁺)

I.R. (film fin) 2939, 1682, 1592, 1496, 1362, 1019 cm⁻¹

HRMS Calculé 388.1634, trouvé 388.1633

V.6 : 2-(2-nitrophénoxy)-3,3,3-trichloro-N-cyclohexylpropanamide



C₁₅H₁₇Cl₃N₂O₄
M=394,03 g.mol⁻¹

Rdt 50%

R_f 0.4 (50:50 éther de pétrole/éther)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.94 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.6 Hz, H_{Ar}), 7.62 (td, 1H, *J* = 8.1, 1.6 Hz, H_{Ar}), 7.28-7.19 (m, 3H, H_{Ar} et NH), 5.37 (s, 1H, H₁), 3.82-3.73 (m, 1H, H₂), 1.75-1.67 (m, 2H, H₃), 1.65-1.55 (m, 2H, H₃), 1.40-1.25 (m, 4H, H₄), 1.20-1.05 (m, 2H, H₅).

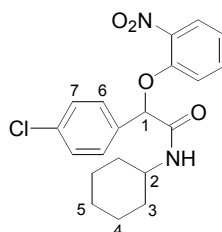
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 161.9 (C_q=O), 149.3 (C_{qAr}O), 140.4 (C_qNO₂), 135.2, 126.7, 121.7 et 115.9 (C_{Ar}), 95.4 (CCl₃), 87.5 (C₁), 49.2 (C₂), 32.9 et 32.6 (C₃), 25.7 (C₅), 24.9 (C₄).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 394 (M)

I.R. (film fin) 2944, 1693, 1592, 1530, 1356, 1250, 1115, 1059 cm⁻¹

HRMS Calculé 394.0254, trouvé 394.0254

V.7 : 2-(2-nitrophénoxy)-2-(4-chlorophényl)-N-cyclohexylacétamide



C₂₀H₂₁ClN₂O₄
M=388,12 g.mol⁻¹

Rdt 57%

R_f 0.2 (50:50 éther de pétrole/éther)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 8.06 (dd, 1H, $J = 8.5, 0.8$ Hz, H_{Ar}), 7.51-7.46 (m, 3H, H_{Ar} et H_7), 7.42 (sl, 1H, NH), 7.37 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, H_6), 7.12 (td, 1H, $J = 8.5, 0.8$ Hz, H_{Ar}), 6.92 (dd, 1H, $J = 8.5, 0.8$ Hz, H_{Ar}), 5.64 (s, 1H, H_1), 3.82-3.73 (m, 1H, H_2), 1.94-1.85 (m, 2H, H_3), 1.77-1.71 (m, 2H, H_3), 1.64-1.59 (m, 2H, H_5), 1.41-1.23 (m, 4H, H_4).

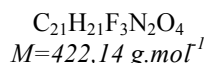
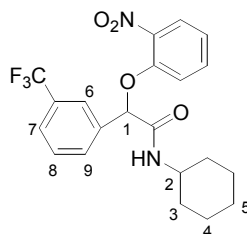
RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 167.1 ($\text{C}_q=\text{O}$), 150.6 ($\text{C}_{q\text{ArO}}$), 139.6 (C_{qNO_2}), 135.6 (C_{Ar}), 135.4 ($\text{C}_{q(\text{ArCl})}$), 134.3 ($\text{C}_{q(\text{ArCl})}$), 129.6 (C_{ArCl}), 128.2 (C_{Ar}), 127.1, 122.3, 116.2 (C_{Ar}), 80.5 (C_1), 48.6 (C_2), 33.1 (C_3), 25.8 (C_5), 25.0 (C_4)

SM (ID, ICP NH_3) m/z 388 (M)

I.R. (film fin) 2939, 1687, 1586, 1536, 1491, 1356, 1250, 1098 cm^{-1}

HRMS Calculé 388.1190, trouvé 388.1212

V.8 : 2-(2-nitrophénoxy)-N-cyclohexyl-2-(3-(trifluorométhyl)phényl)acétamide



Rdt 62%

R_f 0.4 (50:50 éther de pétrole/éther)

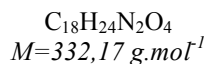
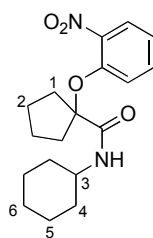
RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 8.07 (dd, 1H, $J = 7.6, 1.1$ Hz, H_{Ar}), 7.82 (s, 1H, H_6), 7.75 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_{Ar}), 7.63 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H_7 ou H_9), 7.56-7.47 (m, 3H, H_{Ar} , H_7 ou H_9 et NH), 7.14 (td, 1H, $J = 7.6, 1.1$ Hz, H_{Ar}), 6.91 (dd, 1H, $J = 8.5, 0.9$ Hz, H_8), 5.72 (s, 1H, H_1), 3.82-3.72 (m, 1H, H_2), 1.94-1.85 (m, 2H, H_3), 1.76-1.71 (m, 2H, H_3), 1.40-1.20 (m, 6H, H_4 et H_5).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 166.8 ($\text{C}_q=\text{O}$), 150.5 ($\text{C}_{q\text{ArO}}$), 139.6 (C_{qNO_2}), 135.7 (C_7 ou C_9), 130.0 (C_{Ar}), 129.9 ($\text{C}_{q\text{Ar}}$), 127.2 et 126.3 (C_{Ar}), 125.5 (C_{qCF_3}), 124.9 (C_7 ou C_9), 123.7 (CF_3), 122.8 (C_6), 122.5 (C_{Ar}), 116.1 (C_8), 80.6 (C_1), 48.7 (C_2), 33.1 et 33.0 (C_3), 25.8 (C_5), 25.0 (C_4).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 423 (M)

