

Synthèse et fonctionnalisation d'hétérocycles azotés catalysées par les métaux de transition. Approche vers la synthèse totale de la (-)-norsuavéoline

Sébastien Bénard

▶ To cite this version:

Sébastien Bénard. Synthèse et fonctionnalisation d'hétérocycles azotés catalysées par les métaux de transition. Approche vers la synthèse totale de la (-)-norsuavéoline. Autre. Université Paris Sud - Paris XI, 2011. Français. NNT: 2011PA112310 . tel-00912326

HAL Id: tel-00912326 https://theses.hal.science/tel-00912326

Submitted on 2 Dec 2013

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

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







UNIVERSITÉ PARIS-SUD UFR SCIENTIFIQUE D'ORSAY

THÈSE

Présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ PARIS XI ORSAY Spécialité Chimie Organique

par

Sébastien BENARD

SUJET:

Synthèse et fonctionnalisation d'hétérocycles azotés catalysées par les métaux de transition.

Approche vers la synthèse totale de la (-)norsuavéoline.

Soutenue le 15 décembre 2011 devant la commission d'examen :

Mr le Professeur	David AITKEN	Président
Mr le Professeur	Bertrand CARBONI	Rapporteur
Mr le Professeur	Guillaume PRESTAT	Rapporteur
Mr le Docteur	Denis BRASSEUR	Examinateur
Mr le Docteur	Luc NEUVILLE	Examinateur
Mr le Professeur	Jieping ZHU	Examinateur

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le Professeur David Aitken, président du jury, le Professeur Bertrand Carboni et le Professeur Guillaume Prestat, rapporteurs, et le Docteur Denis Brasseur d'avoir accepté de juger mes travaux de thèse.

Mes remerciements s'adressent ensuite au Professeur Jieping Zhu, « Merci de m'avoir accepté au sein de ton groupe, et merci pour ton aide, tes idées et ton soutien durant ces trois ans », et au Docteur Luc Neuville « Luc, sincèrement, merci pour ton encadrement et ton soutien durant ses trois années, ainsi que pour toutes les discussions que nous avons eu ensemble ».

Je souhaite ensuite d'adresser un énorme remerciement à l'ensemble des membres passés et actuels de l'équipe 51, « Ces trois années au sein de cette équipe furent une expérience incroyable, merci pour tous les moments passés ensemble, bon vent à tous, avec le plaisir de vous recroisez dans le petit monde de la chimie ».

J'adresse ensuite tous mes remerciements les plus sincères aux nombreux amis que je me suis fait durant ces trois années de doctorat, « j'ai été heureux de partager autant de moments avec vous tous, que ce soit au cours des nombreuses soirées ou dans les journées parfois difficiles au laboratoire, nous avons toujours su garder la pêche et le sourire, merci pour tout ;-) ».

Pour finir, je souhaite remercier ma famille toute entière pour son soutien infaillible et plus particulièrement mes parents et ma sœur « merci pour vos encouragements, votre soutien et votre confiance durant mes études et ces années de thèse ». Et enfin, « Géraldine, je te remercie de ton soutien pendant les moments difficiles. J'ai hâte de poursuivre ma vie à tes côtés, Je t'aime. ».

Résumé

Ces travaux de thèse traitent de la synthèse et de la fonctionnalisation d'hétérocycles azotés catalysées par les métaux de transition.

La première partie de ce projet a été consacrée à la mise en place d'une méthode simple et efficace pour la *N*-cyclopropylation de différents composés azotés. A partir de l'acide cyclopropylboronique, en présence de sels de cuivre et dans des conditions de couplage oxydant, une grande variété de composés azotés ont pu être *N*-cyclopropylés. Cette méthode permet une nouvelle voie d'accès aux substrats *N*-cyclopropylés.

La deuxième partie de ces travaux de thèse porte sur l'étude de la synthèse de benzimidazole. Ces hétérocycles azotés ont pu être obtenus à partir d'amidines grâce à une séquence réactionnelle faisant intervenir une réaction de *N*-arylation suivi d'une cyclisation *via* la fonctionnalisation d'une liaison C-H.

La troisième partie de ce manuscrit se focalise sur la synthèse de pyrroles. Cette famille de composés est réputée pour son abondance dans les molécules biologiquement actives. Nous avons développé une réaction séquentielle monotope, permettant la synthèse de *N*-H pyrroles poly-fonctionnalisés *via* la formation d'un énaminone, catalysée par de l'indium (III), suivi d'une étape d'hétéroannulation catalysée par du palladium.

Br
$$R_1$$
 NH_2 R_3 R_4 R_4 R_5 R_4 R_5 R_6 R_6 R_8 R_9 R_9

Enfin, la dernière partie de ce projet scientifique décrit notre approche vers la synthèse totale d'un alcaloïde : la (-)-norsuavéoline. L'originalité de notre approche est basée sur la synthèse, dans un premier temps, du noyau pyridinique de la molécule à partir de l'acide L-(-)-glutamique, pour finir par la formation tardive du noyau indolique. Jusqu'à maintenant, nous avons développé et optimisé la synthèse de la pyridine. Des études sont toujours en cours au laboratoire afin de former la partie indolique et de terminer cette synthèse.

<u>Mots clés:</u> hétérocycles azotés, *N*-cyclopropylation, catalyse, couplage en conditions oxydantes, cuivre, benzimidazoles, pyrroles, hétéroannélation, palladium, alcaloïde, (-)-norsuavéoline.

Abstract

These scientific project deals with synthesis and functionalization of nitrogen heterocycles catalyzed by transition metals.

The first part of this project was devoted to the development of a simple and efficient reaction for the N-cyclopropylation of various nitrogen compounds. From cyclopropylboronic acid under copper oxidative coupling conditions, a wide variety of nitrogen compounds have been N-cyclopropylated. This method allows a new access to N-cyclopropylated substrates.

$$\begin{array}{c} R_1 \\ NH \\ R_2 \end{array} + \begin{array}{c} Cu(OAc)_2 \ 1 \ eq. \\ 2,2'-bipyridine \ 1 \ eq., Na_2CO_3 \ 2 \ eq. \end{array} \qquad \begin{array}{c} R_1 \\ R_2 \end{array}$$

$$\begin{array}{c} R_1 \\ 70^{\circ}C, DCE, air. \end{array} \qquad \begin{array}{c} R_1 \\ R_2 \end{array}$$
Azoles, Amides, Sulfonamide

The second part of this work deals with benzimidazoles synthesis. These nitrogen heterocycles have been obtained from amidines through a sequence involving a N-arylation reaction followed by cyclization via a C-H bond functionalization.

The third part of this manuscript focuses on pyrroles synthesis. Pyrroles are known for their abundance in biologically active molecules. We have developed a new sequential one-pot procedure for poly-functionalized *N*-H pyrroles synthesis. Through a enaminone formation catalyzed by indium (III), followed by a palladium catalyzed heteroannulation, various *N*-H pyrroles have been synthesized.

The final part of this scientific project describes our approach to total synthesis of an alkaloid: the (-)-norsuavéoline. The specificity of our approach was based on the formation of pyridine ring in the beginning of the synthesis and a late formation of indole ring. To date, we have developed and optimized the pyridine synthesis from L-(-)-glutamic acid. Studies are ongoing in the laboratory to obtain the indole part and complete the synthesis of this natural product.

<u>Keywords:</u> Nitrogen heterocycles, *N*-cyclopropylation, catalysis, oxidative cross-coupling, copper, benzimidazoles, pyrroles, heteroannulation, palladium, alkaloid, (-)-norsuavéoline.

SOMMAIRE

Al	Abréviations	
<u>In</u>	troduction générale	17
Chapitre 1 : N-cyclopropylation de composés azotés induite par le cuivr		cuivre. 19
ı.	Introduction : Formation de la liaison $C_{\mbox{\tiny SP}}2$ -N par les metaux de transition.	21
II.	N-ARYLATIONS CATALYSEES AU PALLADIUM.	22
a)	Premiers travaux.	22
b)	Mécanisme de la réaction.	23
c)	Les différents ligands.	24
d)	Applications.	25
III.	FORMATION DE LA LIAISON $C_{\mbox{\tiny SP}}2$ -N par le cuivre : Premiers travaux.	26
IV.	COUPLAGE DE TYPE ULLMANN.	28
a)	Mécanisme AO/ER.	29
b)	Mécanisme de type radicalaire.	30
c)	Les différents ligands.	32
d)	Applications.	34
V.	Couplage de Chan-Lam : formation de liaison $C_{\mbox{\tiny SP}}2$ –N en condition oxydante.	35
a)	Mécanisme.	36
b)	Vers un système catalytique et général.	38
c)	Dérivés de l'acide boronique.	41
d)	Autres organométalliques	43
e)	N-vinylation dans les conditions de Cham-Lam.	44
f)	Diversité des nucléophiles.	44
g)	Applications.	45
VI.	LE MOTIF CYCLOPROPYLE.	46
a)	Caractéristiques électroniques et géométriques.	46
b)	Activités biologiques du motif cyclopropyle.	47
VII	. FORMATION DU N-CYCLOPROPYLE.	50
a)	Formation du N-cyclopropyle par la réaction de Simmons-Smith.	51
b)	Formation du N-cyclopropyle par la réaction d'amination réductrice.	52
c)	Autres méthodes.	52
VII	I. REACTION DE N-CYCLOPROPYLATION PAR L'ACIDE CYCLOPROPYLBORONIQUE.	53

L۵	• •	55
b)	Optimisation de la réaction de couplage.	57
c)	N-cyclopropylation d'azoles.	60
d)	N-cyclopropylation d'amides.	61
e)	Utilisation d'un acide cyclopropylboronique substitué.	63
f)	Autre méthode de couplage.	64
IX.	CONCLUSION SUR LA N-CYCLOPROPYLATION D'HETEROCYLES AZOTES.	64
X.	EXTENSION DE LA METHODE AUX AMINES ET AUX ANILINES.	65
a)	Réévaluation des conditions réactionnelles.	66
b)	N-cyclopropylation des anilines.	68
c)	N-cyclopropylation des amines cycliques.	70
d)	N-cyclopropylation des amines aliphatiques.	72
e)	N-cyclopropylation des $lpha$ -amino-esters.	74
f)	Sélectivité de la réaction.	75
XI.	Conclusion sur la reaction de N -cyclopropylation de composes azotes.	76
<u>Un</u>	an I am / fan diam aligation de ligiean C II	77
	an-Lam / fonctionnalisation de liaison C-H.	77
l. 11	Introduction	79
II.	Introduction Synthese de Benzimidazoles.	79 80
II. a)	INTRODUCTION SYNTHESE DE BENZIMIDAZOLES. Synthèse de benzimidazoles à partir de 1,2-diaminobenzènes ou de 2-nitroanilines.	79 80 81
II. a) b)	INTRODUCTION SYNTHESE DE BENZIMIDAZOLES. Synthèse de benzimidazoles à partir de 1,2-diaminobenzènes ou de 2-nitroanilines. Utilisation d'amides et d'amidines pour la formation de benzimidazoles.	79 80 81
II. a) b) III.	Introduction Synthese de Benzimidazoles. Synthèse de benzimidazoles à partir de 1,2-diaminobenzènes ou de 2-nitroanilines. Utilisation d'amides et d'amidines pour la formation de benzimidazoles. Proprietes Biologiques des Amidines.	79 80 81 84 88
II. a) b) III. IV.	INTRODUCTION SYNTHESE DE BENZIMIDAZOLES. Synthèse de benzimidazoles à partir de 1,2-diaminobenzènes ou de 2-nitroanilines. Utilisation d'amides et d'amidines pour la formation de benzimidazoles.	79 80 81 84 88
II. a) b) III. IV. V.	Introduction Synthese de Benzimidazoles. Synthèse de benzimidazoles à partir de 1,2-diaminobenzènes ou de 2-nitroanilines. Utilisation d'amides et d'amidines pour la formation de benzimidazoles. Proprietes Biologiques des Amidines. Objectifs. N-ARYLATION D'AMIDINES CATALYSEE PAR LE CUIVRE.	79 80 81 84 88 88
II.a)b)III.IV.V.a)	Introduction Synthese de Benzimidazoles. Synthèse de benzimidazoles à partir de 1,2-diaminobenzènes ou de 2-nitroanilines. Utilisation d'amides et d'amidines pour la formation de benzimidazoles. Proprietes biologiques des amidines. Objectifs. N-ARYLATION D'AMIDINES CATALYSEE PAR LE CUIVRE. Utilisation d'amidine comme équivalent d'ammoniaque.	79 80 81 84 88 88
II. a) b) III. IV. V.	Introduction Synthese de Benzimidazoles. Synthèse de benzimidazoles à partir de 1,2-diaminobenzènes ou de 2-nitroanilines. Utilisation d'amides et d'amidines pour la formation de benzimidazoles. PROPRIETES BIOLOGIQUES DES AMIDINES. OBJECTIFS. N-ARYLATION D'AMIDINES CATALYSEE PAR LE CUIVRE. Utilisation d'amidine comme équivalent d'ammoniaque. N-arylation d'amidine dans les conditions de Ullmann.	79 80 81 84 88 88 89 90
II.a)b)III.IV.v.a)b)	Introduction Synthese de Benzimidazoles. Synthèse de benzimidazoles à partir de 1,2-diaminobenzènes ou de 2-nitroanilines. Utilisation d'amides et d'amidines pour la formation de benzimidazoles. Proprietes biologiques des amidines. Objectifs. N-ARYLATION D'AMIDINES CATALYSEE PAR LE CUIVRE. Utilisation d'amidine comme équivalent d'ammoniaque.	79 80 81 84 88 88 89 90
II.a)b)III.IV.V.a)b)VI.	Introduction Synthese de Benzimidazoles. Synthèse de benzimidazoles à partir de 1,2-diaminobenzènes ou de 2-nitroanilines. Utilisation d'amides et d'amidines pour la formation de benzimidazoles. PROPRIETES BIOLOGIQUES DES AMIDINES. OBJECTIFS. N-ARYLATION D'AMIDINES CATALYSEE PAR LE CUIVRE. Utilisation d'amidine comme équivalent d'ammoniaque. N-arylation d'amidine dans les conditions de Ullmann. Synthese de Benzimidazoles par formation de Liaison C-N VIA FONCTIONNALISATION DE LIAIE ETUDE DE LA REACTION DE N-ARYLATION D'AMIDINE DANS LES CONDITIONS DE CHAN-LAM.	79 80 81 88 88 89 90 SON C-H.91
II. a) b) III. IV. v. a) b) VII.	Introduction Synthese de Benzimidazoles. Synthèse de benzimidazoles à partir de 1,2-diaminobenzènes ou de 2-nitroanilines. Utilisation d'amides et d'amidines pour la formation de benzimidazoles. Proprietes Biologiques des Amidines. Objectifs. N-Arylation d'Amidines Catalysee par le Cuivre. Utilisation d'amidine comme équivalent d'ammoniaque. N-arylation d'amidine dans les conditions de Ullmann. Synthese de Benzimidazoles par formation de Liaison C-N via fonctionnalisation de	79 80 81 88 88 89 90 SON C-H.91
II. a) b) III. V. a) b) VI. vII. a)	SYNTHESE DE BENZIMIDAZOLES. Synthèse de benzimidazoles à partir de 1,2-diaminobenzènes ou de 2-nitroanilines. Utilisation d'amides et d'amidines pour la formation de benzimidazoles. PROPRIETES BIOLOGIQUES DES AMIDINES. OBJECTIFS. N-ARYLATION D'AMIDINES CATALYSEE PAR LE CUIVRE. Utilisation d'amidine comme équivalent d'ammoniaque. N-arylation d'amidine dans les conditions de Ullmann. SYNTHESE DE BENZIMIDAZOLES PAR FORMATION DE LIAISON C-N VIA FONCTIONNALISATION DE LIAI ETUDE DE LA REACTION DE N-ARYLATION D'AMIDINE DANS LES CONDITIONS DE CHAN-LAM. Premières approches. Optimisation des conditions réactionnelles.	79 80 81 84 88 89 90 90 SON C-H.91 93

