

Thèse de Doctorat

Spécialité : Chimie Organique

Présentée par

Caroline RONSSERAY

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE

*Des isonitriles aux hydrazones :
Réactions multicomposants et
Synthèses d'hétérocycles*

Soutenue le 9 décembre 2011, devant le jury composé de :

Dr Philippe DAUBAN	Rapporteur
Dr Christophe MEYER	Rapporteur
Pr Samir ZARD	Examinateur
Dr Anne-Claude DUBLANCHET	Examinateur
Dr Valérie MICHAUT	Examinateur
Dr Laurence GRIMAUD	Examinateur
Dr Laurent EL KAIM	Examinateur

Ce travail de thèse a été réalisé au laboratoire de Chimie Organique de l'Unité de Chimie et Procédés de l'ENSTA, sous la direction des Docteurs Laurence Grimaud et Laurent El Kaïm. Je tiens à les remercier d'une part en tant qu'encadrants scientifiques faisant preuve d'une grande disponibilité et sachant redonner du courage dans les moments difficiles avec de nouvelles idées chaque jour. D'autre part, pour leur caractère profondément humain que j'ai pu découvrir au cours de longues discussions, de parties de tennis et de cartes jouées. Ces moments m'ont permis de vaincre ma timidité et de mieux jouer à la belote (ce n'était pas dur..). Je pense avoir eu beaucoup de chance de réaliser ma thèse de doctorat dans leur laboratoire ; ces années furent très épanouissantes d'un point de vue personnel. Et c'est en partie grâce à eux.

Je remercie les Docteurs Valérie Michaut, Anne-Claude Dublanquet, Philippe Dauban, Christophe Meyer et Samir Zard d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et d'y avoir consacré une partie de leur temps.

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

Je tiens également à remercier tous ceux qui ont croisé ma route. Mes collègues de paillasse, Anaëlle, Marion, Romain, Aurélie (AS), Aurélie (ADS), Nico, Simon, Didier, Patil, pour ces bons moments au labo mais aussi à l'extérieur. Ces trois années passées avec vous furent enrichissantes d'un point de vue professionnel mais aussi personnel. Les longs débats mode et musique, les danses endiablées dans le labo et les séjours au ski avec vous vont me manquer.

Merci également aux voisins du labo du GP, Elise, Johnny, et Farah. Merci à ceux qui ont fait un passage plus bref dans le labo Srinivas, Martha, Madjid et Damien.

De manière plus personnelle, je tiens à remercier mes amis les plus chers pour leur présence le jour de ma soutenance et au quotidien pour leur soutien et leurs encouragements lors de mes récits d'expériences que personnes ne comprennent : les ENSTA (et les Kvettes), les Bisounettes & co, Pau et Clem, tout simplement : Merci.

« The last but not the least » j'aimerais à présent remercier très vivement Vincent et ma famille pour leur soutien inconditionnel et pour m'avoir remonté le moral les jours où « ça n'a pas marché ! » (et il y en a eu...), pour les relectures et pour le jour de la soutenance.

Tables des matières

Introduction générale	1
Chapitre I : Isonitriles et réactions multicomposants	5
I. Les réactions multicomposants.....	7
1. <i>Le principe des réactions multicomposants</i>	7
2. <i>Un bref historique de ces synthèses</i>	8
II. Les isonitriles.....	10
1. <i>Synthèses d'isonitriles</i>	10
2. <i>La structure des isonitriles</i>	14
3. <i>Réactivité des isonitriles</i>	15
III. Les réactions multicomposants impliquant des isonitriles	22
1. <i>La réaction de Passerini</i>	23
2. <i>La réaction de Ugi</i>	24
3. <i>Variations autour de la réaction de Ugi</i>	25
IV. Conclusion	38
Chapitre II : Nouvelle synthèse d'oxazoles.....	39
I. Introduction.....	41
II. Synthèses d'oxazoles connues dans la littérature	41
1. <i>Synthèses d'oxazoles classiques</i>	42
2. <i>Synthèses d'oxazoles à partir d'isonitrile</i>	46
III. La réaction de Nef des isonitriles	52
1. <i>La réaction de Nef</i>	52
2. <i>La réactivité de l'adduit de Nef</i>	54
3. <i>Applications immédiates de cette réaction</i>	55
IV. Nouvelle Synthèse d'oxazole	58
1. <i>Approche de l'étude</i>	58
2. <i>Mécanisme de la réaction</i>	59
3. <i>Optimisation des conditions</i>	60
4. <i>Résultats</i>	62
5. <i>Application à d'autres réactifs</i>	64
V. Applications de cette nouvelle méthode.....	66
1. <i>Oxazoles et Réaction de Diels-Alder</i>	66
2. <i>Piégeage du dipôle-1,3 en intermoléculaire</i>	69
VI. Conclusion	71
Chapitre III : Nouvelle synthèse d'indoles à 3-composants.....	73
I. Les hydrazones et leurs applications synthétiques.....	75
1. <i>La réactivité générale des hydrazones</i>	75
2. <i>Les différentes synthèses d'hydrazones</i>	76
3. <i>L'utilisation des hydrazones pour la synthèse d'hétérocycles</i>	79
II. Nouvelle synthèse d'indoles à 3 composés.....	85
1. <i>Amélioration de la synthèse d'hydrazones à 3-composants</i>	85
2. <i>Optimisation de la réaction de Fischer sur ces hydrazones</i>	87
3. <i>Synthèse d'indoles 3-composants</i>	88
4. <i>Suite de l'étude</i>	91
III. Conclusion	93
Chapitre IV : Nouvelle réaction de cyclo-addition-oxydation	95
I. Introduction.....	97
II. Cyclo-additions et oxydations d'hydrazones.....	98
1. <i>Les cyclo-additions [3+2] impliquant des hydrazones</i>	98
2. <i>Les oxydations aérobies</i>	106

III.	Mise au point d'une nouvelle réaction de cyclisation-oxydation catalysée au cuivre.....	110
1.	<i>Reprise de l'étude</i>	110
2.	<i>Résultats et Discussion</i>	110
3.	<i>Phénomène de sur-oxydation</i>	116
4.	<i>Cas de l'acétonitrile</i>	122
IV.	Réaction de post-condensation d'adduits de Ugi.....	128
1.	<i>Bibliographie : Les hydrazones dans la réaction de Ugi</i>	128
2.	<i>Résultats et discussion</i>	132
3.	<i>Cas de la méthylhydrazine</i>	137
V.	Extension de l'étude.....	140
1.	<i>Une nouvelle famille d'hydrazones</i>	140
2.	<i>Nouvelle oxydation de la pyrazolidinone, avec ouverture de cycle</i>	145
VI.	Conclusion.....	150
	Conclusion générale	153
	Bibliographie	157
	Partie Expérimentale Experimental Part	167
I.	General information.....	169
II.	Experimental part for chapter II.....	170
III.	Experimental part for chapter III.....	190
IV.	Experimental part for chapter IV.....	206

Liste des abréviations

Groupements fonctionnels

Ac	acétyle	Et	éthyle
All	allyle	Me	méthyle
Ar	aryle	Ph	phényle
Bn	benzyle	Phth	phthalimido
Bz	benzoyle	Pr	propyle
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbone	Tf	trifluorométhanesulfonyle
Bu	butyle	TMS	triméthylsilyle
Cy	cyclohexyle	Ts	tosyle (<i>p</i> -toluènesulfonyle)

Composés chimiques

ACDM	acétylène-dicarboxylate de méthyle	HFIP	hexafluoroisopropanol
BINOL	1,1'-bi-2-naphthol	NEM	<i>N</i> -ethylmaléimide
DAA	diallylamine	<i>o</i> -DCB	<i>ortho</i> -dichlorobenzène
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane	Phen	phénanthroline
DEAD	azodicarboxylate de diéthyle	PIFA	bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène
DBAD	azodicarboxylate de ditert-butyle	PPTS	<i>p</i> -toluènesulfonate de pyridinium
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène	TEA	triéthylamine
DIPA	diisopropylamine	TEBAC	chlorure de triéthylbenzylammonium
DLP	dilauroylperoxyde	TosMIC	4-méthyltoluènesulfonyl isonitrile
DMAP	4-diméthylaminopyridine		

Solvants

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

Autres

aq.	aqueux	équiv.	équivalent
B.V.	orbitale la plus basse vacante	EWG	groupement électro-attracteur
CAM	molybdate de cérium et d'ammonium	H.O.	orbitale la plus haute occupée
cat.	catalyseur	M.S.	tamis moléculaire
Δ	chauffage	MW	micro-ondes
δ	déplacement chimique	M.W.	masse molaire
E	électrophile	Nu	nucléophile
ee	excès énantiomérique	pK _a	constante d'acidité
h ν	lumière	Rdt	rendement
M.p.	point de fusion	T.A.	température ambiante

Mesures

°C	degré Celsius	L	litre
cal	calorie	M	mol.L ⁻¹
g	gramme	min	minute
h	heure	mol	mole
Hz	hertz	ppm	partie par million
j	jour	W	watt

Chromatographies et spectroscopies

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

Introduction générale

Pour répondre à la demande croissante en médicaments aux nouveaux principes actifs, l'industrie chimique se doit de trouver des méthodes de synthèses rapides et efficaces pour constituer une gamme de composés ayant un fort potentiel thérapeutique. La chimie combinatoire est ainsi devenue l'outil majeur de cette industrie, lui permettant la production de bibliothèques variées de molécules ayant des structures apparentées.

Dans ce domaine, les réactions multicomposants, grâce à leur capacité à créer plusieurs liaisons en une étape, offrent une grande efficacité pour synthétiser des structures d'une grande complexité moléculaire.

En travaillant sur les isonitriles et la synthèse d'hétérocycles, notre laboratoire s'inscrit dans cette dynamique. La découverte de réactions multicomposants et de post-condensations originales est l'axe majeur de nos recherches. Ces réactions permettent un accès efficace à un large éventail de composés hétérocycliques. Cette thématique a été au cœur de cette thèse en travaillant sur deux réactifs particuliers : les isonitriles et les hydrazones.

Le manuscrit s'ouvrira sur une introduction concernant les réactions multicomposants et la chimie des isonitriles.

Dans une deuxième partie, nous présenterons la mise au point d'une nouvelle synthèse d'oxazoles non-conventionnelle *via* la réaction de Nef des isonitriles.

Le troisième chapitre sera consacré à la chimie des hydrazones et à la synthèse d'indole par un tandem couplage 3-composants/ réaction de Fischer.

Enfin, la dernière partie décrira la mise au point d'une réaction de cyclisation-oxydation en une seule étape sur des hydrazones et divers dérivés.

Chapitre I : Isonitriles et réactions multicomposants

I. Les réactions multicomposants

1. Le principe des réactions multicomposants

Le concept de « synthèse idéale » est fondé sur l'obtention du produit souhaité, en un minimum de temps et d'étapes, à partir de réactifs peu onéreux et sans danger pour le manipulateur ainsi que pour l'environnement.

Les synthèses en plusieurs étapes, dites séquentielles, sont loin de cette « synthèse idéale ». En effet, l'isolement d'intermédiaires et la purification à chaque étape sont très coûteux en solvants et en temps. De plus, l'enchaînement de ces réactions conduit souvent à un rendement global médiocre puisqu'il résulte des rendements de chaque étape réalisée à la suite.

En opposition à ce mode de synthèse, les réactions multicomposants (MCR) permettent l'obtention monotopie de molécules cibles à partir de 3 composants ou plus.¹

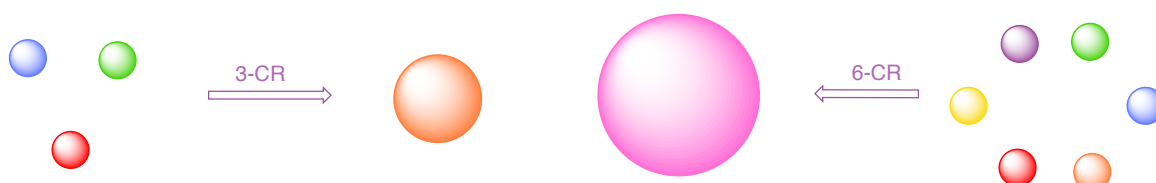


Schéma I.1 : Principe des réactions multicomposants

Ces synthèses sont constituées de plusieurs étapes élémentaires au cours desquelles une ou plusieurs liaisons sont créées ou rompues. Si l'une de ces étapes est non-reversible, la réaction MCR est d'autant plus efficace.

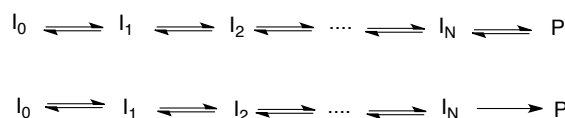


Schéma I.2 : Succession d'étapes élémentaires de MCR²

¹ a) A. Dömling, I. Ugi *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210. b) *Multicomponent Reactions*, J. Zhu, H. Bienaymé, Eds. ; Wiley-VCH : Weinheim, **2005**.

² Le passage de I_0 à I_1 représente une étape élémentaire. I_N est le dernier intermédiaire de réaction avant formation du produit.

Ces réactions permettent d'obtenir aisément des molécules complexes. La variation d'un produit de départ permet la synthèse d'une famille entière de composés structurellement variés. Ainsi, ces réactions sont intéressantes pour l'industrie pharmaceutique notamment pour la création de chimiothèques destinées au criblage à haut débit.

2. Un bref historique de ces synthèses

L'appellation MCR est apparue dans les années 60, cependant la première réaction multicomposant a été attribuée à Strecker en 1850.³ La condensation de chlorure d'ammonium et de cyanure de potassium sur un aldéhyde conduit à un α -aminonitrile qui est hydrolysé, permettant la formation d'un α -aminoacide.

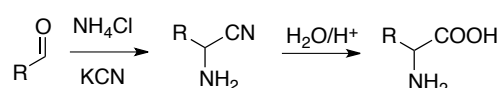


Schéma I.3 : Première réaction multicomposant : Strecker, 1850

En 1882, Hantzsch a réalisé la première synthèse multicomposant d'hétérocycles.⁴ Un aldéhyde est mis à réagir avec deux équivalents de β -cétoester en présence d'ammoniac pour former des 1,4-dihydropyridines.

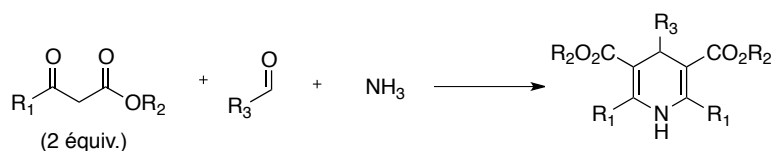


Schéma I.4 : Synthèse de 1,4-dihydropyridines de Hantzsch, 1882

Cette réaction a été revisitée par Biginelli en 1891.⁵ Le remplacement de l'ammoniac par de l'urée permet la préparation de dihydropyridin-2-(1H)-ones. Ces méthodes restent couramment utilisées de nos jours.⁶

³ a) A. Strecker *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27-51. b) A. Strecker *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1854**, 91, 349-351.

⁴ a) A. Hantzsch *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1-82. b) A. Hantzsch *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1474-1476.

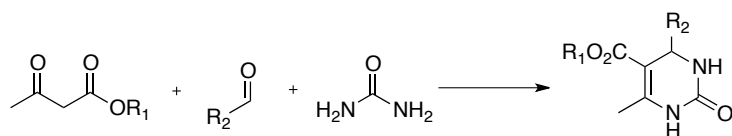


Schéma I.5 : Synthèse de dihydropyridin-2-(1H)-ones de Biginelli, 1891

L'une des plus célèbres MCR est la réaction de Mannich découverte en 1912.⁷ Cette réaction est la condensation d'un aldéhyde, d'une amine secondaire et d'un carbonyle énolisable conduisant à la formation d'une β-aminocétone.

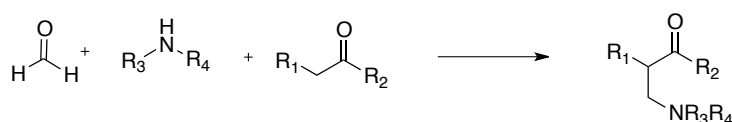
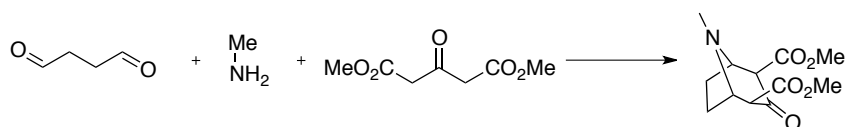


Schéma I.6 : Réaction de Mannich, 1912

Cette réaction a été très utilisée, notamment pour la synthèse de produits naturels, comme par exemple la tropinone par Robinson.⁸

Schéma I.7 : Synthèse de la tropinone de Robinson *via* la réaction de Mannich

A la suite de ces publications, les réactions multicomposants se sont grandement développées au cours du XX^{ème} siècle. Le développement de la chimie des isonitriles a fortement contribué à l'essor de ces couplages. De par leur réactivité particulière, l'utilisation de ces composés dans les MCR est courante de nos jours. Ces réactions sont appelées IMCR (=isocyanide multicomponent reactions). A présent, nous allons

⁵ a) P. Biginelli *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 2962-2965. b) P. Biginelli *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 447-450.

⁶ Exemples d'applications récentes : a) P. Thirumurugan, S. Mahalaxmi, P.T. Perumal *J. Chem. Sci.* **2010**, 122, 819-832. b) S. Samaia, G.C. Nandia, R. Kumara, M.S. Singh *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 50, 7096-7098. c) Y. Zhou, Y. Sato, T. Kijima, T. Izumi *Synlett.* **2008**, 1999-2004.

⁷ C. Mannich, W. Krosche *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1912**, 250, 647-667.

⁸ R. Robinson *J. Chem. Soc.* **1917**, 111, 762-768.

nous intéresser aux nombreuses perspectives offertes par les isonitriles dans le cadre des réactions multicomposants.

II. Les isonitriles

1. Synthèses d'isonitriles

- Historique de la synthèse des isonitriles

Lieke est le premier à avoir formé un isonitrile en 1859.⁹ Dans le but de synthétiser un nitrile, il a fait réagir un halogénure, notamment l'iodure d'allyle, avec du cyanure d'argent. N'ayant pas obtenu le composé souhaité, Lieke n'a pas su identifier le produit formé, c'est Gautier¹⁰ et Hofmann¹¹ qui, 8 ans plus tard, ont réellement découvert les isonitriles.

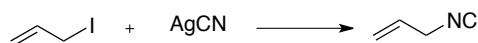


Schéma I.8 : Première synthèse d'isonitrile par Lieke, 1859

Au cours du siècle qui a suivi leur découverte, les quelques synthèses publiées se sont avérées complexes et peu efficaces. Ce facteur explique en partie le sous-développement de la chimie des isonitriles pendant cette période. L'odeur particulièrement nauséabonde et entêtante qui se dégage de ces composés n'a probablement pas encouragé son essor. C'est seulement au cours des années 60 que Ugi a mis au point deux méthodes efficaces pour synthétiser ces composés. Ces nouvelles voies de préparation, toujours usitées de nos jours, sont les clés des IMCR.

⁹ W. Lieke *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, *112*, 316-321.

¹⁰ a) A. Gautier *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *142*, 289-294. b) A. Gautier *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1869**, *146*, 119-124.

¹¹ A.W. Hofmann *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *144*, 114-120.

- Méthode carbylamine

Lors de ses premiers travaux, Hofmann¹¹ a fait réagir une amine primaire sur le chloroforme en présence d'une base, comme la potasse, en solution éthanolique. Cette méthode, dite carbylamine, présente le désavantage d'être limitée à un nombre restreint de composés pouvant réagir et elle conduit à l'obtention d'un mélange d'isonitrile et d'autres sous-produits, dus à la condensation du dichlorocarbène avec d'autres produits (dimérisation, réaction avec l'isonitrile).

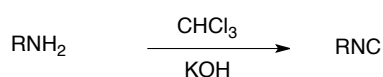


Schéma I.9 : Synthèse d'isonitrile par la méthode carbylamine

Le mécanisme expliquant la formation d'un isonitrile à partir d'une amine a été proposé par Nef en 1897.¹² La première étape de cette réaction est la formation du dichlorocarbène généré à partir du chloroforme et de la base. Cet intermédiaire réactionnel réagit ensuite avec l'amine primaire. Après une β et une α -élimination successives de chlorure d'hydrogène, l'isonitrile est obtenu.

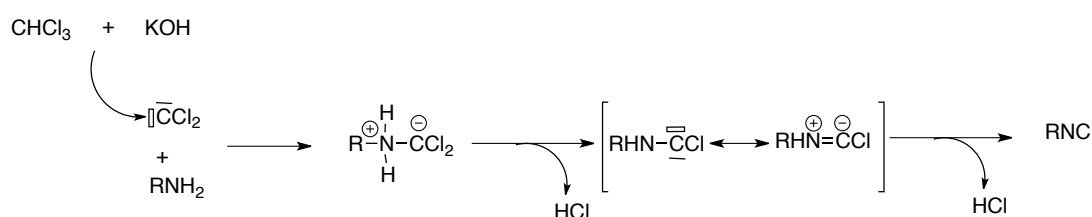


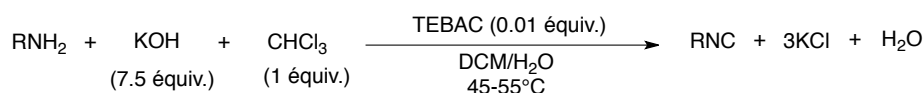
Schéma I.10 : Mécanisme proposé par Nef pour la réaction d'Hofmann

Cette voie de synthèse a été améliorée en 1972 grâce à Weber, Gokel et Ugi¹³ et à la catalyse par transfert de phase. L'utilisation d'un agent de transfert de phase de type ammonium quaternaire dans un mélange eau/dichlorométhane améliore la sélectivité de l'addition du dichlorocarbène sur l'amine primaire, et limite ainsi l'apparition de sous-produits. Cette méthode renforce également la reproductibilité

¹² I.U. Nef *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1897**, 298, 202-374.

¹³ a) W.P. Weber, G.W. Gokel *Tetrahedron Lett.* **1972**, 11, 1637-1640. b) W.P. Weber, G.W. Gokel, I.K. Ugi *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, 11, 530-531.

de la réaction et peut être utilisée pour la synthèse d'isonitrile à grande échelle à partir d'amines commerciales peu onéreuses (de l'ordre de 50 grammes).

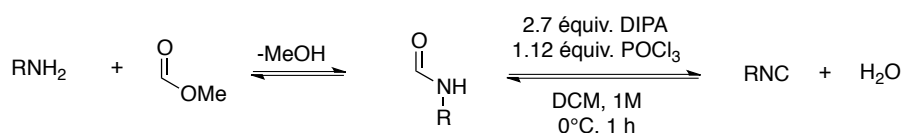


Sch\u00e9ma I.11 : Synth\u00e8se de Ugi des isonitriles \u00e0 partir d'amines

Les rendements de cette synth\u00e8se sont en g\u00e9n\u00e9ral mod\u00e9r\u00e9s (rarement sup\u00e9rieurs \u00e0 50-60%), de plus il est n\u00e9cessaire de purifier le produit par chromatographie ou distillation afin d'\u00e9liminer les sous-produits ainsi que l'amine introduite en exc\u00e8s. Cependant cette m\u00e9thode est celle la plus fr\u00e9quemment utilis\u00e9e dans notre laboratoire.

- M\u00e9thode de d\u00e9shydratation de formamides

Une seconde m\u00e9thode de pr\u00e9paration a \u00e9t\u00e9 d\u00e9velopp\u00e9e en parall\u00e8le de la pr\u00e9c\u00e9dente.¹⁴ Cette synth\u00e8se repose sur la d\u00e9shydratation de *N*-formamides pour former des isonitriles. Ce formamide *N*-monosubstitu\u00e9 peut \u00eatre facilement pr\u00e9par\u00e9 par condensation d'une amine primaire sur du formiate de m\u00e9thyle ou sur de l'acide formique. Un agent d\u00e9shydratant et une base sont ensuite n\u00e9cessaires pour permettre l'obtention de l'isonitrile.



Sch\u00e9ma I.12 : Synth\u00e8se des isonitriles \u00e0 partir de formamide

Le premier agent d\u00e9shydratant utilis\u00e9 a \u00e9t\u00e9 le phosg\u00e8ne mais il a vite \u00e9t\u00e9 abandonn\u00e9 en raison de sa grande toxicit\u00e9. Le pentoxyde de diphosphore ou l'oxytrichlorure de phosphore peuvent \u00e9galement \u00eatre utilis\u00e9s.¹⁵ Ces derniers doivent \u00eatre associ\u00e9s \u00e0 une

¹⁴ a) W. Hertler, E.J. Corey, *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 1221-1222. b) I. Ugi, R. Meyr *Angew. Chem.* **1958**, 70, 702-703.

¹⁵ I. Ugi, R. Meyr *Chem. Ber* **1960**, 93, 239-248.

base (trialkylamine, pyridine, hydroxyde de sodium, carbonate de potassium, le DABCO ou *tert*-butanolate de potassium).¹⁶

Cette seconde voie de synthèse est compatible avec un grand nombre de fonctions chimiques, c'est pourquoi elle est très utilisée.

- Autres voies de préparation

D'autres modes de préparation d'isonitriles, tels que les réactions d'oxydoréduction, ont été mis au point mais ils sont de portée moins générale que les deux précédents.¹⁷

Divers composés, comme les isocyanates, les isothiocyanates ou les dichlorocéténeimines, peuvent être réduits pour former des isonitriles. Le triéthylphosphite permet de réduire les isocyanates, tandis que les isothiocyanates nécessitent l'action de la triéthylphosphine, de l'hydruure de triphénylétain ou du cuivre. Les températures utilisées étant souvent élevées, l'isonitrile formé a des risques de polymériser, ce qui est un facteur limitant de cette méthode. L'utilisation de la 2-phényl-3-méthyl-1,3,2-oxazaphospholidine, de diphényl-*tert*-butylsilyl lithium ou d'un mélange trichlorosilane-triéthylamine permettent de réduire ces composés à température relativement basse (5-36 °C).¹⁸

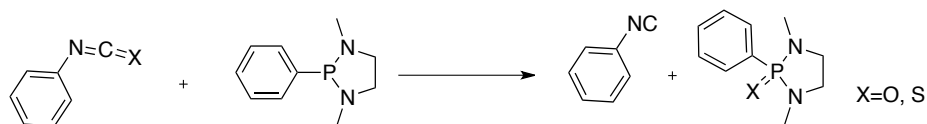


Schéma I.13 : Préparation d'isonitriles par réaction d'oxydoréduction

L'odeur des isonitriles est réellement désagréable, à tel point qu'une étude a été menée pour qu'ils deviennent une arme non-létale. Cependant, en mettant au point une préparation d'isonitrile *via* une ouverture de cycle, l'équipe de Pirrung a

¹⁶ R. Obrecht, R. Hermann, I. Ugi *Synthesis* **1985**, 400-402.

¹⁷ a) F. Millich *Chem. Rev.* **1972**, 72, 101-113. b) E. Müller, B. Narr *Z. Naturforsch.* 16 B, **1961**, 845. d) J.F. Bünnett *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, 1, 225-235.

¹⁸ a) T. Mukaiyama, Y. Yokota *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1965**, 38, 858-859. b) J.E. Baldwin, J.C. Bottaro, P.D. Riordan, A.E. Derome *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1982**, 942-943. c) J.E. Baldwin, A.E. Derome, P.D. Riordan *Tetrahedron* **1983**, 39, 2989-2994.

remarqué que les isonitriles préparés ainsi n'avaient pas l'odeur usuelle désagréable.¹⁹

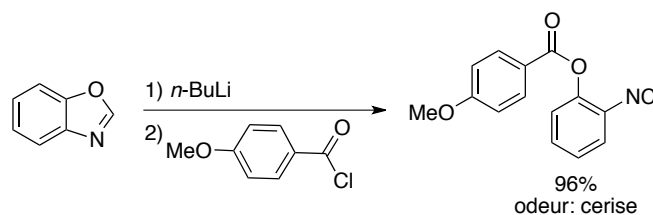


Schéma I.14 : Préparation d'isonitriles par ouverture de cycle

Pour contrer les désagréments dus à la préparation d'isonitrile, un exemple de synthèse *in situ* a été mis au point au laboratoire.²⁰ A partir de dérivés halogénés activés (comme les halogénures benzyliques et allyliques) et de cyanure d'argent dans l'acétonitrile, les isonitriles sont obtenus en quelques heures à 80°C. Ils peuvent être utilisés directement sans purification.

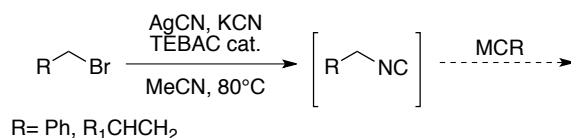


Schéma I.15 : Exemple de préparation d'isonitriles *in situ*

2. La structure des isonitriles

De nombreuses études expérimentales ont été menées afin de définir la structure formelle des isonitriles.²¹ A la fin du XIX^{ème} siècle, Nef a suggéré de représenter les isonitriles sous leur forme carbénique. Cette écriture permet de traduire le caractère à la fois nucléophile et électrophile du carbone terminal. Ils font ainsi partie de la

¹⁹ a) M.C. Pirrung, S. Ghorai *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11772-11773. b) M.C. Pirrung, S. Ghorai, T.R. Ibarra-Rivera *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4110-4117.

²⁰ a) L. El Kaïm, L. Grimaud, A. Schiltz *Synlett.* **2009**, 1401-1404. b) L. El Kaïm, L. Grimaud, A. Schiltz *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5235-5237. c) L. El Kaïm, L. Grimaud, A. Schiltz *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3024-3026.

²¹ I. Ugi, *Isonitrile Chemistry*, New York : Academic Press **1971**, *20*, 1-67.

famille des rares composés organiques stables possédant un atome de carbone divalent.²²

En 1930, les travaux de Lindemann et Wiegrebé ont conduit à l'écriture d'une nouvelle structure formelle.²³ Cette structure est une forme mésomère de la première décrivant la fonction isonitrile comme un zwitterion.

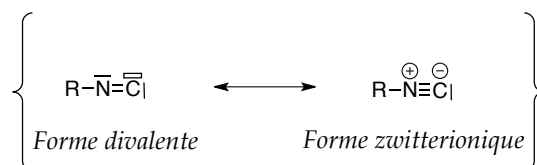


Schéma I.16 : Représentation d'un isonitrile

De récents calculs théoriques ont montré que la forme carbénique est prépondérante et stabilisée par la forme zwitterionique qui donc responsable de la linéarité de l'isonitrile.²⁴ Ainsi, la structure formelle des isonitriles peut être décrite comme une fonction carbénique dont l'enchaînement des atomes C-N-C est linéaire.

3. Réactivité des isonitriles

Un aspect de la chimie des isonitriles repose sur l'acidité de l'hydrogène en α de l'azote.

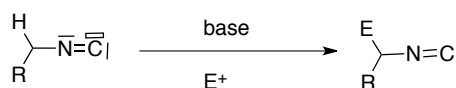


Schéma I.17 : Acidité du proton en α

Les isonitriles peuvent également être engagés dans des réactions radicalaires.

²² Les isonitriles doivent cependant être conservés à basse température, de préférence sous atmosphère inerte et avec du carbonate de potassium.

²³ H. Lindemann, L. Wiegrebé *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1930**, *63*, 1650-1657.

²⁴ R. Ramozzi, N. Chéron, B. Braïda, P.C. Hiberty, P. Fleurat-Lessard *Journal of Physical Chemistry A.* **2011**, *115*, 10106-10112..

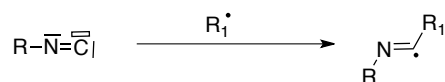


Schéma I.18 : Réaction radicalaire

Comme le montre la forme divalente, le carbone terminal a une réactivité unique car En effet, il peut subir l' α -addition d'un électrophile et d'un nucléophile sur le même carbone.

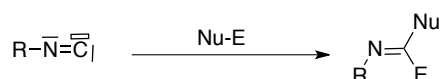


Schéma I.19 : Réactivité du carbone terminal

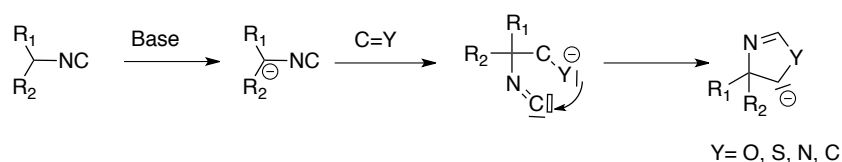
Au regard de la multiple réactivité des isonitriles, on comprend mieux l'intérêt suscité par ces composés. Nous allons présenter des applications de ces différentes réactivités.

- Acidité du proton en α

Le proton en α de la fonction isonitrile est légèrement acide en raison du caractère électro-attracteur de celle-ci. En présence d'une base forte l'espèce anionique est formée et celle-ci réagit avec un électrophile. Ce caractère peut être renforcé par la présence d'un substituant électro-attracteur, tel qu'un ester, un nitrile ou un groupement sulfonyle, ce qui permet d'utiliser une base moins forte pour la déprotonation. Le carbanion ainsi généré peut s'additionner sur une liaison multiple électrophile formant un intermédiaire anionique susceptible de cycliser sur le carbone de l'isonitrile. Cette méthodologie a été appliquée par Schöllkopf²⁵ et Van Leusen²⁶, en variant l'électrophile impliqué dans la réaction pour synthétiser de nombreux hétérocycles.

²⁵ a) D. Hoppe, U. Schöllkopf *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 763, 1-16. b) D. Hoppe *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, 13, 789-804. c) U. Schöllkopf *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, 16, 339-348. d) R. Schröder, U. Schöllkopf, E. Blume, I. Hoppe *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 533-546. e) U. Schöllkopf, P.H. Porsch, E. Blume *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 7122. f) R. Meyer, U. Schöllkopf, P. Böhme *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 1183-1193.

²⁶ A.M. Van Leusen, H. Siderius, B.E. Hoogenboom, D. Van Leusen *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 5337-5340. b) A.M. Van Leusen, B.E. Hoogenboom, H.A. Houwing *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 711-713. c) A.M. Van Leusen *Synthesis* **1991**, 531-532.

Schéma I.20 : Synthèse d'hétérocycles utilisant l'acidité du H en α de l'isonitrile

Cette méthode a été appliquée à la synthèse d'imidazoles par Van Leusen en faisant réagir le tosylméthylisonitrile (TosMIC) avec une imine en présence de carbonate de potassium.²⁷

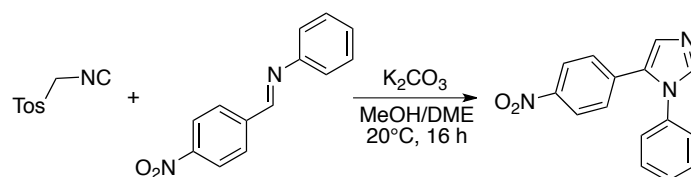


Schéma I.21 : Synthèse d'imidazoles par Van Leusen

Ces travaux ont été repris par le groupe d'Orru notamment, lui permettant de développer une nouvelle synthèse d'imidazolines.²⁸ Ces réactions ont ensuite été utilisées afin de former des ligands carbènes N-hétérocycliques (NHCs).²⁹

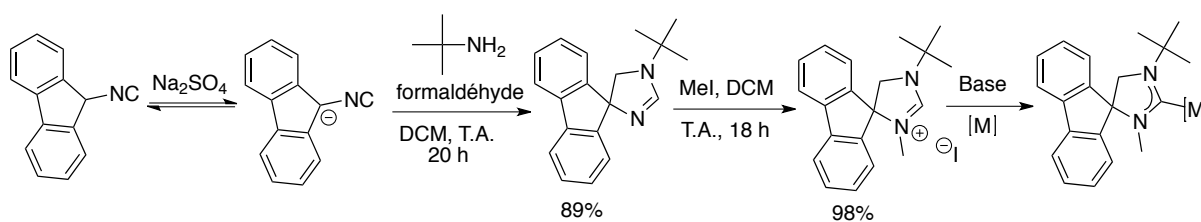


Schéma I.22 : Synthèse de ligands carbéniques selon Orru

²⁷ A.M. Van Leusen, J. Weildeman, O.H. Oldenzel *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1153-1159.

²⁸ a) R.S. Bon, B. Van Vliet, N.E. Sprenkels, R.F. Schmitz, F.J.J. de Kanter, C.V. Stevens, M. Stewart, F.M. Bickelhaupt, M.B. Groen, R.V.A. Orru *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3542-3553. b) N. Elders, R.F. Schmitz, F.J.J. de Kanter, E. Ruijter, M.B. Groen, R.V.A. Orru *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6135-6142. c) N. Elders, E. Ruijter, F.J.J. de Kanter, M.B. Groen, R.V.A. Orru *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4961-4973.

²⁹ a) R.S. Bon, F.J.J. de Kanter, M. Lutz, A.L. Spek, M.C. Jahnke, F.E. Hahn, M.B. Groen, R.V.A. Orru *Organometallics* **2007**, *26*, 3639-3650. b) Z. Strassberger, M. Mooijman, E. Ruijter, A.H. Alberts, C. de Graaff, R.V. Orru, G. Rothenberg *Appl. Organometal. Chem.* **2010**, *24*, 142-146.

• Interactions avec les radicaux

Les radicaux s'additionnent facilement sur le carbone divalent de l'isonitrile, conduisant à la formation d'une nouvelle espèce radicalaire de type imidoyloxy. Ce radical peut alors fragmenter formant un nitrile et un radical alkyle, ou il peut être piégé par une insaturation. Cette dernière réaction peut se produire de manière intramoléculaire et permettre la formation d'un cycle.

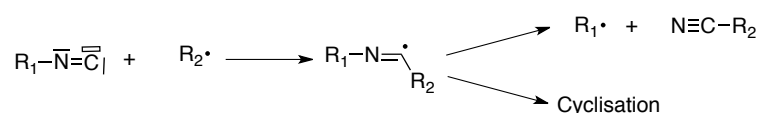


Schéma I.23 : Réaction par voie radicalaire sur un isonitrile

Ces réactions ont été découvertes par Saegusa³⁰ dans les années 60, mais il a fallu attendre les années 90 pour que cette méthode soit appliquée à la synthèse d'hétérocycles grâce aux travaux de Bachi³¹, Nanni³², et Curran.³³ Ce dernier a mis au point plusieurs cascades cyclisantes en utilisant l'isonitrile comme accepteur et donneur de radicaux. Cette méthode a permis de synthétiser de nombreuses structures polycycliques comportant un noyau quinolinique.

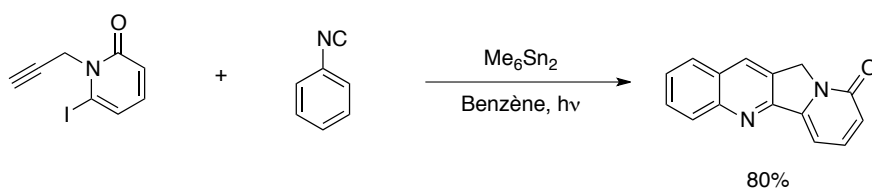


Schéma I.24 : Cyclisation impliquant un isonitrile par voie radicalaire

³⁰ T. Saegusa, S. Kobayashi, Y. Ito, N. Yasuda *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4182.

³¹ a) M.D. Bachi, A. Balanov, N. Bar-Ner *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7752-7758. b) M.B. Bachi, N. Bar-Ner, A. Melman *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7116-7124.

³² a) D. Nanni, P. Pareschi, C. Rizzoli, P. Sgarabotto, A. Tundo *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9045-9062. b) R. Leardini, D. Nanni, G. Zanardi *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2763-2772. c) L. Benati, R. Leardini, M. Minozzi, D. Nanni, R. Scialpi, P. Spagnolo, S. Stazzari, G. Zanardi *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3598-3601.

³³ a) D.P. Curran, H. Liu *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2127-2132. b) D.P. Curran, H. Liu, H. Josien, S-B. Ko *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11385-11404. c) H. Josien, S-B. Ko, D. Bom, D.P. Curran *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 67-83.

- Additions sur le carbone terminal

La réactivité du carbone terminal de l'isonitrile peut s'expliquer d'un point de vue orbitalaire. L'analyse des orbitales frontières nous montre que les plus gros coefficients de la HO (σ , non liante) et de la BV (π^*) sont situés sur le carbone terminal de l'isonitrile.

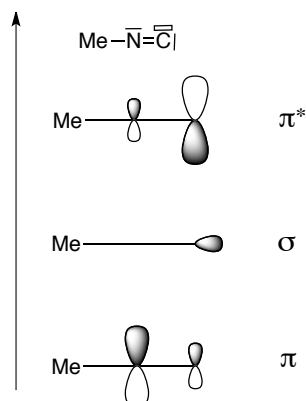


Schéma I.25 : Diagramme orbitalaire du méthylisonitrile

Sous contrôle orbitalaire, l'addition d'un nucléophile ou d'un électrophile se fait sur le carbone terminal. L'addition possible d'entités nucléophiles ou électrophiles sur le même atome confère aux isonitriles un intérêt tout particulier. Ces α -additions constituent la réactivité la plus utilisée des isonitriles en synthèse.

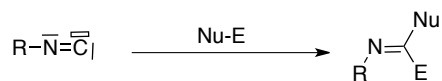


Schéma I.26 : Addition en α et cyclo-addition

Cette spécificité est relativement rare. En effet, sur la plupart des composés organiques les sites électrophiles et nucléophiles sont distincts. Par exemple, un nucléophile s'additionne sur le carbone de la fonction nitrile, mais c'est l'azote qui réagit avec un électrophile.

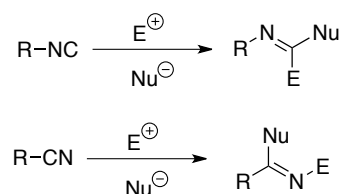


Schéma I.27 : Comparaison de la réactivité du nitrile et de l'isonitrile

L'imidate formé à partir de l'isonitrile n'est pas toujours stable, et est souvent propice à des réarrangements.³⁴

Différents types de composés peuvent réagir avec un isonitrile selon une α -addition. Les alcools ne peuvent s'additionner. Cependant, un acide suffisamment fort, tel que les acides halohydriques ou carboxyliques, peuvent réagir ainsi. Les acides carboxyliques s'additionnent sur les isonitriles mais cela nécessite un chauffage ou une activation sous irradiation par des micro-ondes.³⁵ Cette addition est suivie par un transfert d'acyle permettant l'obtention du produit final.

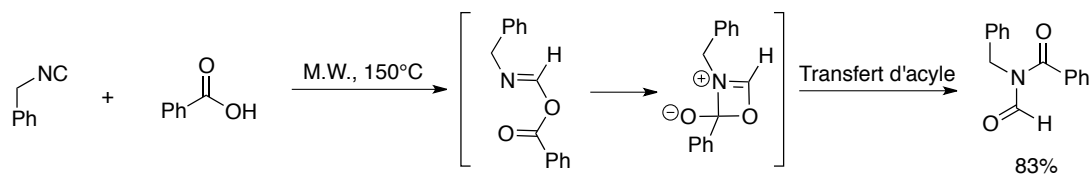


Schéma I.28 : Addition d'acides carboxyliques sur un isonitrile

Les organométalliques tels que les organolithiens ou organomagnésiens peuvent également s'additionner sur le carbone terminal de l'isonitrile.³⁶ Cette α -addition conduit à un intermédiaire de type imidoyle. Cette espèce peut ensuite réagir avec un électrophile pour conduire à un dérivé carbonyle après hydrolyse.

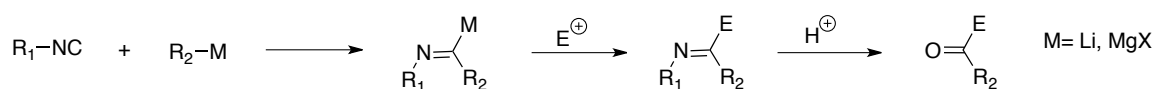


Schéma I.29 : Addition d'un organométallique sur un isonitrile

³⁴ L. El Kaïm, L. Grimaud *Tetrahedron Lett.* **2007**, 65, 2153.

³⁵ a) X. Li, S.J. Danishefsky *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5446-5448, b) G.O. Jones, X. Li, A.E. Hayden, K.N. Houk, S.J. Danishefsky *Org. Lett.* **2002**, 10, 4093-4096. c) X. Li, Y. Yuan, W.F. Berkowitz, L.J. Todaro, S.J. Danishefsky *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13222-13225. d) X. Li, Y. Yuan, C. Kan, S.J. Danishefsky *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13225-13227. d) A. Basso, L. Banfi, A. Galatini, G. Guanti, F. Rastrelli, R. Riva *Org. Lett.* **2009**, 11, 4068-4071.

³⁶ M.P. Periasamy, H.M. Walborsky *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 611-618.

L'addition d'un chlorure d'acyle, connue sous le nom de réaction de Nef des isonitriles³⁷ (appelée dorénavant réaction de Nef) conduit à la formation d'un chlorure d'imidoyle. Cette partie sera présentée plus en détail ultérieurement.

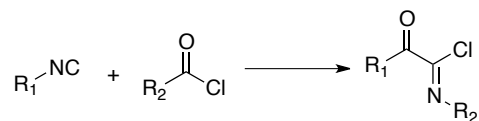


Schéma I.30 : Réaction de Nef des isonitriles

Les isonitriles sont particulièrement réactifs dans les réactions de cyclo-additions. Le carbone divalent peut aisément être impliqué dans une cyclo-addition [4+1] formelle permettant de synthétiser un grand nombre d'hétérocycles. Cette méthodologie a été appliquée à la préparation de 3-aminoimidazoles par Groebke³⁸, Blackburn³⁹ et Bienaymé.⁴⁰ La même année, ces 3 groupes publièrent une réaction à 3 composants, à partir d'un isonitrile, un aldéhyde et une 2-aminoazine en présence d'un acide de Lewis ou d'un acide de Brønsted pour former un système imidazole « accolé ». La première étape de cette réaction est probablement la condensation de l'aminoazine sur l'aldéhyde formant l'imine. L'acide présent dans le milieu protone cet intermédiaire pour former le cation iminium qui réagit avec l'isonitrile selon une cyclo-addition [4+1] non-concertée. L'exemple suivant a été publié par l'équipe de Blackburn.

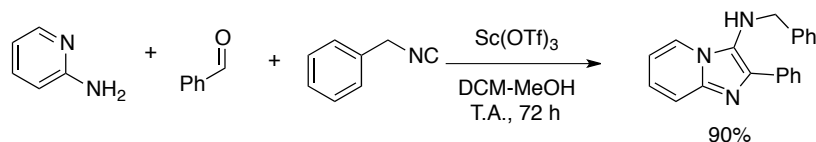


Schéma I.31 : Synthèse de 3-aminoimidazopyridine par Blackburn

De nombreuses cyclo-additions formelles ont été mises au point par le couplage d'un isonitrile et d'un alcyne comme le ACDM (acétylènedicarboxylate de diméthyle).

³⁷ J.U. Nef *Justus Liebig Ann. Chem.* **1892**, 210, 269.

³⁸ K. Groebke, L. Weber, F. Mehl *Synlett* **1998**, 661-663.

³⁹ C. Blackburn, B. Guan, P. Fleming, K. Shiosaki, S. Tsai *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3635-3638.

⁴⁰ H. Bienaymé, K. Bouzid *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2234-2237.

L'équipe de Nair a particulièrement étudié ces réactions.⁴¹ L'isonitrile s'additionne sur l'alcyne et forme une espèce zwitterionique qui est piégée par un électrophile. Cet intermédiaire peut ensuite cycliser. Cette méthodologie offre de nombreuses possibilités de synthèses d'hétérocycles en variant l'électrophile utilisé. Dans l'exemple suivant, le zwitterion réagit avec un aldéhyde ce qui permet la formation d'un furane.

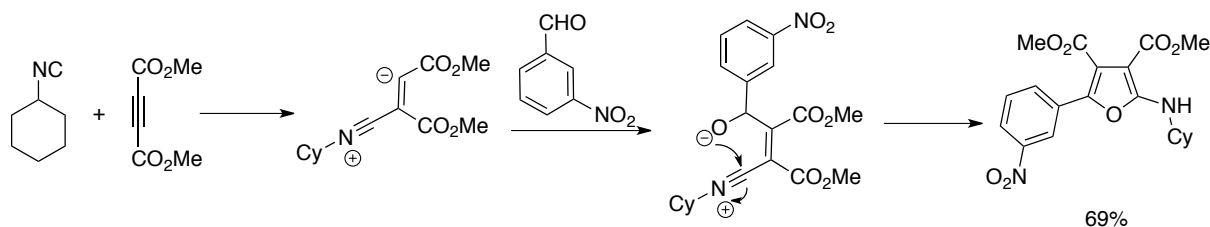


Schéma I.32 : Synthèse de furane par Nair

De nombreuses équipes⁴² ont également étudié ces réactions. Notamment, Shaabani et *al.* ont mis au point d'autres cyclisations entre un isonitrile et un acide.⁴³

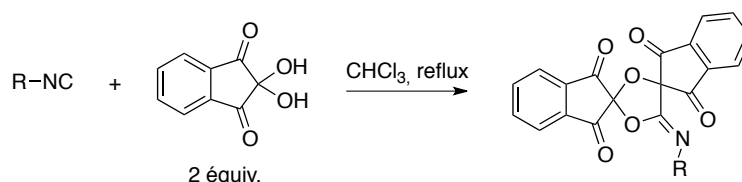


Schéma I.33 : Cyclo-addition entre un isonitrile et un acide

III. Les réactions multicomposants impliquant des isonitriles

La réactivité particulière de l'isonitrile a été peu exploitée jusqu'aux années 60. C'est avec le développement des réactions multicomposants que ces réactifs ont pu montrer la pleine puissance de leur réactivité.

⁴¹ a) V. Nair, A.U. Vinod *Chem. Commun.* **2000**, 1019-1020. b) V. Nair, C. Rajesh, A.U. Vinod, S. Bindu, A.R. Srekanth, J.S. Marthen, L. Balagopal *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 899-907.

⁴² a) I. Yavari, M. Adib, M.H. Sayahi *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2343-2346. b) M. Adib, S. Ansari, S. Fatemi, H.R. Bijanzadeh, L-G. Zhu *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2723-2727.

⁴³ a) A. Shaabani, E. Soleimani, A. Sarvary, A.H. Rezayan *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3968-3970. b) A. Shaabani, A. Maleki, A.H. Rezayan, A. Sarvary *Mol. Div.* **2011**, *15*, 41-68.

1. La réaction de Passerini

Passerini a été le premier à utiliser la réactivité des isonitriles à leur juste valeur.⁴⁴ En 1921, il a mis au point une synthèse d' α -acyloxy-carboxamides, reposant sur l'addition d'un isonitrile sur un dérivé carbonyle activé par un acide carboxylique. Cette réaction est réalisée à température ambiante dans des solvants apolaires en milieu très concentré. C'est en 1961 que Ugi⁴⁵ a proposé un mécanisme en se basant sur les constatations expérimentales, notamment sur la différence de réactivité selon les solvants. Ce mécanisme sans intermédiaire ionique est aujourd'hui unanimement admis.⁴⁶

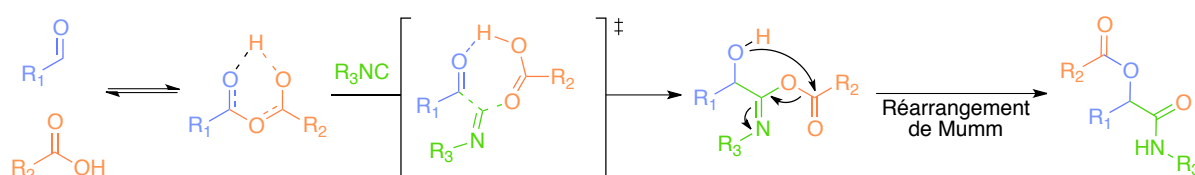


Schéma I.34 : Réaction de Passerini (Mécanisme de Ugi)

La première étape est la formation d'un adduit entre l'acide carboxylique et le carbonyle par le biais d'une liaison hydrogène. Cet intermédiaire subit l'insertion de l'isonitrile *via* un état de transition cyclique. Au cours de cette étape, le carbone du carbonyle joue le rôle d'électrophile et l'oxygène de l'acide celui du nucléophile. Tous deux s'additionnent simultanément sur le carbone terminal de l'isonitrile.

La dernière étape est un transfert intramoléculaire d'acyle, connu sous le nom de réarrangement de Mumm.⁴⁷ Il permet la conversion d'un intermédiaire acyl-imidate en amide, créant une double liaison C=O, force motrice de la réaction. Cette dernière étape non-renversible permet de déplacer l'ensemble des équilibres dans le sens de formation du produit.

⁴⁴ a) M. Passerini, L. Simone *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126-129. b) M. Passerini *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 181-189. c) M. Passerini *Gazz. Chim. Ital.* **1922**, *52*, 432-435. d) *Revue* : L. Banfi, R. Riva *Org. React.* **2005**, *65*, 1-140.

⁴⁵ I. Ugi, R. Meyr *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2229-2233.

⁴⁶ Une étude récente théorique prouve que deux molécules d'acide sont impliquées dans le mécanisme : S. Maeda, S. Komagawa, M. Uchiyama, K. Morokuma *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 644-649.

⁴⁷ O. Mumm *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 886-893.

La réaction de Passerini a été peu utilisée en raison du manque d'accessibilité aux isonitriles et de la faible efficacité de cette réaction. Les méthodes de préparation efficaces d'isonitriles ont été développées dans les années 60 par Ugi. En parallèle, Ugi a également découvert la plus importante variante de la réaction de Passerini qui s'avèrera plus efficace.

2. La réaction de Ugi

En 1959, Ugi⁴⁸ a mis au point une synthèse monotope de composés peptidomimétiques, dont les applications se sont avérées considérables.⁴⁹ En remplaçant l'aldéhyde de la réaction de Passerini par une imine issue de la condensation d'un dérivé carbonyle et d'une amine, il a mis au point une réaction à 4-composants permettant de former des α -amidocarboxamides en une étape. Cette réaction est réalisée à température ambiante en milieu très concentré. Mais contrairement à la réaction de Passerini, l'utilisation de solvants polaires favorise la réaction. Les solvants protiques tels que le méthanol, l'éthanol, le trifluoroéthanol, sont couramment employés. L'utilisation de solvants polaires aprotiques comme le DMSO ou l'acétonitrile a également été décrite.

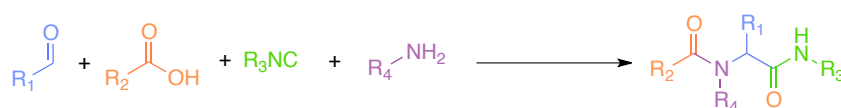


Schéma I.35 : Couplage à 4-composants de Ugi

Au vu de ce constat expérimental, Ugi proposa un mécanisme comportant des intermédiaires réactionnels chargés. L'imine formée est protonée par l'acide carboxylique formant l'iminium. Ce cation plus électrophile que le carbonyle va réagir avec l'isonitrile. Cette attaque préférentielle est la clef de la spécificité de la réaction de Ugi, et explique pourquoi il se forme rarement des sous-produits de type

⁴⁸ a) I. Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, C. Steinbrückner *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386. b) I. Ugi, C. Steinbrückner *Angew. Chem.* **1960**, 72, 267.

⁴⁹ a) Ugi, B. Werner, A. Dömling *Molecules* **2003**, 8, 53-66. b) A. Dömling *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17-89. c) L. El Kaïm, L. Grimaud *Tetrahedron* **2009**, 2153-2171. d) J. Zhu *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133-1144.

Passerini au cours de ce couplage. Le nitrilium obtenu est piégé par l'anion carboxylate, conduisant à la formation de l'imidate. Puis cet intermédiaire subit le réarrangement de Mumm. Comme lors de la réaction de Passerini, cette dernière étape non-renversible déplace l'ensemble des équilibres, permettant la formation des α -amidocarboxamides de manière efficace et rapide avec généralement de très bons rendements.

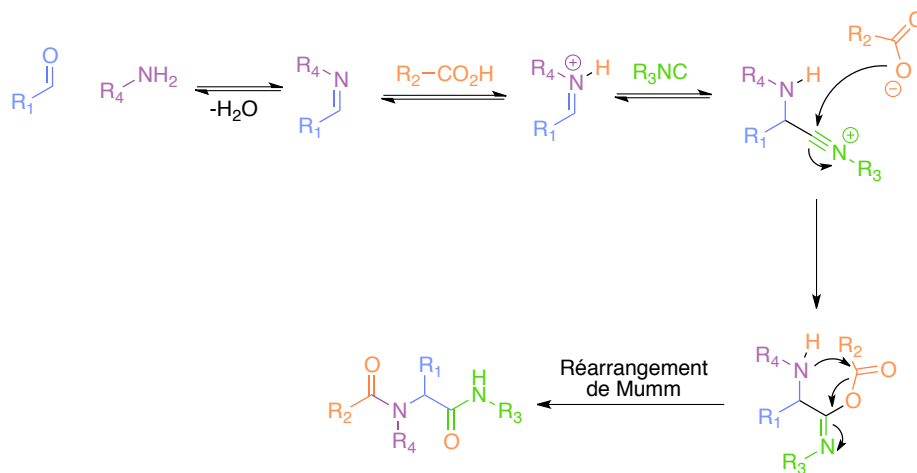


Schéma I.36 : Mécanisme de la réaction de Ugi

La réaction de Ugi, de par son efficacité et sa rapidité, présente un intérêt évident en synthèse peptidique. D'importants efforts de recherche portant sur des variantes de ce couplage ont néanmoins vu le jour, ce qui a permis de considérablement élargir la diversité des structures générées et le champ d'application de ce couplage.

3. Variations autour de la réaction de Ugi

Différentes stratégies ont été adoptées. La première est l'utilisation des composés bifonctionnels pour conduire à la formation de structures cycliques. La deuxième méthode consiste à changer la nature d'un réactif « classique », ce qui permet l'accès à des structures différentes. Enfin, la troisième approche consiste en la transformation du produit de couplage par une réaction de post-condensation.

• Utilisation de réactifs bi-fonctionnels

Parmi les nombreuses variantes en ce sens, l'utilisation de céto-acides et des α -aminoacides, permettant de former des lactames, a été décrite par Ugi lui-même dans les années 90.⁵⁰ Plus récemment, des β -lactames ont été synthétisés à partir de β -aminoacides.⁵¹

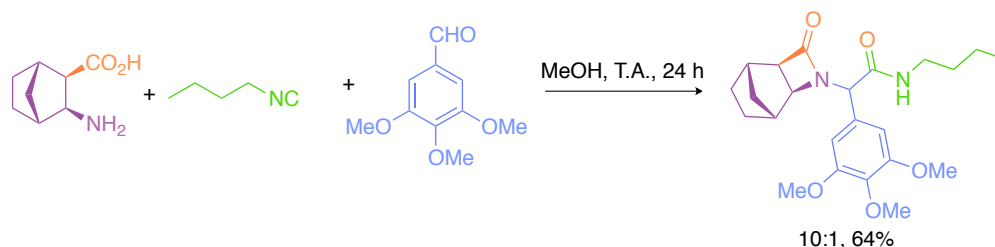


Schéma I.37 : Réaction de Ugi avec un partenaire bi-fonctionnel

• Variations autour des réactifs « classiques »

Les plus grandes variations peuvent être obtenues en modifiant les composés isonitrile, amine et surtout le partenaire acide.

* *Variations autour de l'isonitrile.*

Le groupe de Zhu⁵² a étudié les variations autour de l'isonitrile en utilisant des isocynoesters ou isocynoacétamides. Les composés obtenus comportent un noyau oxazole. Cette réaction sera détaillée dans le chapitre suivant portant sur la synthèse d'oxazole.

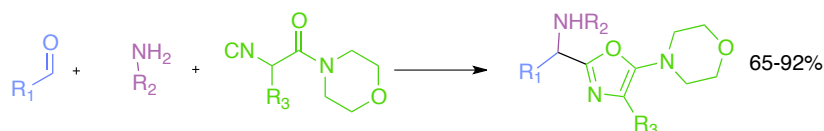


Schéma I.38 : Réaction de Ugi avec un isocynoacétamide

⁵⁰ a) C. Hanush-Compa, I. Ugi *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2725-2728. b) K.M. Short, A.M.M. Mjalli *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 359-362. c) A. Dömling, M. Starnecker, I. Ugi *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2238-2239.

⁵¹ S. Gedey, J. Van der Eycken, F. Fülöp *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1967-1969.

⁵² X. Sun, P. Janvier, G. Zhao, H. Bienaymé, J. Zhu *J. Org. Lett.* **2001**, *3*, 877-880.

* Variations autour de l'amine.

Dans le réarrangement de Mumm de la synthèse classique, le transfert d'acyle se fait sur l'azote de l'amine. Ceci est possible car l'amine en question est primaire. Ugi lui-même a introduit une amine secondaire.⁵³ Dans ce cas, le transfert d'acyle se fait sur l'autre atome d'azote de la molécule à savoir, celui de l'isonitrile.

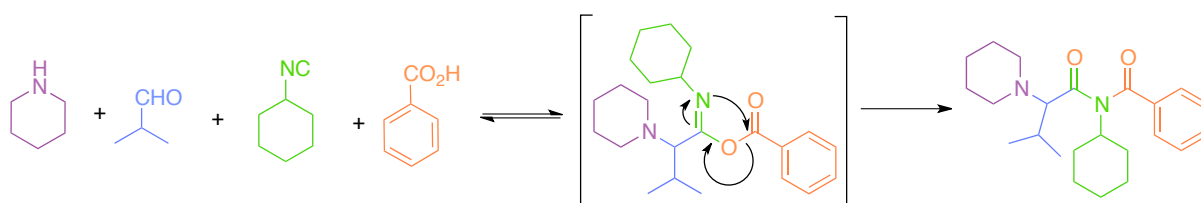


Schéma I.39 : Réaction de Ugi avec une amine secondaire

L'équipe de Tron a également étudié une variation autour de l'amine.⁵⁴ En remplaçant celle-ci par une diamine secondaire comme la pipérazine, il obtient un produit différent, résultant du transfert d'acyle sur l'atome d'azote distal de la diamine.

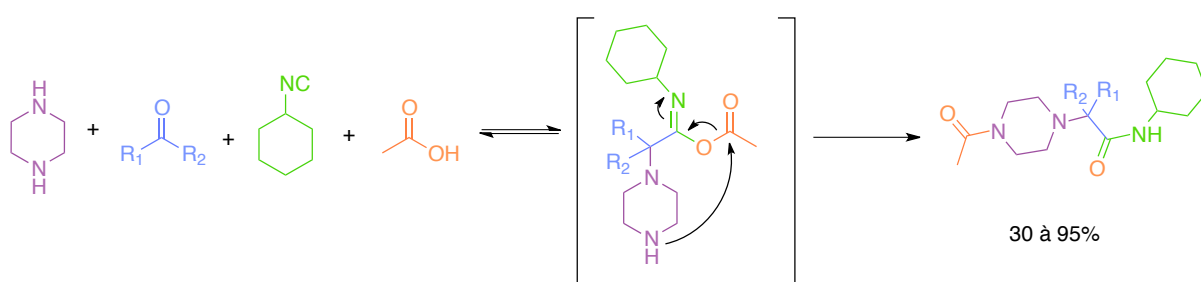


Schéma I.40 : Couplage de Ugi avec une diamine

D'autres équivalents d'amines peuvent également être impliqués dans la réaction. Les hydrazines ou hydrazides⁵⁵ mais aussi les hydroxylamines, les oximes⁵⁶ ou des

⁵³ I. Ugi, C. Steinbrücker *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2802-2814.

⁵⁴ G.B. Giovenzana, G.C. Tron, D. Di Paola, I.G. Menegotto, T. Pirali *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *118*, 1099-1102.

⁵⁵ a) I. Ugi, F. Bodesheim *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *666*, 61-64. b) G. Zinner, W. Kliegel *Arch. Pharm.* **1966**, *299*, 746-756. c) G. Zinner, W. Bock *Arch. Pharm.* **1973**, *306*, 94-96. d) M. Krasavin, E. Bushkova, V. Parchinsky, A. Shumsky *Synthesis* **2010**, 933-942.

⁵⁶ P. Hoffmann, G. Gokel, D. Marquarding, I. Ugi *Isonitrile Chemistry*, Academic Press, New York **1971**, 9.

urées⁵⁷ permettent l'obtention de l'adduit de Ugi correspondant comme le montre cet exemple.

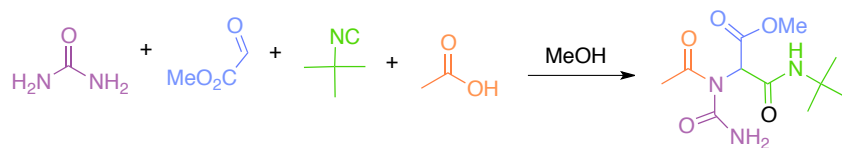


Schéma I.41 : Couplage de Ugi avec l'urée

Les deux composants, aldéhyde et amine, peuvent être remplacés par une hydrazone jouant le rôle d'imine préformée, mais ce cas sera détaillé dans le chapitre suivant.

* Variations autour de l'acide

De nombreuses études ont été menées pour substituer le partenaire acide dans le couplage de Ugi. Ce composé joue un rôle capital dans cette réaction : il sert d'activateur de l'imine, son contre-ion piège le nitrilium, de plus il est au coeur du réarrangement final.

En 1962, Ugi⁵⁸ fut le premier à mentionner la possibilité d'utiliser l'acide thiocarboxylique mais c'est l'équipe de Dömling⁵⁹ qui publia en 2000 cette variation de la réaction de Ugi. En remplaçant l'acide carboxylique par son analogue soufré, des résultats similaires sont obtenus, le réarrangement de Mumm a lieu et permet la migration du groupement acyle de l'atome de soufre vers celui d'azote.

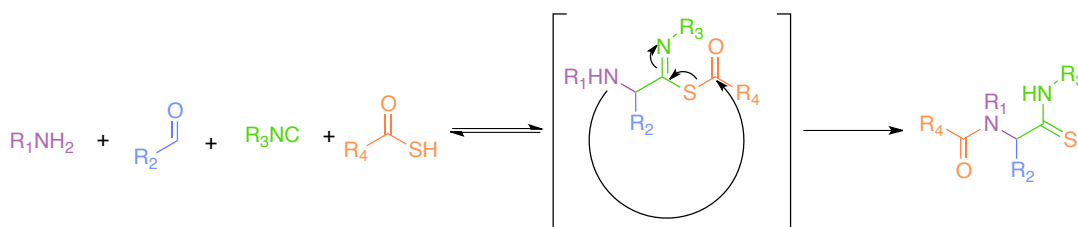


Schéma I.42 : Couplage de Ugi avec un acide thiocarboxylique

⁵⁷ S. Zychlinski, I. Ugi *Heterocycles* **1998**, 49, 29-32.

⁵⁸ I. Ugi *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, 1, 8-20.

⁵⁹ S. Heck, A. Dömling *Synlett.* **2000**, 3, 424-426.

Dans la continuité de cette étude, des acides minéraux en solution dans l'eau ont été utilisés comme catalyseur de ce couplage. Cette réaction conduit à la formation des α -hydroxycarboxamides.⁶⁰ Au cours de cette synthèse, il n'y a plus d'ion carboxylate pour piéger le cation nitrilium, c'est l'eau qui joue le rôle de nucléophile et permet l'évolution de l'intermédiaire vers le produit final grâce à une tautomérie imidate-amide.

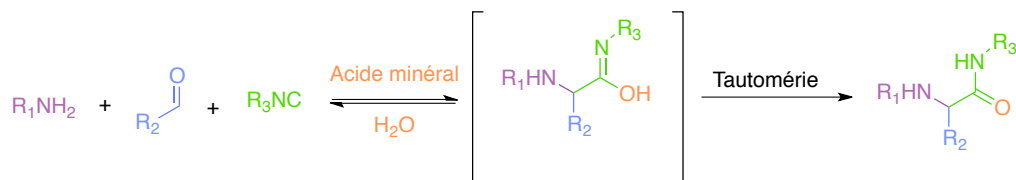


Schéma I.43 : Couplage de Ugi avec un acide minéral

En utilisant le sélénure d'hydrogène, il est possible de remplacer l'oxygène de l'eau par un atome de sélénium conduisant à la formation d' α -aminosélénocarboxamides. De la même manière, en utilisant de l'acide thiosulfurique, on obtient un α -aminothiocarboxamide.⁶¹

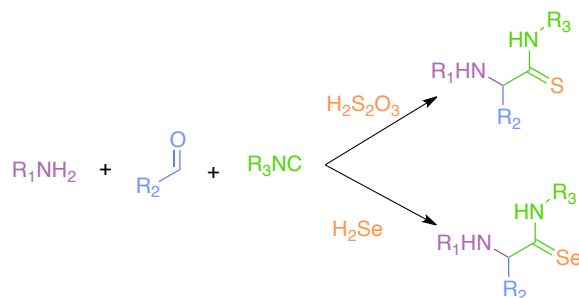


Schéma I.44 : Couplage de Ugi avec l'acide thiosulfurique et le sélénure d'hydrogène

Sous atmosphère de dioxyde de carbone, des monoesters d'acides peuvent être formés à partir d'alcools. Ainsi, il est possible de substituer l'acide carboxylique du couplage de Ugi par un acide carbonique, généré *in situ* en faisant buller du dioxyde de carbone dans le méthanol. Ce couplage à 5-composants permet de former des α -aminoamides.⁶²

⁶⁰ a) J.W. Mcfarland *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2179-2181. b) G. Opitz, W. Merz *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 652, 163-175. c) N. Kreutzkamp, K. Lämmerhirt *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 372-373. d) L. Weber *Drug Disc. Today* **1998**, 3, 379-385.

⁶¹ I. Ugi, C. Steinbrückner *Angew. Chem.* **1960**, 72, 267-268.

⁶² a) E. Haslinger *Monatsh. Chem.* **1978**, 109, 747. b) H. Grob, J. Gloede, I. Keitel, D. Kunath *J. Prakt. Chem.* **1968**, 37, 192-199. c) T.A. Keating, R.W. Armstrong, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 867-871.

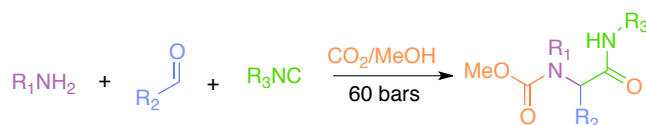


Schéma I.45 : Couplage de Ugi avec le dioxyde de carbone

Les acides cyaniques et thiocyaniques sont d'autres types de substitués d'acide dans le couplage de Ugi.⁶³ Leur utilisation permet la synthèse d'hydantoïnes ou de thiohydantoïnes. L'étape finale de cette réaction est une cyclisation non-renversible.

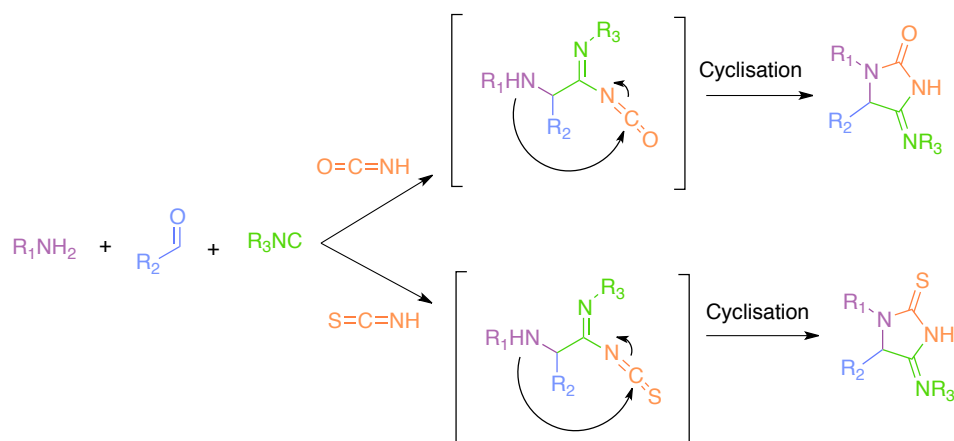


Schéma I.46 : Couplage de Ugi avec l'acide cyanique et l'acide thiocyanique

L'une des variantes acides les plus utilisées est celle impliquant l'acide hydrazoïque.⁶⁴ L'introduction de ce composé dans le couplage de Ugi permet la formation de tétrazoles. Mais l'azoture de triméthylsilyle dans le méthanol est plus utilisé de nos jours pour des raisons de sécurité.⁶⁵ Dans cette réaction, le réarrangement de Mumm est remplacé par une électro-cyclisation finale. L'intermédiaire (a) peut subir deux électro-cyclisations pour former (b) et (c). La réaction de formation de (b) est renversible mais l'intermédiaire (c) subit une nouvelle cyclisation de l'amine secondaire sur l'énamine pour conduire au bicyclic (d).

⁶³ I. Ugi, F.K. Rosendahl, F. Bodesheim *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 666, 54-61.

⁶⁴ a) I. Ugi *Angew. Chem.* **1960**, 72, 639. b) I. Ugi, C. Steinbrücker *Chem. Ber.* **1961**, 94, 734-742. c) G. Opitz, A. Griesinger, H.W. Schubert *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 665, 91-101. d) R. Neidlein *Arch. Pharm.* **1965**, 298, 491-497.

⁶⁵ H. Bienaymé, K. Bouzid *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2735-2738.

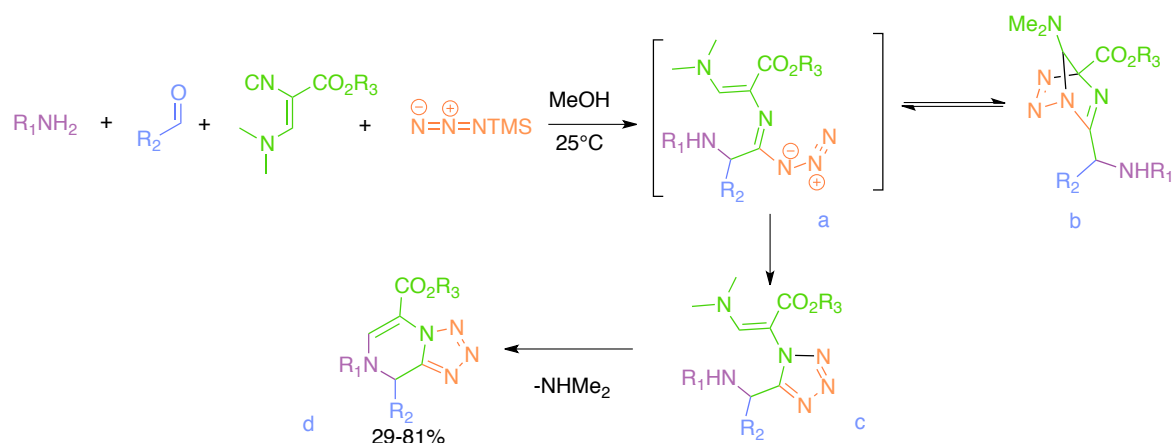


Schéma I.47 : Couplage de Ugi avec l'acide hydrazoïque

Une variation de la réaction de Ugi a été mise au point au sein du laboratoire. Les alcools ne sont pas suffisamment acides pour activer le couplage entre une imine et un isonitrile. En revanche un phénol, activé par la présence d'un substituant électro-attracteur, est suffisamment acide pour remplacer l'acide carboxylique dans la réaction de Ugi.⁶⁶

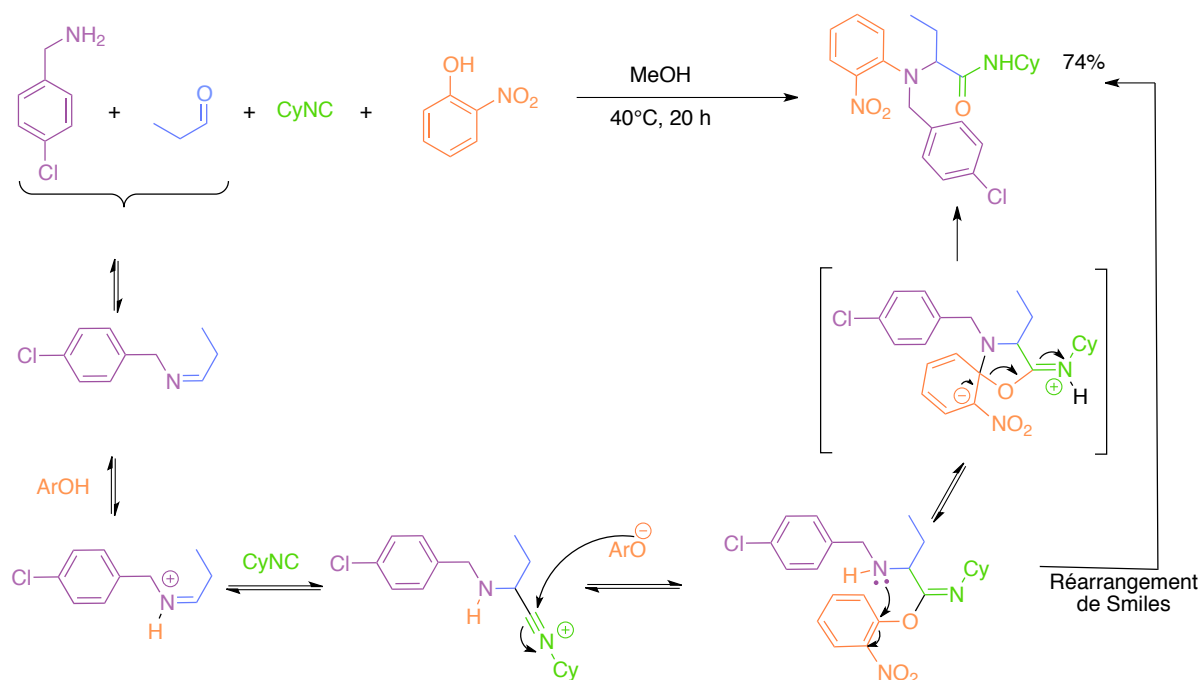


Schéma I.48 : Réaction de Ugi-Smiles

Le phénol permet de former l'iminium en protonant l'imine qui réagit avec l'isonitrile. Le phénolate s'additionne sur le cation nitrilium, ce qui est équivalent à ce

⁶⁶ L. El Kaïm, L. Grimaud, J. Oble *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7961-7964.

qui a lieu dans le mécanisme de Ugi. En revanche l'étape finale n'est pas le réarrangement de Mumm mais un réarrangement de Smiles conduisant à la formation du produit final.