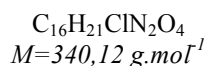
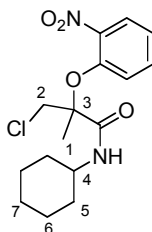
I.R. (film fin) 2359, 1670, 1521, 1479, 1348, 1238, 1071 cm^{-1}

HRMS Calculé 422.1452, trouvé 422.1454

V.9 : 1-(2-nitrophénoxy)-N-cyclohexylcyclopentanecarboxamide**Rdt** 26%**R_f** 0.5 (50:50 éther de pétrole/éther)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.76 (dd, 1H, *J* = 8.5, 0.9 Hz, H_{Ar}), 7.43 (td, 1H, *J* = 8.5, 0.9 Hz, H_{Ar}), 7.06 (td, 1H, *J* = 8.5, 0.9 Hz, H_{Ar}), 6.92 (dd, 1H, *J* = 8.5, 0.9 Hz, H_{Ar}), 6.28 (sl, 1H, NH), 3.81-3.71 (m, 1H, H₃), 2.43-2.35 (m, 2H, H₂), 2.13-2.06 (m, 2H, H₂), 1.84-1.71 (m, 6H, H₁ et H₄), 1.64-1.53 (m, 2H, H₄), 1.36-0.93 (m, 6H, H₅ et H₆).

RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 172.0 (C_q=O), 148.7 (C_{qAr}O), 142.0 (C_qNO₂), 133.4, 125.7, 121.7 et 118.4 (C_{Ar}), 93.1 (C_qO), 48.6 (C₃), 37.5 (C₁), 33.1 (C₄), 25.7, 25.5 et 25.0 (C₂, C₅ et C₆).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 333 (M+H⁺)**I.R.** (film fin) 2933, 1586, 1530, 1491, 1362, 1260, 1092, 1047 cm⁻¹**HRMS** Calculé 332.1736, trouvé 332.1727**V.10 : 2-(2-nitrophénoxy)-3-chloro-N-cyclohexyl-2-méthylpropanamide****Rdt** 71%**R_f** 0.3 (50:50 éther de pétrole/éther)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 7.94 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.7 Hz, H_{Ar}), 7.58 (td, 1H, *J* = 8.1, 1.7 Hz, H_{Ar}), 7.30-7.26 (m, 2H, H_{Ar}), 7.24 (sl, 1H, NH), 4.14 (d, 1H, *J* = 12.2 Hz, H₂), 3.86-3.78 (m, 1H, H₄), 3.77 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz, H₂), 1.98-1.92 (m, 2H, H₅), 1.78-1.71 (m, 2H, H₅), 1.55 (s, 3H, H₁), 1.42-1.18 (m, 6H, H₆ et H₇).

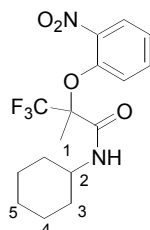
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 169.3 (C_q=O), 147.8 (C_{qAr}O), 144.0 (C_qNO₂), 134.6, 126.7, 124.6 et 122.9 (C_{Ar}), 86.3 (C₃), 49.1 (C₄), 47.8 (C₂), 33.2 et 33.0 (C₅), 25.9 (C₇), 25.2 et 25.1 (C₆), 21.9 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) m/z 341 (M+H⁺)

I.R. (film fin) 2341, 1669, 1521, 1479, 1348, 1238, 1071 cm⁻¹

HRMS Calculé 340.1190, trouvé 340.1192

V.11 : N-cyclohexyl-3,3,3-trifluoro-2-méthyl-2-(2-nitro-phénoxy)-propionamide



C₁₆H₁₉F₃N₂O₄
M=360,13 g.mol⁻¹

Rdt 74%

R_f 0.5 (50:50 éther de pétrole/éther)

RMN ¹H (CDCl₃ ; 400 MHz) δ 7.83 (dd, 1H, $J = 8.1, 1.7$ Hz, H_{Ar}), 7.56 (td, 1H, $J = 8.1, 1.7$ Hz, H_{Ar}), 7.31 (dd, 1H, $J = 8.1, 1.7$ Hz, H_{Ar}), 7.24 (dd, 1H, $J = 8.1, 1.7$ Hz, H_{Ar}), 6.79 (sl, 1H, NH), 3.89-3.80 (m, 1H, H₂), 1.97-1.88 (m, 2H, H₃), 1.76-1.71 (m, 2H, H₃), 1.69 (s, 3H, H₁), 1.41-1.33 (m, 2H, H₅), 1.28-1.17 (m, 4H, H₄).