Ch	napitre 3 : Synthèse de pyrroles pallado-catalysée à partir de	e 2-
br	omoallylamines.	103
l.	Introduction.	105
II.	SYNTHESES DE PYRROLES CATALYSEES PAR LE PALLADIUM.	108
III.	ADAPTATION DES METHODES DE SYNTHESE D'INDOLES A LA FORMATION DE PYRROLES.	111
a)	Approche de type Larock à partir d'alcynes.	111
b)	Approche à partir de dérivés carbonylés.	113
IV.	ETUDE DE LA SYNTHESE DE PYRROLES PAR REACTION D'HETEROANNELATION CATALYSEE AU PALLADIUM.	115
a)	Première approche : Utilisation d'un aldéhyde comme dérivé carbonylé.	116
b)	Utilisation d'un β-cétoester comme dérivé carbonylé.	118
c)	Optimisation des conditions réactionnelles.	121
V.	SYNTHESE DES REACTIFS DE DEPART.	123
VI.	SYNTHESE DE PYRROLES PALLADO-CATALYSES A PARTIR DE 2-BROMOALLYLAMINES.	125
a)	Synthèse de pyrroles tri-substitués.	125
b)	Limites de la réaction.	126
c)	Synthèse de pyrroles tétra-substitués.	129
VII.	CONCLUSION	129
Ch	napitre IV : Approche vers la synthèse totale de la (-)-norsuavéoline.	131
I.	INTRODUCTION: ISOLEMENT ET PROPRIETES BIOLOGIQUES.	133
II.	ETAT DE L'ART.	134
a)	Travaux de Cook.	134
b)	Travaux de Bailey.	136
c)	Travaux de Ohba.	137
III.	Nouvelle strategie pour la synthese de la (-)-norsuaveoline.	139
a)	Objectifs.	139
b)	Rétrosynthèse.	139
IV.	SYNTHESE DE L'INTERMEDIAIRE DE TYPE AMINOOXAZOLE.	140
V.	ETUDE DE LA REACTION DE KONDRAT'EVA INTRAMOLECULAIRE.	141
VI.	DETERMINATION DU GROUPEMENT PROTECTEUR OPTIMAL POUR L'ALCOOL.	143
VII.	ETUDE DE L'OXYDATION DE L'ALCOOL EN ALDEHYDE.	145
a)	Travaux anterieurs.	145
b)	Oxydation sur l'énamine.	146
c)	Oxydation sur la pyridine <i>N</i> -oxyde.	147
d)	Oxydation sur le précurseur N-H libre.	148

VIII. PROTECTION DE LA POSITION NUCLEOPHILE PAR UNE OXIME.	149
IX. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES POUR LA SYNTHESE DE LA (-)-NORSUAVEOLINE.	150
Conclusion générale	153
Partie expérimentale	157
PARTIE EXPERIMENTALE DE LA PREMIERE PARTIE.	161
PARTIE EXPERIMENTALE DE LA DEUXIEME PARTIE.	211
PARTIE EXPERIMENTALE DE LA TROISIEME PARTIE.	223
PARTIE EXPERIMENTALE DE LA QUATRIEME PARTIE.	259
Références bibliographiques.	275

Abréviations

Unités

°C degré Celsius

g, mg gramme, milligramme

Hz, MHz hertz, mégahertz

ml millilitre

mol, mmol mole, millimole

M molaire

h, min heure, minute

Autres

 $[\alpha]_D$ pouvoir rotatoire mesuré avec la raie D du sodium (λ : 589 nm)

Ac acétyle aq aqueux

Ar aromatique atm atmosphérique

AO addition oxydante

BINAP 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle

BiPy 2,2'-bipyridine

Bn benzyle

BnBox 2,2'-(propane-2,2-diyl)bis(4-benzyl-4,5-dihydrooxazole)

Boc *N-tert*-butyl carbamate

t-Bu *tert*-butyle cat. catalytique

m-CPBA acide *méta*-chloroperbenzoïque

Cy cyclohexyle Δ chauffage

DABCO diazabicyclo[2,2,2]octane

dba dibenzylacétone

DBN 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène
DBU 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène

ο-DCB 1,2-dichlorobenzène
 DCE 1,2-dichloroéthane
 DCM dichlorométhane

DFT théorie de la fonctionnelle de la densité

DIBAL-H hydrure de diisobutylaluminium

DMA diméthylacétamide

DMAP 4-diméthylaminopyridine

DMB 2,4-diméthoxybenzyle

DMF N,N-diméthylformamide

DMP Dess-Martin Périodinane

DMSO diméthylsulfoxyde

DPPA azoture de diphénylphosphoryle

ee excès énantiomérique

eq. équivalent

ER élimination réductrice

GEA groupement électro-attracteur GED groupement électro-donneur

GP groupement protecteur

LiHMDS (di-triméthylsilyl)amidure de lithium

MOM méthoxyméthyle

NaHMDS (di-triméthylsilyl)amidure de sodium

NHC carbène *N*-hétérocyclique NMP *N*-méthyl-2-pyrrolidone

Nu nucléophile

[O] oxydation

Phen 1,10-phénanthroline

Phth phthalimide

PivOH acide pivaloïque

PivONa pivaolate de sodium

Py pyridine Rdt rendement

RPE résonance paramagnétique électronique S_NAr substitution nucléophile aromatique

T.A. température ambiante

TBAF fluorure de tétrabutylammonium

TBS tert-butyldiméthylsilyle

TEMPO (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyl

TFA acide trifluoroacétique

TfO triflate

THF tétrahydrofuranne

TMEDA *N,N,N',N'*-tétraméthyl-éthylènediamine

TMS triméthylsilyle

TMTU N,N,N',N'-tétraméthylthiourée

T.M. tamis moléculaire

Introduction générale

Le premier chapitre de ce projet scientifique est consacré à une réaction de couplage de type Chan-Lam entre l'acide cyclopropylboronique et divers composés azotés.

En raison de ses propriétés géométriques et électroniques, le groupement cyclopropyle occupe une place importante en chimie médicinale et en agrochimie. Afin de faciliter l'incorporation de ce motif au sein de substrats azotés, nous avons étudié l'utilisation de l'acide cyclopropylboronique comme partenaire dans une réaction de couplage de type Chan-Lam. Cette réaction est un outil puissant et robuste pour la formation de liaison C_{sp^2} -N. De plus, les conditions opératoires très douces de ce couplage offrent une grande tolérance fonctionnelle. Grâce à cette approche, nous souhaitons obtenir une méthode efficace et générale pour la *N*-cyclopropylation de substrats azotés (Schéma 1), facilitant ainsi la synthèse de ces composés pour leurs études biologiques.

Schéma 1 : Couplage de type Chan-Lam entre des substrats azotés et l'acide cyclopropylboronique.

La deuxième partie concerne l'étude de la formation de benzimidazoles *via* une séquence couplage de Chan-Lam / fonctionnalisation de liaison C-H à partir d'amidines.

Les benzimidazoles et les amidines sont des structures moléculaires présentes dans de nombreuses substances biologiquement actives. Dans le but d'obtenir une nouvelle méthode pour la formation de ces composés, une séquence réactionnelle permettant l'arylation d'amidines par une réaction de couplage de Chan-Lam suivie de la cyclisation de ces amidines en benzimidazoles via la création d'une liaison C_{sp^2} -N par fonctionnalisation d'une liaison C-H a été étudiée. Au vue des conditions opératoires similaires entre la réaction de Chan-Lam et les reactions de fonctionnalisation de liaison C-H par le cuivre, un système catalytique unique pourrait catalyser les deux étapes de cette séquence réactionnelle (Schéma 2).

Schéma 2 : Séquence couplage de Chan-Lam / fonctionnalisation d'une liaison C-H pour la formation de benzimidazoles.

La troisème partie de ces travaux est consacrée à l'étude de formation de pyrroles catalysée par le palladium à partir de dérivés carbonylés et de 2-bromoallylamines.

Les pyrroles sont des hétérocyles azotés très présents dans les molécules organiques. On les retrouve dans de nombreuses substances naturelles ainsi que dans une multitude de composés biologiquement actifs. Le développement de réactions permettant la synthèse rapide et efficace de pyrroles polyfonctionnalisés a toujours été un réel défi pour les chimistes organiciens. Il y a quelques années, notre laboratoire a mis au point une méthode d'hétéroannélation catalysée au palladium pour la synthèse d'indoles à partir de dérivés carbonylés et de 2-iodoanilines. En raison de la similarité structurale entre les indoles et les pyrroles, nous envisageons de transposer cette méthode à la formation de pyrroles poly-fonctionnalisés (Schéma 3).

$$R_1$$
 R_2 R_3 R_4 R_4 R_4 R_4 R_4 R_5 R_4 R_5 R_4 R_5 R_4 R_5 R_5 R_6 R_7 R_8

Schéma 3 : Formation de pyrroles pallado-catalysée à partir de dérivés carbonylés et de 2-bromoallylamines.

Le quatrième chapitre de ces travaux concerne les résultats obtenus lors de l'étude de la synthèse d'un alcaloïde : la (-)-norsuavéoline.

La (-)-norsuavéoline est un alcaloïde de la famille des tétrahydro-β-carbolines. La synthèse de ce composé naturel a été entreprise au laboratoire à partir de l'acide L-(-)-glutamique *via* à une approche originale et modulable (Schéma 4). La stratégie repose sur une formation tardive du noyau indolique par la réaction d'hétéroannélation du laboratoire. Cette approche permettrait un accès aisé aux analogues de la (-)-norsuavéoline afin de pouvoir étudier leurs activités biologiques.

Schéma 4 : Synthèse de la (-)-norsuavéoline à partir de l'acide L-(-)-glutamique.

Chapitre 1 : *N*-cyclopropylation de composés azotés induite par le cuivre.

I. Introduction: Formation de la liaison C_{sp^2} -N par les métaux de transition.

Depuis toujours, la nature a été une source d'inspiration et un défi pour les chimistes de synthèse. Offrant des structures des plus complexes et des plus originales, la nature a contraint les chimistes à mettre au point de nouvelles réactions afin de pouvoir synthétiser ces molécules, et ainsi pouvoir étudier et mettre à profit leurs activités biologiques. C'est dans ce contexte que les métaux de transition ont été grandement étudiés au cours de 50 dernières années. Ils ont permis le développement de nouveaux outils de synthèse plus efficaces, plus régiosélectifs et plus chimiosélectifs.

De part son abondance dans les produits naturels et dans plusieurs principes actifs, la liaison C_{sp^2} -N a fait l'objet de nombreuses recherches. L'utilisation des métaux de transition s'est avérée très efficace pour la formation de ce type de liaison. Ces réactions de couplage promues ou catalysées par des métaux tels que le cuivre, le fer, le nickel ou le palladium sont maintenant de puissants outils de la synthèse organique. D'ailleurs, les métaux de choix, que sont le palladium et le cuivre pour la réaction de N-arylation, ont déjà fait leur preuve dans la synthèse totale de produits naturels et de substances actives de nombreux médicaments (Figure 1).

Figure 1

⁽¹⁾ Beller, M.; Bolm, C. Transition Metals for Organic Synthesis; Wiley, 2004; Vol. 1.

⁽²⁾ Senra, J. D.; Aguiar, L. C. S.; Simas, A. B. C. Curr. Org. Synth. 2011, 8, 53-78.

^{(3) (}a) Ma, D.; Zhang, Y.; Yao, J.; Wu, S.; Tao, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12459-12467; (b) Ma, D.; Xia, C.; Jiang, J.; Zhang, J.; Tang, W. *J. Org. Chem.* **2002**, *68*, 442-451; (c) Ueno, A.; Kitawaki, T.; Chida, N. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1999-2002; (d) Maiti, D.; Fors, B. P.; Henderson, J. L.; Nakamura, Y.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 57-68.

II. N-arylations catalysées au palladium.

La formation de liaison C-N a toujours été au centre de nombreuses recherches. Lorsqu'il s'agit de liaison C_{sp^3} –N, un arsenal important est à la disposition du chimiste. La Substitution Nucléophile ou encore la réaction d'amination réductrice sont par exemple des réactions très documentées, et elles s'avèrent très efficace pour la formation de ce type de liaison. En ce qui concerne la formation de liaison C_{sp^2} –N, la diversité réactionnelle est bien moins importante. Seules la réaction d'Ullmann ou la réaction de Substitution Nucléophile Aromatique permettent la formation de composés N-arylés. Ces deux méthodes souffrent en plus de certains inconvénients. Alors que les conditions dures de la réaction d'Ullmann combinées à l'emploi d'une quantité importante de cuivre sont un réel frein à sa généralisation, la réaction de S_N Ar reste quant à elle limitée à un petit nombre de substrats. C'est dans ce contexte que les métaux de transition vont s'avérés indispensable pour les réactions de N-arylation.

a) Premiers travaux.