- Quelques exemples de post-condensations

La réaction de Ugi offre une grande diversité dans la gamme de structures obtenues. Par ailleurs, il est possible de coupler la réaction de Ugi avec une réaction de post-condensation. En choisissant des réactifs de départ possédant une seconde fonction, il est envisageable d'impliquer l'adduit de Ugi correspondant dans une seconde réaction qui peut conduire à la formation d'hétérocycles. Nous allons à présent exposer quelques exemples de ces réactions de post-condensations.

- * *Condensation*

De nombreuses réactions de condensation sur des adduits de Ugi ont été étudiées au cours de ces dernières années, telles que la séquence Ugi-Knoevenagel⁶⁷ ou la méthode UDC (Ugi-déprotection-cyclisation) mise au point par Hulme pour synthétiser de nombreux hétérocycles (dihydroquinoxalines, quinoxalines, benzimidazoles).⁶⁸ Le tandem Ugi-Pictet Spengler⁶⁹ a été décrit par l'équipe d'El Kaïm, puis celle de Dömling. En utilisant un acide carboxylique comportant un phosphonate dans le couplage de Ugi, une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) a pu être réalisée sur cet adduit qui cyclise pour former une pyrrolidinone.

⁶⁷ a) C.F. Marcos, S. Marcaccini, R. Pepino, C. Polo, T. Torroba *Synthesis* **2003**, 691-694. b) S. Marcaccini, R. Pepino, M.C. Pozo, S. Basurto, M. Garcia-Valverde, T. Torroba *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3999-4001.

⁶⁸ a) C. Hulme, M.P. Cherrier *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5295-5299. b) P. Tempest, V. Ma, S. Thomas, Z. Hua, M.G. Kelly, C. Hulme *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4959-4962. c) T. Nixey, P. Tempest, C. Hulme *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1637-1639.

⁶⁹ L. El Kaïm, M. Gageat, L. Gaultier, L. Grimaud *Synlett* **2007**, *3*, 500-502. b) H. Liu, A. Dömling *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6895-6898.

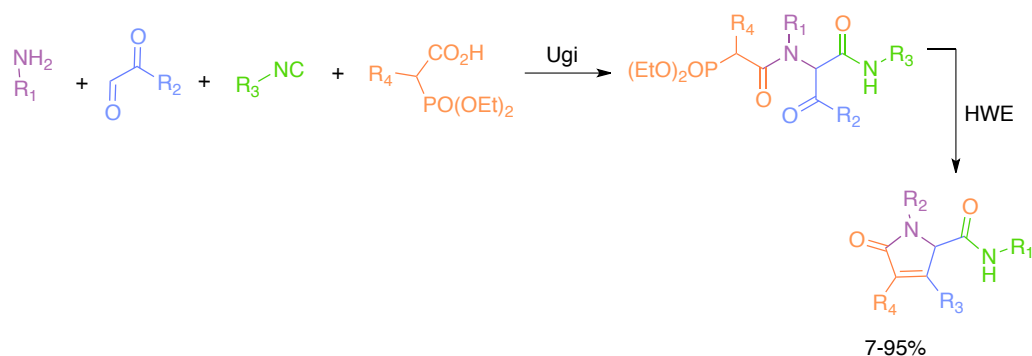
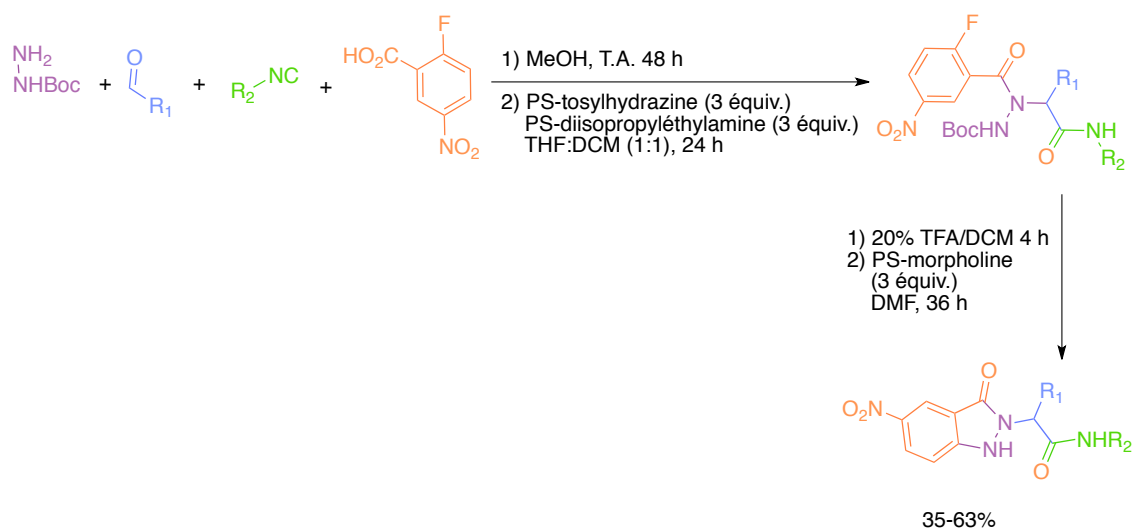


Schéma I.49 : Tandem Ugi/(HWE)

* Substitutions nucléophiles aromatiques

De nombreuses équipes ont travaillé sur les réactions tandem Ugi/ S_NAr .⁷⁰ Hulme⁷¹ et al. ont utilisé la méthode UDC avec l'acide *o*-fluoro-*m*-nitro-benzoïque et un carbamate de *tert*-butyle. L'adduit obtenu cyclise après déprotection selon une substitution nucléophile aromatique.

Schéma I.50 : Réaction tandem Ugi/ S_NAr

⁷⁰ a) P. Cristau, J-P. Vors, J. Zhu *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4079-4082. b) P. Cristau, J-P. Vors, J. Zhu *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7859-7870. c) J.H. Spatz, M. Umkehrer, C. Kalinski, G. Ross, C. Burdack, J. Kolb, T. Bach *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8060-8064.

⁷¹ a) P. Tempest, V. Ma, M.G. Kelly, W. Jones, C. Hulme *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4963-4968. b) P. Tempest, L. Pettus, V. Gore, C. Hulme *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1947-1950.

* *Cyclo-additions*

Paulvannan et *al.* ont réalisé de nombreux travaux sur le tandem Ugi/Diels-Alder, en utilisant des furanes⁷² mais aussi des pyrroles⁷³ comme diènes. Grâce à cette méthode, des structures complexes à trois hétérocycles accolés sont formées avec de bons rendements et une excellente diastéréosélectivité.

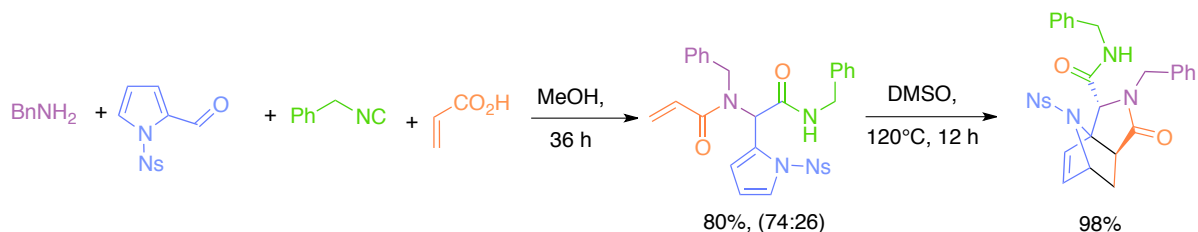


Schéma I.51 : Synthèse de tricycles par tandem Ugi/ Diels-Alder

L'équipe d'Akritopoulou-Zanze a beaucoup travaillé sur les cyclo-additions [2+2]⁷⁴ et [3+2] sur des adduits de Ugi. L'utilisation d'un acide carboxylique comportant une fonction azide permet de réaliser une cyclo-addition intramoléculaire de l'adduit de Ugi, entre la fonction azide et un alcyne (porté par l'amine) pour former un dérivé du triazole.⁷⁵

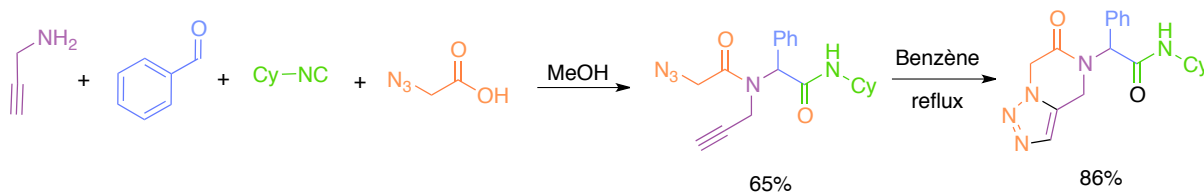


Schéma I.52 : Synthèse de dérivés triazoles par tandem Ugi/ Cyclo-addition [3+2]

Une autre variante de cette réaction a également été mise au point en utilisant un groupement nitro à la place de l'azide. Ce tandem Ugi/ INOC (intramolecular nitrile oxyde cyclo-addition) permet la formation d'isoxazole et isoxazoline en 2 étapes.⁷⁶

⁷² a) K. Paulvannan *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1851-1854. b) K. Paulvannan, J.W. Jacobs *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7433-7440.

⁷³ K. Paulvannan *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1207-1214.

⁷⁴ I. Akritopoulou-Zanze, A. Whitehead, J.E. Waters, R.F. Henry, S.W. Djuric *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1299-1302.

⁷⁵ I. Akritopoulou-Zanze, V. Gracias, S.W. Djuric *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8439-8441.

⁷⁶ I. Akritopoulou-Zanze, V. Gracias, J.D. Moore, S.W. Djuric *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3421-3423.

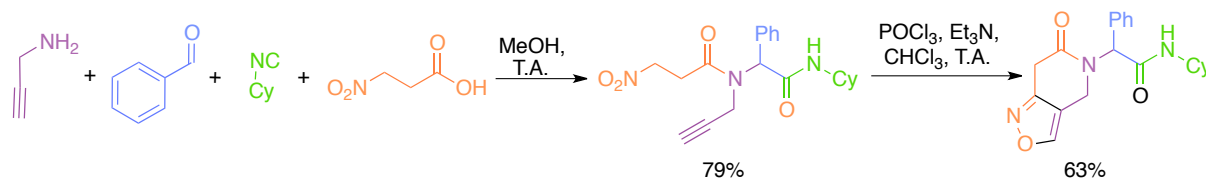
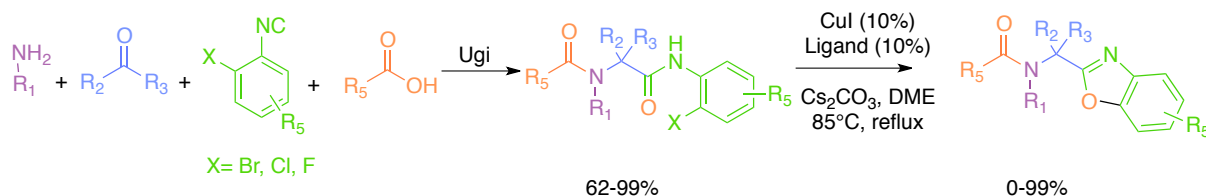


Schéma I.53 : Synthèse d'isoxazoles par un tandem Ugi/ INOC

* *Couplage organométallique*

Les post-condensations par couplage organométallique, telles que des réactions d'arylation⁷⁷, des réactions de Heck⁷⁸ ou avec une réaction de métathèse⁷⁹, ont été très étudiées ces dernières années. L'équipe de Spatz a mis au point une synthèse de benzoxazoles *via* un tandem Ugi/ Cyclisation au cuivre (I).⁸⁰

Schéma I.54 : Synthèse de benzoxazoles *via* un tandem Ugi/ cyclisation au cuivre (I)

* *Les post-condensations radicalaires d'adduits de Ugi*

Des post-condensations par voie radicalaire ont été mises au point ces dernières années mais cette voie a été moins développée. Il existe cependant quelques précédents dans la littérature. Le premier exemple a été réalisé au sein de notre laboratoire. Pour générer un radical et créer une liaison C-C, l'utilisation de la chimie

⁷⁷ a) G. Cuny, M. Bois-Choussy, J. Zhu *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14475-14484. b) A. Salcedo, L. Neuville, C. Rondot, P. Retailleau, J. Zhu *Org. Lett.* **2008**, *10*, 857-860. c) A. Salcedo, L. Neuville, J. Zhu *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3600-3603.

⁷⁸ a) Z. Xiang, T. Luo, K. Lu, J. Cui, X. Shi, R. Fathi, J. Chen, Z. Yang *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3155-3158. b) V. Gracias, J.D. Moore, S.W. Djuric *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 417-420. c) K. Mori, K. Rikimaru, T. Kan, T. Fukuyama *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3095-3097.

⁷⁹ a) T.P. Ribelin, A.S. Judd, I. Akritopoulou-Zanze, R.F. Henry, J.L. Cross, D.N. Whittern, S.W. Djuric *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5119-5122. b) D. Lee, J.K. Sello, S.L. Schreiber *Org. Lett.* **2000**, *2*, 709-712.

⁸⁰ J.H. Spatz, T. Bach, M. Umkehrer, J. Bardin, G. Ross, C. Burdack, J. Kolb *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 9030-9034.

des xanthates s'est révélée très efficace.⁸¹ Ainsi, en deux étapes, l'adduit de Ugi comportant le groupement xanthate a été synthétisé avec un bon rendement. Ce composé mis dans des conditions de cyclisation radicalaire (dans le 1,2-dichloroéthane avec du DLP, dilauroylperoxyde, au reflux) subit une cyclisation 5-*exo*-trig pour former une pyrrolidinone. Des cycles de différentes tailles ont pu être réalisés en plaçant l'oléfine sur un autre composant de l'adduit, comme la cétone par exemple.

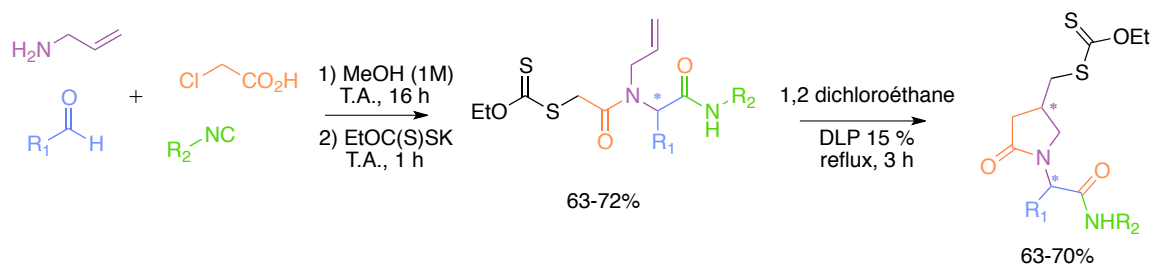


Schéma I.55 : Post-condensation radicalaire d'adduit de Ugi impliquant un xanthate

Dans ces conditions, la cyclisation radicalaire est possible sur un alcène mais ce n'est pas le cas sur un alcyne. De nouvelles conditions ont été mises au point afin de permettre la cyclisation sur une triple liaison.⁸² En effet, le xanthate vinylique n'étant pas très stable, il est piégé par le solvant *via* un transfert S_H2 . L'isopropanol a donc été utilisé comme solvant, et 1 équivalent de DLP est nécessaire pour former le lactame correspondant avec un bon rendement.

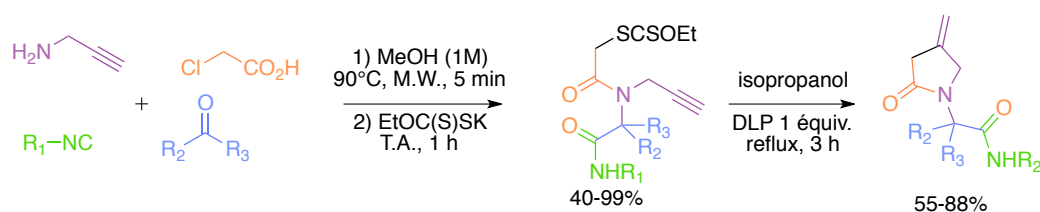


Schéma I.56 : Post-condensation radicalaire d'adduit de Ugi comportant une triple liaison

⁸¹ L. El Kaïm, L. Grimaud, L. D. Miranda, E. Vieu *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8259-8261.

⁸² L. El Kaïm, L. Grimaud, L.D. Miranda, E. Vieu, M.A. Cano-Herrera, K. Perez-Labrada *Chem. Comm.* **2010**, *46*, 2489-2492.

Les post-condensations radicalaires peuvent également être induites par des sels métalliques, comme l'acétate de manganèse (III).⁸³ Un adduit de Ugi comportant l'allylamine mis en présence de malonate de diéthyle et d'acétate de manganèse dans l'acide acétique au reflux permet d'obtenir un indane substitué. Un radical issu du diéthylmalonate s'additionne sur l'oléfine de l'adduit de Ugi, qui subit un transfert 1,4 de groupement aryle. La perte du groupe amide, sous la forme d'un acétal, est suivie d'une cyclisation 5-*exo*-trig permettant la formation de l'indane.

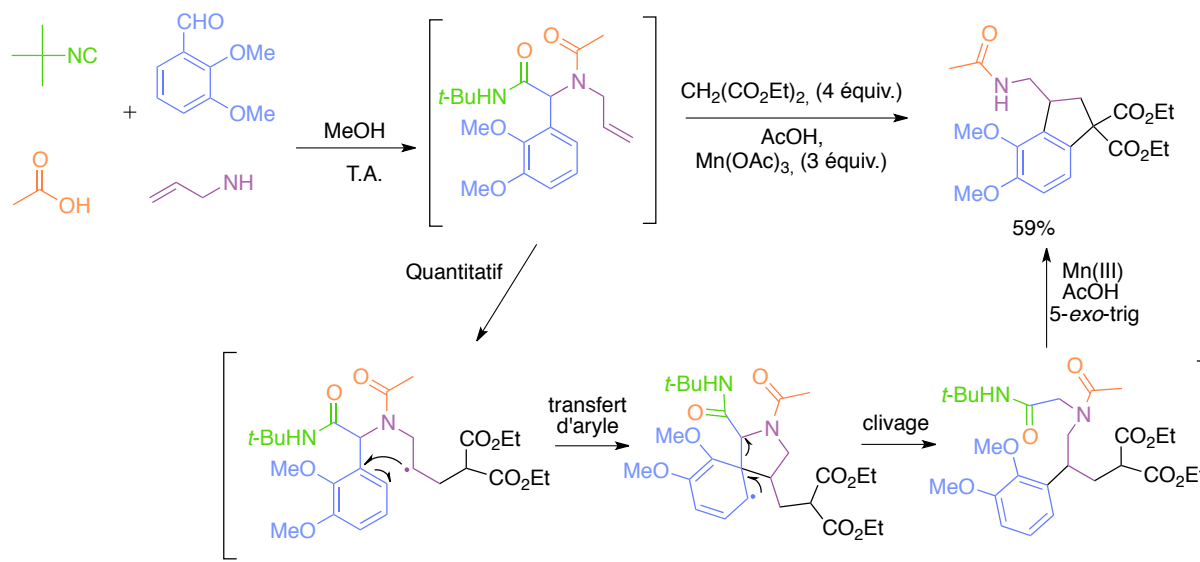


Schéma I.57 : Post-condensation radicalaire par oxydation à l'acétate de manganèse

La post-condensation radicalaire peut également être initiée par une oxydation au cuivre (II).⁸⁴ Le cycle indolique pouvant piéger un radical, la réaction de Ugi est effectuée avec la tryptamine.

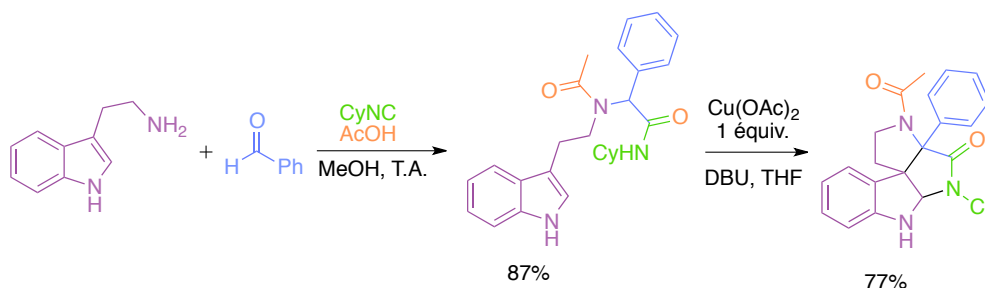


Schéma I.58 : Post-condensation radicalaire par oxydation à l'acétate de Cuivre (II)

⁸³ L. El Kaïm, L. Grimaud, E. Vieu *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4171-4173.

⁸⁴ L. El Kaïm, L. Grimaud, X-F. Le Goff, M. Menes-Arzate, L. D. Miranda *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 8145-8147.

Le DBU permet de former l'énolate (a) qui est oxydé par le cuivre (II) formant le radical (b), qui cyclise sur l'indole selon un mode 5-*exo-trig*, pour former un bicycle spirannique (c). Le cuivre (II) oxyde le radical α -aminoalkyle pour former l'iminium (d) substitué par la fonction amide. Cette oxydation aérobie peut être effectuée avec une quantité catalytique de sels de cuivre (II) mais les meilleurs rendements sont obtenus avec un 1 équivalent de cuivre (II).

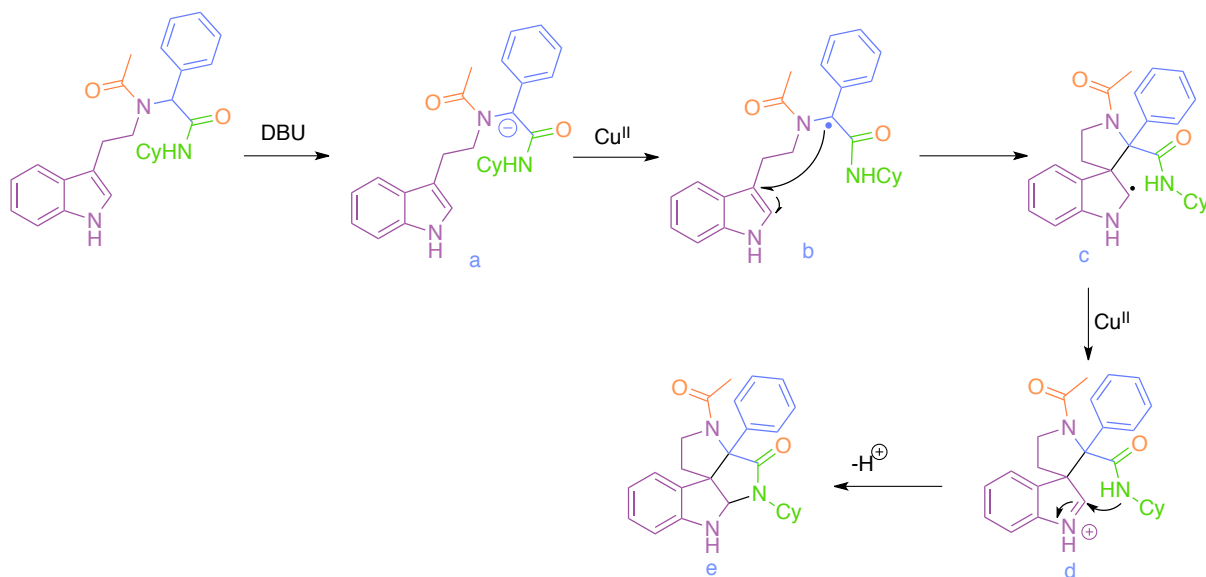


Schéma I.59 : Proposition de mécanisme pour la post-condensation radicalaire au cuivre (II)

IV. Conclusion

Les réactions multicomposants permettent d'obtenir rapidement et efficacement des substrats hautement fonctionnalisés. Leur essor est lié au développement de la chimie des isonitriles. Ces composés, de par leur réactivité particulière, offrent de nombreuses perspectives dans le cadre de couplages multicomposants mais aussi de synthèses d'hétérocycles comme nous allons le voir au cours du chapitre suivant.

Chapitre II : Nouvelle synthèse d'oxazoles

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

A. dos Santos, L. El Kaïm, L. Grimaud, C. Ronsseray *Chem. Comm.* **2009**, 3907-3909.

I. Introduction

L'étude de la réaction de Nef des isonitriles a conduit à la formation d'oxazoles *via* le réarrangement d'un α -acyl chlorure d'imidoyle. Nous allons commencer par présenter une étude bibliographique sur la synthèse d'oxazoles puis sur la réaction de Nef.

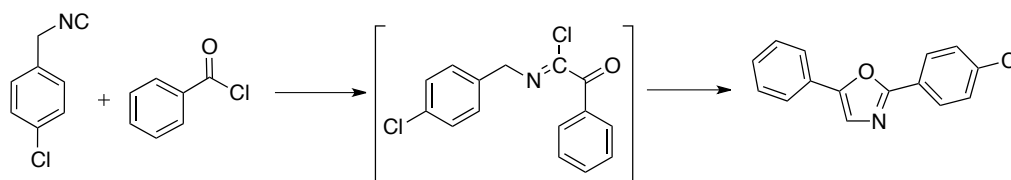


Schéma II.1 : Synthèse d'oxazole *via* l'adduit de Nef

II. Synthèses d'oxazoles connues dans la littérature

Les produits naturels contenant un noyau oxazole ont été découverts principalement à partir de la fin des années 80.⁸⁵ Des composés tels que les mono-oxazoles calyculines ou les *bis*-oxazoles, de type hennoxazoles, ont été isolés à partir d'organismes marins.

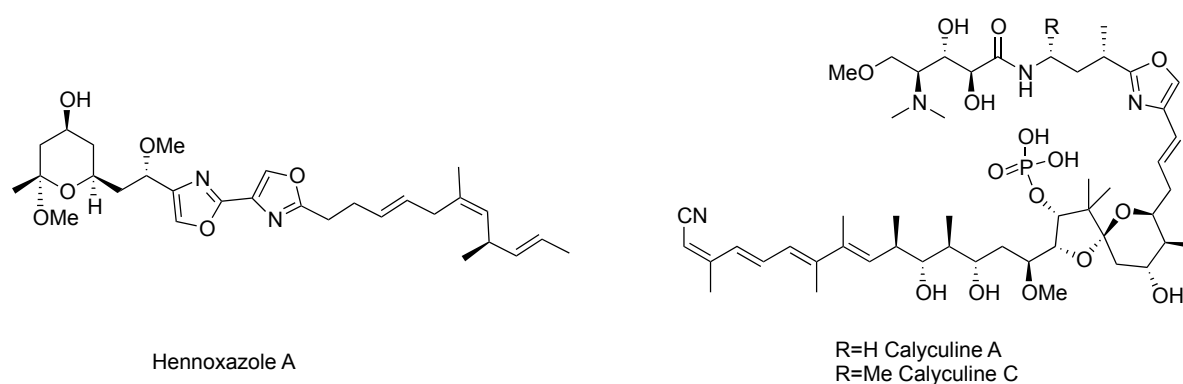


Schéma II.2 : Produits d'origine naturelle

⁸⁵ Pour une revue : V.S.C.Yeh *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11995-12042.

Dans la nature, ces cycles dérivent de modifications enzymatiques de peptides. Par exemple, la fonction hydroxyle, portée par la chaîne latérale de la sérine ou de la thréonine acylée, est capable de s'ajouter sur le carbonyle adjacent, créant un cycle à 5 chaînons saturé. Après déshydratation et oxydation, ce composé devient un cycle hétéro-aromatique : l'oxazole.

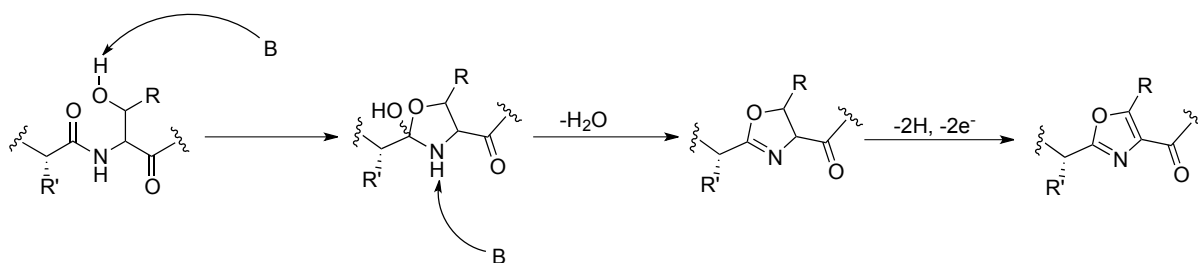


Schéma II.3 : Synthèse naturelle d'oxazole

De par leur structure intéressante et leurs activités biologiques de nombreux groupes de recherche ont travaillé sur des nouvelles méthodes de préparation de noyaux oxazoliques.

1. Synthèses d'oxazoles classiques

- Synthèses impliquant une déshydratation

La plus vieille synthèse d'oxazole a été mise au point en 1909 par Robinson.⁸⁶ Appelée « synthèse de Robinson-Gabriel », cette réaction consiste en une cyclodéshydratation d'une α -acylamino cétone.

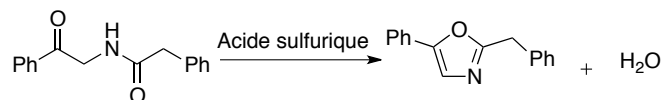


Schéma II.4 : Synthèse de Robinson-Gabriel

⁸⁶ R. Robinson *J. Chem. Soc.* **1909**, 95, 2167-2174.

Le mécanisme de cette réaction fait intervenir la cyclisation de l'oxygène de l'amide sur le groupement carbonyle de la cétone. Ce mécanisme a été confirmé en 1973, en marquant l'oxygène de la cétone ou de l'amide et en vérifiant par analyse de masse.⁸⁷

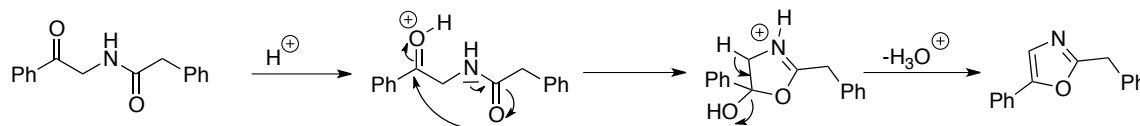


Schéma II.5 : Mécanisme de la synthèse de Robinson-Gabriel

Cette réaction peut être catalysée par un agent déshydratant, en présence d'acide sulfurique, de pentachlorure de phosphore ou de fluorure d'hydrogène. Cette réaction peut également être réalisée grâce à l'action du diiode et de la triphénylphosphine, comme dans l'exemple de Wipf et Miller.⁸⁸

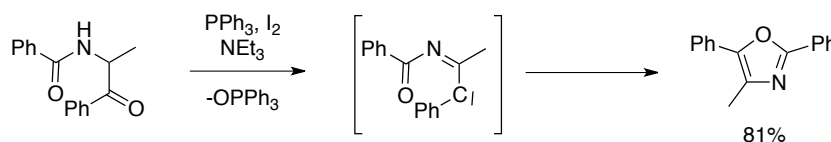


Schéma II.6 : Synthèse de Robinson-Gabriel initiée par la triphénylphosphine

Une autre synthèse a été mise au point, initiée par l'anhydride trifluorométhanesulfonique,⁸⁹ qui a pour rôle d'activer la fonction ester.

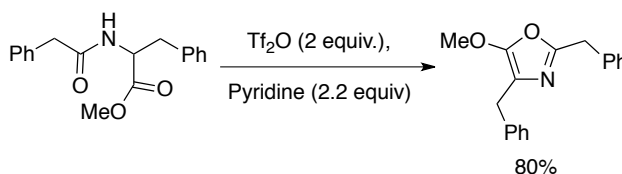


Schéma II.7 : Synthèse de Robinson-Gabriel catalysée au Tf₂O

La synthèse d'oxazole de type Robinson-Gabriel peut également être réalisée par catalyse nucléophile. A partir d'une oxime et d'un chlorure d'acide, Wipf a obtenu

⁸⁷ H.H. Wasserman, F.J. Vinick *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2407-2408.

⁸⁸ P. Wipf, C.P. Miller *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3604-3606.

⁸⁹ A. Thalhammer, J. Mecinovic, C.J. Schofield *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1045-1047.

un oxazole.⁹⁰ La DMAP sert de groupe partant lors de la substitution nucléophile de l'oxygène de l'amide sur le carbone correspondant. Ce couplage s'effectue sous irradiation par des micro-ondes en seulement 10 minutes.

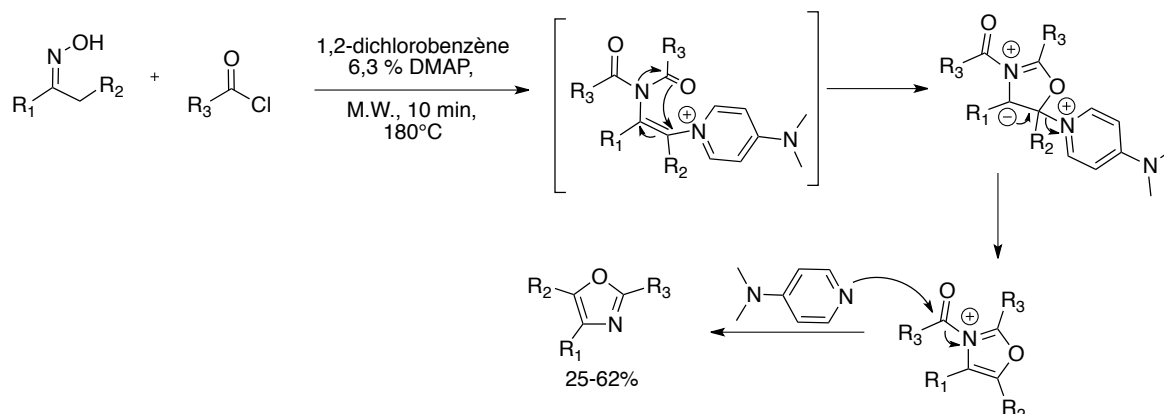


Schéma II.8 : Cyclisation par catalyse nucléophile à la DMAP

D'autres voies de synthèses ont également été mises au point afin d'obtenir des oxazoles différemment substitués.

- Synthèses *via* une électro-cyclisation

Certaines cyclisations permettant la formation de l'oxazole n'impliquent pas une déshydratation. L'ouverture d'un isoxazole en condition thermique permet l'obtention du dipôle 1,5 qui subit une électro-cyclisation pour former l'oxazole.⁹¹ Cette réaction implique la formation d'une azirine intermédiaire, qui n'est pas isolée mais se transforme en ylure de carbonylnitrile.

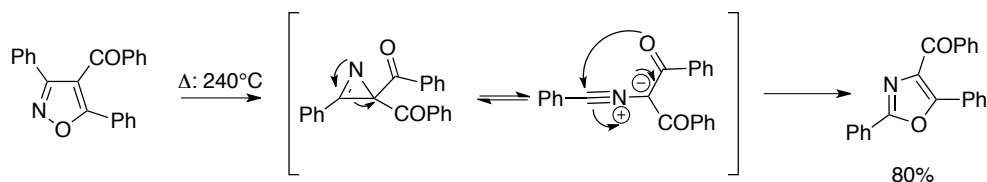


Schéma II.9 : Synthèse d'oxazoles par électro-cyclisation

⁹⁰ P. Wipf, J.M. Fletcher, L. Scarone *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5463-5466.

⁹¹ E.C. Taylor, I.J. Turchi *Chem. Rev.* **1979**, 79, 181-229.

Cette réaction fait écho au réarrangement thermique appelé le réarrangement de Cornforth.⁹² Celui-ci consiste en l'ouverture d'un oxazole (a) formant l'ylure de carbonylnitrile qui subit une électro-cyclisation permettant l'obtention de l'oxazole (b).

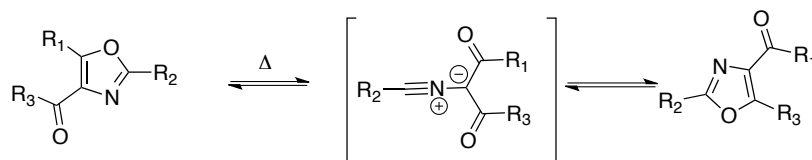
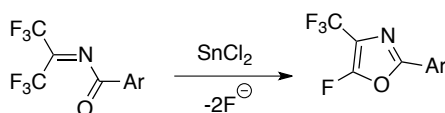


Schéma II.10 : Réarrangement de Cornforth

Ce type d'électro-cyclisation peut être réalisé dans des conditions thermiques comme dans l'exemple précédent ou par irradiation photochimique ou, dans certains cas, par catalyse métallique.⁹³

Schéma II.11 : Synthèse d'oxazoles *via* une électro-cyclisation

- Synthèse *via* une cyclisation sur une insaturation

Une autre méthode de préparation d'oxazole est possible par cyclisation sur une insaturation telle qu'un alcyne. Cette réaction peut être initiée par des sels métalliques, comme un sel de mercure (II).⁹⁴

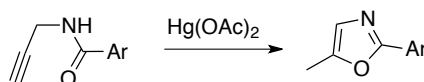


Schéma II.12 : Synthèse d'oxazoles par cyclisation sur une insaturation

Ces dernières années, l'iode hypervalent a également été utilisé comme initiateur de cette réaction.⁹⁵

⁹² J.W. Cornforth *The Chemistry of Penicillin* (Princeton University Press, New Jersey, 1949) p 700.

⁹³ J. Freedman, E. W. Huber, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, 27, 343-346.

⁹⁴ R. Ottlinger, K. Burger, H. Goth, S.J.Firl, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 18, 5003-5006.

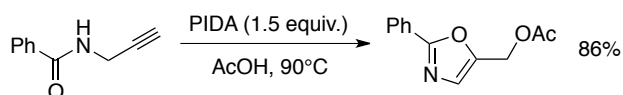


Schéma II.13 : Synthèse d'oxazole initiée par l'iode hypervalent

Une méthode a été mise au point *via* une cyclo-addition formelle intermoléculaire grâce à une catalyse à l'or.⁹⁶

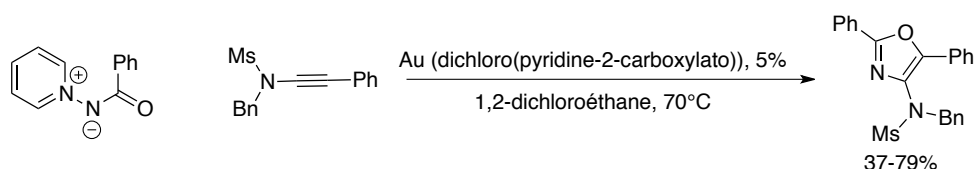


Schéma II.14 : Synthèse d'oxazoles catalysée à l'or

2. Synthèses d'oxazoles à partir d'isonitrile

De nombreuses synthèses d'oxazoles à partir d'isonitriles ont été mises au point au cours des 40 dernières années.

- Synthèse de Schöllkopf

Schöllkopf est l'un des premiers à avoir utilisé les isonitriles pour former des oxazoles.⁹⁷ Cette réaction met en jeu un isonitrile en présence d'une base forte et d'un chlorure d'acyle.

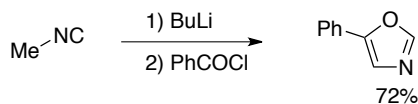


Schéma II.15 : Synthèse d'oxazoles de Schöllkopf

Le proton en α de la fonction isonitrile est arraché par une base forte. L'anion formé s'additionne sur le chlorure d'acide formant la cétone. Ce composé s'énolise et cyclise sur le carbone terminal de l'isonitrile pour former l'oxazole.

⁹⁵ A. Saito, A. Matsumoto, Y. Hanzawa *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2247-2250.

⁹⁶ P.W. Davies, A. Cremonesi, L. Dumitrescu *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1-6.

⁹⁷ R. Schröder, U. Schöllkopf, E. Blume, I. Hoppe *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 533-546.

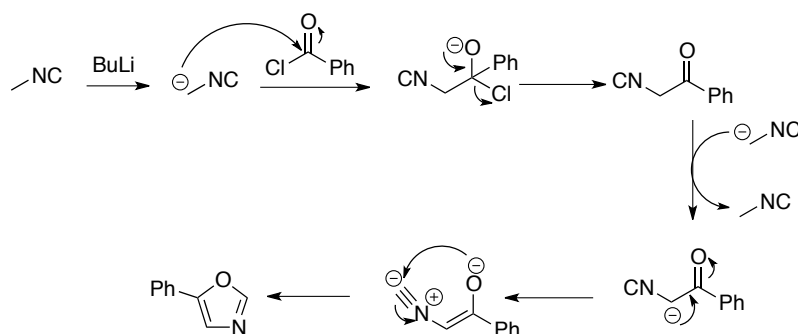


Schéma II.16 : Mécanisme de la synthèse de Schöllkopf

Dans la publication d'origine, Schöllkopf utilise le méthyl isonitrile, pour lequel il est nécessaire d'utiliser une base très forte telle que le butyllithium pour permettre la déprotonation en α . Cependant, l'utilisation d'une base aussi forte que le BuLi peut être contraignante si on souhaite appliquer cette méthode à des isonitriles fonctionnalisés.

- Synthèse de Van Leusen

De manière analogue, Van Leusen a mis au point une synthèse d'oxazoles à partir d'un isonitrile très activé, le TosMIC. L'utilisation de cet isonitrile, comportant un groupement très électro-attracteur, permet l'utilisation du carbonate de potassium comme base pour déprotoner en α .⁹⁸

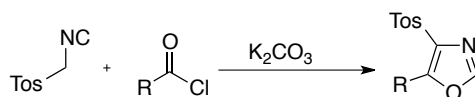


Schéma II.17 : Synthèse d'oxazole de Van Leusen

Dans le cas où l'électrophile utilisé est un aldéhyde, le groupement tosylé est éliminé afin de permettre l'aromatization du cycle.

Cette méthode a été reprise par de nombreux groupes de recherche. Notamment, Matsumoto et *al.* ont décrit une synthèse similaire en utilisant un isocynoester et la

⁹⁸ A.M. Van Leusen, B.E. Hoogenboom, H. Siderius, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 2369-2372.

triéthylamine ou le DBU comme base.⁹⁹ La force de la base nécessaire dépend essentiellement de l'acidité de l'hydrogène en α l'isonitrile. Mais cela peut également dépendre de l'électrophile qu'on lui oppose. En effet, si la base n'est pas très forte la concentration en anion sera faible dans le milieu. Si l'électrophile est bon, comme le chlorure d'acide, celui-ci réagira rapidement avec cet anion. Si le réactif est moins électrophile, comme un anhydride, l'addition sera plus lente. Ainsi il est nécessaire d'augmenter la concentration d'espèce anionique dans le milieu en utilisant une base plus forte comme le DBU.

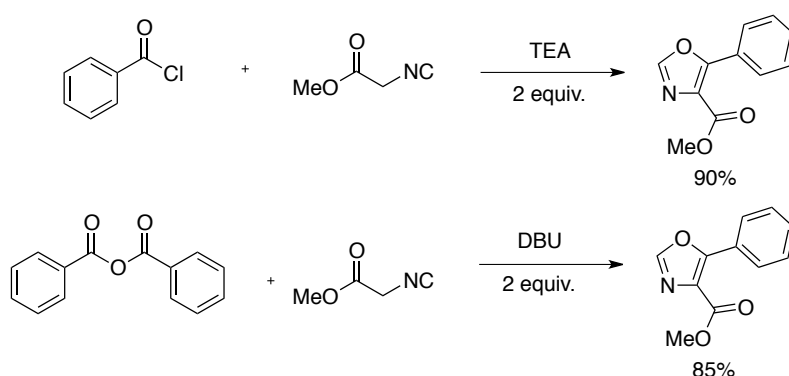


Schéma II.18 : Synthèses d'oxazoles avec un isonitrile activé

Ces synthèses nécessitent néanmoins un excès de base et peuvent être longues (48 h). Le groupe de Verkade a repris ces réactions en utilisant une superbasse non-ionique.¹⁰⁰ Ce procédé a permis de réduire le temps réactionnel à 30 min et de diminuer la quantité de base nécessaire à 1 équivalent.

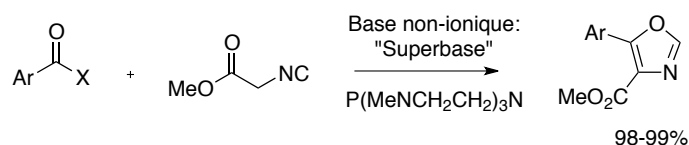


Schéma II.19 : Synthèse d'oxazoles avec une « superbasse »

La réaction de Van Leusen a été adaptée sur support solide. Dans un premier temps, l'isonitrile est lié à une résine.¹⁰¹ L'utilisation de carbonate de potassium pour cette

⁹⁹ M. Suzuki, T. Iwasaki, M. Miyoshi, K. Okumura, K. Matsumoto *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3571-3575.

¹⁰⁰ J. Tang, J.G. Verkade *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7793-7802.

¹⁰¹ B. A. Kulkarni, A. Ganesan, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5633-5636.

synthèse entraînant l'apparition d'impuretés, l'hydroxyde de tétrabutylammonium a été utilisé permettant d'obtenir l'oxazole par une simple filtration et un lavage de la résine.

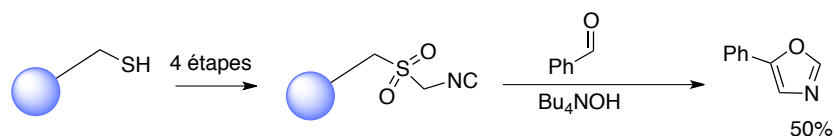


Schéma II.20 : Synthèse d'oxazoles avec un équivalent du TosMIC en phase solide

Dans un deuxième temps, le groupe de Ganesan a utilisé une résine d'échange d'ions hydroxydes¹⁰² permettant de récupérer les produits par simple filtration.

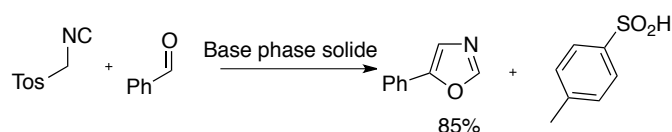


Schéma II.21 : Synthèse d'oxazoles avec la base en phase solide

Cette synthèse a été adaptée en flux continu par le groupe de Ley.¹⁰³ Cette méthode permet de produire relativement rapidement jusqu'à 10 grammes de produit grâce à une plateforme automatisée avec des taux de conversion allant de 83 à 99%. Cette méthode a même été étendue à l'utilisation d'isocyanophosphonates.

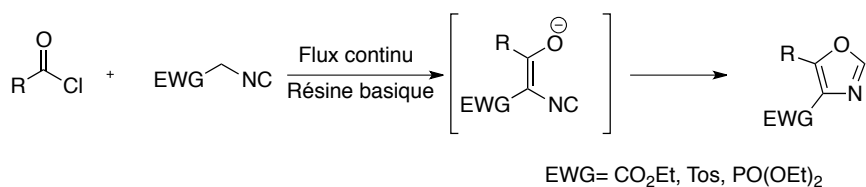


Schéma II.22 : Synthèse en flux continu

- Synthèses d'oxazoles à partir de β-isocyanooesters et β-isocianoamides

L'addition d'un β-isocyanooester sur un dérivé d'acyle activé permet également d'obtenir un oxazole. Dans ce cas, c'est l'oxygène de la double liaison CO de l'ester qui s'additionne sur le carbone terminal de l'isonitrile pour former l'oxazole.

¹⁰² B. A. Kulkarni, A. Ganesan, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5637-5638.

¹⁰³ M. Baumann, I.R. Baxendale, S.V. Ley, C.D. Smith, G.K. Trammer *Org. Lett.* **2006**, 8, 23, 5231-5234.

Yuan *et al.* ont été dans les premiers à publier ce type de synthèse.¹⁰⁴ D'après les constatations expérimentales, l'ajout du groupement ester en β de l'isonitrile diminue sa nucléophilie. Ainsi cette réaction n'est possible qu'avec des chlorures d'acides très électrophiles, tels que les aliphatiques ou le chlorure de *p*-nitrobenzoyle.

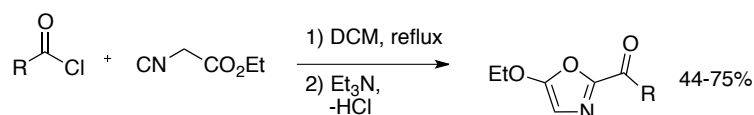


Schéma II.23 : Synthèse d'oxazole de Yuan

La première étape est une réaction de Nef des isonitriles permettant la formation d' α -acyl chlorure d'imidoyle. L'ajout d'une base induit la cyclisation de ce composé en déprotonant en α de l'ester.

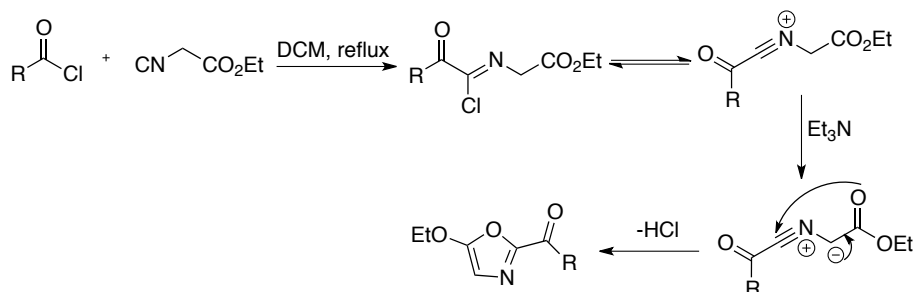


Schéma II.24 : Mécanisme de la réaction de Yuan

Zhu, Tron et Pirali ont publié récemment une réaction similaire.¹⁰⁵

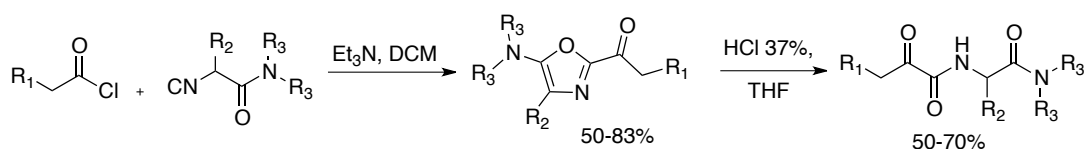


Schéma II.25 : Synthèse d'oxazoles de Zhu

Cette préparation d'oxazoles est dérivée d'une synthèse à 3 composants mise au point par le groupe de Zhu qui a fait réagir un aldéhyde, une amine et un

¹⁰⁴ W.S. Huang, Y.X. Zhang, C.Y. Yuan *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 1149-1154.

¹⁰⁵ R. Mossetti, T. Pirali, G.C. Tron, J. Zhu *Org. Lett.* **2010**, *12*, 820-823.

isonitrile.¹⁰⁶ Cette synthèse peut être vue comme une variante de la réaction de Ugi (cf : Chapitre I). Dans cette réaction, l'addition de l'isonitrile sur l'imine conduit au nitrilium qui cyclise après énolisation de l'amide.

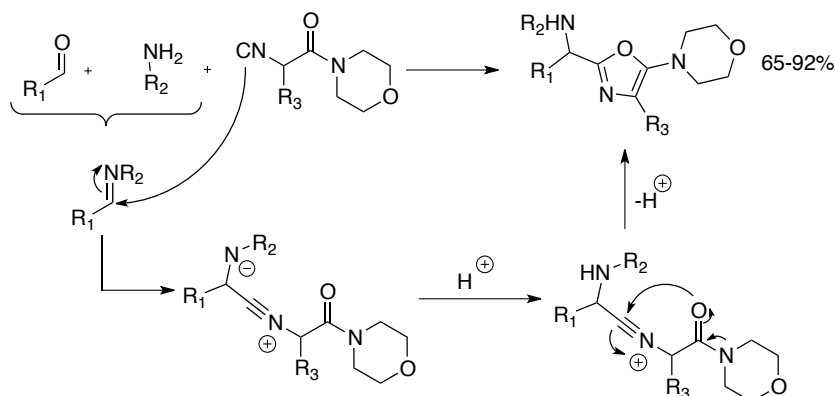


Schéma II.26 : Synthèse d'oxazoles par addition d'isonitriles sur des imines

Une autre synthèse d'oxazole a été décrite par le groupe de Ganem *via* une réaction de type Passerini.¹⁰⁷ Dans ce couplage, l'acide carboxylique a été remplacé par un acide de Lewis. Le rôle de cet acide est d'activer la cétone utilisée et de stabiliser l'alcool final. Ainsi, à partir d'un α -isocyanooester et d'une cétone en présence de triflate de zinc et de chlorure de triméthylsilyle, l'oxazole 2,5-substitué est obtenu. Pour permettre la cyclisation en oxazole, il est nécessaire d'ajouter 3 équivalents de NEM (N-ethylmaléimide). Cette base permet sûrement la déprotonation qui conduit à l'aromatisation du cycle.

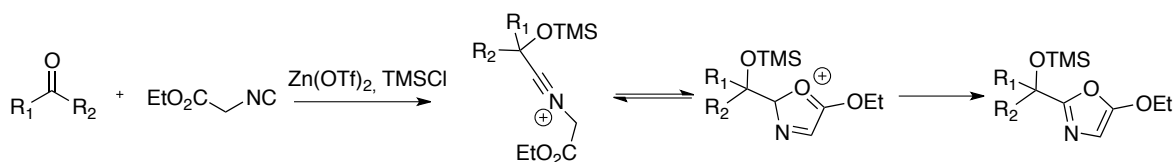


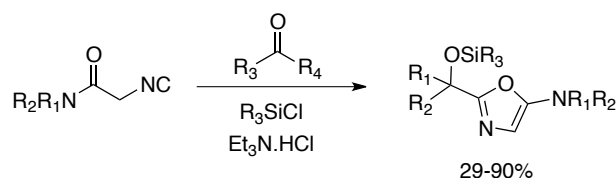
Schéma II.27 : Synthèse d'oxazoles *via* une réaction de type Passerini

L'étude a été poursuivie en utilisant un α -isocyanooacétamide.¹⁰⁸ Dans ce cas, l'ajout de 1,2 équivalent de chlorhydrate d'amine suffit à initier la réaction et remplace la quantité de NEM utilisée dans la synthèse précédente.

¹⁰⁶ a) X. Sun, P. Janvier, G. Zhao, H. Bienaymé, J. Zhu *Org. Lett.* **2001**, *3*, 877-880. b) X. Sun, P. Janvier, H. Bienaymé, J. Zhu *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2560-2567. c) R.G. Montaña, J. Zhu *Chem. Commun.* **2002**, 2448-2449. d) D. Bonne, M. Dekhane, J. Zhu *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2485-2488.

¹⁰⁷ Q. Xia, B. Ganem *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1631-1634.

¹⁰⁸ a) Q. Wang, Q. Xia, B. Ganem *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6825-6827. b) Q. Wang, B. Ganem *Tetrahedron Lett* **2003**, *44*, 6829-6832. c) I.F. Cléménçon, B. Ganem *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8665-8669.


 Schéma II.28 : Synthèse avec un α -isocyanoacétamide

III. La réaction de Nef des isonitriles

1. La réaction de Nef

La réaction de Nef des isonitriles est une réaction très ancienne découverte en 1892.¹⁰⁹ Elle permet la préparation d'un α -acyl chlorure d'imidoyle par l'insertion d'un isonitrile sur un chlorure d'acide, formant ainsi une nouvelle liaison C-C. Cette réaction a été peu utilisée au cours du temps en raison de problèmes d'efficacité.

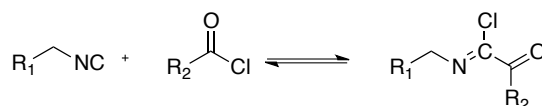


Schéma II.29 : Réaction de Nef des isonitriles

En 1961, Ugi a fait l'hypothèse d'un mécanisme en une étape d'après une étude cinétique.¹¹⁰ Récemment cette hypothèse a été confirmée par des calculs théoriques.¹¹¹ Le mécanisme de cette réaction est concerté avec un seul état de transition et non une addition-élimination.

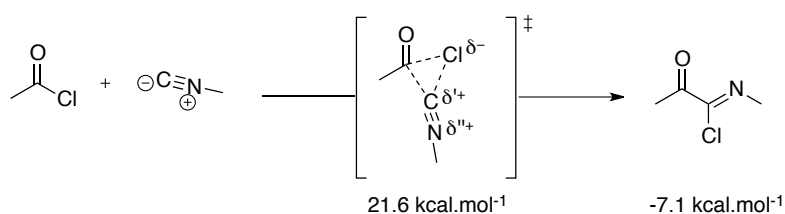


Schéma II.30 : Mécanisme de la réaction de Nef

¹⁰⁹ J. U. Nef *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1892**, 270, 267-335.

¹¹⁰ I. Ugi, U. Fetzer *Chem. Ber.* **1961**, 94, 1116-1121.

¹¹¹ N. Chéron, L. El Kaïm, L. Grimaud, P. Fleurat-Lessard *Journal of Physical Chemistry A.* **2011**, 115, 10106-10112.

Les réactions impliquant un isonitrile aromatique ont été moins décrites car la polymérisation est favorisée avec ces réactifs. En effet, le chlorure d'imidoyle étant lui-même un électrophile, l'isonitrile peut à nouveau s'ajouter sur ce composé.

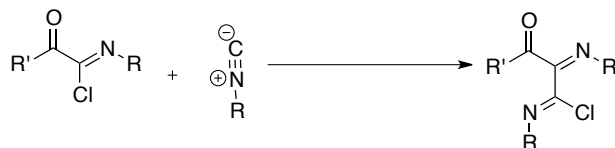


Schéma II.31 : Réaction de polymérisation

Plusieurs conditions expérimentales ont été mises au point. L'acyl chlorure d'imidoyle peut être obtenu par chauffage des réactifs dans le toluène pendant plusieurs heures, sans solvant sous irradiation par des micro-ondes pendant quelques dizaines de minutes ou sans solvant à température ambiante pour certains substrats très réactifs (e.g. le chlorure d'éthyle oxalyle).¹¹²

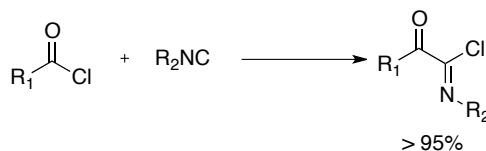


Schéma II.32 : Réaction de Nef

Conditions
Toluène (0.5 M) 80°C, 3h
Sans solvant M.W. (100 W, 13 bars) 60°C, 5 min à 1h
Sans solvant T.A., 5 min (R ₁ = COCl)

Tableau II.1 : Conditions expérimentales pour la réaction de Nef

¹¹² D. Coffinier, L. El Kaïm, L. Grimaud *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1825-1827.

2. La réactivité de l'adduit de Nef.

La synthèse du chlorure d'imidoyle par la réaction de Nef a un caractère renversable. Ce phénomène a été découvert par Ugi. Il a montré qu'à partir de 120°C la fragmentation du chlorure d'imidoyle est observable, conduisant à la régénération des réactifs. À une température plus modérée, cette fragmentation n'est pas observée. Cependant, les acyl chlorures d'imidoyles comportent 2 sites électrophiles.

Selon le nucléophile opposé à cet adduit, le carbone issu de l'isonitrile ou celui issu du carbonyle peut réagir.

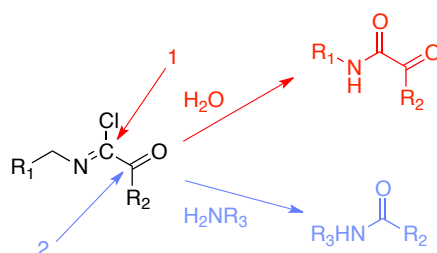


Schéma II.33 : Double réactivité de l'adduit de Nef

Ainsi, l'eau réagit sur le carbone 1 permettant la formation d'un pyruvamide.

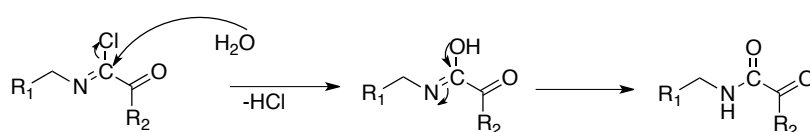


Schéma II.34 : Mécanisme de la réaction avec l'eau

Au contraire, une amine primaire s'additionne sur le carbone 2. Cette addition est suivie de l'élimination du groupement isonitrile et peut donc être vue comme un retour en arrière de la réaction.

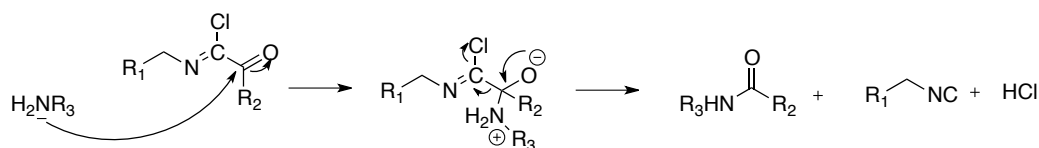


Schéma II.35 : Mécanisme de la réaction avec une amine

L'addition de ces nucléophiles sur le chlorure d'imidoyle génère la libération d'acide chlorhydrique. Dans le cas où le nucléophile introduit est une amine, la molécule d'acide va être captée par celle-ci. Si l'eau est le nucléophile, l'imine du chlorure d'imidoyle capte l'acide chlorhydrique, renforçant son caractère électrophile, permettant à l'eau de s'additionner préférentiellement sur l'iminium.

Selon le nucléophile qu'on lui oppose, l'adduit de Nef réagit par un site ou l'autre.

3. Applications immédiates de cette réaction

- Piégeage par un nucléophile

L'hydrolyse de l'adduit de Nef permettant la formation de pyruvamides a été mise au point par Ugi¹¹³ en réalisant la réaction de Nef dans le benzène au reflux pendant 2 h suivie d'une hydrolyse dans une solution de chaux à 50°C. Cette séquence a été améliorée ces dernières années sous irradiation par des micro-ondes, permettant de réduire de 4 h à 4 minutes le temps de réaction.¹¹⁴

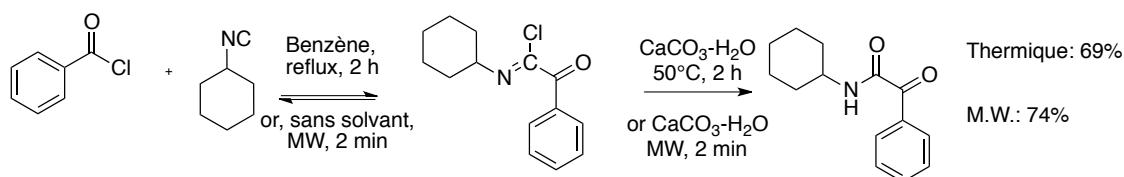


Schéma II.36 : Obtention de pyruvamides *via* l'intermédiaire de Nef

Il est toutefois possible de contrôler le site d'attaque privilégié. Une étude a été effectuée au sein de notre laboratoire, lors de la synthèse de 1,2,4-triazoles, *via* une séquence Nef-Huisgen.¹¹⁵

¹¹³ I. Ugi, U. Fetzer *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 1116-1121.

¹¹⁴ J.J. Chen, S.V. Deshpande *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8873-8876.

¹¹⁵ L. El Kaïm, L. Grimaud, S. Wagschal *Synlett* **2009**, *8*, 1315-1317.

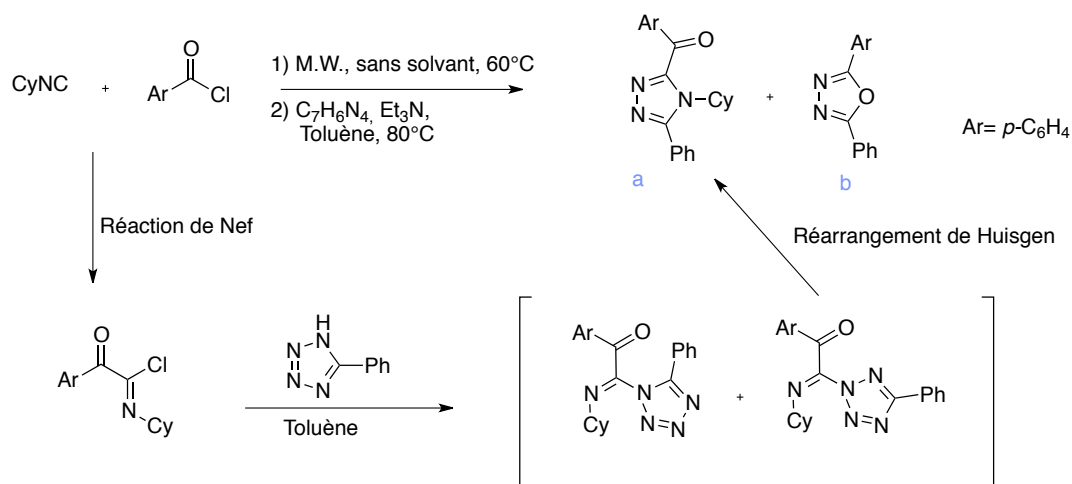


Schéma II.37 : Couplage réaction de Nef et Réaction de Huisgen

En présence de base, 39% de produit (a) et 35% de (b) ont été obtenus. Le produit (a) est issu du couplage Nef-Huisgen. Le produit (b) résulte de l'addition du tétrazole déprotoné sur le carbone du carbonyle puis de l'élimination de l'isonitrile. Cet intermédiaire subit le réarrangement de Huisgen qui permet la formation du produit (b).

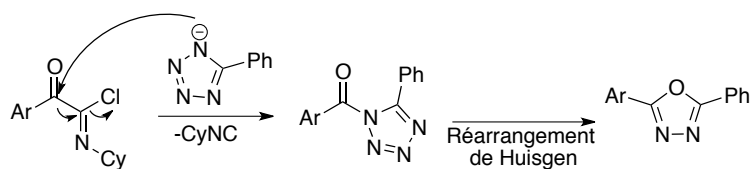


Schéma II.38 : Synthèse du sous-produit (b)

L'utilisation d'acide de Lewis active l'imine de l'adduit de Nef et permet de favoriser la formation du produit (a). Le chlorure de zinc a été ajouté en quantité catalytique et permet de passer de 35 % à 79% de tétrazole (a).

• Cyclisation

L'équipe de Linvinghouse a beaucoup travaillé sur le piégeage du chlorure d'imidoyle par voie intramoléculaire¹¹⁶, conduisant à des cyclisations de type Bischler-Napieralski. Le chlorure d'imidoyle, mis à réagir avec des sels d'argent,

¹¹⁶A. Bischler, B. Napieralski *Chem. Ber.* **1893**, 26, 1903-1908.

permet de générer l'acyl nitrilium qui subit une substitution nucléophile aromatique permettant l'obtention de l'isoquinoléine avec un rendement global de 82%.¹¹⁷

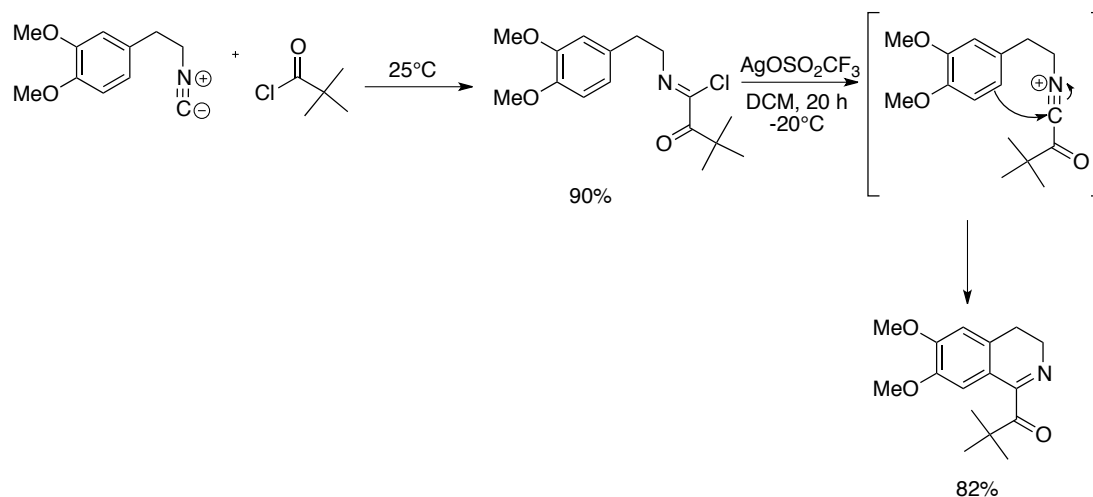


Schéma II.39 : Piégeage intramoléculaire de l'adduit de Nef

Ces cyclisations ont été étendues à d'autres nucléophiles, par exemple des éthers d'énol silylés comme dans la synthèse de la dendrobine.¹¹⁸

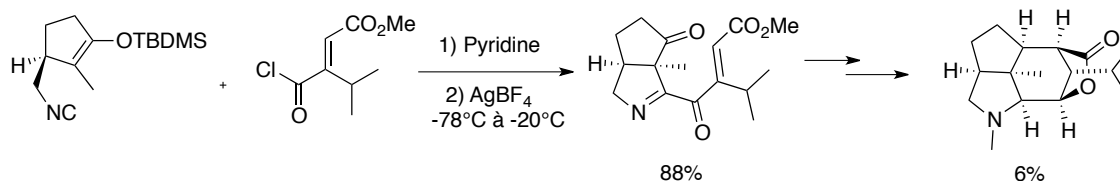


Schéma II.40 : Synthèse de la dendrobine *via* la réaction de Nef

Dans la lignée de ces réactions, une nouvelle synthèse d'oxazoles a été mise au point.

¹¹⁷ M. Westling, R. Smith, T. Livinghouse *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1159-1165.

¹¹⁸ C. H. Lee, M. Westling, T. Livinghouse, A.C. Williams *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4089-4095.

IV. Nouvelle Synthèse d'oxazole

1. Approche de l'étude

- Un nouveau produit isolé

Au cours d'une étude sur le piégeage d'un α -acyl chlorure d'imidoyle par un nucléophile, un sous produit a pu être isolé lors de l'utilisation d'un benzylnitrile. Après analyse de la structure, l'oxazole 2,5-substitué a été identifié.

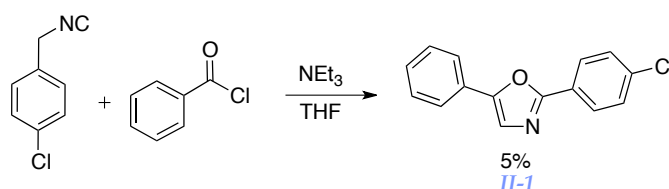


Schéma II.41 : Nouvelle Synthèse d'oxazoles

Au regard de la littérature, la formation de ce produit n'a pas été décrite et semble particulièrement intéressante.

- Confirmation de la structure

Afin de confirmer la structure du produit obtenu, nous avons réalisé la synthèse du même produit par une voie parallèle.¹¹⁹ A partir d'une cétone halogénée, l'azide est formé de manière quantitative. Puis cet intermédiaire réagit avec PPh₃ et le chlorure d'acyle selon une réaction d'aza-Wittig intermoléculaire pour former le 2-(4-chlorophényle)-5-phényl oxazole avec un rendement de 36%.

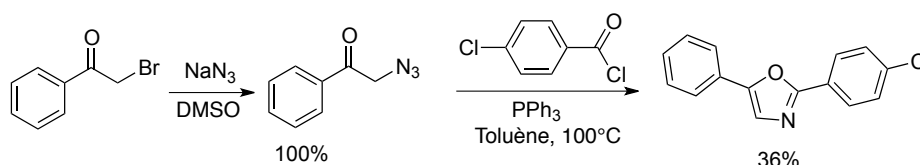


Schéma II.42 : Synthèse parallèle de l'oxazole 2,5 substitué II.1

L'analyse de ce produit par RMN nous a permis de confirmer la structure obtenue par la nouvelle voie de synthèse. Une étude de cette nouvelle réaction de formation

¹¹⁹ a) E. Zbiral, E. Bauer, J. Stroh *Monatsh. Chem.* **1971**, *102*, 168-179. b) H. Takeuchi, S-I. Yanagida, T.Ozaki, S. Hagiwara, S. Eguchi *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 431-434.

de l'oxazole **II-1** a été réalisée avec, en premier lieu, une proposition de mécanisme pour ce couplage.

2. Mécanisme de la réaction

Au cours d'une première étape, l'adduit de Nef (**a**) est formé, grâce à la réaction de Nef des isonitriles. Puis la base présente dans le milieu pourrait déprotoner en α le nitrilium, permettant la formation du dipôle-1,3 (**b**).

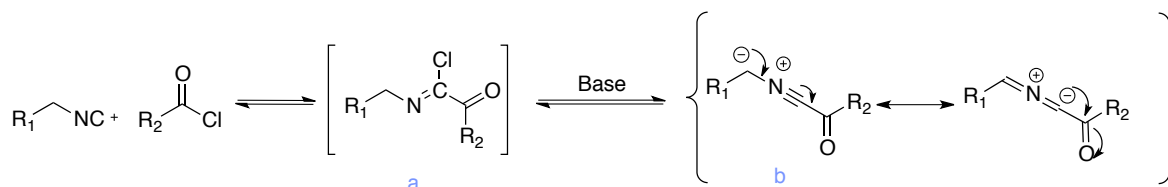


Schéma II.43 : Formation du dipôle-1,3.

Cet intermédiaire de structure linéaire (**b**) ne peut probablement pas cycliser, mais le dipôle (**d**) le peut. Entre les deux, une succession de prototropies peut permettre d'obtenir (**d**) à partir de (**b**).¹²⁰ Enfin, ce dipôle-1,5 pourrait subir une électro-cyclisation pour former l'oxazole 2,5-substitué (**e**). Cette électro-cyclisation est similaire à l'étape finale du réarrangement de Cornforth (cf p 45, schéma II.10).

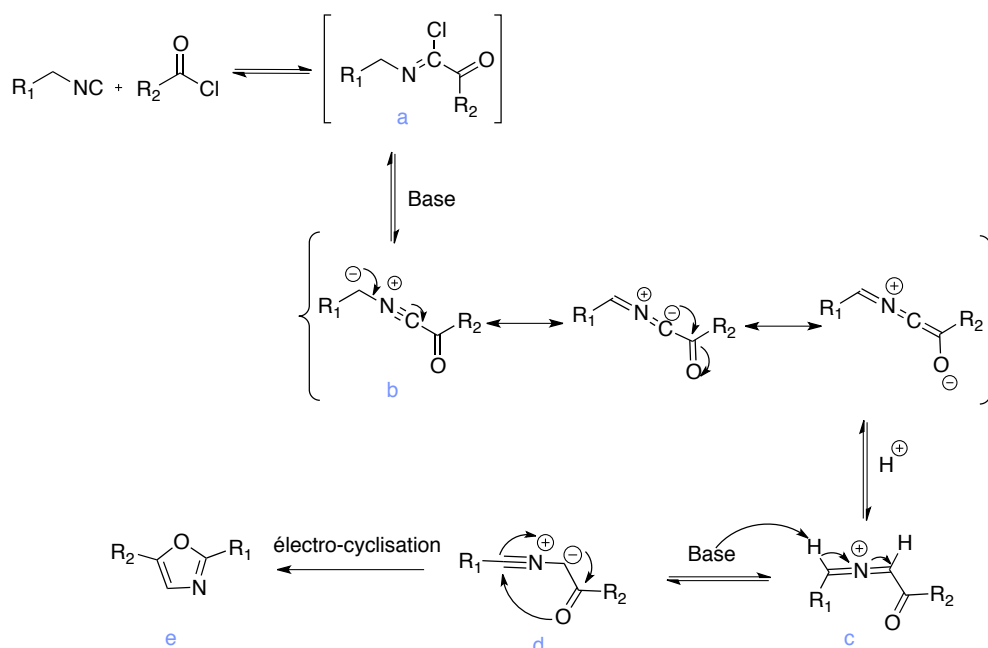


Schéma II.44 : Proposition de mécanisme de la réaction

¹²⁰ T. Benincori, E. Brenna, F. Sannicolo *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1993**, 675-679.

3. Optimisation des conditions

La réaction de Nef peut se produire en 1 h à 60°C avec la plupart des isonitriles. Ainsi, l'étape cinétiquement déterminante semble être le réarrangement conduisant au dipôle précurseur de l'électro-cyclisation. Les conditions ont été optimisées afin de favoriser cette étape.