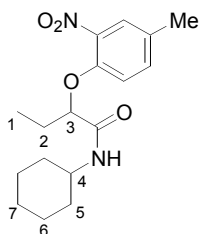
RMN ¹³C (CDCl₃ ; 100.6 MHz) δ 164.3 (C_q=O), 146.4 (C_qArO), 144.4 (C_qNO₂), 133.9, 125.9, 125.4 et 125.0 (C_{Ar}), 123.2 (q, $J = 1.5$ Hz, CF₃), 84.4 (q, $J = 2.9$ Hz, C_qCF₃), 49.4 (C₂), 32.9 et 32.8 (C₃), 25.2 (C₅), 25.1 (C₄), 15.7 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) m/z 361 (M+H⁺)

I.R. (film fin) 2932, 1673, 1603, 1529, 1184, 1144, 1106 cm⁻¹

HRMS Calculé 360.1297, trouvé 360.1298

V.12 : 2-(4-méthyl-2-nitrophénoxy)-N-cyclohexylbutanamide



C₁₇H₂₄N₂O₄
M=320,17 g.mol⁻¹

Rdt 74%

R_f 0.5 (20:80 éther de pétrole/éther)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 7.72 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz, H_{Ar}), 7.34 (dd, 1H, $J = 8.6, 1.9$ Hz, H_{Ar}), 7.15 (sl, 1H, NH), 6.97 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, H_{Ar}), 4.80 (t, 1H, $J = 4.9$ Hz, H_3), 3.82-3.72 (m, 1H, H_4), 2.36 (s, 3H, Me), 2.10-2.00 (m, 1H, H_2), 1.95-1.89 (m, 1H, H_2), 1.77-1.70 (m, 2H, H_5), 1.64-1.55 (m, 2H, H_5), 1.38-1.10 (m, 6H, H_6 et H_7), 0.97 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, H_1).

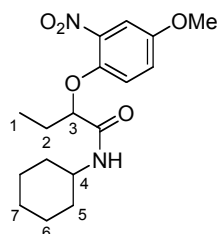
RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 169.3 ($\text{C}_q=\text{O}$), 148.9 ($\text{C}_{q\text{ArO}}$), 139.7 (C_{qNO_2}), 135.8 (C_qMe), 131.8, 126.7 et 115.3 (C_{Ar}), 80.5 (C_3), 48.3 (C_4), 33.3 et 33.0 (C_5), 25.8 et 25.6 (C_2 et C_7), 25.0 (C_6), 20.6 (Me), 8.9 (C_1).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 320 (M)

I.R. (film fin) 2390, 1661, 1524, 1495, 1347, 1249 cm^{-1}

HRMS Calculé 320.1736, trouvé 320.1737

V.13 : 2-(4-méthoxy-2-nitrophénoxy)-N-cyclohexylbutanamide



$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$
 $M = 336,16 \text{ g.mol}^{-1}$

Rdt 56%

R_f 0.2 (50:50 éther de pétrole/éther)

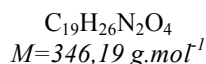
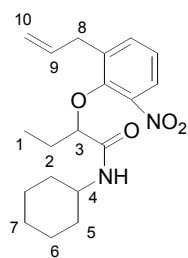
RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 7.44 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz, H_{Ar}), 7.18-7.11 (m, 2H, H_{Ar} et NH), 7.01 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz, H_{Ar}), 4.75 (t, 1H, $J = 4.9$ Hz, H_3), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.81-3.74 (m, 1H, H_4), 2.06-2.00 (m, 2H, H_2), 1.77-1.57 (m, 4H, H_5), 1.40-1.11 (m, 6H, H_6 et H_7), 0.99 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, H_1).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 173.1 ($\text{C}_{q\text{ArOMe}}$), 169.3 ($\text{C}_q=\text{O}$), 153.9 ($\text{C}_{q\text{ArO}}$), 139.9 (C_{qNO_2}), 121.7, 116.7 et 110.7 (C_{Ar}), 81.0 (C_3), 56.2 (OMe), 48.2 (C_4), 33.3 et 33.1 (C_5), 25.8 (C_2), 25.7 (C_7), 25.1 (C_6), 8.9 (C_1).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 336 (M)

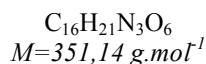
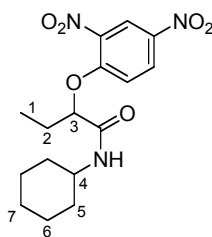
I.R. (film fin) 2930, 2359, 1661, 1525, 1490, 1345 cm^{-1}

HRMS Calculé 336.1685, trouvé 336.1684

V.14 : 2-(2-allyl-6-nitro-phénoxy)-N-cyclohexyl-butamide**Rdt** 72%**R_f** 0.4 (50:50 éther de pétrole/éther)

RMN ¹H (CDCl₃ ; 400 MHz) δ 7.66 (dd, 1H, *J* = 7.7, 1.6 Hz, H_{Ar}), 7.45 (dd, 1H, *J* = 7.7, 1.6 Hz, H_{Ar}), 7.19 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz, H_{Ar}), 6.72 (sl, 1H, NH), 5.92 (ddt, 1H, *J* = 10.3, 6.3, 2.5 Hz, H₉), 5.18 (dd, 1H, *J* = 10.1, 1.5 Hz, H₁₀), 5.09 (dd, 1H, *J* = 17.1, 1.5 Hz, H₁₀), 4.37 (t, 1H, *J* = 5.2 Hz, H₃), 3.89-3.80 (m, 1H, H₄), 3.48-3.46 (m, 2H, H₈), 1.97-1.85 (m, 2H, H₂), 1.75-1.59 (m, 4H, H₅), 1.41-1.33 (m, 2H, H₇), 1.27-1.17 (m, 4H, H₆), 0.90 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 100.6 MHz) δ 168.9 (C_q=O), 148.6 (C_qArO), 144.8 (C_qNO₂), 136.1, 135.7 et 135.4 (C₉, C_q(allyl) et C_{Ar}), 124.6 et 124.0 (C_{Ar}), 118.0 (C₁₀), 86.0 (C₃), 48.4 (C₄), 34.5 (C₈), 33.5 et 33.2 (C₅), 25.9 et 25.5 (C₂ et C₇), 25.2 (C₆), 8.6 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 347 (M+H⁺)**I.R.** (film fin) 2931, 2360, 1654, 1524, 1449, 1349, 1227 cm⁻¹**HRMS** Calculé 346.1893, trouvé 346.1886**V.15 : 2-(2,4-dinitrophénoxy)-N-cyclohexylbutanamide****Rdt** 65%**R_f** 0.4 (50:50 éther de pétrole/éther)