Les premiers résultats de *N*-arylation ont été obtenus en 1983 par Kosugi et son groupe. ⁴ Il s'agit de la synthèse d'arylamines, à partir d'un amidure de tributylétain et de bromures d'aryle, catalysée par le palladium (Schéma 5). La réaction reste limitée aux amidures dialkylés et aux halogénures d'aryle électroniquement neutres.

$$Bu_3Sn-N \stackrel{R_1}{\underset{R_2}{\longleftarrow}} + \stackrel{R_3}{\underset{br}{\longleftarrow}} Br \stackrel{PdCl_2(P(o\text{-tolyl})_3)_2}{\underset{toluène, 100^{\circ}C, 3 \text{ h.}}{\longleftarrow}} \stackrel{R_3}{\underset{R_2}{\longleftarrow}} + Bu_3Sn-Br$$

Schéma 5 : Formation de liaison C_{sp^2} -N à partir d'amidure d'étain.

L'utilisation des amidures d'étain n'est pas aisée car ils sont sensibles à l'air et aux hautes températures. De plus, les sous-produits du couplage sont des sels d'étain qui sont particulièrement toxiques. En 1995, les équipes de Buchwald et Hartwig mettent au point simultanément une méthode de *N*-arylation permettant de se passer de l'emploi de ce métal (Schéma 6).⁵

Schéma 6 : *N*-arylation par Buchwald et Hartwig.

(5) (a) Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348-1350; (b) Louie, J.; Hartwig, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609-3612.

⁽⁴⁾ Kosugi, M.; Kameyama, M.; Migita, T. Chem. Lett. 1983, 927.

Le même catalyseur que Kosugi est employé en présence d'une base forte de type silylé ou de type alcoolate. Les amides secondaires donnent des bons résultats avec des bromures d'aryle enrichis ou appauvris en électrons. Cependant, la réaction avec les amines primaires ne donne pas de bons rendements et conduit à la formation majoritaire du produit de réduction de l'halogénure d'aryle.

b) Mécanisme de la réaction.

A la fin des années 90, le groupe de Hartwig étudie le mécanisme de cette réaction. Le choix du ligand porté par le palladium au cours du cycle catalytique semble être un paramètre primordial pour obtenir de bons rendements.⁶ En 2006, une collaboration entre les équipes de Blackmond, Buchwald et Hartwig permet d'affiner les études antérieures, et le mécanisme suivant est proposé.⁷

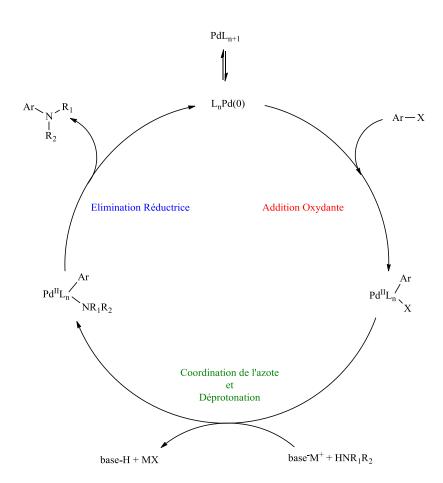


Schéma 7 : Mécanisme de la *N*-arylation.

 ⁽a) Mann, G.; Hartwig, J. F. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 13109-13110; (b) Hamann, B. C.; Hartwig, J. F. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 3694-3703; (c) Hamann, B. C.; Hartwig, J. F. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 7369-7370.

⁽⁷⁾ Shekhar, S.; Ryberg, P.; Hartwig, J. F.; Mathew, J. S.; Blackmond, D. G.; Strieter, E. R.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. **2006**, *128*, 3584-3591.

Le ligand va permettre dans un premier temps de stabiliser le complexe de Pd(0), d'augmenter la densité électronique du métal afin de faciliter l'addition oxydante dans la liaison Ar-X. L'encombrement stérique de celui-ci favorise l'élimination réductrice au détriment d'une possible β -H-élimination.

c) Les différents ligands.

En raison de l'importance capitale du ligand dans la réaction de couplage de type Buchwald-Hartwig, la recherche dans ce domaine s'est orientée vers la préparation de nouveaux ligands afin de développer des méthodologies de couplage robustes et générales dans des conditions de plus en plus douces. De nombreuses molécules ont alors été évaluées, et trois familles de composés se sont alors révélées des plus efficaces, les phosphines tertiaires, les carbènes de type NHC et les triaminophosphines (Figure 2). Même si les ligands de choix pour cette réaction sont les phosphines, d'excellents résultats ont également été obtenue grâce aux carbènes.

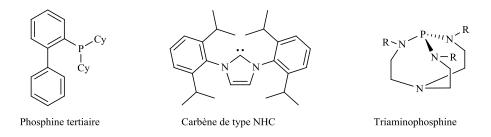


Figure 2 : Différents ligands du palladium pour la *N*-arylation.

Historiquement, les phosphines furent les premiers ligands utilisés pour ce type de couplage.⁵ Une chélation du centre métallique par le phosphore entraîne un enrichissement électronique de celuici, ce qui a pour effet de faciliter l'étape d'addition oxydante. Depuis leur première utilisation en 1998,¹¹ les composés de type biaryle dialkylphosphine ont fait l'objet de nombreuses études. Leur structure carbonée a été optimisée (Figure 3) dans le but d'obtenir une méthodologie performante sur une large gamme de substrats tout en ayant une charge catalytique très faible.

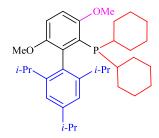


Figure 3: Le ligand BrettPhos.

⁽⁸⁾ Surry, D. S.; Buchwald, S. L. Chem. Sci. 2011, 2, 27-50.

⁽⁹⁾ Navarro, O.; Kaur, H.; Mahjoor, P.; Nolan, S. P. J. Org. Chem. 2004, 69, 3173-3180.

⁽¹⁰⁾ Reddy, C. V.; Kingston, J. V.; Verkade, J. G. J. Org. Chem. **2008**, 73, 3047-3062.

⁽¹¹⁾ Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 9722-9723.

Dans le cas de la BrettPhos,⁸ les groupements cyclohexyles permettent d'augmenter la densité électronique du phosphore. L'encombrement stérique qu'ils génèrent, accélère l'étape d'élimination réductrice, et la formation du complexe $[L_1Pd(0)]$ est favorisée. Le noyau aromatique du bas stabilise le complexe par une liaison de type Pd-arène. Les substituants de type iso-propyle empêchent la formation de palladacycle en faveur de l'espèce active $[L_1Pd(0)]$. Le groupement méthoxy en position *ortho* augmente la vitesse de l'élimination réductrice en favorisant une certaine conformation.

Les ligands de type NHC ont été étudiés dans cette réaction de couplage à la fin des années $90.^{12}$ Le carbène va enrichir électroniquement le centre métallique afin de faciliter l'addition oxydante dans la liaison C_{sp^2} -Br. Comme dans le cas des phosphines, le squelette carbonné va permettre l'encombrement de la sphère de coordination du palladium et ainsi favoriser l'étape d'élimination réductrice (Figure 4).

Figure 4: Ligand de type NHC.

L'utilisation de ce ligand a permis la synthèse de complexes de palladium très actifs dans la réaction de *N*-arylation. Des électrophiles peu réactifs comme les chlorures ou les triflates d'aryles ont pu être couplés à différentes amines.¹³

d) Applications.

Grâce à ces nouveaux systèmes catalytiques, la réaction d'amination de Buchwald-Hartwig est devenue un puissant outil de la synthèse organique. En 2008, l'équipe de Chida réalise la synthèse d'un produit naturel, la (±)-murrayazoline, via la formation d'un carbazole issu d'une réaction de double *N*-arylation en une seule étape (Schéma 8). 3c

⁽¹²⁾ Huang, J.; Grasa, G.; Nolan, S. P. Org. Lett. 1999, 1, 1307-1309.

⁽¹³⁾ Viciu, M. S.; Kelly, R. A.; Stevens, E. D.; Naud, F.; Studer, M.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1479-1482.

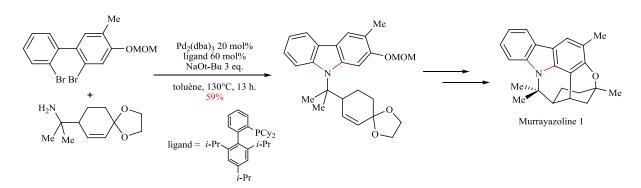


Schéma 8 : Synthèse de la (±)-murrayazoline par Chida.

De plus, la reproductibilité des résultats couplée à une grande tolérance fonctionnelle ont donné à ce couplage une place importante dans la formation de liaison C_{sp^2} –N au niveau industriel. ¹⁴

III. Formation de la liaison C_{sp2} -N par le cuivre : Premiers travaux.

L'utilisation du cuivre pour la formation de liaison C_{sp^2} –N remonte au début du $20^{\text{ème}}$ siècle. Les chercheurs Fritz Ullmann et Irma Goldberg montrent que l'utilisation de sels de cuivre permet la condensation entre une amine ou un amide avec un halogénure d'aryle. Malgré des conditions assez drastiques (hautes températures, temps de réaction élevé, quantité stœchiométrique de cuivre,...), cette découverte est une réelle avancée dans la formation de liaison de ce type. D'ailleurs, cette méthode sera grandement exploitée au niveau industriel au cours de ce siècle. 15

En 1998, l'équipe de Ma réalise la fonctionnalisation de différents acides aminés par des halogénures d'aryles en présence de sels de cuivre. Ma observe alors une nette accélération de la réaction due à la structure des acides aminés. Il propose alors que ce type de substrat vient coordinner le cuivre et ainsi former un complexe plus réactif. Alors que l'utilisation de ligands semblait jusque la néfaste pour ce type de couplage, les travaux de Buchwald confirment que l'utilisation de ligands s'avère être fondamentale afin d'obtenir les produits désirés dans des conditions plus douces et dans un temps de réaction plus court. 17

ArX +
$$\begin{array}{c|c} HN & \hline \\ |-|-| & \hline \\ R & dba 10 mol\%, Cs_2CO_3 2 eq. \\ xylenes, 110-125°C & \hline \\ & & & & & R \\ \end{array}$$

Schéma 9 : *N*-arylation d'imidazole par le cuivre.

⁽¹⁴⁾ Magano, J.; Dunetz, J. R. Chem. Rev. 2011, 111, 2177-2250.

⁽¹⁵⁾ Lindley, J. Tetrahedron **1984**, 40, 1433-1456.

⁽¹⁶⁾ Bacon, R. G. R.; Hill, H. A. O. J. Chem. Soc. 1964, 1097-1107.

⁽¹⁷⁾ Kiyomori, A.; Marcoux, J.-F.; Buchwald, S. L. Tetrahedron Lett. 1999, 40, 2657-2660.

Pour la réaction de couplage entre un imidazole et un halogénure d'aryle (Schéma 9), l'ajout au milieu réactionnel de la 1,10-phénantroline est capital. Il pourrait faciliter la solubilisation du complexe, empêcher l'agrégation de celui-ci ou prévenir sa décomposition. En 2001, cette même équipe met au point un système catalytique performant utilisant des 1,2-diamines comme ligands (Schéma 10).¹⁸

ArX +
$$H-N$$
 R_1 R_2 R_1 R_2 $R_3PO_4 2 eq. R_2 R_2 R_2 R_2 R_2 R_2 R_2 R_2 $R_3PO_4 2 eq. R_2 $R_3PO_4 2 eq. R_2 $R_3PO_4 2 eq. $R_3PO_4 2 eq. R_3$ R_4 R_5 $R_$$$$$

Schéma 10 : Utilisation de 1,2-diamines comme ligand.

Différents amides et quelques azoles peuvent être *N*-arylés avec de très bons rendements en utilisant le système catalytique Cu(I)I/1,2-Cyclohexanediamine en présence d'une base faible. La réaction peut également être conduite à température ambiante au détriment d'un plus grand temps de réaction.

En parallèle à ces travaux, les équipes de Chan et de Lam proposent une nouvelle approche pour la formation de liaison C_{sp^2} –N. Ils réalisent le couplage de différents composés azotés avec l'acide phénylboronique en présence d'acétate de cuivre(II), d'une base faible, sous air et à température ambiante (Schéma 11).

Schéma 11 : Réaction de Chan-Lam.

Ces conditions réactionnelles sont une véritable avancée dans la formation de composés *N*-arylés. Contrairement au couplage de Buchwald-Hartwig où l'emploi d'une base forte est nécessaire, les auteurs n'utilisent ici que des bases faibles comme la triéthylamine ou la pyridine permettant ainsi une grande tolérance fonctionnelle. Cette nouvelle approche ouvre donc la voie à un nouveau type de

⁽¹⁸⁾ Klapars, A.; Antilla, J. C.; Huang, X.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 7727-7729.

^{(19) (}a) Chan, D. M. T.; Monaco, K. L.; Wang, R.-P.; Winters, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933-2936; (b) Lam, P. Y. S.; Clark, C. G.; Saubern, S.; Adams, J.; Winters, M. P.; Chan, D. M. T.; Combs, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2941-2944.

couplage utilisant une espèce organométallique à la place des halogénures d'aryle dans des conditions opératoires très douces et sans la nécessité de travailler sous atmosphère inerte.

Au vue des premiers résultats obtenus lors de ces deux différentes méthodes de couplages et compte-tenu du faible coût du cuivre par rapport au palladium, ces méthodologies ont fait l'objet de nombreuses recherches au cours de ces dix dernières années.

IV. <u>Couplage de type Ullmann.</u>

De nombreuses études ont été réalisées sur le mécanisme de cette réaction afin de pouvoir le comprendre et ainsi rendre ce couplage plus efficace. Cependant, l'identification des espèces actives s'avère difficile car de nombreuses sources de cuivre à différents états d'oxydation utilisées, ont conduit à la formation des produits désirés. Plusieurs travaux menés par l'équipe de Paine semblent montrer que l'espèce active est de type Cu(I). En effet, lorsque Cu(II) est ajouté au milieu réactionnel, celui-ci subirait une réduction conduisant à Cu(I), qui serait alors responsable de l'activité catalytique. En ce qui concerne les sources de cuivres métalliques, l'observation au microscope électronique de la surface de celles-ci montre la présence de Cu₂O, qui une fois coordinée par un ligand ou par le substrat, peut se solubiliser et ainsi jouer le rôle d'espèce active.