- Optimisation de la base

Entrée	Base	pKa	Résultats
1	Triéthylamine	9	5%
2	Pyridine	5	27%
3	2,6-lutidine	5	60%

Tableau II.2 : Tableau d'optimisation de la base

Pour faciliter cette étape, nous avons testé différentes bases. La protonation-déprotonation permettant l'obtention de l'intermédiaire (c) n'est possible qu'à condition d'utiliser une base relativement faible. Ainsi, l'utilisation de la triéthylamine ne favorise probablement pas cette prototropie, plus précisément la reprotonation. Cela peut expliquer pourquoi les rendements observés sont faibles.

Des essais ont été réalisés avec la pyridine, mais étant un très bon nucléophile, elle peut réagir avec les intermédiaires de réaction électrophiles tels que l'adduit de Nef (a) ou un cation iminium (c). Ceci expliquerait que les rendements observés soient limités à 27%.

L'utilisation de la 2,6-lutidine, dont le couple acide/base a le même pKa que celui de la pyridine mais étant non nucléophile, a permis d'augmenter les rendements. Le caractère non-nucléophile de la base permet au dipôle-1,3 créé d'avoir une plus grande durée de vie dans le milieu, puisqu'elle ne réagit pas avec celui-ci. Ce dernier peut donc subir le réarrangement pour former l'intermédiaire (c) puis le dipôle (d) cyclise ensuite en oxazole.

- Température et solvant.

Entrée	Solvant	Température	Temps	Résultat
1	THF	50°C	5 jours	Pas majoritaire
2	Toluène	80°C	1 jour	60%
3	Toluène	100°C	1 jour	dégradation

Tableau II.3 : Tableau d'optimisation du solvant

Le rôle du solvant et la température de réaction ont également été étudiés. Au cours des premiers essais, le solvant utilisé était le THF, mais il limite le chauffage à 50°C, et le temps réactionnel était de 5 jours. Le toluène, étant le solvant le plus courant pour la réaction de Nef, a été utilisé, ce qui nous a permis de chauffer à 80°C, et 100°C, réduisant le temps réactionnel à 1 jour. Cependant à 100°C une dégradation a été observée, ainsi le chauffage a été limité à 80°C.

Des essais dans l'acétonitrile ont été effectués permettant l'obtention de l'oxazole avec des rendements similaires.¹²¹

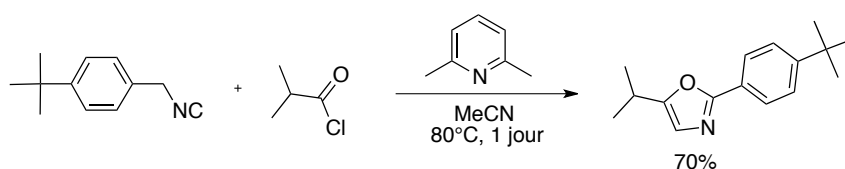


Schéma II.45 : Essai dans l'acétonitrile

- 1 ou 2 étapes

Une fois les conditions mises au point, des tests sur l'ordre d'introduction des réactifs ont été effectués afin de voir si la réaction devait être réalisée en 1 étape ou en 2 étapes. Quels que soient les essais réalisés, nous avons obtenus les mêmes

¹²¹ Thèse d'Aurélien Schiltz

rendements en 1 ou 2 étapes. La présence de la base n'entrave pas la réaction de Nef car celle-ci ne réagit pas avec l'acyl chlorure d'imidoyle, ni avec le chlorure d'acyle.

4. Résultats

Ces conditions optimisées ont été appliquées à différents chlorures d'acyles, en utilisant le *p*-chlorobenzylisonitrile.

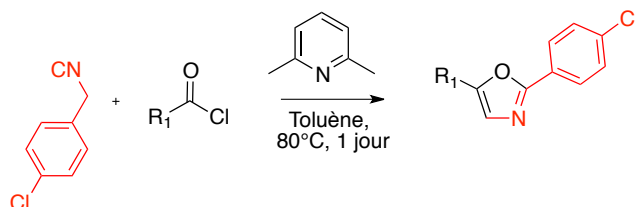


Schéma II.46 : Conditions de réaction pour la synthèse d'oxazole

	Chlorure d'acyle	Produit	Rdt		Chlorure d'acyle	Produit	Rdt
1			60%	5			81%
2			59%	6			58%
3			73%	7			49%
4			79%				

Tableau II.4 : Exemples utilisant le *p*-chlorobenzylisonitrile

Quel que soit le chlorure d'acyle utilisé, qu'il soit aliphatique ou aromatique les rendements observés restent bons.

Différents isonitriles ont ensuite été testés.

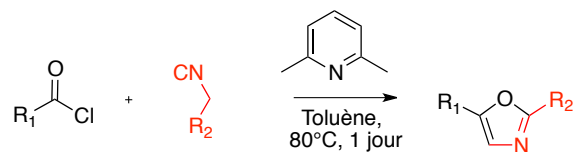


Schéma II.47 : Conditions de réaction pour la synthèse d'oxazole

Entrée	Chlorure d'acide	RNC	Produit	Rdt
1				-
2			 II-8	57%
3			 II-9	58%
4			 II-10	62%
5			 II-11	50%
6			 II-12	56%
7			 II-13	51%
8			 II-14	40%
9			 II-15	48%

Tableau II.5 : Exemples de synthèse d'oxazole

L'utilisation d'un isonitrile aliphatique ne permet pas d'obtenir l'oxazole désiré. Dans ce cas, le proton en α n'est probablement pas assez acide pour être déprotoné avec la 2,6-lutidine. Une base plus forte comme le DBU ne permet pas non plus d'obtenir l'oxazole probablement parce qu'elle empêche les prototropies nécessaires à la cyclisation.

Différents isonitriles benzyliques ont été testés en faisant varier les cycles aromatiques. Le cycle furanique et la pyridine ont été utilisés avec succès. Dans le cas de la pyridin-3-ylméthylisonitrile, l'oxazole est formé sans ajout de base. Cependant, le rendement étant limité à 30%, un équivalent de base a été ajouté permettant d'obtenir 62% de rendement.

Cette synthèse est également applicable avec un rendement convenable aux isonitriles allyliques (entrée 9). Puisque le cinnamoylisonitrile a permis d'obtenir l'oxazole **II-15** avec un rendement de 48%.

Le *p*-methoxybenzylisonitrile s'est avéré inefficace dans ce couplage. Cependant, des constatations expérimentales ont montré qu'au dessus de 80°C, cet isonitrile avait tendance à polymériser.¹²² De même, le TosMIC ne permet pas d'observer cette réaction. Cette observation est en accord avec les constatations expérimentales décrites dans la littérature.¹²³ En effet, la présence du groupement électro-attracteur, *p*-toluène sulfonyl, diminuerait la nucléophilie du carbone terminal de l'isonitrile. Ainsi, la vitesse de la réaction de Nef est très ralentie, et l'oxazole ne peut être formé.

5. Application à d'autres réactifs

Afin de connaître le champ d'application de la réaction, nous avons essayé de varier les réactifs en utilisant un autre électrophile à la place du chlorure d'acyle. Des isothiocyanates ont été testés. Des couplages similaires ont été décrits dans la

¹²² Thèse Aurélie Schiltz chapitre II, p 60.

¹²³ a) X.T. Zhou, Y.R. Lin, L-X. Dai, J. Sun *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12445-12456. b) W.S. Tian, T. Livinghouse *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 819-821.

littérature.¹²⁴ Ainsi, ces réactifs pourraient être impliqués dans un couplage analogue à celui mis au point précédemment.

Différents additifs ont été utilisés, comme ZnCl_2 , $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, ou la DMAP. Malheureusement quelles que soient les conditions utilisées, aucun produit de couplage n'a été observé.

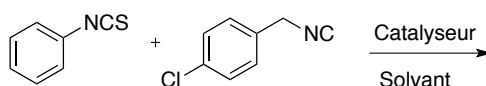


Schéma II.48 : Tentatives de nouvelles cyclisations

Entrée	Catalyseur	Solvant	Température	Temps	Résultat
1	-	THF	50°C	2 jours	R.D. ¹²⁵
2	ZnCl_2	THF	50°C	2 jours	Réaction avec THF
3	ZnCl_2	THF/Toluène	40°C	1 jour	R.D.
4	ZnCl_2	THF/Toluène	60°C	1 jour	R.D.
5	ZnCl_2	MeCN	50°C	1 nuit	R.D.
6	LiClO_4	Toluène	50°C	1 nuit	R.D.
7	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	Toluène	50°C	1 nuit	Polymérisation de l'isonitrile
8	DMAP	Toluène	50°C	1 nuit	R.D.
9	DMAP	MeCN	50°C	3 jours	R.D.

Tableau II.6 : Tentatives avec un isothiocyanate

De même, le thiophosgène ou le chlorure d'éthyle oxalyle ont été testés mais sans succès.

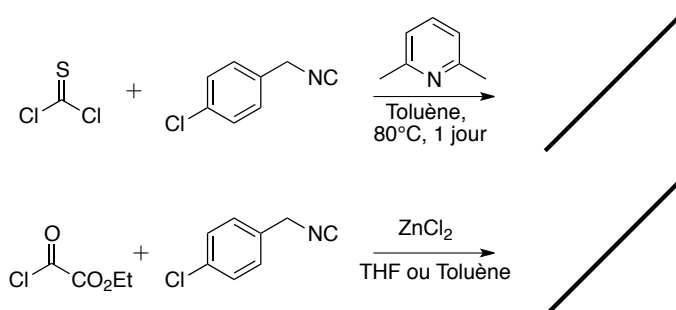


Schéma II.49 : Nouvelles tentatives avec d'autres nucléophiles

¹²⁴ a) M. Suzuki, T. Moriya, K. Matsumoto, M. Miyoshi *Synthesis* **1982**, 874-875. b) D.M. Solomon, R.K. Rizvi, J.J. Kaminski *Heterocycles* **1987**, 26, 651-674. c) E. Boros, B.A. Johns, E.P. Garvey, C.S. Koble, W.H. Miller *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 5668-5672.

¹²⁵ Réactif de départ

V. Applications de cette nouvelle méthode

1. Oxazoles et Réaction de Diels-Alder

Les oxazoles sont des bons diènes pour la réaction de Diels-Alder. Cette nouvelle méthode nous a permis d'obtenir des oxazoles avec un groupement allyle ou propyle qui pourrait réagir avec le corps de l'oxazole selon une cyclo-addition [4+2].

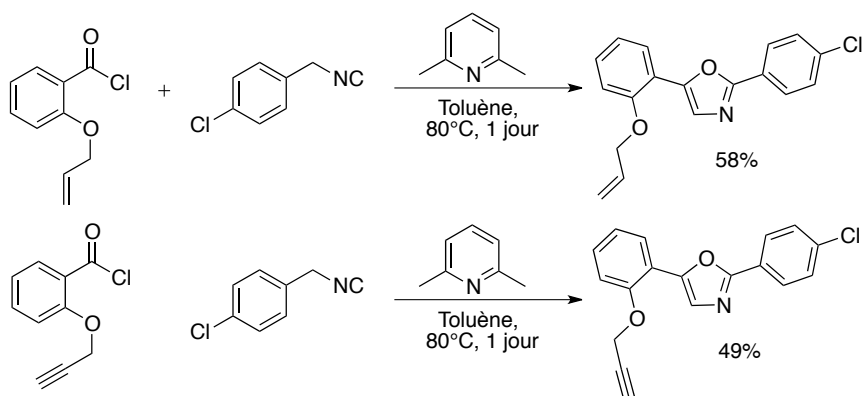


Schéma II.50 : Synthèses d'oxazoles comportant une insaturation

- Les réactions de Diels-Alder utilisant un oxazole comme diène

Les cyclo-additions impliquant des oxazoles sont connues dans la littérature. Le premier à avoir publié une réaction de Diels-Alder intermoléculaire avec un oxazole est Kondrat'eva en 1957. Après cette première publication, beaucoup d'équipes ont travaillé sur le sujet pour synthétiser des noyaux pyridines.

L'équipe de Stokker a utilisé une réaction de Diels-Alder intermoléculaire pour synthétiser un dérivé de la pyridine.¹²⁶ Les deux réactifs sont mis à réagir sans solvant à 70°C pendant 16 h. La pyridine finale est obtenue avec un rendement de 37%.

¹²⁶ G.E. Stokker, R.L. Smith, E.J. Cragoe, Jr. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 115-117.

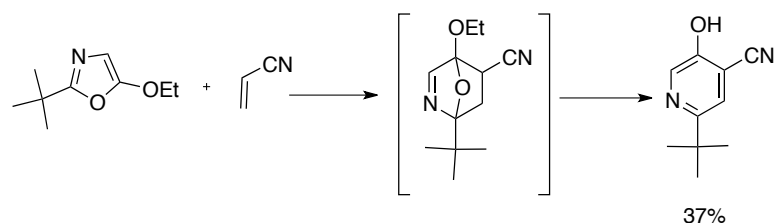


Schéma II.51 : Réaction de Diels-Alder intermoléculaire

L'utilisation d'un acide de Lewis ou le chauffage à très haute température n'améliore pas le rendement.

Le premier exemple de réaction intramoléculaire a été décrit par le groupe de Weinreb.¹²⁷ Cette réaction entre un oxazole et une oléfine diéophile permet la formation d'un tricyclic. La réaction de Diels-Alder, effectuée dans l'*o*-dichlorobenzène au reflux, est suivie d'une fragmentation oxydante spontanée menant à la formation de 2 composés (a,b). Si la réaction est réalisée en présence d'une base azotée, la vitesse est ralentie et un seul produit est formé, le produit (c), à hauteur de 70%. La base permet la déshydratation du produit.

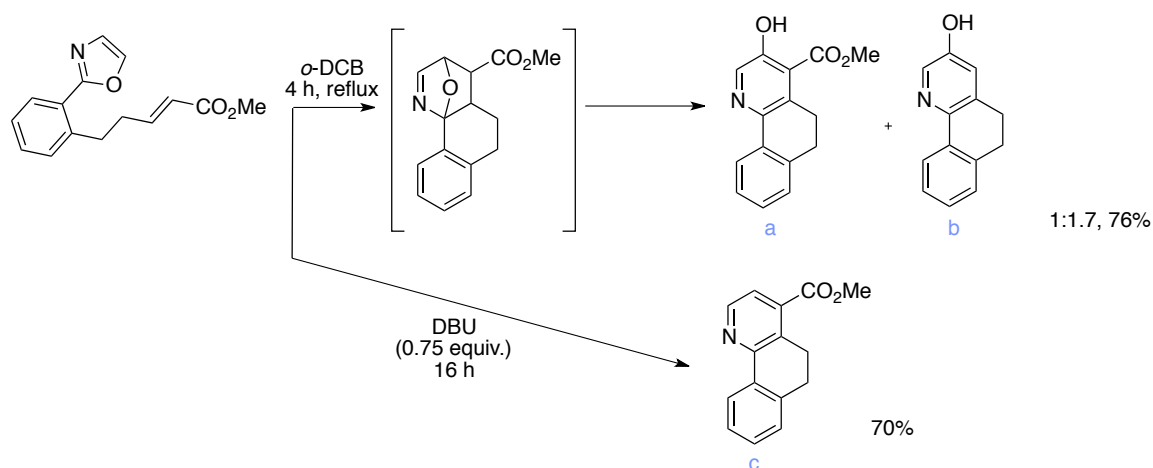


Schéma II.52 : Réaction de Diels-Alder intramoléculaire

Ces réactions intramoléculaires ont été améliorées par l'utilisation d'acides de Lewis.¹²⁸

¹²⁷ J.I. Levin, S.M. Weinreb *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1397-1398.

¹²⁸ M. Ohba, R. Izuta *Heterocycles* **2001**, *55*, 5, 823-826.

A la suite de ces recherches, nous avons voulu réaliser une réaction de Diels-Alder, à partir des oxazoles synthétisés par la méthode précédente.

• Résultats

* *Les premiers essais de réaction de Diels-Alder*

Différents essais de cyclo-additions ont été réalisés. Les oxazoles **II-6** et **II-7** placés dans le toluène, ont été chauffés sous irradiation par des micro-ondes, de 150 à 200°C, sans succès. L'ajout d'un acide de Lewis tel que AlCl_3 ne permet pas non plus d'observer la formation des produits souhaités.

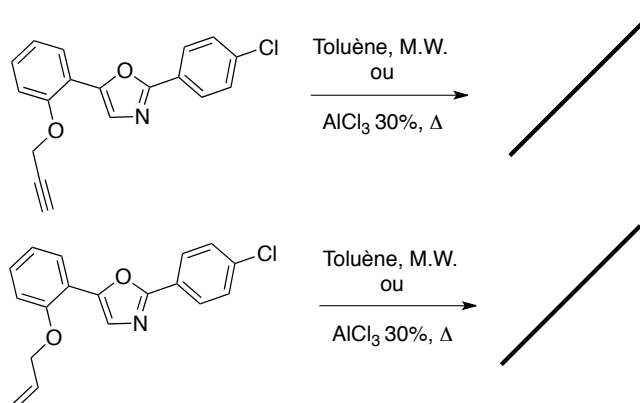


Schéma II.53 : Tentatives de Diels-Alder

La réaction a également été testée, sans succès, sur l'alcyne disubstitué, préparé avec 46% de rendement par un couplage de Sonogashira.¹²⁹

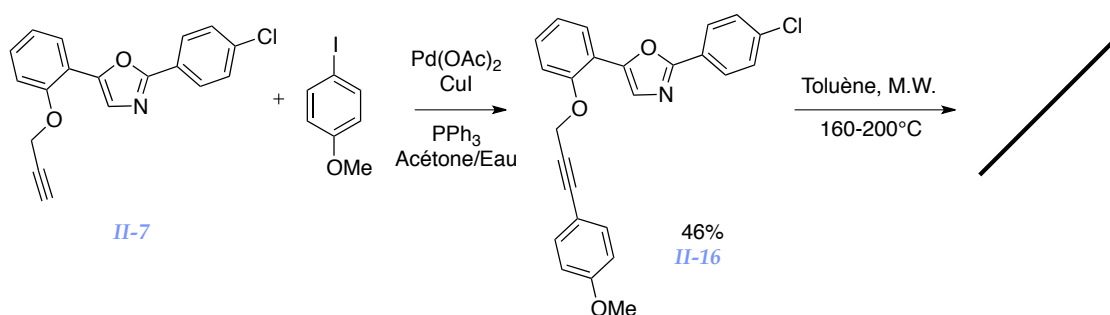
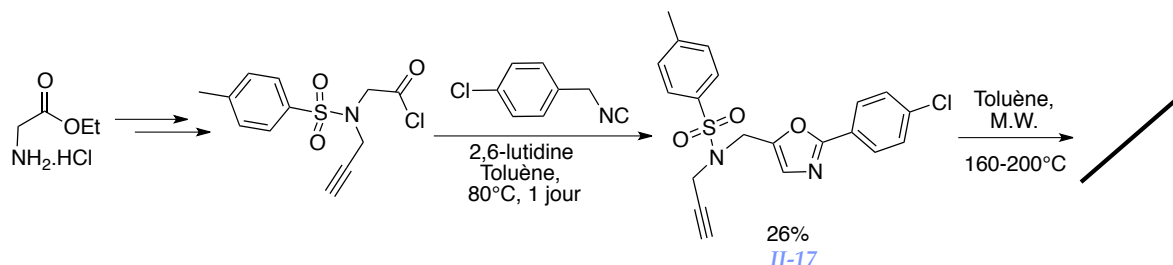


Schéma II.54 : Tentative de réaction de Diels-Alder sur le nouveau réactif

¹²⁹X-H. Yi, Y. Meng, X-G. Hua, C-J. Li *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7472-7480.

* Synthèse d'un nouveau produit de départ

La réaction de Diels-Alder donne de meilleurs résultats avec des diènes substitués par un groupement alkyle et non aryle. Un nouveau chlorure d'acyle comportant une fonction alcyne portée par un groupement alkyle a été préparé.¹³⁰ L'oxazole **II-17** correspondant a été obtenu avec un rendement de 26%.

Schéma II.55 : Synthèse de l'oxazole **II-17**.

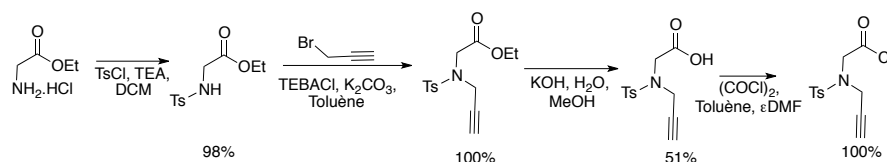
Malgré nos tentatives, cette réaction n'a pu être couplée à la réaction de Diels-Alder.

2. Piégeage du dipôle-1,3 en intermoléculaire

- Piégeage du dipôle-1,3 par une insaturation

Au cours de cette réaction, le dipôle-1,3 est généré aisément à partir de l'adduit de Nef en présence d'une base. Cet intermédiaire peut être intercepté de manière intermoléculaire par un électrophile. Par exemple, Livinghouse et *al.* ont montré que ce dipôle-1,3 peut-être piégé par l'acrylate de méthyle et conduire à la formation d'une pyrroline.¹³¹

130



¹³¹ W.S. Tian, T. Livinghouse *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 819-821.

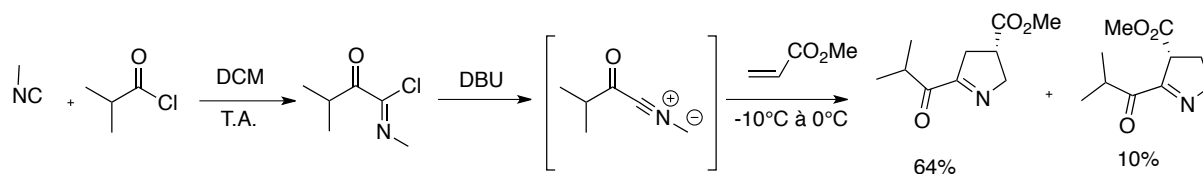


Schéma II.56 : Piégeage du dipôle-1,3 par une dipolarophile

- Tentative de piégeage d'un électrophile

Nous avons essayé de piéger le dipôle-1,3 avec un électrophile. Ainsi l'adduit de Nef obtenu à 60°C sans solvant pendant 1 h est mis en solution dans le dichlorométhane et la 2,6-lutidine ainsi qu'un sel de diazonium sont ajoutés.

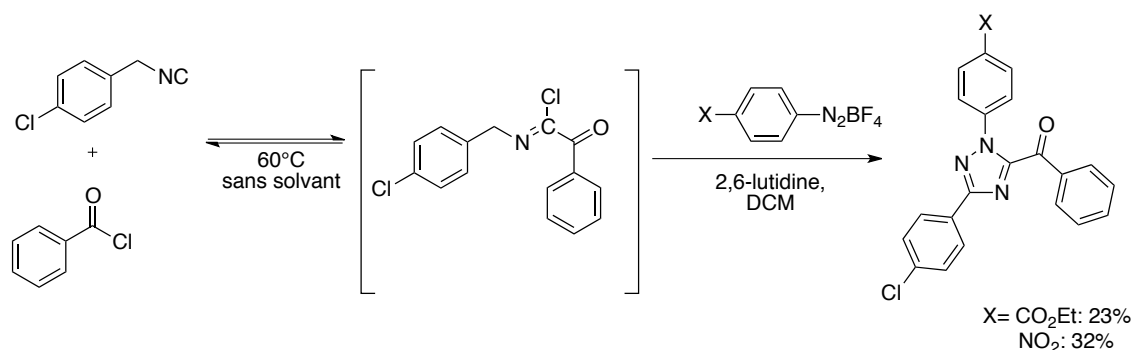


Schéma II.57 : Synthèse de triazoles par piégeage du dipôle-1,3

Dans ces conditions, le triazole correspondant a été isolé mais les rendements obtenus sont faibles (33% et 32%). Dans tous les cas, l'oxazole est formé au cours de cette réaction (min 15%).

Il est possible qu'étant donné que les sels de diazonium sont peu solubles dans le dichlorométhane, cela permette à l'oxazole de se former.

VI. Conclusion

Pour conclure, nous avons mis au point une synthèse particulièrement efficace d'oxazoles 2,5-substitués.

Au regard de la littérature, nous pouvons voir qu'à partir des mêmes réactifs, en jouant sur la basicité du milieu et l'ordre d'introduction des composés nous obtenons deux produits différents.

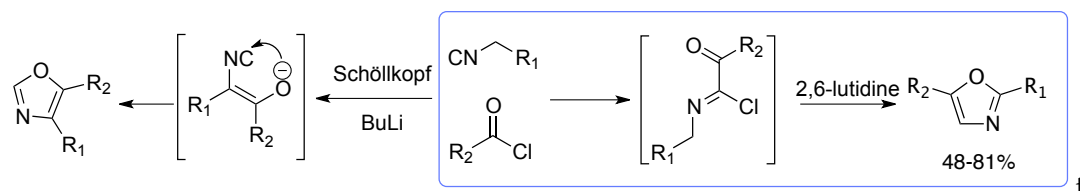


Schéma II.58 : Comparaison de la réaction de Schöllkopf et de la nouvelle réaction

Cette nouvelle synthèse met en évidence l'influence de la base sur la chimiosélectivité du processus.

De plus, la formation de ce composé emprunte une nouvelle voie mécanistique qui peut ouvrir de nouvelles perspectives en matière de synthèse d'hétérocycles. En effet, c'est un nouveau processus de cyclisation de l'isonitrile benzylique qui a été découvert.

Chapitre III : Nouvelle synthèse d'indoles à 3-composants

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

L. El Kaïm, L. Grimaud, C. Ronsseray *Synlett* **2010**, 2296-2298.

Les hydrazones sont les précurseurs de nombreux hétérocycles. L'objet de ce chapitre est de poursuivre l'étude d'une synthèse d'hydrazones à 3-composants et de la valoriser en la couplant à une réaction de Fischer afin de synthétiser des indoles.

I. Les hydrazones et leurs applications synthétiques

1. La réactivité générale des hydrazones

De par leur structure, les hydrazones peuvent être assimilées à deux groupes fonctionnels :

- * Des imines *N*-substituées par une amine : cette fonction leur confère un caractère électrophile, similaire à celui d'une imine.

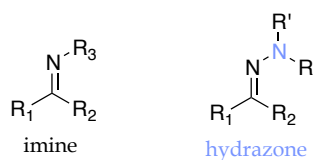


Schéma III.1 : Hydrazone équivalent d'une imine

- * Des aza-énamines, équivalents azotés des énamines, possédant un caractère nucléophile.

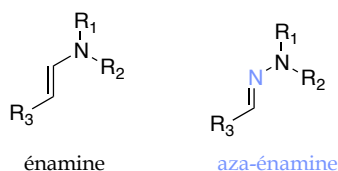


Schéma III.2 : Hydrazone équivalent d'une énamine

Ainsi, la polarisation de la liaison C=N induit un caractère électrophile, mais la conjugaison de cette double liaison avec le doublet non-liant de l'azote confère au carbone au pied de l'hydrazone un caractère nucléophile. Ces deux réactivités permettent au groupement hydrazone de devenir aisément un dipôle-1,3.

2. Les différentes synthèses d'hydrazones

• Condensation d'un carbonyle et d'une hydrazine

La méthode la plus connue pour synthétiser une hydrazone est la condensation d'une hydrazine avec un carbonyle, aldéhyde ou cétone.

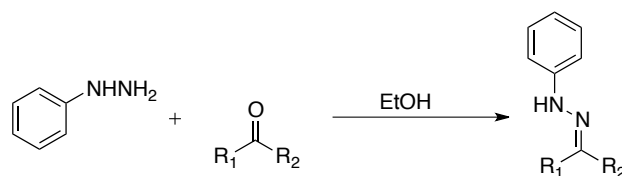


Schéma III.3 : Synthèse d'hydrazone par condensation sur un carbonyle

• La réaction de Japp-Klingemann

Pour synthétiser des α -cétohydrazones, la méthode classique précédente donne des rendements médiocres du fait de la compétition entre les 2 groupements carbonyles lors de la condensation de l'hydrazine. En opposition, la synthèse de Japp-Klingemann est très utile pour préparer ces composés.¹³² Il s'agit de la réaction entre un β -céto ester ou β -céto acide, permettant de former un méthylène activé, et un sel de diazonium. Cette addition est suivie d'une décarboxylation ou de la perte d'un groupement acide carboxylique.

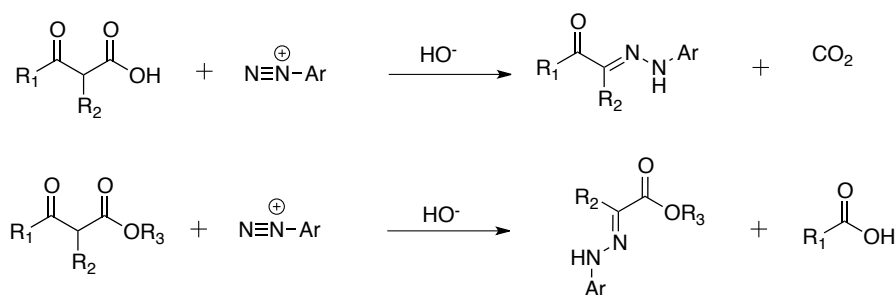


Schéma III.4 : Synthèse de Japp-Klingemann

Le mécanisme de cette synthèse est présenté ci-dessous. En présence d'ions hydroxydes, l'anion du méthylène activé (a) est formé. Il réagit avec le sel de

¹³² R. R. Phillips *Organic Reactions*, ed. R. Adams, John Wiley & Sons 1959, 10, 144-178.

diazonium pour former l'intermédiaire azo (b). Après l'attaque de l'ion hydroxyde, un réarrangement entraîne une décarboxylation, (ou la perte d'un groupement acide carboxylique), et l' α -cétohydrazone est formée.

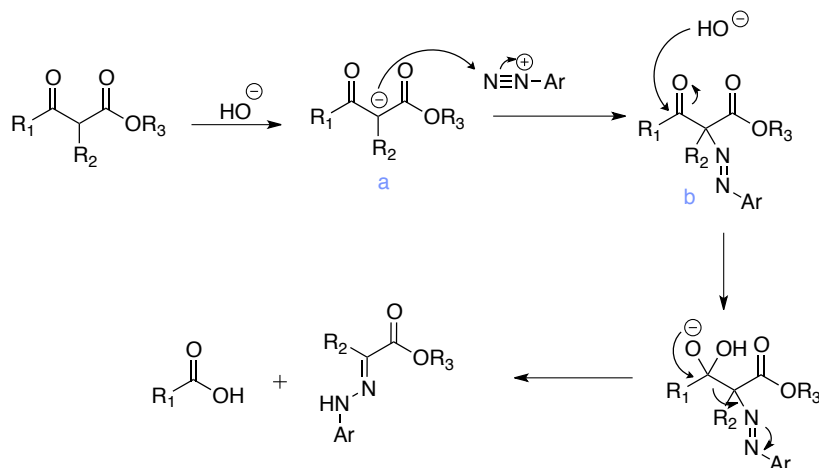


Schéma III.5 : Mécanisme de la synthèse avec la perte d'un acide

Toutefois, cette réaction nécessite un β -céto ester comme réactif.

Cette synthèse a été reprise car elle permet de nombreuses applications synthétiques. Par exemple, le groupe de Pete a utilisé cette réaction afin de la coupler avec une cyclisation de Fischer pour obtenir l'indole.¹³³ Un β -céto ester cyclique placé en présence d'un sel de diazonium, suivi d'un traitement de l'hydrazone formée en milieu acide permet l'obtention d'un indole en 2 étapes. L'étape de cyclisation sera commentée ultérieurement dans ce chapitre. La synthèse d'indoles fonctionnalisés est plus facile de partir d'hydrazones dont les substituants peuvent supporter les conditions de Fischer que la fonctionnalisation d'indole.

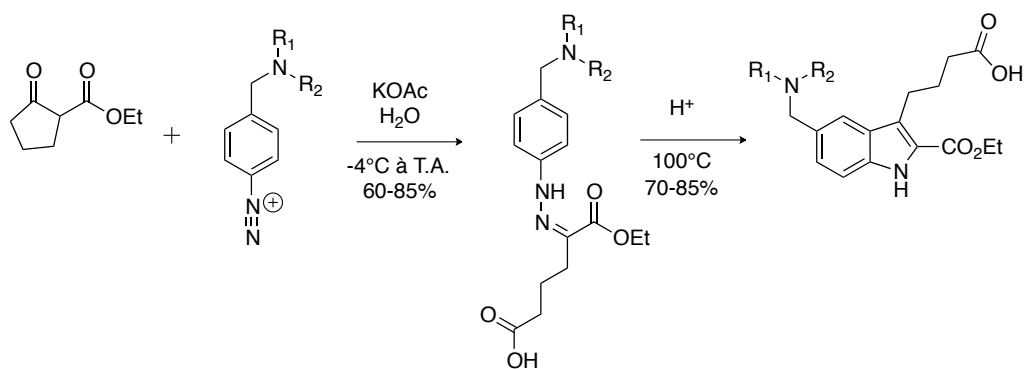


Schéma III.6 : Application de la synthèse de Japp-Klingemann

¹³³ a) B. Pete, G. Parlagh *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8829-8837. b) B. Pete *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2835-2838.

Cette réaction a été revisitée par Farghaly et *al.* en introduisant une énamine à la place de la cétone.¹³⁴ Grâce au départ du diméthylaminométhylène sous la forme d'un amide, l'hydrazone, en équilibre avec l'azo, est obtenue.

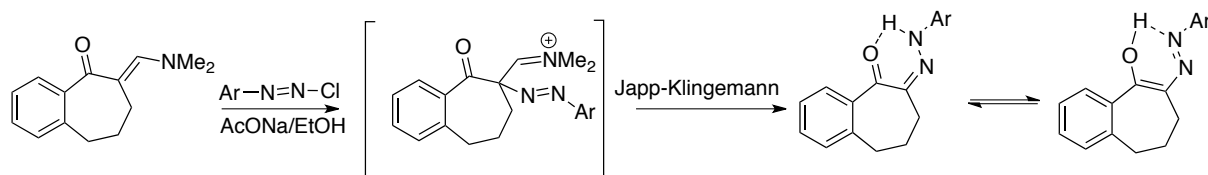


Schéma III.7 : Réaction de Japp-Klingemann appliquée à une énamine

Comme le montrent ces exemples, cette réaction est très utile et tolère des réactifs fonctionnalisés. Cependant, une autre voie de synthèse d'hydrazones a été mise au point *via* l'addition d'un nucléophile sur un composé diazo.

• Addition nucléophile sur un sel de diazonium

En 1973, le groupe de Takamura a décrit la réaction d'un α -diazo ester et d'une base permettant la formation d'une alkyldiazone.¹³⁵ Dans cet exemple, le butyllithium se comporte comme un nucléophile et s'additionne sur le diazo.

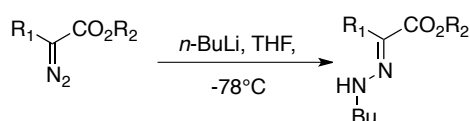


Schéma III.8 : Synthèse d'hydrazones avec addition de butyllithium sur α -diazo ester

Quelques années plus tard, ce même groupe a repris cette étude afin de l'étendre aux arylhydrazones.¹³⁶ Du phényllithium réagit avec un sel de diazonium dans le THF, à -68°C , pour former l'hydrazone *anti* à 86%. La présence de ce groupement phényle leur a permis de coupler cette réaction à une cyclisation de Fischer pour obtenir l'indole correspondant.

¹³⁴ T. Farghaly, M. M. Abdalla *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 8012-8019.

¹³⁵ N. Takamura, T. Mizoguchi, S. Yamada *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4267-4270.

¹³⁶ E. Yasui, M. Wada, N. Takamura *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 743-746.

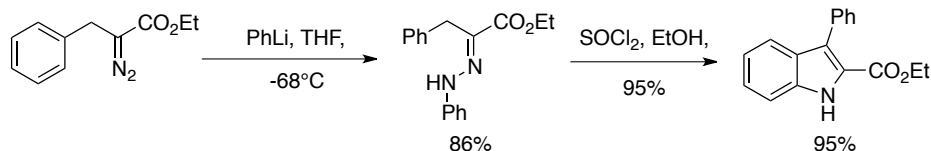


Schéma III.9 : Synthèse d'hydrazones avec addition du phényllithium sur un α-diazo ester

Cette réaction donne également de bons résultats avec les organomagnésiens mais ne fonctionne pas avec des organozinciques, même à température ambiante.¹³⁷

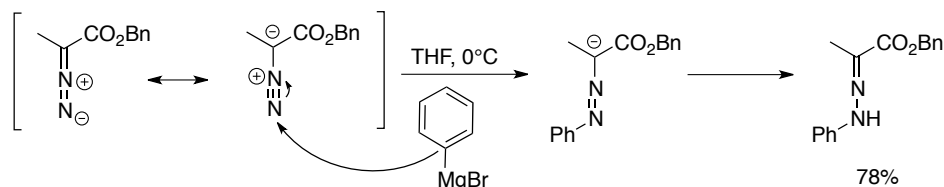


Schéma III.10 : Synthèse d'hydrazones avec addition d'un réactif de Grignard sur un α-diazo ester

3. L'utilisation des hydrazones pour la synthèse d'hétérocycles

Les hydrazones ont été très étudiées car ce sont des bons précurseurs pour la synthèse d'hétérocycles, comme nous allons le voir sur ces quelques exemples. Ces composés sont les produits de départ de structures hétérocycliques variées. Mais, comme nous l'avons déjà entrevu, ils sont surtout les réactifs de prédilection pour la synthèse d'indoles.

• Application à la synthèse d'hétérocycles

* Les Triazoles

Il est possible de synthétiser des 1,2,4-triazoles à partir d'amidrazones ou d'acylamidrazones.¹³⁸

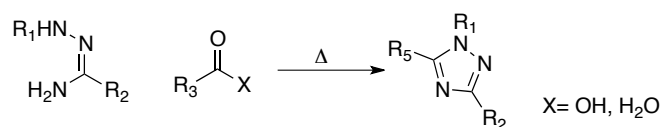


Schéma III.11 : Synthèse de 1,2,3-triazoles à partir d'amidrazones

¹³⁷ E. Yasui, M. Wada, N. Takamura *Tetrahedron* **2009**, 65, 461-468.

¹³⁸ *Heterocyclic Chemistry*, p 762.

Cette synthèse est très capricieuse, la cyclisation dépend fortement des conditions réactionnelles utilisées. En effet, si le substituant de l'hydrazone est un carbonyle, il peut y avoir une compétition entre la formation du 1,2,4-triazole (a) et du 1,3-oxadiazole (b).¹³⁹ Dans l'exemple suivant, le 1,3-oxadiazole est un sous-produit mineur, mais dans certaines conditions, il peut devenir le produit majoritaire.¹⁴⁰

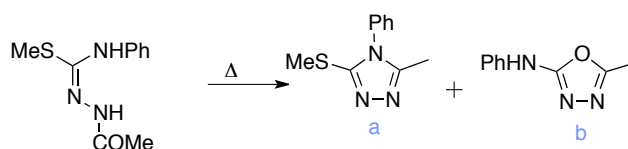


Schéma III.12 : Différentes cyclisations à partir d'amidrazones

Certaines synthèses de triazoles utilisent des amidrazones formées *in situ* à partir d'un groupement isonitrile.¹⁴¹

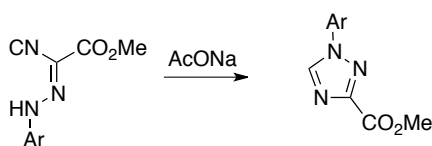


Schéma III.13 : Synthèse de triazoles à partir d'α-isonitrilo hydrazones

* Les 1,2,3-Thiadiazoles

L'une des synthèses les plus classiques de 1,2,3-thiadiazoles a été découverte par Hurd et Mori.¹⁴² L'hydrazone mise en présence de chlorure de thionyle cyclise pour former le 1,2,3-thiadiazole qui subit une aromatisation en milieu acide ou basique.

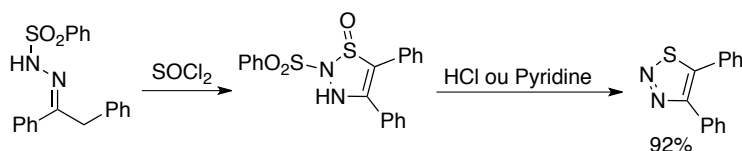


Schéma III.14 : Synthèse de 1,2,3-thiadiazole à partir d'hydrazone

¹³⁹ R. Herbst, J.E. Klingbeil *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1912-1916.

¹⁴⁰ P.M. Hergenrother *J. Heterocycl. Chem.* **1969**, *6*, 965-968.

¹⁴¹ K. Matsumoto, M. Suzuki, M. Tomie, N. Yoneda, M. Miyoshi *Synthesis* **1975**, 609-610.

¹⁴² C.D. Hurd, R.I. Mori *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5359-5364.

Cette étude a été poursuivie afin de fournir des conditions expérimentales plus complètes.¹⁴³ Le mécanisme de cette synthèse a été proposé à partir de la formation de l'intermédiaire réactionnel isolé en 1955.

* *Les pyrazolones*

Mannich a reporté une cyclisation à haute température d'une phénylhydrazone pour former les pyrazolinones correspondantes ($a=b=CH_2$).¹⁴⁴ Cette méthode a été réutilisée en introduisant différents hétéroatomes dans le second cycle.¹⁴⁵

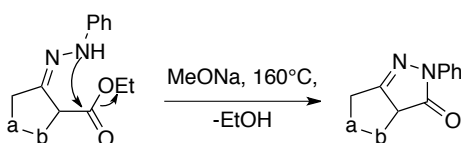


Schéma III.15 : Synthèse de pyrazolinone

Les hydrazones sont les précurseurs de nombreux hétérocycles, mais la réaction la plus connue reste la synthèse d'indoles de Fischer à partir de ces composés.

• La synthèse de Fischer des indoles

Cette réaction, découverte par Fischer en 1883¹⁴⁶, a été beaucoup utilisée car les composés de départ sont des produits peu fonctionnalisés. Cette réaction est la conversion d'une N-arylhydrazone en un noyau indolique par élimination d'ammoniac. Les autres annélations permettant la formation d'indole requièrent des procédures particulières afin d'obtenir un benzène *ortho*-substitué.¹⁴⁷

¹⁴³ a) R. Raap, R.G. Micetich *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 1057-1063. b) N.P. Peet, S. Sunder *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, *12*, 1191-1197.

¹⁴⁴ C. Mannich *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1929**, *267*, 699-702.

¹⁴⁵ a) V.J. Bauer, R.P. Williams, S.R. Safir *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 454-456. b) V.J. Bauer, S.R. Safir *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 1129-1130.

¹⁴⁶ E. Fischer *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1886**, *236*, 116-126.

¹⁴⁷ Revues : a) G.W. Gribble *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1045-1075. b) G.R. Humphrey, J.T. Kuethe *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875-2911.

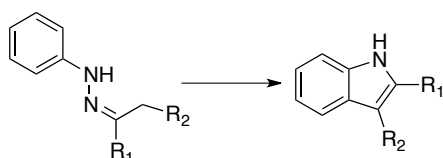


Schéma III.16 : Réaction de Fischer

En condition acide, l'hydrazone (a) après la tautomérie imine-énamine, subit une sigmatropie [3,3], du type réarrangement de Claisen, et forme l'intermédiaire diimine (b). Ce produit cyclise puis s'aromatise pour former l'indole (c) avec élimination d'un équivalent d'ammoniac.

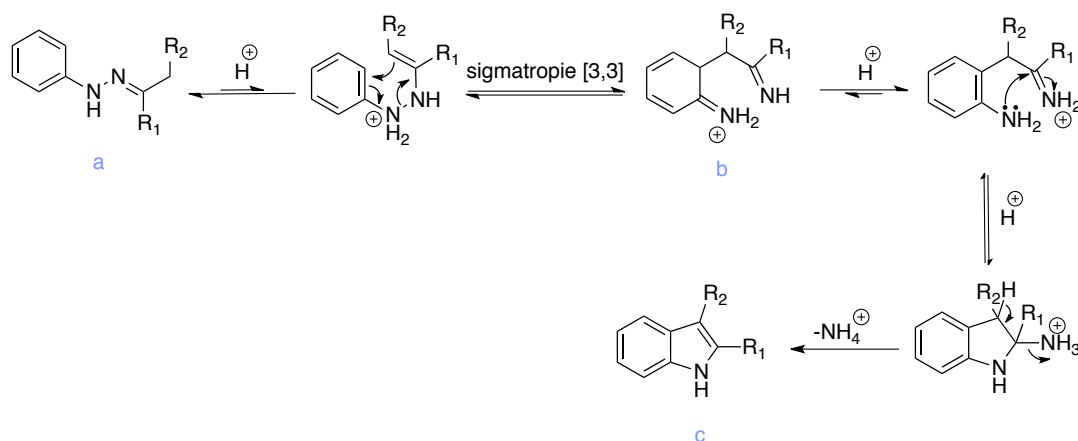


Schéma III.17 : Mécanisme de la réaction de Fischer

Cette condensation peut être initiée par un acide de Lewis ou un acide de Brønsted.

* *Acide de Lewis.*

Le groupe de Nakazaki a réussi à synthétiser un indole très peu substitué grâce au chlorure de zinc. Cependant, la présence de groupement alkyl sur l'hydrazone favorise la tautomérie imine-énamine indispensable à la synthèse d'indole. Ainsi dans cet exemple, il est nécessaire de réaliser la réaction à très haute température.¹⁴⁸

¹⁴⁸ M. Nakazaki, K. Yamamoto *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1877.

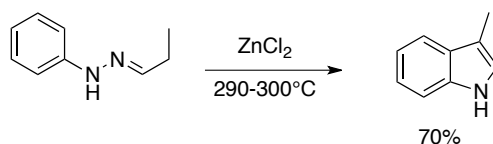


Schéma III.18 : Réaction de Fischer activée par le chlorure de zinc

La réaction de Fischer supporte néanmoins de nombreux groupes fonctionnels et peut donc être intégré à une synthèse totale.¹⁴⁹ Le groupe de Williams a réalisé la synthèse de la *d,l*-brevianimide B en 8 étapes. Une des étapes clés de cette synthèse est la réaction de Fischer à partir d'une cétone cyclique et de phénylhydrazine en présence de chlorure de zinc.

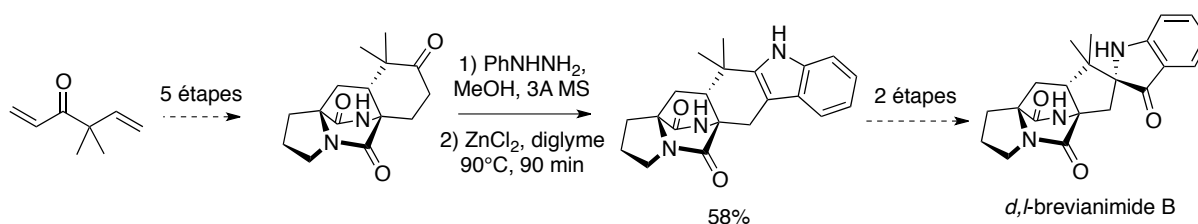


Schéma III.19 : Synthèse totale comprenant un cyclisation de Fischer

* *Acide de Brønsted*

L'utilisation d'un acide de Brønsted a été également décrite pour activer cette réaction. Les conditions les plus courantes sont l'utilisation d'acide chlorhydrique ou acide acétique. Par exemple, en utilisant un chlorhydrate d'hydrazine, il n'est pas nécessaire d'ajouter un acide.¹⁵⁰ Ce réactif placé dans l'éthanol au reflux permet l'obtention de l'indole correspondant avec un rendement de 95%. Cette réaction peut être accélérée sous irradiation par des micro-ondes.

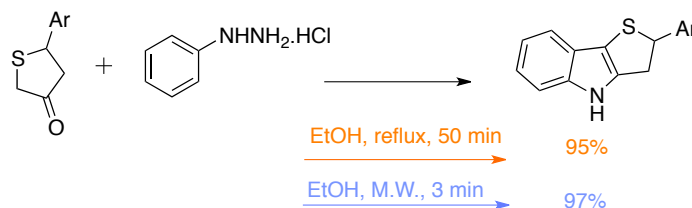


Schéma III.20 : Réaction de Fischer initiée par l'acide chlorhydrique

¹⁴⁹ L.A. Adams, M.W.N. Valente, R.M. Williams *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5195-5200.

¹⁵⁰ S.V. Karthikeyan, S. Perumal, K.A. Shetty, P. Yogeeswari, D. Sriram *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3006-3009.

Toutefois, cette réaction peut être effectuée dans l'acide acétique au reflux à partir d'une hydrazone déjà formée.¹⁵¹

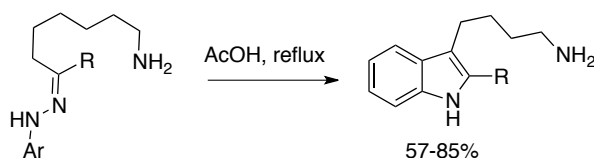


Schéma III.21 : Réaction de Fischer dans l'acide acétique

Cette réaction peut être accélérée sous irradiation par des micro-ondes.¹⁵²

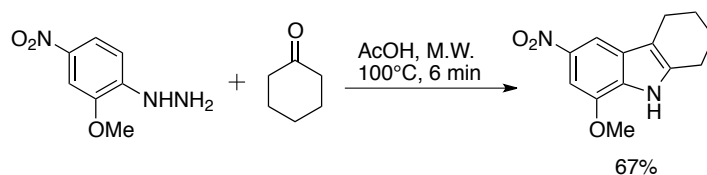


Schéma III.22 : Réaction de Fischer initiée par l'acide acétique sous irradiation par des micro-ondes

L'acide acétique permet la cyclisation dans beaucoup de cas. Cependant pour les hydrazones qui ne peuvent réagir dans ces conditions, l'acide polyphosphorique a été beaucoup utilisé. Rydon et Tweddle ont été les premiers à l'utiliser.¹⁵³ Ces conditions ont été reprises, notamment pour réaliser un indole issu de l'éthylpyruvate nitrophénylhydrazone.¹⁵⁴

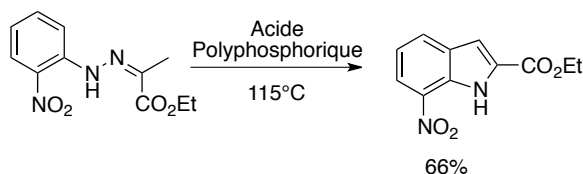


Schéma III.23 : Réaction de Fischer activée par le PPA

¹⁵¹ V.G. Nenajdenko, E.P. Zakurdaev, E.S. Balenkova *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8449-8451.

¹⁵² V. Barbieri, M.G. Ferlin *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8289-8292.

¹⁵³ H.F. Rydon, J.C. Tweddle *J. Chem. Soc.* **1955**, 3499-3503.

¹⁵⁴ a) H. Singer, W. Shive *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 84-85. b) S.M. Parmerter, A.G. Cook, W.B. Dixon *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 4621-4622.

II. Nouvelle synthèse d'indoles à 3 composés

Les indoles sont présents dans de nombreux produits biologiquement actifs. Cependant, la synthèse de l'indole se fait en plusieurs étapes, notamment pour obtenir une hydrazone fonctionnalisée. Ainsi, nous avons voulu réaliser une synthèse d'indoles substitués en deux étapes mais sans isoler les intermédiaires.

1. Amélioration de la synthèse d'hydrazones à 3-composants

La réaction de Japp-Klingemann permet de préparer des α -céto hydrazones à partir d'un β -céto ester. A la suite d'une étude sur la stabilisation des cétènes¹⁵⁵, un prédécesseur du laboratoire a revisité cette séquence et a mis au point une nouvelle synthèse multicomposant d'hydrazono-ester en faisant réagir un chlorure d'acyle, un sel de diazonium et un nucléophile en présence de pyridine.¹⁵⁶

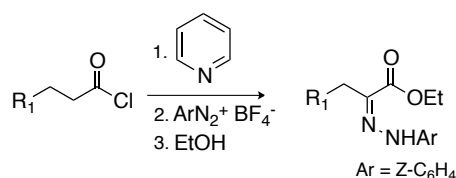


Schéma III.24 : Nouvelle synthèse d'hydrazones

Dans cette réaction, la base déprotone en α du chlorure d'acyle et forme l'anion (a) qui par élimination de chlorure donne le cétène (b). Cet intermédiaire est instable et dimérise rapidement. Mais l'addition de pyridine, permettant la formation de l'ylure de pyridinium (c), le stabilise. Le zwitterion ainsi formé peut s'additionner sur le sel de diazonium formant l'azo (d). Cet azo est à nouveau déprotoné pour former (e) et (e'), puis un nucléophile est alors ajouté au milieu et piège l'acyl pyridinium pour former le produit (f).

¹⁵⁵ a) J. Boivin, L. El Kaïm, S.Z. Zard *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2573-2584. b) J. Boivin, L. El Kaïm, S.Z. Zard *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2585-2592.

¹⁵⁶ V. Atlan, L. El Kaïm, C. Supiot *Chem. Commun* **2000**, 1385-1386.

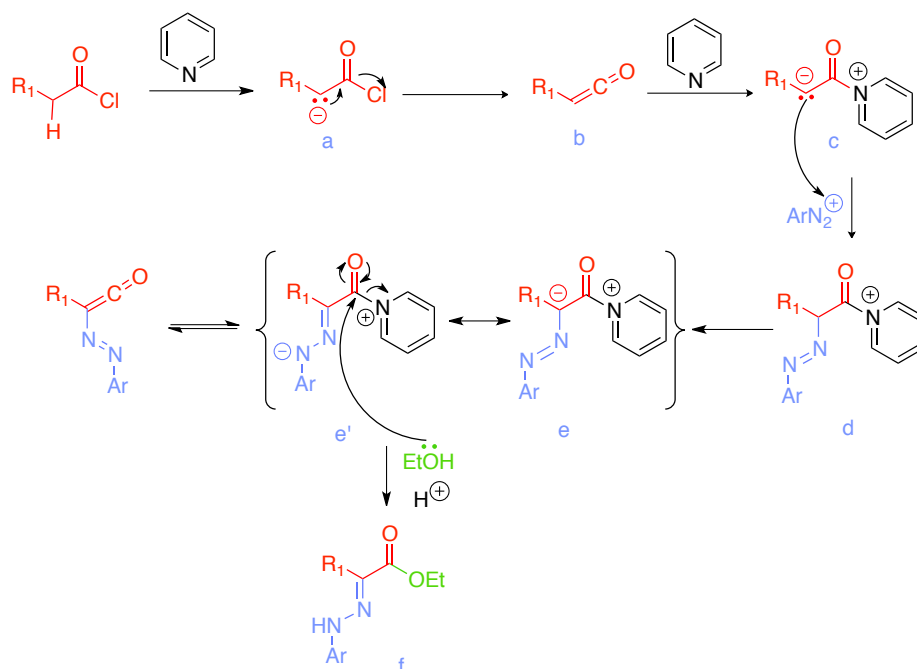


Schéma III.25 : Mécanisme de la nouvelle synthèse d'hydrazone

Les nucléophiles utilisés dans la publication d'origine étaient principalement l'eau, permettant la formation d'acide carboxyliques, et l'éthanol. Les nucléophiles ont été diversifiés afin de synthétiser une plus large gamme d'hydrazones. Nous avons donc remplacé l'éthanol par différents alcools et amines.

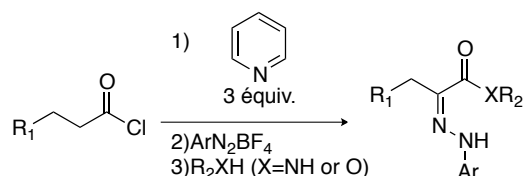


Schéma III.26 : Conditions pour la synthèse d'hydrazones

Ces hydrazones ont été obtenues avec des rendements corrects quel que soit le nucléophile utilisé : un alcool, une amine primaire ou secondaire.

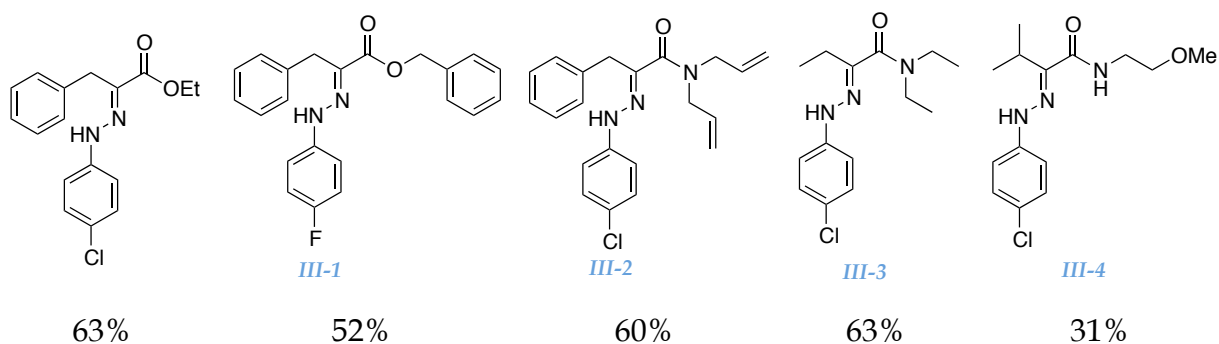


Tableau III.1 : Synthèse d'hydrazones

Les hydrazones obtenues majoritairement ont la configuration *anti*. L'autre isomère est formé mais de façon minoritaire. Ces deux composés sont aisément séparables car le produit *syn* est moins polaire que l'autre isomère (Rf : *syn/anti* : 0.9/0.4 pour un éluant 5:5 de E.P.:Et₂O). De plus, il est possible de les différencier grâce au déplacement RMN du proton porté par l'hydrazone (8 ppm pour le produit *syn*, 12 ppm pour le produit *anti*).

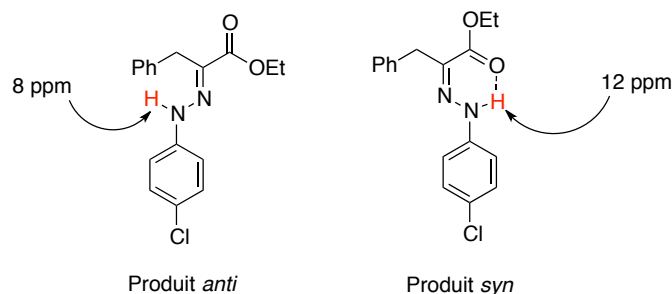


Schéma III.27 : Conformation des hydrazones

Ces hydrazones peuvent constituer de bons précurseurs d'indoles, ainsi la réaction de Fischer a été testée sur ces composés.

2. Optimisation de la réaction de Fischer sur ces hydrazones

Les conditions de la réaction de Fischer ont été optimisées sur ces hydrazones isolées, avant de faire des essais sans isolement de l'hydrazone.

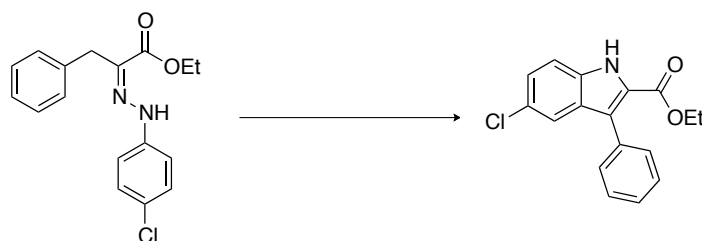


Schéma III.28 : Réaction d'optimisation

Entrée	Conditions ¹⁵⁷	Solvant	T	temps	rendements
1	BF ₃ .OEt ₂	DCM	reflux	5-6 h	Départ
2	AlCl ₃	DCM	reflux	3 j	Départ
3	-	AcOH	80°C	3 j	20%
4	-	AcOH	100°C	1 nuit	50%
5	-	AcOH	110°C	1 nuit	100%
6	MW	AcOH	120°C	30 min	100%

Tableau III.2 : Optimisation de la réaction de Fischer

Les premiers essais ont été réalisés avec un acide de Lewis (entrée 1 et 2) et à température relativement basse mais n'ont donné aucun résultat. Une tentative avec un acide de Brønsted tel que l'acide acétique a ensuite été réalisée. Après 48 h à 80°C, seules quelques traces d'indoles ont été détectées mélangées à l'hydrazone de départ. Ce mélange a été réintroduit dans l'acide acétique et a été chauffé jusqu'à l'obtention de l'indole seul. Ce test a permis de valider la structure de l'indole.

Fort de ces premiers essais, les études ont été poursuivies dans l'acide acétique. Les conditions optimales pour cette cyclisation sont à température plus élevée (entrée 5). L'irradiation par des micro-ondes a permis d'obtenir l'indole de manière quantitative en 30 min, à 120°C avec une puissance de 300 W.

3. Synthèse d'indoles 3-composants

A la suite de l'optimisation effectuée précédemment, le premier test sans purification intermédiaire a été réalisé sous irradiation par des micro-ondes. L'hydrazone est synthétisée dans les conditions de la réaction 3-composants. Puis le DCM (dichlorométhane) est évaporé et le brut réactionnel est introduit dans un tube à micro-ondes avec de l'acide acétique et chauffé pendant 30 min à 120°C (300W). Après évaporation de l'acide acétique et purification, l'indole souhaité est obtenu avec un rendement de 67%.

¹⁵⁷ Cette colonne indique l'utilisation d'un catalyseur ou d'irradiation par des micro-ondes.

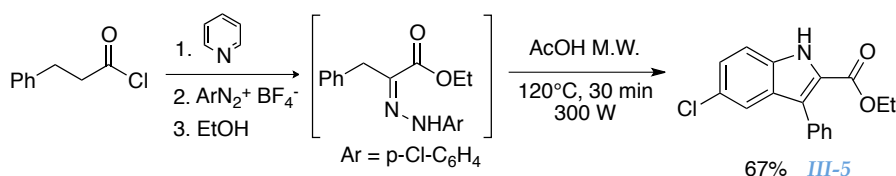


Schéma III.29 : Synthèse sans isoler l'intermédiaire par irradiations micro-ondes

Ces conditions ont été testées pour la synthèse d'autres indoles notamment avec un groupement amide. Toutefois, après la cyclisation par irradiation par des micro-ondes le brut se révèle assez complexe. Cette méthode entraîne la formation de nombreux produits de dégradation, et que ce soit avec la diallylamine ou la diéthylamine, l'indole correspondant n'a pas été isolé.

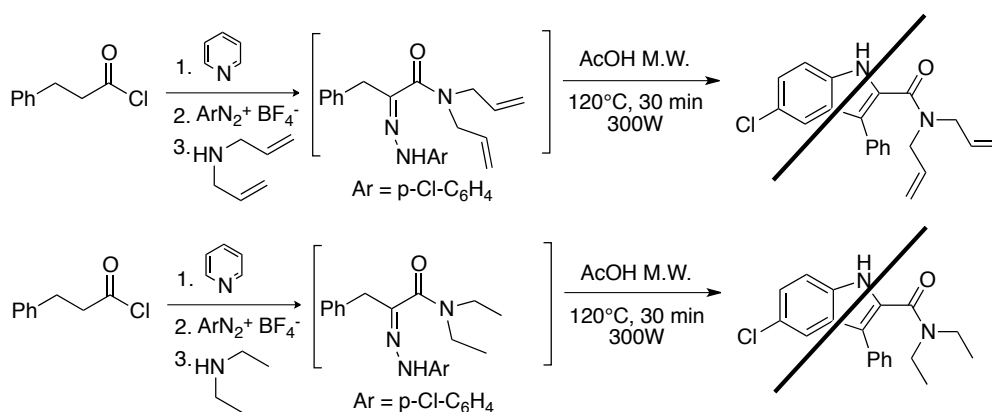


Schéma III.30 : Synthèses en deux étapes par irradiations micro-ondes

Nous avons donc repris les essais d'optimisation à partir de l'hydrazone comportant un groupement amide afin de trouver des conditions plus douces pour cette réaction.

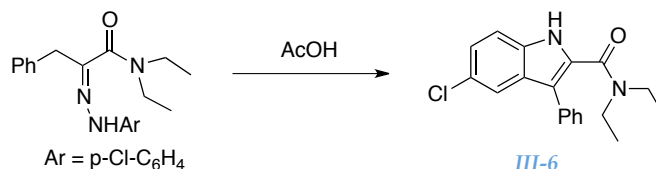


Schéma III.31 : Nouvelle réaction d'optimisation

Entrée	Mode	T	Temps	Résultat
1	M.W. (150 W)	100°C	10 min	Mélange
2	M.W. (150 W)	80°C	10 min	Mélange
3	Thermique	110°C	1 nuit	100%

Tableau III.3 : Tests d'optimisation

Sous irradiation par des micro-ondes, même en diminuant la température, le résultat obtenu n'est pas satisfaisant. En utilisant un chauffage conventionnel, après une nuit au reflux dans l'acide acétique, l'hydrazone a été convertie quantitativement en indole. Ainsi, ces conditions paraissent être optimales que ce soit pour les composés esters ou amides.

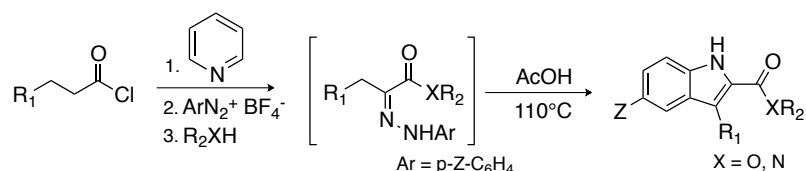


Schéma III.32 : Conditions pour la synthèse d'indole en deux étapes

Entrée	Produits	Rdt	Entrée	Produits	Rdt
1	 III-7	60%	6	 III-11	37%
2	 III-8	63%	7	 III-12	51%
3	 III-9	39%	8	 III-13	48%
4	 III-10	39%	9	 III-6	43%
5	 III-5	47%	10	 III-14	34%

Tableau III.4 : Synthèse d'indoles en deux étapes

Différents exemples ont été réalisés pour cette synthèse avec des alcools, mais aussi des amines secondaires (entrées 7, 8, 9) ou primaires (entrée 10). L'une des difficultés a été la purification par colonne chromatographique qui a parfois nécessité une élution neutralisée par adjonction de triéthylamine à l'éluant.

Toutefois, cette synthèse s'avère limitée concernant certains sels de diazonium. En effet, des essais ont été effectués avec une fonction ester en *para* de la fonction diazonium et l'indole n'a pas pu être formé dans ces conditions.

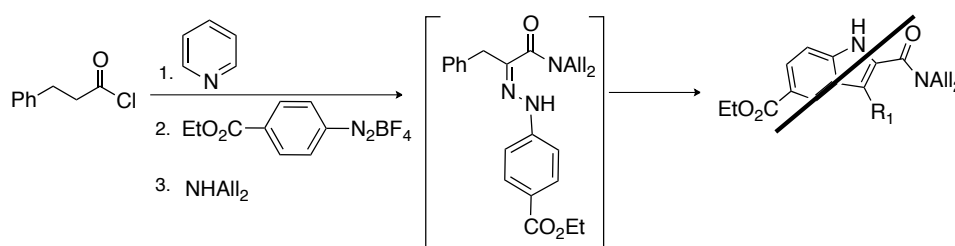


Schéma III.33 : Essai avec le tétrafluoroborate de *p*-(éthoxycarbonyl)benzène diazonium

4. Suite de l'étude

Lors de la réaction de Fischer, un CH_2 est nécessaire en α de la fonction hydrazone, car ce carbone sera quaternaire sur l'indole final. Cependant, il a été démontré que si cette position est substituée, la migration du substituant est possible.¹⁵⁸ L'hydrazone placée en présence de chlorure de zinc cyclise selon la réaction de Fischer avec la migration d'un méthyle pour permettre l'aromatisation en indole.

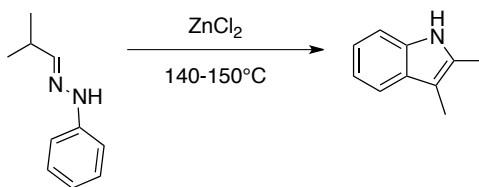


Schéma III.34 : Réaction de Fischer avec migration d'un méthyle

Si l'hydrazone comporte un groupement acide carboxylique en α , celui-ci est éliminé par l'acide sulfurique présent au cours de la réaction.

¹⁵⁸ K. Bruner, *Monatsh. Chem* **1895**, 16, 183-189.

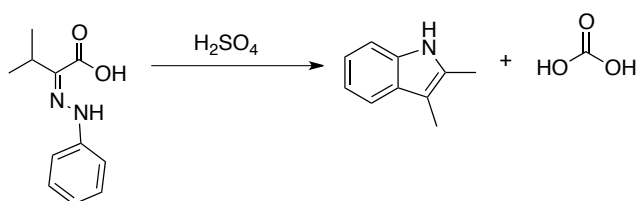


Schéma III.35 : Réaction de Fischer avec élimination du groupement acide carboxylique

Des tentatives ont été effectuées pour appliquer cette méthode à la synthèse d'indoles 3-composants mise au point. Si l'utilisation d'une hydrazone, comportant un carbone secondaire en α de la fonction hydrazone, pouvait conduire à la migration du substituant : l'iminium (a) serait formé mais l'aromatisation ne pourrait avoir lieu. Ainsi, la migration du type Wagner-Meerwein permettrait de créer le carbocation (b) provoquant le départ d'un isocyanate et l'aromatisation du noyau indolique (c).

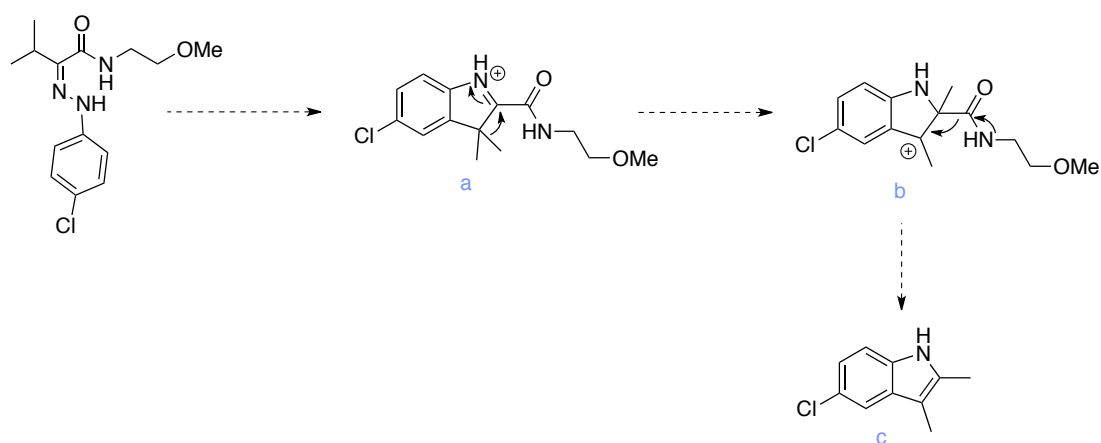


Schéma III.36 : Essai de migration du méthyle

L'hydrazone **III-4** est placée dans les conditions précédemment établies.

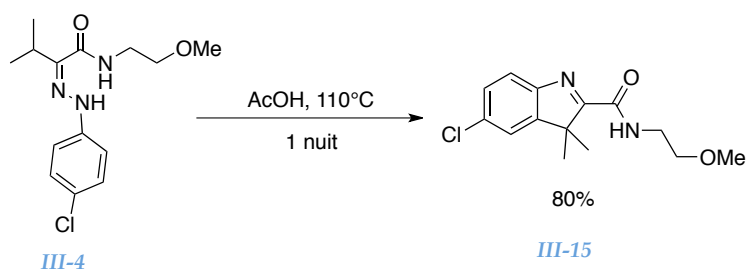


Schéma III.37 : Essai de sigmatropie 1,2

Malheureusement, seule l'imine (*III-15*) est obtenue avec un rendement de 80%. Différentes tentatives ont été réalisées pour essayer de faire évoluer cette imine : ajout d'un acide de Lewis (triflate de cuivre (II)), irradiation par des micro-ondes à haute température. Néanmoins, le produit désiré n'a pas pu être obtenu.

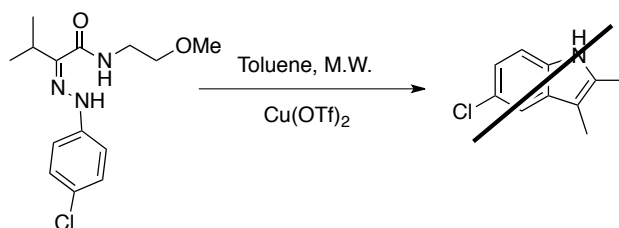


Schéma III.38 : Essais sous irradiations micro-ondes

III. Conclusion

L'amélioration de la synthèse d'hydrazones à 3-composants a permis de diversifier les structures obtenues. En couplant cette condensation à une réaction de Fischer, différents indoles ont pu être synthétisés sans isoler le moindre intermédiaire. Une nouvelle synthèse d'indoles à 3-composants a ainsi été mise au point permettant de former des indoles hautement fonctionnalisés.

Chapitre IV : Nouvelle réaction de cyclo-addition/oxydation

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

A. dos Santos, L. El Kaïm, L. Grimaud, C. Ronsseray, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 3117-3121.

A. dos Santos, L. El Kaïm, L. Grimaud, C. Ronsseray, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 1310-1314.

I. Introduction

Le projet initial était de préparer une dicétone à partir d'une hydrazone. Nous nous sommes inspirés du travail réalisé par une des prédécesseurs au laboratoire qui avait mis au point une déprotection de cétone par une hydrazone catalysée au cuivre (II).¹⁵⁹

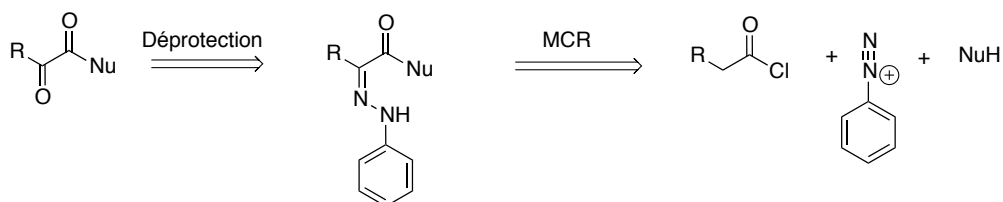


Schéma IV.1 : Idée de départ

L'hydrolyse des hydrazones catalysée par un sel métallique est connue dans la bibliographie. De nombreux groupes ont utilisés des sels de cuivre (II) pour hydrolyser les hydrazones dans des conditions relativement douces.¹⁶⁰ Lors de cette réaction l'acétate de cuivre se complexe probablement sur la fonction hydrazone et facilite ainsi son hydrolyse en milieu acide.

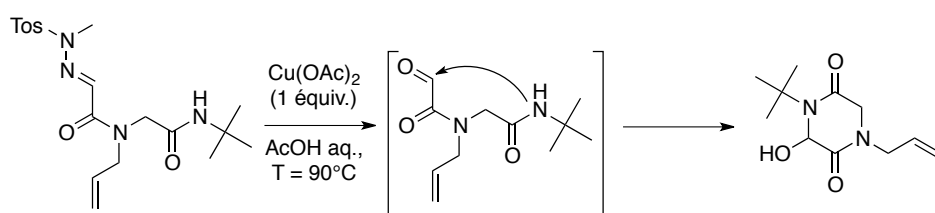


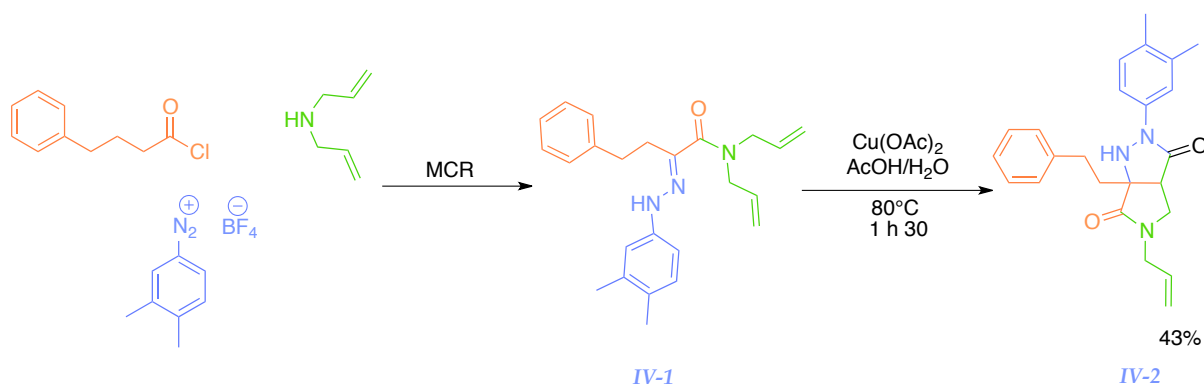
Schéma IV.2 : Réaction de déprotection et cyclisation

Afin d'utiliser ce type de réaction, nous avons synthétisé une hydrazone, grâce au couplage 3-composants utilisé précédemment, que nous avons placée dans les conditions décrites : 1 équivalent d'acétate de cuivre (II), dans un mélange d'acide acétique et d'eau (80/20) avec une concentration de 0,06 M. Le mélange réactionnel a

¹⁵⁹ Thèse d'Emilie Vieu, chap III.

¹⁶⁰ Utilisation de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$: (a) E.J. Corey, S. Knapp *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3667-3668. (b) A.I. Meyers, G. Jr. Jagdmann *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 877-879. Utilisation de CuCl_2 : (c) T. Mino, S. Fului, M. Yamashita *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 734-735.

été chauffé à 80°C sous argon pendant 1 h 30 et la pyrazolidinone **III-2** a été isolée avec un rendement de 43%.