RMN ¹H (CDCl₃ ; 400 MHz) δ 8.85 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz, H_{Ar}), 8.47 (dd, 1H, *J* = 9.3, 2.8 Hz, H_{Ar}), 7.26 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz, H_{Ar}), 6.87 (sl, 1H, NH), 4.97 (t, 1H, *J* = 4.9 Hz, H₃), 3.86-3.76 (m, 1H, H₄), 2.19-2.07 (m, 2H, H₂), 1.80-1.71 (m, 2H, H₅), 1.70-1.58 (m, 2H, H₅), 1.43-1.09 (m, 6H, H₆ et H₇), 1.01 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, H₁).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 167.8 ($\text{C}_q=\text{O}$), 155.3 ($\text{C}_{q\text{Ar}}\text{O}$), 141.2 et 139.3 (C_qNO_2), 130.1, 122.9 et 115.6 (C_{Ar}), 81.8 (C_3), 48.6 (C_4), 33.3 et 33.1 (C_5), 25.7 (C_2), 25.5 (C_7), 25.0 (C_6), 8.8 (C_1).

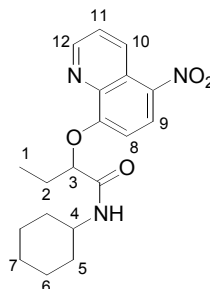
SM (ID, ICP NH_3) m/z 352 ($\text{M}+\text{H}^+$)

I.R. (film fin) 1665, 1605, 1525, 1486, 1340, 1152 cm^{-1}

HRMS Calculé 351.1430, trouvé 351.1424

2- *p*-nitrophénols

V.16 : 2-(5-nitroquinolin-8-yloxy)-*N*-cyclohexylbutanamide



$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$
 $M=357,17 \text{ g.mol}^{-1}$

Rdt 60%

R_f 0.3 (50:50 éther de pétrole/éther)

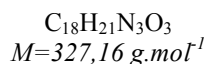
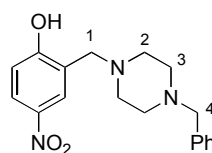
RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 9.25 (dd, 1H, $J = 8.8, 1.6$ Hz, H_{10} ou H_{12}), 9.08 (dd, 1H, $J = 4.2, 1.6$ Hz, H_{10} ou H_{12}), 8.52 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H_8 ou H_9), 7.77 (dd, 1H, $J = 8.8, 4.2$ Hz, H_{11}), 7.22 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H_8 ou H_9), 7.72 (sl, 1H, NH), 4.85 (dd, 1H, $J = 7.4, 4.3$ Hz, H_3), 3.84-3.72 (m, 1H, H_4), 2.25-2.17 (m, 1H, H_2), 2.34-2.26 (m, 1H, H_2), 2.02-1.84 (m, 2H, H_5), 1.78-1.70 (m, 2H, H_5), 1.65-1.57 (m, 2H, H_7), 1.45-1.24 (m, 4H, H_6), 1.00 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, H_1).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 169.8 ($\text{C}_q=\text{O}$), 160.0 ($\text{C}_{q\text{Ar}}\text{O}$), 150.9 (C_{10} ou C_{11} ou C_{12}), 140.7 (C_qN), 139.4 (C_qNO_2), 133.3 (C_{10} ou C_{11} ou C_{12}), 127.5 (C_8 ou C_9), 125.3 (C_{10} ou C_{11} ou C_{12}), 123.6 ($\text{C}_{q\text{Ar}}$), 111.0 (C_8 ou C_9), 84.6 (C_3), 48.4 (C_4), 33.4 et 33.1 (C_5), 26.8 (C_2), 25.9 (C_7), 25.1 et 25.0 (C_6), 10.3 (C_1).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 358 ($\text{M}+\text{H}^+$)

I.R. (film fin) 2930, 2360, 1652, 1560, 1503, 1332 cm^{-1}

HRMS Calculé 357.1689, trouvé 357.1696

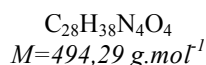
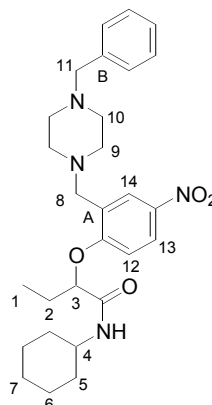
V.17 : 2-((4-benzylpipérazin-1-yl)méthyl)-4-nitrophénol

Sous atmosphère inerte, le *p*-nitrophénol (2 mmol), le formaldéhyde (1 éq.) et la *N*-benzylpipérazine (1 éq.) sont placés dans le toluène (1 mL, 2 M) et agités à 100°C pendant une nuit. Le milieu est concentré sous pression réduite.