Cependant, les autres étapes du cycle catalytique sont sujettes à la controverse et aucune des propositions faites jusqu'à maintenant n'a obtenu l'aval de toute la communauté scientifique. Quatre mécanismes différents peuvent être envisagés :

- Un mécanisme faisant intervenir une étape d'addition oxydante et une étape d'élimination réductrice.
- Un mécanisme radicalaire avec transfert mono-électronique ou transfert d'atome.
- Un mécanisme de type métathèse de liaison σ à quatre centres.
- Un mécanisme faisant intervenir une complexation de type π entre Ar-X et Cu(I).

Les deux premiers mécanismes font intervenir une espèce dont le degré d'oxydation va changer au cours du cycle catalytique alors que les deux suivants ne font intervenir que l'espèce Cu(I). Au vue des récents résultats obtenus dans ce domaine, les mécanismes faisant intervenir un changement de degré d'oxydation du métal sont les plus probables.

28

⁽²⁰⁾ Paine, A. J. J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 1496-1502.

a) Mécanisme AO/ER.

Ce type de mécanisme basé sur le couple Cu(I)/Cu(III) a été soutenu dans de nombreuses études. En utilisant différents ligands bidentates tels que des acides aminés,²¹ des imines,²² des phénantrolines,... plusieurs groupes proposent ce type de mécanisme. Confortés par des résultats négatifs dans la recherche d'intermédiaires de type radicalaire, ces derniers proposent le mécanisme général suivant (Schéma 12).²² Cependant, l'ordre des étapes entre l'addition oxydante et la coordination du nucléophile n'est pas clair.

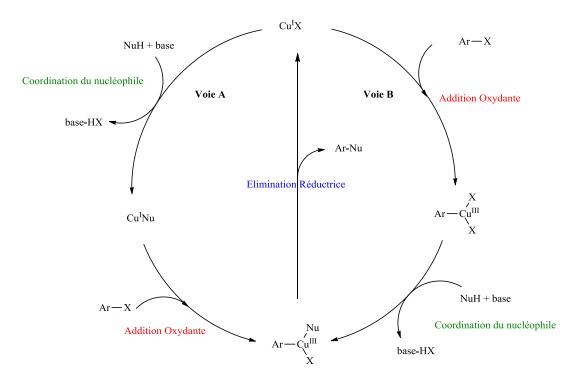


Schéma 12: Mécanisme AO/ER.

En 2008, Stahl et son équipe synthétisent et isolent un complexe [Cu(III)-aryle] **I-01**. Celui-ci réagit très vite afin de former le produit de couplage, lorsqu'il est mis en présence d'un nucléophile azoté (Schéma 12).²³

⁽²¹⁾ Ma, D.; Cai, Q. Acc. Chem. Res. 2008, 41, 1450-1460.

⁽²²⁾ Cristau, H.-J.; Cellier, P. P.; Spindler, J.-F.; Taillefer, M. Chem. Eur. J. 2004, 10, 5607-5622.

⁽²³⁾ Huffman, L. M.; Stahl, S. S. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 9196-9197.

Schéma 13

Même si cette réaction permet de mettre en évidence la grande réactivité d'un complexe de cuivre (III) vis-à-vis d'un nucléophile, il ne permet pas d'affirmer l'étape d'élimination réductrice car l'espèce [Cu(III)(aryl)(Nu)] n'a pas été observée au cours de cette réaction.

D'autres études menées par les groupe d'Hartwig²⁴ et de Taillefer,²⁵ appuyées par des calculs DFT ou des suivis RMNs de la réaction, penchent pour ce type de mécanisme. Cependant, aucune preuve formelle ne confirme réellement ce mécanisme.

b) <u>Mécanisme de type radicalaire.</u>

Le mécanisme faisant intervenir une étape d'addition oxydante suivie d'une élimination réductrice reste le plus accepté par la communauté scientifique. Récemment, l'hypothèse d'un mécanisme radicalaire a pourtant été rapportée par le groupe de Van Koten et celui de Buchwald. Le premier observe une nette diminution de l'efficacité de son système catalytique pour la formation de liaisons C_{sp^2} –N lorsqu'un piège à radical est incorporé au milieu réactionnel. De plus, l'oxydation parasite du nucléophile, la benzylamine, lui laisse suggérer un mécanisme radicalaire.

Des études de calculs DFT entreprisent par le groupe de Buchwald et celui de Houk conduisent à des résultats très intéressants (Schéma 14).²⁷

⁽²⁴⁾ Tye, J. W.; Weng, Z.; Johns, A. M.; Incarvito, C. D.; Hartwig, J. F. J. Am. Chem. Soc. **2008**, 130, 9971-9983.

⁽²⁵⁾ Kaddouri, H.; Vicente, V.; Ouali, A.; Ouazzani, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 333-336.

⁽²⁶⁾ Sperotto, E.; van Klink, G. P. M.; van Koten, G.; de Vries, J. G. Dalton Trans. 2010, 39, 10338-10351.

⁽²⁷⁾ Jones, G. O.; Liu, P.; Houk, K. N.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 6205-6213.

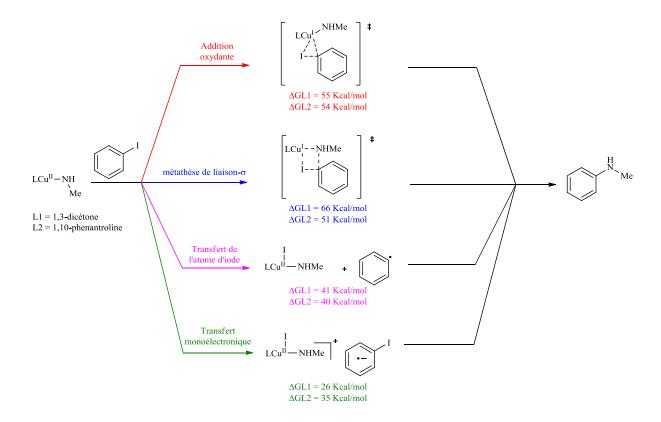


Schéma 14: Etudes des intermédiaires par calculs DFT.

Ils effectuent le calcul des différents ΔG associés aux intermédiaires, issues de quatre mécanismes d'activation de l'iodure d'aryle. Les valeurs obtenues sont clairement en faveur d'un mécanisme radicalaire avec transfert mono-électronique. De plus, ces études théoriques sont en accord avec des résultats expérimentaux obtenus en étudiant la formation de liaison C_{sp^2} –N vis-à-vis de la liaison C_{sp^2} –O.²⁸ La formation du complexe Cu(III) semble remise en question au vue de la grande barrière énergétique à laquelle elle est associée. Les auteurs proposent alors le mécanisme radicalaire suivant (Schéma 15).

⁽²⁸⁾ Shafir, A.; Lichtor, P. A.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 3490-3491.

Schéma 15 : Mécanisme radicalaire proposé par Buchwald et Houk.

Tout d'abord, il y aurait déprotonation et coordination du nucléophile sur le métal (Etape I). Puis, le transfert mono-électronique entre le complexe de cuivre et l'iodure d'aryle aurait lieu (Etape II). La fragmentation du radical anionique (Etape III) entrainerait la formation de l'espèce radicalaire active I-02 qui réagirait avec le nucléophile porté par le complexe (Etape IV). La décoordination du produit formé conduirait à la régénération du complexe de cuivre (I). Les auteurs émettent l'hypothèse que les différents radicaux formés au cours du mécanisme seraient sous la forme de paires radicalaires et seraient rapidement convertit en produit désiré. Ceci expliquerait la difficulté expérimentale de pouvoir les piéger grâce à un piège radicalaire.

Malgré une certaine divergence sur le mécanisme impliqué au cours de cette transformation, le couplage de type Ullmann a bénéficié des résultats de ces études ainsi que de l'emploi de nouveaux ligands bidentates.

c) Les différents ligands.

Suite à l'utilisation de la 1,10-phenantroline par les groupes de Buchwald, différents composés de types bidentates furent utilisés comme ligands dans cette réaction de couplage.

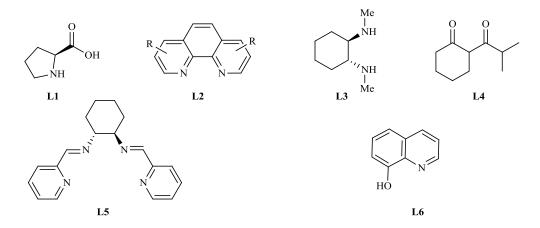


Figure 5 : Différents ligands azotés pour la réaction de Ullmann.

Le groupe de Ma développe une méthode couplage efficace grâce à la L-proline L1. De bons rendements sont généralement obtenus lors du couplage entre halogénures d'aryles et diverses espèces azotées (Schéma 16).²⁹ Le chlorure d'aryle, quant à lui, ne réagit qu'en version intramoléculaire.

$$R = I, Br \\ R = GEA \text{ ou GED}$$

$$R_1 \\ H = N \\ R_2$$

$$R_1 \\ K_2 = I \\ R_2$$

$$R_1 \\ K_2 = I \\ R_2$$

$$R_1 \\ R_2 = R_1 \\ R_3 = R_2 \\ R_4 = R_1 \\ R_2 = R_1 \\ R_3 = R_2 \\ R_4 = R_1 \\ R_3 = R_2 \\ R_4 = R_1 \\ R_3 = R_2 \\ R_4 = R_1 \\ R_4 = R_2 \\ R_5 = R_1 \\ R_5 = R_1 \\ R_5 = R_1 \\ R_5 = R_2 \\ R_5 = R_2 \\ R_5 = R_1 \\ R_5 = R_2 \\ R_5 = R_2 \\ R_5 = R_2 \\ R_5 = R_3 \\ R_5 = R_3$$

Schéma 16 : Utilisation de la L-proline comme ligand.

L'équipe de Buchwald réalise le couplage de plusieurs amines primaires dans le DMF à température ambiante en utilisant une 1,3-dicétone **L4**,³⁰ alors que l'utilisation des ligands azotés **L2** et **L3** donne d'excellents rendements dans le couplage de divers azoles sous de faibles charges catalytiques (Schéma 17).³¹

$$R = GEA \text{ ou } GED$$

$$Cu(I) 2.5-10 \text{ mol}\%$$

$$L2 \text{ ou } L3 7.5-20 \text{ mol}\%$$

$$R = GEA \text{ ou } GED$$

$$R = GEA \text{ ou } GED$$

$$R = GEA \text{ ou } GED$$

Schéma 17

⁽²⁹⁾ Zhang, H.; Cai, Q.; Ma, D. J. Org. Chem. 2005, 70, 5164-5173.

⁽³⁰⁾ Shafir, A.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 8742-8743.

⁽³¹⁾ Antilla, J. C.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 11684-11688.

Des systèmes sans ligands ont également été développés, dans lesquels les solvants coordinants, comme le DMF ou l'acétonitrile, vont venir stabiliser les complexes de cuivre au cours du cycle catalityque.³²

La réaction peut également être étendue à de nouveaux électrophiles tels les halogénures de vinyles offrant ainsi une nouvelle voie d'accès aux énamines ou aux énamides. Les ligands tetradentates **L5** donnent de bons rendements avec les imidazoles,³³ alors qu'un ligand plus simple, le *N,N*-diméthyléthyldiamine, est approprié pour la synthèse de divers énamides.³⁴

Schéma 18 : Utilisation de bromure de vinyle dans la réaction de Ullmann.

d) Applications.

L'évolution du couplage de Ullmann vers des conditions réactionnelles douces et très performantes ont conduit plusieurs équipes de recherche à exploiter son potentiel dans la synthèse de produits naturels. Evano réalise la synthèse d'un alkaloïde dont la stratégie repose sur une fermeture de cycle *via* un couplage de type Ullmann.³⁵ Dans son cas, les conditions d'amination de Buchwald-Hartwig se sont avérées inefficaces. Cet exemple montre la complémentarité du couplage à base de cuivre vis-à-vis de celui à base de palladium.

Schéma 19 : Synthèse totale de la (-)-Chaetominine par Evano.

⁽³²⁾ Zhu, R.; Xing, L.; Wang, X.; Cheng, C.; Su, D.; Hu, Y. Adv. Synth. Catal. 2008, 350, 1253-1257.

⁽³³⁾ Taillefer, M.; Ouali, A.; Renard, B.; Spindler, J.-F. Chem. Eur. J. 2006, 12, 5301-5313.

⁽³⁴⁾ Jiang, L.; Job, G. E.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. Org. Lett. 2003, 5, 3667-3669.

⁽³⁵⁾ Toumi, M.; Couty, F. o.; Marrot, J. r.; Evano, G. Org. Lett. 2008, 10, 5027-5030.

La méthode est élégamment mise en œuvre dans la synthèse de substances actives par les chimistes des laboratoires Abbott.³⁶ Ils réalisent la synthèse de l'intermédiaire **I-03** grâce au système catalytique CuCl/ **L6** dans le DMF à 140°C.

Schéma 20 : Utilisation industrielle de la réaction de Ullmann.

Le produit de couplage est obtenu avec un très bon rendement à l'échelle du kilogramme alors que les méthodes au palladium sont inefficaces. Les modifications apportées à la réaction d'Ullmann permettent le couplage de nombreux composés azotés avec différents partenaires halogénés, cependant des hautes températures sont parfois nécessaires afin d'obtenir de bons résultats. Le couplage en condition oxydante de type Chan-Lam peut alors être une bonne alternative, offrant des conditions réactionnelles bien plus douces, et applicables à une plus grande gamme de substrats.

V. Couplage de Chan-Lam: formation de liaison C_{sp2}-N en condition oxydante.

En 1998, les résultats obtenus par les groupes de Chan et de Lam sont très encourageant dans le développement d'une nouvelle approche pour la formation de liaison C_{sp^2} –N. Le couplage entre différents dérivés azotés et un acide boronique en présence de sel de cuivre (II) et d'une base faible à température ambiante est une réelle avancée dans la création de ce type de liaison (Schéma 21). 19

Schéma 21 : Premiers exemples de la réaction de Chan-Lam.

De plus, ce couplage ne se limite pas seulement aux substrats azotés, l'utilisation de phénol en tant que nucléophile conduit au produit de couplage avec de bons rendements. Interpellé par cette

⁽³⁶⁾ Pu, Y.-M.; Ku, Y.-Y.; Grieme, T.; Black, L. A.; Bhatia, A. V.; Cowart, M. Org. Process Res. Dev. **2007**, 11, 1004-1009.

réaction, Evans étudie son potentiel pour la synthèse d'éther biarylique au vue de la synthèse de la Thyroxine (Schéma 22).