Le sel de cuivre (II) n'a pas déprotégé la cétone. Une réaction entre l'oléfine et l'hydrazone a eu lieu permettant la formation d'une pyrazolidinone grâce à une réaction en cascade impliquant une cyclisation et une oxydation.

II. Cyclo-additions et oxydations d'hydrazones

1. Les cyclo-additions [3+2] impliquant des hydrazones

Les cyclo-additions entre les hydrazones et les oléfines sont connues dans la bibliographie. Elles peuvent être réalisées de trois façons : en condition thermique, par catalyse par un acide de Brønsted ou par un acide de Lewis.

- Cyclo-addition thermique

Le groupe de Grigg a été l'un des premiers à travailler sur ces cyclisations et à véritablement isoler les produits issus de telles réactions.¹⁶¹ Ils ont montré que les arylhydrazones réagissent avec un composé maléimide dans le xylène à 150°C pour former une pyrazolidine avec un rendement de 84%.

¹⁶¹ R. Grigg, J. Kemp, N. Thompson *Tetrahedron Lett.* **1978**, *31*, 2827-2830.

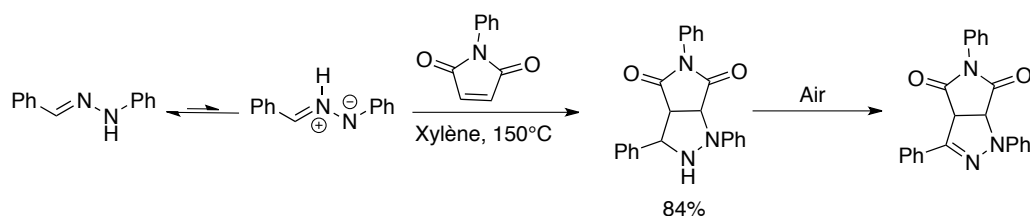


Schéma IV.4 : Cyclo-addition thermique d'une aryldiazone

Cette pyrazolidine, laissée à l'air libre, s'oxyde en présence d'oxygène pour former une pyrazoline. Par ailleurs, en utilisant du xylène non purgé à l'argon, la pyrazoline est obtenue directement avec un rendement de 48%.

Quelques années plus tard, une version intramoléculaire a été développée par le même groupe.¹⁶²

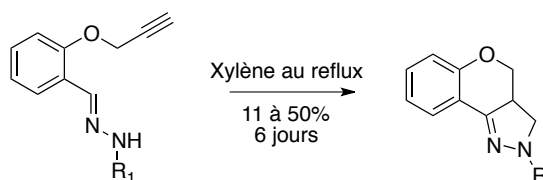


Schéma IV.5 : Cyclo-addition thermique intramoléculaire.

L'équipe de Snider a également travaillé sur cette réaction, en réfléchissant sur le mécanisme impliqué.¹⁶³ En effet, l'hydrazone est un nucléophile ambident, qui contient 2 sites nucléophiles, le carbone et l'azote, susceptibles de réagir avec un électrophile. Dans le cas où le carbone est le nucléophile, la réaction de type éne est favorisée avec l'obtention d'un composé intermédiaire azo. Au contraire, dans le cas où l'azote est le nucléophile, la réaction de type Michael avec obtention d'un cycle est davantage observée. La cyclo-addition se fait *via* l'addition de l'azote nucléophile sur l'oléfine.

¹⁶² R. Grigg, M. Dowling, M.M. Jordan, V. Sridharan *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5873-5886.

¹⁶³ B.B. Snider, R.S.E. Conn, S. Sealfon *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 218-221.

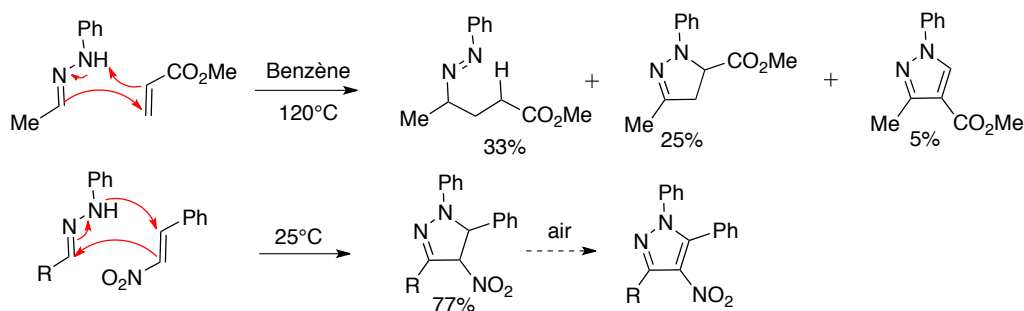


Schéma IV.6 : Réaction ène ou addition de Michael

Cette différence mécanistique dépend principalement de l'alcène. S'il comporte un groupement fortement électro-attracteur, la cyclisation est favorisée.

Hamelin *et al.* ont montré que cette cyclo-addition était renversible thermiquement.¹⁶⁴ L'utilisation d'un alcène disubstitué rend l'aromatisation de la pyrazolidine en pyrazole impossible. Ainsi, en chauffant cet intermédiaire dans le toluène, il se décompose permettant la régénération concomitante de l'oléfine de départ et du dipôle-1,3. Pour mettre en évidence la présence de cet yluire, un dipolarophile tel que l'acétylène dicarboxylate de méthyle (ACDM) est ajouté et la pyrazoline correspondante et l'oléfine sont obtenues.

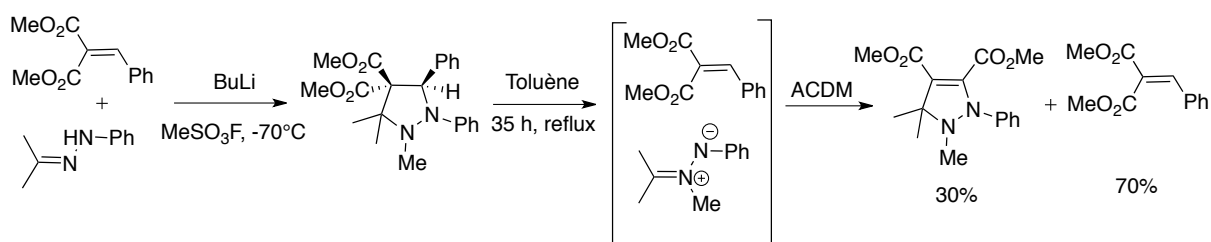


Schéma IV.7 : Exemple de rétrocyclo-addition 1,3-dipolaire.

Ainsi, cette cyclo-addition peut être renversible si le produit obtenu n'est pas stabilisé par une oxydation ou une aromatisation.

- Cyclo-addition activée par un acide de Brønsted

En condition thermique, cette réaction nécessite des conditions de température élevées et les réactifs utilisés doivent être activés par leurs substituants. En présence

¹⁶⁴ G Le Fèvre, J. Hamelin *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 1757-1760.

d'acide de Brønsted, la cyclo-addition est facilitée et la température de réaction moins élevée.

Hesse a réalisé l'addition d'hydrazones (issues d'aldéhydes) sur des oléfines non activées, dans l'acide acétique en présence d'une quantité stœchiométrique d'acide sulfurique concentré.¹⁶⁵ Hamelin a repris cette étude d'un point de vu mécanistique, en étudiant plus particulièrement la stabilité des intermédiaires cationiques et la stéréochimie de la réaction.¹⁶⁶

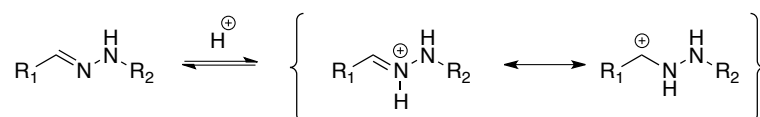


Schéma IV.8 : Formation du cation iminium en milieu acide de Brønsted

En milieu acide, l'hydrazone se transforme en N-aminoiminium. Cette espèce comporte 4 électrons π , délocalisés sur 3 centres et peut réagir avec une espèce comportant 2 électrons π . Tout comme l'addition thermique, cette réaction est renversible.

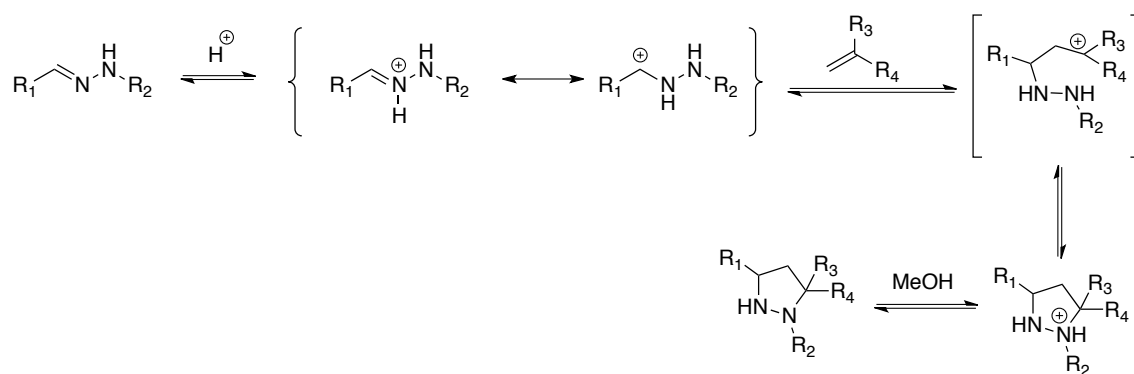


Schéma IV.9 : Mécanisme de la cyclo-addition polaire cationique

Conformément aux observations de Hesse, Hamelin a remarqué que les hydrazones issues d'alkylcétones ne réagissaient pas dans ces conditions, à cause de la plus grande stabilité de la forme hydrazine protonée.

¹⁶⁵ K.D. Hesse *Annalen* **1970**, 743, 50.

¹⁶⁶ G. Le Fèvre, S. Sinbandhit, J. Hamelin *Tetrahedron* **1978**, 35, 1821-1824.

Plus tard, une nouvelle étude a permis de mettre en parallèle la cyclo-addition thermique réalisée par l'équipe de Grigg en 1979¹⁶⁷ et les travaux par catalyse acide de Brønsted pour des réactions intramoléculaires.¹⁶⁸ Contrairement aux réactions intermoléculaires, ces dernières en conditions thermiques peuvent avoir lieu avec des oléfines non-activées.

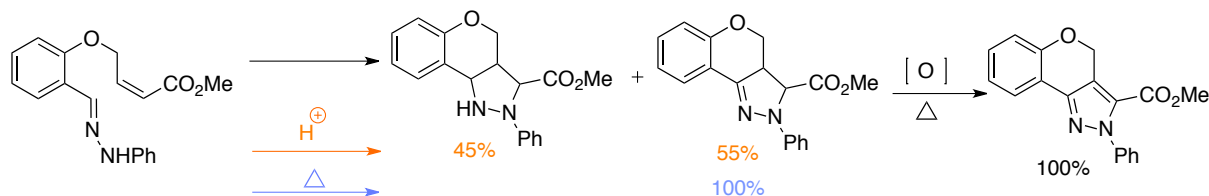
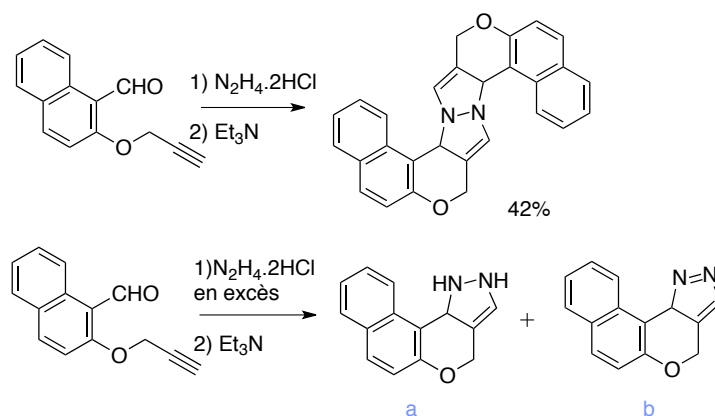


Schéma IV.10 : Cyclo-addition intramoléculaire.

Le groupe de Shimizu a étudié ce type de cyclo-addition avec des hydrazones générées *in situ*.¹⁶⁹ En effet, à partir d'un aldéhyde présentant une triple liaison convenablement placée, en présence d'un équivalent de chlorhydrate d'hydrazine dans l'éthanol au reflux avec ajout de triéthylamine, le dimère résultant de la double addition de l'aldéhyde sur l'hydrazine est formé. Une double cyclo-addition s'ensuit. En présence d'un excès de chlorhydrate d'hydrazine sous atmosphère inerte, le monomère (a) et le composé (b) issu de l'aromatization de (a) sont isolés avec des rendements respectifs de 40% et 50%. Lorsque la réaction est réalisée à l'air, seul le produit (b) est obtenu.

Schéma IV.11 : Hydrazones générées *in situ*

¹⁶⁷ R. Grigg, M. Jordan, J.F. Malone *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3877-3878.

¹⁶⁸ B. Fouchet, M. Joucla, J. Hamelin *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1333-1336.

¹⁶⁹ T. Shimizu, Y. Hayashi, M. Miki, K. Teramura *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2277-2285.

Les hydrazones peuvent s'additionner sur des insaturations, mais elles peuvent également réagir avec le dicétène, le 4-méthylèneoxétan-2-one, comme dans l'exemple présenté ci-dessous. Cette étude a été débutée par Kato et Katagiri en 1970¹⁷⁰, puis reprise en 1999¹⁷¹. Dans le cas où l'hydrazone est issue d'un aldéhyde, un produit acyclique est formé. Si l'hydrazone est disubstituée, le cycle à 5 issu de la cyclo-addition est bien obtenu. Dans les deux cas, les composés β -dicarbonylés obtenus sont en équilibre avec leur forme énol.

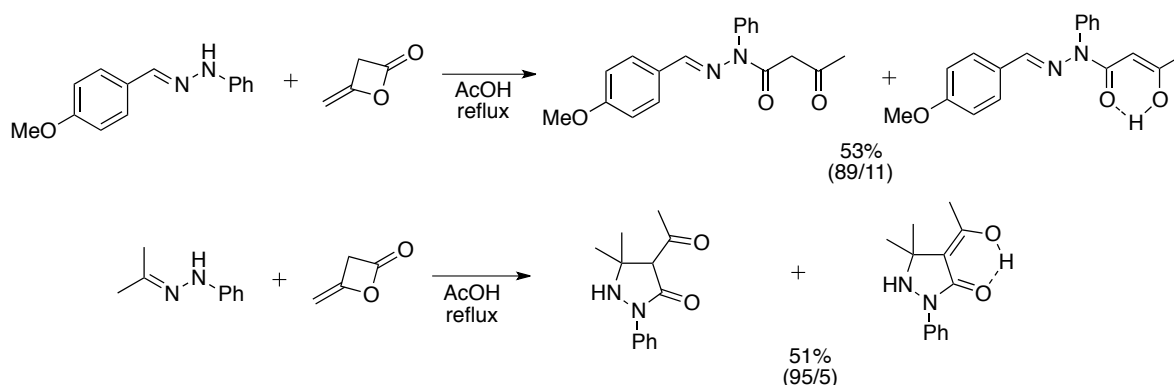


Schéma IV.12 : Cyclo-addition d'hydrazones et dicétones.

• Cyclo-addition activée par un acide de Lewis ou un oxydant

Dans les exemples précédents, les conditions s'avèrent relativement dures : chauffage élevé ou présence d'acide de Brønsted très fort. Dans le but de trouver des conditions plus douces, le groupe de Shimizu a utilisé un oxydant: l'acétate de plomb.¹⁷² A température ambiante dans le chloroforme avec 1 équivalent d'acétate de plomb, l'hydrazone (a) est transformée en pyrazoline (b). Ce composé, mis en présence de 3 équivalents de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, s'oxyde pour former le pyrazole (c). Si l'acétate de plomb est introduit en excès, l'oxydation continue et un groupe acétoxy s'additionne en α de l'éther permettant la formation de (d). Ce groupement acétate est remplacé par un groupement éthoxy lors de la recristallisation dans l'éthanol.

¹⁷⁰ T. Kato, N. Katagiri *Chem. Phar. Bull.* **1970**, *18*, 2269-2277.

¹⁷¹ S.V. Oleinik, K.N.Zelenin, V.V. Alekseev, A.A. Potekhin *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, *35*, 6, 748-749.

¹⁷² T. Shimizu, Y. Hayashi, S. Ishikawa, K. Teramura. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 2456-2459.

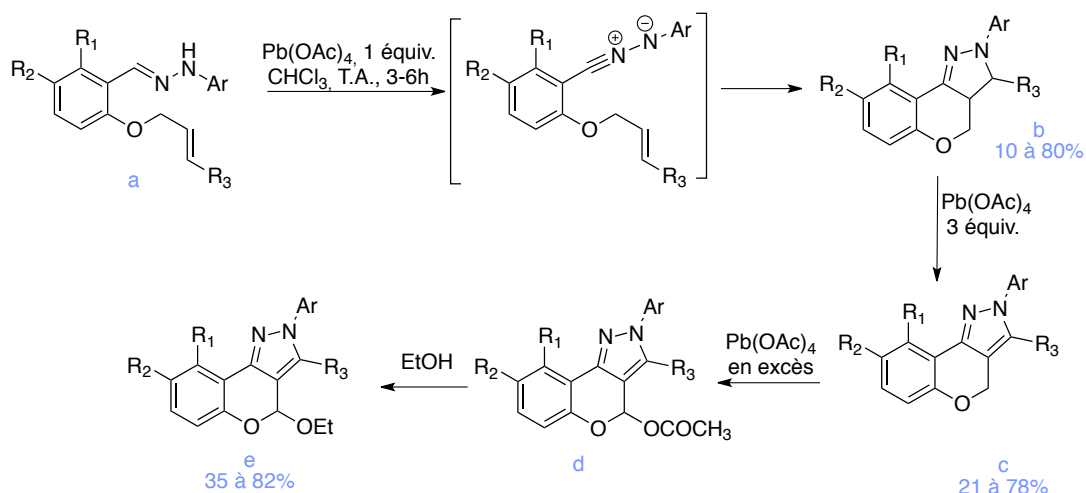


Schéma IV.13 : Cyclo-addition et oxydation au plomb.

Cette réaction de cyclo-addition nécessite une quantité relativement importante de sels métalliques. Plus récemment, des réactions ont été réalisées avec une quantité catalytique d'acide de Lewis comme le triflate de scandium ou de zirconium.¹⁷³

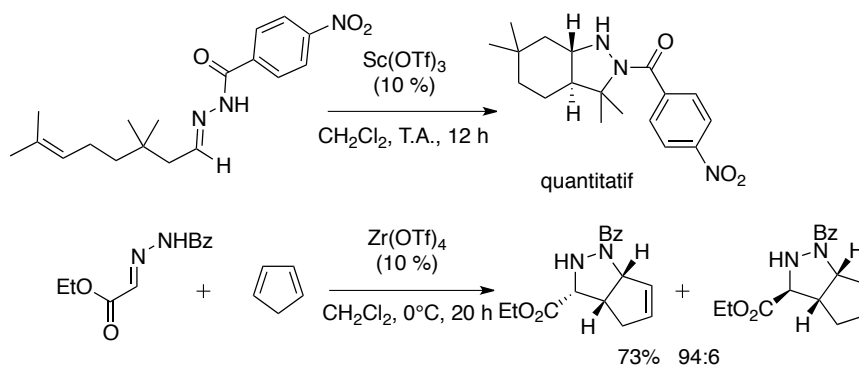


Schéma IV.14 : Cyclo-addition catalysée par un acide de Lewis

Le triflate de scandium permet de réaliser la réaction intramoléculaire avec une bonne sélectivité, puisque le produit *trans* est obtenu avec une sélectivité de 99%. Pour la réaction intermoléculaire, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ donne le meilleur rendement mais ne permet pas une bonne sélectivité. Le triflate de zirconium (ou le triflate d'hafnium) permet à la fois une bonne sélectivité et un bon rendement.

¹⁷³ S. Kobayashi, R. Hirabayashi, H. Shimizu, H. Ishitani, Y. Yamashita *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3351-3354.

Une réaction énantiosélective catalysée par du $Zr(OPr)_4$ et le (R)-3,3'-I₂BINOL comme inducteur asymétrique a été mise au point. Elle permet d'obtenir le produit souhaité avec un rendement de 87% et un excès énantiomérique de 97%.¹⁷⁴

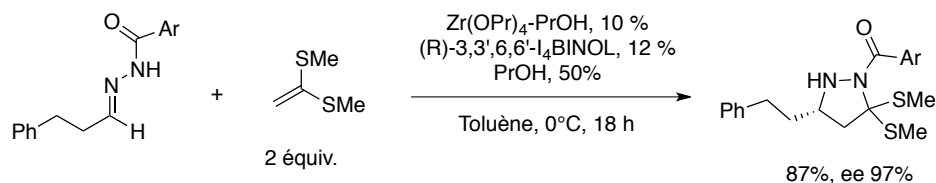


Schéma IV.15 : Cyclo-addition énantiosélective

Ainsi la fonction hydrazone est un bon partenaire pour les cyclo-additions réalisées dans des conditions plus ou moins douces. Le cycle ainsi formé est sensible à l'air et aura tendance à s'oxyder et à s'aromatiser, plus particulièrement en présence de sels métalliques et d'oxygène.

Overman *et al.* ont utilisé cette cyclo-addition au cours d'une synthèse totale.¹⁷⁵ Ainsi, ils ont comparé les différentes méthodes et ont trouvé les conditions optimales pour chaque type de cyclisation.

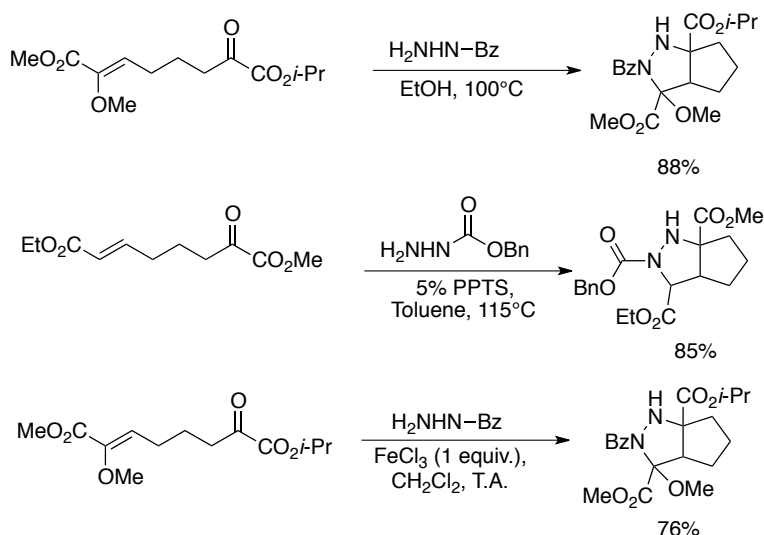


Schéma IV.16 : Etude parallèle de cyclo-additions

¹⁷⁴ Y. Yamashita, S. Kobayashi *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11279-11282.

¹⁷⁵ J. Gergely, J. B. Morgan, L. E. Overman *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9144-9152.

La réactivité des hydrazones a également été étudiée en fonction de la substitution. Plus le groupe sur l'azote de l'hydrazone est électro-attracteur, plus la formation du dipôle-1,3 est facilitée ce qui augmente la réactivité de ce composé vis-à-vis des cyclo-additions.

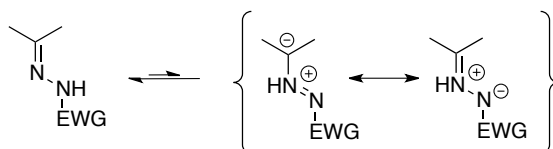


Schéma IV.17 Équilibre entre l'hydrazone et le dipôle-1,3

2. Les oxydations aérobies

Les oxydations aérobies se font rarement par réaction directe du dioxygène sur le composé. Dans la plupart des cas, un co-oxydant est nécessaire. Cela peut-être un métal ou des sels métalliques comme nous allons le voir dans les différents exemples ci-après.

• Oxydation d'hydrazones

Les hydrazones sont sensibles aux oxydations aérobies. En 1980, Suginome a repris l'étude d'oxydation d'hydrazone induite par la lumière.¹⁷⁶ L'hydrazone de la benzophénone, dans le tétrachlorométhane en présence d'oxygène, conduit à un hydroperoxyde. Lorsque cet intermédiaire est chauffé, la cétone initiale est régénérée.

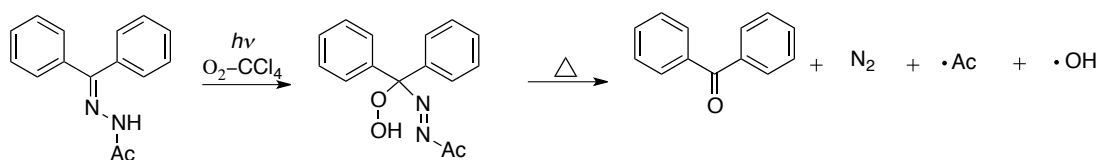


Schéma IV.18 : Oxydation d'hydrazone induite par la lumière

¹⁷⁶ H. Suginome, T. Uchida *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 3225-3231.

La réaction mise en œuvre est de type radicalaire en chaîne. La lumière sert d'initiateur en dégradant le solvant, créant un radical libre qui se propage sur l'hydrazone. L'oxygène vient alors réagir sur ce composé.

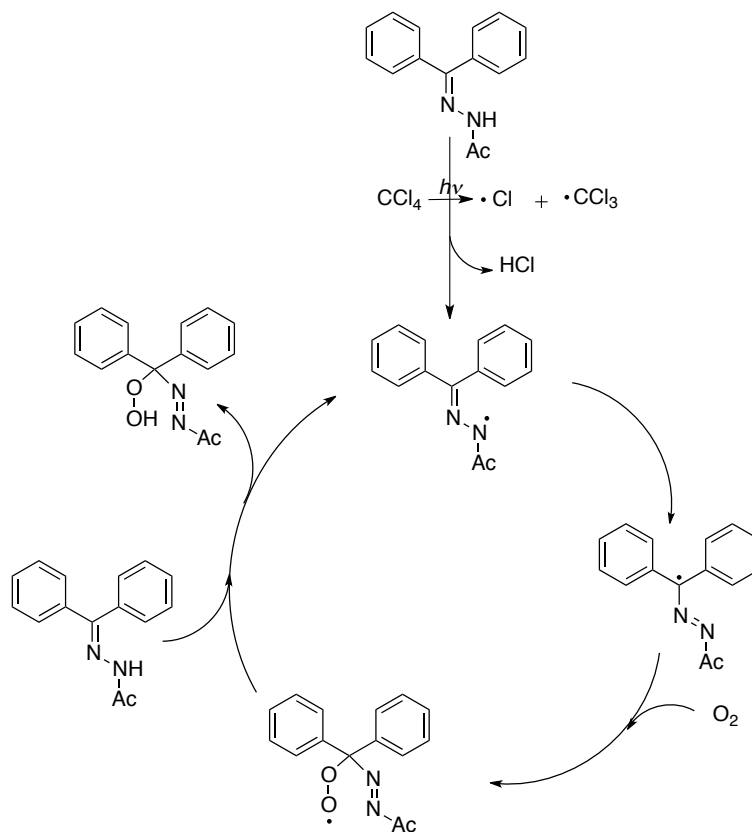


Schéma IV.19 : Mécanisme de l'oxydation d'hydrazone induite par la lumière

Cette décomposition peut également être induite par l'oxyde de cuivre ou l'oxyde de fer.¹⁷⁷

Takeda et *al.* ont étudié la sur-oxydation du composé hydroperoxyde obtenu lors de la réaction précédente.¹⁷⁸ L'hydrazone (a), placée dans le méthanol en présence d'oxygène dissous, conduit à la formation de l'intermédiaire (b) qui est traité avec un acide, une base ou un agent réducteur pour former le composé (c). En milieu acide, le groupement phénylazo devient un bon groupe partant¹⁷⁹ permettant l'obtention de l'ester final (d).

¹⁷⁷ F. Minisci *Gazz. Chim. Ital.* **1959**, 89, 626-637.

¹⁷⁸ M. Utaka, Y. Fujita, A. Takeda *Chem. Lett.* **1982**, 1607-1610.

¹⁷⁹ P. K. Huang, E. M. Kosower *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 2354-2362.

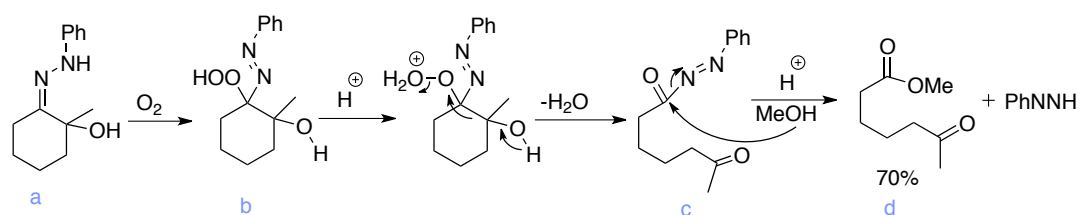


Schéma IV.20 : Sur-oxydation et clivage de liaison C-C.

Toutes les hydrazones ne sont pas propices à l'auto-oxydation. Harej et Dolenc ont étudié les relations structure-oxydabilité des hydrazones.¹⁸⁰ Les hydrazones contenant au moins un atome d'hydrogène (Schéma IV-21, exemple de gauche) sont plus susceptibles de s'oxyder. Le substituant issu de l'aldéhyde ou la cétone (R, R') est moins important que celui porté par la partie hydrazine (R_1). Si celui-ci est électro-attracteur, l'hydrazone sera moins réactive.

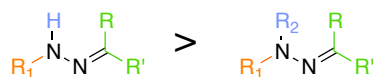


Schéma IV.21 : Etude de la réactivité des hydrazones

• Oxydation des pyrazolidines

Les pyrazolidines issues des cyclo-additions [3+2] des hydrazones avec les oléfines sont également sensibles à l'oxydation par l'air. En effet, comme nous l'avons entrevu précédemment, après la cyclo-addition, un phénomène d'oxydation dû à l'air conduisant à l'aromatisation du cycle en pyrazole est souvent observé. Dans l'exemple suivant, après la cyclo-addition en conditions acides, l'aromatisation est réalisée en chauffant le composé dans du bromobenzène puis du nitrobenzène aérés.

181

¹⁸⁰ M. Harej, D. Dolenc *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7214-7221.

¹⁸¹ H. M. Gaber *Phosphorus, Sulfur and Silicon and Related Elements* **2003**, 178, 417-424.

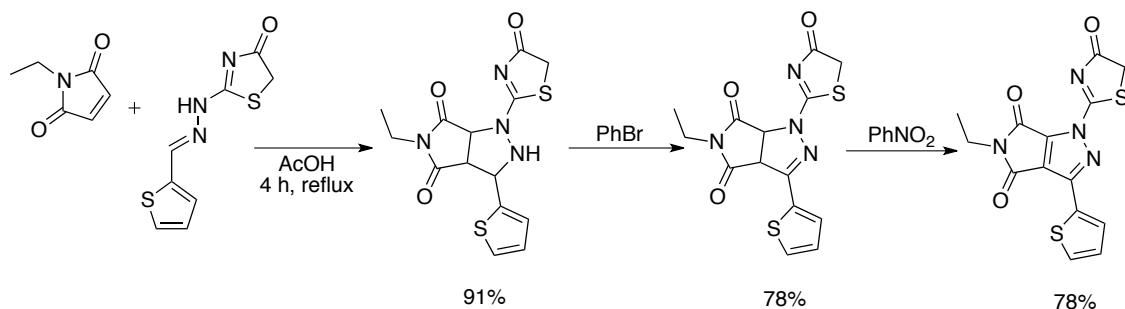


Schéma IV.22 : Cyclo-addition et oxydation par voie thermique.

Dans l'exemple ci-après le groupe de Shimizu¹⁸² est parti du chlorhydrate de phénylhydrazine pour réaliser de façon monotope l'hydrazone et la cyclo-addition activée par un acide de Brønsted. Un sel est obtenu et est traité avec une base permettant d'obtenir la pyrazolidine correspondante.

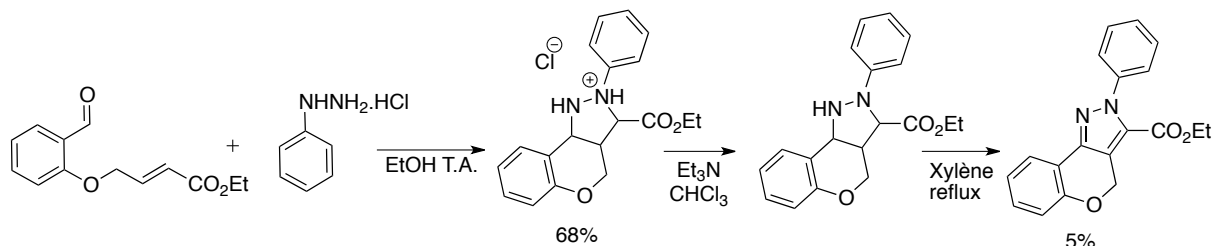


Schéma IV.23 : Cyclisation et oxydation à l'air d'une pyrazolidine

Dans le cas où le carbonyle de départ est un aldéhyde, l'oxydation spontanée conduit au pyrazole correspondant. Cependant, si le produit de départ est une cétone, après quelques jours à température ambiante, une pyrazolidinone a été identifiée mais cette oxydation n'a pas été étudiée plus avant.

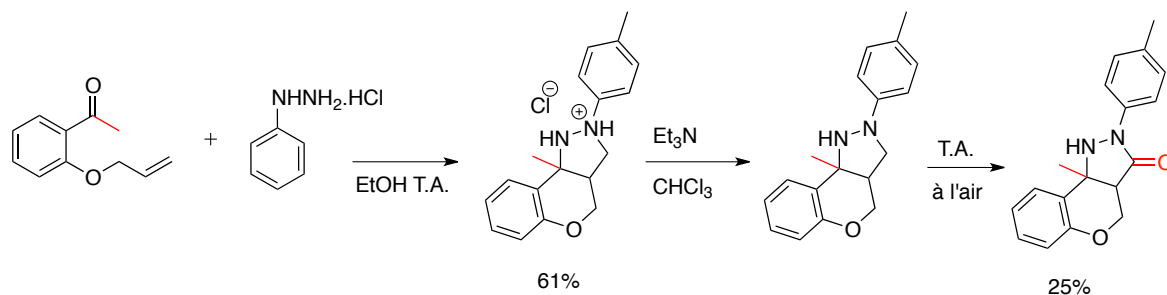


Schéma IV.24 : Cyclisation et oxydation à l'air d'une pyrazolidine

Nous avons mis au point une synthèse de pyrazolidinones proche de ces travaux.

¹⁸² T. Shimizu, Y. Hayashi, M. Nakano, K. Teramura *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 134-141.

III. Mise au point d'une nouvelle réaction de cyclisation-oxydation catalysée au cuivre.

1. Reprise de l'étude

Lors des tentatives d'hydrolyse de l'hydrazone *IV-1* en présence de sels de cuivre (II) dans un mélange acide acétique et eau (80/20), la pyrazolidinone *IV-2* a été isolée après 1 h 30 avec un rendement de 43%.

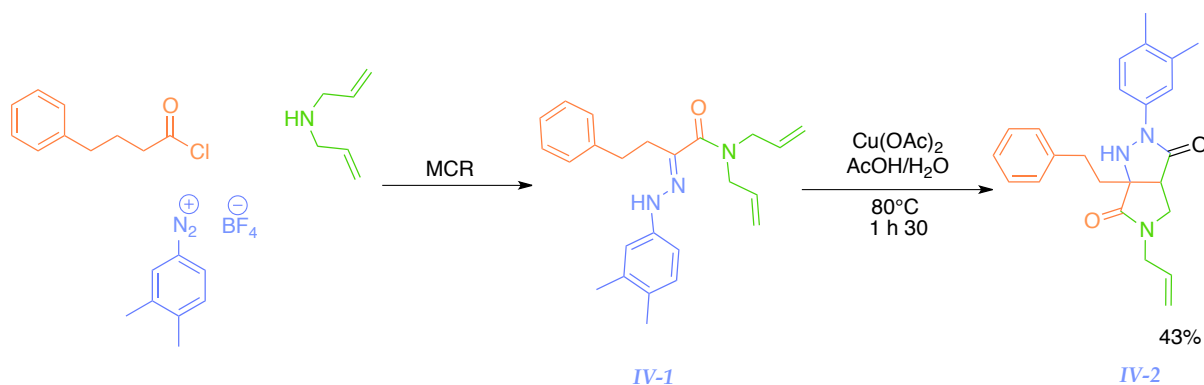


Schéma IV.25 : Synthèse de pyrazolidinone

Cette pyrazolidinone a été formée grâce à une réaction en cascade de cyclisation et d'oxydation. Cette étude a été poursuivie afin de mieux comprendre la formation de ce produit, en réfléchissant notamment au mécanisme impliqué.

2. Résultats et Discussion

- Mécanisme de la réaction

Un mécanisme possible pourrait impliquer une première étape qui serait une cyclo-addition [3+2] entre l'hydrazone et l'oléfine. Cette cyclo-addition serait permise par le cuivre (II) et/ou l'acide acétique. La fonction hydrazine (a) pourrait être oxydée par l'acétate de cuivre (II). Cette oxydation permettrait la formation d'un radical hydrazinyl (b) et de cuivre (I). Cet intermédiaire (b) pourrait à nouveau être oxydé par le cuivre (II) permettant la formation du cation diazénium (c). Une prototropie

permettrait de passer du cation diazénium au cation hydrazénium (d). L'eau présente dans le milieu peut s'ajouter sur celui-ci par pour former l'aminal (e).

Cet aminal a une structure similaire à l'hydrazine de départ. Ainsi, la séquence pourrait se répéter sur ce produit. Le cuivre (II) oxyderait à nouveau la fonction hydrazine pour former, en deux étapes successives, le cation diazénium (f), se transformant en cation hydrazénium (g) grâce à une prototropie. La dernière étape serait une tautomérisation céto-énolique permettant la formation de la pyrazolidinone (h).

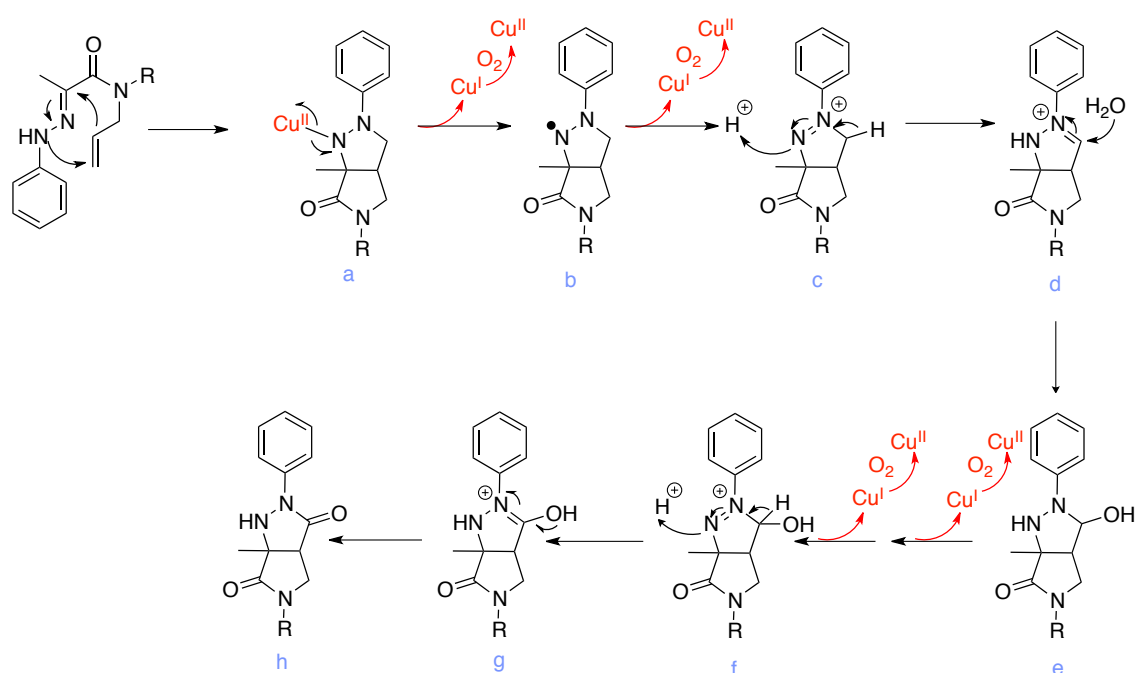


Schéma IV.26 : Proposition de mécanisme pour la réaction de cyclisation-oxydation

Un tel mécanisme impliquerait différentes étapes d'oxydation d'une fonction hydrazine par les sels de cuivre. Dès les premiers essais, seul un équivalent d'oxydant a été utilisé, le cuivre (II) est donc régénéré probablement grâce à l'oxygène présent dans le milieu. D'autre part, ce mécanisme implique plusieurs prototropies, ainsi le choix d'un solvant polaire et protique paraît judicieux.

• Optimisation des conditions

De nombreuses conditions ont été testées afin d'augmenter le rendement. Le premier essai a été effectué dans un mélange AcOH/H₂O (80/20), à 80°C avec une quantité

stœchiométrique de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$. Différents oxydants ont été testés, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ou $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, avec différents solvants comme le résume le tableau suivant.

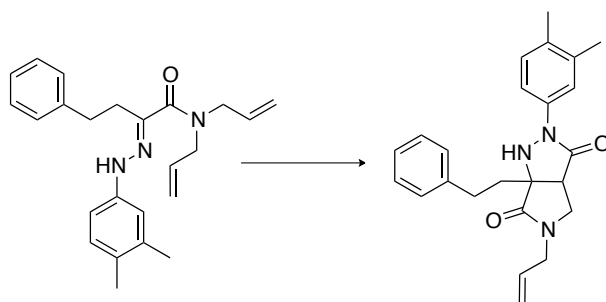


Schéma IV.27 : Réaction d'optimisation

	Oxydant	Quantité	Solvant	Temps	T	Résultat
1	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	10%	DMF, air	1 nuit	80°C	R.D.
2	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	1	TFA	1 week end	80°C	0%
3	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	20%	DMF	4 h ou 1 nuit	100°C	0%
4	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	20%	Toluène	2 jours	80°C	20%
5	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	20%	Acétonitrile	1 semaine	80°C	R.D.
6	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	20%	THF	1 week end	66°C	R.D.
7	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	1	AcOH/ H_2O	1h30	80°C	43%
8	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	20%	AcOH	18h	80°C	29%
9	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	1	TFA	3h	80°C	0%
10	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	1	Toluène	1 week end	80°C	0%
11	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	20%	AcOH/ H_2O /TFA (70/20/10)	9h	80°C	52%
12	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	20%	AcOH/ H_2O /DMF (65/15/20)	10h	80°C	35%
13	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	20%	AcOH/ H_2O /DMF (70/20/10)	10h	80°C	65%
14		0%	AcOH/ H_2O /DMF (70/20/10)	20h	80°C	7% bi 12% ox

Tableau IV.1 : Conditions d'optimisation

Des conditions plus acides ont été testées en utilisant notamment de l'acide trifluoroacétique à la place de l'acide acétique mais cela n'a donné aucun résultat concluant (entrée 9).

Dans les conditions de départ, 1 équivalent de cuivre (II) est introduit. Pour diminuer la quantité de cuivre nécessaire, différents solvants ont été testés comme le toluène

avec 1 équivalent de cuivre (entrée 10), le THF (entrée 6) ou l'acétonitrile (entrée 5) avec 20% de triflate de cuivre, mais les essais sans acide de Brønsted ne donnent aucun résultat satisfaisant.

Le DMF¹⁸³, solubilisant fortement l'oxygène¹⁸⁴, a été testé comme solvant de réaction mais sans résultats concluants. Cependant, l'utilisation du DMF en tant que co-solvant, permet de solubiliser les réactifs, et solubilise également de l'oxygène au cours de la réaction permettant la réoxydation du cuivre (I) en cuivre (II) et ainsi diminuer la quantité de sels de cuivre (II) nécessaire.

La présence d'oxygène est indispensable pour permettre aux sels de cuivre (II) de se régénérer. Cependant, sa quantité doit être limitée (entrée 12). En effet, les hydrazones sont sensibles à l'oxygène, comme vu précédemment, et peuvent réagir avec celui-ci. Ainsi, les essais effectués en milieu ouvert ont été moins bons et les meilleurs rendements ont été obtenus avec un mélange de solvants : AcOH/H₂O/DMF (70/20/10) (entrée 13).

Cependant, lorsque l'hydrazone **IV-3** est placée dans ce mélange de solvant sans sels de cuivre (II) à 80°C pendant 20h, 7% de bicyclic **IV-4** est formé et 12% de pyrazolidinone **IV-5** (entrée 14).

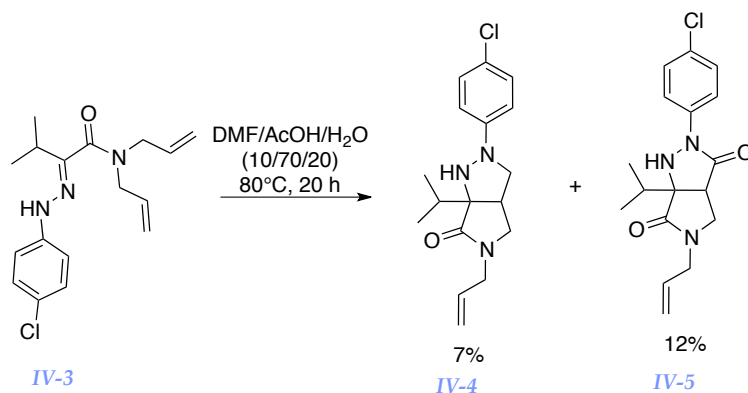


Schéma IV.28 : Test sans cuivre (II)

¹⁸³ Les solvants utilisés sont commerciaux, non distillés et non dégazés.

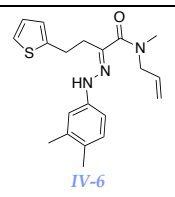
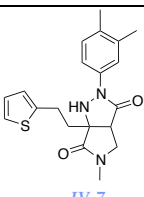
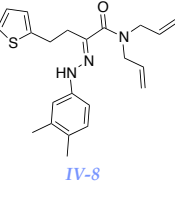
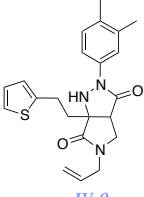
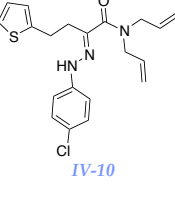
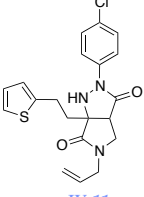
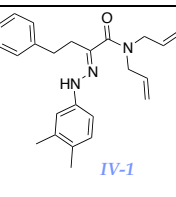
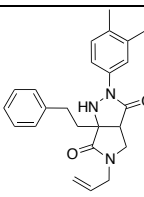
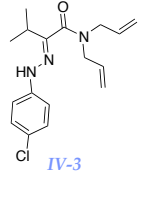
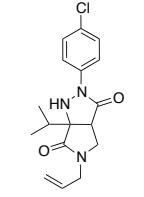
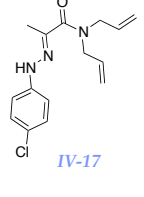
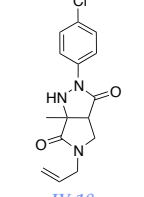
¹⁸⁴ J. M. Achord, C. L. Hussey *Anal. Chem.* **1980**, 52, 601-602.

Ainsi l'oxygène présent dans le milieu peut également oxyder la fonction hydrazine et permettre la formation de la pyrazolidinone, mais les sels de cuivre permettent visiblement d'accélérer la réaction.

• Résultats

Grâce à ces conditions optimisées (20% de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{DMF}$ 70/20/10, 80°C , de 6 à 18 h) différentes pyrazolidinones ont été synthétisées.

Plusieurs chlorures d'acyle, substitués par un groupement aryle ou alkyle, ont été engagés avec succès dans cette cascade, ainsi que différentes amines di-substituées (entrées 1, 6, 10, 11).

Ent.	Hydrazones	Pyrazolidinones
1	 IV-6 69%	 IV-7 61% (11h)
2	 IV-8 77%	 IV-9 62% (9h)
3	 IV-10 74%	 IV-11 65% (24h)
7	 IV-1 67%	 IV-2 52% (6h)
8	 IV-3 71%	 IV-5 71% (18h)
9	 IV-17 69%	 IV-18 58% (14h)

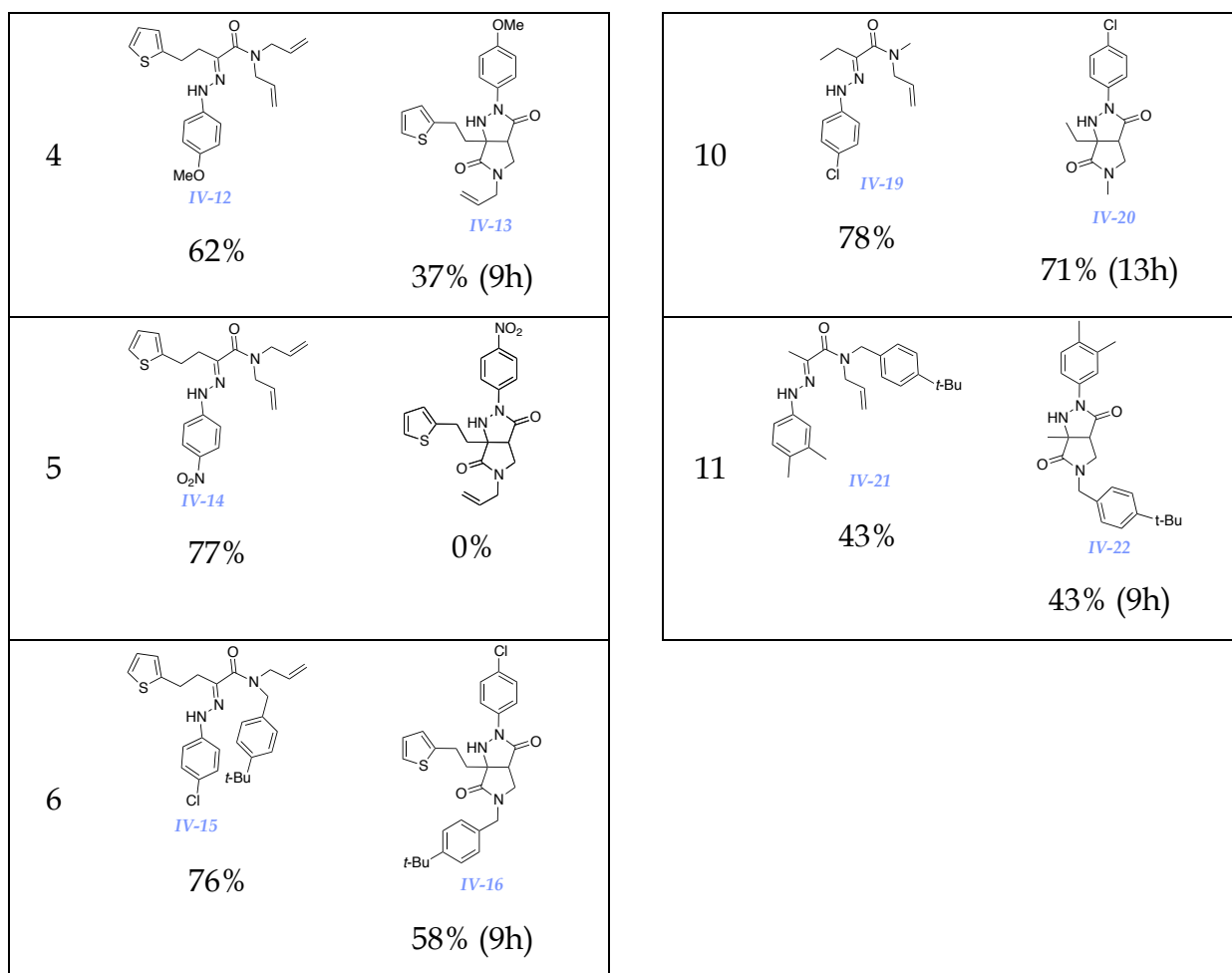


Tableau IV.2 : Cascade réaction multicomposant et cyclisation-oxydation

On peut remarquer qu'il n'y a pas d'effet stérique par rapport au substituant en α de la fonction hydrazone. La seule limite concerne le groupement en *para* du sel de diazonium, puisque le produit avec le groupement nitro n'a donné aucun résultat lors de la tentative de cyclisation-oxydation (entrée 5). Ce résultat est en accord avec la bibliographie car l'utilisation d'un groupe très électro-attracteur stabilise fortement la charge négative du dipôle-1,3 et peut diminuer sa réactivité vis à vis de la cyclo-addition.¹⁸⁵

• Analyse de la réaction

Afin de mieux comprendre la réaction et de valider quelques étapes du mécanisme, des intermédiaires de réaction ont été isolés. L'hydrazone placée en présence d'un

¹⁸⁵ E. Frank, Z. Musci, I. Zupkó, B. Réthy, G. Falkay, G. Schneider, J. Wölfling *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3894-3904.

acide de Lewis tel que $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, dans le dichlorométhane (0°C , puis température ambiante) conduit à la formation du produit issu de la cyclo-addition [3+2] entre l'hydrazone et l'oléfine de manière quantitative.

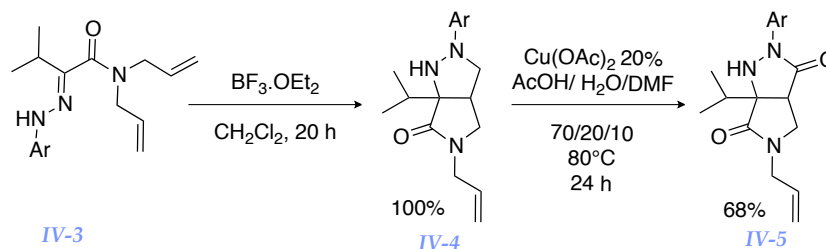


Schéma IV.29 : Décomposition de la synthèse

Cette pyrazolidine est traitée dans les mêmes conditions d'oxydation mises au point précédemment afin de former la pyrazolidinone IV-5. Lors de cette étape, le bicyclic oxydé est formé avec 68% de rendement. Ainsi, la réaction de formation de pyrazolidinones à partir d'hydrazones peut être vue comme une cascade cyclo-addition-oxydation par le cuivre (II). Dans ces conditions, la cyclo-addition doit être plus rapide que l'oxydation pour que le cuivre (II) présent dans le milieu n'ait pas le temps de déprotéger, voire dégrader l'hydrazone.

3. Phénomène de sur-oxydation

- Mise en évidence des produits sur-oxydés

Lors de la mise au point de la cascade cyclo-addition-oxydation, le temps de réaction pour l'oxydation s'est avéré très important. En effet, en laissant le milieu réactionnel évoluer plus longtemps, une forme sur-oxydée du bicyclic est obtenue avec la présence d'un groupement hydroxyle porté par l'azote.

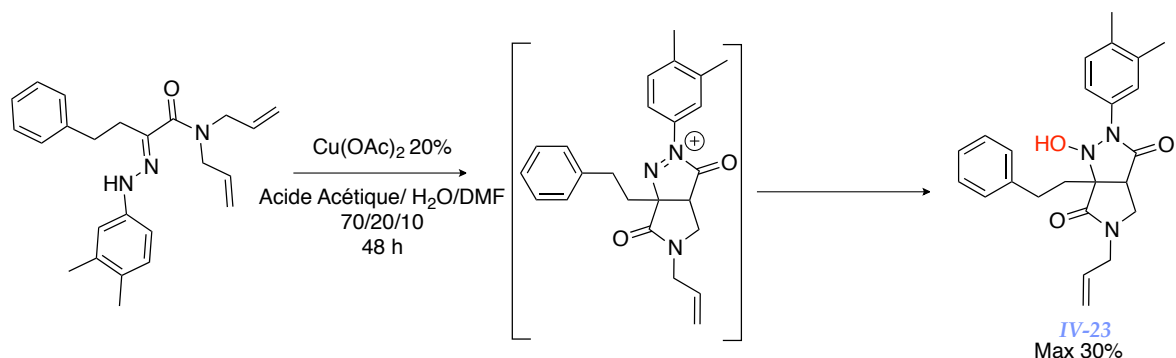


Schéma IV.30 : Réaction de sur-oxydation

La formation du produit **IV-23** peut s'expliquer aisément. En effet, le cuivre (II) peut à nouveau oxyder l'hydrazine formant le cation azénium, puis l'eau pourrait s'ajouter sur l'azote pour former le composé **IV-23**.

Dans le cas où le chlorure d'acyle porte un groupe thiophène, le cation azénium subit une substitution électrophile aromatique permettant la formation d'un tricyclic **IV-24** avec un rendement de 30%.

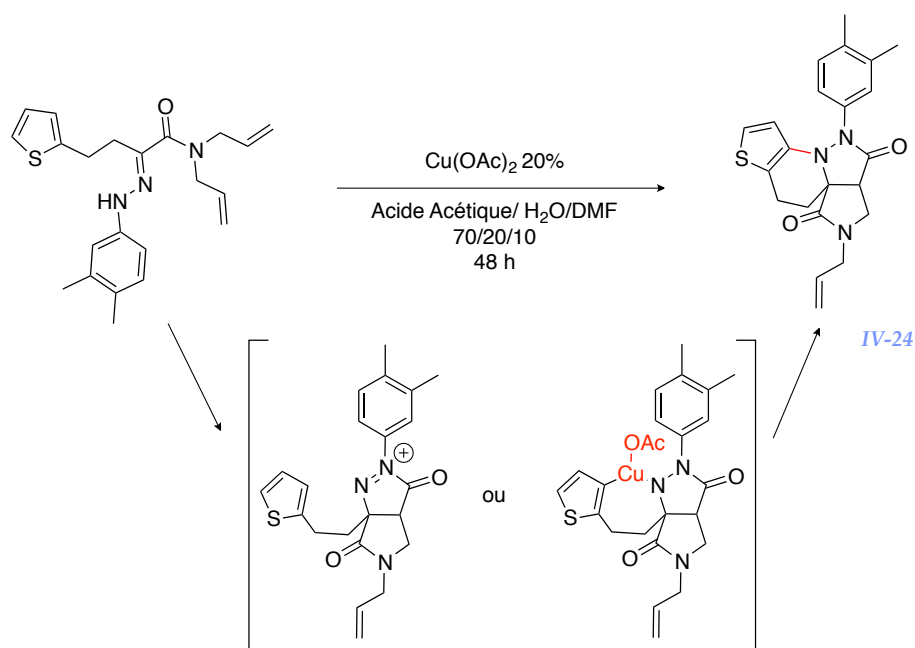


Schéma IV.31 : Formation du tricyclic

Les additions nucléophiles de composés aromatiques sur des composés azo sont connues dans la bibliographie depuis près de 50 ans. Cependant, ce type de réaction

sur des hydrazides (oxydation et substitution en une étape) est plus récent.¹⁸⁶ L'hydrazine placée en présence d'iode hypervalent est oxydée en azo puis, en présence d'un acide de Lewis comme $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, ce dernier subit une substitution électrophile aromatique intramoléculaire. Récemment, cette réaction en deux étapes a pu être réalisée en une étape grâce à l'utilisation d'une hydrazine, dont l'un des atomes d'azotes est un phthalimide.

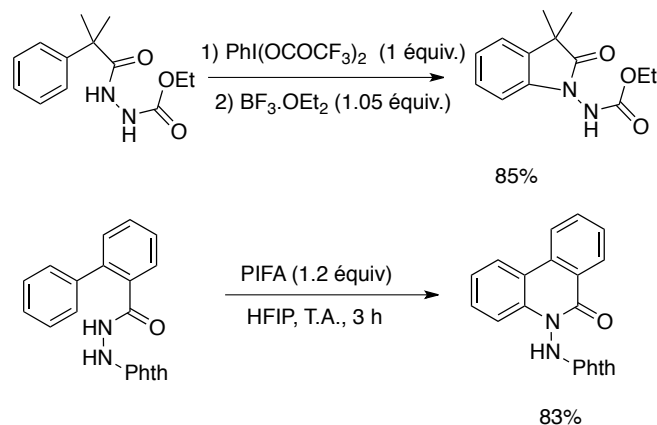


Schéma IV.32 : Substitution électrophile aromatique initiée par l'iode hypervalent

La réaction permettant la formation du tricycle en 1 étape (Schéma IV.31) est particulièrement intéressante puisqu'elle permet de remplacer l'iode hypervalent (Schéma IV.32) par une quantité catalytique de cuivre. Ainsi, cette étude a été poursuivie.

• Tentatives d'optimisation

Pour cette étude, le bicyclic oxydé **IV-9** a été placé dans différentes conditions.

¹⁸⁶ a) D-T.V. Clemente, A.M. Lobo, S. Prabhakar *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2043-2046. b) J.V. Prata, D-T. S. Clemente, S. Prabhakar, A.M. Lobo, I. Mourato, P.S. Branco, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 513-528. c) Y. Kikugawa, A. Nagashima, T. Sakamoto, E. Miyazawa, M. Shiiya, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6739-6744.

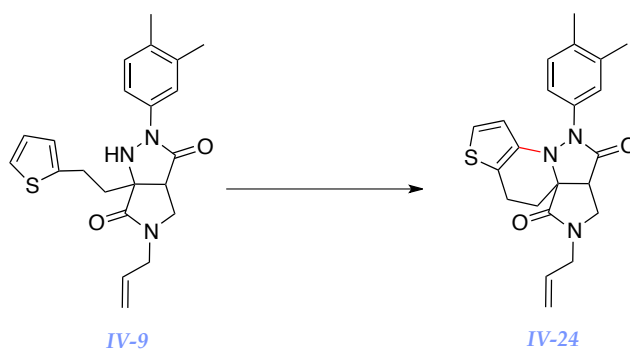


Schéma IV.33 : Optimisation de la réaction de formation du tricycle

Oxydant	Quantité	Solvant	Additif	Temps	T	Résultat
Cu(OAc) ₂	20%	AcOH/H ₂ O/DMF (70/20/10)	ZnI ₂ (10%)	4 jours	100 – 130 °C	
Cu(OAc) ₂	20%	AcOH/H ₂ O/DMF (70/20/10)	(^t BuO) ₂ 1.5 equiv.	26 h	80 – 120 °C	21%
Cu(OAc) ₂	20%	DMF		2 jours	80 – 120°C	R.D.

Tableau IV.3 : Optimisation de la sur-oxydation à partir du bicyclic oxydé.

Différents additifs, tels qu'un acide de Lewis comme l'iodure de zinc, ont été testés afin de faciliter cette substitution électrophile, mais sans succès. Un essai a été effectué avec un peroxyde qui pourrait permettre de faciliter l'oxydation du cuivre. Le temps réactionnel et la température ont été augmentés mais le rendement obtenu reste faible (21%). Dans le DMF, le bicyclic oxydé n'a pas réagi, montrant que l'eau et/ou l'acide acétique sont indispensables.

Des essais à partir de l'hydrazone de départ **IV-8** ont également été réalisés.

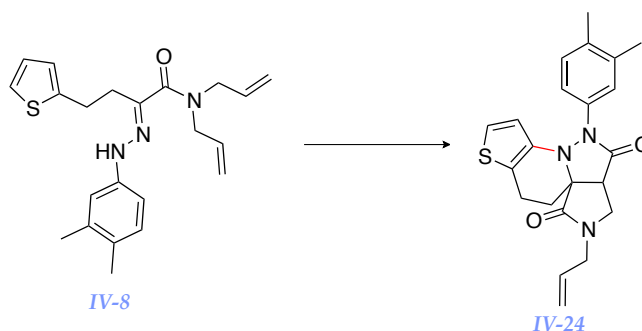


Schéma IV.34 : réaction d'optimisation

Oxydant	Quantité	Solvant	Additif	Temps	T	Résultat
Cu(OAc) ₂	1 equiv.	AcOH/H ₂ O/DMF (70/20/10)		1 nuit	100°C	25%
Cu(OAc) ₂	20%	AcOH/H ₂ O/DMF (70/20/10)	Phen. 20%	2 jours	80 °C	32%
Cu(OAc) ₂	20%	AcOH/H ₂ O/DMF (70/20/10)		2 jours	80 - 100 °C	30%

Tableau IV.4 : Optimisation de la sur-oxydation à partir de l'hydrazone.

Un ajout de ligand pour modifier la nature du complexe, comme la phénanthroline, a été testé, mais cette tentative n'a pas permis de dépasser 32% de rendement. La quantité de cuivre n'a pas d'incidence car le résultat obtenu avec 1 équivalent est similaire aux autres tests.

Les meilleurs résultats, environ 30%, ont été obtenus dans les conditions usuelles en ajoutant 20% de phénanthroline.

• Proposition de mécanisme

Il est possible que l'intermédiaire réactionnel permettant la substitution électrophile du thiophène soit le produit comportant la fonction hydroxylamine. Sans eau, ni acide acétique, cet intermédiaire n'est peut-être pas formé, il ne peut donc pas y avoir formation de *IV-24*.

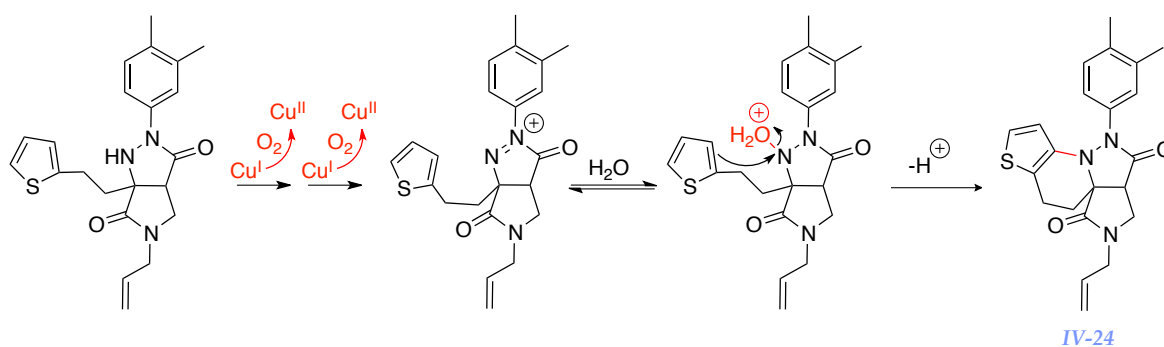


Schéma IV.35 : Proposition de mécanisme pour la formation du tricycle.

- Tentative de tricyclic sur le composé [IV-23](#)

Toutefois, cette substitution électrophile n'est pas réalisable aisément avec tous les composés aromatiques. Le composé [IV-23](#) issu de la sur-oxydation de l'hydrazone [IV-1](#), portant la fonction hydroxylamine, traité par un acide de Lewis tel que $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ne permet d'obtenir le produit attendu, mais conduit à un produit résultant de la migration du groupement alkyle du carbone sur l'azote.

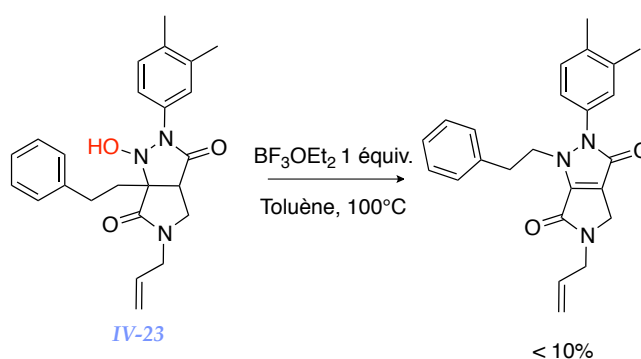


Schéma IV.36 : Migration du groupement alkyle

Cette réaction est un réarrangement cationique du type Wagner-Meerwein.¹⁸⁷ La première étape est initiée par complexation du trifluorure de bore qui permet de former le cation diazénium, suivie d'une migration [1,2] du groupement alkyle. L'élimination du proton en α du carbocation permet la formation d'une double liaison et l'obtention du composé final (Schéma IV-37).

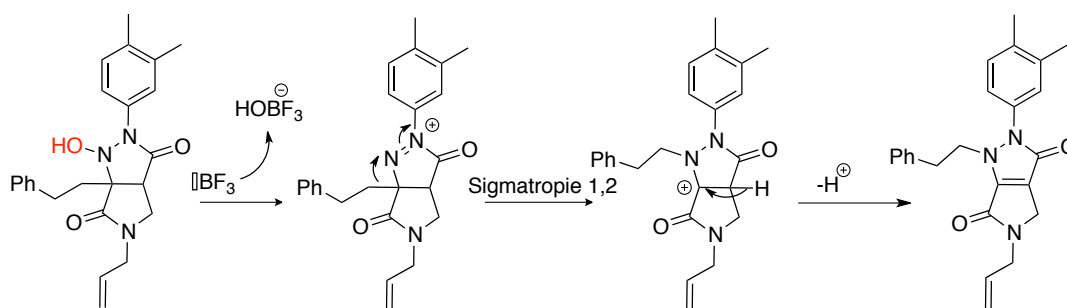


Schéma IV.37 : Proposition de mécanisme

¹⁸⁷ a) G. Wagner *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1899**, 31, 690. b) H. Meerwein *Just. Lieb. Ann. Chem.* **1914**, 405, 129-175.

Ainsi, le réarrangement cationique paraît plus favorable que la substitution électrophile aromatique.

4. Cas de l'acétonitrile

- Formation du sous-produit *IV-25*

Le solvant joue un rôle très important dans cette réaction. Lors des essais d'optimisation, l'acétonitrile a été testé comme solvant et dans ce cas, des sous-produits intéressants, comme le composé *IV-25*, ont pu être isolés. Lors de cette tentative, l'acide acétique n'est pas présent dans le milieu.

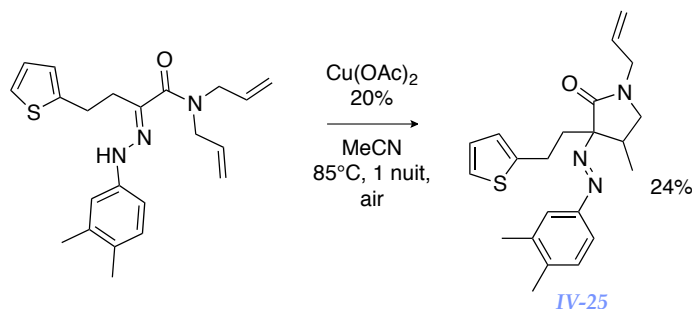


Schéma IV.38 : Test dans l'acétonitrile

La formation de ce composé pourrait résulter d'une réaction radicalaire en chaîne. Le cuivre (II) pourrait initier la réaction en créant un radical sur la fonction hydrazone. Le radical au pied de l'hydrazone (b) s'additionnerait sur la double liaison, permettant la formation du cycle (c) selon une cyclisation 5-*exo-trig*. Le radical serait alors transféré à une autre fonction hydrazone.

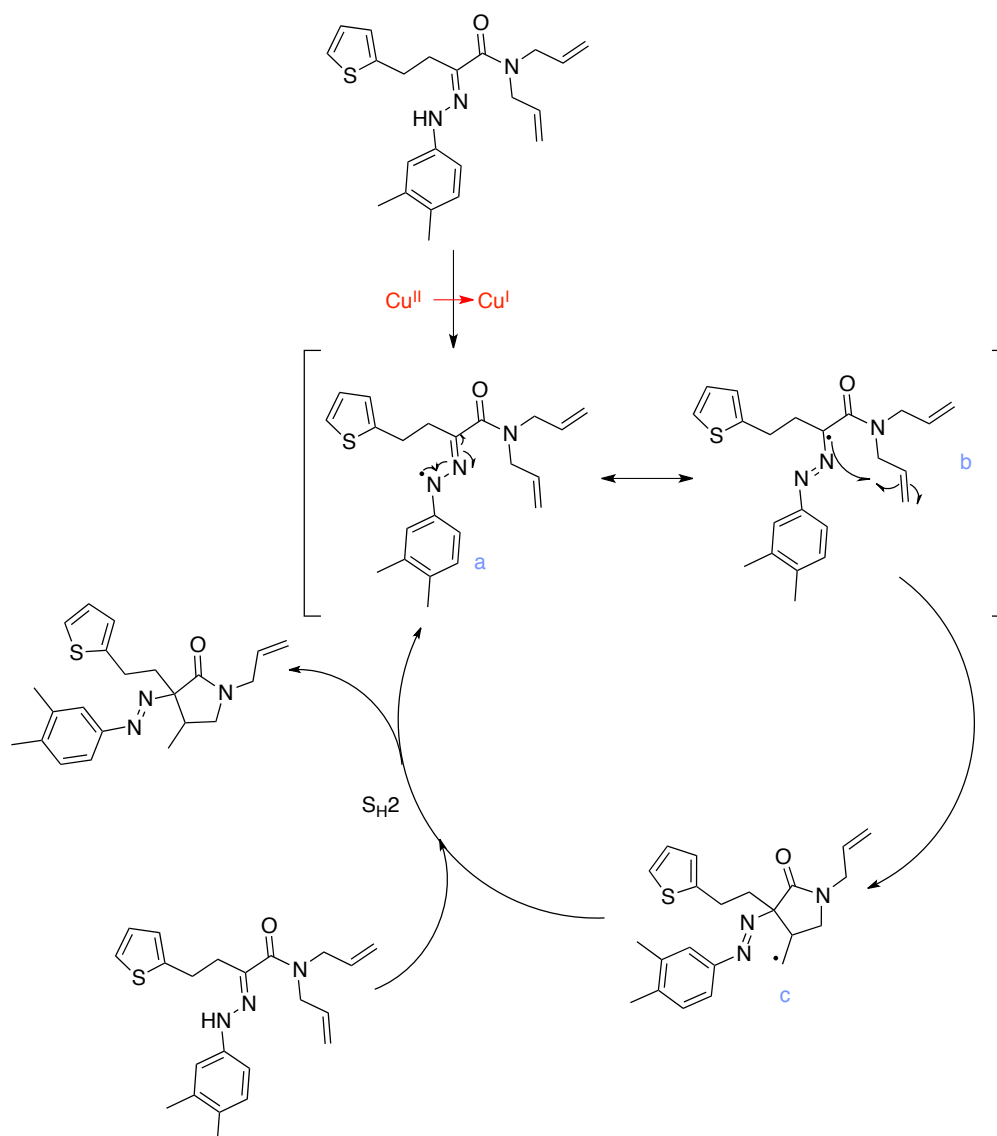


Schéma IV.39 : Proposition de mécanisme pour la formation de IV-25

L'ajout d'une base, telle que le DBU (1 équiv.), pourrait permettre de former l'anion qui serait oxydé par le Cu (II). Cependant, les meilleurs résultats ont été obtenus sans ajout de base. Les espèces radicalaires formées (a,b) sont relativement stables. Ainsi, la présence de protons dans le milieu permettrait probablement de former le cation azénium, rendant le radical plus réactif vis-à-vis d'une cyclisation.

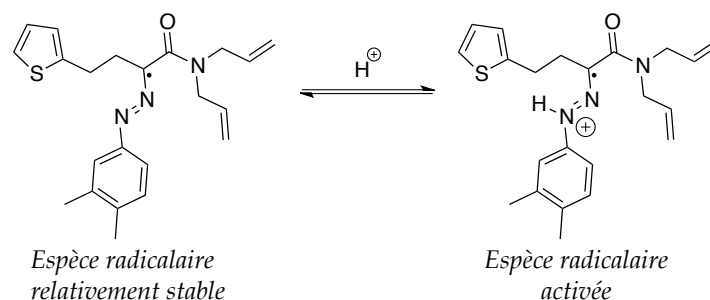


Schéma IV.40 : Comparaison des espèces radicalaires

• Formation du sous-produit **IV-26**

Des tests similaires ont été réalisés avec l'hydrazone **IV-3** en présence de cuivre (II) dans l'acétonitrile, mais aucun résultat satisfaisant n'a été obtenu. Toutefois, le bicyclic **IV-4** formé grâce à $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ traité dans ces mêmes conditions conduit à la formation de 56% du produit bicyclic oxydé **IV-5**, et 20% d'un aldéhyde **IV-26** issu de d'une oxydation et de l'ouverture de l'aminal.