Le produit brut est purifié sur gel de silice (80:20 éther de pétrole/éther diéthylique). Le produit purifié est obtenu avec un rendement de 92%.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.11 (dd, 1H, *J* = 9.0, 2.7 Hz, H_{Ar}), 7.97 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz, H_{Ar}), 7.34-7.28 (m, 5H, H_{Ph}), 6.87 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H_{Ar}), 3.82 (s, 2H, H₁ ou H₄), 3.56 (s, 2H, H₁ ou H₄), 2.97-2.22 (sl, 8H, H₂ et H₃).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 328 (M+H⁺)

V.18 : 2-[2-(4-benzyl-pipérazin-1-yl)méthyl]-4-nitro-phénoxy]-*N*-cyclohexyl-butynamide

Rdt 65%

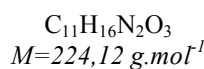
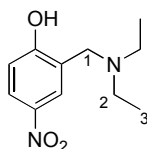
R_f 0.2 (20:80 éther de pétrole/éther)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.19 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz, H₁₄), 8.15 (dd, 1H, *J* = 9.1, 2.8 Hz, H₁₃), 7.34-7.28 (m, 5H, H_{Ar}), 6.88 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz, H₁₂), 7.13 (sl, 1H, NH), 4.70 (t, 1H, *J* = 5.9 Hz, H₃), 3.86 (d, 1H, *J* = 13.3 Hz, H₈), 3.83-3.75 (m, 1H, H₄), 3.56 (s, 2H, H₁₁), 3.34 (d, 1H, *J* = 13.3 Hz, H₈), 2.64-2.51 (m, 8H, H₉ et H₁₀), 2.08-2.00 (m, 2H, H₂), 1.92-1.85 (m, 1H, H₅), 1.76-1.70 (m, 1H, H₅), 1.64-1.56 (m, 2H, H₅), 1.41-1.14 (m, 6H, H₆ et H₇), 1.07 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, H₁).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 169.5 ($\text{C}_q=\text{O}$), 160.8 ($\text{C}_{q\text{ArO}}$), 142.0 (C_qNO_2), 138.1 ($\text{C}_{q\text{B}}$), 129.6 et 128.7 (C_{Ar}), 127.6 ($\text{C}_{q\text{A}}$), 126.9 (C_{14}), 125.4 (C_{13}), 112.1 (C_{12}), 80.1 (C_3), 63.5 (C_{11}), 57.5 (C_8), 53.9 et 53.3 (C_9 et C_{10}), 48.3 (C_4), 33.7 et 33.3 (C_5), 26.4, 25.8, 25.3 et 25.2 (C_2 , C_6 et C_7), 9.6 (C_1).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 495 ($\text{M}+\text{H}^+$)

V.19 : 2-((diéthylamino)méthyl)-4-nitrophénol



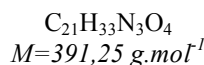
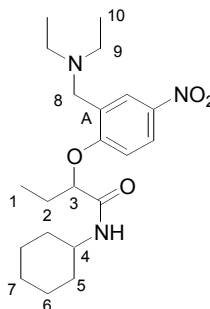
Le protocole expérimental est le même que celui utilisé pour V.18.

Rdt 56%

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.10 (dd, 1H, $J = 9.0, 2.7$ Hz, H_{Ar}), 7.95 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz, H_{Ar}), 6.83 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, H_{Ar}), 3.89 (s, 2H, H_1), 2.70 (q, 4H, $J = 7.2$ Hz, H_2), 1.17 (t, 6H, $J = 7.2$ Hz, H_3).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 225 ($\text{M}+\text{H}^+$)

V.20 : N-cyclohexyl-2-(2-diéthylaminométhyl-4-nitro-phénoxy)-butyramide



Rdt 59%

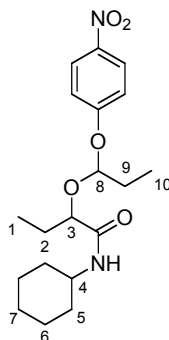
R_f 0.3 (20:80 éther de pétrole/éther)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 8.15 (m, 2H, H_{Ar}), 7.12 (sl, 1H, NH), 6.91 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz, H_{Ar}), 4.75 (dd, 1H, $J = 7.3, 4.3$ Hz, H_3), 3.97 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz, H_8), 3.83-3.70 (m, 1H, H_4), 3.30 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz, H_8), 2.71 (dt, 2H, $J = 7.1, 6.0$ Hz, H_9), 2.55 (dt, 2H, $J = 7.1, 6.0$ Hz, H_9), 2.11-1.97 (m, 2H, H_2), 1.93-1.84 (m, 2H, H_5), 1.74-1.69 (m, 2H, H_5), 1.63-1.56 (m, 2H, H_7), 1.34-1.25 (m, 4H, H_6), 1.12-1.08 (m, 9H, H_1 et H_{10}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 169.9 ($\text{C}_q=\text{O}$), 161.1 ($\text{C}_{q\text{Ar}}\text{O}$), 141.8 (C_qNO_2), 129.8 ($\text{C}_{q\text{A}}$), 127.0, 125.4 et 111.6 (C_{Ar}), 79.7 (C_3), 52.1 (C_8), 48.4 (C_4), 47.5 (C_9), 33.5 et 33.3 (C_5), 25.5, 25.4 et 25.2 (C_2 , C_6 et C_7), 11.2, 10.1 et 9.4 (C_1 et C_{10}).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 392 ($\text{M}+\text{H}^+$)

V.21 : 2-(1-(4-nitrophénoxy)propoxy)-N-cyclohexylbutanamide



$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$
 $M=364,20 \text{ g.mol}^{-1}$

La réaction a lieu en présence d'un équivalent de N,N-diméthylpipérazine et de deux équivalents de propionaldéhyde.