Schéma 22 : Synthèse de Thyroxine par réaction de Chan-Lam.

Au cours de ces travaux, plusieurs observations viennent enrichir la compréhension de cette réaction. Comme l'avaient mentionnés Chan et Lam, les sels de cuivre (II) se révèlent être la meilleure source de métal, en particulier l'acétate de cuivre (II). En l'absence d'oxygène et de base, le produit de couplage est quand même formé en faible quantité. La présence de ces entités, bien que non indispensable, semble améliorer l'efficacité du métal pour cette réaction de couplage. D'après les auteurs, la triéthylamine ou la pyridine ne joueraient pas seulement le rôle de base mais pourrait également servir de ligand.³⁷

Mise en avant par des conditions réactionnelles avantageuses et par l'étendu des substrats tolérés, la réaction de Chan-Lam semble être une méthode de choix la formation de liaison C_{sp^2} –N. Afin de pouvoir bénéficier de tout son potentiel, de nombreuses études ont été menées dans le but d'élucider son mécanisme et de déterminer le rôle des différents acteurs de ce couplage.

a) Mécanisme.

Au vue des conditions réactionnelles misent en place pour ce couplage, le mécanisme impliqué semble différent de la réaction de type Ullmann. En effet, une atmosphère oxydante (air ou O_2) est primordiale pour l'obtention de bon rendement, sa participation au mécanisme est donc indéniable. Collman confirme l'importance de cette atmosphère en réalisant la première version catalytique de cette réaction.³⁸ Il postule que l'oxygène permettrait l'oxydation de Cu(II) en Cu(III)

⁽³⁷⁾ Evans, D. A.; Katz, J. L.; West, T. R. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2937-2940.

⁽³⁸⁾ Collman, J. P.; Zhong, M. Org. Lett. 2000, 2, 1233-1236.

afin d'accélérer l'étape d'élimination réductrice. Le Cu(I) résultant de cette étape serait réoxyder en Cu(II) pour reformer le complexe de départ. De plus, il préconise utilisation de ligands bidentates qui permettrait la stabilisation des différents complexes intervenant dans la réaction Le mécanisme qui suit est alors postulé par plusieurs équipes (Schéma 23).³⁹

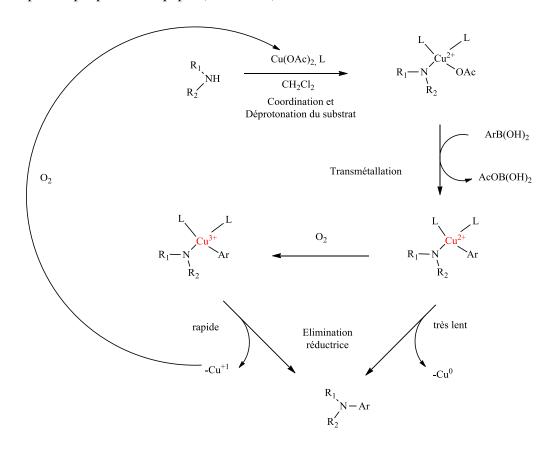


Schéma 23 : Mécanisme de la réaction de Chan-Lam.

La première étape du cycle catalytique serait la coordination et déprotonation du substrat entrainant la solubilisation du complexe de cuivre (II). Viendrait alors l'étape de transmétallation avec l'espèce organométallique. Le complexe obtenu subirait une première oxydation par l'oxygène du milieu réactionnel conduisant à un composé métallique de cuivre (III). L'élimination réductrice serait alors plus rapide à partir de cette espèce. Le cuivre (I) obtenu serait ensuite réoxydé par l'oxygène. Même si la grande réactivité d'un complexe de cuivre (III) vis-à-vis d'un nucléophile a été montrée, ²³ peu de preuves explicites viennent confirmer ou infirmer ce mécanisme.

Plus récemment, des études cinétiques et un suivi de la réaction par RPE ont permis au groupe de Stahl de proposer un mécanisme plus précis. ⁴⁰ Des études préliminaires sur la stœchiométrie de la réaction leur permettent d'en déduire le ratio suivant entre le cuivre, l'oxygène et le produit formé: 2Cu/0.5O₂/1Produit. Le suivi par RPE permet, quant à lui, de mettre en évidence une large

⁽³⁹⁾ Chan, D. M. T.; Lam, P. Y. S. Recent Advances in Copper-promoted C-Heteroatom Bond Cross-coupling Reactions with Boronic Acids and Derivatives, 2005.

⁽⁴⁰⁾ King, A. E.; Brunold, T. C.; Stahl, S. S. J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 5044-5045.

prédominance du cuivre (II) au cours de la réaction. Les auteurs proposent alors le cycle catalytique suivant (Schéma 24).

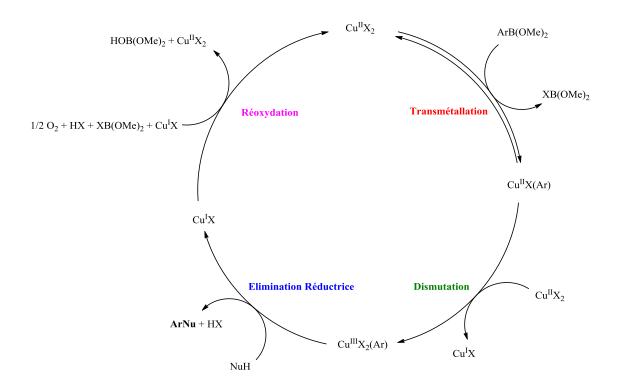


Schéma 24: Mécanisme proposé par Stahl.

La réaction serait initiée par la transmétallation du groupement aryle, du bore au cuivre (II). Une étape de dismutation entre deux complexes de cuivre (II) serait à l'origine de la formation du complexe de cuivre (III). Celui-ci réagirait avec le nucléophile présent dans le milieu *via* une réaction d'élimination réductrice. Les espèces de cuivre (I) seraient quant à elles rapidement réoxyder par l'oxygène afin de fermer le cycle catalytique.

Cependant, au vue du nombre élevés de méthodologies qui existent pour la réaction de Chan-Lam, faisant intervenir différents organométalliques, oxydants ou encore nucléophiles, on peut se demander si ce mécanisme est généralisable à cet ensemble de méthodes.

b) Vers un système catalytique et général.

Au cours des années 2000, plusieurs travaux ont été menés sur cette réaction dans le but de repousser ses limites. En effet, le couplage de certains substrats peut s'avéré peu efficace ou nécessitant des temps de réaction allant jusqu'à plusieurs jours. Afin d'obtenir un système plus

performant, le groupe de Collman évalue différents ligands bidentates et développe ainsi les premières conditions catalytiques de cette réaction (Schéma 25).⁴¹

Schéma 25 : Première version catalytique de la réaction de Chan-Lam.

Les meilleurs résultats sont obtenus avec les ligands ci-dessus. Le complexe à base de TMEDA est le plus efficace. Cependant, la méthode est limitée aux imidazoles.

Le groupe de Buchwald préconise quant à lui l'ajout d'une faible quantité d'acide myristique au milieu réactionnel, celui-ci favoriserait la solubilisation du complexe de cuivre. Il note également une meilleure conversion du substrat lorsque l'on augmente la surface de contact entre le solvant et l'atmosphère. Ceci peut s'expliquer par une oxygénation plus importante de la réaction, ⁴² et donc un cycle catalytique plus performant.

L'intervention de l'oxygène s'avère primordial pour ce couplage, notamment en version catalytique ou il permettra de réoxyder le complexe de cuivre vers sa forme active. Il peut donc être intéressant d'incorporer d'autres types d'oxydants directement dans le mélange. A titre d'exemple, l'équipe de Lam utilise une *N*-oxyde de pyridine **I-04** ou du TEMPO **I-05** en alternative à l'oxygène gazeux (Schéma 26).

Schéma 26 : Emploi de co-oxydant dans la réaction de Chan-Lam.

⁽⁴¹⁾ Collman, J. P.; Zhong, M.; Zhang, C.; Costanzo, S. J. Org. Chem. 2001, 66, 7892-7897.

⁽⁴²⁾ Antilla, J. C.; Buchwald, S. L. Org. Lett. 2001, 3, 2077-2079.

Néanmoins, aucun système ne s'avère général pour l'ensemble des substrats testés. ⁴³ L'incorporation d'un oxydant autre que l'oxygène lui-même, peut être un frein à la grande tolérance fonctionnelle de ce couplage. De plus, en tenant compte du faible prix de ce métal, les méthodes stœchiométriques restent tout à fait compétitives.

En raison des propriétés oxydantes du cuivre, des réactions compétitives à la réaction de couplage désirée peuvent être observées sur certains substrats. L'oxydation des amines aliphatiques en imines a d'ailleurs été exploitée dans d'autres réactions comme les couplages croisés déhydrogénatif (Schéma 27).

Schéma 27 : Couplage croisé déhydrogénatif.

En présence de cuivre et d'oxydant, l'amine serait oxydé en imine ou immonium. Cette espèce subirait ensuite l'attaque d'un nucléophile présent dans le milieu. Le mécanisme de cette réaction n'est pas clair, les chercheurs évoquent que l'oxydation de l'amine pourrait avoir lieu *via* un processus radicalaire faisant intervenir une abstraction d'un atome d'hydrogène suivit d'un transfert mono-électronique conduisant à la formation de l'immonium. ⁴⁴ Cependant, dans certains exemples de couplages, la présence de piège radicalaire n'interfère pas avec la réaction, laissant donc penser à un mécanisme ionique. ⁴⁵

L'oxydation non désirée de ces substrats peut entrainer alors une réaction de *N*-déalkylation. En effet, lors de la tentative de *N*-arylation de l'isopropylamine sous les conditions classiques de Chan-Lam, uniquement la diphénylamine est obtenu. D'après des études de Tolman, ⁴⁶ les complexes dimériques de cuivre en présence d'oxygène permettent cette réaction de *N*-déalkylation (Schéma 28). L'emploi d'une quantité catalytique de cuivre diminuera la formation de ce complexe dimérique au sein du milieu réactionnel favorisant ainsi la réaction de *N*-arylation.

⁽⁴³⁾ Lam, P. Y. S.; Vincent, G.; Clark, C. G.; Deudon, S.; Jadhav, P. K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3415-3418.

⁽⁴⁴⁾ Yang, F.; Li, J.; Xie, J.; Huang, Z.-Z. Org. Lett. **2010**, *12*, 5214-5217.

⁽⁴⁵⁾ Li, Z.; Bohle, D. S.; Li, C.-J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2006, 103, 8928-8933.

⁽⁴⁶⁾ Mahapatra, S.; Halfen, J. A.; Tolman, W. B. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 11575-11586.

Schéma 28 : *N*-déalkylation par un complexe dimérique de cuivre.

Le groupe de Batey propose alors une version catalytique de la réaction de couplage. La méthode est applicable aux anilines, aux amines primaires et secondaires ainsi qu'à différents hétérocycles azotés (Schéma 29).⁴⁷

Schéma 29 : Version catalytique de la réaction de Chan-Lam par Batey.

L'emploi de ligand ou d'additif s'avère inutile dans ces conditions. Aucun produit de *N*-déalkylation n'est observé lorsque des amines aliphatiques prennent part au couplage.

c) Dérivés de l'acide boronique.

En raison de la sensibilité de certains acides boroniques, deux équivalents de ce réactifs sont nécessaires afin d'obtenir le produit de couplage désiré en quantité acceptable. La dégradation de l'acide boronique peut subvenir tout d'abord par protodéboration, cette réaction catalysé en milieu basique, acide,⁴⁸ ou par les métaux de transition⁴⁹ est donc difficilement contournable.⁵⁰ Une réaction avec l'eau entraine également la formation indésirable de phénol (Schéma 30).

⁽⁴⁷⁾ Quach, T. D.; Batey, R. A. Org. Lett. 2003, 5, 4397-4400.

⁽⁴⁸⁾ Kuivila, H. G.; Nahabedian, K. V. J. Am. Chem. Soc. 1961, 83, 2159-2163.

⁽⁴⁹⁾ Kuivila, H. G.; Reuwer, J. F.; Mangravite, J. A. J. Am. Chem. Soc. 1964, 86, 2666-2670.

⁽⁵⁰⁾ Beckett, M. A.; Gilmore, R. J.; Idrees, K. J. Organomet. Chem. 1993, 455, 47-49.

Schéma 30 : Etude de la formation de phénol durant la réaction de Chan-Lam.

Ces études de marquages isotopiques à l'aide de H₂O¹⁸, révèlent donc que l'eau est principalement responsable de la formation de phénol au cours de la réaction. ⁵¹ L'utilisation de tamis moléculaire peut donc s'avéré bénéfique pour cette réaction comme l'avait suggérer Evans au cours de sa première étude sur cette réaction. ³⁷ De plus, la présence de tamis moléculaire favoriserait la formation de boroxines dans le milieu réactionnel, prévenant ainsi la dégradation de l'acide boronique (Schéma 31).

Schéma 31 : Formation de boroxines.

L'emploi d'un ester de borate en lieu et place d'acide boronique a également a été évalué pour cette réaction. Par exemple, pour le couplage du motif pyridyle, l'ester est plus efficace que l'utilisation de son homologue acide (Schéma 32).⁵²

Schéma 32 : Utilisation d'ester de borate dans la réaction de Chan-Lam.

(51) Lam, P. Y. S.; Bonne, D.; Vincent, G.; Clark, C. G.; Combs, A. P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1691-1694.

(52) Chan, D. M. T.; Monaco, K. L.; Li, R.; Bonne, D.; Clark, C. G.; Lam, P. Y. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3863-3865.

L'équipe de Batey quant à elle utilise des sels de trifluoroborate de potassium comme partenaire de couplage dans la réaction de Chan-Lam (Schéma 33).

$$R_1$$
 BF_3K + HN
 R_2
 $Tamis 4 Å, DCM, O_2, 40°C$
 R_3
 R_3

Schéma 33 : Emploi de sels de trifluoroborate de potassium comme partenaire de couplage.

Les rendements obtenus sont généralement similaires à ceux obtenus avec l'acide boronique, mais ces composés présentent une meilleure conservation dans le temps.