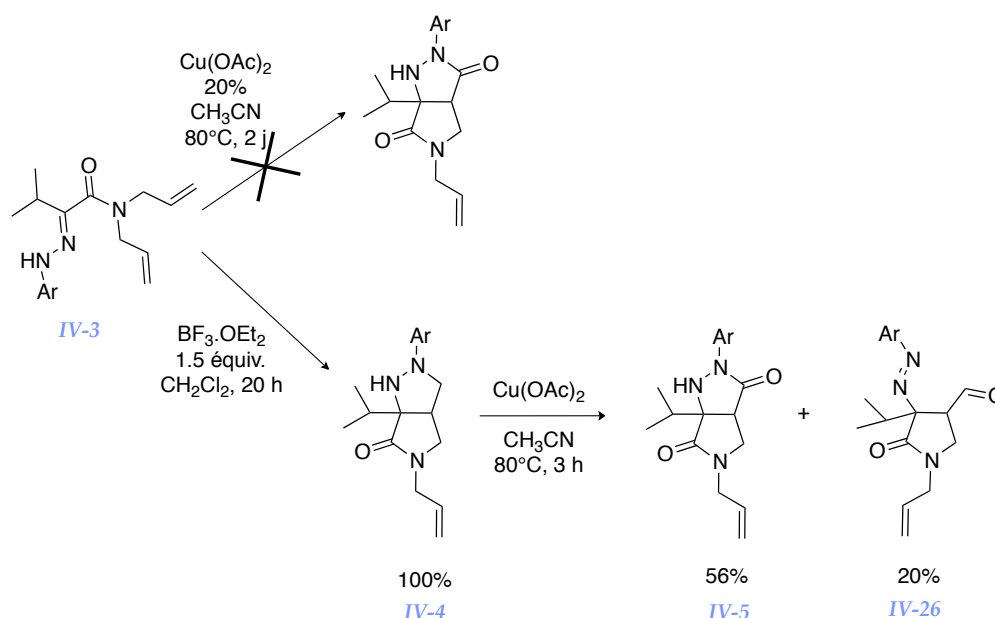


Schéma IV.41 : Sous-produit dans l'acétonitrile

Deux mécanismes sont envisageables pour la formation de ce sous-produit :

- Après la cyclisation, une première oxydation pourrait permettre de former le cation diazénium (a). Une prototropie conduirait à l'hydrazénium (b) sur lequel l'eau pourrait s'additionner pour former l'aminal (c). Si cet aminal s'ouvre plus

rapidement que le cuivre (II) n'oxyde la fonction hydrazine, le composé (d) est obtenu. Il contient une fonction hydrazine et un aldéhyde. Le cuivre (II) peut alors réoxyder la fonction hydrazine en composé azo.

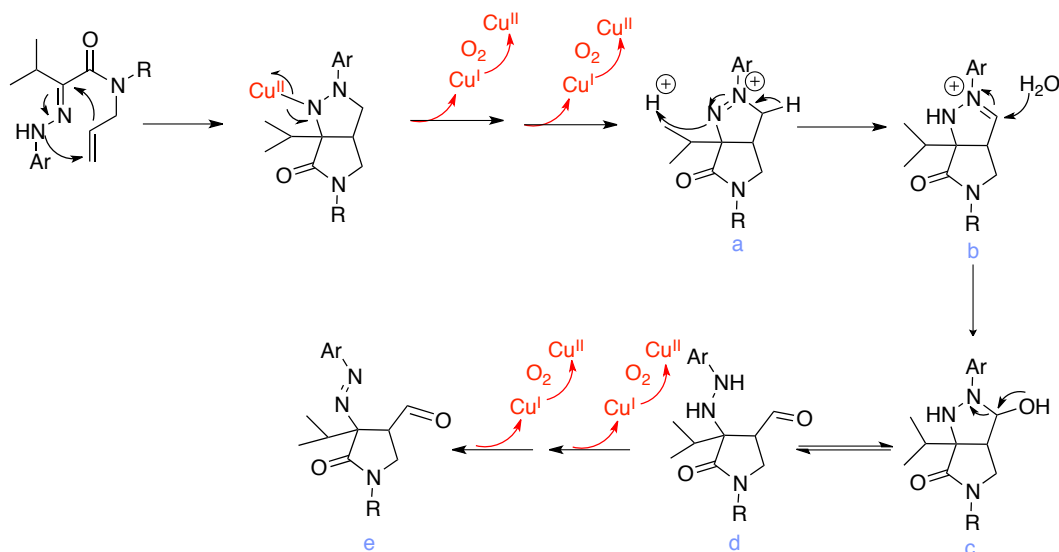


Schéma IV.42 : Mécanisme de formation du sous-produit, hypothèse 1

- Une seconde hypothèse serait de considérer que le cation diazénium (d') est formé et que la prototropie est moins rapide que l'ouverture du cycle. L'acétonitrile étant non protique, en l'absence d'acide acétique et d'acétate, il peut y avoir ouverture du cycle et formation des fonctions azo et aldéhyde du composé (e).

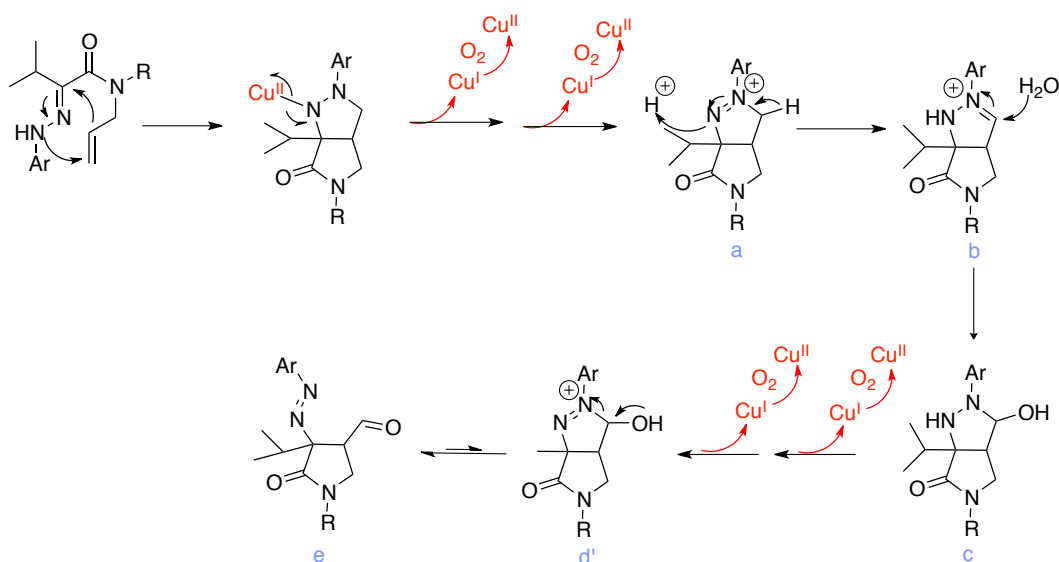


Schéma IV.43 : Mécanisme de formation du sous-produit, hypothèse 2

Afin de mieux comprendre ce phénomène, deux tests supplémentaires ont été réalisés:

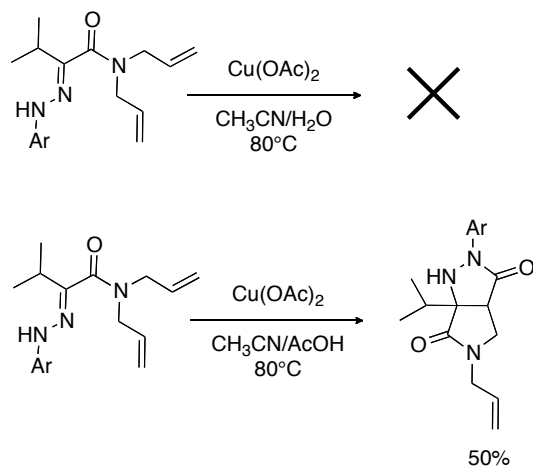


Schéma IV.44 : Essais supplémentaires

Dans le cas où l'hydrazone **IV-3** est traitée par le cuivre (II) dans un solvant organique (acétonitrile, toluène, DMF) la pyrazolidinone n'a pas été isolée, en tant que solvant ils ne permettent pas la cyclo-addition [3+2]. Toutefois, l'étape d'oxydation sur le bicyclic **IV-4** a été réalisée dans l'acétonitrile. Afin d'étudier le rôle de chaque additif lors de la cyclo-addition [3+2], l'hydrazone **IV-3** est traitée avec du cuivre (II) dans un mélange MeCN/H₂O, ou MeCN/AcOH, : dans le premier cas, l'hydrazone de départ s'avère inchangée, dans le deuxième cas, le bicyclic oxydé est obtenu avec un rendement de 50%.

Ainsi la cyclo-addition [3+2] requiert à la fois la présence du cuivre (II), mais aussi la présence d'un acide de Brønsted, comme l'acide acétique.

Les solvants utilisés lors de ces expériences sont commerciaux, non-distillés et non-dégazés. L'acétonitrile solubilise suffisamment d'oxygène pour permettre l'oxydation et la réoxydation du cuivre, puisqu'avec l'acide acétique, l'ouverture de l'aminal n'est pas observée. Ainsi, dans le cas de l'oxydation de la pyrazolidine en pyrazolidinone dans l'acétonitrile, l'étape cinétiquement déterminante est

probablement la prototropie permettant de passer du cation diazénium au cation hydrazénium (hypothèse 2).

A température ambiante, l'acétonitrile solubilise mieux l'oxygène que le DMF.¹⁸⁸ Mais à 80°C, l'acétonitrile, proche de sa température d'ébullition, solubilise moins l'oxygène. Ainsi la réaction a été réalisée en milieu ouvert, en remplaçant la quantité de DMF par l'acétonitrile, et le produit sur-oxydé **IV-27** a été obtenu à hauteur de 53%. Le même test dans le DMF ne permettait pas de dépasser 30% de rendement.

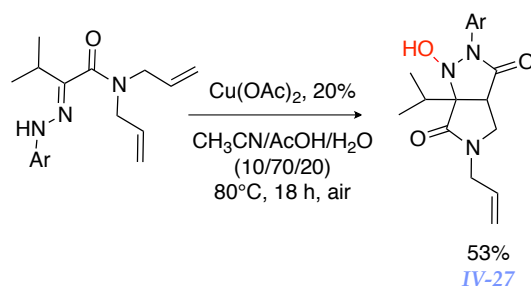


Schéma IV.45 : réaction de sur-oxydation dans l'acétonitrile

L'acétonitrile solubilise l'oxygène au fur et à mesure, ce qui permet une oxydation plus lente qui ne dégrade pas les intermédiaires réactionnels. Ainsi, cette oxydation a été testée sans cuivre (II) mais avec le même système de solvant, et le bicyclic oxydé **IV-5** a été obtenu avec un rendement de 38%.

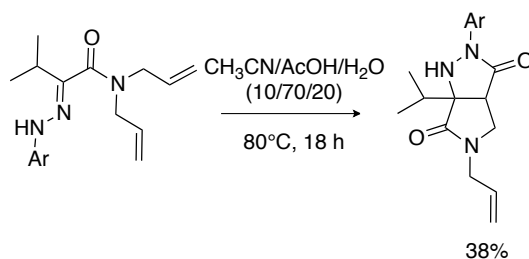


Schéma IV.46 : Test acétonitrile et sans cuivre (II)

En couplant la synthèse d'hydrazones à 3-composants à une nouvelle réaction de cyclisation-oxydation, différentes pyrazolidinones ont été synthétisées. Cette cyclo-

¹⁸⁸ J. M. Achord, C. L. Hussey *Anal. Chem.* **1980**, 52, 601-602.

addition-oxydation catalysée au cuivre (II) ouvre de nouvelles perspectives dans le domaine des oxydations aérobies.

IV. Réaction de post-condensation d'adduits de Ugi

Afin de connaître la portée de cette réaction de cyclisation-oxydation, une autre famille de composés a été testée. Ainsi, nous avons imaginé synthétiser une hydrazone comportant une insaturation grâce à la réaction de Ugi. La réaction de cyclisation-oxydation mise au point précédemment pourrait alors être vue comme une post-condensation radicalaire sur ces adduits.

1. Bibliographie : Les hydrazones dans la réaction de Ugi

L'utilisation des hydrazones dans la réaction de Ugi, comme imine préformée, est connue depuis longtemps. Ugi a lui même publié un exemple.¹⁸⁹

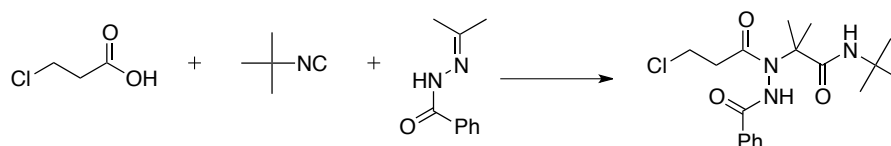


Schéma IV.47 : Réaction de Ugi avec une hydrazone

Une étude plus étoffée a été poursuivie par Zinner en 1966.¹⁹⁰

Cette réaction a été reprise par Failli et *al.* en 1973.¹⁹¹ Dans cet exemple, l'amine originelle est remplacée par une hydrazine générant l'hydrazone *in situ* par condensation sur une cétone.

¹⁸⁹ I. Ugi, F. Bodesheim *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 666, 61-64.

¹⁹⁰ a) G. Zinner, W. Kliegel *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1966**, 299, 746-756. b) G. Zinner, W. Bock *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1971**, 304, 933-943.

¹⁹¹ A. Failli, V. Nelson, H. Immer, M. Götz *Can. J. Chem.* **1973**, 51, 2769-2775.

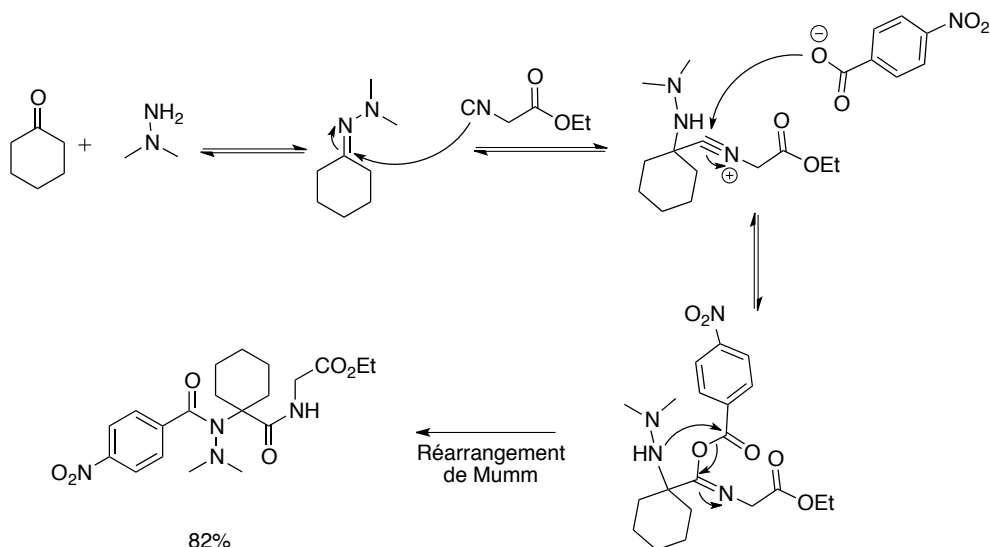


Schéma IV.48 : Réaction de Ugi avec une hydrazine

L'addition de l'isonitrile sur l'hydrazone se fait plus lentement que dans les couplages de Ugi car l'hydrazone est moins électrophile qu'une imine.

Marcaccini et *al.* ont également étudié la réaction de Ugi utilisant des hydrazones, cette réaction est couplée à une post-condensation permettant de synthétiser différents hétérocycles azotés.¹⁹² Ainsi, la double condensation d'une cétone sur l'hydrazine forme une azine qui a été utilisée dans la réaction de Ugi. Certains adduits formés cyclisent spontanément en phthalazinone, pour d'autres, un chauffage en milieu acide est nécessaire pour permettre d'obtenir des hétérocycles avec de bons rendements.

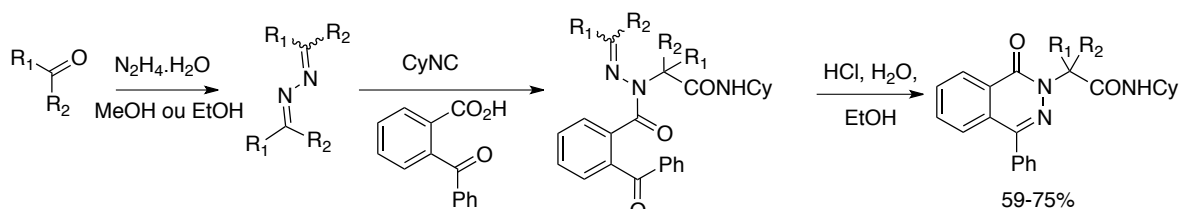


Schéma IV.49 : Synthèse de phthalizinone à partir d'hydrazone

Quelques années plus tard, une nouvelle synthèse de pyrazidinones à partir de diarylglyoxal monohydrazones a été publiée par le même groupe.¹⁹³ Le produit de

¹⁹² S. Marcaccini, R. Pepino, C. Polo, M. Cruz Pozo *Synthesis* **2001**, 85-88.

¹⁹³ C. F. Marcos, S. Marcaccini, R. Pepino, C. Polo, T. Torroba *Synthesis* **2003**, 691-694.

Ugi cyclise alors de manière spontanée *via* une condensation de type Knoevenagel intramoléculaire.

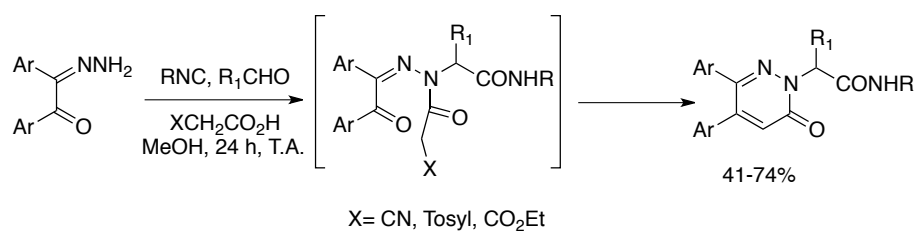


Schéma IV.50 : Synthèse de pyrazidinones à partir d'hydrazone

Pour étendre le spectre des réactifs utilisables dans la synthèse de Ugi, des semicarbazones ont ensuite été introduites permettant de synthétiser des triazines *via* une cyclisation de carbamides.¹⁹⁴

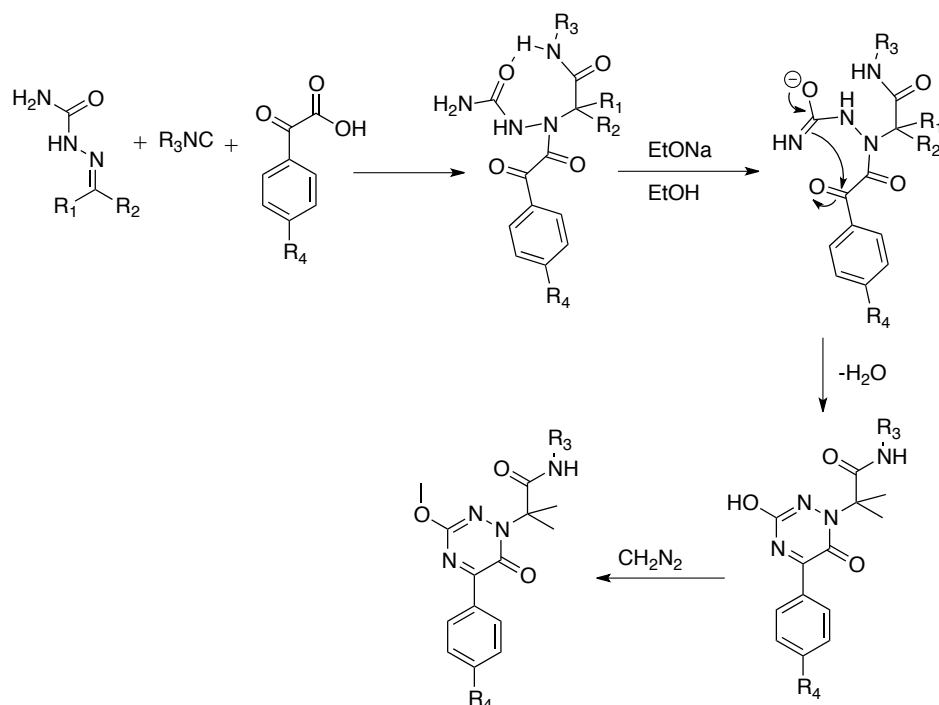


Schéma IV.51 : Synthèse de triazine à partir de semi-carbazone

Récemment, Krasavin *et al.* se sont intéressés à la synthèse d'hydrazino-peptides *via* la réaction de Ugi en présence d'acide trifluoroacétique.¹⁹⁵ L'utilisation de cet acide particulier conduit à un trifluoroacétamide aisément hydrolysé par un traitement

¹⁹⁴ M. Sañudo, S. Macaccini, S. Basurto, T. Torroba *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4578-4584.

¹⁹⁵ M. Krasavin, E. Bushkova, V. Parshinsky, A. Shumsky *Synthesis* **2000**, 933-942.

avec K_2CO_3 (aq), ce qui permet d'effectuer à nouveau une réaction de Ugi sur cet intermédiaire.

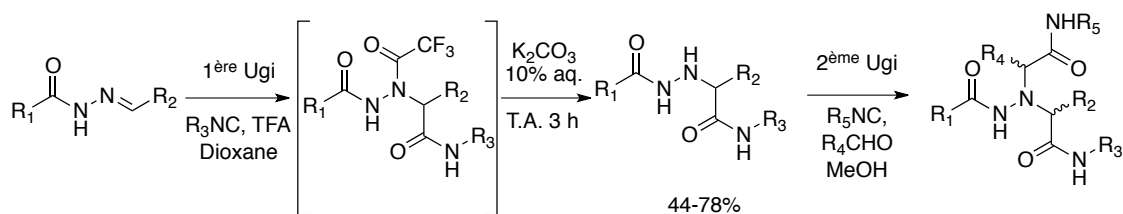


Schéma IV.52 : Réaction de Ugi avec hydrazone et acide trifluoro-acétique

Récemment, une synthèse similaire a été décrite pour obtenir un composé permettant de mimer la structure « β -turn », propre à ces peptides.¹⁹⁶

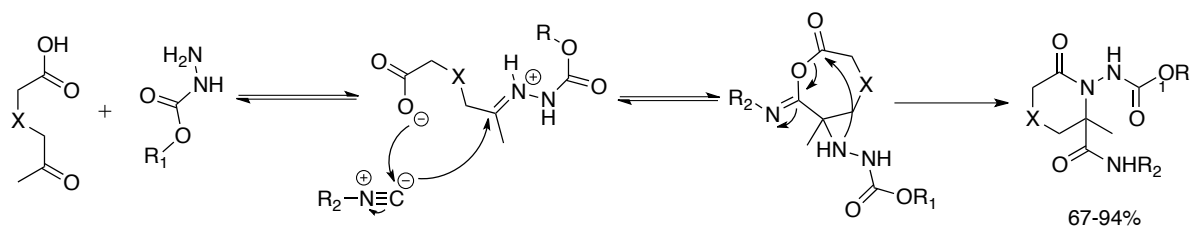


Schéma IV.53 : Synthèse de Ugi intramoléculaire

Cette réaction donne de bons résultats, elle nécessite seulement un excès de céto-acide et d'hydrazine pour consommer tout l'isonitrile.

Afin d'atteindre des squelettes de grande complexité, les synthèses d'adduits de Ugi sont souvent couplées à une post-condensation. Ces réactions peuvent être des cyclo-additions, ou des cyclo-condensations, mais aussi des cyclisations radicalaires. Ainsi, en testant sur des produits de Ugi contenant la fonction hydrazone cette nouvelle réaction de cyclisation-oxydation, mise au point dans la section précédente, cela revient à tester une nouvelle réaction de post-condensation.

¹⁹⁶ M. Krasavin, V. Parchinsky, A. Shumsky, I. Kontsantinov, A. Vantskul *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1367-1370.

2. Résultats et discussion

• Synthèse des hydrazones de départ

Pour obtenir un adduit de Ugi comportant la fonction hydrazone, le réactif de départ contenant ce groupement ne peut être utilisé en tant qu'imine puisque le produit obtenu dans ce cas là est une hydrazine. Ainsi, les composés de départ ont été synthétisés à partir d'une réaction de Ugi en utilisant un acide α -hydrazono carboxylique.

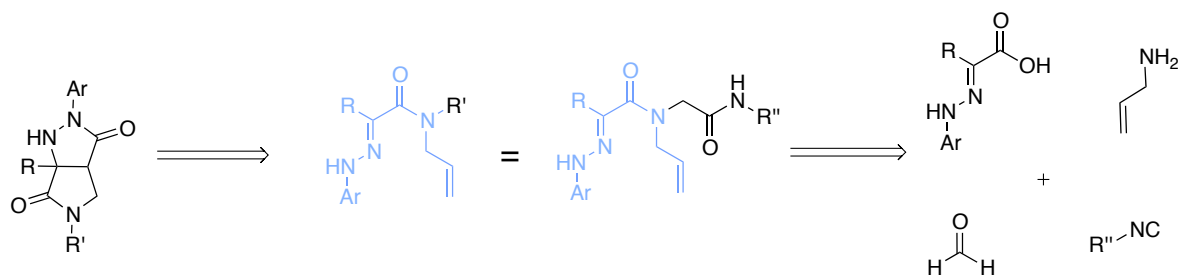


Schéma IV.54 : Schéma rétrosynthétique

Les acides α -hydrazono carboxyliques ont été obtenus par condensation de la phénylhydrazine sur un acide α -céto carboxylique, tel que l'acide pyruvique, en présence d'acide chlorhydrique.

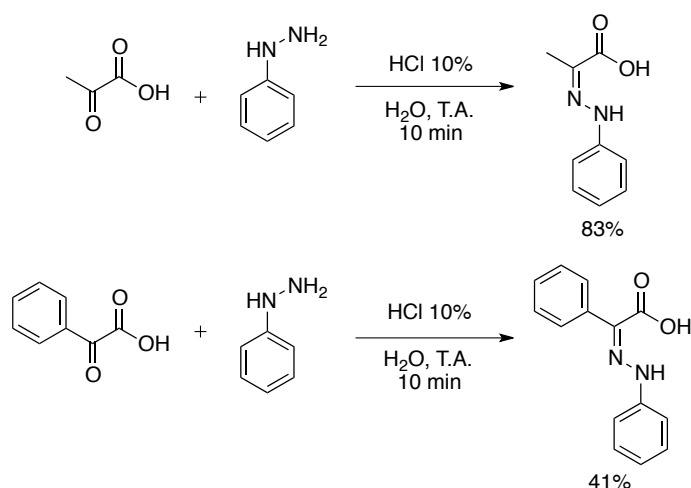
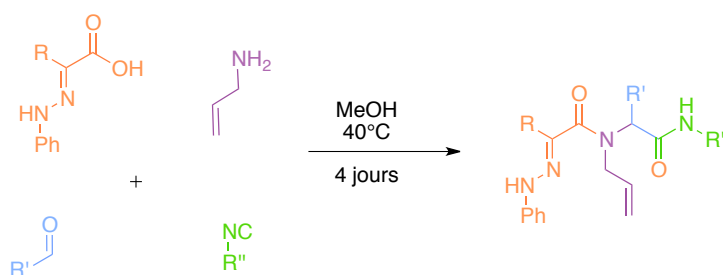


Schéma IV.55 : Préparation d'acides α -hydrazono carboxyliques

Ces hydrazones sont alors utilisées dans un couplage de Ugi avec un aldéhyde, l'allylamine et un isonitrile dans les conditions usuelles de la réaction pour former les adduits correspondants avec un bon rendement.


 Schéma IV.56 : Réaction de Ugi avec une α -hydrazone acide carboxylique

 • Optimisation des conditions

La réaction de cyclo-addition-oxydation a été testée sur ces composés. Les conditions précédentes ont été utilisées mais une étude complémentaire a été faite, en variant les rapport de co-solvants ou en changeant de solvant, pour vérifier qu'elles étaient optimales pour cette réaction également.

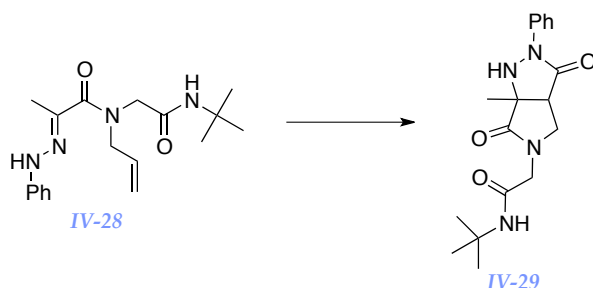


Schéma IV.57 : Réaction d'optimisation

Oxydant	Quantité	Solvant	Temps	T	Résultat
Cu(OAc) ₂	1	AcOH	24h	80°C	53%
Cu(OAc) ₂	1	AcOH/H ₂ O 80/20	24h	80°C	84%
Cu(OAc) ₂	20%	AcOH/H ₂ O 80/20	24h	80°C	36%
Cu(OAc) ₂	20%	AcOH/H ₂ O /DMF (55/15/30)	24h	80°C	47%
Cu(OAc) ₂	50%	AcOH/H ₂ O /DMF (55/15/30)	24h	80°C	48%
Cu(OAc) ₂	20%	AcOH/H ₂ O /DMF (4/1/95)	24h	80°C	R.D.
Cu(OAc) ₂	20%	AcOH/H ₂ O /DMF (40/10/50)	24h	80°C	34%
Cu(OAc) ₂	20%	AcOH/H ₂ O /DMF (70/20/10)	10h	80°C	84%

Tableau IV.5 : Optimisation de la post-condensation d'adduits de Ugi

La quantité de cuivre (II) utilisée peut être réduite. En effet, les rendements sont comparables avec 20% ou 50% de cuivre. Au final, même si les composés de départ sont différents, les meilleures conditions restent celles utilisées lors de la réaction précédente.

• Résultats

Grâce à ces conditions optimisées, différents exemples ont pu être réalisés.

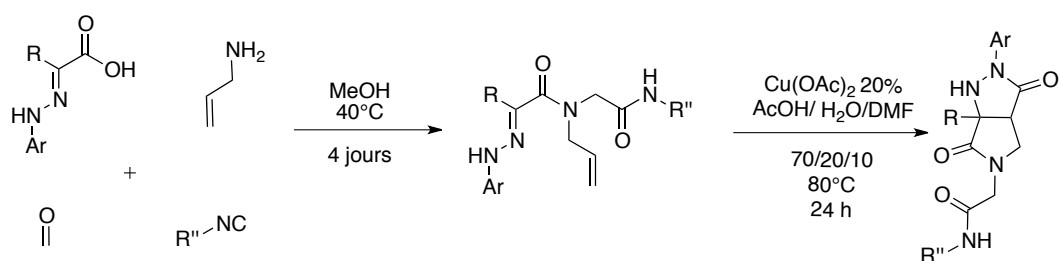


Schéma IV.58 : Condition de réactions pour la cascade

Ent.	Adduits de Ugi	Pyrazolidinones
1	 64%	 84%
2	 78%	 76%
3	 71%	 90%
5	 79%	 68%
6	 94%	 76%
7	 50%	-

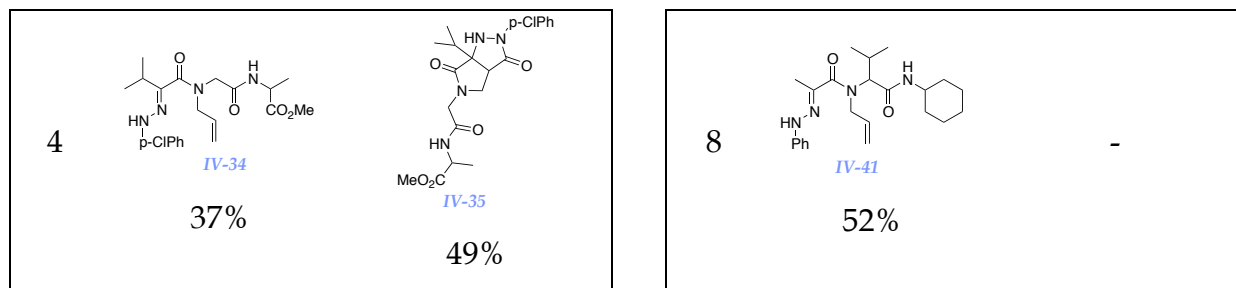


Tableau IV.6 : Résultats cascade réaction de Ugi et cyclisation-oxydation.

Le choix de l'isonitrile n'a pas d'influence sur le rendement du couplage. Cette cascade, réaction de Ugi et post-condensation radicalaire, donne de très bons résultats avec le formaldéhyde. En revanche, si le dérivé carbonyle est modifié, la post-condensation n'est pas possible (entrée 7,8). Pour l'exemple de l'entrée 4, l' α -hydrazono acide carboxylique a été préparé par la réaction 3-composants utilisée dans la partie précédente, en utilisant l'eau comme nucléophile.

• Cas des hydrazones issues d'aldéhydes

Lorsque l'hydrazone de départ est issue de l'acide glyoxylique un sous-produit particulier est obtenu. L'oxydation conduit à une ouverture du cycle pyrazolidinone et à une oxydation du cycle pyrrolidine.

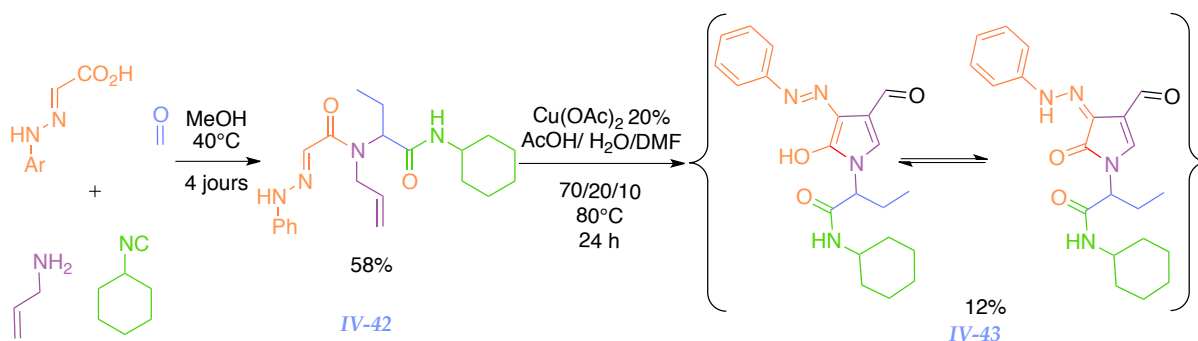


Schéma IV.59 : Cas d'une hydrazone issue de l'acide glyoxylique

Le mécanisme permettant la formation de ce composé semble différent de celui proposé précédemment. La première étape serait toujours la cyclo-addition [3+2] suivie d'une double oxydation par le cuivre (II) pour former l'ion diazénium (a).

Contrairement aux autres cas, le carbone en α de l'amide n'est pas quaternaire, et le proton qu'il porte est relativement acide, la perte d'un proton pourrait permettre de former l'hydrazone (b). Le cuivre (II) pourrait se complexer à nouveau à l'azote, ce qui favoriserait une déprotonation en β , pour former l'énamine (c). La fonction hydrazine étant similaire à la molécule de départ, une double oxydation par le cuivre (II) formerait l'ion diazénium (d), suivie d'une déprotonation en γ pour aromatiser le cycle en pyrazole (e). Le cuivre (II) se complexerait à nouveau formant l'ion iminium conjugué (f). L'eau s'additionnerait sur l'imine selon une réaction de type Michael. Une double oxydation par le cuivre permettrait de former l'ion diazénium, puis l'aminal pourrait subir une ouverture pour former le composé (g) azo et un aldéhyde qui se réarrangerait selon une prototropie pour former le pyrrole (h).

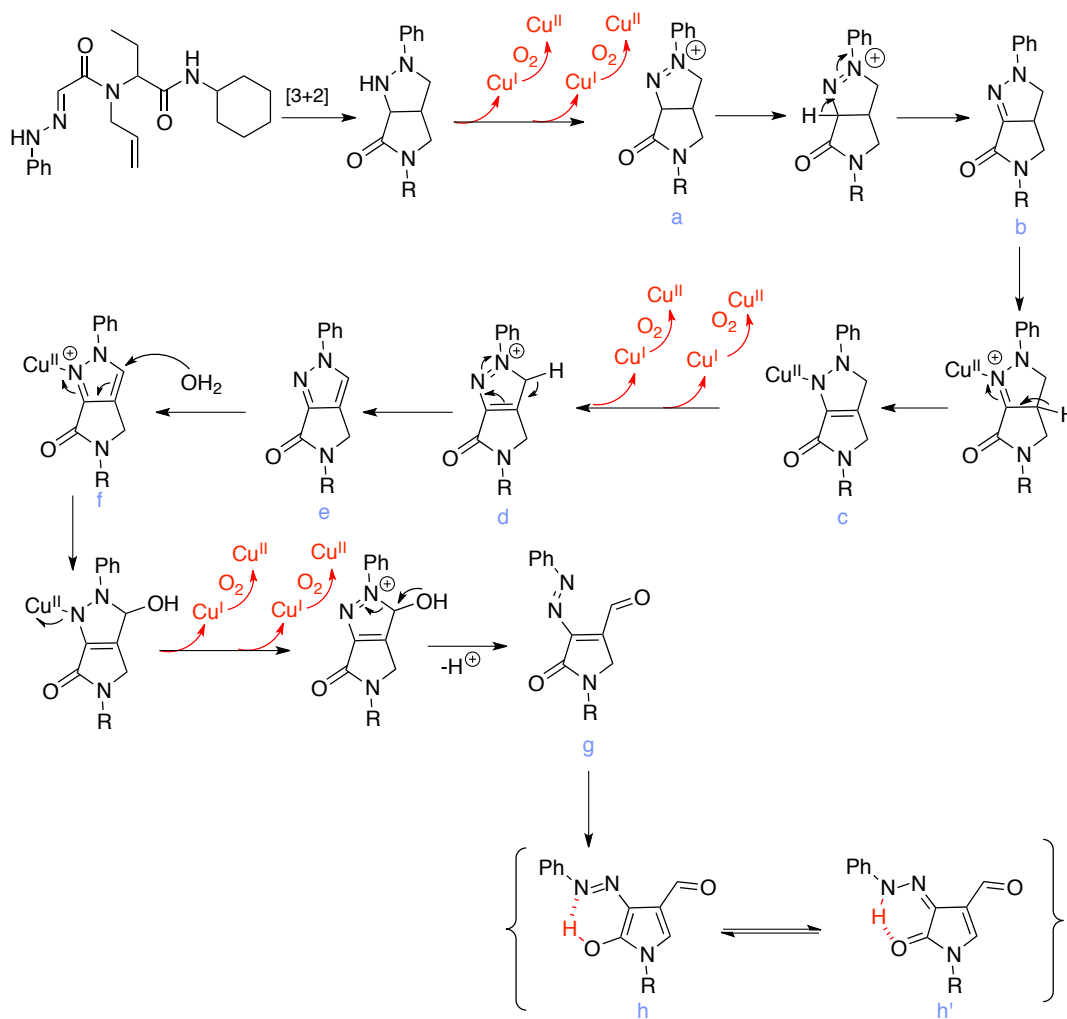


Schéma IV.60 : Proposition de mécanisme pour la formation de IV-43

Les structures ouvertes (h, h') semblent plus stables que le bicyclic grâce à l'aromaticité du pyrrole, mais aussi à cause de la liaison hydrogène entre l'oxygène du pyrrole et l'azote de l'azo. Ceci expliquerait pourquoi l'azote de l'hydrazone ne s'additionne pas sur l'aldéhyde, reformant le bicyclic.

3. Cas de la méthylhydrazine.

- La méthylhydrazine en Ugi

Nous avons ensuite voulu étudier le cas d'alkylhydrazones. L'acide α -méthylhydrazono carboxylique est synthétisé par condensation de la méthylhydrazine sur l'acide pyruvique. Puis cet acide est traité dans les conditions usuelles de Ugi, malheureusement aucun produit de Ugi n'a pu être isolé.

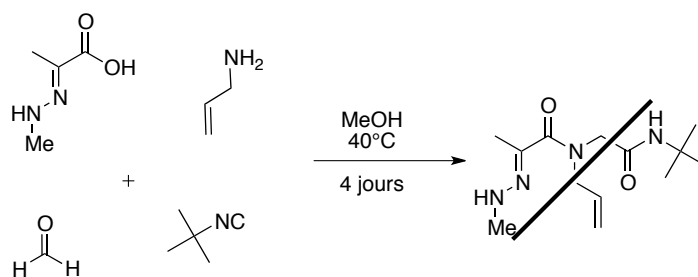


Schéma IV.61 : Tentative de Ugi avec la méthylhydrazone

Il est possible que cette hydrazone étant plus nucléophile qu'une arylhydrazone rentre en compétition avec l'amine. La réaction de Ugi a donc été réalisée en laissant l'imine se former pendant 1 h à 30°C, puis les autres réactifs sont ajoutés. Malheureusement, cette nouvelle tentative a également échoué. L'utilisation du dichlorométhane comme solvant, ainsi que du tamis moléculaire pour piéger l'eau formée, n'ont pas plus permis d'observer la formation de l'adduit souhaité.

Comme la méthylhydrazone ne peut participer à la réaction de Ugi, la réaction de Ugi a été envisagée avec un céto-acide et puis la méthylhydrazine et un acide seraient ajoutés sur le produit pour former l'hydrazone désirée.

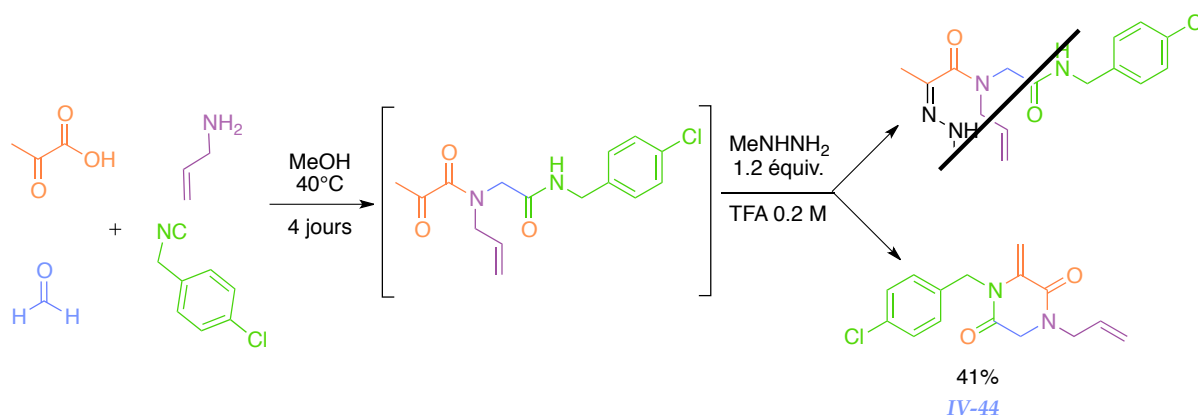


Schéma IV.62 : Cyclisation de la dicéto.

Malheureusement, en utilisant l'acide trifluoroacétique comme acide en excès, le produit attendu n'a pas été formé. Mais un produit résultant de la cyclisation de l'amide issu de l'isonitrile sur la α -cétoamide a été isolé.¹⁹⁷ La perte d'un équivalent d'eau entraîne un réarrangement iminium-énamine permettant la formation du méthylène *exo* et d'une dicétopipérazine.

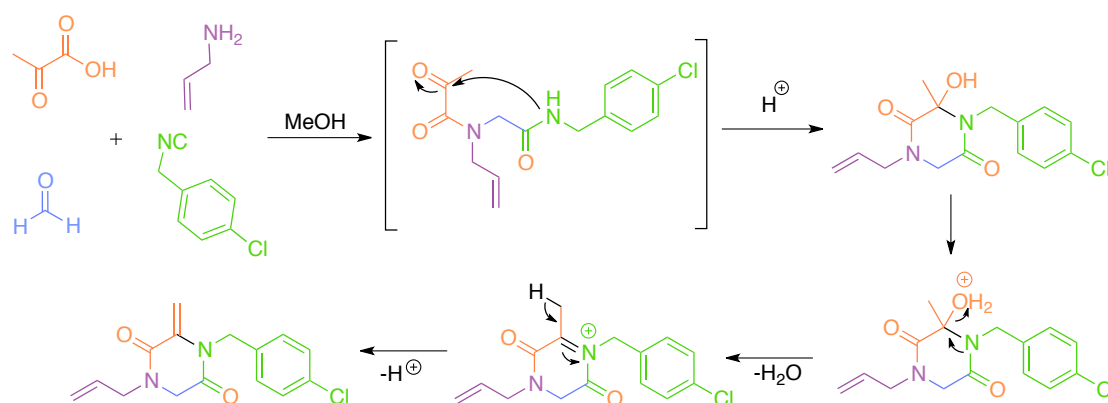


Schéma IV.63 : Mécanisme de la formation de la dicétopipérazine.

Cette cyclisation est peut-être due au caractère trop acide du TFA. En utilisant la même stratégie et en remplaçant le TFA par de l'acide acétique, le composé souhaité pourrait être obtenu mais cette tentative n'a pas fonctionné.

- Nouvelle voie de synthèse de la méthylhydrazone.

¹⁹⁷ Un phénomène similaire a déjà été décrit par un prédécesseur : Thèse de Laetitia Gautier, Chap. H

Ainsi, le céto-acide est transformé en céto-amide par traitement au chlorure d'oxalyle et d'une amine. Ce dernier est traité par un équivalent de méthylhydrazine en présence d'un équivalent d'acide acétique dans l'éthanol. N'ayant obtenu aucun résultat à température ambiante, le mélange réactionnel est soumis à une irradiation par des micro-ondes (120°C, 30 min, 200 W). Dans ce cas, le bicyclic issu de la cyclo-addition [3+2] entre l'hydrazine et la double liaison est obtenu.

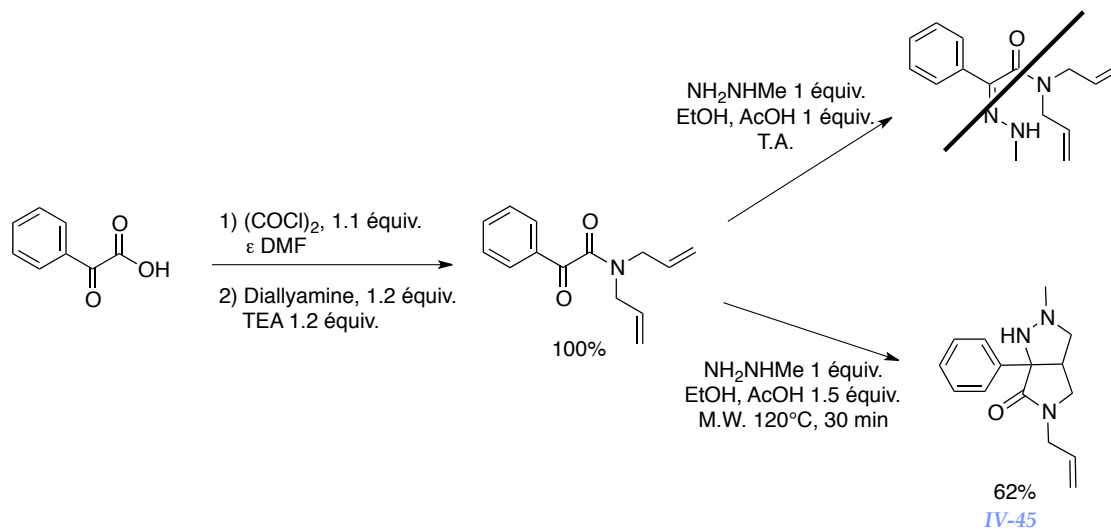


Schéma IV.64 : Synthèse de méthyl hydrazone

Ce bicyclic a été soumis aux conditions d'oxydation précédemment mises au point. Malheureusement, seuls les produits de dégradation ont été observés, probablement dus à la sensibilité plus importante des alkylhydrazines vis à vis de l'oxydation.

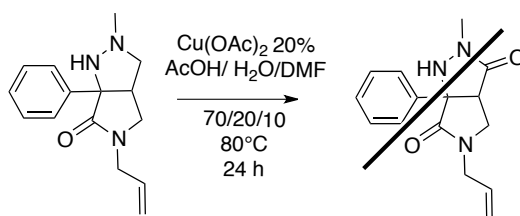


Schéma IV.65 : Tentative d'oxydation de la pyrazolidine.

Ces nouvelles conditions de cyclo-addition ont été testées sur les hydrazones issues de la réaction de Ugi. Ainsi, le composé IV-28 traité dans l'éthanol par un équivalent d'acide acétique est soumis à une irradiation par des micro-ondes à 120° pendant 30 min (200W), espérant obtenir la pyrazolidine correspondante.

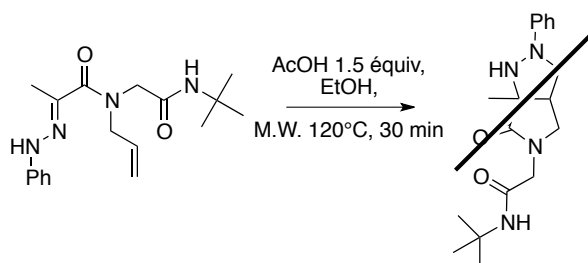


Schéma IV.66 : Tentative de cyclo-addition sous irradiation par des micro-ondes.

Toutefois cette tentative a échoué, montrant que ces conditions ne sont pas applicables aux arylhydrazones, étant moins réactives, qui nécessitent l'emploi d'acide en solvant.

L'utilisation de la réaction de cyclisation-oxydation sur des produits préparés grâce à la réaction de Ugi, permet la mise au point d'une nouvelle réaction de post-condensation de ces adduits.

V. Extension de l'étude

1. Une nouvelle famille d'hydrazones

Nous avons essayé d'étendre cette réaction à une autre famille de composés préparés grâce à la réaction de Mannich des hydrazones mises au point au laboratoire.

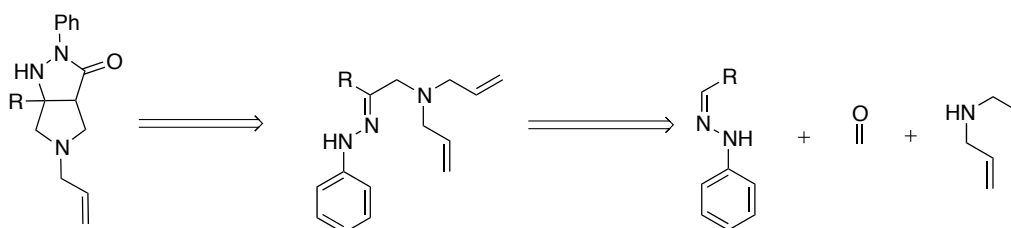


Schéma IV.67 : Etude rétro-synthétique

- La réaction de Mannich des hydrazones

Le premier exemple de réaction de Mannich des hydrazones a été publié par Keil et Ried en 1957 et poursuivi en 1958 avec des hydrazones activées comportant groupement électro-attracteur en α .¹⁹⁸

Cette réaction a fait l'objet de 2 thèses au sein du laboratoire.¹⁹⁹ En plaçant l'hydrazone dans le toluène en présence d'un aldéhyde et d'une amine, l'adduit de Mannich a été obtenu avec de bons rendements. Il est également possible d'utiliser un aminal déjà formé. Cette synthèse a également été étendue aux hydrazones non-activées en utilisant l'amine comme solvant et en chauffant au reflux pendant plusieurs heures.

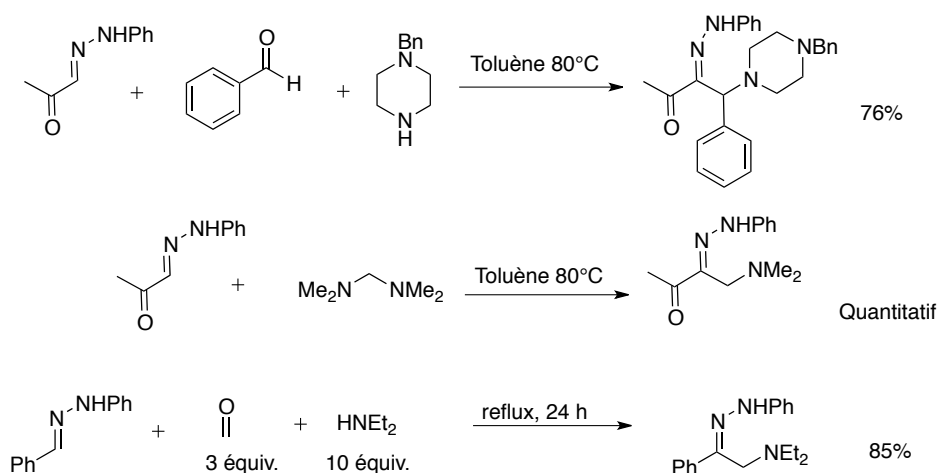


Schéma IV.68 : Nouvelle réaction de Mannich utilisant des hydrazones.

Cette réaction a été mise à profit pour synthétiser rapidement une hydrazone portant une oléfine. L'hydrazone est traitée par 3 équivalents de formaldéhyde dans 10 équivalents de diallylamine, utilisée comme solvant, au reflux pendant 4 h pour donner l'adduit de Mannich correspondant avec 50% de rendement.

¹⁹⁸ a) W. Ried, G. Keil *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, 605, 167-179. ; b) W. Ried, G. Keil *Liebigs Ann. Chem.* **1958**, 616, 108-124.

¹⁹⁹ a) Thèse Valérie Atlan chapitre II, p 80. b) Thèse Valérie Michaut, chapitre II, p 117.

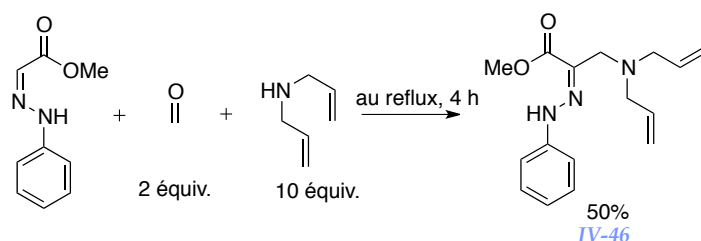


Schéma IV.69 : Nouvelle synthèse de produit de départ par réaction de Mannich

• Une nouvelle cyclo-addition [3+2].

Cette hydrazone a été placée dans les conditions de cyclo-addition-oxydation par catalyse au cuivre (II) (20%) dans un mélange de solvants AcOH/H₂O/DMF (70/20/10). Mais aucun produit intéressant n'a été isolé. Sur ce composé, la présence d'un acide de Lewis peut permettre de former un azoalcène ce qui peut perturber la suite de la synthèse.²⁰⁰

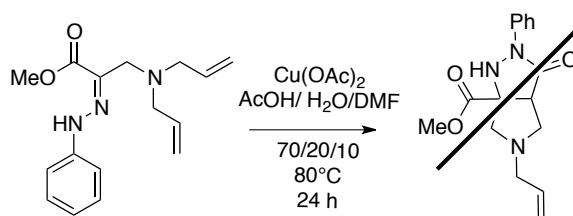


Schéma IV.70 : Tentatives cyclisation-oxydation au cuivre (II)

Ainsi, afin de piéger l'azo-alcène éventuellement formé, 10 équivalents de diallylamine sont ajoutés lors de la réaction d'oxydation. Le produit attendu n'a pu être isolé, mais il se forme une pyrazoline.

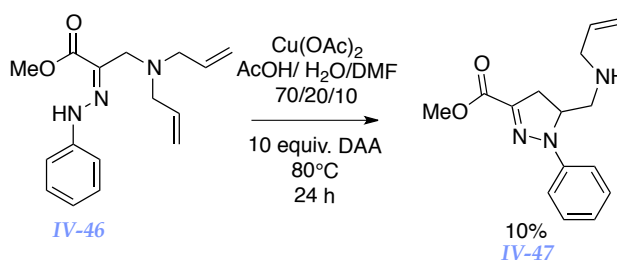


Schéma IV.71 : Nouvelle cyclisation catalysée au cuivre (II)

• Proposition de mécanisme

²⁰⁰ Thèse Valérie Michaut, chapitre 0 p 39.

Pour expliquer la formation de cette pyrazoline, le mécanisme suivant peut être proposé au vu de la position du substituant issu de la diallylamine. Une cyclo-addition intermoléculaire entre la diallylamine, introduite en excès et l'hydrazone conduirait à l'intermédiaire (a) qui pourrait subir une réaction de rétro-Mannich avec perte d'un N,N-diallyliminium. Ce sous-produit peut réagir avec l'eau pour former le formaldéhyde et la diallylamine de départ. L'énolate (b) après prototropie et oxydation formerait le produit (c).

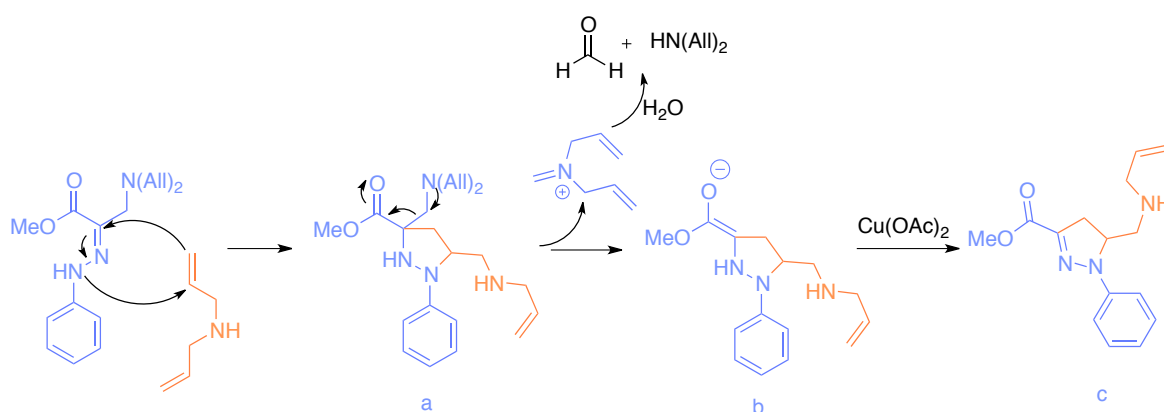
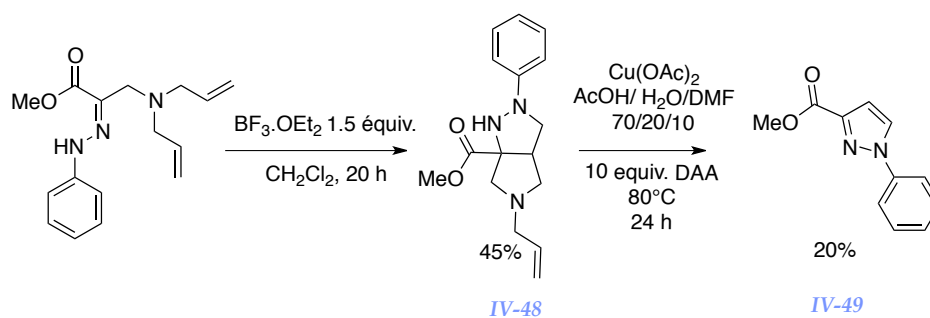


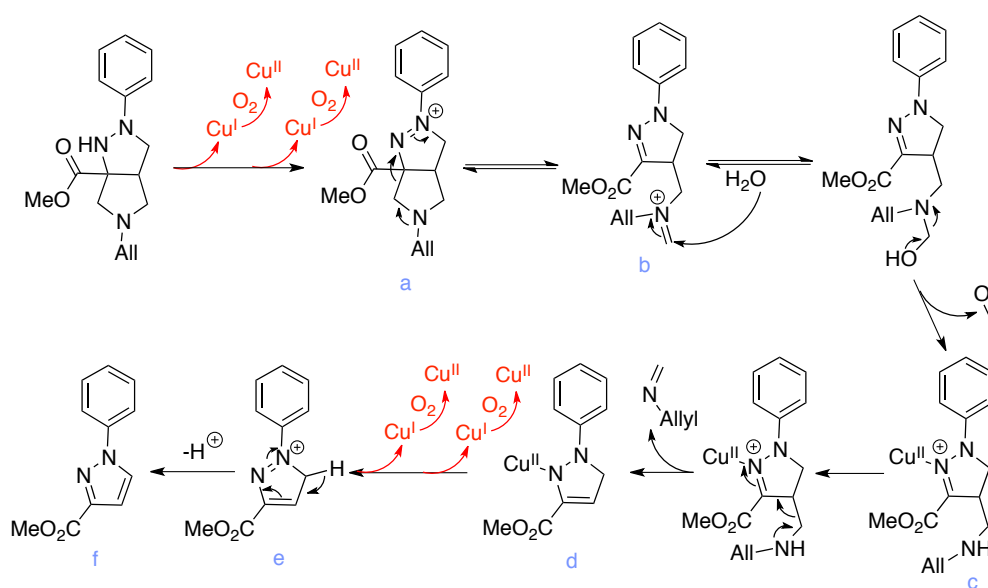
Schéma IV.72 : Mécanisme de formation du sous-produit.

- Nouvelle tentative *via* l'étape de cyclo-addition simple.

L'adduit de Mannich **IV-46** est placé dans les conditions de cyclo-addition [3+2] (1,5 équivalent de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ dans le dichlorométhane). Le bicyclic **IV-48** attendu est isolé avec un rendement de 45%. Cette pyrazolidine est soumise aux conditions usuelles, 20% d'acétate de cuivre dans un mélange (AcOH/ H_2O /DMF) en présence de 10 équivalents de diallylamine, afin de former la pyrazolidinone. Malheureusement seul le pyrazole **IV-47** a pu être isolé avec un rendement de 20%.


 Schéma IV.73 : Nouvelle tentative *via* l'étape de cyclo-addition simple

Ce produit résulte probablement de la sur-oxydation du bicyclic **IV-48** *via* le mécanisme suivant. Le cation diazénium (**a**), contrairement à ce qui a été observé les autres fois, subirait une réaction de rétro Mannich qui permettrait de former l'intermédiaire hydrazone (**b**). L'eau pourrait s'additionner sur l'iminium, permettant de libérer le formaldéhyde et de régénérer l'amine secondaire (**c**). Le cuivre (II) pourrait activer la fonction hydrazone, et une seconde réaction de rétro-Mannich permettrait de former l'énamine (**d**), libérant l'imine allylique. Suite à une double oxydation par le cuivre (II), le cation diazénium (**e**) serait formé, puis une déprotonation permettrait d'aromatiser le système et de former le pyrazole (**f**) qui sert de force motrice de la réaction.


 Schéma IV.74 : Proposition de mécanisme pour la formation de **IV-49**

Les rendements modestes et le manque de diversité dans le choix des réactifs nous ont contraints à arrêter le sujet.

2. Nouvelle oxydation de la pyrazolidinone, avec ouverture de cycle.

Il existe différentes réactions pour oxyder une hydrazine en azo, comme la réaction de Markó. Nous avons cherché à utiliser cette réaction pour oxyder à nouveau les pyrazolidinones.

• La réaction de Markó

La réaction de Markó est une oxydation aérobie d'un alcool en aldéhyde ou cétone,²⁰¹ catalysée au cuivre (II) et au DBAD (azodicarboxylate de di *tert*-butyle) dans le fluorobenzène. Une base permet de déprotoner l'alcool qui se lie au cuivre (II). Le DBAD se complexe également au cuivre (II) ce qui permet un transfert d'électrons à 6 centres entre le cuivre (II), l'alcool et le composé azo. Ce transfert oxyde l'alcool en aldéhyde et réduit l'azo en hydrazine liée au cuivre (II). L'aldéhyde formé peut alors se décomplexer du cuivre (II). L'oxygène présent dans la solution permet l'oxydation de l'hydrazine en intermédiaire azo en libérant un équivalent d'eau.

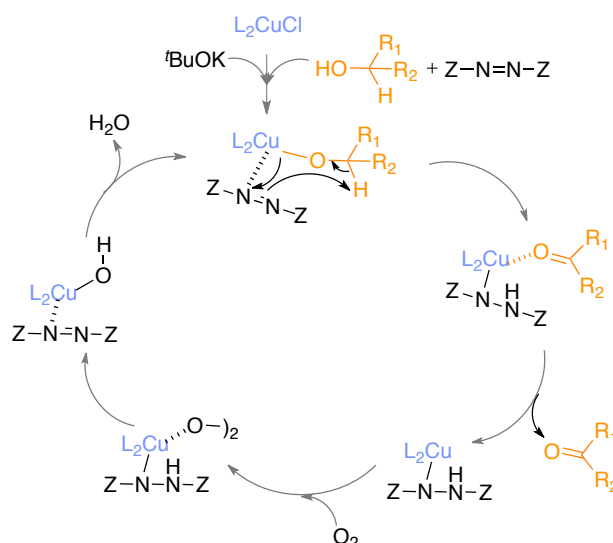


Schéma IV.75 : Mécanisme d'oxydation de la réaction de Markó

²⁰¹ I.E. Markó, A. Gautier, J-L. Muttonkole, R. Dumeunier, A. Ates, C.J. Urch, S.M. Brown *Journal of Organomet. Chem.* **2001**, 624, 344-345.

Cette réaction permet l'oxydation aérobie d'un alcool en carbonyle, en ne libérant que de l'eau. De plus, l'alcool utilisé peut être encombré sans que les rendements s'en trouvent diminués.

- Essai de la réaction de Markó sur les pyrazolidinones.

Cette réaction a été utilisée sur une pyrazolidinone synthétisée grâce à la méthode mise au point précédemment, afin de tenter d'oxyder la fonction hydrazine en azo.²⁰² Le bicyclic oxydé **IV-5** est placé dans les conditions décrites dans la bibliographie. Dans un premier temps, le catalyseur de chlorure de cuivre (I) réagit avec la phénanthroline dans le fluorobenzène sous agitation pendant 10 min. Puis un équivalent de base est ajouté, et enfin 40% de DEAD. Le mélange est chauffé au reflux pendant 1 nuit avec une garde à KOH afin de permettre à l'oxygène d'entrer dans le système.

Après une nuit, le simple produit d'oxydation n'a pas été obtenu, mais l'ouverture du cycle par addition du DEAD et transformation de l'hydrazine en azo. Une oxydation de la fonction hydrazine de départ en composé azo a bien eu lieu.

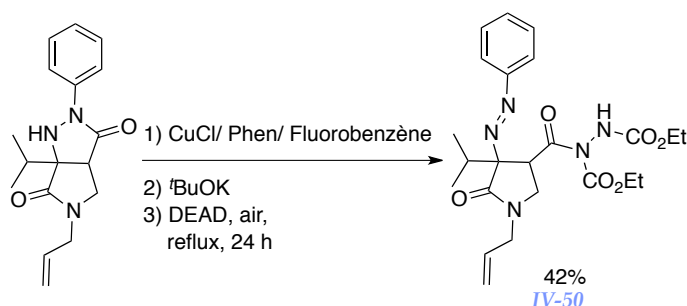


Schéma IV.76 : Essai de la réaction de Markó sur une pyrazolidinone

Cet essai a été reproduit en laissant réagir seulement 2 h 30 avec un équivalent d'azo-carboxylate et le rendement observé était alors de 74%.

²⁰² I.E. Markó, A. Gautier, J-L. Mutonkole, R. Dumeunier, A. Ates, C.J. Urch, S.M. Brown *Journal of Organomet. Chem.* **2001**, 624, 344-345.

Etant donné que le DEAD s'additionne et permet l'ouverture du cycle, il devrait être possible de réaliser cette ouverture avec une autre amine. Ainsi un nouvel essai a été effectué en ajoutant un équivalent d'amine ainsi que 20% de DEAD²⁰³. L'amide souhaité a été formé à hauteur de 41%.

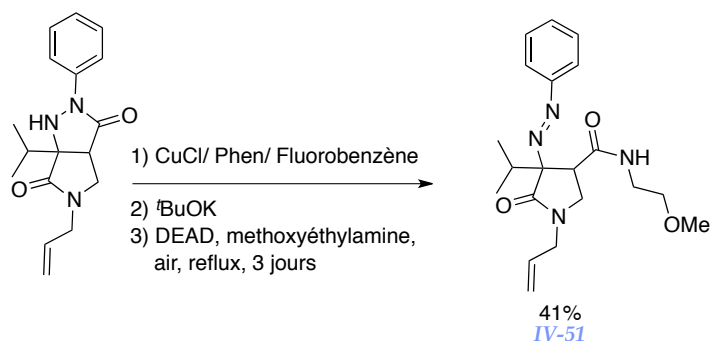


Schéma IV.77 : Essai de la réaction de Markó avec une amine

- Une nouvelle ouverture de cycle

- * *Etude de cette nouvelle ouverture*

Finalement, la réaction est testée sans DEAD et sans la base (servant initialement à déprotoner l'alcool), seulement avec le cuivre (I), la phénanthroline et l'amine. Le produit désiré est isolé avec un rendement de 82%.

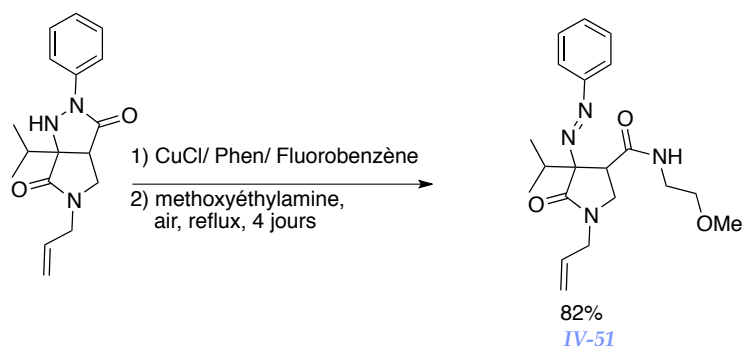


Schéma IV.78 : Oxydation et ouverture de cycle.

Le mécanisme suivant pourrait permettre d'expliquer la séquence réactionnelle.

²⁰³ Lors du premier essai, seul 20% de DEAD devait être introduit, ce qui représente 15 μ L, or la précision des aiguilles n'étant pas aussi fine, il est possible que 40% ait été introduit.

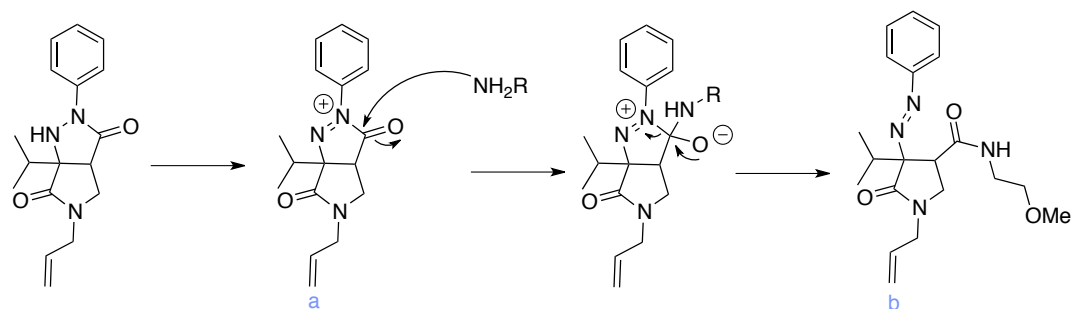


Schéma IV.79 : Proposition de mécanisme pour cette synthèse.

Le cuivre (I) placé en présence d'oxygène s'oxyde rapidement pour former du cuivre (II). La première étape pourrait être une oxydation de la fonction hydrazine par le cuivre (II) permettant la formation de l'intermédiaire azo (a). Les carbones en α de cette fonction sont quaternaires, il ne peut donc pas y avoir de prototropie pour former l'iminium comme précédemment. De plus, il n'y a pas d'eau présente pour former l'hydroxyle de la forme sur-oxydée *IV-27*. Ainsi l'azo reste intact et l'amine présente dans la solution pourrait s'ajouter sur double liaison CO permettant l'ouverture du cycle et la formation du composé (b).

Le cuivre (II) permet l'oxydation de la fonction hydrazine. Ainsi, ces conditions ont été testées pour oxyder le bicyclic *IV-4* en pyrazolidinone *IV-5*. Ni ce composé ni le produit *IV-51* ont été obtenus, mais quelques milligrammes d'un nouveau sous-produit ont été isolés.

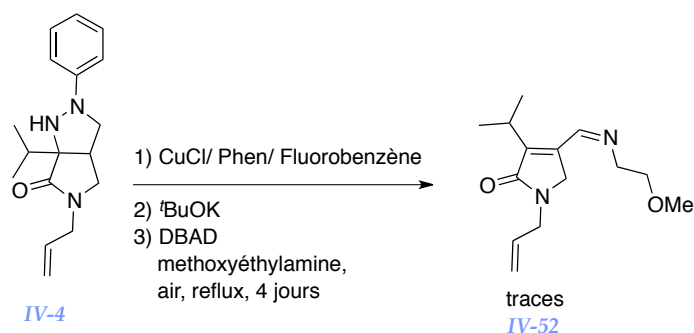


Schéma IV.80 : Tentative d'oxydation selon les nouvelles conditions

Malheureusement, cette réaction s'est avérée peu reproductible, en présence ou non d'azocarboxylate.

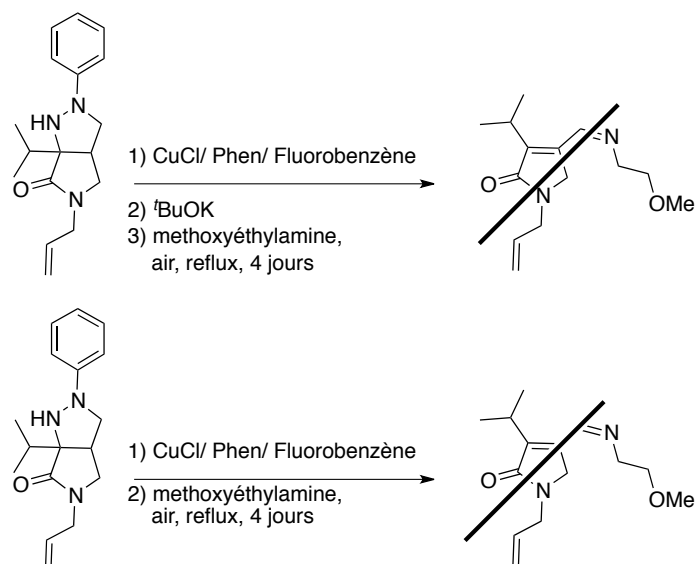


Schéma IV.81 : Nouvelles tentatives de synthèse du sous-produit IV-52

* Utilisation d'un réactif moins fonctionnalisé.

L'étude de ces réactions sur les pyrazolidinones n'est pas simple car la synthèse du produit de départ à plus grande échelle (5 mmol) n'est pas possible. L'oxydation due à la diffusion de l'oxygène dans le solvant ne peut être contrôlée simplement car la cinétique de diffusion n'augmente pas de manière linéaire.

Afin de poursuivre cette étude, des substrats de départ simplifiés ont été envisagés.

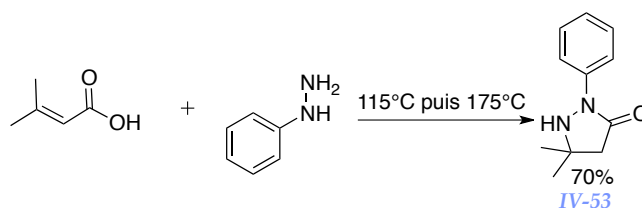


Schéma IV.82 : Synthèse du nouveau produit de départ

Cette réaction se réalise sans solvant à haute température.²⁰⁴ Elle permet l'obtention avec 70% de rendement du produit de départ à plus grande échelle (5 mmol).

Ce substrat a été placé dans les conditions mises au point précédemment. Le produit d'ouverture a été obtenu après 4 jours au reflux avec un rendement de 68%.

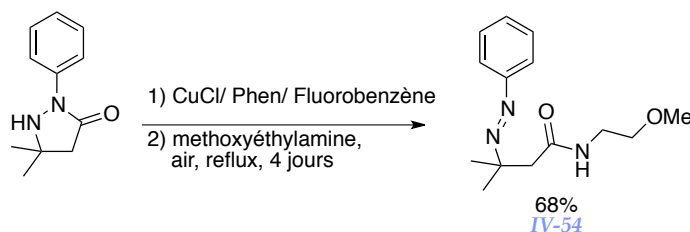


Schéma IV.83 : Oxydation et ouverture de cycle.

D'autres amines ont été testées, telles que la diallylamine et l'allylamine.

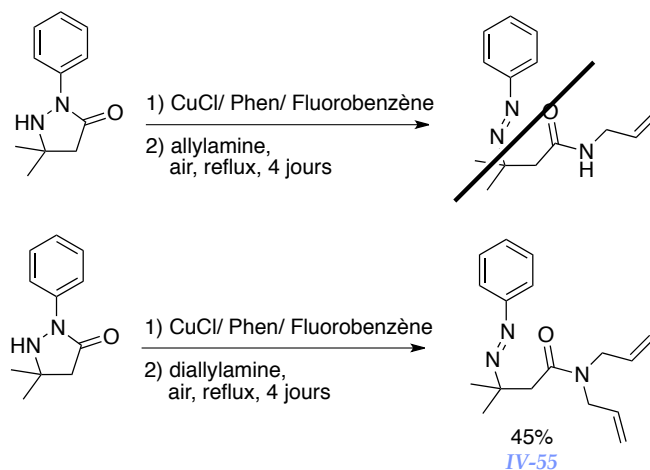


Schéma IV.84 : Introduction d'une oléfine.

Cette réaction avec l'allylamine n'a donné aucun résultat concluant, mais avec la diallylamine, nous obtenons le produit désiré avec un rendement de 45%. Grâce à ces expériences, une nouvelle ouverture de cycle a été mise au point. Cependant les applications sur les composés préparés étant limitées, le sujet n'a pas été poursuivi.

VI. Conclusion

²⁰⁴ B. Pentrice *Just. Leib. Ann. Chem.* **1896**, 292,287.

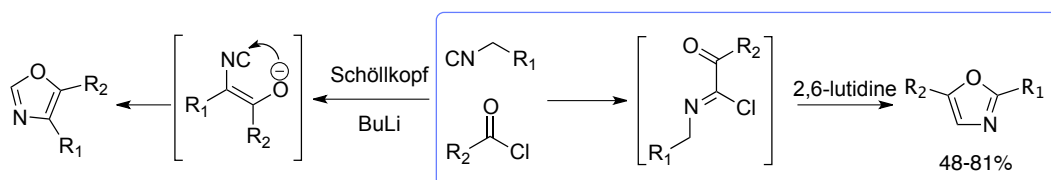
De nombreuses réactions d'oxydations nécessitent l'utilisation d'une quantité stœchiométrique, voire un excès de sels métalliques, ce qui est loin des préoccupations environnementales actuelles. C'est pourquoi la découverte de réactions d'oxydation aérobie est intéressante.