Rdt 72%

R_f 0.3 (50:50 éther de pétrole/éther)

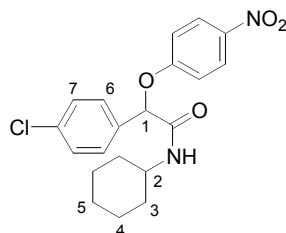
RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 8.18 (d, 2H, $J = 9.2$ Hz, H_{Ar}), 7.02 (d, 2H, $J = 9.2$ Hz, H_{Ar}), 6.16 (sl, 1H, NH), 5.31 (t, 1H, $J = 5.5$ Hz, H_8), 4.10 (t, 1H, $J = 5.3$ Hz, H_3), 3.74-3.66 (m, 1H, H_4), 1.94-1.84 (m, 2H, H_9), 1.80-1.56 (m, 6H, H_2 et H_5), 1.39-1.08 (m, 6H, H_6 et H_7), 1.04 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, H_{10}), 0.92 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, H_1).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 170.9 ($\text{C}_q=\text{O}$), 162.2 ($\text{C}_{q\text{Ar}}\text{O}$), 142.6 (C_qNO_2), 126.3 et 116.8 (C_{Ar}), 103.8 (C_8), 78.7 (C_3), 48.1 (C_4), 33.5 et 33.3 (C_5), 27.4 (C_9), 27.1 (C_2), 26.5 (C_7), 25.8 et 25.1 (C_6), 9.3 (C_{10}), 9.2 (C_1).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 365 ($\text{M}+\text{H}^+$)

I.R. (film fin) 2973, 1654, 1591, 1513, 1494, 1339, 1251, 1109 cm^{-1}

V.22 : 2-(4-nitrophénoxy)-2-(4-chlorophényl)-N-cyclohexylacétamide



$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_4$
 $M=388,12 \text{ g.mol}^{-1}$

La réaction a lieu en présence d'un équivalent de N,N-diméthylpipérazine.

Rdt 58%

R_f 0.3 (50:50 éther de pétrole/éther)

RMN ¹H (CDCl₃ ; 400 MHz) δ 8.21 (d, 2H, *J* = 9.3 Hz, H_{Ar}), 7.46 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H₇), 7.37 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H₆), 7.04 (d, 2H, *J* = 9.3 Hz, H_{Ar}), 6.41 (sl, 1H, NH), 5.60 (s, 1H, H₁), 3.84-3.75 (m, 1H, H₂), 1.91-1.84 (m, 2H, H₃), 1.73-1.67 (m, 2H, H₃), 1.39-1.30 (m, 2H, H₅), 1.24-1.12 (m, 4H, H₄).

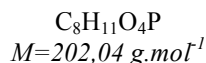
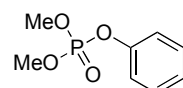
RMN ¹³C (CDCl₃ ; 100.6 MHz) δ 167.4 (C_q=O), 161.5 (C_{qAr}O), 143.0 (C_qNO₂), 135.5 et 134.1 (C_{qAr}), 129.6 et 128.1 (C₆ et C₇), 126.5 et 116.2 (C_{Ar}), 80.3 (C₁), 48.8 (C₂), 33.3 et 33.2 (C₃), 25.7 (C₅), 25.1 (C₄).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 388 (M)

HRMS Calculé 388.1190, trouvé 388.1193

3- Autres phénols

V.23 : phosphate de diméthyle phényle



Sous atmosphère inerte, le phénol (50 mmol) et le phosphate de diméthyle (1 éq.) sont placés dans le tétrachlorure de carbone (17 mL, 3 M) à 0°C. La triéthylamine (1 éq.) est alors ajoutée et le mélange est agité une nuit à température ambiante.

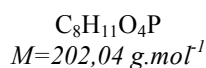
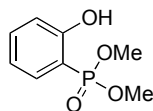
Une faible quantité d'éther de pétrole est ajoutée pour provoquer la précipitation du produit. Le solide obtenu est filtré sur fritté et lavé à l'éther de pétrole puis séché.

Le produit brut est obtenu avec un rendement de 86%.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.39-7.35 (m, 2H, H_{Ar}), 7.25-7.19 (m, 3H, H_{Ar}), 3.89 (d, 6H, *J* = 12 Hz, OMe).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 203 (M+H⁺)

V.24 : phosphonate de diméthyle 2-hydroxyphényle



La diisopropylamine (2 éq.) est placée dans le THF (5 mL, 2M) à -78°C , sous atmosphère inerte. La solution de butyllithium (1,6M in hexanes, 2 éq.) est alors ajoutée goutte à goutte et le mélange est agité 30 minutes à cette température.