Néanmoins, l'amélioration que peuvent avoir ces différents analogues sur les rendements n'est pas générale ni significative. Leur utilisation reste donc assez limitée, les acides boroniques demeurent les partenaires de choix dans la réaction de Chan-Lam.

d) Autres organométalliques

D'autres espèces d'organométallique sont utilisables dans la réaction de couplage en condition oxydante. Le groupe de Lam développe plusieurs réactions de couplage avec comme partenaire des dérivés du silicium⁵³ ou de l'étain (Schéma 34).⁵⁴

$$\begin{array}{c} H \\ N \\ N \\ \end{array} \qquad \begin{array}{c} \text{Me}_3\text{Sn} \\ \text{ou} \\ \text{OU} \\ \text{MeO})_3\text{Si} \\ \end{array} \qquad \begin{array}{c} \text{Cu(OAc)}_2 \ 1.1 \ \text{eq.} \\ \text{TBAF 2 eq.} \\ \text{DCM, T.A., air} \\ > 60\% \\ \end{array}$$

Schéma 34

Une source de fluorure est alors nécessaire afin d'activer l'organométallique et ainsi faciliter la transmétallation avec le cuivre. Les sels de diaryliodonium,⁵⁵ les organobismuths⁵⁶ ou des dérivés du plomb⁵⁷ peuvent aussi participer à ce couplage. Démocratisé par la réaction de Suzuki, les dérivés du bore restent les partenaires de choix dans la réaction de Chan-Lam. De plus, un grand nombre d'entre eux sont disponibles commercialement et ils ne sont pas toxiques. Par ailleurs, leur utilisation dans ce couplage ne se limite pas seulement au composé arylé.

⁽⁵³⁾ Lam, P. Y. S.; Deudon, S.; Averill, K. M.; Li, R.; He, M. Y.; DeShong, P.; Clark, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7600-7601.

⁽⁵⁴⁾ Lam, P. Y. S.; Vincent, G.; Bonne, D.; Clark, C. G. Tetrahedron Lett. 2002, 43, 3091-3094.

⁽⁵⁵⁾ Kang, S.-K.; Lee, S.-H.; Lee, D. Synlett **2000**, 1022-1024.

⁽⁵⁶⁾ Barton, D. H. R.; Finet, J.-P.; Khamsi, J. Tetrahedron Lett. 1989, 30, 937-940.

⁽⁵⁷⁾ Lopez-Alvarado, P.; Avendano, C.; Menendez, J. C. J. Org. Chem. 1995, 60, 5678-5682.

e) N-vinylation dans les conditions de Cham-Lam.

L'utilisation d'une espèce vinylique est également possible dans cette réaction. En 2000, Chan et Lam synthètisent plusieurs énamines et énamides à partir de l'acide (*E*)-hex-1-enylboronique.⁵⁸ Récemment, Bolshan propose une version catalytique de cette méthode à partir cette fois-ci du sel de trifluoroborate (Schéma 35).

Schéma 35

Des énamides cycliques ou non sont obtenues avec de très bons rendements. Uniquement le produit de configuration *trans* est observé. Dans ce cas, l'utilisation de ligand ou de base est néfaste pour le bon déroulement de la réaction.⁵⁹

f) <u>Diversité des nucléophiles.</u>

Grâce au développement réalisé sur la réaction de Chan-Lam au cours des dernières années, de nombreuses méthodologies ont vues le jour. Que ce soit en version catalytique ou stœchiométrique, la douceur des conditions impliquées dans ce couplage, en ont fait une méthode quasi universelle pour la formation de liaison C_{sp^2} –N (Schéma 36).

⁽⁵⁸⁾ Lam, P. Y. S.; Clark, C. G.; Saubern, S.; Adams, J.; Averill, K. M.; Chan, D. M. T.; Combs, A. *Synlett* **2000**, 674-0676.

⁽⁵⁹⁾ Bolshan, Y.; Batey, R. A. Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 2109-2112.

⁽⁶⁰⁾ Qiao, J. X.; Lam, P. Y. S. Synthesis 2011, 829,856.

Schéma 36 : Diversité des nucléophiles employés dans la réaction de Chan-Lam.

L'étendu des nucléophiles tolérés pour cette réaction est sans égale, ce couplage est parfaitement adapté à l'incorporation d'un groupement aryle ou vinyle sur un substrat déjà hautement fonctionnalisé, ou à l'utilisation du plus simple des nucléophiles, NH₃.⁶¹

g) Applications.

Dans la recherche de nouveaux principes actifs contre le diabète, les chercheurs des laboratoires Bristol-Myers Squibb emploient la réaction de Chan-Lam afin de synthétiser différents analogues de l'azétidinone **I-06** (Schéma 37).⁶²

BnO
$$Y = CH, R = p-F, p-Cl, p-OPh, p-t-Bu, m-CF_3.$$
 $Y = N, R = o-OMe.$ $Y = CH, R = p-F, p-Cl, p-OPh, p-t-Bu, m-CF_3.$ $Y = N, R = o-OMe.$ BnO $Y = CU(OAc)_2 \ 1.1 \ eq. NEt_3 \ 5 \ eq. NET_4 \ 6 \ eq. NEt_3 \ 6 \ eq. NEt_3 \ 6 \ eq. NEt_3 \ 6 \ eq. NET_4 \ 6 \ eq. NEt_3 \ 6 \ eq. NEt_3 \ 6 \ eq. NEt_3 \ 6 \ eq. NET_4 \ 6 \ eq. NET_5 \ 6 \ eq. NE$

Schéma 37 : Synthèse d'analogues de l'azétidinone.

Les composés désirés sont obtenus avec d'excellents rendements quelque soit l'acide boronique mis en jeu. Aucune épimérisation des substrats n'est observée à l'issue de la réaction.

⁽⁶¹⁾ Rao, H.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 1114-1116.

⁽⁶²⁾ Yang, D.; Fu, H.; Hu, L.; Jiang, Y.; Zhao, Y. J. Org. Chem. 2008, 73, 7841-7844.

VI. Le motif cyclopropyle.

Découvert en 1881 par le chimiste August Freund, le cyclopropane a été longtemps utilisé comme gaz anesthésiant. Cependant, en présence d'oxygène, le cyclopropane peut réagir comme carburant et ainsi entrainer des explosions. Il est de nos jours remplacé par des gaz halogénés inertes et plus efficaces. Mais au vue des différentes propriétés chimiques et biologiques qui lui sont propres, le motif cyclopropyle tient une place particulière en chimie organique.

a) Caractéristiques électroniques et géométriques.

Le cyclopropane ou groupement cyclopropyle diffère des autres alcanes ou cycloalcanes par bons nombres de propriétés. Plusieurs études théoriques ont été entreprises à son égard afin d'en déterminer les caractéristiques électroniques et géométriques.

Etant le cycle carboné de plus petite taille possible, le groupement cyclopropyle possède une configuration géométrique particulière. Effectivement, les trois atomes de carbone sont dans un même plan et forment alors un triangle équilatéral. La valeur de l'angle entre deux liaisons C-C de 60° est donc très éloignée de la valeur habituelle qui est de 109° entre deux liaisons C-C classique de type sp³. De plus, cette configuration impose aux atomes d'hydrogène d'être en conformation éclipsée. Ces contraintes géométriques devraient lui conférer une certaine instabilité, cependant ce motif existe bel et bien dans des conditions classiques. L'explication de cette stabilité malgré une contrainte géométrique importante, est apportée par une configuration électronique originale.

Deux approches théoriques ont été employées pour étudier l'environnement électronique du cyclopropane, et même si quelques petites divergences existent, ces deux méthodes montrent que la densité électronique est la plus élevée à l'extérieur de l'axe C-C (Figure 6).

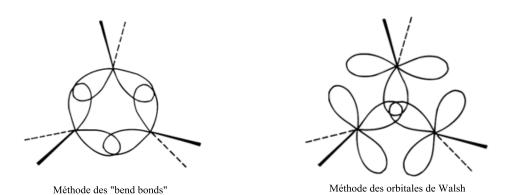


Figure 6

Que ce soit par la méthode des « bend bonds » (liaisons courbées)⁶³ ou par celle des orbitales de Walsh,⁶⁴ les orbitales moléculaires des carbones ne pointent pas directement les unes vers les autres, elles ne subissent donc pas de fortes contraintes géométriques comme on aurait pu le présager. Les liaisons C-C du cyclopropyle possèdent donc un très fort caractère π , et les carbones sont dans une configuration dite pseudo-sp².

Ces études sont en accord avec des faits expérimentaux, comme l'analyse de la densité électronique de certains rotanes. ⁶⁵ Ces résultats peuvent également expliquer la réactivité du cyclopropyle qui peut subir une ouverture de son cycle par un électrophile, ou encore sa résistance aux attaques nucléophiles. La réactivité du cyclopropyle est donc plus proche de celle d'un alcène que d'un cycloalcane de plus grande taille.

Ces originalités structurales et électroniques confèrent à ce motif des activités biologiques diverses et variées, lui offrant une place toute particulière en chimie médicinale.

b) Activités biologiques du motif cyclopropyle.

Présent dans de nombreux principes actifs d'origine naturelle ou purement synthétique, le cyclopropyle peut interagir en milieu biologique selon différentes voies. Ces mécanismes d'action sont basés, soit sur ses propriétés électroniques, soit sur ses propriétés géométriques et conformationnelles.

Lors de l'étude des récepteurs au glutamate, Ohfune et son équipe mettent en évidence l'importance de la conformation adoptée par l'acide L-(-)-glutamique vis-à-vis des différentes classes de récepteurs. Pour cela, ils réalisent la synthèse de deux diastéréoisomères cyclopropylés correspondant à la forme étendue ou à la forme repliée de cet acide (Schéma 38).⁶⁶

Schéma 38 : Analogues conformationnelles de l'acide L-(-)-glutamique.

Les deux diastéréoisomères obtenus ont une bonne affinité pour deux classes de récepteurs différents. Son hypothèse de départ est donc confirmée grâce à l'information spatiale apportée par le motif cyclopropyle.

⁽⁶³⁾ Wiberg, K. B. Acc. Chem. Res. 1996, 29, 229-234.

⁽⁶⁴⁾ Walsh, A. D. Nature 1947, 159, 712.

⁽⁶⁵⁾ Boese, R.; Miebach, T.; De Meijere, A. J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 1743-1748.

⁽⁶⁶⁾ Shimamoto, K.; Ishida, M.; Shinozaki, H.; Ohfune, Y. J. Org. Chem. 1991, 56, 4167-4176.

Le fort caractère π de ces liaisons lui confère des propriétés similaires à un alcène. Un groupe japonais met en évidence son rôle dans l'activité cancérigène d'un produit naturel. Généralement insensible aux attaques nucléophiles, il peut dans certains cas subir ce type de réactions. Ici, l'aromatisation du substrat **I-08** est la force motrice de la réaction expliquant la sensibilité de ce composé vis-à-vis des nucléophiles. Ces propriétés électroniques sont alors responsables de l'alkylation de l'ADN par le diènone **I-07**, conférant une activité cancérigène à cette substance (Schéma 39).⁶⁷

Schéma 39

Ce motif carboné peut également être utilisé comme groupement isostère des alkyles ou des alcènes. Le remplacement d'un *N*-alkyle par un *N*-cyclopropyle au sein d'un principe actif peut inhiber sa déalkylation en milieu biologique et ainsi améliorer la biodisponibilité du composé dans l'organisme. Dans la série des antibiotiques de type fluoroquinolone, le remplacement d'un groupement *N*-éthyle par un groupement *N*-cyclopropyle a permis de mettre sur le marché un analogue plus stable et possédant une meilleure biodisponibilité (Figure 7).

Figure 7

Dans le cas du développement d'un nouveau remède contre le virus respiratoire syncytial, responsable des infections respiratoires chez le nourrisson, les chercheurs des laboratoires Bristol-Myers Squibb réalisent une étude de relation structure-activité sur des dérivés du benzimidazole (Figure 8).

(67) Ojika, M.; Wakamatsu, K.; Niwa, H.; Yamada, K. Tetrahedron 1987, 43, 5261-5274.

$$R$$
 N
 N
 N
 N
 $R = i$ -propènyle, i -propyle, t -butyle, cyclopropyle.

Figure 8

Les composés possèdent une activité semblable selon les différents substituants testés. Néanmoins, le produit comportant le motif N-cyclopropyle a une stabilité métabolique quatre à dix fois supérieures aux autres analogues. Cet exemple met en avant la grande stabilité que peut conférer ce motif à un principe actif. 68

Les substrats possédant un motif *N*-cyclopropyle peuvent également être très sensibles aux contacts de certaines enzymes. Le groupe de Hanzlik étudie le mécanisme d'oxydation des cytochromes P450 grâce à la *N*-benzyl-*N*-cyclopropylamine. La sensibilité de ce composé vis-à-vis de cette enzyme conduit à la formation de plusieurs métabolites ainsi qu'a l'inactivation de celle-ci. L'analyse de ces métabolites permet d'affiner la compréhension du mécanisme mis en jeu au cours de ce processus.⁶⁹

De part ses propriétés géométriques et électroniques combinés à la grande stabilité biologique qu'il peut apporter, le groupement *N*-cyclopropyle tient une place importante en chimie médicinale. Il est systématiquement évalué lors des études de relation structure-activité. On le retrouve d'ailleurs dans de nombreux médicaments disponibles sur le marché (Figure 9).

⁽⁶⁸⁾ Yu, K.-L.; Sin, N.; Civiello, R. L.; Wang, X. A.; Combrink, K. D.; Gulgeze, H. B.; Venables, B. L.; Wright, J. J. K.; Dalterio, R. A.; Zadjura, L.; Marino, A.; Dando, S.; D'Arienzo, C.; Kadow, K. F.; Cianci, C. W.; Li, Z.; Clarke, J.; Genovesi, E. V.; Medina, I.; Lamb, L.; Colonno, R. J.; Yang, Z.; Krystal, M.; Meanwell, N. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 895-901.

^{(69) (}a) Shaffer, C. L.; Harriman, S.; Koen, Y. M.; Hanzlik, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8268-8274; (b) Cerny, M. A.; Hanzlik, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3346-3354.

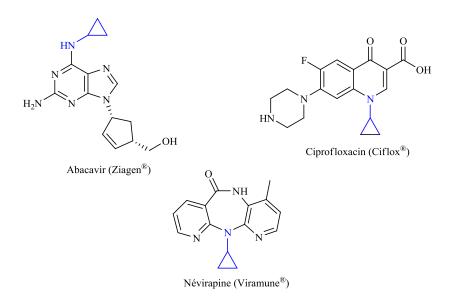


Figure 9 : Exemples de médicaments possédant un motif cyclopropyle.

VII. Formation du N-cyclopropyle.

Trois grandes stratégies peuvent être employées pour former le motif *N*-cyclopropyle sur un substrat azoté (Schéma 40).