Dans ce contexte, nous avons mis au point une réaction en cascade de cyclisation-oxydation d'hydrazones catalysée au cuivre (II).

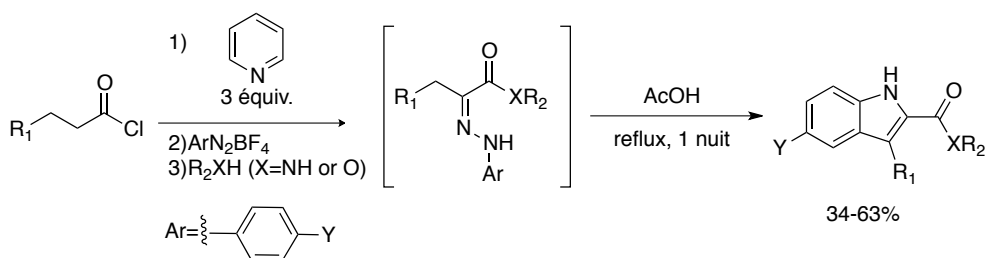
Cette cascade a été réalisée sur différentes familles d'hydrazones, synthétisées par des réactions multicomposants. Cette séquence s'applique aux hydrazones préparées par la nouvelle réaction 3-composants de Japp-Kinglemann, mais peut être vue comme une réaction de post-condensation d'adduits de Ugi. A partir de ces composés, on obtient une gamme assez variée de pyrazolidinones en seulement deux étapes.

Conclusion générale

Dans la première partie de ce manuscrit, une nouvelle synthèse d'oxazoles a été présentée. Dans la lignée des recherches effectuées au laboratoire sur le réaction de Nef, cette réaction permet la formation d'oxazoles 2,5 substitués, grâce au réarrangement du dipôle-1,3 issu de la déprotonation de l'adduit de Nef. La mise en parallèle de ce couplage avec la réaction de Schöllkopf montre l'influence de la base sur la chimiosélectivité du processus. En effet, à partir des mêmes réactifs, il est possible d'obtenir deux produits différents en jouant sur la force de la base utilisée.

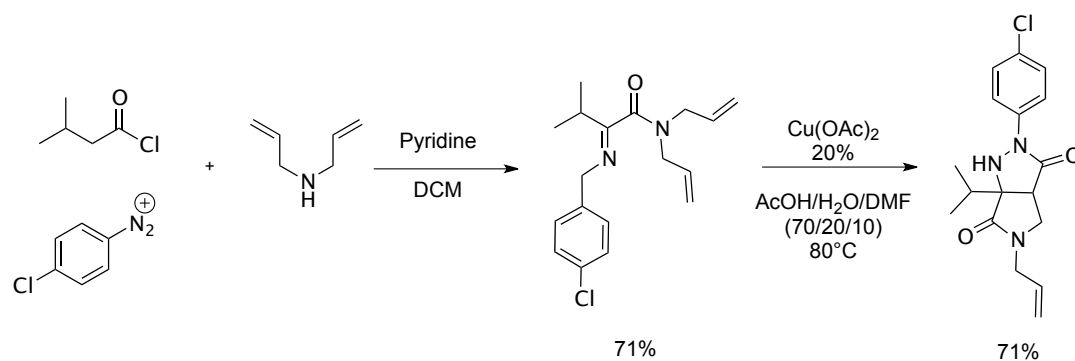


Dans un second temps, une nouvelle synthèse d'indoles à 3-composants a été décrite. Une synthèse d'hydrazones a été mise au point au laboratoire à partir d'un chlorure d'acide et d'un sel de diazonium. En reprenant l'étude de la réaction mise en jeu, afin de diversifier les réactifs utilisés, une nouvelle gamme de phénylhydrazones très fonctionnalisées a été obtenue. Cette réaction mise en cascade avec la réaction de Fisher a permis la formation d'indoles fonctionnalisés en deux étapes, sans isoler d'intermédiaires.

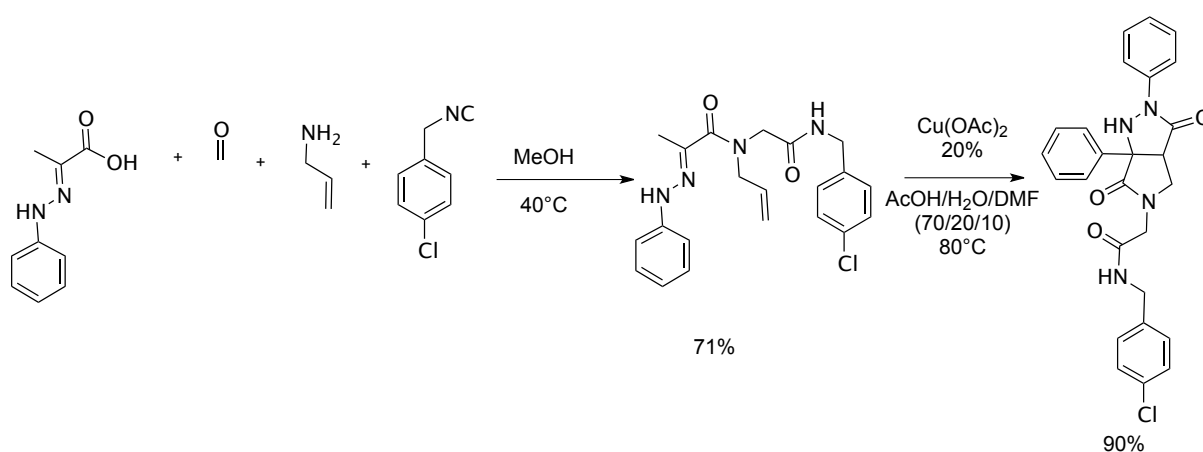


Enfin, l'étude de la réactivité des hydrazones nous a conduit à la mise au point d'une synthèse de pyrazolidinone *via* une réaction de cyclo-addition et oxydation monotope. Cette réaction a été appliquée aux hydrazones préparées grâce à la réaction 3-composants. Ces réactifs placés en présence de 20 % de cuivre (II) subissent une cyclo-addition [3+2] suivie d'une oxydation aérobie.

Conclusion générale



Des hydrazones formées *via* le couplage de Ugi ont également été utilisées pour cette réaction, devenant ainsi une post-condensation.



L'ensemble de ce travail a donc permis l'élaboration de nouvelles synthèses de divers hétérocyles, montrant, une fois de plus, l'immense potentiel des réactions multicomposants.

Bibliographie

- [1] a) A. Dömling, I. Ugi *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210. b) J. Zhu, H. Bienaymé *Multicomponent Reactions*; eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.
- [2] Le passage de I₀ à I₁ représente une étape élémentaire. I_n est le dernier intermédiaire de réaction avant formation du produit.
- [3] a) A. Strecker *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27-51. b) A. Strecker *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1854**, *91*, 349-351.
- [4] a) A. Hantzsh *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1-82. b) A. Hantzsh *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 1474-1476.
- [5] a) P. Biginelli *Ber. Dtsch. Chem. Chem.* **1891**, *24*, 2962-2965. b) P. Biginelli *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 447-450.
- [6] Exemples d'applications récentes : a) P. Thirumurugan, S. Mahalaxmi, P.T. Perumal *J. Chem. Sci.* **2010**, *122*, 819-832. b) S. Samaia, G.C. Nandia, R. Kumara, M.S. Singh *Tetrahedron Lett.* **2009**, 7096-7098. c) Y. Zhou, Y. Sato, T. Kijima, T. Izumi *Synlett.* **2008**, 1999-2004.
- [7] C. Mannich, W. Krosche *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1912**, *250*, 647-667.
- [8] R. Robinson *J. Chem. Soc.* **1917**, *111*, 762-768.
- [9] W. Lieke *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, *112*, 316-321.
- [10] a) A. Gautier *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *142*, 289-294. b) A. Gautier *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1869**, *146*, 119-124.
- [11] A.W. Hofmann *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *144*, 114-120.
- [12] I.U. Nef *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1897**, *298*, 202-374.
- [13] a) W.P. Weber, G.W. Gokel *Tetrahedron Lett.* **1972**, 1637-1640. b) W.P. Weber, G.W. Gokel, I.K. Ugi *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 530-531.
- [14] a) W. Hertler, E.J. Corey, *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1221-1222. b) I. Ugi, R. Meyr *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 702-703.
- [15] I. Ugi, R. Meyr *Chem. Ber* **1960**, *93*, 239-248.
- [16] R. Obrecht, R. Hermann, I. Ugi *Synthesis* **1985**, 400-402.
- [17] a) F. Millich *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 101-113. b) E. Müller, B. Narr *Z. Naturforsch. 16 B*, **1961**, 845. d) J.F. Bünnett *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *1*, 225-235.
- [18] a) T. Mukaiyama, Y. Yokota *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1965**, *38*, 858-859. b) J.E. Baldwin, J.C. Bottaro, P.D. Riordan, A.E. Derome *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1982**, 942-943. c) J.E. Baldwin, A.E. Derome, P.D. Riordan *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2989-2994.
- [19] a) M.C. Pirrung, S. Ghorai *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11772-11773. b) M.C. Pirrung, S. Ghorai, T.R. Ibarra-Rivera *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4110-4117.
- [20] a) L. El Kaïm, L. Grimaud, A. Schiltz *Synlett.* **2009**, 1401-1404. b) L. El Kaïm, L. Grimaud, A. Schiltz *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5235-5237. c) L. El Kaïm, L. Grimaud, A. Schiltz *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3024-3026.
- [21] I. Ugi, *Isonitrile Chemistry*, New York: Academic Press **1971**, *20*, 1-67.
- [22] Les isonitriles doivent cependant être conservés à basse température, de préférence sous atmosphère inerte et avec du carbonate de potassium.
- [23] H. Lindemann, L. Wiegrebe *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1930**, *63*, 1650-1657.
- [24] R. Ramozzi, N. Chéron, B. Braïda, P. Fleurat-Lessard *en cours de publication*
- [25] a) D. Hoppe, U. Schöllkopf *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, *763*, 1-16. b) D. Hoppe *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 789-804. c) U. Schöllkopf *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, *16*, 339-348. d) R. Schröder, U. Schöllkopf, E. Blume, I. Hoppe *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 533-546. e) U. Schöllkopf, P.H. Porsch, E. Blume *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 7122. f) R. Meyer, U. Schöllkopf, P. Böhme *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 1183-1193.
- [26] A.M. Van Leusen, H. Siderius, B.E. Hoogenboom, D. Van Leusen *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 5337-5340. b) A.M. Van Leusen, B.E. Hoogenboom, H.A. Houwing *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 711-713. c) A.M. Van Leusen *Synthesis* **1991**, 531-532.

- [27] A.M. Van Leusen, J. Weildeman, O.H. Oldenzijl *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1153-1159.
- [28] a) R.S. Bon, B. Van Vliet, N.E. Sprenkels, R.F. Schmitz, F.J.J de Kanter, C.V. Stevens, M. Stewart, F.M. Bickelhaupt, M.B. Groen, R.V.A. Orru *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3542-3553. b) N. Elders, R.F. Schmitz, F.J.J. de Kanter, E. Ruijter, M.B. Groen, R.V.A. Orru *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6135-6142. c) N. Elders, E. Ruijter, F.J.J. de Kanter, M.B. Groen, R.V.A. Orru *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4961-4973.
- [29] a) R.S. Bon, F.J.J. de Kanter, M. Lutz, A.L. Spek, M.C. Jahnke, F.E. Hahn, M.B. Groen, R.V.A. Orru *Organometallics* **2007**, *26*, 3639-3650. b) Z. Strassberger, M. Mooijman, E. Ruijter, A.H. Alberts, C. de Graaff, R.V. Orru, G. Rothenberg *Appl. Organometal. Chem.* **2010**, *24*, 142-146.
- [30] T. Saegusa, S. Kobayashi, Y. Ito, N. Yasuda *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4182.
- [31] a) M.D. Bachi, A. Balanov, N. Bar-Ner *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7752-7758. b) M.B. Bachi, N. Bar-Ner, A. Melman *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7116-7124.
- [32] a) D. Nanni, P. Pareschi, C. Rizzoli, P. Sgarabotto, A. Tundo *Tetrahedron* **1995**, *51*, 33, 9045-9062. b) R. Leardini, D. Nanni, G. Zanardi *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2763-2772. c) L. Benati, R. Leardini, M. Minozzi, D. Nanni, R. Scialpi, P. Spagnolo, S. Stazzari, G. Zanardi *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3598-3601.
- [33] a) D.P. Curran, H. Liu *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2127-2132. b) D.P. Curran, H. Liu, H. Josien, S-B. Ko *Tetrahedron* **1996**, *52*, 35, 11385-11404. c) H. Josien, S-B. Ko, D. Bom, D.P. Curran *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1, 67-83.
- [34] L. El Kaïm, L. Grimaud *Tetrahedron Lett.* **2007**, *65*, 2153.
- [35] a) X. Li, S.J. Danishefsky *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5446-5448, b) G.O. Jones, X. Li, A.E. Hayden, K.N. Houk, S.J. Danishefsky *Org. Lett.* **2002**, *10*, 18, 4093-4096. c) X. Li, Y. Yuan, W.F. Berkowitz, L.J. Todaro, S.J. Danishefsky *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 40, 13222-13225. d) X. Li, Y. Yuan, C. Kan, S.J. Danishefsky *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 40, 13225-13227. d) A. Basso, L. Banfi, A. Galatini, G. Guanti, F. Rastrelli, R. Riva *Org. Lett.* **2009**, *11*, 18, 4068-4071.
- [36] M.P. Periasamy, H.M. Walborsky *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 5, 611-618.
- [37] J.U. Nef *Justus Liebig Ann. Chem.* **1892**, *210*, 269.
- [38] K. Groebke, L. Weber, F. Mehlin *Synlett.* **1998**, 661-663.
- [39] C. Blackburn, B. Guan, P. Fleming, K. Shiosaki, S. Tsai *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3635-3638.
- [40] H. Bienaymé, K. Bouzid *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 16, 2234-2237.
- [41] a) V. Nair, A.U. Vinod *Chem. Commun.* **2000**, 1019-1020. b) V. Nair, C. Rajesh, A.U. Vinod, S. Bindu, A.R. Sreekanth, J.S. Marthen, L. Balagopal *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 12, 899-907.
- [42] a) I. Yavari, M. Adib, M.H. Sayahi *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2343-2346. b) M. Adib, S. Ansari, S. Fatemi, H.R. Bijanzadeh, L-G. Zhu *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2723-2727.
- [43] a) A. Shaabani, E. Soleimani, A. Sarvary, A.H. Rezayan *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3968-3970. b) A. Shaabani, A. Maleki, A.H. Rezayan, A. Sarvary *Mol. Div.* **2011**, *15*, 41-68.
- [44] a) M. Passerini, L. Simone *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126-129. b) M. Passerini *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 181-189. c) M. Passerini *Gazz. Chim. Ital.* **1922**, *52*, 432-435. d) *Revue* : L. Banfi, R. Riva *Org. React.* **2005**, *65*, 1-140.
- [45] I. Ugi, R. Meyr *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2229-2233.
- [46] Une étude récente théorique prouve que deux molécules d'acide sont impliquées dans le mécanisme : S. Maeda, S. Komagawa, M. Uchiyama, K. Morokuma *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 644-649.
- [47] O. Mumm *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 886-893.

- [48] a) I. Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, C. Steinbrückner *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386. b) I. Ugi, C. Steinbrückner *Angew. Chem.* **1960**, 72, 267.
- [49].a) Ugi, B. Werner, A. Dömling *Molecules* **2003**, 8, 53-66. b) A. Dömling *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17-89. c) L. El Kaïm, L. Grimaud *Tetrahedron* **2009**, 2153-2171. d) J. Zhu *Eur.J. Org. Chem.* **2003**, 1133-1144.
- [50] a) C. Hanush-Compa, I. Ugi *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2725-2728. b) K.M. Short, A.M.M. Mjalli *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 359-362. c) A. Dömling, M. Starnecker, I. Ugi *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 2238-2239.
- [51] S. Gedey, J. Van der Eycken, F. Fülöp *Org. Lett.* **2002**, 4, 1967-1969.
- [52] X. Sun, P. Janvier, G. Zhao, H. Bienaymé, J. Zhu *J. Org. Lett.* **2001**, 3, 877-880.
- [53] I. Ugi, C. Steinbrücker *Chem. Ber.* **1961**, 94, 2802-2814.
- [54] G.B. Giovenzana, G.C. Tron, D. Di Paola, I.G. Menegotto, T. Pirali *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 118, 1099-1102.
- [55] a) I. Ugi, F. Bodesheim *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 666, 61-64. b) G. Zinner, W. Kliegel *Arch. Pharm.* **1966**, 299, 746-756. c) G. Zinner, W. Bock *Arch. Pharm.* **1973**, 306, 94-96. d) M. Krasavin, E. Bushkova, V. Parchinsky, A. Shumsky *Synthesis* **2010**, 933-942.
- [56] P. Hoffmann, G. Gokel, D. Marquarding, I. Ugi *Isonitrile Chemistry*, Academic Press, New York **1971**, 9.
- [57] S. Zychlinski, I. Ugi *Heterocycles* **1998**, 49, 29-32.
- [58] I. Ugi *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, 1, 8-20.
- [59] S. Heck, A. Dömling *Synlett.* **2000**, 3, 424-426.
- [60] a) J.W. Mcfarland *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2179-2181. b) G. Opitz, W. Merz *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 652, 163-175. c) N. Kreutzkamp, K. Lämmerhirt *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 372-373. d) L. Weber *Drug Disc. Today* **1998**, 3, 379-385.
- [61] I. Ugi, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* **1960**, 72, 267-268.
- [62] a) E. Haslinger *Monatsh. Chem.* **1978**, 109, 747. b) H. Grob, J. Gloede, I. Keitel, D. Kunath *J. Prakt. Chem.* **1968**, 37, 192-199. c) T.A. Keating, R.W. Armstrong, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 867-871.
- [63] I. Ugi, F.K. Rosendahl, F. Bodesheim, *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 666, 54-61.
- [64] a) I. Ugi *Angew. Chem.* **1960**, 72, 639. b) I. Ugi, C. Steinbrücker *Chem. Ber.* **1961**, 94, 734-742. c) G. Opitz, A. Griesinger, H.W. Schubert *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 665, 91-101. d) R. Neidlein *Arch. Pharm.* **1965**, 298, 491-497.
- [65] H. Bienaymé, K. Bouzid *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2735-2738.
- [66] L. El Kaïm, L. Grimaud, J. Oble *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7961-7964.
- [67] a) C.F. Marcos, S. Marcaccini, R. Pepino, C. Polo, T. Torroba *Synthesis* **2003**, 691-694. b) S. Marcaccini, R. Pepino, M.C. Pozo, S. Basurto, M. Garcia-Valverde, T. Torroba *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3999-4001.
- [68] a) C. Hulme, M-P. Cherrier *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5295-5299. b) P. Tempest, V. Ma, S. Thomas, Z. Hua, M.G. Kelly, C. Hulme *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4959-4962. c) T. Nixey, P. Tempest, C. Hulme *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1637-1639.
- [69] L. El Kaïm, M. Gageat, L. Gaultier, L. Grimaud *Synlett.* **2007**, 3, 500-502. b) H. Liu, A. Dömling *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6895-6898.
- [70] a) P. Cristau, J-P. Vors, J. Zhu *Org. Lett.* **2001**, 3, 25, 4079-4082. b) P. Cristau, J-P. Vors, J. Zhu *Tetrahedron* **2003**, 59, 7859-7870. c) J.H. Spatz, M. Umkehrer, C. Kalinski, G. Ross, C. Burdack, J. Kolb, T. Bach *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8060-8064.
- [71] a) P. Tempest, V. Ma, M.G. Kelly, W. Jones, C. Hulme *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4963-4968. b) P. Tempest, L. Pettus, V. Gore, C. Hulme *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1947-1950.
- [72] a) K. Palvannan *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1851-1854. b) K. Paulvannan, J.W. Jacobs *Tetrahedron* **1999**, 55, 7433-7440.

- [73] K. Paulvannan *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1207-1214.
- [74] I. Akritopoulou-Zanze, A. Whitehead, J.E. Waters, R.F. Henry, S.W. Djuric *Org. Lett.* **2007**, *9*, 7, 1299-1302.
- [75] I. Akritopoulou-Zanze, V. Gracias, S.W. Djuric *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8439-8441.
- [76] I. Akritopoulou-Zanze, V. Gracias, J.D. Moore, S.W. Djuric *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3421-3423.
- [77] a) G. Cuny, M. Bois-Choussy, J. Zhu *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14475-14484. b) A. Salcedo, L. Neuville, C. Rondot, P. Retailleau, J. Zhu *Org. Lett.* **2008**, *10*, 857-860. c) A. Salcedo, L. Neuville, J. Zhu *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3600-3603.
- [78] a) Z. Xiang, T. Luo, K. Lu, J. Cui, X. Shi, R. Fathi, J. Chen, Z. Yang *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3155-3158. b) V. Gracias, J.D. Moore, S.W. Djuric *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 417-420. c) K. Mori, K. Rikimaru, T. Kan, T. Fukuyama *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3095-3097.
- [79] a) T.P. Ribelin, A.S. Judd, I. Akritopoulou-Zanze, R.F. Henry, J.L. Cross, D.N. Whittern, S.W. Djuric *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5119-5122. b) D. Lee, J.K. Sello, S.L. Schreiber, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 709-712.
- [80] J.H. Spatz, T. Bach, M. Umkehrer, J. Bardin, G. Ross, C. Burdack, J. Kolb *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 9030-9034.
- [81] L. El Kaïm, L. Grimaud, L. D. Miranda, E. Vieu *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8259-8261.
- [82] L. El Kaïm, L. Grimaud, L.D. Miranda, E. Vieu, M.A. Cano-Herrera, K. Perez-Labrada *Chem. Comm.* **2010**, *46*, 2489-2492.
- [83] L. El Kaïm, L. Grimaud, E. Vieu *Org. Lett.* **2007**, *9*, 21, 4171-4173.
- [84] L. El Kaïm, L. Grimaud, X-F. Le Goff, M. Menes-Arzate, L. D. Miranda *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 8145-8147.
- [85] Pour une revue : V.S.C. Yeh *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11995-12042.
- [86] R. Robinson *J. Chem. Soc.* **1909**, *95*, 2167-2174.
- [87] H.H. Wasserman, F.J. Vinick *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 13, 2407-2408.
- [88] P. Wipf, C.P. Miller *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3604-3606.
- [89] A. Thalhammer, J. Mecinovic, C.J. Schofield *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1045-1047.
- [90] P. Wipf, J.M. Fletcher, L. Scarone *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5463-5466.
- [91] E.C. Taylor, I.J. Turchi *Chem. Rev.* **1979**, *79*, 2, 181-229.
- [92] J.W. Cornforth *The Chemistry of Penicillin* (Princeton University Press, New Jersey, **1949**) p 700.
- [93] J. Freedman, E. W. Huber, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 343-346.
- [94] R. Ottlinger, K. Burger, H. Goth, S.J. Firl, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *18*, 5003-5006.
- [95] A. Saito, A. Matsumoto, Y. Hanzawa *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2247-2250.
- [96] P.W. Davies, A. Cremonesi, L. Dumitrescu *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1-6.
- [97] R. Schröder, U. Schöllkopf, E. Blume, I. Hoppe *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 533-546.
- [98] A.M. Van Leusen, B.E. Hoogenboom, H. Siderius, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 2369-2372.
- [99] M. Suzuki, T. Iwasaki, M. Miyoshi, K. Okumura, K. Matsumoto *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 20, 3571-3575.
- [100] J. Tang, J.G. Verkade *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7793-7802.
- [101] B. A. Kulkarni, A. Ganesan, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 5633-5636.
- [102] B. A. Kulkarni, A. Ganesan, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 5637-5638.
- [103] M. Baumann, I.R. Baxendale, S.V. Ley, C.D. Smith, G.K. Trammer *Org. Lett.* **2006**, *8*, 23, 5231-5234.
- [104] W.S. Huang, Y.X. Zhang, C.Y. Yuan *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 6, 1149-1154.
- [105] R. Mossetti, T. Pirali, G.C. Tron, J. Zhu *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4, 820-823.
- [106] a) X. Sun, P. Janvier, G. Zhao, H. Bienaymé, J. Zhu *Org. Lett.* **2001**, *3*, 6, 877-880. b) X. Sun, P. Janvier, H. Bienaymé, J. Zhu *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11, 2560-2567. c) R.G.

Montaño, J. Zhu *Chem. Commun.* **2002**, 2448-2449. d) D. Bonne, M. Dekhane, J. Zhu *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2485-2488.

[107] Q. Xia, B. Ganem *Org. Lett.* **2002**, *4*, 9, 1631-1634.

[108] a) Q. Wang, Q. Xia, B. Ganem *Tetrahedron Lett* **2003**, *44*, 6825-6827. b) Q. Wang, B. Ganem *Tetrahedron Lett* **2003**, *44*, 6829-6832. c) I.F. Cléménçon, B. Ganem *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8665-8669.

[109] J. U. Nef *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1892**, *270*, 267-335.

[110] I. Ugi, U. Fetzer *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 1116-1121.

[111] N. Chéron, L. El Kaïm, L. Grimaud, P. Fleurat-Lessard *in Press*

[112] D. Coffinier, L. El Kaïm, L. Grimaud *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1825-1827.

[113] I. Ugi, U. Fetzer *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 1116-1121.

[114] J.J. Chen, S.V. Deshpande *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8873-8876.

[115] L. El Kaïm, L. Grimaud, S. Wagschal *Synlett.* **2009**, *8*, 1315-1317.

[116] A. Bischler, B. Napieralski *Chem. Ber.* **1893**, *26*, 2, 1903-1908.

[117] M. Westling, R. Smith, T. Livinghouse *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 8, 1159-1165.

[118] C. H. Lee, M. Westling, T. Livinghouse, A.C. Williams *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4089-4095.

[119] a) E. Zbiral, E. Bauer, J. Stroh *Monatsh. Chem.* **1971**, *102*, 168-179. b) H. Takeuchi, S-I. Yanagida, T. Ozaki, S. Hagiwara, S. Eguchi *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 431-434.

[120] T. Benincori, E. Brenna, F. Sannicolo *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1*, **1993**, 675-679.

[121] Thèse d'Aurélié Schiltz

[122] Thèse Aurélié Schiltz chapitre II, p 60.

[123] a) X.T. Zhou, Y.R. Lin, L-X. Dai, J. Sun *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12445-12456. b) W.S. Tian, T. Livinghouse *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 819-821.

[124] a) M. Suzuki, T. Moriya, K. Matsumoto, M. Miyoshi *Synthesis* **1982**, *10*, 874-875. b) D.M. Solomon, R.K. Rizvi, J.J. Kaminski *Heterocycles* **1987**, *26*, 3, 651-674. c) E. Boros, B.A. Johns, E.P. Garvey, C.S. Koble, W.H. Miller *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5668-5672.

[125] Réactif de départ

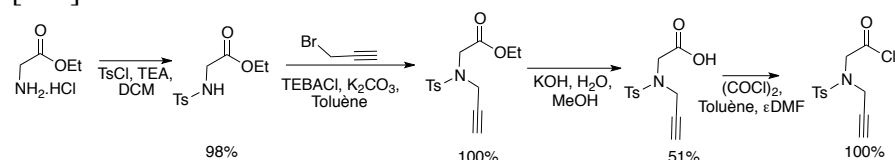
[126] G.E. Stokker, R.L. Smith, E.J. Cragoe, Jr. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 115-117.

[127] J.I. Levin, S.M. Weinreb *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1397-1398.

[128] M. Ohba, R. Izuta *Heterocycles* **2001**, *55*, 5, 823-826.

[129] X-H. Yi, Y. Meng, X-G. Hua, C-J. Li *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 21, 7472-7480.

[130]



[131] W.S. Tian, T. Livinghouse *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 819-821.

[132] R. R. Phillips *Organic Reactions*, ed. R. Adams, John Wiley & Sons **1959**, *10*, 144-178.

[133] a) B. Pete, G. Parlagh *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8829-8837. b) B. Pete *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2835-2838.

[134] T. Farghaly, M. M. Abdalla *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 8012-8019.

[135] N. Takamura, T. Mizoguchi, S. Yamada *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4267-4270.

[136] E. Yasui, M. Wada, N. Takamura *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 743-746.

[137] E. Yasui, M. Wada, N. Takamura *Tetrahedron* **2009**, *65*, 461-468.

[138] *Heterocyclic Chemistry*, p 762.

[139] R. Herbst, J.E. Klingbeil *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1912-1916.

[140] P.M. Hergenrother *J. Heterocycl. Chem.* **1969**, *6*, 965-968.

[141] K. Matsumoto, M. Suzuki, M. Tomie, N. Yoneda, M. Miyoshi *Synthesis* **1975**, 609-610.

- [142] C.D. Hurd, R.I. Mori *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5359-5364.
- [143] a) R. Raap, R.G. Micetich *Can. J. Chem* **1968**, *46*, 1057-1063. b) N.P. Peet, S. Sunder *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, *12*, 1191-1197.
- [144] C. Mannich *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1929**, *267*, 699-702.
- [145] a) V.J. Bauer, R.P. Williams, S.R. Safir *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 454-456. b) V.J. Bauer, S.R. Safir *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 1129-1130.
- [146] E. Fischer *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1886**, *236*, 116-126.
- [147] Revues : a) G.W. Gribble *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 1045-1075. b) G.R. Humphrey, J.T. Kuethe *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875-2911.
- [148] M. Nakazaki, K. Yamamoto *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 10, 1877.
- [149] L.A. Adams, M.W.N. Valente, R.M. Williams *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5195-5200.
- [150] S.V. Karthikeyan, S. Perumal, K.A. Shetty, P. Yogeewari, D. Sriram *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3006-3009.
- [151] V.G. Nenajdenko, E.P. Zakurdaev, E.S. Balenkova *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8449-8451.
- [152] V. Barbieri, M.G. Ferlin *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8289-8292.
- [153] H.F. Rydon, J.C. Tweddle *J. Chem. Soc.* **1955**, 3499-3503.
- [154] a) H. Singer, W. Shive *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 84-85. b) S.M. Parmerter, A.G. Cook, W.B. Dixon *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 4621-4622.
- [155] a) J. Boivin, L. El Kaïm, S.Z. Zard *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9, 2573-2584. b) J. Boivin, L. El Kaïm, S.Z. Zard *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9, 2585-2592.
- [156] V. Atlan, L. El Kaïm, C. Supiot *Chem. Commun* **2000**, 1385-1386.
- [157] Cette colonne indique l'utilisation d'un catalyseur ou d'irradiations micro-ondes.
- [158] K. Bruner, *Monatsh. Chem* **1895**, *16*, 183-189.
- [159] Thèse d'Emilie Vieu, chap III.
- [160] Utilisation de Cu(OAc)₂ : (a) E.J. Corey, S. Knapp *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3667-3668. (b) A.I. Meyers, G. Jr. Jagdmann *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 877-879. Utilisation de CuCl₂ : (c) T. Mino, S. Fului, M. Yamashita *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 734-735.
- [161] R. Grigg, J. Kemp, N. Thompson *Tetrahedron Lett.* **1978**, *31*, 2827-2830.
- [162] R. Grigg, M. Dowling, M.M. Jordan, V. Sridharan *Tetrahedron* **1987**, *43*, 23, 5873-5886.
- [163] B.B. Snider, R.S.E. Conn, S. Sealfon *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2, 218-221.
- [164] G Le Fèvre, J. Hamelin *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 1757-1760.
- [165] K.D. Hesse *Annalen* **1970**, *743*, 50.
- [166] G. Le Fèvre, S. Sinbandhit, J. Hamelin *Tetrahedron* **1978**, *35*, 1821-1824.
- [167] R. Grigg, M. Jordan, J.F. Malone *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3877-3878.
- [168] B. Fouchet, M. Joucla, J. Hamelin *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 14, 1333-1336.
- [169] T. Shimizu, Y. Hayashi, M. Miki, K. Teramura *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2277-2285.
- [170] T. Kato, N. Katagiri *Chem. Phar. Bull.* **1970**, *18*, 2269-2277.
- [171] S.V. Oleinik, K.N. Zelenin, V.V. Alekseev, A.A. Potekhin *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, *35*, 6, 748-749.
- [172] T. Shimizu, Y. Hayashi, S. Ishikawa, K. Teramura. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 2456-2459.
- [173] S. Kobayashi, R. Hirabayashi, H. Shimizu, H. Ishitani, Y. Yamashita *Tetrahedron Lett.* **2003**, 3351-3354.
- [174] Y. Yamashita, S. Kobayashi *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 36, 11279-11282.
- [175] J. Gergely, J. B. Morgan, L. E. Overman *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9144-9152.
- [176] H. Suginome, T. Uchida *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 3225-3231.
- [177] F. Minisci *Gazz. Chim. Ital.* **1959**, *89*, 626-637.
- [178] M. Utaka, Y. Fujita, A. Takeda *Chem. Lett.* **1982**, 1607-1610.

- [179] P. K. Huang, E. M. Kosower *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2354-2362.
- [180] M. Harej, D. Dolene *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7214-7221.
- [181] H. M. Gaber *Phosphorus, Sulfur and Silicon and Related Elements* **2003**, *178*, 3, 417-424.
- [182] T. Shimizu, Y. Hayashi, M. Nakano, K. Teramura *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 134-141.
- [183] Les solvants utilisés sont commerciaux, non distillés et non dégazés.
- [184] J. M. Achord, C. L. Hussey *Anal. Chem.* **1980**, *52*, 601-602.
- [185] E. Frank, Z. Musci, I. Zupkó, B. Réthy, G. Falkay, G. Schneider, J. Wölfling *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, *11*, 3894-3904.
- [186] a) D-T.V. Clemente, A.M. Lobo, S. Prabhakar *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, *13*, 2043-2046. b) J.V. Prata, D-T. S. Clemente, S. Prabhakar, A.M. Lobo, I. Mourato, P.S. Branco, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 513-528. c) Y. Kikugawa, A. Nagashima, T. Sakamoto, E. Miyazawa, M. Shiiya, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6739-6744.
- [187] a) G. Wagner *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1899**, *31*, 690. b) H. Meerwein *Just. Lieb. Ann. Chem.* **1914**, *405*, 129-175.
- [188] J. M. Achord, C. L. Hussey *Anal. Chem.* **1980**, *52*, 601-602.
- [189] I. Ugi, F. Bodesheim *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *666*, 61-64.
- [190] a) G. Zinner, W. Kliegel *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1966**, *299*, 746-756. b) G. Zinner, W. Bock *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1971**, *304*, 933-943.
- [191] A. Faili, V. Nelson, H. Immer, M. Götz *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 2769-2775.
- [192] S. Marcaccini, R. Pepino, C. Polo, M. Cruz Pozo *Synthesis* **2001**, *1*, 85-88.
- [193] C. F. Marcos, S. Marcaccini, R. Pepino, C. Polo, T. Torroba *Synthesis* **2003**, *5*, 691-694.
- [194] M. Sañudo, S. Macaccini, S. Basurto, T. Torroba *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4578-4584.
- [195] M. Krasavin, E. Bushkova, V. Parshinsky, A. Shumsky *Synthesis* **2000**, *6*, 933-942.
- [196] M. Krasavin, V. Parchinsky, A. Shumsky, I. Kontsantinov, A. Vantskul *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1367-1370.
- [197] Un phénomène similaire a déjà été décrit par un prédécesseur : Thèse de Laetitia Gautier, Chap. H
- [198] a) W. Ried, G. Keil *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, *605*, 167-179. ; b) W. Ried, G. Keil *Liebigs Ann. Chem.* **1958**, *616*, 108-124.
- [199] a) Thèse Valérie Atlan chapitre II, p 80. b) Thèse Valérie Michaut, chapitre II, p 117.
- [200] Thèse Valérie Michaut, chapitre 0. p 39.
- [201] I.E. Markó, A. Gautier, J-L. Muttonkole, R. Dumeunier, A. Ates, C.J. Urch, S.M. Brown *Journal of Organometallic Chemistry* **2001**, *624*, 344-345.
- [202] I.E. Markó, A. Gautier, J-L. Muttonkole, R. Dumeunier, A. Ates, C.J. Urch, S.M. Brown *Journal of Organometallic Chemistry* **2001**, *624*, 344-345.
- [203] Lors du premier essai, seul 20% de DBAD devait être introduit, ce qui représente 15 µL, or la précision des aiguilles n'étant pas aussi fine, il est possible que 40% ai été introduit.
- [204] B. Pentrice *Just. Leib. Ann. Chem.* **1896**, 292,287.

Partie Expérimentale

Experimental Part

I. General information

•Solvents purification

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

•Chromatographies

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

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

•Equipment and analytical techniques

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

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

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

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

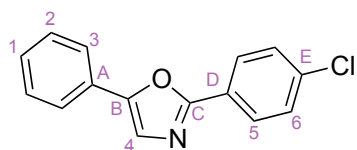
II. Experimental part for chapter II

* *General procedure II-A: preparation of oxazoles:*

A solution of isocyanide (1 equiv.), acyl chloride (1 equiv.) and 2,6-lutidine (1 equiv) in 2 mL of toluene was warmed at 80°C with stirring under an atmosphere of argon overnight. The solution was then washed with water and citric acid and the aqueous phase was extract three times with DCM. The combined organic phases were dried over MgSO₄, concentrated in *vacuo* and purified on flash column chromatography silica gel using a mixture of petroleum ether/diethyl ether as eluent.

* *General procedure II-B: preparation of triazoles:*

Isocyanide (1 equiv.) and acyl chloride (1 equiv.) were stirred at 60°C for 1h without solvent. Then, DCM (0.1 M), 2,6-lutidine (1.0 equiv) and the diazonium salt (1.5 equiv) were added. The resulted mixture was stirred at room temperature for 3h under argon. The solution was then washed with water and citric acid and the aqueous phase was extract three times with DCM. The combined organic phases were dried over MgSO₄, concentrated in *vacuo* and purified on flash column chromatography silica gel using a mixture of petroleum ether/diethyl ether and 1% of T.E.A. as eluent.

II-1: 2-(4-Chloro phenyl)-5-phenyl oxazole

C₁₅H₁₀ClNO

Mol.Wt. = 255.70 g.mol⁻¹ Yellow solid.

Compound **II-1** was prepared using the general procedure **II-A** applied to benzoyl chloride (120 μ L, 1 mmol) and *p*-chlorobenzyl isonitrile (152 mg, 1 mmol).

Yield : 60% (152 mg)

R_f : 0.5 (50:50 Et₂O/P.E.)

M.p. : 117 - 118°C

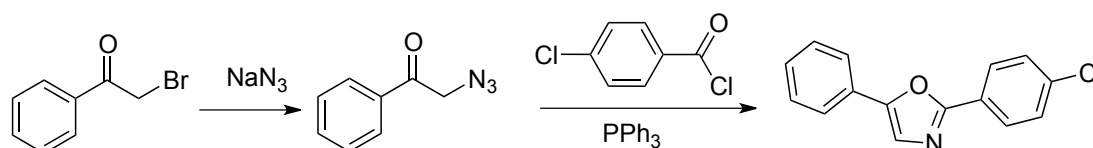
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₅), 7.74 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H₃), 7.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₆), 7.47 (s, 1H, H₄), 7.49-7.45 (m, 2H, H₂), 7.38 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 160.6 (C_C), 151.3 (C_A), 136.8 (C_D), 129.6 (C₆), 129.4 (C₂), 129.0 (C₁), 128.2 (C_B), 127.9 (C₅), 126.3 (C_E), 124.7 (C₃), 124.0 (C₄).

IR (v, cm⁻¹) : 1604, 1478, 1403, 1133, 1089.

HRMS : calculated for C₁₅H₁₀ClNO 255.0451, found 255.0448.

Preparation of 2-(4-Chloro phenyl)-5-phenyl oxazole by Staudinger-Aza-Wittig Reaction²⁰⁵ to confirm the structure:

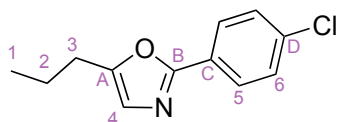


Procedure for Synthesis of 2-azido-1-phenyl ethanone: To a stirred solution of sodium azide (0.98 g, 3 equiv.) in dimethylsulfoxide (25 mL, 0.2 M) was added 2-bromo-1-phenyl-ethanone (1.0 g, 1 equiv.) at room temperature. After 10 minutes of vigorous stirring, the mixture was poured onto ice-water and extracted with ether (3x50 mL). The combined organic phases were dried (MgSO₄), filtered and evaporated in *vacuo*. The product was obtained quantitatively (809 mg).

Procedure for Synthesis of 2-(4-Chloro phenyl)-5-phenyl oxazole: To a stirred solution of 2-azido-1-phenyl ethanone (400 mg, 1 equiv.) with 4-chloro benzoyl chloride (450 μ L, 1.4 equiv.) in distilled toluene (5.0 mL, 0.5 M) was added triphenyl phosphine (650 mg, 1 equiv.). The mixture was warmed to 100°C under argon for 2 hours with stirring. The solution was evaporated in *vacuo* and purified on a silica gel column (P.E./Et₂O) to provide 230 mg (yield of 36%) of pure product.

²⁰⁵a) E. Zbiral, E. Bauer, J. Stroh, *Monatsh. Chem.* **1971**, *102*, 168-179. b) H. Takeuchi, S-I. Yanagida, T.Ozaki, S. Hagiwara, S. Eguchi, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 431-434.

II-2: 2-(4-Chloro phenyl)-5-propyl oxazole



Compound **II-2** was prepared using the general procedure **II-A** applied to butyryl chloride (105 μ L, 1 mmol) and *p*-chlorobenzyl isonitrile (152 mg, 1 mmol)

Yield : 59% (131 mg)

C₁₂H₁₂ClNO
Mol.Wt. = 221.68 g.mol⁻¹

R_f : 0.5 (50:50 Et₂O/P.E.)

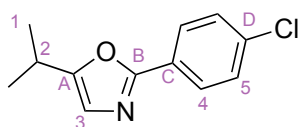
Yellow oil

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₅), 7.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₆), 6.87 (s, 1H, H₄), 2.72 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₃), 1.75 (qd, *J* = 7.6, 7.5 Hz, 2H, H₂), 1.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 160.1 (C_B), 153.5 (C_A), 136.2 (C_C), 129.4 (C₆), 127.7 (C₅), 126.7 (C_D), 124.4 (C₄), 28.0 (C₃), 21.0 (C₂), 13.6 (C₁).

IR (v, cm⁻¹) : 1609, 1545, 1483, 1406, 1123, 1092, 1014.

HRMS : calculated for C₁₂H₁₂ClNO 221.0607, found 221.0616.

II-3: 2-(4-chlorophenyl)-5-isopropylloxazole

C₁₂H₁₂ClNO
Mol.Wt. = 221.68 g.mol⁻¹

Compound **II-3** was prepared using the general procedure **II-A** applied to isobutyryl chloride (105 μ L, 1 mmol) and *p*-chlorobenzyl isonitrile (152 mg, 1 mmol).

Yield : 73% (162 mg)

R_f : 0.6 (50:50 Et₂O/P.E.)

Yellow solid.

M.p. : 142 - 143°C

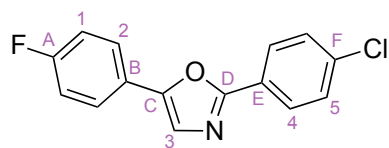
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₄), 7.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₅), 6.84 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, H₃), 3.07 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₂), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 160.0 (C_B), 159.1 (C_A), 136.3 (C_C), 129.4 (C₅), 127.7 (C₄), 126.8 (C_D), 122.4 (C₃), 26.5 (C₂), 21.1 (C₁).

IR (v, cm⁻¹) : 2961, 1483, 1405, 1265, 1092, 1014.

HRMS : calculated for C₁₂H₁₂ClNO 221.0607, found 221.0601.

II-4: 2-(4-Chloro phenyl)-5-(4-fluoro phenyl)-oxazole



C₁₅H₉ClFNO
Mol.Wt. = 273.68 g.mol⁻¹

Compound **II-4** was prepared using the general procedure **II-A** applied to *p*-fluoro benzoyl chloride (118 μ L, 1 mmol) and (*p*-chlorobenzyl isonitrile (152 mg, 1 mmol).

Yield : 79% (217 mg)

R_f : 0.5 (50:50 Et₂O/P.E.)

White Solid.

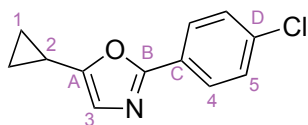
M.p. : 138 - 139°C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.05 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H₄), 7.72 (dd, $J = 8.6$ Hz, $J_{H-F} = 5.0$ Hz, 2H, H₂), 7.49 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H₅), 7.41 (s, 1H, H₃), 7.18 (dd, $J_{H-F} = 9.0$, Hz, $J = 8.6$ Hz, 2H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 163.1 (d, $J_{C-F} = 245.9$ Hz, C_A), 160.6 (C_D), 151.1 (C_C), 137.0 (C_E), 129.6 (C₅), 127.9 (C₄), 126.6 (d, $J_{C-F} = 8.0$ Hz, C₂), 126.2 (C_F), 124.5 (d, $J_{C-F} = 3.5$ Hz, C_B), 123.6 (C₃), 116.6 (d, $J_{C-F} = 22.7$ Hz, C₁).

IR (v, cm⁻¹) : 1601, 1500, 1476, 1402, 1232, 1134, 1091, 1010.

HRMS : calculated for C₁₅H₉ClFNO 273.0357, found 273.0365.

II-5: 2-(4-Chloro phenyl)-5-cyclopropyl oxazole

Compound *II-5* was prepared using the general procedure *II-A* applied to cyclopropanecarbonyl chloride (90 μ L, 1 mmol) and *p*-chlorobenzyl isonitrile (152 mg, 1 mmol).

Yield : 81% (178 mg)

$C_{12}H_{10}ClNO$
Mol.Wt. = 219.67 g.mol⁻¹ **R_f** : 0.6 (50:50 Et₂O/P.E.)

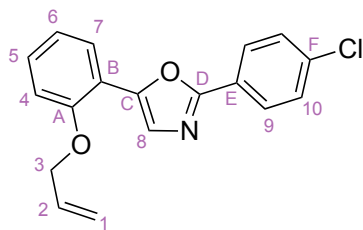
Yellow oil

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.92(d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₄), 7.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₅), 6.83 (s, 1H, H₃), 2.01-1.93 (m, 1H, H₂), 1.05-0.85 (m, 4H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 159.6 (C_B), 155.3 (C_A), 136.2 (C_C), 129.4 (C₅), 127.6 (C₄), 126.6 (C_D), 123.3 (C₃), 7.3 (C₁), 7.0 (C₂).

IR (v, cm⁻¹) : 3009, 1608, 1065, 1482, 1406, 1122, 1090.

HRMS : calculated for C₁₂H₁₀ClNO 219.0451, found 219.0446.

II-6: 5-(2-Allyloxy phenyl)-2-(4-chloro phenyl)-oxazole

C₁₈H₁₄ClNO₂

Mol.Wt. = 311.76 g.mol⁻¹

Compound **II-6** was prepared using the general procedure **II-A** applied to 2-allyloxy benzoyl chloride (393 mg, 2 mmol) and *p*-chlorobenzyl isonitrile (152 mg, 1 mmol).

Yield : 58% (363 mg)

R_f : 0.6 (50:50 Et₂O/P.E.)

White Solid.

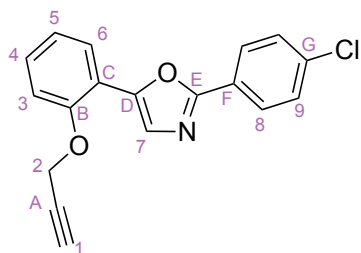
M.p. : 96 - 97°C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₉), 7.90 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H, H₇), 7.72 (s, 1H, H₈), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₁₀), 7.33 (ddd, *J* = 8.0, 7.3, 1.8 Hz, 1H, H₅), 7.10 (ddd, *J* = 8.0, 7.3, 1.8, 1H, H₆), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₄), 6.18 (ddt, *J* = 16.9, 10.3, 5.6 Hz, 1H, H₂), 5.50 (dd, *J* = 16.9, 1.3 Hz, 1H, H_{1 trans}), 5.38 (dd, *J* = 10.3, 1.3 Hz, 1H, H_{1 cis}), 4.73 (dt, *J* = 5.6, 1.3 Hz, 2H, H₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 159.5 (C_D), 155.2 (C_A), 148.5 (C_C), 136.7 (C_E), 133.1 (C₂), 129.5 (C₅), 129.5 (C₁₀), 128.3 (C₈), 127.9 (C₉), 126.5 (C_F), 126.4 (C₇), 121.5 (C₆), 119.0 (C₁), 117.6 (C_B), 112.5 (C₄), 69.8 (C₃).

IR (ν, cm⁻¹) : 1563, 1494, 1480, 1424, 1404, 1248, 1131, 1091, 1011.

HRMS : calculated for C₁₈H₁₄ClNO₂ 311.0713, found 311.0717.

II-7: 2-(4-Chloro phenyl)-5-(2-prop-2-ynyloxy phenyl)-oxazole

Compound **II-7** was prepared using the general procedure **II-A** applied to 2-prop-2-ynyloxy benzoyl chloride (162 mg, 1 mmol) and *p*-chlorobenzyl isonitrile (152 mg, 1 mmol).

Yield : 49% (151 mg)

R_f : 0.5 (50:50 Et₂O/P.E.)

C₁₈H₁₂ClNO₂
Mol.Wt. = 309.75 g.mol⁻¹

White Solid.

M.p. : 143 - 144°C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.08 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₈), 7.90 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H, H₆), 7.74 (s, 1H, H₇), 7.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₉), 7.36 (ddd, *J* = 8.3, 7.6, 1.6 Hz, 1H, H₅), 7.15 (dd, *J* = 8.3, 7.6 Hz, 1H, H₄), 7.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H₃), 4.90 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, H₂), 2.61 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, H₁).

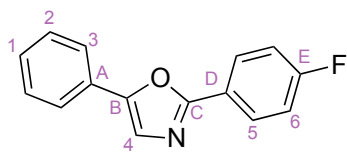
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 159.6 (C_E), 154.1 (C_B), 148.1 (C_D), 136.7 (C_F), 129.5 (C₅), 129.4 (C₉), 128.5 (C_G), 128.4 (C₇), 128.0 (C₈), 126.4 (C₆), 122.2 (C₄), 118.0 (C_C), 112.7 (C₃), 78.4 (C_A), 76.5 (C₁), 55.6 (C₂).

IR (ν, cm⁻¹) : 3302, 1480, 1231, 1136, 1093, 1057, 1022.

HRMS : calculated for C₁₈H₁₂ClNO₂ 309.0557, found 309.0557.

II-8: 2-(4-Fluoro phenyl)-5-phenyl oxazole

Compound **II-8** was prepared using the general procedure **II-A** applied to benzoyl chloride (120 μ L, 1 mmol) and *p*-fluorobenzyl isonitrile (135 mg, 1 mmol).



Yield : 57% (136 mg)

R_f : 0.5 (50:50 Et₂O/P.E.)

C₁₀H₁₁NO₂
Mol.Wt. = 239.24 g.mol⁻¹

White powder.

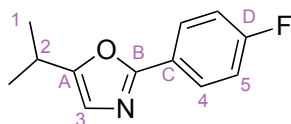
M.p. : 81 - 82°C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.13 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J_{H-F} = 3.0$ Hz, 2H, H₅), 7.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H₃), 7.47 (dd, $J = 7.8, 7.6$ Hz, 2H, H₂), 7.45 (s, 1H, H₄), 7.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H₁), 7.20 (dd, $J_{H-F} = 9.3$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 2H, H₆).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 164.5 (d, $J_{C-F} = 250.3$ Hz, C_E), 160.8 (C_C), 151.8 (C_B), 129.4 (C₂), 128.9 (C₁), 128.8 (d, $J_{C-F} = 8.8$ Hz, C₅), 128.3 (C_A), 124.6 (C₃), 124.2 (d, $J_{C-F} = 2.2$ Hz, C_D), 123.8 (C₄), 116.4 (d, $J_{C-F} = 22.0$ Hz, C₆).

IR (v, cm⁻¹) : 1668, 1607, 1494, 1414, 1221, 1155, 1133, 1094.

HRMS : calculated for C₁₅H₁₀FNO 239.0746, found 239.0743.

II-9: 2-(4-Fluoro phenyl)-5-isopropyl oxazole

Compound **II-9** was prepared using the general procedure **II-A** applied to isobutyryl chloride (105 μ L, 1 mmol) and *p*-fluorobenzyl isonitrile (135 mg, 1 mmol).

Yield : 58% (119 mg)

C₁₂H₁₂FNO
Mol.Wt. = 205.23 g.mol⁻¹

R_f : 0.6 (50:50 Et₂O/P.E.)

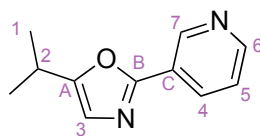
Yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.02 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J_{H-F} = 4.8$ Hz, 2H, H₄), 7.15 (dd, $J_{H-F} = 9.3$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 2H, H₅), 6.82 (s, 1H, H₃), 3.06 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H, H₂), 1.34 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 164.2 (d, $J_{C-F} = 251.8$ Hz, C_D), 160.1 (C_B), 158.8 (C_A), 128.4 (d, $J_{C-F} = 8.1$ Hz, C₄), 124.6 (d, $J_{C-F} = 3.7$ Hz, C_C), 122.2 (C₃), 116.2 (d, $J_{C-F} = 22.0$ Hz, C₅), 26.5 (C₂), 21.2 (C₁).

IR (v, cm⁻¹) : 2971, 1610, 1557, 1497, 1415, 1369, 1233, 1156, 1121, 1093.

HRMS : calculated for C₁₂H₁₂FNO 205.0903, found 205.0898.

***II-10*: 3-(5-Isopropyl oxazol-2-yl)-pyridine**

$C_{11}H_{12}N_2O$
Mol.Wt. = 188.23 g.mol⁻¹

Compound *II-10* was prepared using the general procedure *II-A* applied to isobutyryl chloride (105 μ L, 1 mmol) and 3-isocyanomethyl pyridine (118 mg, 1 mmol).

Yield : 62% (117 mg)

R_f : 0.2 (50:50 Et₂O/P.E.)

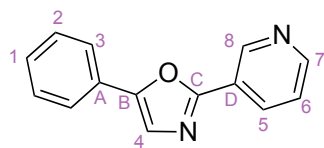
Yellow oil

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.25 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H₇), 8.67 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H, H₆), 8.28 (ddd, J = 8.1, 2.3, 1.7 Hz, 1H, H₄), 7.40 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H, H₅), 6.87 (s, 1H, H₃), 3.10 (sept, J = 6.8 Hz, 1H, H₂), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 6H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 159.6 (C_B), 158.7 (C_A), 151.0 (C₆), 147.7 (C₇), 133.5 (C₄), 124.5 (C_C), 123.9 (C₅), 122.6 (C₃), 26.6 (C₂), 21.1 (C₁).

IR (v, cm⁻¹) : 2970, 2360, 1577, 1466, 1411, 1115, 1021.

HRMS : calculated for C₁₁H₁₂N₂O 188.0950, found 188.0955.

II-11: 3-(5-Phenyl oxazol-2-yl)-pyridine

C₁₄H₁₀N₂O
Mol.Wt. = 222.24 g.mol⁻¹

Compound **II-11** was prepared using the general procedure **II-A** applied to benzoyl chloride (120 μ L, 1 mmol) and 3-isocyanomethyl pyridine (118 mg, 1 mmol).

Yield : 50% (111 mg)

R_f : 0.2 (50:50 Et₂O/P.E.)

Yellow powder.

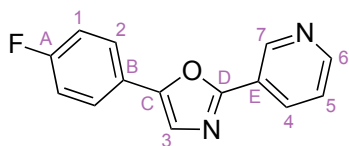
M.p. : 83 - 84°C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H₈), 8.72 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H, H₇), 8.38 (ddd, J = 8.0, 2.3, 1.8 Hz, 1H, H₅), 7.76 (d, J = 7.1 Hz, 2H, H₃), 7.51 (s, 1H, H₄), 7.50-7.47 (m, 2H, H₂), 7.45 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H, H₆), 7.41-7.39 (m, 1H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 159.2 (C_C), 152.4 (C_B), 151.4 (C₇), 148.0 (C₈), 133.8 (C₅), 129.5 (C₂), 129.3 (C₁), 128.0 (C_A), 124.8 (C₃), 124.1 (C_D), 124.1 (C₆), 124.0 (C₄).

IR (v, cm⁻¹) : 1487, 1410, 1134, 1023.

HRMS : calculated for C₁₄H₁₀N₂O 222.0793, found 22.0802.

II-12: 3-[5-(4-Fluoro phenyl)-oxazol-2-yl]-pyridine

C₁₄H₉FN₂O
Mol.Wt. = 240.23 g.mol⁻¹

Compound **II-12** was prepared using the general procedure **II-A** applied to *p*-fluoro benzoyl chloride (120 μ L, 1 mmol) and 3-isocyanomethyl pyridine (118 mg, 1 mmol).

Yield : 56% (134 mg)

R_f : 0.1 (50:50 Et₂O/P.E.)

White Solid.

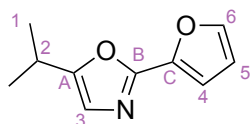
M.p. : 109 - 110°C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.36 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H₇), 8.73 (dd, $J = 4.8, 1.8$ Hz, 1H, H₆), 8.38 (ddd, $J = 8.1, 2.3, 1.8$ Hz, 1H, H₄), 7.74 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J_{H-F} = 5.1$ Hz, 2H, H₂), 7.46 (s, 1H, H₃), 7.47-7.44 (m, 1H, H₅), 7.19 (dd, $J_{H-F} = 9.3$ Hz, $J = 8.3$ Hz, 2H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 163.1 (d, $J_{C-F} = 261.6$ Hz, C_A), 159.2 (C_D), 151.6 (C_C), 151.5 (C₆), 147.9 (C₇), 133.8 (C₄), 126.7 (d, $J_{C-F} = 8.5$ Hz, C₂), 124.3 (d, $J_{C-F} = 2.0$ Hz C_B), 124.0 (C_E), 123.7 (C₅), 123.6 (C₃), 116.6 (d, $J_{C-F} = 22.0$ Hz, C₁).

IR (v, cm⁻¹) : 1599, 1581, 1501, 1479, 1410, 1232, 1118, 1023.

HRMS : calculated for C₁₄H₉FN₂O 240.0699, found 240.0699.

II-13: 2-Furan-2-yl-5-isopropyl oxazole

$C_{10}H_{11}NO_2$
Mol.Wt. = 177.20 g.mol⁻¹

Compound **II-13** was prepared using the general procedure **II-A** applied to isobutyryl chloride (105 μ L, 1 mmol) and 2-isocyanomethyl furan (107 mg, 1 mmol).

Yield : 51% (91 mg)

R_f : 0.5 (50:50 Et₂O/P.E.)

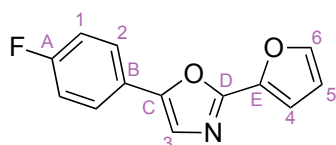
Yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.50 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H₆), 6.92 (d, J = 3.3 Hz, 1H, H₄), 6.77 (s, 1H, H₃), 6.49 (dd, J = 3.3, 1.5 Hz, 1H, H₅), 3.00 (sept, J = 6.8 Hz, 1H, H₂), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 158.4 (C_B), 153.8 (C_A), 144.3 (C₆), 143.7 (C_C), 122.0 (C₃), 112.1 (C₅), 110.9 (C₄), 26.4 (C₂), 21.1 (C₁).

IR (v, cm⁻¹) : 2970, 1591, 1537, 1451, 1120, 1010.

HRMS : calculated for C₁₀H₁₁NO₂ 177.0790, found 177.0789.

II-14: 5-(4-Fluoro phenyl)-2-furan-2-yl oxazole

$C_{13}H_8FNO_2$
Mol.Wt. = 229.21 g.mol⁻¹

Compound **II-14** was prepared using the general procedure **II-A** applied to *p*-fluoro benzoyl chloride (120 μ L, 1 mmol) and 2-isocyanomethyl furan (107 mg, 1 mmol).

Yield : 40% (92 mg)

R_f : 0.3 (50:50 Et₂O/P.E.)

Orange Solid.

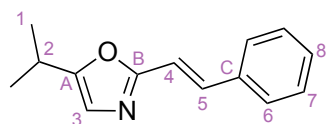
M.p. : 70 - 71°C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.70 (dd, $J = 8.6$ Hz, $J_{H-F} = 5.0$ Hz, 1H, H₂), 7.61 (dd, $J = 1.8, 0.7$ Hz, 1H, H₆), 7.39 (s, 1H, H₃), 7.16 (dd, $J_{H-F} = 9.0$ Hz, $J = 8.6$ Hz, 2H, H₁), 7.10 (dd, $J = 3.3, 0.7$ Hz, 1H, H₄), 6.60 (dd, $J = 3.3, 1.8$ Hz, 1H, H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 163.2 (d, $J_{C-F} = 248.8$ Hz, C_A), 154.3 (C_D), 150.4 (C_C), 144.9 (C₆), 143.2 (C_E), 126.6 (d, $J_{C-F} = 8.0$ Hz, C₂), 124.4 (d, $J_{C-F} = 3.7$ Hz, C_B), 123.2 (C₃), 116.6 (d, $J_{C-F} = 22.0$ Hz, C₁), 112.4 (C₅), 111.9 (C₄).

IR (v, cm⁻¹) : 1602, 1525, 1500, 1234, 1159, 1012.

HRMS : calculated for C₁₃H₈FNO₂ 229.0539, found 229.0536.

II-15: 5-Isopropyl-2-styryl oxazole

Compound **II-15** was prepared using the general procedure **II-A** applied to isobutyryl chloride (40 μ L, 0.4 mmol) and (3-isocyano propenyl)-benzene (59 mg, 0.4 mmol).



Mol.Wt. = 213.28 g.mol⁻¹

Yield : 48% (41 mg)

R_f : 0.3 (50:50 Et₂O/P.E.)

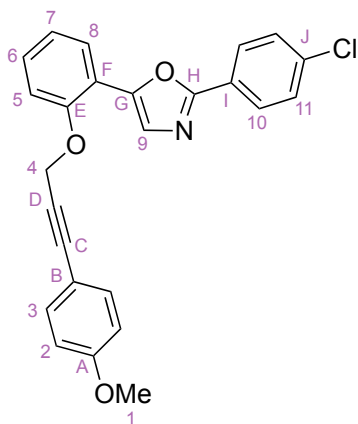
Orange oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H₆), 7.44 (d, J = 16.2 Hz, 1H, H₅), 7.41-7.38 (m, 2H, H₇), 7.35-7.32 (m, 1H, H₈), 6.93 (d, J = 16.2 Hz, 1H, H₄), 6.79 (s, 1H, H₃), 3.03 (sept, J = 7.1 Hz, 1H, H₂), 1.33 (d, J = 7.1 Hz, 6H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 160.8 (C_B), 158.6 (C_A), 136.2 (C_C), 135.1 (C₅), 129.3 (C₈), 129.2 (C₇), 127.4 (C₆), 122.5 (C₄), 114.8 (C₃), 26.6 (C₂), 21.2 (C₁).

IR (ν , cm⁻¹) : 2972, 1668, 1629, 1523, 1450, 1206.

HRMS : calculated for C₁₄H₁₅NO 213.1154, found 213.1150.

***II-16*: 2-(4-chlorophenyl)-5-(2-((3-(4-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl)oxy)phenyl)oxazole**

Mol.Wt. = 415.87 g.mol⁻¹

Yield : 46% (150 mg)

R_f : 0.4 (50:50 Et₂O/P.E.)

White Solid.

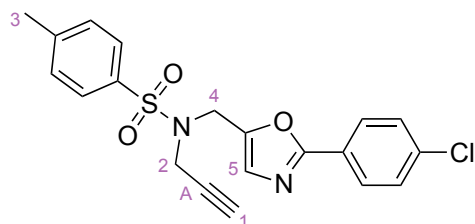
M.p. : 117 - 118°C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₃), 7.89 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₈), 7.77 (s, 1H, H₉), 7.45 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₁₀), 7.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₁₁), 7.33 (dd, *J* = 7.6, 7.3 Hz, 1H, H₇), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₅), 7.12 (dd, *J* = 8.0, 7.8 Hz, 1H, H₆), 6.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₂), 5.06 (s, 2H, H₄), 3.80 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 163.8 (C_A), 160.0 (C_H), 154.1 (C_E), 148.0 (C_G), 136.3 (C_I), 133.4 (C₃), 129.5 (C_J), 129.4 (C₆), 129.2 (C₁₁), 127.9 (C₉), 127.6 (C₁₀), 126.0 (C₈), 121.6 (C₇), 117.6 (C_F), 114.1 (C_B), 114.0 (C₅), 112.5 (C₂), 87.8 (C_C), 82.0 (C_D), 57.5 (C₄), 55.4 (C₁).

IR (ν, cm⁻¹) : 2361, 1688, 1603, 1510, 1256, 1093, 1018.

HRMS : calculated for C₂₅H₁₈NO₃ 415.0975, found 415.0985.

***II-17*: N-((2-(4-chlorophenyl)oxazol-5-yl)methyl)-4-methyl-N-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide**

C₂₀H₁₇ClN₂O₃S
Mol.Wt. = 400,87 g.mol⁻¹

Compound *II-17* was prepared using the general procedure *II-A* applied to 2-(4-methyl-N-(prop-2-yn-1-yl)phenylsulfonamido)acetyl chloride (597 mg, 2.1 mmol) and *p*-chlorobenzyl isonitrile (300 mg, 2.1 mmol).

Yield : 26% (220 mg)

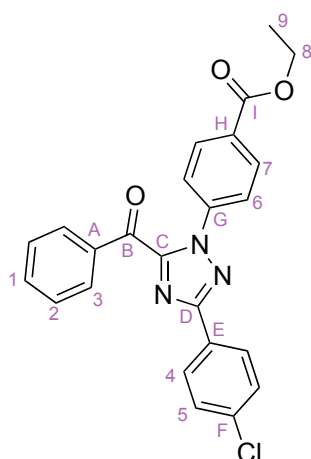
R_f : 0.2 (2:4 Et₂O/P.E.)

Yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.91-7.88 (m, 2H, H_{Ar}), 7.77-7.75 (m, 2H, H_{Ar}), 7.34-7.32 (m, 2H, H_{Ar}), 7.32-7.29 (m, 2H, H_{Ar}), 7.10 (m, 1H, H₅), 4.59 (s, 2H, H₄), 2.45 (s, 1H, H₁), 2.41 (s, 2H, H₂), 2.19 (s, 3H, H₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 161.9 (Q_{Ar}), 146.4 (Q_{Ar}), 144.4 (Q_{Ar}), 137.2 (Q_{Ar}), 136.1 (Q_{Ar}), 130.1 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 128.7 (Q_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 125.9 (C₅), 76.5 (C_A), 74.9 (C₁), 41.2 (C₄), 37.0 (C₂), 21.5 (C₃).

***II-18*: 4-[5-Benzoyl-3-(4-chloro-phenyl)-[1,2,4]triazol-1-yl]-benzoic acid ethyl ester**

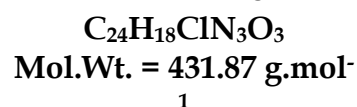


Compound *II-18* was prepared using the general procedure *II-B* applied to benzoyl chloride (116 μ L, 1 mmol), *p*-chlorobenzyl isonitrile (152 mg, 1 mmol) and *p*-ethoxycarbonyl benzenediazonium tetrafluoroborate (396 mg, 1.5 mmol).

Yield : 23% (100 mg)

R_f : 0.5 (50:50 Et₂O/P.E.)

Orange oil.

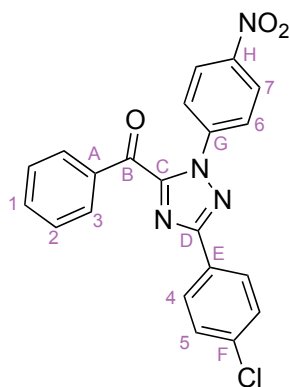


¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₃), 8.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₇), 7.66 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H, H₁), 7.57-7.55 (m, 2H, H₆), 7.55-7.53 (m, 2H, H₂), 7.55-7.53 (m, 2H, H₄), 7.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H₅), 4.44 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₈), 1.45 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₉).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 185.2 (C_B), 165.7 (C_I), 160.4 (C_C), 154.8 (C_A), 141.2 (C_H), 137.7 (C_E), 136.5 (C_D), 134.1 (C₁), 132.0 (C_G), 131.4 (C₇), 131.4 (C₃), 130.9 (C₂), 129.7 (C_F), 129.6 (C₅), 128.9 (C₆), 125.6 (C₄), 62.1 (C₈), 14.7 (C₉).

IR (ν , cm⁻¹) : 2361, 1718, 1669, 1456, 1276, 1099.

HRMS : calculated for C₂₄H₁₈ClN₃O₃ 431.1037, found 431.1086.

II-19: [5-(4-Chloro-phenyl)-2-(4-nitro-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-phenyl-methanone

$$\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{ClN}_3\text{O}$$

$$\text{Mol.Wt.} = 404.81 \text{ g.mol}^{-1}$$

Compound *II-19* was prepared using the general procedure *II-B* applied to benzoyl chloride (140 μL , 1.12 mmol), *p*-chlorobenzyl isonitrile (170 mg, 1.12 mmol) and *p*-nitrobenzenediazonium tetrafluoroborate (400 mg, 1.68 mmol).

Yield : 32% (200 mg)

R_f : 0.5 (50:50 Et₂O/P.E.)

Orange oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.42 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H₃), 8.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₇), 7.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₆), 7.68-7.65 (m, 1H, H₁), 7.56-7.52 (m, 2H, H₂), 7.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₄), 7.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 184.9 (C_B), 160.6 (C_C), 155.0 (C_A), 148.1 (C_G), 142.5 (C_H), 138.1 (C_E), 136.3 (C_D), 134.3 (C₁), 131.2 (C₃), 130.9 (C₄), 129.9 (C₅), 128.9 (C₂), 126.3 (C₆), 125.5 (C₇), 125.3 (C_F).

IR (ν , cm⁻¹) : 2925, 2361, 1664, 1597, 1524, 1492, 1450, 1397, 1224, 1157.

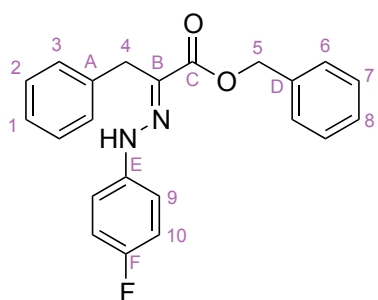
III. Experimental part for chapter III

* *General procedure III-A: preparation of hydrazones:*

To a dichloromethane solution of acid chloride (0.25 M) is added pyridine (3 equiv.). After 10 min, the mixture is cooled at 0°C and the diazonium salt is added (1.1 equiv.). The solution is stirred during 10 min at 0°C and then 2 hours at room temperature. The nucleophilic compound is added (1.2 equiv.) and the mixture is stirred at room temperature during 2 hours. The organic phase is washed with citric acid and water, until that the pH is slightly acid. After evaporation in *vacuo*, the oil is purified by flash chromatography.

* *General procedure III-B: preparation of Indoles :*

To a dichloromethane solution of acid chloride (0.25 M) is added pyridine (3 equiv.). After 10 min, the mixture is cooled at 0°C and the diazonium salt is added (1.1 equiv.). The solution is stirred during 10 min at 0°C and then 2 hours at room temperature. The nucleophilic compound is added (1.2 equiv.) and the mixture is stirred at room temperature during 2 hours. The dichloromethane is evaporated in *vacuo*. The product is diluted in acetic acid (0.25 M) and the solution is heated at reflux temperature overnight. The solvent is removed by evaporation, and the crude product is purified by flash chromatography.

III-1: (E)-benzyl 2-(2-(4-fluorophenyl)hydrazono)-3-phenylpropanoate

$C_{22}H_{19}FN_2O_2$
Mol. Wt. = 362.40 g.mol⁻¹

The general procedure *III-A* was followed starting from dihydrocinnamoyl chloride (150 μ L, 1 mmol), *p*-fluorobenzene diazonium tetrafluoroborate (230 mg, 1.1 mmol) and benzyl alcohol (124 μ L, 1.2 mmol).

Yield : 52% (190mg)

Rf : 0.1 (5:5 Et₂O/P.E.)

Brown oil

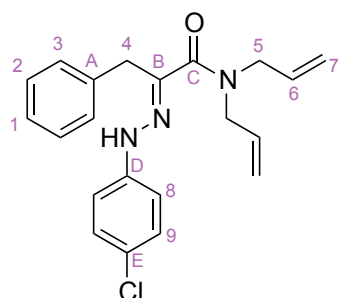
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.92 (s, 1H, N-H), 7.46-7.44 (m, 2H, H₆), 7.39 (dd, *J* = 7.8, 7.0 Hz, 2H, H₇), 7.35-7.31 (m, 3H, H₃, H₈), 7.27-7.23 (m, 3H, H₁, H₂), 7.01-6.92 (m, 4H, H₉, H₁₀), 5.35 (s, 2H, H₅), 4.03 (s, 2H, H₄).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 165.6 (C_C), 158.9 (d, *J*_{C-F} = 240.8 Hz, C_F), 139.6 (d, *J*_{C-F} = 2.2 Hz, C_E), 136.6 (C_D), 133.9 (C_B), 129.7 (C₃), 129.0 (C₂), 128.5 (C₈), 128.4 (C₇), 127.7 (C₁), 116.3 (d, *J*_{C-F} = 22.7 Hz, C₁₀), 115.6 (d, *J*_{C-F} = 7.3 Hz, C₉), 67.3 (C₅), 31.7 (C₄).

IR (ν , cm⁻¹) : 1721, 1698, 1683, 1563, 1544, 1507, 1372.

HRMS : calculated for C₂₂H₁₉FN₂O₂ 362.1431, found 362.1455.

III-2: (E)-N,N-diallyl-2-(2-(4-chlorophenyl)hydrazono)-3-phenylpropanamide



Mol. Wt. = 367.87 g.mol⁻¹

The general procedure *III-A* was followed starting from dihydrocinnamoyl chloride (150 μ L, 1 mmol), *p*-chlorobenzenediazonium tetrafluoroborate (250 mg, 1.1 mmol) and diallylamine (150 μ L, 1.2 mmol).

Yield : 60% (220mg)

Rf : 0.7 (7:3 Et₂O/P.E.)

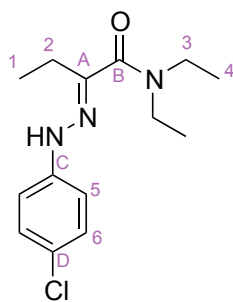
Yellow oil

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.57 (s, 1H, N-H), 7.34-7.32 (m, 5H, H₁, H₂, H₃), 7.16 (d, J = 9.3 Hz, 2H, H₈), 6.82 (d, J = 9.3 Hz, 2H, H₉), 5.92-5.75 (m, 2H, H₆), 5.24-5.10 (m, 4H, H₇), 4.13 (dd, J = 5.8, 6.4 Hz, 2H, H₅), 3.95 (s, 2H, H₄).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 167.3 (C_C), 142.4 (C_E), 139.6 (C_D), 135.1 (C_A), 134.3 (C_B), 131.6 (C₆), 129.3 (C₃), 129.1 (C₉), 128.4 (C₂), 127.2 (C₁), 118.7 (C₇), 114.7 (C₈), 50.8 (C₅), 48.0 (C₅), 35.5 (C₄).

IR (v, cm⁻¹) : 1717, 1679, 1657, 1563, 1541, 1526, 1507, 1492, 1473.

HRMS: calculated for C₂₁H₂₂ClN₃O 367.1451, found 367.1435.

III-3: (E)-2-(2-(4-chlorophenyl)hydrazono)-N,N-diethylbutanamide

Mol. Wt. = 281.78 g.mol⁻¹

The general procedure *III-A* was followed starting from butyryl chloride (208 μL , 2 mmol), *p*-chlorobenzenediazonium tetrafluoroborate (500 mg, 2.2 mmol) and diethylamine (376 μL , 2.4 mmol).

Yield : 63% (340 mg)

Rf : 0.4 (7:3 Et₂O/P.E.)

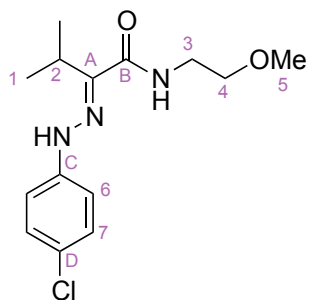
Red oil

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.45 (br s, 1H, NH), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H₆), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H₅), 3.48 (q, J = 8.8 Hz, 2H, H₆), 2.52 (q, J = 7.8 Hz, 2H, H₂), 1.25 (t, J = 6.8 Hz, 3H, H₄), 1.20 (t, J = 6.8 Hz, 3H, H₄), 1.16 (t, J = 7.8 Hz, 3H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 167.0 (C_B), 143.8 (C_A), 143.2 (C_C), 129.1 (C₆), 125.3 (C_D), 114.4 (C₅), 43.1 (C₃), 40.1 (C₃), 19.7 (C₂), 14.7 (C₄), 12.8 (C₄), 9.6 (C₁).