Le phosphate V.25 (5 mmol) est alors additionné, la température est remontée à -30°C et le mélange est agité 1 heure.

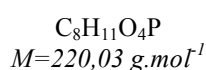
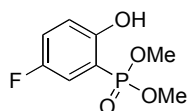
Une solution saturée de chlorure d'ammonium (2 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite à l'éther trois fois puis la phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite.

Le produit brut est obtenu avec un rendement de 56%.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.49 (ddd, 1H, $J = 9.0, 7.7, 1.7$ Hz, H_{Ar}), 7.37 (ddd, 1H, $J = 9.0, 7.7, 1.7$ Hz, H_{Ar}), 7.01 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz, H_{Ar}), 6.95 (ddd, 1H, $J = 9.0, 7.7, 1.7$ Hz, H_{Ar}), 3.79 (d, 6H, $J = 12$ Hz, OMe).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 203 ($\text{M}+\text{H}^+$)

V.25 : phosphonate de diméthyle 4-fluoro-2-hydroxyphényle



Le protocole expérimental est le même que celui utilisé pour V.24.

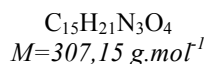
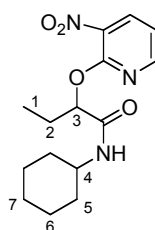
Rdt 45%

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.20 (ddd, 1H, $J = 9.1, 7.6, 3.1$ Hz, H_{Ar}), 7.04 (ddd, 1H, $J = 9.1, 7.6, 3.1$ Hz, H_{Ar}), 6.97 (ddd, 1H, $J = 9.1, 7.6, 4.2$ Hz, H_{Ar}), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.79 (s, 3H, OMe).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 221 ($\text{M}+\text{H}^+$)

4- Phénols hétérocycliques

V.26 : 2-(5-nitropyridin-2-yloxy)-N-cyclohexylbutanamide



Rdt 32%

R_f 0.3 (50:50 éther de pétrole/éther)

RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 8.41 (dd, 1H, *J* = 4.8, 1.8 Hz, H_{Ar}), 8.36 (dd, 1H, *J* = 8.0, 1.8 Hz, H_{Ar}), 7.13 (dd, 1H, *J* = 8.0, 4.8 Hz, H_{Ar}), 7.06 (sl, 1H, NH), 5.77 (t, 1H, *J* = 5.0 Hz, H₃), 3.87-3.78 (m, 1H, H₄), 2.14-2.07 (m, 2H, H₂), 1.98-1.94 (m, 1H, H₅), 1.84-1.80 (m, 1H, H₅), 1.77-1.57 (m, 2H, H₅), 1.44-1.17 (m, 6H, H₆ et H₇), 0.96 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, H₁).

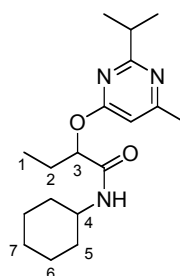
RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 169.3 (C_q=O), 155.2 (C_{qAr}O), 152.6 et 136.0 (C_{Ar}), 134.1 (C_qNO₂), 117.9 (C_{Ar}), 78.1 (C₃), 48.2 (C₄), 33.4 et 33.1 (C₅), 25.9, 25.3 et 25.0 (C₂, C₆ et C₇), 8.7 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 308 (M+H⁺)

I.R. (film fin) 2931, 2359, 1665, 1601, 1526, 1349, 1300 cm⁻¹

HRMS Calculé 307.1532, trouvé 307.1520

V.27 : 2-(2-isopropyl-6-méthylpyrimidin-4-yloxy)-N-cyclohexylbutanamide



C₁₈H₂₉N₃O₂
M = 319,23 g.mol⁻¹

Rdt 60%

R_f 0.3 (50:50 éther de pétrole/éther)

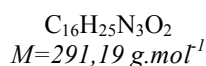
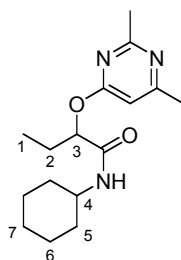
RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz) δ 6.47 (s, 1H, H_{Ar}), 6.04 (sl, 1H, NH), 5.48 (ddt, 1H, *J* = 6.6, 4.7 Hz, H₃), 3.84-3.75 (m, 1H, H₄), 3.03 (sept., 1H, *J* = 6.9 Hz, CH(*i*-Pr)), 2.43 (s, 3H, Me), 2.06-1.94 (m, 2H, H₂), 1.92-1.87 (m, 2H, H₅), 1.82-1.77 (m, 2H, H₅), 1.40-1.30 (m, 2H, H₇), 1.26 (d, 3H, *J* = 3.6 Hz, ((CH₃)₂C), 1.25 (d, 3H, *J* = 3.6 Hz, ((CH₃)₂C), 1.22-1.07 (m, 4H, H₆), 0.96 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃; 100.6 MHz) δ 175.5 (C_q*i*-Pr), 170.0 (C_q=O), 168.9 (C_{qAr}O), 168.4 (C_qMe), 104.2 (C_{Ar}), 76.8 (C₃), 48.1 (C₄), 37.8 (CH(*i*-Pr)), 33.5 et 33.3 (C₅), 25.8 (C₂), 25.7 (C₇), 25.2 et 25.1 (C₆), 24.4 (Me), 22.0 ((CH₃)₂C), 9.5 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 319 (M)