Schéma 40: Méthodes classiques pour la formation d'un cyclopropyle sur un azote.

En utilisant la cyclopropylamine, le motif pourra alors être incorporé aux substrats par les réactions communes aux amines. L'équipe de Loeppky développe d'ailleurs une méthode de couplage de type Buchwald-Hartwig entre la cyclopropylamine et quelques bromures d'aryles (Schéma 41).⁷⁰

⁽⁷⁰⁾ Cui, W.; Loeppky, R. N. Tetrahedron 2001, 57, 2953-2956.

Schéma 41 : Réaction de couplage de la cyclopropylamine.

Les produits sont formés avec des rendements généralement modérés. Les bromures d'aryles électroniquement appauvris réagissent très mal voir pas du tout dans le cas du 4-nitrobromobenzène.

Cependant, si l'azote que l'on veut fonctionnaliser est déjà présent au sein du substrat, l'utilisation de la cyclopropylamine est inadaptée. Dans ce cas, l'incorporation du motif se fait généralement en début de synthèse. Il faudra même parfois réévaluer toute la stratégie de formation du composé uniquement pour obtenir l'analogue *N*-cyclopropylé.

Les deux autres stratégies quant à elles font intervenir deux réactions différentes, soit la réaction de Simmons-Smith sur une énamine, soit une réaction d'amination réductrice avec un équivalent de la cyclopropanone.

a) Formation du *N*-cyclopropyle par la réaction de Simmons-Smith.

Cette approche résulte en fait de la combinaison de deux réactions. Il faut dans un premier temps synthétiser l'énamine ou l'énamide par condensation avec un dérivé carbonylé ou *via* une réaction de couplage de type Buchwald-Hartwig¹⁰ ou de type Chan-Lam.^{58, 59} La réaction de Simmons-Smith permet alors la formation d'un carbène qui va venir réagir avec l'oléfine afin de former le cyclopropyle (Schéma 42).⁷¹

Schéma 42 : Réaction de Simmons-Smith.

Les centres stéréogènes formés au cours de la réaction peuvent être contrôlés soit par le substrat lui-même *via* un auxiliaire chiral,⁷² soit par un catalyseur chiral incorporé au milieu réactionnel. Des systèmes de cyclopropanation à base de métaux de transition permettant la formation d'un carbène par décomposition d'un composé de type diazoalcanes peuvent alors remplacer le système zinc/diiodométhane originel de la réaction de Simmons-Smith.⁷³ Cependant, au vue de

⁽⁷¹⁾ Simmons, H. E.; Smith, R. D. J. Am. Chem. Soc. 1958, 80, 5323-5324.

⁽⁷²⁾ Song, Z.; Lu, T.; Hsung, R. P.; Al-Rashid, Z. F.; Ko, C.; Tang, Y. Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 4069-4072.

⁽⁷³⁾ Pellissier, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7041-7095.

l'instabilité des énamines, la réaction de cyclopropanation ne peut être appliquée que sur les énamides ou dans de rares cas sur des énamines stabilisées par mésomérie.⁷⁴ Une dernière alternative est alors envisageable, l'utilisation d'un équivalent de cyclopropanone au cours d'une réaction d'amination réductrice.

b) Formation du *N*-cyclopropyle par la réaction d'amination réductrice.

Cette stratégie repose sur la réaction entre une amine et un équivalent stable de la cyclopropanone **I-09** en présence d'un réducteur. Développée dans les années 90 par le groupe Gillaspy, elle permet l'incorporation d'un cyclopropyle nu sur des amines primaires ou secondaire (Schéma 43).⁷⁵

$$R_1$$
 $N-H$
 $N-H$

 R_{1} , R_{2} = H, Alkyle, Aryle.

Schéma 43: Réaction d'amination réductrice.

Bien qu'étant la méthode la plus utilisée pour la formation de ce motif, cette approche reste limitée aux amines. Le passage par un intermédiaire immonium très réactif et l'emploi d'un réducteur restreint considérablement la diversité des substrats pouvant prendre part à cette réaction. De plus, le réactif silylé n'est pas commercial, il devra donc être préparé en amont.

c) Autres méthodes.

Récemment, le groupe japonais de Satoh développe une nouvelle méthode de N-cyclopropylation à partir de cyclopropylidène de magnésium **I-10** (Schéma 44).

Schéma 44

Le carbénoïde de magnésium est généré *in situ* à partir de l'*iso*-propylmagnésien et du 1-chlorocyclopropylphenylsulfoxide **I-11** préalablement synthétisé. Ce carbénoïde réagit ensuite avec un

⁽⁷⁴⁾ Loeppky, R. N.; Elomari, S. J. Org. Chem. **2000**, 65, 96-103.

⁽⁷⁵⁾ Gillaspy, M. L.; Lefker, B. A.; Hada, W. A.; Hoover, D. J. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 7399-7402.

⁽⁷⁶⁾ Satoh, T.; Miura, M.; Sakai, K.; Yokoyama, Y. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4253-4261.

amidure de lithium puis un électrophile afin de former le motif *N*-cyclopropyle. La méthode est tout de même très limitée en raison des conditions opérationnelles qu'elle nécessite. De plus, l'accessibilité des différents partenaires n'est pas aisée et un excès de chaque réactif est indispensable pour obtenir des rendements corrects.

Au vue de ces différents exemples, on ne peut que constater la carence dont souffre la littérature au point de vue méthodologique pour la synthèse du motif *N*-cyclopropyle. Les méthodes développées jusqu'à présent sont restreintes à un petit nombre de substrats, employant des conditions réactionnelles contraignantes faisant intervenir des réactifs peu disponibles.

L'importance de ce motif en chimie médicinale est indéniable, nous envisageons donc de développer une méthode de couplage générale permettant l'incorporation de celui-ci. Cette nouvelle approche faciliterait grandement la synthèse d'analogues *N*-cyclopropylés directement à partir de substrats déjà élaborés sans avoir à réévaluer toute la stratégie de synthèse de ce composé.

VIII. Réaction de N-cyclopropylation par l'acide cyclopropylboronique.

En raison du fort caractère sp² des carbones du cyclopropyle, celui-ci peut prendre par aux réactions de couplage catalysées par les métaux de transitions. Les équipes de Deng et de Marsden ont d'ailleurs réalisé le couplage de plusieurs acides cyclopropylboroniques substitués par la réaction de Suzuki.^{77,78} En 2000, l'équipe de Soderquist prépare le *B*-cyclopropyl-*B*-borabicyclo[3.3.1]nonane. Son utilisation au travers de la réaction de Suzuki permet le couplage du cyclopropyle nu sur des bromures d'aryles ainsi que sur des bromures de vinyles avec de très bons rendements.

En 2002, Wallace et son équipe sont les premiers à synthétiser l'acide cyclopropylboronique à partir du bromure de cyclopropylmagnésium. L'acide boronique obtenu est stable et peut être conservé pendant plusieurs mois sans perte de réactivité. Ils mettent alors au point une réaction de Suzuki entre cet acide boronique et différents bromures d'aryles (Schéma 45).⁷⁹

$$R \stackrel{\text{II}}{\underset{\text{V}}{\text{V}}} \text{Br} + Pd(OAc)_{2}, P(cy)_{3}$$

$$K_{3}PO_{4}, \text{toluène/H}_{2}O$$

$$100^{\circ}C$$

$$Y = CH, N.$$

Schéma 45 : Utilisation de l'acide cyclopropylboronique dans la réaction de Suzuki.

⁽⁷⁷⁾ Zhou, S.-M.; Deng, M.-Z.; Xia, L.-J.; Tang, M.-H. Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 2845-2847.

⁽⁷⁸⁾ Hildebrand, J. P.; Marsden, S. P. Synlett **1996**, 1996, 893,894.

⁽⁷⁹⁾ Wallace, D. J.; Chen, C. Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6987-6990.

Les produits de couplage sont obtenus avec de bons rendements, et la réaction est étendue aux bromures d'hétéroaryles. Aucun exemple de la littérature ne fais mention de l'emploi d'halogénure de cyclopropyle dans les conditions de couplages de type Buchwald-Hartwig ou de type Ullmann pour l'incorporation de ce motif sur un azote. Les conditions assez dures de ces deux réactions semblent incompatibles avec le cyclopropyle, pouvant entrainer la dégradation de celui-ci ou l'ouverture de ce cycle. Le couplage de Chan-Lam étant plus doux, l'utilisation de l'acide cyclopropylboronique dans cette réaction pourrait être une bonne alternative. Cependant, lorsque le groupe de Wallace place cet acide et des anilines dans les conditions de couplage de type Chan-Lam, aucun produit de *N*-cyclopropylation n'est observé (Schéma 46).

$$R = \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \end{array} \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \\ \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \\ \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \\ \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \\ \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \\ \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \\ \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \\ \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \\ \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \\ \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \\ \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \\ \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \\ \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \\ \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \\ \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \\ \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \\ \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \\ \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \\ \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \\ \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \end{array} \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \end{array} \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \end{array} \begin{array}{c} \\ \end{array} \\ \end{array} \begin{array}{$$

Schéma 46

Récemment, Gagnon et coll. ont mis au point un couplage direct du cyclopropyle sur un azote (Schéma 47). 80

Schéma 47 : *N*-cyclopropylation à partir de tricyclopropyle de bismuth.

La méthodologie développée permet la cyclopropylation de plusieurs substrats de type azoles et amides cycliques. Les produits sont obtenus avec des rendements moyens à très bons. Cependant, la faible stabilité des sels de bismuth, combinée au fait qu'un seul motif cyclopropyle est transféré au cours du couplage et que les deux autres motifs sont perdus, nous permet d'envisager l'amélioration de cette réaction. En effet, l'acide cyclopropylboronique, espèce commercial et moins toxique que celle à base de bismuth, serait le partenaire de choix dans un couplage de type Chan-Lam.

D'après ces résultats de la littérature, l'objectif de notre étude est de mettre au point une réaction de couplage de type Chan-Lam entre l'acide cyclopropylboronique et un substrat présentant une fonction *N*-H.

⁽⁸⁰⁾ Gagnon, A.; St-Onge, M.; Little, K.; Duplessis, M.; Barabe, F. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 44-45.

En s'appuyant sur les résultats de Chan et de Lam ainsi que sur ceux obtenus par le groupe de Wallace, nous avons donc choisi d'utiliser comme substrat-test le *N*-phthalimide **I-12**. Celui-ci a conduit à de bons résultats de couplage avec des aryles ou vinyles boroniques dans le passé. ^{19, 52} De plus, le *N*-H du *N*-phthalimide est plus acide que ceux des anilines employées par Wallace pendant sa tentative de couplage de l'acide cyclopropylboronique. La réaction suivante sera donc le point de départ de nos recherches.

Schéma 48

a) Premières approches.

Dans un premier temps, nous avons mis le *N*-phthalimide **I-12** en réaction avec l'acide cyclopropylboronique dans différentes conditions de la littérature.⁸¹ Les résultats obtenus sont décrits dans le Tableau 1.

55

⁽⁸¹⁾ Ley, S. V.; Thomas, A. W. Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 5400-5449.

	Cuivre	Ligands	Oxydant	Solvant	Température	Rdt
1	1.1 eq Cu(OAc) ₂	2.0 eq. NEt ₃	air	DCE	T.A.	16%
2	1.1 eq Cu(OAc) ₂	2.0 eq. NEt ₃	air	DCE	50°C	30%
3	0.1 eq Cu(OAc) ₂	2.0 eq. NEt ₃	1.1 eq. TEMPO + air	DCE	T.A.	traces
4	0.1 eq Cu(OAc) ₂	2.0 eq. NEt ₃	air	МеОН	reflux	0%
5	0.1 eq Cu(OAc) ₂	-	air	THF: H ₂ O	reflux	0%
6	0.1 eq Cu(OAc) ₂	2.0 eq. Py	air	toluène	70°C	30%
7	1.0 eq Cu(OAc) ₂	2.0 eq. Py	air	toluène	70°C	70%

Tableau 1 : Premier criblage des conditions réactionnelles.

Les résultats du premier criblage sont très encourageants, en effet les conditions de l'entrée 7 permettent d'obtenir le *N*-cyclopropylphthalimide **I-13** avec un bon rendement de 70%. D'autres sources de cuivre comme CuCl₂ ou CuI ont été testées sans donner de meilleurs résultats. Les solvants peu polaires comme le DCE ou le toluène semblent être les plus adaptés pour cette réaction. La température du milieu réactionnel joue également un rôle important, son augmentation entraîne un meilleur rendement en produit de couplage (entrée 1, 2 et 7). L'ajoût d'un co-oxydant chimique en version catalytique s'avère quant à lui néfaste.

L'emploi du trifluorocyclopropylborate de potassium en lieu et place de l'acide boronique dans les conditions misent au point par le groupe de Batey s'est avéré moins efficace que l'acide.⁴⁷

Dans les conditions de l'entrée 7, la conversion du produit de départ n'est cependant pas totale. L'augmentation du temps de réaction ou l'ajout supplémentaire d'acide cyclopropylboronique n'ont pas permis d'améliorer cette conversion. L'utilisation de base inorganique dans ce type de couplage est assez fréquente, ⁸² bien que non justifiée au point de vue du mécanisme. L'ajout de carbonate de sodium, base très hydroscopique, au milieu réactionnel permet une conversion totale du substrat et conduit à la formation du *N*-cyclopropylphthalimide **I-13** souhaité à hauteur de 95%.

b) Optimisation de la réaction de couplage.

On réalise alors un criblage plus précis, dans le but de déterminer le ligand et la base optimaux pour notre couplage. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 2.

⁽⁸²⁾ Hamada, T.; Ye, X.; Stahl, S. S. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 833-835.