IR (ν , cm⁻¹) : 2978, 2362, 1600, 1487, 1379, 1250, 1089.

III-4: (E)-2-(2-(4-chlorophenyl)hydrazono)-N-(2-methoxyethyl)-3-methylbutanamide



Mol. Wt. = 297,78 g.mol⁻¹

The general procedure *III-A* was followed starting from isovaleryl chloride (480 μ L, 4 mmol), *p*-chlorobenzenediazonium tetrafluoroborate (1 g, 4.4 mmol) and methoxyethylamine (417 μ L, 4.8 mmol).

Yield : 31% (370 mg)

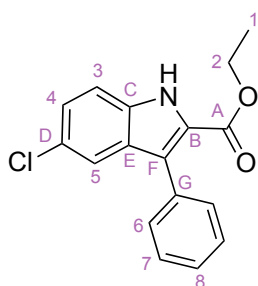
Rf : 0.2 (5:5 Et₂O/P.E.)

Red oil

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.82 (br s, 1H, NH), 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₇), 7.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₆), 3.53-3.50 (m, 4H, H₃, H₄), 3.41 (s, 3H, H₅), 3.21 (s, *J* = 7.1 Hz, 1H, H₂), 1.35 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 164.5 (C_B), 143.6 (C_A), 142.2 (C_C), 129.4 (C₇), 126.1 (C_D), 114.5 (C₆), 71.5 (C₄), 58.9 (C₅), 39.0 (C₃), 25.0 (C₂), 18.7 (C₁).

IR (v, cm⁻¹) : 2931, 2361, 1646, 1597, 1490, 1243, 1090.

III-5: Ethyl 5-chloro-3-phenyl-1H-indole-2-carboxylate

C₁₇H₁₄ClNO₂
Mol. Wt. = 299.75 g.mol⁻¹

The general procedure **III-B** was followed starting from dihydrocinnamoyl chloride (150 μ L, 1 mmol), *p*-chlorobenzenediazonium tetrafluoroborate (250 mg, 1.1 mmol) and ethanol (115 μ L, 1.2 mmol).

Yield : 47% (140mg)

Rf : 0.3 (5:5 DCM/P.E.)

White solid.

M.p. : 172 - 173°C

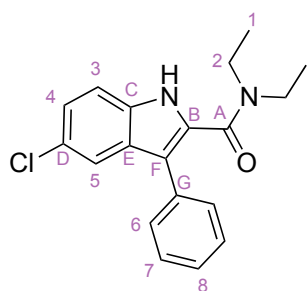
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.13 (s, 1H, N-H), 7.62 (s, 1H, H₅), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₆), 7.48 (dd, *J* = 8.0, 7.0 Hz, 2H, H₇), 7.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₈), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₃), 7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₄), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₂), 1.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 162.1 (C_A), 134.3 (C_D), 133.2 (C_G), 130.9 (C₆), 129.3 (C_C), 128.3 (C₇), 127.9 (C₈), 127.1 (C_B), 126.7 (C₄), 124.3 (C_E), 124.1 (C_F), 121.4 (C₅), 113.3 (C₃), 61.6 (C₂), 14.4 (C₁).

IR (ν , cm⁻¹) : 1683, 1529, 1495, 1452, 1338.

HRMS: calculated for C₁₇H₁₄ClNO₂ 299.0713, found 299.0715.

III-6: 5-chloro-N,N-diethyl-3-phenyl-1H-indole-2-carboxamide



C₁₉H₁₉ClN₂O
Mol. Wt. = 326.82 g.mol⁻¹

The general procedure **III-B** was followed starting from dihydrocinnamoyl chloride (150 μ L, 1 mmol), *p*-chlorobenzenediazonium tetrafluoroborate (250 mg, 1.1 mmol) and diethylamine (124 μ L, 1.2 mmol).

Yield : 43% (140 mg)

Rf : 0.4 (95:5 DCM/P.E.)

Yellow solid.

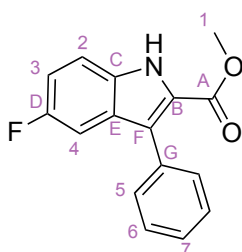
M.p. : 189 - 190°C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10.10 (s, 1H, N-H), 7.74 (s, 1H, H₅), 7.54-7.52 (m, 2H, H₆), 7.48 (dd, *J* = 8.6, 7.3 Hz, 2H, H₇), 7.40-7.36 (m, 1H, H₃), 7.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₈), 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₄), 3.54 (br s, 2H, H₂), 3.05 (br s, 2H, H₂), 1.18 (br s, 3H, H₁), 0.65 (br s, 3H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 165.2 (C_A), 134.7 (C_D), 134.2 (C_G), 129.6 (C_C), 129.5 (C₆), 129.3 (C₇), 127.6 (C₈), 127.4 (C_B), 126.7 (C_E), 124.4 (C₄), 119.8 (C₅), 116.1 (C_F), 113.3 (C₃), 43.4 (C₂), 39.6 (C₂), 13.7 (C₁), 12.6 (C₁).

IR (ν , cm⁻¹) : 1602, 1552, 1503, 1442, 1316.

HRMS: calculated for C₁₉H₁₉ClN₂O 326.1186, found 326.1186.

III-7: Methyl 5-fluoro-3-phenyl-1H-indole-2-carboxylate

C₁₆H₁₂FNO₂
Mol. Wt. = 269.27 g.mol⁻¹

The general procedure **III-B** was followed starting from dihydrocinnamoyl chloride (150 μ L, 1 mmol), *p*-fluorobenzenediazonium tetrafluoroborate (230 mg, 1.1 mmol) and methanol (50 μ L, 1.2 mmol).

Yield : 60% (160mg)

R_f : 0.3 (5:5 DCM/P.E.)

Brown solid.

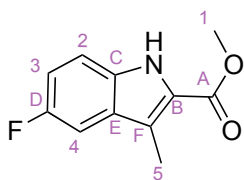
M.p. : 174 - 175°C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.05 (s, 1H, N-H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H₅), 7.49 (dd, J = 7.8, 7.3 Hz, 2H, H₆), 7.44-7.41 (m, 1H, H₇), 7.40 (dd, J = 9.0 Hz, J_{H-F} = 4.8 Hz, 1H, H₂), 7.30 (dd, J_{H-F} = 8.8 Hz, J = 2.5 Hz, 1H, H₄), 7.15 (ddd, J = 9.0 Hz, J_{H-F} = 8.8 Hz, J = 2.8 Hz, 1H, H₃), 3.85 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 162.5 (C_A), 158.9 (d, J_{C-F} = 234.9 Hz, C_D), 133.4 (C_G), 132.7 (C_B), 130.7 (C₅), 128.6 (d, J_{C-F} = 10.2 Hz, C_E), 128.4 (C₆), 127.9 (C₇), 124.6 (d, J_{C-F} = 5.1 Hz, C_C), 124.3 (C_F), 115.5 (d, J_{C-F} = 27.1 Hz, C₃), 113.1 (d, J_{C-F} = 10.3 Hz, C₂), 106.5 (d, J_{C-F} = 24.2 Hz, C₄), 52.3 (C₁).

IR (v, cm⁻¹) : 1685, 1537, 1497, 1458, 1344.

HRMS: calculated for C₁₆H₁₂FNO₂ 269.0852, found 269.0855.

III-8: Methyl 5-fluoro-3-methyl-1H-indole-2-carboxylate

$C_{11}H_{10}FNO_2$
Mol. Wt. = 207.20 g.mol⁻¹

The general procedure *III-B* was followed starting from butyryl chloride (100 μ L, 1 mmol), *p*-fluorobenzenediazonium tetrafluoroborate (230 mg, 1.1 mmol) and methanol (50 μ L, 1.2 mmol).

Yield : 63% (130mg)

Rf : 0.3 (5:5 DCM/P.E.)

Brown solid.

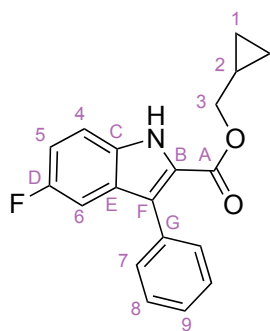
M.p. : 150 - 151°C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.73 (s, 1H, N-H), 7.33-7.31 (m, 1H, H₂), 7.31-7.28 (m, 1H, H₄), 7.10 (ddd, $J_{H-F} = 9.0$ Hz, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H, H₃), 3.98 (s, 3H, H₁), 2.58 (s, 3H, H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 163.2 (C_A), 158.2 (d, $J_{C-F} = 237.8$ Hz, C_D), 132.8 (C_B), 129.1 (d, $J_{C-F} = 9.5$ Hz, C_E), 125.2 (C_F), 120.4 (d, $J_{C-F} = 5.1$ Hz, C_C), 114.3 (d, $J_{C-F} = 27.1$ Hz, C₃), 113.0 (d, $J_{C-F} = 8.8$ Hz, C₂), 105.5 (d, $J_{C-F} = 24.2$ Hz, C₄), 52.2 (C₁), 10.3 (C₅).

IR (ν , cm⁻¹) : 1675, 1541, 1467, 1385.

HRMS: calculated for C₁₁H₁₀FNO₂ 207.0696, found 207.0699.

III-9: cyclopropylmethyl 5-fluoro-3-phenyl-1H-indole-2-carboxylate

C₁₉H₁₆FNO₂
Mol. Wt. = 309.33 g.mol⁻¹

The general procedure **III-B** was followed starting from dihydrocinnamoyl chloride (150 μ L, 1 mmol), *p*-fluorobenzenediazonium tetrafluoroborate (230 mg, 1.1 mmol) and cyclopropyl methanol (100 μ L, 1.2 mmol).

Yield : 39% (120mg)

Rf : 0.4 (5:5 DCM/P.E.)

Orange solid.

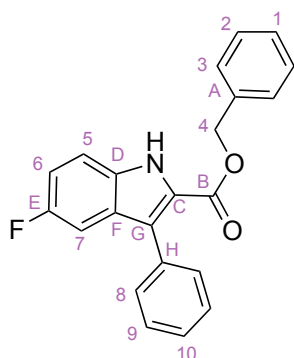
M.p. : 102 - 103°C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.08 (s, 1H, N-H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H₇), 7.48 (dd, J = 7.8, 7.0 Hz, 2H, H₈), 7.42-7.40 (m, 1H, H₄), 7.41-7.39 (m, 1H, H₉), 7.30 (dd, J_{H-F} = 9.0 Hz, J = 2.5 Hz, 1H, H₆), 7.15 (ddd, J_{H-F} = 9.0 Hz, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H, H₅), 4.09 (d, J = 7.3 Hz, 2H, H₃), 1.11 (ttt, J = 10.8, 7.3, 4.8 Hz, 1H, H₂), 0.56 (dd, J = 10.8, 4.8 Hz, 2H, H₁), 0.25 (dd, J = 10.8, 4.8 Hz, 2H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 162.3 (C_A), 158.8 (d, J_{C-F} = 238.6 Hz, C_D), 133.5 (C_G), 132.6 (C_B), 130.9 (C₇), 128.7 (d, J_{C-F} = 10.9 Hz, C_E), 128.3 (C₈), 127.7 (C₉), 124.8 (C_F), 124.5 (d, J_{C-F} = 5.1 Hz, C_C), 115.3 (d, J_{C-F} = 27.8 Hz, C₅), 113.1 (d, J_{C-F} = 9.5 Hz, C₄), 106.4 (d, J_{C-F} = 23.4 Hz, C₆), 70.1 (C₃), 10.1 (C₂), 3.8 (C₁).

IR (ν , cm⁻¹) : 1677, 1544, 1496, 1457, 1346.

HRMS: calculated for C₁₉H₁₆FNO₂ 309.1165, found 309.1159.

III-10: Benzyl 5-fluoro-3-phenyl-1H-indole-2-carboxylate

C₂₂H₁₆FNO₂
Mol. Wt. = 345.36 g.mol⁻¹

The general procedure **III-B** was followed starting from dihydrocinnamoyl chloride (150 μ L, 1 mmol), *para*-fluorobenzenediazonium tetrafluoroborate (230 mg, 1.1 mmol) and benzyl alcohol (124 μ L, 1.2 mmol).

Yield : 39% (130 mg)

R_f : 0.4 (5:5 DCM/P.E.)

White solid.

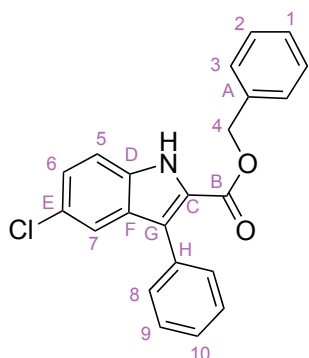
M.p. : 152 - 153°C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.09 (s, 1H, N-H), 7.51 (d, J = 6.8 Hz, 2H, H₈), 7.45-7.36 (m, 1H, H₁₀), 7.43-7.40 (m, 2H, H₉), 7.40-7.37 (m, 1H, H₅), 7.34-7.32 (m, 3H, H₁, H₂), 7.26 (dd, J_{H-F} = 9.3 Hz, J = 2.5 Hz, 1H, H₇), 7.20-7.18 (m, 2H, H₃), 7.14 (ddd, J_{H-F} = 9.3 Hz, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H, H₆), 5.30 (s, 2H, H₄).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 161.9 (C_B), 158.8 (d, J_{C-F} = 237.8 Hz, C_E), 135.7 (C_A), 133.4 (C_H), 132.7 (C_C), 130.9 (C₈), 128.9 (C₂), 128.7 (d, J_{C-F} = 9.5 Hz, C_F), 128.6 (C₁), 128.5 (C₃), 128.4 (C₉), 127.8 (C₁₀), 124.9 (d, J_{C-F} = 5.1 Hz, C_D), 124.3 (C_G), 115.6 (d, J_{C-F} = 27.1 Hz, C₆), 113.1 (d, J_{C-F} = 9.8 Hz, C₅), 106.4 (d, J_{C-F} = 24.8 Hz, C₇), 67.1 (C₄).

IR (v, cm⁻¹) : 1687, 1533, 1496, 1458.

HRMS: calculated for C₂₂H₁₆FNO₂ 345.1165, found 345.1165.

III-11: Benzyl 5-chloro-3-phenyl-1H-indole-2-carboxylate

C₂₂H₁₆ClNO₂
Mol. Wt. = 361.82 g.mol⁻¹

The general procedure **III-B** was followed starting from dihydrocinnamoyl chloride (150 μ L, 1 mmol), *p*-chlorobenzenediazonium tetrafluoroborate (250 mg, 1.1 mmol) and benzyl alcohol (124 μ L, 1.2 mmol).

Yield : 36% (130 mg)

R_f : 0.3 (5:5 DCM/P.E.)

White solid.

M.p. : 156 - 157°C

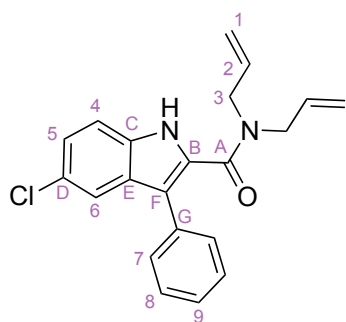
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.09 (s, 1H, N-H), 7.59 (s, 1H, H₇), 7.51 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₈), 7.46-7.41 (m, 1H, H₁₀), 7.46-7.41 (m, 2H, H₉), 7.39-7.37 (m, 1H, H₅), 7.34-7.32 (m, 4H, H₁, H₃, H₆), 7.20-7.18 (m, 2H, H₂), 5.30 (s, 2H, H₄).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 161.9 (C_B), 135.6 (C_A), 134.4 (C_E), 133.2 (C_H), 130.9 (C₈), 129.3 (C_D), 128.9 (C₃), 128.7 (C₁), 128.5 (C₂), 128.5 (C₉), 127.9 (C₁₀), 126.7 (C₆), 124.3 (C_F), 124.1 (C_G), 121.4 (C₇), 113.3 (C₅), 67.1 (C₄).

IR (ν , cm⁻¹) : 1685, 1533, 1490, 1448, 1334.

HRMS: calculated for C₁₉H₁₆FNO₂ 361.0870, found 361.0869

III-12: N,N-diallyl-5-chloro-3-phenyl-1H-indole-2-carboxamide



C₂₁H₁₉ClN₂O
Mol. Wt. = 350.84 g.mol⁻¹

The general procedure **III-B** was followed starting from dihydrocinnamoyl chloride (150 μ L, 1 mmol), *p*-chlorobenzenediazonium tetrafluoroborate (250 mg, 1.1 mmol) and diallyamine (150 μ L, 1.2 mmol).

Yield : 51% (170mg)

R_f : 0.7 (95:5 DCM/P.E.)

Brown solid.

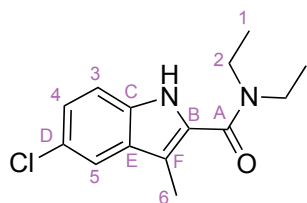
M.p. : 149 - 150°C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.56 (s, 1H, N-H), 7.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₆), 7.53-7.49 (m, 4H, H₇, H₈), 7.42-7.38 (m, 1H, H₉), 7.39-7.37 (m, 1H, H₄), 7.24 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H, H₅), 5.77 (br s, 1H, H₃), 5.17 (br s, 2H, H₁), 4.93 (br s, 3H, H₁, H₂), 4.09 (br s, 2H, H₃), 3.63 (br s, 2H, H₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 165.4 (C_A), 134.6 (C_D), 133.9 (C_G), 133.2 (C₂), 132.3 (C₂), 129.7 (C₇), 129.5 (C₈), 128.8 (C_C), 127.8 (C₉), 127.6 (C_B), 126.9 (C_E), 124.7 (C₅), 120.0 (C₆), 118.4 (C₁), 117.0 (C_F), 113.3 (C₄), 51.4 (C₃), 47.2 (C₃).

IR (v, cm⁻¹) : 1602, 1545, 1499, 1451, 1414.

HRMS: calculated for C₂₁H₁₉ClN₂O 350.1186, found 350.1186.

III-13: 5-chloro-*N,N*-diethyl-3-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide

C₁₄H₁₇ClN₂O
Mol. Wt. = 264.65 g.mol⁻¹

The general procedure *III-B* was followed starting from butyryl chloride (100 μ L, 1 mmol), *p*-chlorobenzenediazonium tetrafluoroborate (250 mg, 1.1 mmol) and diethylamine (124 μ L, 1.2 mmol).

Yield : 48% (125mg)

Rf : 0.1 (5:5 DCM/P.E.)

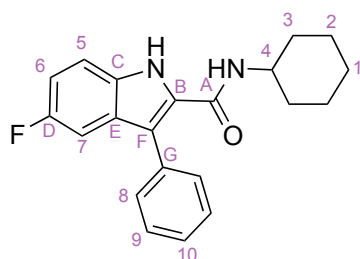
Red oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.55 (br s, 1H, NH), 7.53 (s, 1H, H₅), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₃), 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₄), 3.56 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H, H₂), 2.29 (s, 3H, H₆), 1.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 164.8 (C_A), 134.1 (C_D), 129.5 (C_C), 129.3 (C_B), 125.5 (C_E), 123.8 (C₄), 119.1 (C₅), 112.5 (C₃), 110.7 (C_F), 41.3 (C₂), 39.2 (C₂), 13.9 (C₁), 13.6 (C₁), 9.8 (C₆).

IR (v, cm⁻¹) : 2975, 2361, 1603, 1490, 1366, 1237, 1091.

HRMS: calculated for C₁₄H₁₇ClN₂O 264.1029, found 264.1030.

III-14: N-cyclohexyl-5-fluoro-3-phenyl-1H-indole-2-carboxamide

C₂₁H₂₁FN₂O

Mol. Wt. = 336.40 g.mol⁻¹

1. The general procedure **III-B** was followed starting from dihydrocinnamoyl chloride (150 μ L, 1 mmol), *p*-fluorobenzenediazonium tetrafluoroborate (230 mg, 1.1 mmol) and cyclohexylamine (137 μ L, 1.2 mmol).

Yield : 34% (115 mg)

Rf : 0.5 (5:5 DCM/P.E.)

White solid.

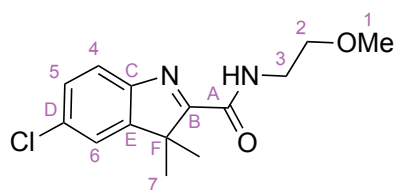
M.p. : 213 - 214°C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.09 (s, 1H, N-H), 7.59-7.49 (m, 5H, H₈, H₉, H₁₀), 7.44 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J_{H-F} = 4.6$ Hz, 1H, H₅), 7.12-7.06 (m, 2H, H₆, H₇), 5.95 (s, 1H, NH), 3.99-3.91 (m, 1H, H₄), 1.84-1.77 (m, 2H, H₃), 1.50-1.44 (m, 2H, H₂), 1.39-1.31 (m, 2H, H₁), 1.04-0.96 (m, 2H, H₂), 0.92-0.86 (m, 2H, H₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 160.5 (C_A), 158.5 (d, $J_{C-F} = 235.7$ Hz, C_D), 133.4 (C_G), 131.6 (C_B), 130.9 (C₉), 129.5 (C₈), 128.7 (d, $J_{C-F} = 9.5$ Hz, C_E), 128.6 (C_F), 128.5 (C₁₀), 117.9 (d, $J_{C-F} = 5.1$ Hz, C_C), 113.8 (d, $J_{C-F} = 27.0$ Hz, C₆), 112.8 (d, $J_{C-F} = 9.5$ Hz, C₅), 105.2 (d, $J_{C-F} = 23.4$ Hz, C₇), 48.0 (C₄), 32.4 (C₃), 25.5 (C₂), 24.1 (C₁).

IR (v, cm⁻¹) : 1654, 1602, 1541, 1458, 1260.

HRMS: calculated for C₂₁H₂₁FN₂O 336.1638, found 336.1641.

III-15: 5-chloro-N-(2-methoxyethyl)-3,3-dimethyl-3H-indole-2-carboxamide

C₁₄H₁₇ClN₂O₂
Mol. Wt. = 280.75 g.mol⁻¹

A solution of 2-(2-(4-chlorophenyl)hydrazono)-N-(2-methoxyethyl)-3-methylbutanamide (100 mg, 0.34 mmol) in AcOH (1.4 mL, 0.25 M) is heated at reflux overnight. After evaporation in *vacuo*, the oil is purified by flash chromatography (P.E./Et₂O).

Yield : 80% (70 mg)

R_f : 0.7 (5:5 Et₂O/P.E.)

Red oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.67 (br s, 1H, NH), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H₄), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H₅), 7.31 (s, 1H, H₆), 3.61-3.56 (m, 4H, H₂, H₃), 3.41 (s, 3H, H₁), 1.54 (s, 6H, H₇).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 178.0 (C_B), 161.1 (C_A), 150.2 (C_D), 133.8 (C_C), 128.2 (C₅), 123.2 (C₄), 122.2 (C₆), 71.0 (C₂), 58.9 (C₁), 54.3 (C_F), 38.9 (C₃), 22.7 (C₇).

IR (ν, cm⁻¹) : 2929, 2361, 1600, 1487, 1379, 1250, 1089.

HRMS: calculated for C₁₄H₁₇ClN₂O₂ 280.0979, found 280.0935.

IV. Experimental part for chapter IV

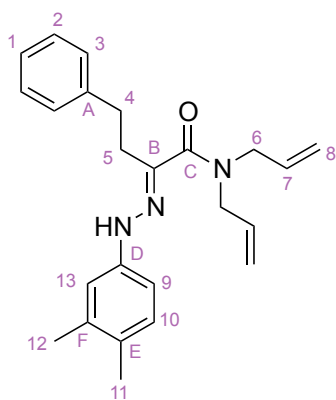
- 3-component synthesis of hydrazones and pyrazolidinones

- * *General procedure IV-A: preparation of hydrazones:*

The synthesis is realised starting from an acyl chloride commercially available, or from the corresponding carboxylic acid. To a solution of carboxylic acid (1 equiv) in CH_2Cl_2 (0.5 M) are successively added oxalyl chloride (1.1 equiv) and one drop of DMF. The resulting solution is stirred at room temperature for 30 min. The excess of oxalyl chloride is then evacuated under vacuum. CH_2Cl_2 is added to adjust the concentration (0.25 M), pyridine (5 equiv) is added and the mixture is stirred at room temperature for 10 min. After the addition of the diazonium salt (1.1 equiv) at 0°C , the resulting mixture is stirred at room temperature for 2 h. The secondary amine (1 equiv) is added and the mixture is stirred at room temperature for 2 h. The pH is adjusted to 3 with an aqueous citric acid solution and the aqueous phase is extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers are dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The product is isolated after flash chromatography on silica gel (PE/ Et_2O).

- * *General procedure IV-B: preparation of pyrazolidinone:*

To a solution of hydrazone (1 equiv) in a 10/90 DMF/ CH_3COOH (80%) mixture (0.06 M) is added $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (20 mol %). The resulting mixture is heated at 80°C under argon. The pH is adjusted to 6 with an aqueous sodium hydrogenocarbonate solution and, the aqueous phase is extracted with AcOEt. The organic layers are washed ten times with water (1 mL), dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The product is isolated by flash chromatography on silica gel (PE/ Et_2O with 1% of TEA).

IV-1: (E)-N,N-diallyl-2-(2-(3,4-dimethylphenyl)hydrazono)-4-phenylbutanamide

$$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}$$

 Mol. Wt. = 375.51 g.mol⁻¹

Compound *IV-1* was prepared using the general procedure *IV-A* applied to 4-phenylbutanoic acid (2.5mg, 15 mmol), 3,4-dimethylbenzenediazonium tetrafluoroborate (3.68 g, 16.7 mmol) and diallylamine (1.9 mL, 15 mmol).

Yield : 67% (3.9 g)

 R_f : 0.4 (5:5 PE/Et₂O)

Brown solid.

M.p. : 69 - 70°C.

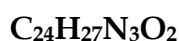
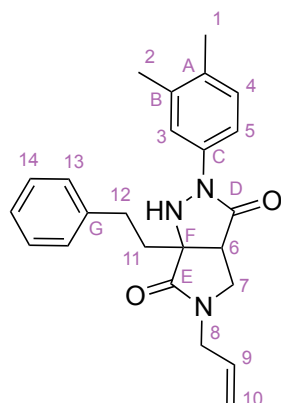
NMR ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.35-7.28 (m, 4H, H₂, H₃), 7.26-7.22 (m, 1H, H₁), 7.09 (br s, 1H, NH), 6.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H₁₀), 6.74 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H₁₃), 6.62 (dd, *J* = 8.1, 2.3 Hz, 1H, H₉), 5.94 (ddt, *J* = 16.2, 10.4, 5.6 Hz, 1H, H₇), 5.83 (ddt, *J* = 16.2, 10.4, 5.6 Hz, 1H, H₇), 5.26-5.15 (m, 4H, H₈), 4.09 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H, H₆), 4.05 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H, H₆), 2.99 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₄), 2.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₅), 2.22 (s, 3H, H₁₂), 2.19 (s, 3H, H₁₁).

NMR ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 167.9 (C_C), 142.5 (C_D), 141.6 (C_A), 139.9 (C_B), 137.8 (C_F), 135.2 (C₇), 133.4 (C₇), 130.5 (C₁₀), 129.5 (C_E), 129.2 (C₂), 128.7 (C₃), 127.1 (C₁), 117.7 (C₈), 117.6 (C₈), 115.3 (C₉), 111.2 (C₁₃), 51.3 (C₆), 48.1 (C₆), 32.4 (C₅), 28.8 (C₄), 20.4 (C₁₂), 19.3 (C₁₁).

IR (ν, cm⁻¹) : 3285, 2923, 1606, 1508, 1496, 1457, 1413, 1255, 1173.

HRMS : calculated for C₂₄H₂₉N₃O 375.2311, found 375.2312.

IV-2: 5-allyl-2-(3,4-dimethylphenyl)-6a-phenethyl-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-3,6(3aH,6aH)-dione



Mol. Wt. = 389.49 g.mol⁻¹

Compound *IV-2* was prepared using the general procedure *IV-B* applied to hydrazone *IV-1* (172 mg, 0.46 mmol).

Yield : 52% (110 mg)

R_f : 0.3 (2:8 PE/Et₂O)

Yellow solid.

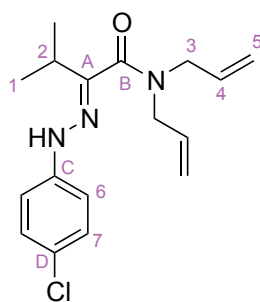
M.p. : 152 - 153°C.

NMR ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.54-7.51 (m, 2H, H₃, H₅), 7.35-7.31 (m, 2H, H₁₃), 7.26-7.23 (m, 3H, H₁₄, H₁₅), 7.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H₄), 5.72 (ddt, *J* = 16.4, 10.1, 6.1 Hz, 1H, H₉), 5.26 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H₁₀), 5.22 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H₁₀), 4.96 (br s, 1H, NH), 4.05 (dd, *J* = 15.2, 6.1 Hz, 1H, H₈), 3.91 (dd, *J* = 15.2, 6.1 Hz, 1H, H₈), 3.72 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H₇), 3.57 (dd, *J* = 10.4, 6.8 Hz, 1H, H₇), 3.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₆), 2.86-2.73 (m, 2H, H₁₂), 2.35-2.29 (m, 1H, H₁₁), 2.28 (s, 3H, H₂), 2.25 (s, 3H, H₁), 2.22-2.16 (m, 1H, H₁₁).

NMR ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.5 (C_E), 168.4 (C_D), 140.6 (C_G), 137.6 (C_B), 135.6 (C_C), 134.4 (C_A), 131.6 (C₉), 130.2 (C₄), 129.1 (C₁₄), 128.7 (C₁₃), 126.9 (C₁₅), 120.8 (C₅), 119.5 (C₁₀), 117.1 (C₃), 66.5 (C_F), 47.4 (C₇), 46.2 (C₈), 46.1 (C₆), 35.6 (C₁₁), 30.6 (C₁₂), 20.3 (C₂), 19.7 (C₁).

IR (ν, cm⁻¹) : 3215, 2923, 1689, 1501, 1450, 1419, 1354, 1268.

HRMS : calculated for C₂₄H₂₇N₃O₂ 389.2103, found 389.2106.

IV-3: (E)-N,N-diallyl-2-(2-(4-chlorophenyl)hydrazono)-3-methylbutanamide

$C_{17}H_{22}ClN_3O$

Mol. Wt. = 319.83 g.mol⁻¹ Pale pink solid.

Compound **IV-3** was prepared using the general procedure **IV-B** applied to isovaleryl chloride (244 mL, 2 mmol), 4-chlorobenzenediazonium tetrafluoroborate (498 mg, 2.2 mmol) and diallylamine (247 μ L, 2 mmol).

Yield : 71% (455 mg)

R_f : 0.3 (5:5 PE/Et₂O)

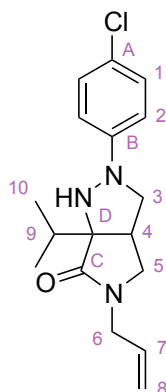
M.p. : 130 - 131°C.

NMR ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.44 (br s, 1H, NH), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H₆), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H₇), 5.85 (ddt, J = 16.2, 10.4, 5.8 Hz, 2H, H₄), 5.27-5.18 (m, 4H, H₅), 4.08 (d, J = 5.8 Hz, 2H, H₃), 4.04 (d, J = 5.8 Hz, 2H, H₃), 2.89 (sept, J = 6.8 Hz, 1H, H₂), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 6H, H₁).

NMR ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 167.2 (C_B), 146.6 (C_A), 143.5 (C_C), 134.2 (C₄), 133.0 (C₄), 129.5 (C₇), 125.7 (C_D), 118.6 (C₅), 117.7 (C₅), 114.7 (C₆), 51.0 (C₃), 46.8 (C₃), 26.8 (C₂), 19.3 (C₁).

IR (v, cm⁻¹) : 3285, 2967, 1616, 1598, 1489, 1466, 1417, 1286, 1245, 1206, 1124, 1089.

HRMS : calculated for C₁₇H₂₂ClN₃O 319.1451, found 319.1452.

IV-4: 5-allyl-2-(4-chlorophenyl)-6a-isopropyl-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(6aH)-one

$C_{17}H_{22}ClN_3O$

Mol. Wt. = 319.83 g.mol⁻¹

To a solution of hydrazone IV-3 (200 mg, 0.63 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (0.3 M) is added BF₃.Et₂O (1.5 equiv) at 0°C. The resulting mixture is stirred at room temperature overnight. Solvent is then removed *in vacuo*. The product is isolated by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O 7:3 with 1% of TEA).

Yield : 100% (200 mg)

Rf : 0.3 (2:8 PE/Et₂O)

Yellow solid.

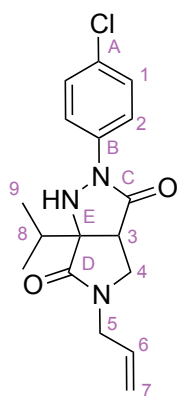
M.p. : 147 - 148°C.

NMR ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.16 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H₂), 7.02 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H₁), 5.42 (ddt, *J* = 16.4, 10.4, 6.3 Hz, 1H, H₇), 5.11-5.05 (m, 2H, H₈), 4.01 (br s, 1H, NH), 3.84-3.74 (m, 2H, H₆), 3.59 (dd, *J* = 11.1, 2.8 Hz, 1H, H₃), 3.47-3.39 (m, 2H, H₃, H₅), 2.97 (dd, *J* = 10.4, 2.6 Hz, 1H, H₅), 2.83-2.78 (m, 1H, H₄), 2.27 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₉), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₁₀), 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₁₀).

NMR ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.6 (C_C), 149.2 (C_B), 131.7 (C₇), 128.6 (C₁), 124.6 (C_A), 118.5 (C₈), 116.1 (C₂), 76.8 (C_D), 61.3 (C₃), 50.5 (C₅), 45.5 (C₆), 39.0 (C₄), 31.0 (C₉), 18.4 (C₁₀), 16.8 (C₁₀).

IR (ν, cm⁻¹) : 2925, 1684, 1597, 1491, 1361, 1275, 1092.

HRMS : calculated for C₁₇H₂₂ClN₃O 319.1451, found 319.1453.

IV-5: 5-allyl-2-(4-chlorophenyl)-6a-isopropyl-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-3,6(3aH,6aH)-dione

$C_{17}H_{20}ClN_3O_2$

Mol. Wt. = 333.81 g.mol⁻¹

Compound *IV-5* was prepared using the general procedure *IV-B* applied to hydrazone *IV-3* (170 mg, 0.53 mmol).

Yield : 71% (130 mg)

R_f : 0.2 (2:8 PE/Et₂O)

Yellow solid.

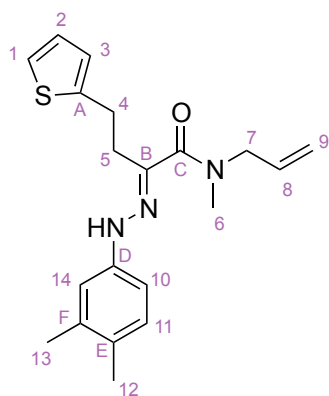
M.p. : 147 - 148°C.

NMR ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₂), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₁), 5.72 (ddt, *J* = 16.7, 10.1, 6.1 Hz, 1H, H₆), 5.28-5.22 (m, 2H, H₇), 4.99 (br s, 1H, NH), 4.12 (dd, *J* = 15.2, 6.1 Hz, 1H, H₅), 3.87 (dd, *J* = 15.2, 6.1 Hz, 1H, H₅), 3.72 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H₄), 3.60 (dd, *J* = 10.4, 6.8 Hz, 1H, H₄), 3.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₃), 2.28 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₈), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₉), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₉).

NMR ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.6 (C_D), 168.9 (C_C), 136.5 (C_B), 131.6 (C₆), 130.8 (C_A), 129.3 (C₁), 120.6 (C₂), 119.8 (C₇), 69.7 (C_E), 48.3 (C₄), 46.2 (C₅), 43.9 (C₃), 32.3 (C₈), 17.7 (C₉), 17.4 (C₉).

IR (ν, cm⁻¹) : 3215, 2964, 2930, 1685, 1489, 1416, 1357, 1271, 1186, 1092.

HRMS : calculated for C₁₇H₂₀ClN₃O₂ 333.1244, found 333.1241.

IV-6: (E)-N-allyl-2-(2-(3,4-dimethylphenyl)hydrazono)-N-methyl-4-(thiophen-2-yl)butanamide

Mol. Wt. = 355.50 g.mol⁻¹

Compound **IV-6** was prepared using the general procedure **IV-A** applied to 4-(thiophen-2-yl)butanoic acid (148 μL , 1 mmol), 3,4-dimethylbenzenediazonium tetrafluoroborate (242 mg, 1.1 mmol) and N-allyl-methylamine (96 μL , 1 mmol).

Yield : 69% (247 mg)

R_f : 0.4 (2:8 PE/Et₂O)

Brown solid

M.p. : 84 - 85°C.

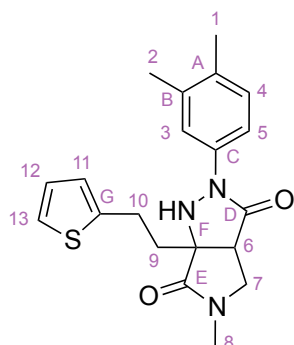
Obtained as a mixture of two rotamers A:B in a 3:2 ratio :

NMR ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.22 (br s, 0.4H_B, NH), 7.19 (br s, 0.6H_A, NH), 7.16 (dd, J = 5.1, 1.0 Hz, 1H, H₁), 7.01 (br s, 0.4H_B, H₁₁), 6.99 (br s, 0.6H_A, H₁₁), 6.94 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H, H₂), 6.90 (d, J = 3.5 Hz, 1H, H₃), 6.79 (br s, 0.6H_A, H₁₄), 6.76 (br s, 0.4H_B, H₁₄), 6.70 (br s, 0.4H_B, H₁₀), 6.66 (br s, 0.6H_A, H₁₀), 5.97-5.81 (m, 1H, H₈), 5.27-5.25 (m, 1.2H_A, H₉), 5.23-5.21 (m, 0.8H_B, H₉), 4.14 (d, J = 5.3 Hz, 1.2H_A, H₇), 4.10 (d, J = 5.3 Hz, 0.8H_B, H₇), 3.22 (t, J = 7.1 Hz, 2H, H₄), 3.13 (s, 1.2H_B, H₆), 3.00 (s, 1.8H_A, H₆), 2.93-2.90 (m, 2H, H₅), 2.23 (s, 3H, H₁₃), 2.20 (s, 3H, H₁₂).

NMR ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 168.2 (A, C_C), 167.7 (B, C_C), 144.4 (B, C_A), 144.2 (A, C_A), 142.6 (B, C_D), 142.5 (A, C_D), 139.1 (C_B), 137.8 (C_F), 134.9 (A, C₈), 133.2 (B, C₈), 130.6 (A, C₁₁), 130.5 (B, C₁₁), 129.6 (B, C_E), 129.5 (A, C_F), 127.7 (A, C₂), 127.1 (B, C₂), 125.4 (A, C₃), 125.1 (B, C₃), 124.4 (A, C₁), 123.7 (B, C₁), 117.7 (A, C₉), 117.6 (B, C₉), 115.3 (A, C₁₄), 115.1 (B, C₁₄), 111.2 (A, C₁₀), 111.1 (B, C₁₀), 54.2 (A, C₇), 51.3 (B, C₇), 37.4 (B, C₆), 33.9 (A, C₆), 29.3 (A, C₅), 29.0 (B, C₅), 26.7 (C₄), 20.5 (A, C₁₃), 20.4 (B, C₁₃), 19.3 (C₁₂).

IR (ν , cm⁻¹) : 3278, 2923, 1604, 1506, 1485, 1444, 1399, 1255, 1173, 1065.

HRMS : calculated for C₂₀H₂₅N₃OS 355.1718, found 355.1725.

IV-7: 2-(3,4-dimethylphenyl)-5-methyl-6a-(2-(thiophen-2-yl)ethyl)-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-3,6(3aH,6aH)-dione

Mol. Wt. = 369.48 g.mol⁻¹

Compound *IV-7* was prepared using the general procedure *IV-B* applied to hydrazone *IV-6* (185 mg, 0.52 mmol).

Yield : 61% (120 mg)

R_f : 0.1 (2:8 PE/Et₂O)

Yellow solid.

M.p. : 141 - 142°C.

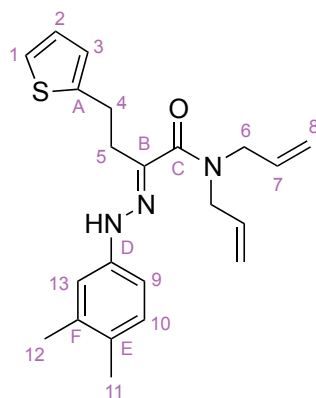
NMR ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.55 (s, 1H, H₃), 7.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H₅), 7.17 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H₁₃), 7.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H₄), 6.96-6.94 (m, 1H, H₁₂), 6.86-6.85 (m, 1H, H₁₁), 4.99 (br s, 1H, NH), 3.73 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H₇), 3.57 (dd, *J* = 10.4, 6.8 Hz, 1H, H₇), 3.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₆), 3.13-2.98 (m, 2H, H₁₀), 2.94 (s, 3H, H₈), 2.36-2.27 (m, 2H, H₉), 2.28 (s, 3H, H₂), 2.25 (s, 3H, H₁).

NMR ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.7 (C_E), 168.2 (C_D), 143.4 (C_G), 137.6 (C_B), 135.6 (C_C), 134.4 (C_A), 130.2 (C₅), 127.4 (C₁₂), 125.1 (C₁₁), 124.1 (C₁₃), 120.8 (C₅), 117.1 (C₃), 65.9 (C_F), 49.8 (C₇), 46.1 (C₆), 35.7 (C₉), 30.6 (C₈), 24.9 (C₁₀), 20.3 (C₂), 19.7 (C₁).

IR (ν, cm⁻¹) : 3211, 2926, 1690, 1502, 1450, 1355, 1271, 1023.

HRMS : calculated for C₂₀H₂₃N₃O₂S 369.1511, found 369.1511.

IV-8: (E)-N,N-diallyl-2-(2-(3,4-dimethylphenyl)hydrazono)-4-(thiophen-2-yl)butanamide



Mol. Wt. = 381.53 g.mol⁻¹

Compound IV-8 was prepared using the general procedure IV-A applied to 4-(thiophen-2-yl)butanoic acid (1.8 mL, 12 mmol), 3,4-dimethylbenzenediazonium tetrafluoroborate (2.9 mg, 13.2 mmol) and diallylamine (1.5 mL, 12 mmol).

Yield : 77% (3.6 g)

R_f : 0.6 (7:3 PE/Et₂O)

Pale pink solid.

M.p. : 62 - 63°C.

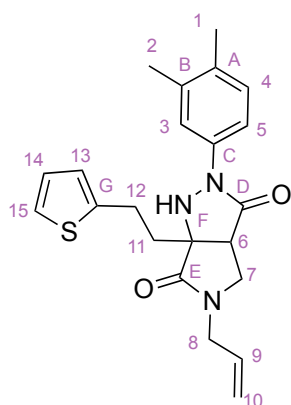
NMR ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.21 (br s, 1H, NH), 7.16 (dd, *J* = 5.1, 1.0 Hz, 1H, H₁), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₁₀), 6.94 (dd, *J* = 5.1, 3.3 Hz, 1H, H₂), 6.90 (dd, *J* = 3.3, 1.0 Hz, 1H, H₃), 6.80 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H₁₃), 6.67 (dd, *J* = 8.0, 2.2 Hz, 1H, H₉), 5.98-5.81 (m, 2H, H₇), 5.26-5.18 (m, 4H, H₈), 4.14 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H, H₆), 4.07 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H, H₆), 3.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₄), 2.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₅), 2.23 (s, 3H, H₁₂), 2.20 (s, 3H, H₁₁).

NMR ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 167.8 (C_C), 144.2 (C_A), 142.4 (C_D), 139.1 (C_B), 137.8 (C_F), 135.2 (C₇), 133.4 (C₇), 130.5 (C₁₀), 129.5 (C_E), 127.7 (C₂), 125.4 (C₃), 124.3 (C₁), 117.8 (C₈), 117.7 (C₈), 115.3 (C₁₃), 111.2 (C₉), 51.3 (C₆), 48.2 (C₆), 29.3 (C₅), 26.7 (C₄), 20.4 (C₁₂), 19.3 (C₁₁).

IR (ν, cm⁻¹) : 3280, 2918, 1605, 1507, 1454, 1255, 1174.

HRMS : calculated for C₂₂H₂₇N₃OS 381.1875, found 381.1868.

IV-9: 5-allyl-2-(3,4-dimethylphenyl)-6a-(2-(thiophen-2-yl)ethyl)-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-3,6(3aH,6aH)-dione



$C_{22}H_{25}N_3O_2S$

Mol. Wt. = 395.52 g.mol⁻¹

Compound *IV-9* was prepared using the general procedure *IV-B* applied to hydrazone *IV-8* (200 mg, 0.52 mmol).

Yield : 62% (130 mg)

R_f : 0.3 (2:8 PE/Et₂O)

Brown solid.

M.p. : 149 - 150°C.

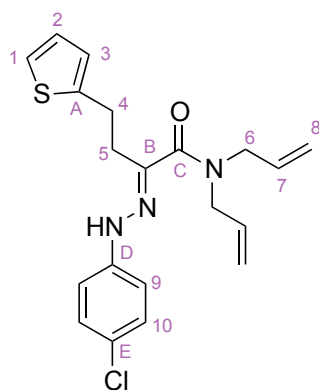
NMR ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.54 (s, 1H, H₃), 7.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H₅), 7.18 (dd, *J* = 5.1, 1.0 Hz, 1H, H₁₅), 7.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H₄), 6.95 (dd, *J* = 5.1, 3.5 Hz, 1H, H₁₄), 6.87-6.86 (m, 1H, H₁₃), 5.72 (ddt, *J* = 16.4, 10.1, 6.1 Hz, 1H, H₉), 5.27 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H₁₀), 5.23 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H₁₀), 5.01 (br s, 1H, NH), 4.03 (dd, *J* = 15.2, 6.1 Hz, 1H, H₈), 3.93 (dd, *J* = 15.2, 6.1 Hz, 1H, H₈), 3.73 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H₇), 3.57 (dd, *J* = 10.4, 6.8 Hz, 1H, H₇), 3.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₆), 3.14-2.99 (m, 2H, H₁₂), 2.37-2.30 (m, 2H, H₁₁), 2.28 (s, 3H, H₂), 2.25 (s, 3H, H₁).

NMR ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.5 (C_E), 168.1 (C_D), 143.4 (C_G), 137.7 (C_B), 135.6 (C_C), 134.5 (C_A), 131.5 (C₉), 130.3 (C₄), 127.4 (C₁₄), 125.1 (C₁₃), 124.1 (C₁₅), 120.8 (C₅), 119.6 (C₁₀), 117.1 (C₃), 66.2 (C_F), 47.3 (C₇), 46.2 (C₈), 46.0 (C₆), 35.6 (C₁₁), 24.9 (C₁₂), 20.4 (C₂), 19.7 (C₁).

IR (ν, cm⁻¹) : 3211, 2924, 1684, 1507, 1440, 1422, 1351, 1273.

HRMS : calculated for C₂₂H₂₅N₃O₂S 395.1667, found 395.1672.

IV-10: (E)-N,N-diallyl-2-(2-(4-chlorophenyl)hydrazono)-4-(thiophen-2-yl)butanamide



C₂₀H₂₂ClN₃OS

Mol. Wt. = 387.93 g.mol⁻¹

Compound **IV-10** was prepared using the general procedure **IV-A** applied to 4-(thiophen-2-yl)butanoic acid (590 μ L, 4 mmol), 4-chlorobenzenediazonium tetrafluoroborate (910 mg, 4.4 mmol) and diallylamine (494 μ L, 4 mmol).

Yield : 74% (1.2 g)

R_f : 0.6 (2:8 PE/Et₂O)

Yellow solid.

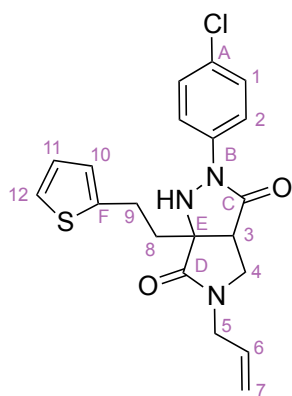
M.p. : 98 - 99°C.

NMR ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.21 (br s, 1H, NH), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H₉), 7.16 (dd, J = 5.1, 1.0 Hz, 1H, H₁), 6.95 (dd, J = 5.1, 3.3 Hz, 1H, H₂), 6.91 (dd, J = 3.3, 1.0 Hz, 1H, H₃), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H₁₀), 5.87 (ddt, J = 16.7, 11.6, 5.3 Hz, 2H, H₇), 5.26-5.18 (m, 4H, H₈), 4.10 (d, J = 5.3 Hz, 2H, H₆), 4.07 (d, J = 5.3 Hz, 2H, H₆), 3.23 (t, J = 7.1 Hz, 2H, H₄), 2.91 (t, J = 7.1 Hz, 2H, H₅).

NMR ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 167.6 (C_C), 144.0 (C_A), 143.1 (C_D), 140.8 (C_B), 134.8 (C₇), 133.2 (C₇), 129.5 (C₁₀), 127.8 (C₂), 126.1 (C_E), 125.6 (C₃), 124.5 (C₁), 118.0 (C₈), 117.9 (C₈), 114.9 (C₉), 51.2 (C₆), 48.1 (C₆), 29.7 (C₅), 26.9 (C₄).

IR (v, cm⁻¹) : 3274, 3089, 2923, 1595, 1490, 1465, 1414, 1243, 1163.

HRMS : calculated for C₂₀H₂₂ClN₃OS 387.1172, found 387.1173.

***IV-11*: 5-allyl-2-(4-chlorophenyl)-6a-(2-(thiophen-2-yl)ethyl)-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-3,6(3aH,6aH)-dione**

$$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2$$

$$\text{Mol. Wt.} = 401.91 \text{ g.mol}^{-1}$$

Compound *IV-11* was prepared using the general procedure *IV-B* applied to hydrazone *IV-10* (202 mg, 0.52 mmol).

Yield : 65% (135 mg)

R_f : 0.2 (2:8 PE/Et₂O)

Yellow solid.

M.p. : 47 - 48°C.

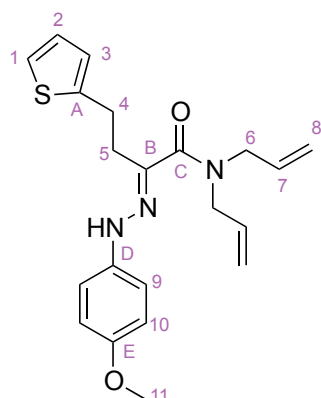
NMR ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₂), 7.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₁), 7.18 (dd, *J* = 5.1, 1.0 Hz, 1H, H₁₂), 6.95 (dd, *J* = 5.1, 3.5 Hz, 1H, H₁₁), 6.87 (dd, *J* = 3.5, 1.0 Hz, 1H, H₁₀), 5.71 (ddt, *J* = 16.6, 10.1, 6.1 Hz, 1H, H₆), 5.27 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H₇), 5.22 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, H₇), 5.01 (br s, 1H, NH), 4.03 (dd, *J* = 15.2, 6.1 Hz, 1H, H₅), 3.91 (dd, *J* = 15.2, 6.1 Hz, 1H, H₅), 3.71 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, H₄), 3.58 (dd, *J* = 10.6, 6.8 Hz, 1H, H₄), 3.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₃), 3.13-2.99 (m, 2H, H₉), 2.38-2.25 (m, 2H, H₈).

NMR ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.1 (C_D), 168.9 (C_C), 143.2 (C_F), 136.5 (C_B), 131.4 (C₆), 130.9 (C_A), 129.3 (C₁), 127.4 (C₁₁), 125.2 (C₁₀), 124.2 (C₁₂), 120.6 (C₂), 119.7 (C₇), 66.4 (C_E), 47.2 (C₄), 46.2 (C₅), 46.0 (C₃), 35.6 (C₈), 24.9 (C₉).

IR (ν, cm⁻¹) : 3215, 2927, 1695, 1491, 1417, 1359, 1279, 1092.

HRMS : calculated for C₂₀H₂₀ClN₃O₂S 401.0965, found 401.0966.

IV-12: (E)-N,N-diallyl-2-(2-(4-methoxyphenyl)hydrazono)-4-(thiophen-2-yl)butanamide



Mol. Wt. = 383.51 g.mol⁻¹

Compound *IV-12* was prepared using the general procedure *IV-A* applied to 4-(thiophen-2-yl)butanoic acid (900 μ L, 6 mmol), 4-methoxybenzenediazonium tetrafluoroborate (1.5 mg, 6.6 mmol) and diallylamine (800 μ L, 6 mmol).

Yield : 62% (1.5 g)

R_f : 0.4 (2:8 PE/Et₂O)

Brown solid.

M.p. : 48 - 49°C.

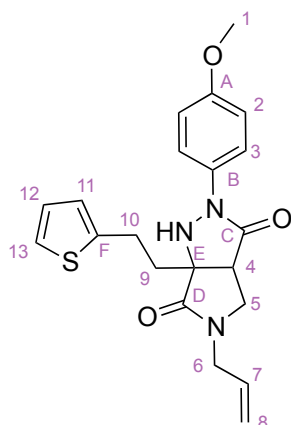
NMR ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.17 (dd, J = 5.1, 1.0 Hz, 1H, NH), 7.15 (d, J = 5.1 Hz, 1H, H₁), 6.95 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H H₂), 6.91 (dd, J = 3.5, 1.0 Hz, 1H, H₃), 6.87 (d, J = 9.1 Hz, 2H, H₉), 6.82 (d, J = 9.1 Hz, 2H, H₁₀), 5.96-5.80 (m, 2H, H₇), 5.25-5.17 (m, 4H, H₈), 4.14 (d, J = 5.1 Hz, 2H, H₆), 4.06 (d, J = 5.1 Hz, 2H, H₆), 3.79 (s, 3H, H₁₁), 3.23 (t, J = 7.1 Hz, 2H, H₄), 2.92 (t, J = 7.1 Hz, 2H, H₅).

NMR ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 167.8 (C_C), 154.8 (C_E), 144.2 (C_A), 139.2 (C_B), 138.5 (C_D), 135.1 (C₇), 133.4 (C₇), 127.7 (C₂), 125.5 (C₃), 124.3 (C₁), 117.9 (C₈), 117.7 (C₈), 115.1 (C₁₀), 115.0 (C₉), 56.1 (C₁₁), 51.3 (C₆), 48.1 (C₆), 29.4 (C₅), 26.7 (C₄).

IR (v, cm⁻¹) : 3281, 3074, 2916, 1606, 1513, 1462, 1293, 1231, 1175, 1036.

HRMS : calculated for C₂₁H₂₅N₃O₂S 383.1667, found 383.1665.

IV-13: 5-allyl-2-(4-methoxyphenyl)-6a-(2-(thiophen-2-yl)ethyl)-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-3,6(3aH,6aH)-dione



$C_{21}H_{23}N_3O_3S$

Mol. Wt. = 397.49 g.mol⁻¹

Compound *IV-13* was prepared using the general procedure *IV-B* applied to hydrazone *IV-12* (200 mg, 0.52 mmol).

Yield : 37% (80 mg)

Rf : 0.1 (2:8 PE/Et₂O)

Brown solid.

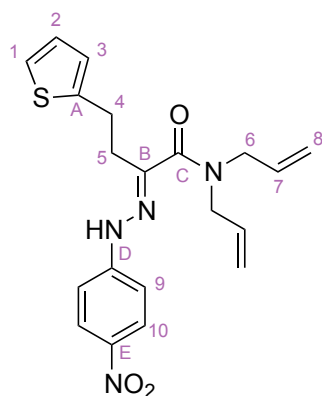
M.p. : 52 - 53°C.

NMR ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.68 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H₃), 7.17 (dd, *J* = 5.1, 1.0 Hz, 1H, H₁₃), 6.95 (dd, *J* = 5.1, 3.5 Hz, 1H, H₁₂), 6.91 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H₂), 6.86 (dd, *J* = 3.5, 1.0 Hz, 1H, H₁₁), 5.72 (ddt, *J* = 16.4, 10.1, 6.1 Hz, 1H, H₇), 5.26 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H₈), 5.22 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H₈), 5.05 (br s, 1H, NH), 4.03 (dd, *J* = 15.2, 6.1 Hz, 1H, H₆), 3.92 (dd, *J* = 15.2, 6.1 Hz, 1H, H₆), 3.81 (s, 3H, H₁), 3.71 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, H₅), 3.56 (dd, *J* = 10.6, 6.8 Hz, 1H, H₅), 3.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₄), 3.13-2.98 (m, 2H, H₁₀), 2.36-2.23 (m, 2H, H₉).

NMR ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.5 (C_D), 168.0 (C_C), 157.6 (C_A), 143.4 (C_F), 131.5 (C₇), 131.1 (C_B), 127.4 (C₁₂), 125.1 (C₁₁), 124.1 (C₁₃), 121.5 (C₃), 119.5 (C₈), 114.4 (C₂), 66.3 (C_E), 55.9 (C₁), 47.3 (C₅), 46.1 (C₆), 45.9 (C₄), 35.6 (C₉), 24.9 (C₁₀).

IR (ν, cm⁻¹) : 3207, 3078, 2926, 2853, 1688, 1510, 1440, 1373, 1298, 1248, 1180.

HRMS : calculated for C₂₁H₂₃N₃O₃S 397.1460, found 397.1458.

IV-14: (E)-N,N-diallyl-2-(2-(4-nitrophenyl)hydrazono)-4-(thiophen-2-yl)butanamide

$$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$$

$$\text{Mol. Wt.} = 398.48 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Compound **IV-14** was prepared using the general procedure **IV-A** applied to 4-(thiophen-2-yl)butanoic acid (295 μL , 2 mmol), *p*-nitrobenzenediazonium tetrafluoroborate (521 mg, 2.2 mmol) and diallylamine (247 μL , 2 mmol).

Yield : 77% (620 mg)

R_f : 0.3 (2:8 PE/Et₂O)

Brown solid.

M.p. : 140 - 141°C

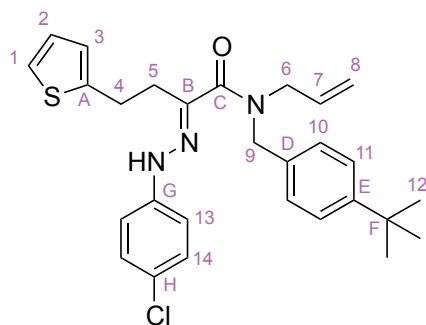
NMR ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.12 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H₉), 7.58 (br s, 1H, NH), 7.18 (dd, *J* = 5.1, 1.3 Hz, 1H, H₁), 6.96-6.90 (m, 4H, H₂, H₃, H₁₀), 5.87 (ddt, *J* = 16.4, 11.9, 5.8 Hz, 2H, H₇), 5.31-5.20 (m, 4H, H₈), 4.08 (d, *J* = 5.8 Hz, 4H, H₆), 3.27 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₄), 2.95 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H₅).

NMR ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 167.3 (C_C), 149.5 (C_E), 144.2 (C_A), 143.7 (C_D), 141.6 (C_B), 134.3 (C₇), 132.8 (C₇), 128.1 (C₂), 126.2 (C₁₀), 126.0 (C₃), 124.9 (C₁), 118.3 (C₈), 118.2 (C₈), 112.9 (C₉), 51.0 (C₆), 48.1 (C₆), 30.4 (C₅), 27.1 (C₄).

IR (ν, cm⁻¹) : 2925, 1597, 1507, 1331, 1256, 1166, 1109.

HRMS : calculated for C₂₀H₂₂N₄O₃S 398.1413, found 398.1428.

IV-15: (E)-N-allyl-N-(4-tert-butylbenzyl)-2-(2-(4-chlorophenyl)hydrazono)-4-(thiophen-2-yl)butanamide



C₂₈H₃₂ClN₃OS
Mol. Wt. = 494.09 g.mol⁻¹

Compound **II-15** was prepared using the general procedure **IV-A** applied to 4-(thiophen-2-yl)butanoic acid (295 mL, 2 mmol), 4-chlorobenzenediazonium tetrafluoroborate (498 mg, 2 mmol) and *N*-allyl *tert*-butyl benzylamine (447 mg, 2.2 mmol).

Yield : 76% (750 mg)

R_f : 0.6 (2/8 PE/Et₂O)

Brown solid.

M.p. : 82 - 83°C.

Obtained as a mixture of two rotamers A:B in a 1.1:0.9 ratio:

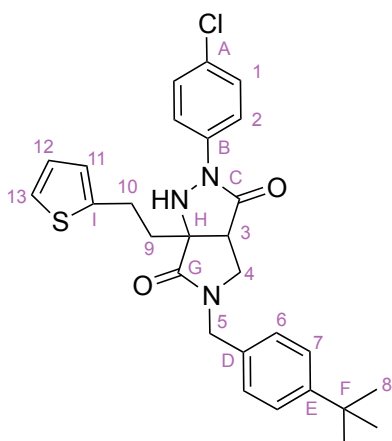
NMR ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.42-7.38 (m, 2H, H₁₃), 7.27-7.14 (m, 5H, NH, H₁₀, H₁₄), 6.96-6.84 (m, 4H, H₁, H₂, H₁₁), 6.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H₃), 5.95-5.83 (m, 1H, H₇), 5.30-5.15 (m, 2H, H₈), 4.72 (s, 1.1H_A, H₉), 4.65 (s, 0.9H_B, H₉), 4.08 (d, *J* = 5.6 Hz, 1.1H_A, H₆), 4.04 (d, *J* = 5.6 Hz, 0.9H_B, H₆), 3.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 0.9H_B, H₄), 3.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 1.1H_A, H₄), 2.96-2.89 (m, 2H, H₅), 1.37 (s, 4.95H_A, H₁₂), 1.35 (s, 4.05H_B, H₁₂).

NMR ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 168.0 (C_C), 150.7 (C_E), 144.0 (A, C_A), 143.9 (B, C_A), 143.1 (A, C_G), 142.9 (B, C_G), 140.8 (A, C_B), 140.2 (B, C_B), 134.9 (A, C_D), 134.7 (B, C_D), 134.5 (A, C₇), 133.0 (B, C₇), 129.5 (A, C₁₄), 129.2 (B, C₁₄), 128.4 (A, C₁₁), 127.8 (B, C₁₁), 127.1 (C₂), 126.1 (A, C₁₀), 125.9 (B, C₁₀), 125.7 (B, C₃), 125.6 (A, C₃), 124.5 (C₁), 118.4 (B, C₈), 118.0 (A, C₈), 114.9 (B, C₁₃), 114.8 (A, C₁₃), 51.5 (A, C₉), 50.9 (B, C₉), 48.8 (A, C₆), 47.9 (B, C₆), 35.0 (C_F), 31.9 (A, C₁₂), 31.8 (B, C₁₂), 29.8 (B, C₅), 29.6 (A, C₅), 26.9 (B, C₄), 26.8 (A, C₄).

IR (ν, cm⁻¹) : 3278, 2964, 1597, 1489, 1464, 1240, 1163, 1089.

HRMS : calculated for C₂₈H₃₂ClN₃OS 493.1955, found 493.1959.

***IV-16*: 5-(4-tert-butylbenzyl)-2-(4-chlorophenyl)-6a-(2-(thiophen-2-yl)ethyl)-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-3,6(3aH,6aH)-dione**



Compound *IV-16* was prepared using the general procedure *IV-B* applied to hydrazone *IV-15* (257 mg, 0.52 mmol).

Yield: 58% (155 mg)

R_f : 0.5 (1:9, PE/Et₂O)

White solid

M.p. : 184 - 185°C.

C₂₈H₃₀ClN₃O₂S

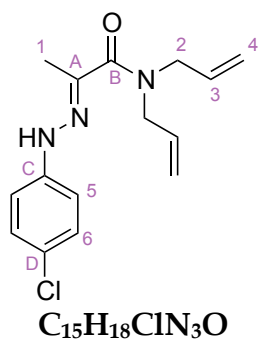
Mol. Wt. = 508.07 g.mol⁻¹

NMR ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.77 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H₂), 7.38-7.35 (m, 4H, H₁, H₆), 7.17-7.15 (m, 3H, H₇, H₁₃), 6.92 (dd, *J* = 5.1, 3.5 Hz, 1H, H₁₂), 6.72 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H₁₁), 5.03 (br s, 1H, NH), 4.78 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, H₅), 4.23 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, H₅), 3.63 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, H₄), 3.44 (dd, *J* = 10.6, 6.8 Hz, 1H, H₄), 3.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₃), 3.06-2.94 (m, 2H, H₁₀), 2.39-2.25 (m, 2H, H₉), 1.33 (s, 9H, H₈).

NMR ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.3 (C_G), 168.9 (C_C), 151.6 (C_E), 143.2 (C_I), 136.5 (C_B), 132.4 (C_D), 130.9 (C_A), 129.3 (C₁), 128.4 (C₇), 127.4 (C₁₂), 126.3 (C₆), 125.1 (C₁₁), 124.2 (C₁₃), 120.6 (C₂), 66.3 (C_H), 47.4 (C₄), 47.2 (C₅), 45.9 (C₃), 35.6 (C₉), 35.0 (C_F), 31.7 (C₈), 24.8 (C₁₀).

IR (ν, cm⁻¹) : 3211, 2956, 2926, 2845, 1692, 1491, 1447, 1415, 1359, 1268, 1093.

HRMS : calculated for C₂₈H₃₀ClN₃O₂S 507.1747, found 507.1755.

IV-17: (E)-N,N-diallyl-2-(2-(4-chlorophenyl)hydrazono)propanamide

Mol. Wt. = 291.78 g.mol⁻¹ White solid.

Compound **IV-17** was prepared using the general procedure **IV-A** applied to propionyl chloride (87 mL, 1 mmol), 4-chlorobenzenediazonium tetrafluoroborate (249 mg, 1 mmol) and diallylamine (124 μ L, 1.1 mmol).

Yield : 69% (200 mg)

R_f : 0.3 (2:8 PE/Et₂O)

M.p. : 105 - 106°C.

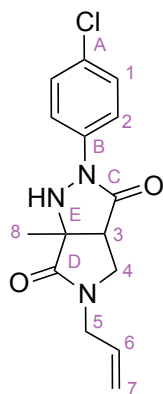
NMR ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.36 (br s, 1H, NH), 7.24 (d, J = 9.1 Hz, 2H, H₅), 7.03 (d, J = 9.1 Hz, 2H, H₆), 5.90 (ddt, J = 15.9, 10.6, 5.6 Hz, 2H, H₃), 5.27-5.18 (m, 4H, H₄), 4.22 (d, J = 5.6 Hz, 2H, H₂), 4.08 (d, J = 5.6 Hz, 2H, H₂), 2.11 (s, 3H, H₁).

NMR ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 167.9 (C_B), 143.1 (C_C), 138.2 (C_A), 134.8 (C₃), 133.2 (C₃), 129.6 (C₆), 126.1 (C_D), 117.9 (C₄), 115.0 (C₅), 51.4 (C₂), 48.5 (C₂), 12.8 (C₁).

IR (v, cm⁻¹) : 1598, 1508, 1489, 1458, 1276, 1149, 1090.

HRMS : calculated for C₁₅H₁₈ClN₃O 291.1138, found 291.1142.

IV-18: 5-allyl-2-(4-chlorophenyl)-6a-methyl-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-3,6(3aH,6aH)-dione



$C_{15}H_{16}ClN_3O_2$

Mol. Wt. = 305.76 g.mol⁻¹

Compound *IV-18* was prepared using the general procedure *IV-B* applied to hydrazone *IV-17* (200 mg, 0.69 mmol).

Yield : 58% (120 mg)

R_f : 0.2 (100% AcOEt)

Yellow solid.

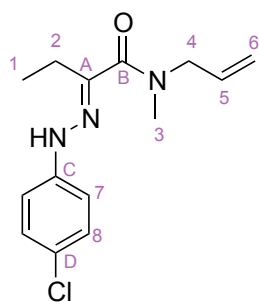
M.p. : 118 -119°C.

NMR ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.80 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H₂), 7.34 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H₁), 5.70 (ddt, *J* = 16.4, 10.1, 6.1 Hz, 1H, H₆), 5.25 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H₇), 5.19 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H₇), 4.88 (br s, 1H, NH), 4.00 (dd, *J* = 15.4, 6.1 Hz, 1H, H₅), 3.90 (dd, *J* = 15.4, 6.1 Hz, 1H, H₅), 3.72 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, H₄), 3.64 (dd, *J* = 10.6, 6.6 Hz, 1H, H₄), 3.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H₃), 1.60 (s, 3H, H₈).

NMR ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.5 (C_D), 169.8 (C_C), 136.6 (C_B), 131.5 (C₆), 130.7 (C_A), 129.3 (C₁), 120.7 (C₂), 119.4 (C₇), 63.9 (C_E), 47.7 (C₃), 46.3 (C₄), 46.1 (C₅), 19.4 (C₈).

IR (ν, cm⁻¹) : 3210, 2925, 1686, 1489, 1417, 1355, 1276, 1179, 1093.

HRMS : calculated for C₁₅H₁₆ClN₃O₂ 305.0931, found 305.0928.

IV-19: (E)-N-allyl-2-(2-(4-chlorophenyl)hydrazono)-N-methylbutanamide

C₁₄H₁₈ClN₃O
Mol. Wt. = 279.77 g.mol⁻¹

Compound **IV-19** was prepared using the general procedure **IV-A** applied to butyryl chloride (520 mL, 5 mmol), 4-chlorobenzenediazonium tetrafluoroborate (1.26 g, 5.5 mmol) and N-allyl methylamine (480 μ L, 5 mmol).

Yield : 78% (1.1 g)

R_f : 0.2 (2:8 PE/Et₂O)

White solid.

M.p. : 112 - 113°C.

Obtained as a mixture of two rotamers A:B in a 3:2 ratio:

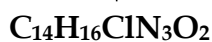
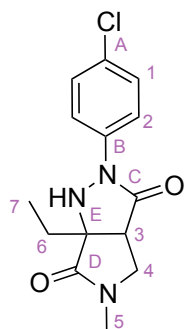
NMR ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.46 (br s, 0.4H_B, NH), 7.43 (br s, 0.6H_A, NH), 7.25-7.22 (m, 2H, H₇), 7.03-7.00 (m, 2H, H₈), 5.89 (ddt, *J* = 15.7, 10.4, 5.3 Hz, 1H, H₅), 5.29-5.22 (m, 2H, H₆), 4.18 (d, *J* = 5.3 Hz, 1.2H_A, H₄), 4.12 (d, *J* = 5.3 Hz, 0.8H_B, H₄), 3.17 (s, 1.2H_B, H₃), 3.02 (s, 1.8H_A, H₃), 2.57 (q, *J* = 7.6 Hz, 0.8H_B, H₂), 2.56 (q, *J* = 7.6 Hz, 1.2H_A, H₂), 1.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1.2H_B, H₁), 1.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1.8H_A, H₁).

NMR ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 168.2 (A, C_B), 167.6 (B, C_B), 143.4 (B, C_A), 143.3 (C_C), 143.2 (A, C_A), 134.3 (A, C₅), 133.0 (B, C₅), 129.7 (B, C₈), 129.6 (A, C₈), 125.9 (C_D), 118.1 (A, C₆), 117.7 (B, C₆), 114.9 (A, C₇), 114.8 (B, C₇), 54.1 (A, C₄), 50.9 (B, C₄), 37.2 (B, C₃), 33.7 (A, C₃), 19.9 (A, C₂), 19.7 (B, C₂), 10.1 (C₁).

IR (v, cm⁻¹) : 3274, 2978, 2938, 1598, 1488, 1399, 1281, 1248, 1147, 1088.

HRMS : calculated for C₁₄H₁₈ClN₃O 279.1138, found 279.1140.

IV-20: 2-(4-chlorophenyl)-6a-ethyl-5-methyl-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-3,6(3aH,6aH)-dione



Mol. Wt. = 293.75 g.mol⁻¹

Compound **IV-20** was prepared using the general procedure **IV-B** applied to hydrazone **IV-19** (146 mg, 0.52 mmol).

Yield : 71% (110 mg)

R_f : 0.1 (100% Et₂O)

Yellow solid.

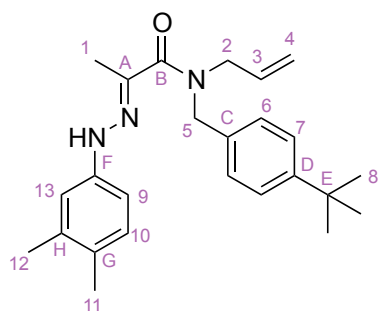
M.p. : 122 - 123°C.

NMR ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₂), 7.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₁), 4.85 (br s, 1H, NH), 3.74 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H₄), 3.65 (dd, *J* = 10.4, 6.8 Hz, 1H, H₄), 3.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₃), 2.94 (s, 3H, H₅), 2.10-1.99 (m, 1H, H₆), 1.95-1.85 (m, 1H, H₆), 1.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H₇).

NMR ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.5 (C_D), 169.6 (C_C), 136.6 (C_B), 130.7 (C_A), 129.3 (C₁), 120.6 (C₂), 67.1 (C_E), 49.9 (C₄), 45.8 (C₃), 30.6 (C₅), 27.1 (C₆), 8.6 (C₇).

IR (ν, cm⁻¹) : 3211, 2930, 1689, 1490, 1358, 1303, 1269, 1092.

HRMS : calculated for C₁₄H₁₆ClN₃O₂ 293.0931, found 293.0928.

IV-21: (E)-N-allyl-N-(4-tert-butylbenzyl)-2-(2-(3,4-dimethylphenyl)hydrazono)propanamide

C₂₅H₃₃N₃O
Mol. Wt. = 391.55 g.mol⁻¹

Compound **IV-21** was prepared using the general procedure **IV-A** applied to 4-(thiophen-2-yl)butanoic acid (348 mL, 4 mmol), 4-chlorobenzenediazonium tetrafluoroborate (968 mg, 4.4 mmol) and *N*-allyl *tert*-butyl benzylamine (894 mg, 4.4 mmol).

Yield : 43% (670 mg)

R_f : 0.4 (2/8 PE/Et₂O)

White solid.

M.p. : 101 - 102°C.

Obtained as a mixture of two rotamers A:B in a 3:2 ratio:

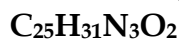
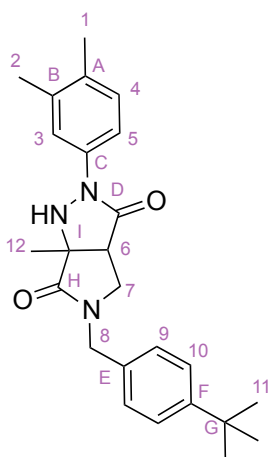
NMR ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.32-7.27 (m, 2H, H₆), 7.20-7.16 (m, 3H, H₇, NH_A), 7.03-6.73 (m, 2H, H₉, H₁₀, NH_B), 6.56 (s, 0.6H_A, H₁₃), 6.37-6.35 (m, 0.4H_B, H₁₃), 5.96-5.87 (m, 0.4H_B, H₃), 5.85-5.75 (m, 0.6H_A, H₃), 5.20-5.06 (m, 2H, H₄), 4.80 (s, 1.2H_A, H₅), 4.57 (s, 0.8H_B, H₅), 4.13 (d, *J* = 5.3 Hz, 0.8H_B, H₂), 3.95 (d, *J* = 5.3 Hz, 1.2H_A, H₂), 2.16 (s, 1.8H_A, H₁), 2.12 (s, 1.2H_B, H₁), 2.04-1.93 (m, 6H, H₁₁, H₁₂), 1.26-1.25 (m, 9H, H₈).

NMR ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 168.3(C_B), 150.5 (B, C_D), 150.4 (A, C_D), 142.5 (B, C_F), 142.2 (A, C_F), 138.0 (B, C_A), 137.9 (A, C_A), 136.7 (B, C_H), 136.3 (A, C_H), 135.1 (B, C_C), 134.8 (A, C_C), 133.2 (C₃), 130.7 (B, C₁₀), 130.5 (A, C₁₀), 129.6 (B, C_G), 129.4 (A, C_G), 128.4 (B, C₇), 127.4 (A, C₇), 126.2 (B, C₆), 125.8 (A, C₆), 117.9 (C₄), 115.4 (B, C₉), 115.1 (A, C₉), 111.3 (B, C₁₃), 111.1 (A, C₁₃), 51.9 (B, C₅), 51.3 (A, C₂), 48.8 (B, C₂), 48.4 (A, C₅), 34.9 (C_E), 31.9 (A, C₈), 31.8 (B, C₈), 20.5 (A, C₁₂), 20.4 (B, C₁₂), 19.4 (A, C₁₁), 19.3 (B, C₁₁), 12.7 (A, C₁), 12.5 (B, C₁).

IR (ν, cm⁻¹) : 2962, 1608, 1508, 1457, 1409, 1363, 1255, 1173, 1119, 1020.

HRMS : calculated for C₂₅H₃₃N₃O 391.2624, found 391.2627.

IV-22: 5-(4-*tert*-butylbenzyl)-2-(3,4-dimethylphenyl)-6a-methyl-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-3,6(3aH,6aH)-dione



Mol. Wt. = 405.53 g.mol⁻¹

Compound *IV-22* was prepared using the general procedure *IV-B* applied to hydrazone *IV-21* (102 mg, 0.26 mmol).