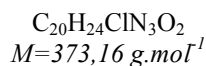
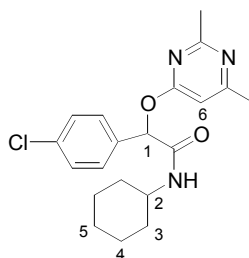
I.R. (film fin) 2930, 2360, 2341, 1653, 1589, 1560 cm⁻¹

HRMS Calculé 319.2260, trouvé 319.2262

V.28 : N-cyclohexyl-2-(2,6-diméthylpyrimidin-4-yloxy)butanamide**Rdt** 60%**R_f** 0.3 (20:80 éther de pétrole/éther)

RMN ¹H (CDCl₃ ; 400 MHz) δ 6.47 (s, 1H, H_{Ar}), 6.05 (sl, 1H, NH), 5.41 (dd, 1H, *J* = 6.6, 4.8 Hz, H₃), 3.83-3.72 (m, 1H, H₄), 2.53 (s, 3H, Me), 2.41 (s, 3H, Me), 2.03-1.94 (m, 2H, H₂), 1.70-1.53 (m, 4H, H₅), 1.37-1.29 (m, 2H, H₇), 1.20-1.02 (m, 4H, H₆), 0.95 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, H₁).

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 100.6 MHz) δ 169.9 (C_q=O), 168.8, 168.4 et 168.0 (C_q(Ar)), 104.0 (C_{Ar}), 76.9 (C₃), 48.1 (C₄), 33.5 et 33.3 (C₅), 26.2 (Me), 25.8 (C₂), 25.6 (C₇), 25.1 (C₆), 24.3 (Me), 9.5 (C₁).

SM (ID, ICP NH₃) *m/z* 292 (M+H⁺)**I.R.** (film fin) 2360, 1591, 1560 cm⁻¹**HRMS** Calculé 291.1947, trouvé 291.1939**V.29 : 2-(2,6-diméthylpyrimidin-4-yloxy)-2-(4-chlorophényl)-N-cyclohexylacétamide****Rdt** 24%**R_f** 0.3 (20:80 éther de pétrole/éther)

RMN ¹H (CDCl₃ ; 400 MHz) δ 7.47 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H_{Ar}), 7.33 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H_{Ar}), 6.54 (s, 1H, H₆), 6.45 (s, 1H, H₁), 6.28 (sl, 1H, NH), 3.80 (m, 1H, H₂), 2.56 (s, 3H, Me), 2.43 (s, 3H, Me), 1.92-1.85 (m, 2H, H₃), 1.72-1.59 (m, 2H, H₃), 1.41-1.10 (m, 6H, H₄ et H₅).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 168.8, 168.1 et 168.0 ($\text{C}_q=\text{O}$, $\text{C}_{q\text{Ar}}\text{Me}$ et $\text{C}_{q\text{Ar}}\text{O}$), 135.2 et 135.0 ($\text{C}_{q\text{Ar}}$ et C_qCl), 129.2 (C_{Ar}), 104.2 (C_6), 76.2 (C_1), 48.5 (C_2), 33.4 et 33.3 (C_3), 26.2 (Me), 25.8 (C_5), 25.2 et 25.1 (C_4), 24.4 (Me).

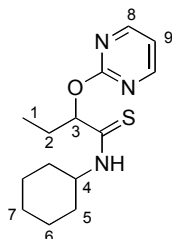
SM (ID, ICP NH_3) m/z 374 ($\text{M}+\text{H}^+$)

I.R. (film fin) 2929, 2360, 1660, 1589, 1491, 1395 cm^{-1}

HRMS Calculé 373.1557, trouvé 373.1559

5- Mercaptan

V.30 : N-cyclohexyl-2-(pyrimidin-2-yloxy)butanethioamide



$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS}$
 $M=279,14 \text{ g.mol}^{-1}$

Rdt 31%

R_f 0.2 (50:50 éther de pétrole/éther)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) δ 8.55 (d, 2H, $J = 4.8$ Hz, H_8), 7.99 (sl, 1H, NH), 7.02 (t, 1H, $J = 4.8$ Hz, H_9), 5.89 (dd, 1H, $J = 6.5, 3.9$ Hz, H_3), 4.45-4.36 (m, 1H, H_4), 2.28-2.21 (m, 1H, H_2), 2.19-2.12 (m, 1H, H_2), 2.10-2.03 (m, 1H, H_5), 1.89-1.82 (m, 1H, H_5), 1.76-1.70 (m, 1H, H_5), 1.66-1.59 (m, 1H, H_5), 1.46-1.06 (m, 6H, H_6 et H_7), 1.00 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, H_1).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 100.6 MHz) δ 198.9 ($\text{C}_q=\text{S}$), 164.2 ($\text{C}_{q\text{Ar}}\text{O}$), 160.0 (C_8), 116.0 (C_9), 84.3 (C_3), 53.7 (C_4), 31.8 et 31.6 (C_5), 28.4 (C_2), 25.8 (C_7), 25.0 et 24.9 (C_6), 9.0 (C_1).

SM (ID, ICP NH_3) m/z 280 ($\text{M}+\text{H}^+$)

I.R. (film fin) 2939, 1580, 1530, 1300, 1042 cm^{-1}

HRMS Calculé 279.1405, trouvé 279.1405