Yield : 43% (45 mg)

R_f : 0.1 (100% Et₂O)

Yellow solid.

M.p. : 173 - 174°C.

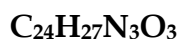
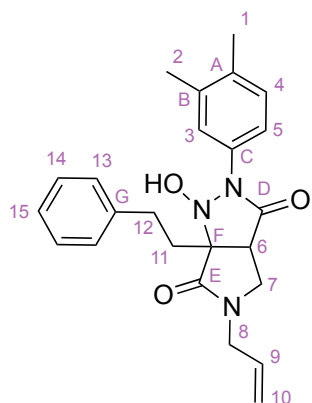
NMR ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.56 (s, 1H, H₃), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H₅), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₉), 7.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H₄), 7.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₁₀), 4.94 (br s, 1H, NH), 4.72 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H₈), 4.23 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H₈), 3.63 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, H₇), 3.49 (dd, *J* = 10.6, 6.8 Hz, 1H, H₇), 3.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₆), 2.28 (s, 3H, H₂), 2.25 (s, 3H, H₁), 1.58 (s, 3H, H₁₂), 1.32 (s, 9H, H₁₁).

NMR ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.8 (C_H), 168.7 (C_D), 150.9 (C_F), 137.2 (C_B), 135.4 (C_C), 133.9 (C_A), 132.2 (C_E), 129.9 (C₄), 127.7 (C₁₀), 125.9 (C₉), 120.5 (C₅), 116.9 (C₃), 63.3 (C_I), 47.3 (C₆), 46.8 (C₈), 46.0 (C₇), 34.6 (C_G), 31.4 (C₁₁), 20.0 (C₂), 19.3 (C₁), 19.1 (C₁₂).

IR (ν, cm⁻¹) : 2961, 1692, 1615, 1503, 1457, 1352, 1274, 1109.

HRMS : calculated for C₂₅H₃₁N₃O₂ 405.2416, found 405.2413.

IV-23: 5-allyl-2-(3,4-dimethylphenyl)-1-hydroxy-6a-phenethyltetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-3,6(2H,3aH)-dione



Mol. Wt. = 405,49 g.mol⁻¹

Compound *IV-23* was prepared using the general procedure *IV-B* applied to hydrazone *IV-1* (200 mg, 0.53 mmol). The resulting mixture is heated at 80°C under argon during 3 days.

Yield : 30% (65 mg)

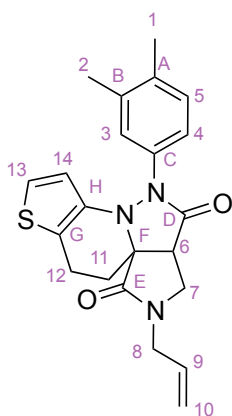
R_f : 0.5 (2:8 PE/Et₂O)

Yellow oil.

NMR ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.39 (s, 1H, H₃), 7.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H₅), 7.29-7.28 (m, 4H, H₁₃, H₁₄), 7.22-7.18 (m, 1H, H₁₅), 7.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H₄), 5.71 (ddt, *J* = 16.9, 9.8, 6.3 Hz, 1H, H₉), 5.20 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H₁₀), 5.19 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, H₁₀), 4.02-3.92 (m, 2H, H₈), 3.75 (dd, *J* = 9.8, 8.8 Hz, 1H, H₇), 3.56 (dd, *J* = 8.8, 8.3 Hz, 1H, H₆), 3.43 (dd, *J* = 9.8, 8.3 Hz, 1H, H₇), 2.87-2.73 (m, 3H, H₁₁, H₁₂), 2.56-2.50 (m, 1H, H₁₁), 2.20 (s, 3H, H₂), 2.18 (s, 3H, H₁).

NMR ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 174.8 (C_E), 169.5 (C_D), 149.4 (C_C), 141.5 (C_G), 140.7 (C_B), 137.3 (C_A), 131.8 (C₉), 130.0 (C₄), 128.6 (C₁₄), 128.5 (C₁₃), 126.1 (C₁₅), 123.6 (C₃), 120.4 (C₅), 118.5 (C₁₀), 82.7 (C_F), 45.7 (C₈), 44.9 (C₇), 43.8 (C₆), 34.0 (C₁₁), 30.7 (C₁₂), 19.8 (C₂), 19.7 (C₁).

IV-24: 8-allyl-5-(3,4-dimethylphenyl)-7,8,10,11-tetrahydropyrrolo[3',4':4,5]pyrazolo[1,5-*a*]thieno[2,3-*e*]pyridine-6,9(5*H*,6*aH*)-dione



$C_{17}H_{20}N_3O_2$

Mol. Wt. = 333.81 g.mol⁻¹

To a solution of hydrazone *IV-8* (1 equiv) in a 10/90 DMF/CH₃COOH (80%) mixture (0.06 M) is added Cu(OAc)₂ (20 mol %). The resulting mixture is heated at 80°C under argon for 48 h. The pH is adjusted to 6 with an aqueous sodium hydrogenocarbonate solution, the aqueous solution is extracted with AcOEt. Then the organic layers are washed ten times with water, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The product is isolated by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O 3:7 with 1% of TEA).

Yield : 30% (45 mg)

R_f : 0.3 (100% Et₂O)

Brown solid.

M.p. : 177 - 178°C.

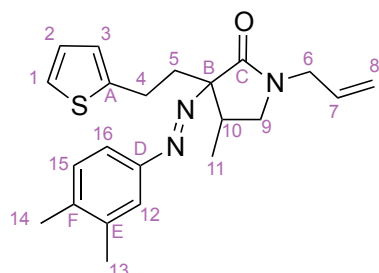
NMR ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₃), 7.46 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H, H₄), 7.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H₅), 6.90 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, H₁₄), 6.33 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, H₁₃), 5.65 (ddt, *J* = 16.4, 10.6, 6.1 Hz, 1H, H₉), 5.20-5.12 (m, 2H, H₁₀), 3.99 (dd, *J* = 15.4, 6.1 Hz, 1H, H₈), 3.87 (dd, *J* = 15.4, 6.1 Hz, 1H, H₈), 3.73 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H₇), 3.62 (dd, *J* = 10.4, 5.8 Hz, 1H, H₇), 3.36 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, H₆), 3.00-2.85 (m, 2H, H₁₂), 2.67-2.59 (m, 1H, H₁₁), 2.29 (s, 3H, H₂), 2.27 (s, 3H, H₁), 2.20-2.15 (m, 1H, H₁₁).

NMR ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.4 (C_E), 170.2 (C_D), 144.7 (C_G), 137.9 (C_B), 136.4 (C_C), 135.0 (C_A), 131.5 (C₉), 130.5 (C₅), 123.4 (C₁₄), 123.1 (C₃), 122.1 (C₁₃), 120.3 (C_H), 119.7 (C₄), 119.3 (C₁₀), 69.5 (C_F), 46.2 (C₇), 46.1 (C₈), 42.8 (C₆), 26.4 (C₁₁), 20.4 (C₂), 19.8 (C₁), 19.7 (C₁₂).

IR (ν, cm⁻¹) : 2917, 1698, 1499, 1451, 1421, 1364, 1338, 1286, 1222, 1151.

HRMS : calculated for C₂₂H₂₃N₃O₂S 393.1511, found 393.1509.

IV-25: (E)-1-allyl-3-((3,4-dimethylphenyl)diazenyl)-4-methyl-3-(2-(thiophen-2-yl)ethyl)pyrrolidin-2-one



$C_{22}H_{27}N_3OS$

Mol. Wt. = 381.53 g.mol⁻¹

To a solution of hydrazone IV-8 (1 equiv.) in acetonitrile (0.25 M) is added Cu(OAc)₂ (20 mol %). The resulting mixture is heated at 80°C under air for 24 h. The solution is concentrated *in vacuo*. The product is isolated by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O 3:7 with 1% of TEA).

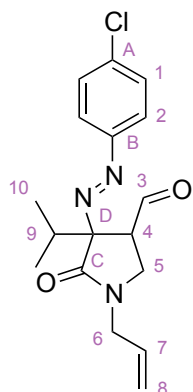
Yield : 24% (47 mg)

R_f : 0.7 (2:8 P.E./Et₂O)

Yellow oil.

NMR ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.49 (s, 1H, H₁₂), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₁₆), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₁₅), 7.13 (dd, *J* = 4.8, 1.0 Hz, 1H, H₃), 6.92 (dd, *J* = 4.8, 3.3 Hz, 1H, H₂), 6.87 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H₁), 5.79 (ddt, *J* = 16.7, 10.4, 6.1 Hz, 1H, H₇), 5.26 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, H₈), 5.21 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H₈), 4.07 (dd, *J* = 15.3, 6.1 Hz, 1H, H₆), 3.94 (dd, *J* = 15.3, 6.1 Hz, 1H, H₆), 3.37 (dd, *J* = 9.3, 7.8 Hz, 1H, H₉), 3.26-3.18 (m, 1H, H₄), 3.07 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H, H₉), 3.00-2.93 (m, 1H, H₄), 2.76-2.70 (m, 1H, H₁₀), 2.65-2.58 (m, 1H, H₅), 2.51-2.43 (m, 1H, H₅), 2.30 (s, 6H, H₁₃, H₁₄), 1.06 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₁₁).

NMR ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.0 (C_C), 150.1 (C_D), 145.3 (C_A), 140.1 (C_E), 137.3 (C_F), 132.5 (C₇), 130.0 (C₁₅), 126.8 (C₂), 124.1 (C₁), 123.4 (C₁₂), 123.0 (C₃), 120.2 (C₁₆), 117.8 (C₈), 80.7 (C_B), 50.9 (C₉), 46.5 (C₆), 37.8 (C₁₀), 34.6 (C₅), 24.5 (C₄), 19.8 (C₁₃, C₁₄), 11.8 (C₁₁).

IV-26: (E)-1-allyl-4-((4-chlorophenyl)diazenyl)-4-isopropyl-5-oxopyrrolidine-3-carbaldehyde

$C_{17}H_{20}ClN_3O_2$

Mol. Wt. = 333.81 g.mol⁻¹

To a solution of the cycloadduct *IV-4* (200 mg, 0.63 mmol, 1 equiv) in CH₃CN (0.25 M) is added Cu(OAc)₂ (20 mol %). The resulting mixture is heated at 80°C for 3 h. Solvent is then removed *in vacuo*. The product is isolated by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O 85:15 with 1% of TEA).

Yield : 56% (45 mg)

R_f : 0.4 (2:8 PE/Et₂O)

Brown solid.

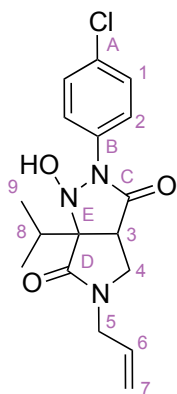
M.p. : 34 - 35°C.

NMR ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.73 (s, 1H, H₃), 7.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₂), 7.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₁), 5.70 (ddt, *J* = 16.4, 10.4, 6.1 Hz, 1H, H₇), 5.14 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H₈), 5.10 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H₈), 4.03 (dd, *J* = 15.2, 6.1 Hz, 1H, H₆), 3.89 (dd, *J* = 15.2, 6.1 Hz, 1H, H₆), 3.77 (dd, *J* = 10.6, 7.8 Hz, 1H, H₅), 3.46 (dd, *J* = 10.6, 8.8 Hz, 1H, H₅), 3.35-3.37 (m, 2H, H₄, H₉), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₁₀), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₁₀).

NMR ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 196.7 (C₃), 168.7 (C_C), 148.7 (C_B), 138.0 (C_A), 131.5 (C₇), 129.4 (C₁), 124.1 (C₂), 118.6 (C₈), 89.4 (C_D), 47.3 (C₄), 45.6 (C₆), 43.7 (C₅), 31.7 (C₉), 18.2 (C₁₀), 17.0 (C₁₀).

IR (ν, cm⁻¹) : 2924, 1686, 1490, 1458, 1417, 1358, 1275, 1186, 1092.

HRMS : calculated for C₁₇H₂₀ClN₃O₂ 333.1244, found 333.1238.

IV-27: 5-allyl-2-(4-chlorophenyl)-1-hydroxy-6a-isopropyltetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-3,6(2H,3aH)-dione

$$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3$$

Mol. Wt. = 349.81 g.mol⁻¹

To a solution of hydrazone *IV-3* (50 mg, 0.16 mmol) in a 10/90 MeCN/CH₃COOH (80%) mixture (0.06 M) is added Cu(OAc)₂ (6.4 mg, 0.032 mmol). The resulting mixture is heated at 80°C under air for 18 h. The pH is adjusted to 6 with an aqueous sodium hydrogenocarbonate solution, the aqueous phase is extracted with AcOEt. The organic layers are then washed ten times with water, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The product is isolated by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O with 1% of TEA).

Yield : 53% (30 mg)

R_f : 0.4 (5:5 PE/Et₂O)

Yellow solid.

M.p. : 173 - 174°C.

NMR ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₂), 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₁), 5.64 (ddt, *J* = 16.4, 10.1, 5.8 Hz, 1H, H₆), 5.15 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H₇), 5.14 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H₇), 3.88 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, H₅), 3.64 (dd, *J* = 9.3, 7.0 Hz, 1H, H₄), 3.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₃), 3.35 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, H₄), 3.08 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₈), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₉), 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₉).

NMR ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 175.0 (C_D), 169.0 (C_C), 149.5 (C_A), 137.2 (C_B), 131.6 (C₆), 129.1 (C₁), 123.8 (C₂), 118.6 (C₇), 85.9 (C_E), 45.6 (C₄), 45.5 (C₅), 41.8 (C₃), 32.2 (C₈), 17.7 (C₉), 17.0 (C₉).

IR (ν, cm⁻¹) : 3737, 2361, 1700, 1520, 1273.

HRMS : calculated for C₁₇H₂₀ClN₃O₃ 349.1193, found 349.1193.

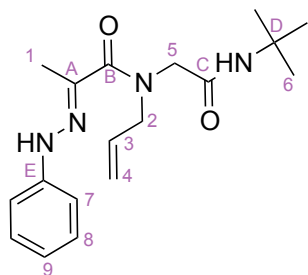
• Ugi-coupling with hydrazones and post-condensation

* *General procedure IV-C: preparation of Ugi adducts:*

To a solution of aldehyde (1 equiv) in methanol (1 M) is added successively allylamine (1 equiv.), hydrazono acetic acid (1 equiv.) and isocyanide (1 equiv.). The resulting mixture is stirred at 40°C until completion of the reaction (TLC). The solvent is removed under reduced pressure. The product is isolated by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O).

* *General procedure IV-D: preparation of pyrazolidinone:*

To a solution of hydrazone (1 equiv) in a 10/90 DMF/CH₃COOH (80%) mixture (0.06 M) is added Cu(OAc)₂ (20 mol %). The resulting mixture is heated at 80°C under argon. The pH is adjusted to 6 with an aqueous sodium hydrogenocarbonate solution, the aqueous phase is extracted with AcOEt. Then the organic layers are washed ten times with water, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The product is isolated by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O with 1% of TEA).

***IV-28*: (E)-N-allyl-N-(2-(*tert*-butylamino)-2-oxoethyl)-2-(2-phenylhydrazono)propanamide**

$C_{18}H_{26}N_4O_2$
Mol. Wt. = 330.21 g.mol⁻¹

Compound *IV-28* was prepared using the general procedure *IV-C* applied to 2-(2-phenylhydrazono)propanoic acid (500 mg, 2.8 mmol), formaldehyde (210 μ L, 2.8 mmol), *t*-butylisocyanide (230 mg, 2.8 mmol).

Yield : 64% (600 mg)

Rf : 0.2 (3:7 P.E./Et₂O)

White solid.

M.p. : 137 - 138 °C

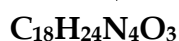
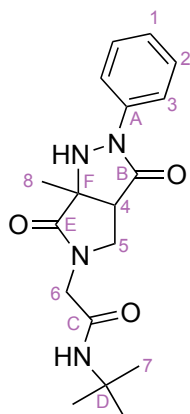
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.52 (br s, 1H, NH) 7.29 (dd, $J = 7.8, 7.3$ Hz, 2H, H₈), 7.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H₇), 6.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H₉), 6.16 (br s, 1H, NH), 5.96-5.88 (m, 1H, H₃), 5.28-5.23 (m, 2H, H₄), 4.34-4.00 (m, 4H, H₂, H₅), 2.14 (s, 3H, H₁), 1.35 (s, 9H, H₆).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 168.7 (C_C), 168.6 (C_B), 143.9 (C_E), 136.9 (C_A), 132.8 (C₃), 129.8 (C₈), 122.0 (C₉), 119.0 (C₄), 114.0 (C₇), 53.9 (C₂), 51.7 (C₅), 51.3 (C_D), 29.1 (C₆), 12.6 (C₁).

IR (ν , cm⁻¹) : 1684, 1653, 1558, 1541, 1508, 1457.

HRMS : calculated for C₁₈H₂₆N₄O₂ 330.2056, found 330.2064.

***IV-29*: N-tert-butyl-2-(6a-methyl-3,6-dioxo-2-phenyl-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(1H)-yl)acetamide**



Mol. Wt. = 344.41 g.mol⁻¹

Compound *IV-29* was prepared using the general procedure *IV-D* applied to hydrazone *IV-28* (100 mg, 0.3 mmol).

Yield : 84% (87mg)

R_f : 0.3 (AcOEt 100%)

Yellow solid.

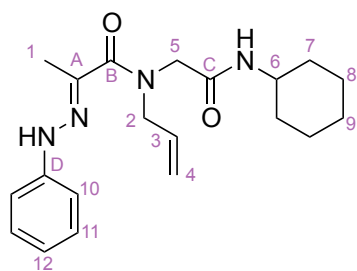
M.p. : 200°C (degradation)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₃), 7.37 (dd, *J* = 8.3, 7.3 Hz, 2H, H₂), 7.17 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₁), 5.52 (br s, 1H, NH *t*Bu), 4.89 (br s, 1H, NH), 3.93 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H₆), 3.85 (dd, *J* = 10.3, 6.3 Hz, 1H, H₅), 3.80 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H₆), 3.76 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, H₅), 3.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, H₄), 1.63 (s, 3H, H₈), 1.25 (s, 9H, H₇).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 174.6 (C_E), 169.8 (C_B), 166.3 (C_C), 138.1 (C_A), 129.2 (C₂), 125.8 (C₁), 119.5 (C₃), 63.7 (C_F), 52.0 (C_D), 48.0 (C₄, C₆), 47.6 (C₅), 29.0 (C₇), 18.9 (C₈).

IR (ν, cm⁻¹) : 1684, 1541, 1497, 1363.

HRMS : calculated for C₁₈H₂₄N₄O₃ 344.1848, found 344.1855.

***IV-30*: (E)-N-allyl-N-(2-(cyclohexylamino)-2-oxoethyl)-2-(2-phenylhydrazono)propanamide**

$C_{20}H_{28}N_4O_2$
Mol. Wt. = 356.46 g.mol⁻¹

Compound *IV-30* was prepared using the general procedure *IV-C* applied to 2-(2-phenylhydrazono)propanoic acid (500 mg, 2.8 mmol), formaldehyde (210 μ L, 2.8 mmol), cyclo-hexylisocyanide (403 μ L, 2.8 mmol).

Yield : 78% (780mg)

R_f : 0.1 (3:7 P.E./Et₂O)

Brown solid.

M.p. : 95 - 96 °C

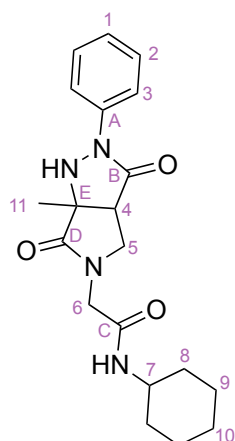
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.43 (br s, 1H, NH), 7.29-7.25 (m, 2H, H₁₁), 7.05 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H₁₀), 6.94 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₁₂), 6.31-6.11 (m, 1H, NH), 5.92-5.85 (m, 1H, H₃), 5.27-5.21 (m, 2H, H₄), 4.36-4.18 (m, 2H, H₅), 4.15-4.03 (m, 2H, H₂), 3.85-3.76 (m, 1H, H₆), 2.13 (s, 3H, H₁), 1.89-1.86 (m, 2H, H₇), 1.68-1.63 (m, 2H, H₈), 1.61-1.56 (m, 2H, H₉), 1.36-1.30 (m, 2H, H₈), 1.19-1.10 (m, 2H, H₇).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 168.1 (C_B, C_C), 143.5 (C_D), 136.2 (C_A), 131.7 (C₃), 129.2 (C₁₁), 121.5 (C₁₂), 118.7 (C₄), 113.6 (C₁₀), 53.3 (C₂), 50.7 (C₅), 48.3 (C₆), 32.8 (C₇), 25.4 (C₉), 24.6 (C₈), 12.1 (C₁).

IR (v, cm⁻¹) : 1653, 1597, 1541, 1496, 1454, 1424, 1244.

HRMS : calculated for C₂₀H₂₈N₄O₂ 356.2212, found 356.2215

***IV-31*: N-cyclohexyl-2-(6a-methyl-3,6-dioxo-2-phenyl-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(1H)-yl)acetamide**



Mol. Wt. = 370.45 g.mol⁻¹

Compound *IV-31* was prepared using the general procedure *IV-D* applied to hydrazone *IV-30* (100 mg, 0.28 mmol).

Yield : 76% (83mg)

R_f : 0.2 (AcOEt 100%)

White solid.

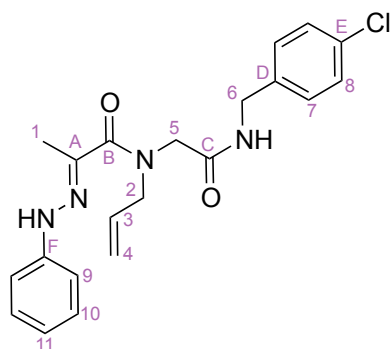
M.p. : 197 - 198 °C (degradation)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₃), 7.35 (dd, *J* = 8.1, 7.5 Hz, 2H, H₂), 7.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₁), 5.60 (br s, 1H, NH Cy), 4.88 (br s, 1H, NH), 3.98 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, H₆), 3.86-3.82 (m, 2H, H₅, H₆), 3.75 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H₅), 3.70-3.61 (m, 1H, H₇), 3.22 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, H₄), 1.79-1.75 (m, 2H, H₈), 1.62 (s, 3H, H₁₁), 1.60-1.49 (m, 4H, H₉, H₁₀), 1.28-1.21 (m, 2H, H₉), 1.02-0.92 (m, 2H, H₈).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 174.7 (C_D), 169.9 (C_B), 166.2 (C_C), 138.1 (C_A), 129.3 (C₂), 125.8 (C₁), 119.5 (C₃), 63.8 (C_E), 48.8 (C₄), 48.1 (C₇), 47.7 (C₆), 47.5 (C₅), 33.2 (C₈), 33.1 (C₈), 25.7 (C₁₀), 25.1 (C₉), 18.8 (C₁₁).

IR (ν, cm⁻¹) : 1698, 1595, 1541, 1497, 1457, 1362.

HRMS : calculated for C₂₀H₂₆N₄O₃ 370.2005, found 370.2002.

***IV-32*: (E)-N-allyl-N-(2-(4-chlorobenzylamino)-2-oxoethyl)-2-(2-phenylhydrazono)propanamide**

$C_{21}H_{23}ClN_4O_2$
Mol. Wt. = 398.89 g.mol⁻¹

Compound *IV-32* was prepared using the general procedure *IV-C* applied to 2-(2-phenylhydrazono)propanoic acid (500 mg, 2.8 mmol), formaldehyde (210 μ L, 2.8 mmol), *p*-chlorobenzylisocyanide (420 mg, 2.8 mmol).

Yield : 71% (800 mg)

Rf : 0.1 (3:7 P.E./Et₂O)

Yellow solid.

M.p. : 96 - 97 °C

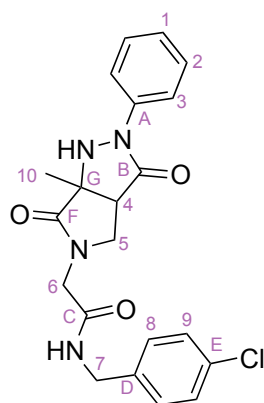
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.51 (br s, 1H, NH) 7.29-7.24 (m, 4H, H₈, H₁₀), 7.19-7.17 (m, 2H, H₇), 7.03 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H₉), 6.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₁₁), 6.91 (br s, 1H, NH), 5.94-5.87 (m, 1H, H₃), 5.32-5.25 (m, 2H, H₄), 4.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, H₆), 4.28-4.16 (m, 4H, H₂, H₅), 2.09 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 169.6 (C_C), 168.7 (C_B), 143.8 (C_F), 136.9 (C_D), 136.8 (C_A), 133.6 (C_E), 132.9 (C₃), 129.8 (C₈), 129.4 (C₁₀), 129.2 (C₇), 122.1 (C₁₁), 119.2 (C₄), 114.4 (C₉), 53.7 (C₂), 50.9 (C₅), 43.1 (C₆), 12.5 (C₁).

IR (v, cm⁻¹) : 1601, 1541, 1492, 1458, 1242.

HRMS : calculated for C₂₁H₂₃ClN₄O₂ 398.1510, found 398.1516.

***IV-33*: N-(4-chlorobenzyl)-2-(6a-methyl-3,6-dioxo-2-phenyl-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(1H)-yl)acetamide**



$C_{21}H_{21}ClN_4O_3$

Mol. Wt. = 412.87 g.mol⁻¹

Compound *IV-33* was prepared using the general procedure *IV-D* applied to hydrazone *IV-32* (100 mg, 0.25 mmol).

Yield : 90% (95mg)

R_f : 0.2 (AcOEt 100%)

White solid.

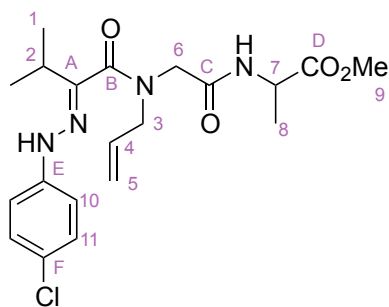
M.p. : 175 - 176°C (degradation)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₃), 7.37 (dd, *J* = 8.3, 7.0 Hz, 2H, H₂), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H₉), 7.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₁), 7.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H₈), 6.10 (br s, 1H, NH Bn), 4.81 (br s, 1H, NH), 4.41-4.31 (m, 2H, H₇), 4.12 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H₆), 3.89 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H₆), 3.89-3.81 (m, 2H, H₅), 3.25 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, H₄), 1.61 (s, 3H, H₁₀).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 174.8 (C_F), 169.6 (C_B), 167.2 (C_C), 137.9 (C_A), 136.3 (C_D), 133.7 (C_E), 129.4 (C₈), 129.2 (C₂, C₉), 125.8 (C₁), 119.4 (C₃), 63.6 (C_G), 48.0 (C₄), 47.8 (C₆), 47.3 (C₅), 43.3 (C₇), 18.8 (C₁₀).

IR (ν, cm⁻¹) : 1684, 1541, 1276, 1261.

HRMS : calculated for C₂₁H₂₁ClN₄O₃ 412.1302, found 412.1290.

***IV-34*: (E)-methyl 2-(2-(N-allyl-2-(2-(4-chlorophenyl)hydrazono)-3-methylbutanamido) acetamido)propanoate**

$C_{20}H_{27}ClN_4O_4$
Mol. Wt. = 422.91 g.mol⁻¹

Compound *IV-34* was prepared using the general procedure *IV-C* applied to 2-(2-(4-chlorophenyl)hydrazono)-3-methylbutanoic acid (78 mg, 0.32 mmol), formaldehyde (25 μ L, 0.32 mmol), methyl 2-isocyanopropanoate (37 mg, 0.32 mmol).

Yield : 37% (50 mg)

Rf : 0.3 (100% Et₂O)

Yellow oil.

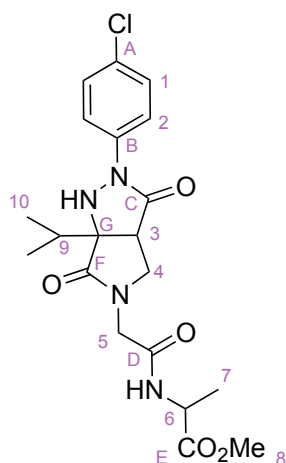
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.55 (br s, 1H, NH), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H₁₁), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H₁₀), 6.57 (br s, 1H, NH), 5.70 (ddt, J = 16.9, 10.8, 5.6 Hz, 1H, H₄), 5.23 (d, J = 10.8 Hz, 1H, H₅), 5.18 (d, J = 16.9 Hz, 1H, H₅), 4.67 (quint, J = 7.3 Hz, 1H, H₇), 4.20 (d, J = 15.9 Hz, 1H, H₆), 4.10 (d, J = 15.9 Hz, 1H, H₆), 3.87 (ddt, J = 16.9, 10.8, 5.6 Hz, 2H, H₃), 3.77 (s, 3H, H₉), 2.83 (sept, J = 7.1 Hz, 1H, H₂), 1.45 (d, J = 7.3 Hz, 3H, H₈), 1.21 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H₁), 1.19 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.2 (C_D), 167.9 (C_B), 167.8 (C_C), 144.1 (C_E), 143.9 (C_A), 132.3 (C₄), 128.8 (C₁₁), 123.7 (C_F), 119.4 (C₅), 113.6 (C₁₀), 52.6 (C₉), 51.1 (C₃), 48.5 (C₇), 46.2 (C₆), 32.3 (C₂), 20.2 (C₁), 19.9 (C₁), 18.4 (C₈).

IR (v, cm⁻¹) : 2926, 2361, 1744, 1688, 1626, 1602, 1542, 1492, 1454, 1255, 1209.

HRMS : calculated for C₂₀H₂₇ClN₄O₄ 422.1721, found 422.1722.

IV-35: Methyl 2-(2-(2-(4-chlorophenyl)-6a-isopropyl-3,6-dioxohexahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(1H)-yl)acetamido)propanoate



$C_{20}H_{25}ClN_4O_5$

Mol. Wt. = 436.88 g.mol⁻¹

Compound *IV-35* was prepared using the general procedure *IV-D* applied to hydrazone *IV-34* (20 mg, 0.047 mmol).

Yield : 49% (10 mg)

R_f : 0.3 (AcOEt 100%)

Orange oil

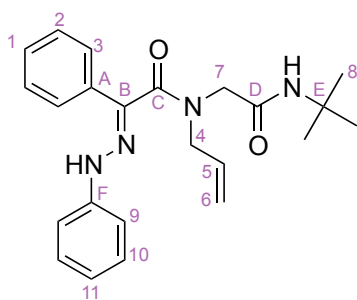
Obtained as a mixture of two diastereomers A:B in a 1.1:0.9 ratio :

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1.1H_A, H₂), 7.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 0.9H_B, H₂), 7.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₁), 6.42 (d, *J* = 7.5 Hz, 0.45H_B, NH), 6.41 (d, *J* = 7.5 Hz, 0.55H_A, NH), 5.00 (br s, 0.45H_B, NH), 4.98 (br s, 0.55H_A, NH), 4.54 (q, *J* = 6.8 Hz, 0.55H_A, H₆), 4.52 (q, *J* = 6.8 Hz, 0.45H_B, H₆), 4.28 (d, *J* = 16.4 Hz, 0.45H_B, H₅), 4.23 (d, *J* = 16.4 Hz, 0.55H_A, H₅), 3.89-3.85 (m, 1H, H₄), 3.80-3.72 (m, 2H, H₄, H₅), 3.71 (s, 1.65H_A, H₈), 3.71 (s, 1.35H_B, H₈), 3.28 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₃), 2.28 (sept, *J* = 6.5 Hz, 1H, H₉), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.35H_B, H₇), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.65H_A, H₇), 1.15-1.09 (m, 6H, H₁₀).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 174.2 (C_F), 173.0 (A, C_E), 172.8 (B, C_E), 168.7 (C_C), 166.4 (B, C_D), 166.3 (A, C_D), 136.3 (B, C_A), 136.1 (A, C_A), 130.4 (B, C_B), 130.3 (A, C_B), 128.8 (B, C₁), 128.8 (A, C₁), 120.2 (C₂), 69.0 (B, C_G), 69.0 (A, C_G), 52.6 (C₈), 49.2 (B, C₄), 49.2 (A, C₄), 48.1 (B, C₆), 48.0 (A, C₆), 46.6 (B, C₅), 46.5 (A, C₅), 44.0 (B, C₃), 43.8 (A, C₃), 32.0 (B, C₉), 31.9 (A, C₉), 18.3 (B, C₇), 18.1 (A, C₇), 17.3 (B, C₁₀), 17.2 (A, C₁₀).

IR (ν, cm⁻¹) : 2925, 2361, 1681, 1492, 1460, 1360, 1211.

HRMS : calculated for C₂₀H₂₅ClN₄O₅ 436,1513, found 436.1515.

***IV-36*: (E)-N-allyl-N-(2-(*tert*-butylamino)-2-oxoethyl)-2-phenyl-2-(2-phenylhydrazono) acetamide**

C₂₃H₂₈N₄O₂
Mol. Wt. = 392.49 g.mol⁻¹

Compound *IV-36* was prepared using the general procedure *IV-C* applied to 2-phenyl-2-(2-phenylhydrazono)acetic acid (500 mg, 2.1 mmol), formaldehyde (160 μ L, 2.1 mmol), *t*-butylisocyanide (175 mg, 2.1 mmol).

Yield : 79% (868mg)

R_f : 0.5 (3:7 P.E./Et₂O)

White solid.

M.p. : 169 - 170 °C

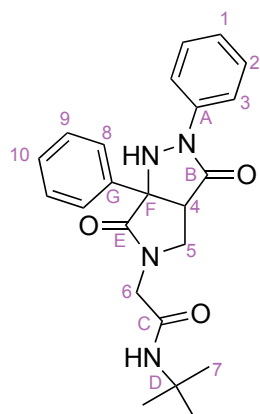
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10.29 (br s, 1H, NH), 7.73 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H₃), 7.41-7.37 (m, 4H, H₂, H₉), 7.33-7.29 (m, 3H, H₁, H₁₀), 6.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, H₁₁), 5.68-5.58 (m, 1H, H₅), 5.48 (br s, 1H, NH), 5.16-5.13 (m, 2H, H₆), 4.14 (m, 2H, H₇), 3.94 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, H₄), 1.44 (s, 9H, H₈).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 167.6 (C_D), 167.5 (C_C), 145.5 (C_F), 136.7 (C_B), 134.7 (C_A), 132.9 (C₅), 129.5 (C₁₀), 129.0 (C₂), 128.5 (C₁), 125.5 (C₃), 120.5 (C₁₁), 119.7 (C₆), 113.5 (C₉), 52.7 (C_E), 52.1 (C₄), 47.6 (C₇), 29.3 (C₈).

IR (v, cm⁻¹) : 1653, 1558, 1541, 1508, 1457.

HRMS : calculated for C₂₃H₂₈N₄O₂ 392.2212, found 392.2217.

IV-37: N-*tert*-butyl-2-(3,6-dioxo-2,6a-diphenyl-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(1H)-yl)acetamide



Mol. Wt. = 406.48 g.mol⁻¹

Compound *IV-37* was prepared using the general procedure *IV-D* applied to hydrazone *IV-36* (100 mg, 0.25 mmol).

Yield : 68% (60mg)

R_f : 0.7 (AcOEt 100%)

Yellow solid.

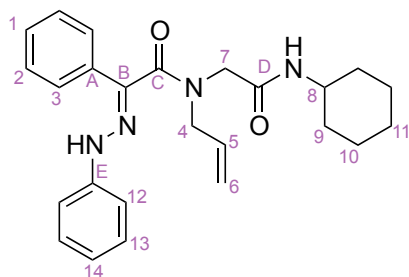
M.p. : 105-106 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₃), 7.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₈), 7.51-7.45 (m, 3H, H₉, H₁₀), 7.40 (dd, *J* = 8.1, 7.6 Hz, 2H, H₂), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₁), 5.53 (br s, 1H, NH *t*Bu), 5.23 (br s, 1H, NH), 3.97-3.84 (m, 4H, H₅, H₆), 3.74-3.72 (m, 1H, H₄), 1.18 (s, 9H, H₇).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.2 (C_E), 169.0 (C_B), 166.3 (C_C), 138.0 (C_A), 134.9 (C_G), 130.0 (C₁₀), 129.8 (C₉), 129.3 (C₂), 126.4 (C₈), 126.0 (C₁), 119.7 (C₃), 68.9 (C_F), 51.9 (C_D), 48.9 (C₆), 48.2 (C₅), 48.0 (C₄), 28.8 (C₇).

IR (ν, cm⁻¹) : 1684, 1558, 1541, 1508, 1457.

HRMS : calculated for C₂₃H₂₆N₄O₃ 406.2005, found 406.2004.

IV-38: (E)-N-allyl-N-(2-(cyclohexylamino)-2-oxoethyl)-2-phenyl-2-(2-phenylhydrazono) acetamide

$C_{25}H_{30}N_4O_2$
Mol. Wt. = 418.53 g.mol⁻¹

Compound *IV-38* was prepared using the general procedure *IV-C* applied to 2-phenyl-2-(2-phenylhydrazono)acetic acid (673 mg, 2.8 mmol), formaldehyde (210 μ L, 2.8 mmol), cyclohexylisocyanide (403 μ L, 2.8 mmol).

Yield : 94% (1.1g)

R_f : 0.3 (3:7 P.E./Et₂O)

White solid.

M.p. : 184 - 185 °C

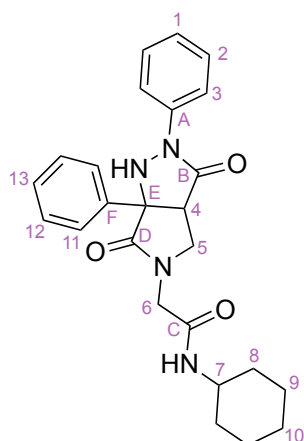
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.99 (br s, 1H, NH), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 2H, H₃), 7.31-7.27 (m, 3H, H₁, H₁₂), 7.24-7.19 (m, 4H, H₂, H₁₃), 6.81 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H₁₄), 5.64 (br s, 1H, NH), 5.59-5.49 (m, 1H, H₅), 5.07-5.03 (m, 2H, H₆), 4.10 (s, 2H, H₇), 3.86 (d, J = 5.8 Hz, 2H, H₄), 3.85-3.76 (m, 1H, H₈), 1.91-1.87 (m, 2H, H₉), 1.65-1.62 (m, 2H, H₁₀), 1.57-1.52 (m, 2H, H₁₁), 1.33-1.27 (m, 2H, H₁₀), 1.13-1.06 (m, 2H, H₉).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 167.5 (C_D), 167.3 (C_C), 145.3 (C_E), 136.7 (C_B), 134.7 (C_A), 132.9 (C₅), 129.5 (C₂), 129.0 (C₁₃), 128.6 (C₁), 125.5 (C₃), 120.6 (C₁₄), 119.9 (C₆), 113.6 (C₁₂), 52.2 (C₄), 49.4 (C₈), 47.2 (C₇), 33.4 (C₉), 26.0 (C₁₁), 25.3 (C₁₀).

IR (v, cm⁻¹) : 1653, 1624, 1558, 1541, 1507, 1457.

HRMS : calculated for C₂₅H₃₀N₄O₂ 418.2369, found 418.2375.

***IV-39*: N-cyclohexyl-2-(3,6-dioxo-2,6a-diphenyl-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(1H)-yl)acetamide**



Mol. Wt. = 432.51 g.mol⁻¹

Compound *IV-39* was prepared using the general procedure *IV-D* applied to hydrazone *IV-38* (100 mg, 0.24 mmol).

Yield : 72% (75 mg)

R_f : 0.7 (AcOEt 100%)

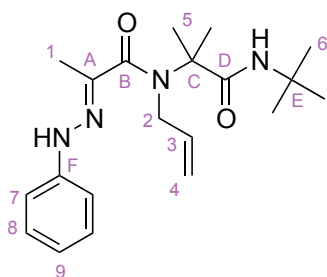
Yellow oil

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₃), 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₁₁), 7.48-7.42 (m, 3H, H₁₂, H₁₃), 7.39 (dd, *J* = 8.6, 7.8 Hz, 2H, H₂), 7.18 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₁), 5.60 (br s, 1H, NH Cy), 5.21 (br s, 1H, NH cycle), 4.01-3.96 (m, 2H, H₆), 3.91-3.87 (m, 2H, H₅), 3.74-3.70 (m, 1H, H₇), 3.66-3.57 (m, 1H, H₄), 1.79-1.48 (m, 4H, H₈, H₉), 1.31-1.16 (m, 2H, H₁₀), 1.00-0.75 (m, 4H, H₈, H₉).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.3 (C_D), 169.0 (C_B), 166.1 (C_C), 138.0 (C_A), 134.7 (C_F), 129.9 (C₁₃), 129.7 (C₁₂), 129.3 (C₂), 126.4 (C₁₁), 125.9 (C₁), 119.7 (C₃), 68.9 (C_E), 48.6 (C₄), 48.3 (C₅), 47.9 (C₇), 33.0 (C₈), 32.9 (C₈), 25.6 (C₁₀), 24.9 (C₉).

IR (ν, cm⁻¹) : 1697, 1596, 1542, 1496, 1448, 1363.

HRMS : calculated for C₂₅H₂₈N₄O₃ 432.2161, found 432.2169.

***IV-40*: (E)-N-allyl-N-(1-(*tert*-butylamino)-2-methyl-1-oxopropan-2-yl)-2-(2-phenylhydrazono)propanamide**

$C_{20}H_{30}N_4O_2$
Mol. Wt. = 358.47 g.mol⁻¹

Compound *IV-40* was prepared using the general procedure *IV-C* applied to 2-(2-phenylhydrazono)propanoic acid (500 mg, 2.8 mmol), acetone (210 μ L, 2.8 mmol), *t*-butylisocyanide (317 μ L, 1 mmol).

Yield : 50% (505 mg)

Rf : 0.6 (100% Et₂O)

Yellow solid.

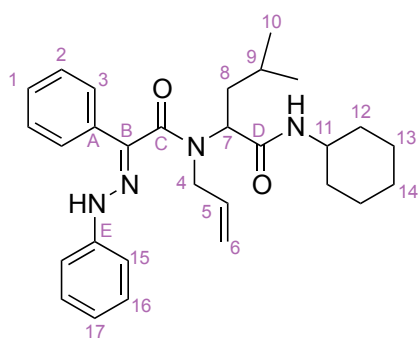
M.p. : 123 - 124 °C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.32 (br s, 1H, NH), 7.27 (dd, *J* = 8.0, 7.3 Hz, 2H, H₈), 7.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₇), 6.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₉), 6.01 (ddt, *J* = 16.9, 10.4, 5.2 Hz, 1H, H₃), 5.73 (br s, 1H, NH), 5.18 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, H₄), 5.17 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, H₄), 4.29 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H, H₂), 2.04 (s, 3H, H₁), 1.53 (s, 6H, H₅), 1.31 (s, 9H, H₆).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 174.3 (C_D), 170.0 (C_B), 144.4 (C_F), 138.5 (C_A), 137.7 (C₃), 129.7 (C₈), 121.5 (C₉), 117.1 (C₄), 113.8 (C₇), 64.1 (C_E), 51.1 (C_C), 49.1 (C₂), 29.0 (C₆), 24.9 (C₅), 12.7 (C₁).

IR (ν , cm⁻¹) : 1684, 1558, 1541, 1508.

HRMS : calculated for C₂₀H₃₀N₄O₂ 358,2369, found 358.2370

***IV-41*: (E)-2-(N-allyl-2-phenyl-2-(2-phenylhydrazono)acetamido)-N-cyclohexyl-4-methylpentanamide**

C₂₉H₃₈N₄O₂
Mol. Wt. = 474.64 g.mol⁻¹

Compound *IV-41* was prepared using the general procedure *IV-C* applied to 2-phenyl-2-(2-phenylhydrazono)acetic acid (673 mg, 2.8 mmol), isovaleraldehyde (300 μ L, 2.8 mmol), cyclohexylisocyanide (403 μ L, 2.8 mmol).

Yield : 52% (660 mg)

Rf : 0.6 (5:5 P.E./Et₂O)

Yellow solid

M.p. : 67 - 68 °C

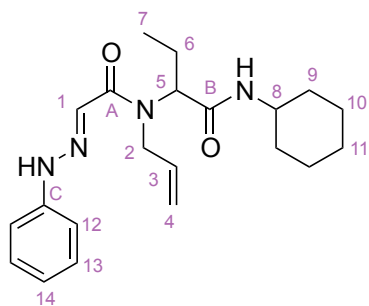
Obtained as a mixture of two rotamers A:B in a 1.2:0.8 ratio

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.15 (br s, 0.6 H_A, NH), 8.13 (br s, 0.4 H_B, NH), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 0.8H_B, H₃), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1.2H_A, H₃), 7.44-7.35 (m, 2H, H₂), 7.32-7.24 (m, 3H, 1.2H_A, H₁, H₁₅, H₁₆), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 0.8H_B, H₁₅), 6.94 (t, J = 7.8 Hz, 0.4H_B, H₁₇), 6.90 (t, J = 7.8 Hz, 0.6H_A, H₁₇), 6.05-5.96 (m, 0.4H_B, H₅), 5.96 (br s, 1H, NH), 5.63 (ddt, J = 16.7, 10.3, 6.5 Hz, 0.6H_A, H₅), 5.37 (d, J = 16.7 Hz, 0.4H_B, H₆), 5.25 (d, J = 10.3 Hz, 0.4H_B, H₆), 5.02 (d, J = 16.7 Hz, 0.6H_A, H₆), 4.98 (d, J = 10.3 Hz, 0.6H_A, H₆), 4.93-4.90 (m, 1H, H₇), 4.31 (dd, J = 14.4, 6.5 Hz, 0.4H_B, H₄), 4.04 (dd, J = 14.4, 6.5 Hz, 0.4H_B, H₄), 3.98-3.91 (m, 1H, H₁₁), 3.89-3.77 (m, 1.2H_A, H₄), 2.03-1.94 (m, 2H, H₁₂), 1.74-1.61 (m, 6H, H₈, H₁₃), 1.41-1.36 (m, 2H, H₁₄), 1.25-1.17 (m, 3H, H₉, H₁₂), 1.06 (d, J = 6.0 Hz, 1.8H_A, H₁₀), 1.02 (d, J = 6.0 Hz, 1.8H_A, H₁₀), 0.62 (d, J = 6.0 Hz, 1.2H_B, H₁₀), 0.46 (d, J = 6.0 Hz, 1.2H_B, H₁₀).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 169.9 (C_D), 167.9 (A, C_C), 167.7 (B, C_C), 144.7 (A, C_E), 144.3 (B, C_E), 138.1 (A, C_B), 138.1 (B, C_B), 134.3 (A, C_A), 134.0 (B, C_A), 133.5 (A, C₅), 133.2 (B, C₅), 129.6 (B, C₁), 129.4 (B, C₁₆), 129.2 (A, C₁₆), 129.1 (B, C₂), 128.7 (B, C₂), 128.5 (A, C₁), 125.6 (B, C₃), 125.1 (A, C₃), 121.5 (B, C₁₇), 120.5 (A, C₁₇), 119.1 (A, C₆), 118.6 (B, C₆), 113.8 (B, C₁₅), 113.3 (A, C₁₅), 60.2 (B, C₇), 56.6 (A, C₇), 50.2 (C₄), 48.8 (A, C₁₁), 48.6 (B, C₁₁), 37.4 (A, C₈), 37.3 (B, C₈), 33.1 (A, C₁₂), 33.0 (B, C₁₂), 25.5 (B, C₁₄), 25.3 (A, C₁₄), 25.3 (C₉), 24.9 (A, C₁₃), 24.8 (B, C₁₃), 23.2 (A, C₁₀), 22.6 (B, C₁₀), 21.9 (A, C₁₀), 21.4 (B, C₁₀).

IR (v, cm⁻¹) : 2932, 2361, 1621, 1540, 1263.

HRMS : calculated for C₂₉H₃₈N₄O₂ 474.2994, found 474.2983.

***IV-42*: (E)-2-(N-allyl-2-(2-phenylhydrazono)acetamido)-N-cyclohexylbutanamide**

$C_{21}H_{30}N_4O_2$
Mol. Wt. = 370.48 g.mol⁻¹

Compound *IV-42* was prepared using the general procedure *IV-C* applied to 2-(2-phenylhydrazono)acetic acid (500 mg, 3.05 mmol), propionaldehyde (220 μ L, 3.05 mmol), cyclohexylisocyanide (380 μ L, 3.05 mmol).

Yield : 58% (653 mg)

Rf : 0.25 (100% Et₂O)

Red solid.

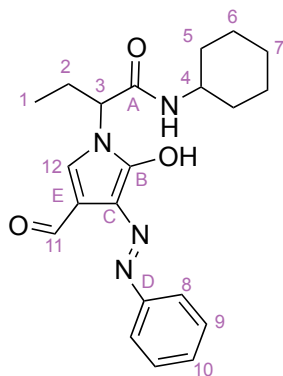
M.p. : 95 - 96 °C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.26 (br s, 1H, NH), 7.34 (s, 1H, H₁), 7.32-7.30 (m, 2H, H₁₃), 7.07 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₁₂), 7.00-6.97 (m, 1H, H₁₄), 6.40-6.38 (m, 1H, NH), 5.95-5.89 (m, 1H, H₃), 5.23 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, H₄), 5.18 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H₄), 4.83 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₅), 4.34-4.16 (m, 2H, H₂), 3.75-3.76 (m, 1H, H₈), 2.08-2.01 (m, 1H, H₆), 1.91-1.82 (m, 2H, H₉), 1.70-1.67 (m, 3H, H₆, H₁₀), 1.62-1.58 (m, 1H, H₁₁), 1.38-1.31 (m, 2H, H₁₀), 1.17-1.12 (m, 3H, H₉, H₁₁), 0.96 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₇).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 170.1 (C_B), 166.3 (C_A), 143.6 (C_C), 135.3 (C₃), 129.7 (C₁₃), 128.0 (C₁), 122.1 (C₁₄), 117.5 (C₄), 114.0 (C₁₂), 60.2 (C₅), 48.6 (C₈), 47.9 (C₂), 33.3 (C₉), 33.1 (C₉), 25.8 (C₁₁), 25.2 (C₁₀), 22.0 (C₆), 11.2 (C₇).

IR (ν , cm⁻¹) : 2931, 2361, 1648, 1538, 1453, 1250.

HRMS : calculated for C₂₁H₃₀N₄O₂ 370.2369, found 370.2369

***IV-43*: (E)-N-cyclohexyl-2-(4-formyl-2-hydroxy-3-(phenyldiazenyl)-1H-pyrrol-1-yl)butanamide**

$C_{21}H_{26}N_4O_3$

Mol. Wt. = 382.45 g.mol⁻¹

To a solution of hydrazone *IV-42* (400 mg, 1.08 mmol) in a 20/80 H₂O/CH₃CO₂H mixture (0.06 M) is added Cu(OAc)₂ (215 mg, 1.08 mmol, 1 equiv.). The resulting mixture is heated at 80°C under argon for 3 h. The pH is adjusted to 6 with an aqueous sodium hydrogenocarbonate solution, the aqueous phase is extracted with AcOEt. Then the organic layers are washed ten times with water (1 mL), dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The product is isolated by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O).

Yield : 14% (12 mg)

Rf : 0.4 (Et₂O 100%)

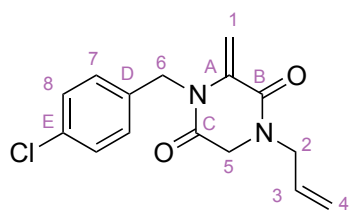
Yellow oil

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.26 (s, 1H, H₁₁), 8.27 (s, 1H, H₁₂), 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H₈), 7.38 (dd, *J* = 7.8, 7.3 Hz, 2H, H₉), 7.13 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₁₀), 4.80 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₃), 3.79-3.70 (m, 1H, H₄), 2.15-2.08 (m, 1H, H₂), 1.96-1.82 (m, 3H, H₂, H₅), 1.74-1.66 (m, 3H, H₆, H₇), 1.60-1.50 (m, 1H, H₇), 1.38-1.29 (m, 2H, H₆), 1.20-1.11 (m, 2H, H₅), 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 184.1 (C₁₁), 168.3 (C_B), 164.6 (C_A), 148.2 (C₁₂), 142.5 (C_D), 129.8 (C₉), 126.3 (C_E), 124.8 (C₁₀), 116.8 (C₈), 114.4 (C_C), 56.8 (C₃), 49.3 (C₄), 33.3 (C₅), 33.1 (C₅), 26.2 (C₂), 25.7 (C₇), 25.2 (C₆), 25.1 (C₆), 10.8 (C₁).

IR (ν, cm⁻¹) : 1733, 1717, 1698, 1653, 1558, 1541, 1521, 1508, 1473, 1419, 1276.

HRMS : calculated for C₂₁H₂₆N₄O₃ 382.2005, found 382.2008.

IV-44: 1-allyl-4-(4-chlorobenzyl)-3-methylenepiperazine-2,5-dione

$C_{15}H_{15}ClN_2O_2$
Mol. Wt. = 290,74 g.mol⁻¹

A solution of formaldehyde (75 μ L, 1 mmol) and allylamine (75 μ L, 1 mmol) in methanol (0.8 M, 1.25 mL) is stirred for 30 mn at room temperature under argon. 2-Oxopropanoic acid (70 μ L, 1 mmol) and *p*-chlorobenzylisocyanide (150 mg, 1 mmol) are added successively and the resulting mixture is stirred at 40°C until completion of starting materials (TLC). The solvent is removed under reduced pressure. Then TFA (0.2 M, 5 mL) and methylhydrazine (63 μ L, 1.2 mmol) are added and the solution is stirred for 2 hours. The pH is adjusted to 7 with an aqueous potassium carbonate solution, the aqueous phase is extracted with DCM and the combined organic phases are dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The product is isolated by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O).

Yield : 41% (120 mg)

Rf : 0.6 (Et₂O 100%)

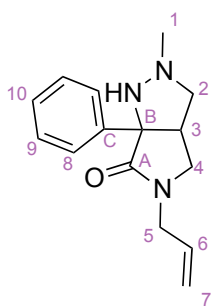
Yellow oil

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₈), 7.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₇), 5.82 (s, 1H, H₁), 5.78 (ddt, *J* = 16.9, 10.3, 6.3 Hz, 1H, H₃), 5.31 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, H₄), 5.28 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, H₄), 4.95 (s, 2H, H₆), 4.89 (s, 1H, H₁), 4.17 (s, 2H, H₅), 4.10 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H, H₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 162.8 (C_C), 157.1 (C_B), 136.1 (C_A), 134.0 (C_D), 133.8 (C_E), 131.1 (C₃), 129.4 (C₈), 128.6 (C₇), 120.4 (C₄), 105.1 (C₁), 49.6 (C₅), 49.4 (C₂), 46.6 (C₆).

IR (v, cm⁻¹) : 1682, 1600, 1491, 1400, 1340, 1277.

HRMS: calculated for C₁₅H₁₅ClN₂O₂ 290.0822, found 290.0846.

IV-45: 5-allyl-2-methyl-6a-phenyl-hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(6aH)-one

C₁₅H₁₉N₃O
Mol. Wt. = 257.33 g.mol⁻¹

A solution of 2-oxo-2-phenylacetic acid (150 mg, 1 mmol), in DCM (0.5 M, 2 mL), with oxalyl chloride (94 μ L, 1.1 mmol), with one drop of DMF is stirred for 2 h at room temperature. Then a solution of diallyamine (136 μ L, 1.1 mmol) in DCM (1M, 1.1 mL) and TEA (153 μ L, 1.1 mmol) is added dropwise. The solution is filtered and washed with citric acid in water. The aqueous phase is extracted with DCM twice and the combined organic layers are dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The product, used without further purification, is diluted in methanol (1M, 1mL) with methylhydrazine (80 μ L, 1.5 mmol) and acetic acid (86 μ L, 1.5 mmol). The mixture is heated under microwave irradiation at 120°C (200 W, 13 bar) during 30 mn. The mixture is then washed with water and the aqueous phase is extracted with DCM. The organic layers are dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*.

Yield : 62% (160mg)

Rf : 0.1 (AcOEt 100%)

Orange oil

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.40 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₈), 7.27 (dd, *J* = 7.8, 7.1 Hz, 2H, H₉), 7.20 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₁₀), 5.71-5.61 (m, 1H, H₆), 5.18 (dd, *J* = 15.4, 1.2 Hz, 1H, H₇), 5.14 (dd, *J* = 8.5, 1.2 Hz, 1H, H₇), 4.00 (dd, *J* = 15.4, 6.1 Hz, 1H, H₅), 3.81 (dd, *J* = 15.4, 6.1 Hz, 1H, H₅), 3.67 (dd, *J* = 10.6, 7.8 Hz, 1H, H₄), 3.16 (dd, *J* = 10.6, 1.5 Hz, 1H, H₄), 3.04 (dddd, *J* = 8.1, 7.8, 3.6, 1.5 Hz, 1H, H₃), 2.90 (dd, *J* = 10.1, 3.6 Hz, 1H, H₂), 2.73 (dd, *J* = 10.1, 8.1 Hz, 1H, H₂), 2.46 (s, 3H, H₁).

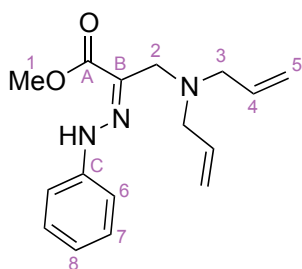
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 174.2 (C_A), 139.9 (C_C), 131.1 (C₆), 128.7 (C₉), 127.9 (C₁₀), 125.6 (C₈), 118.5 (C₇), 75.7 (C_B), 50.2 (C₄), 45.9 (C₅), 45.9 (C₂), 44.7 (C₃), 44.5 (C₁).

IR (ν, cm⁻¹) : 1683, 1491, 1445, 1275.

HRMS : calculated for C₁₅H₁₉N₃O 257.1528, found 257.1531.

- Hydrazones prepared with Mannich reaction and cyclisation

IV-46: (Z)-methyl 3-(diallylamino)-2-(2-phenylhydrazono)propanoate



$C_{16}H_{21}N_3O_2$
Mol. Wt. = 287.36 g.mol⁻¹

A solution of (Z)-methyl 2-(2-phenylhydrazono)acetate (162 mg, 1 mmol) and formaldehyde (155 μ L, 2 mmol) in diallylamine (1 mL, 5 to 10 equiv.) is heated at reflux for 4 hours. The solvent is then removed under reduced pressure. The product is isolated by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O).

Yield : 50% (140 mg)

Rf : 0.35 (8:2 P.E./Et₂O)

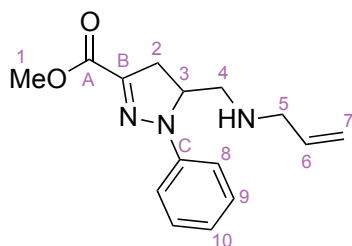
Yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11.68 (br s, 1H, NH), 7.30 (dd, J = 7.8, 7.5 Hz, 2H, H₇), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H₆), 6.97 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H₈), 5.85 (ddt, J = 15.9, 10.3, 7.7 Hz, 2H, H₄), 5.23 (d, J = 15.9 Hz, 2H, H₅), 5.22 (d, J = 10.3 Hz, 2H, H₅), 3.83 (s, 3H, H₁), 3.76 (s, 2H, H₂), 3.10 (d, J = 7.7 Hz, 4H, H₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 165.6 (C_A), 144.4 (C_C), 133.8 (C₄), 130.3 (C_B), 129.3 (C₇), 122.0 (C₈), 119.4 (C₅), 113.8 (C₆), 56.5 (C₃), 52.3 (C₁), 50.8 (C₂).

IR (v, cm⁻¹) : 3748, 2361, 1700, 1497, 1262.

HRMS : calculated for C₁₆H₂₁N₃O₂ 287.1634, found 287.1636.

IV-47: Methyl 5-((allylamino)methyl)-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-3-carboxylate

C₁₅H₁₉N₃O₂
Mol. Wt. = 273.33 g.mol⁻¹

To a solution of hydrazone **IV-46** (287 mg, 1 mmol) in a 10/90 DMF/CH₃COOH (80%) mixture (0.06 M) is added Cu(OAc)₂ (40 mg, 20 mol %) and diallylamine (1.2 mL, 10 mmol). The resulting mixture is heated at 80°C under argon. The pH is adjusted to 6 with an aqueous sodium hydrogenocarbonate solution, the aqueous phase is extracted with AcOEt. Then the organic layers are washed ten times with water, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The product is isolated by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O with 1% of TEA).

Yield : 10% (27 mg)

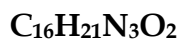
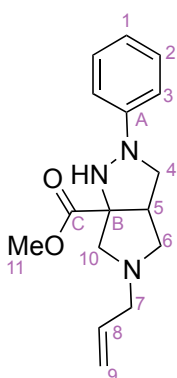
Rf : 0.7 (100% AcOEt)

Orange oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.24 (dd, *J* = 8.0, 7.0 Hz, 2H, H₉), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₈), 6.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₁₀), 5.85-5.75 (ddt, *J* = 16.9, 10.6, 6.0 Hz, 1H, H₆), 5.12 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, H₇), 5.05 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H, H₇), 4.05-3.96 (m, 2H, H₄), 3.80 (s, 3H, H₁), 3.63-3.54 (m, 1H, H₃), 3.22 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₅), 2.98 (dd, *J* = 11.9, 4.5 Hz, 1H, H₂), 2.70 (dd, *J* = 11.9, 7.8 Hz, 1H, H₂), 2.2 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 163.4 (C_A), 142.9 (C_C), 140.0 (C_B), 136.1 (C₆), 129.2 (C₉), 121.6 (C₁₀), 116.7 (C₇), 114.0 (C₈), 54.0 (C₄), 52.2 (C₅), 52.2 (C₁), 50.2 (C₂), 44.3 (C₃).

HRMS : calculated for C₁₅H₁₉N₃O₂ 273.1477, found 273.1476.

IV-48: Methyl 5-allyl-2-phenyloctahydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-6a-carboxylate

Mol. Wt. = 287.36 g.mol⁻¹

To a solution of hydrazone **IV-46** (287 mg, 1 mmol) in CH₂Cl₂ (3.3 mL, 0.3 M) is added BF₃.Et₂O (188 μL, 1.5 mmol) at 0°C. The resulting mixture is stirred at room temperature for 2 days. Solvent is then removed *in vacuo*. The product is isolated by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 85:15 with 1% of TEA).

Yield : 58% (100 mg)

Rf : 0.5 (100% AcOEt)

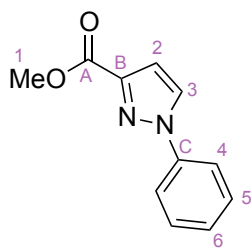
Brown oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.14 (dd, *J* = 8.1, 7.8 Hz, 2H, H₂), 6.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₃), 6.74 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₁), 5.80-5.71 (m, 1H, H₈), 5.12-5.01 (m, 2H, H₉), 3.66 (s, 3H, H₁₁), 3.52 (dd, *J* = 8.1, 7.5 Hz, 1H, H₄), 3.19-3.12 (m, 2H, H₄, H₅), 3.06 (dd, *J* = 13.4, 6.5 Hz, 1H, H₇), 2.92 (dd, *J* = 13.4, 6.5 Hz, 1H, H₇), 2.84 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H₁₀), 2.73- 2.69 (m, 1H, H₆), 2.68 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H₁₀), 2.54-2.50 (m, 1H, H₆).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 173.9 (C_C), 149.6 (C_A), 135.1 (C₈), 128.9 (C₂), 119.5 (C₁), 117.4 (C₉), 114.8 (C₃), 75.9 (C_B), 61.3 (C₁₀), 59.1 (C₆), 58.1 (C₄), 57.8 (C₇), 52.8 (C₁₁), 50.1 (C₅).

IR (ν, cm⁻¹) : 2925, 2361, 1671, 1599, 1501, 1448, 1239, 1118.

HRMS : calculated for C₁₆H₂₁N₃O₂ 287.1634, found 287.1665.

IV-49: Methyl 1-(cyclopenta-1,3-dienyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate

$C_{11}H_{10}N_2O_2$
Mol. Wt. = 202.20 g.mol⁻¹

To a solution of adduct *IV-48* (80 mg, 0.27 mmol) in a 10/90 DMF/CH₃COOH (80%) mixture (0.06 M) is added Cu(OAc)₂ (11 mg, 20 mol %). The resulting mixture is heated at 80°C under argon for 2 days. The pH is adjusted to 6 with an aqueous sodium hydrogenocarbonate solution, the aqueous phase is extracted with AcOEt. Then the organic layers are washed ten times with water, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The product is isolated by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O with 1% of TEA).

Yield : 20% (10 mg)

Rf : 0.9 (7:3 P.E./Et₂O)

Yellow oil

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.94 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H₂), 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₄), 7.48 (dd, *J* = 8.1, 7.6 Hz, 2H, H₅), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₆), 7.01 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H₃), 4.00 (s, 3H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 162.7 (C_A), 144.8 (C_B), 139.6 (C_C), 129.5 (C₅), 128.5 (C₂), 127.7 (C₆), 120.1 (C₄), 110.5 (C₃), 52.2 (C₁).

IR (ν, cm⁻¹) : 2361, 1722, 1500, 1379, 1261, 1162.

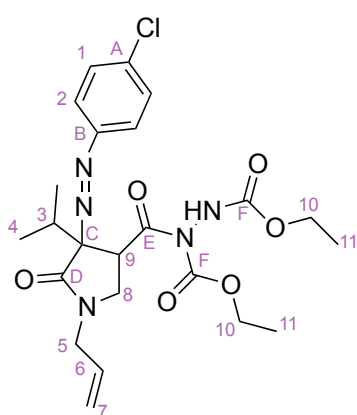
HRMS : calculated for C₁₁H₁₀N₂O₂ 202.0742, found 202.0746.

• Ring opening and oxidation of pyrazolidinones

* *General procedure IV-E: Ring opening and oxidation of pyrazolidinones*

A solution of phenanthroline (20 mol%) and copper chloride (20 mol%) in fluorobenzene (0.1 M) is stirred for 10 min at room temperature. The starting material (1. equiv) is then added, after 10 min the amine (1.5 equiv.) is finally added. The flask was equipped with a drying tower filled with KOH and the mixture is heated at reflux for 5 days. The solution is filtered on celite and concentrated *in vacuo*. The product is isolated by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O with 1% of TEA).

IV-50: Diethyl 1-(1-allyl-4-((4-chlorophenyl)diazenyl)-4-isopropyl-5-oxopyrrolidine-3-carbonyl)hydrazine-1,2-dicarboxylate



$C_{23}H_{30}ClN_5O_6$

Mol. Wt. = 507.97 g.mol⁻¹

A solution of phenanthroline (24 mg, 0.1 mmol) and copper chloride (10 mg, 0.1 mmol) in fluorobenzene (5 mL, 0.1 M) is stirred for 10 min at room temperature. The pyrazolidinone IV-5 (167 mg, 0.5 mmol) and ^tBuOK (11 mg, 0.1 mmol) is then added, after 10 min diethylazocarboxylate (32 μL, 0.2 mmol) is finally added. The flask was equipped with a drying tower filled with KOH and the mixture is heated at reflux for 5 days. The solution is filtered on celite and concentrated *in vacuo*. The product is isolated by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O).

Yield : 42% (110 mg)

Rf : 0.7 (100% Et₂O)

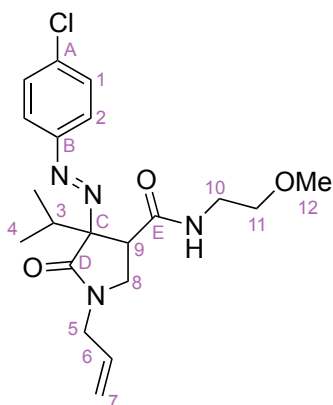
Yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H₂), 7.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H₁), 6.49 (br s, 1H, NH), 5.76 (ddt, *J* = 16.4, 10.1, 6.1 Hz, 1H, H₆), 5.30 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H₇), 5.23 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H₇), 4.30 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, H₁₀), 4.19 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, H₁₀), 4.05-3.96 (m, 2H, H₅), 3.66 (br s, 1H, H₈), 3.50 (br s, 1H, H₈), 2.83 (br s, 1H, H₃), 1.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₁₁), 1.27-1.23 (m, 3H, H₁₁), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₄), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₄).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.4 (C_E), 169.4 (C_D), 155.4 (C_G), 149.8 (C_A), 137.3 (C_B), 131.8 (C₆), 129.3 (C₁), 123.9 (C₂), 118.8 (C₇), 86.8 (C_C), 64.4 (C₁₀), 62.9 (C₁₀), 47.4 (C₈), 45.8 (C₇), 43.2 (C₉), 34.0 (C₃), 17.6 (C₄), 17.3 (C₄), 14.4 (C₁₁), 14.2 (C₁₁).

HRMS : calculated for C₂₃H₃₀ClN₅O₆ 507.1885, found 507.1898.

IV-51: (E)-N,N-diallyl-3-methyl-3-(phenyldiazenyl)butanamide



$C_{20}H_{27}ClN_4O_3$
Mol. Wt. = 406.91 g.mol⁻¹

Compound *IV-51* was prepared using the general procedure *IV-E* applied to pyrazolidinone *IV-5* (140 mg, 0.42 mmol), 2- methoxyethylamine (55 μ L, 0.63 mmol).

Yield : 82% (140 mg)

R_f : 0.1 (100% Et₂O)

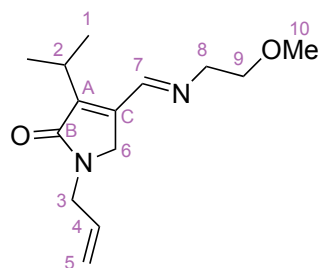
Yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₂), 7.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H₁), 6.52 (br s, 1H, NH), 5.73 (ddt, *J* = 16.9, 10.3, 6.0 Hz, 1H, H₆), 5.23 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, H₇), 5.21 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, H₇), 3.97 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, H₅), 3.70-3.64 (m, 1H, H₈), 3.54-3.48 (m, 2H, H₈, H₉), 3.40-3.27 (m, 4H, H₁₀,H₁₁), 3.17 (s, 3H, H₁₂), 2.94 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₃), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₄), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H₄).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 169.4 (C_D, C_E), 150.0 (C_B), 137.4 (C_A), 131.7 (C₆), 129.3 (C₁), 124.0 (C₂), 118.4 (C₇), 85.0 (C_C), 70.9 (C₁₁), 58.6 (C₁₂), 46.8 (C₈), 45.6 (C₅), 44.5 (C₉), 39.4 (C₁₀), 32.2 (C₃), 17.9 (C₄), 17.1 (C₄).

IR (v, cm⁻¹) : 2929, 1674, 1516, 1268, 1196, 1122, 1090, 1011.

HRMS : calculated for C₂₀H₂₇ClN₄O₃ 406.1772, found 406.1760.

IV-52: (E)-1-allyl-3-isopropyl-4-(((2-methoxyethyl)imino)methyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one

Mol. Wt. = 250.34 g.mol⁻¹

A solution of phenanthroline (27 mg, 0.11 mmol) and copper chloride (11 mg, 0.11 mmol) in fluorobenzene (5.6 mL, 0.1 M) is stirred for 10 min at room temperature. The cyclo-adduct **IV-4** (190 mg, 0.57 mmol) and ^tBuOK (12 mg, 0.11 mmol) is then added, after 10 min 2 methoxyethylamine (49 μL, 0.57 mmol) diethylazocarboxylate (18 μL, 0.11 mmol) is finally added. The flask was equipped with a drying tower filled with KOH and the mixture is heated at reflux for 5 days. The solution is filtered on celite and concentrated *in vacuo*. The product is isolated by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O with 1% of TEA).

Yield : 20% (30 mg)

R_f : 0.1 (100% Et₂O)

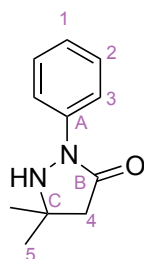
Yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.43 (br s, 1H, H₇), 5.78 (ddt, *J* = 16.9, 9.8, 6.3 Hz, 1H, H₄), 5.18 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, H₅), 5.17 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H₅), 4.10-4.05 (m, 2H, H₃), 4.05 (s, 2H, H₆), 3.73 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H, H₈), 3.66 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H, H₉), 3.36 (s, 3H, H₁₀), 3.13 (sept, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₂), 1.31 (d, *J* = 7.3 Hz, 6H, H₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 170.3 (C_B), 155.8 (C₇), 146.7 (C_A), 142.4 (C_C), 133.2 (C₄), 118.2 (C₅), 71.9 (C₉), 61.7 (C₈), 59.0 (C₁₀), 49.6 (C₆), 44.9 (C₃), 25.9 (C₂), 21.2 (C₁).

IR (ν, cm⁻¹) : 3310, 2970, 2361, 1683, 1540, 1456, 1259, 1119.

HRMS : calculated for C₁₄H₂₂N₂O₂ 250.1681, found 250.1623.

IV-53: 5,5-dimethyl-2-phenylpyrazolidin-3-one

C₁₁H₁₄N₂O
Mol. Wt. = 190.24 g.mol⁻¹

In a flask, 3-methylbut-2-enoic acid (500 mg, 5 mmol) and phenylhydrazine (541 μ L, 5.5 mmol) are heated at 115°C. After apparition of moisture, the heating is slowly increased until 125°C, then until 165°C for 1 hour. The resulting mixture is purified by flash chromatography on silica gel (PE/Et₂O).

Yield : 70% (670 mg)

R_f : 0.5 (5:5 P.E./Et₂O)

White solid.

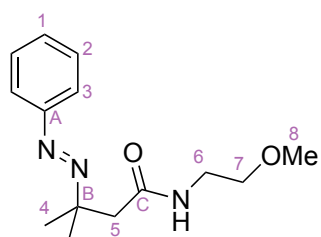
M.p. : 73°C - 74°C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.81 (d, J = 9.1 Hz, 2H, H₃), 7.33 (dd, J = 9.1, 7.3 Hz, 2H, H₂), 7.10 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H₁), 4.75 (br s, 1H, NH), 2.56 (s, 2H, H₄), 1.31 (s, 6H, H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 172.6 (C_B), 139.4 (C_A), 128.7 (C₂), 124.1 (C₁), 118.5 (C₃), 56.2 (C_C), 48.1 (C₄), 25.7 (C₅).

IR (v, cm⁻¹) : 2969, 2361, 1688, 1595, 1495, 1354, 1278, 1235, 1137.

HRMS : calculated for C₁₁H₁₄N₂O 190.1106, found 190.1101.

IV-54: (E)-N-(2-methoxyethyl)-3-methyl-3-(phenyldiazenyl)butanamide

$$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$$

$$\text{Mol. Wt.} = 263.34 \text{ g.mol}^{-1}$$

Compound **IV-54** was prepared using the general procedure **IV-E** applied to adduct **IV-53** (190 mg, 1 mmol), 2-methoxyethylamine (130 μL , 1.5 mmol).

Yield : 68% (165 mg)

R_f : 0.5 (100% Et₂O)

Yellow oil.

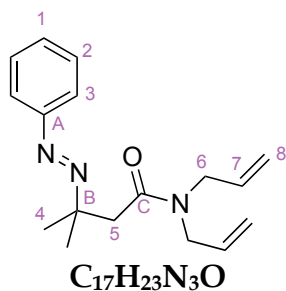
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.71 (dd, $J = 7.8, 2.5$ Hz, 2H, H₃), 7.49-7.44 (m, 3H, H₁, H₂), 6.62 (br s, 1H, NH), 3.43-3.40 (m, 2H, H₆), 3.37-3.35 (m, 2H, H₇), 3.19 (s, 3H, H₈), 2.76 (s, 2H, H₅), 1.38 (s, 6H, H₄).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 170.9 (C_C), 151.7 (C_A), 130.7 (C₁), 129.0 (C₂), 122.2 (C₃), 71.1 (C₇), 69.2 (C_B), 58.5 (C₈), 47.3 (C₅), 39.0 (C₆), 25.3 (C₄).

IR (v, cm⁻¹) : 3304, 2928, 1647, 1540, 1454, 1362, 1258, 1196, 1119.

HRMS : calculated for C₁₄H₂₀N₃O₂ 263.1634, found 263.1613.

IV-55: (E)-N,N-diallyl-3-methyl-3-(phenyldiazenyl)butanamide



Mol. Wt. = 285.38 g.mol⁻¹

Compound *IV-55* was prepared using the general procedure *IV-E* applied to adduct *IV-53* (190 mg, 1 mmol), diallylamine (185 μ L, 1.5 mmol).

Yield : 45% (130 mg)

R_f : 0.7 (8:2 P.E./Et₂O)

Yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₃), 7.45-7.40 (m, 3H, H₁, H₂), 5.80-5.64 (m, 2H, H₇), 5.20-5.04 (m, 4H, H₈), 3.95-3.89 (m, 4H, H₆), 2.81 (s, 2H, H₅), 1.47 (s, 6H, H₄).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 170.7 (C_C), 151.9 (C_A), 133.3 (C₇), 133.0 (C₇), 130.2 (C₁), 128.9 (C₂), 122.1 (C₃), 116.8 (C₈), 116.3 (C₈), 70.1 (C_B), 49.6 (C₆), 47.8 (C₆), 42.2 (C₅), 25.5 (C₄).

IR (v, cm⁻¹) : 2927, 1642, 1455, 1410, 1360, 1224, 1192, 1143.

HRMS : calculated for C₁₇H₂₃N₃O 285.1841, found 285.1845.