	Cuivre	Ligands	Base	Solvant	Rdt
1	1.0 eq. Cu(OAc) ₂	2.0 eq. Py	X	toluène	70%
2	1.0 eq. Cu(OAc) ₂	2.0 eq. Py	1,0 eq. Na ₂ CO ₃	toluène	95%
3	0.2 eq. Cu(OAc) ₂	0.4 eq. Py	2.0.eq. Na ₂ CO ₃	toluène	75%
4	0.2 eq. Cu(OAc) ₂	0.4 eq. NEt ₃	2.0 eq. Na ₂ CO ₃	toluène	<10%
5	0.2 eq. Cu(OAc) ₂	0.2 eq. TMEDA	2.0 eq. Na ₂ CO ₃	toluène	60%
6	0.2 eq. Cu(OAc) ₂	0.2 eq. Phen	2.0 eq. Na ₂ CO ₃	toluène	50%
7	0.2 eq. Cu(OAc) ₂	0.2 eq. BiPy	2.0 eq. Na ₂ CO ₃	toluène	80%
8	0.2 eq. Cu(OAc) ₂	0.2 eq. BiPy	2.0 eq. NaHCO ₃	toluène	80%
9	0.2 eq. Cu(OAc) ₂	0.2 eq. BiPy	2.0 eq. K ₃ PO ₄	toluène	15%
10	0.2 eq. Cu(OAc) ₂	0.2 eq. BiPy	2.0 eq. K ₂ CO ₃	toluène	28%
11	0.2 eq. Cu(OAc) ₂	0.2 eq. BiPy	2.0 eq. Cs ₂ CO ₃	toluène	0%
12	0.2 eq. Cu(OAc) ₂	0.2 eq. BiPy	2.0 eq. Na ₂ CO ₃	DCE/ MeOH	43%
13	0.2 eq. Cu(OAc) ₂	0.2 eq. BiPy	2.0 eq. Na ₂ CO ₃	DCE	80%
14	1.0 eq. Cu(OAc) ₂	1.0 eq. BiPy	2.0 eq. Na ₂ CO ₃	DCE	quantitatif

Tableau 2 : Optimisation des conditions de *N*-cyclopropylation.

Différents ligands sont alors évalués dans une version catalytique de la réaction. Les meilleurs résultats sont obtenus avec la pyridine (entrée 3) et la 2,2'-bipyridine (entrée 7) où le produit désiré est formé à hauteur de 75% et 80% respectivement. Cependant, un temps de réaction de 24 heures est nécessaire avec la pyridine alors que seulement 6 heures sont suffisantes dans le cas du ligand bidentate équivalent.

Plusieurs bases sont également testées au cours de notre optimisation. Un rendement de 80% est obtenu avec l'hydrogénocarbonate de sodium ou le carbonate de sodium (entrées 7 et 8) alors que les autres bases s'avèrent beaucoup moins efficaces.

En version stœchiométrique, le DCE permet une meilleure homogénéité du milieu réactionnel que le toluène, le *N*-cyclopropylphthalimide est alors formé quantitativement (entrée 14) en seulement 2h30. Il est également à noter que l'utilisation d'une atmosphère d'oxygène pur ne permet ni d'accélérer la réaction, ni d'augmenter le rendement en condition catalytique. De plus, une meilleure reproductibilité des résultats est obtenue lorsque l'acétate de cuivre (II) et la 2,2-bipyridine sont d'abord mélangés entre eux. Cette suspension bleue est alors ajoutée aux autres réactifs.

Au cours de cette étude, la qualité de l'acide cyclopropylboronique employé pour le couplage s'est avéré être un paramètre important de la réaction. L'analyse RMN des différents lots d'acide nous révèle que la présence d'espèce de type boroxine au sein de ces lots est néfaste pour l'obtention de bon rendement de couplage. De plus, l'ajout de méthanol au sein du milieu réactionnel afin de promouvoir la formation d'ester de borate entraine une diminution de moitié du rendement en produit désiré (entrée 12).

Etant donné le faible coût de l'acétate de cuivre (II) et de la 2,2'-bipyridine et au vue du rendement optimal dans lequel est formé le produit de couplage, les conditions réactionnelles suivantes ont été retenues (Schéma 49) :

Schéma 49 : Conditions optimales pour la *N*-cyclopropylation.

Différents composés azotés ont alors été soumis à ces conditions afin d'évaluer les limites de cette réaction.

c) N-cyclopropylation d'azoles.

La méthode est applicable à de nombreux composés *N*-hétérocycliques, des groupements fonctionnels variés sont également tolérés (Tableau 3).

Entrées	Produits	Rdt	N°	Entrées	Produits	Rdt	N°
1		40%	I-14	7	O ₂ N N	76%	I-20
2	Br	75%	I-15	8		55%	I-21
3	O ₂ N N	87%	I-16	9	O N N	74%	I-22
4	O	87%	I-17	10	N N	75%	I-23
5	O	36%	I-18	11	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	62%	I-24
6	COOMe	48%	I-19	12	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	59%	I-25

Tableau 3: *N*-cyclopropylation d'azoles.

Les pyrroles, indazoles et triazoles sont *N*-cyclopropylés avec de bons rendements (entrées 7, 9 et 12). Le *N*-cyclopropylcarbazole **I-21** est quant a lui obtenu avec un rendement plus modéré de 55%. Les cycles azotés tels que les imidazoles prennent également part au couplage. La benzimidazole et le 2-phénylimidazole sont *N*-cyclopropylés avec des rendements de 75% et 62% respectivement. La

méthode à base de bismuth développé par le groupe de Gagnon s'avère inefficace pour ce type de composés.⁸⁰

Une gamme de divers indoles a été soumise aux conditions de couplage. La réaction tolère des groupements fonctionnels variés tels que les halogènes, les esters et cétones, les carbamates ainsi que les groupements nitro. Tandis que les indoles électroniquement appauvris donnent d'excellents résultats de couplage (entrées 2, 3 et 4), l'indole nu ainsi que le 5-méthoxyindole sont *N*-cyclopropylés avec des rendements plus faibles (entrées 1 et 5). Les indoles électroniquement enrichis sont connus pour être sensibles aux conditions oxydantes. ⁸³ Cette sensibilité pourrait expliquer les moins bons rendements obtenus avec ces substrats. Ceci a été confirmé en réalisant la réaction sous atmosphère inerte, le *N*-cyclopropyle-5-méthoxyindole **I-18** est alors obtenu à hauteur de 55%.

Schéma 50

Dans ce cas, une partie du cuivre présent dans le milieu pourrait jouer le rôle d'oxydant et ainsi oxyder le cuivre (II) en cuivre (III) par une réaction de dismutation comme il a été proposé par le groupe de Stahl.⁴⁰

Lorsque le dérivé racémique du tryptophane est mis en réaction (entrée 6), seul le produit de couplage sur le noyau indolique **I-19** est observé. L'encombrement stérique du groupement protecteur porté par l'amine peut expliquer cette sélectivité complète pour l'azote du noyau indolique.

d) N-cyclopropylation d'amides.

Différents amides ont également été testés dans nos conditions opératoires. Les résultats obtenus sont compilés dans le Tableau 4.

61

⁽⁸³⁾ Süzen, S. In *Bioactive Heterocycles V*; Khan, M., Ed.; Springer Berlin / Heidelberg: 2007; Vol. 11, p 145-178.

Entrées	Produits	Rdt	N°	Entrées	Produits	Rdt	N°
1	O NH	36%	1-26	5	CI	61%	I-31
2	F O N H	59%	I-27	6	O N Ph	50%	I-32
3	HN ONO	mono. 72% di. 7%	I-28 I-29	7		mono. 66% di. 10%	I-33 I-34
4		53%	I-30	8	O	0%	1-35

Tableau 4 : *N*-cyclopropylation d'amides.

Les amides acycliques peuvent être *N*-cyclopropylé par cette méthode. De meilleurs rendements sont obtenus pour les amides aryliques que pour les amides aliphatiques (entrée 1 et 2). Comme pour les imidazoles, ces composés se révèlent inactifs dans les conditions de couplage à base de bismuth.

L'oxazolidone et la 5-chloroisatine prennent également part au couplage avec des rendements corrects (entrées 5 et 6).

L'encombrement stérique est un facteur important dans cette réaction. Lorsque la thymine est soumise au couplage, uniquement le produit di-*N*-cyclopropylé **I-30** est formé (entrée 4). Cependant, un régioisomère de la thymine, le 6-méthyluracile est quant à lui obtenu sous sa forme mono-*N*-cyclopropylé **I-28** majoritairement. La gêne du méthyle en position 6 est sans doute responsable de la formation préférentielle du produit de mono-couplage (entrée 3). La présence d'une tâche de corrélation entre les protons du méthyle et celui porté par l'azote sur le spectre NOESY de la molécule permet de confirmer sa structure. Le produit de mono-*N*-cyclopropylation du benzosulfonamide est

également principalement formé dans nos conditions réactionnelles (entrée 7). Malheureusement, aucun produit de couplage n'est observé avec la *p*-anisidine acétylée (entrée 8). Contrairement à notre hypothèse de départ, l'acidité du proton porté par l'azote ne semble pas corréler avec l'efficacité de la réaction.

e) <u>Utilisation d'un acide cyclopropylboronique substitué.</u>

Nous avons ensuite synthétisé l'acide (±)-*trans*-2-phénylcyclopropylboronique à partir du composé **I-36** selon un procédé de la littérature grâce à l'utilisation du diazométhane pour former le motif cyclopropyle (Schéma 51).⁸⁴

Schéma 51

L'acide **I-37** ainsi obtenu est alors soumis aux conditions réactionnelles préalablement développées et en présence du *N*-phthalimide **I-12**. Aucun produit de couplage n'a alors été observé et l'imide **I-12** de départ est majoritairement récupéré (Schéma 52).

Schéma 52

L'acide boronique **I-37** est quant à lui rapidement dégradé au cours de la réaction. Lors de l'emploi de ce type d'acide dans la réaction de couplage de Suzuki, le groupe de Deng met en évidence la plus faible réactivité des acides cyclopropylboroniques substitués par un aryle par rapport à leur homologue alkyle. Etant peut-être moins réactif vis-à-vis de notre réaction de couplage, l'acide (±)-trans-2-phénylcyclopropylboronique **I-37** pourrait être dégradé par les conditions oxydantes du couplage. L'étude de cette réaction n'a pas été poursuivi, néanmoins, l'utilisation d'un motif cyclopropyle substitué par un groupement alkyle, qui serait plus réactif, pourrait conduire à la formation du produit de couplage désiré.

⁽⁸⁴⁾ Rossi, R.; Carpita, A.; Ribecai, A.; Mannina, L. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2847-2856.

⁽⁸⁵⁾ Yao, M.-L.; Deng, M.-Z. J. Org. Chem. 2000, 65, 5034-5036.

f) Autre méthode de couplage.

Au cours de cette étude, le groupe de Tsuritani propose une approche similaire à celle développée par nos soins (Schéma 53).⁸⁶

Schéma 53: N-cyclopropylation par Tsuritani.

Les conditions réactionnelles sont assez similaires, cependant l'utilisation d'une base forte comme NaHMDS (pKa = 26) pourrait poser des problèmes avec certains substrats alors que l'utilisation d'une base faible Na_2CO_3 (pKa = 10) semble compatible avec un plus grand nombre de substrats. Le mélange toluène-NaHMDS étant sensible à l'humidité, la réaction doit avoir lieu dans un milieu anhydre alors que les conditions développées au laboratoire offre une simplicité opérationnelle avantageuse.

IX. Conclusion sur la N-cyclopropylation d'hétérocyles azotés.

En conclusion, nous avons mis au point une méthode de couplage du motif cyclopropyle permettant l'incorporation de ce motif sur divers hétérocycles azotés ainsi que sur des amides (Schéma 54).⁸⁷

Schéma 54 : *N*-cyclopropylation induite par le cuivre.

Cette nouvelle approche permet donc le couplage direct entre l'acide cyclopropylboronique commercial et différents partenaires azotés avec des rendements allant de bon à excellent. Les conditions opératoires sont relativement douces et ne demandent pas de précautions particulières. De plus, la grande tolérance fonctionnelle de cette réaction permet l'incorporation tardive du motif

⁽⁸⁶⁾ Tsuritani, T.; Strotman, N. A.; Yaimamoto, Y.; Kawasaki, M.; Yasuda, N.; Maset, T. Org. Lett. 2008, 10, 1653-1655.

⁽⁸⁷⁾ Bénard, S.; Neuville, L.; Zhu, J. J. Org. Chem. 2008, 73, 6441-6444.

cyclopropyle sur des substrats déjà fonctionnalisés. Cette stratégie trouvera sa place en chimie médicinale, facilitant ainsi la synthèse d'analogues *N*-cyclopropylé, dans le cadre d'études de relation structure-activité d'un principe actif.

X. Extension de la méthode aux amines et aux anilines.

Toujours dans un souci de développer des méthodes de couplage très générales, et ayant observé que l'acidité du proton porté par l'azote ne semble pas liée aux résultats du couplage, nous envisageons d'étendre la méthodologie de *N*-cyclopropylation aux amines et aux anilines. Cependant, ces types de susbtrats peuvent subir des réactions parasites en présence de cuivre et d'une atmosphère oxydante.

Le groupe de Wallace avait déjà envisagé de coupler l'acide cyclopropylboronique et des anilines dans les conditions de type Chan-Lam. Aucun produit de couplage n'a alors été observé. Une possible explication serait la formation d'azobenzène **I-38** promue par du cuivre en présence d'oxygène, cette réaction peut être un processus compétitif de la réaction de couplage désirée (Schéma 55).⁸⁸

Schéma 55 : Formation d'azobenzène par le cuivre.

Récemment, le groupe Jiao réévalue cette réaction et propose alors une version catalytique de celle-ci. Le système catalytique à base de CuBr et de pyridine permet la formation de différents azobenzènes. La réaction est cependant assez lente et un temps de réaction de 20h est nécessaire à l'obtention de rendement satisfaisant. D'après les auteurs, l'espèce active serait un complexe dimérique de cuivre. Au cours de notre réaction de couplage, l'emploi d'une quantité catalytique de cuivre diminuerait donc la formation de cette espèce dimérique afin d'éviter la formation d'azobenzène non désirée.

Quant aux amines aliphatiques, elles pourraient subir une réaction de *N*-déalkylation. Afin de palier ce problème, le groupe de Batey a développé des conditions catalytiques toujours dans l'optique d'éviter la formation d'un complexe dimérique de cuivre.⁴⁷

Nous nous proposons donc de réévaluer les conditions opératoires mise au point au préalable, dans le but d'obtenir un système catalytique afin de nous affranchir de ces éventuelles réactions compétitives.

⁽⁸⁸⁾ Kinoshita, K. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1959, 32, 780-783.

⁽⁸⁹⁾ Zhang, C.; Jiao, N. Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49, 6174-6177.

a) Réévaluation des conditions réactionnelles.

Dans le but d'obtenir un système catalytique pour la *N*-cyclopropylation des amines et des anilines, nous avons évalué différents ligands en présence d'acétate de cuivre (II) et deux équivalents de carbonate de sodium, la meilleure source de cuivre ainsi que la meilleure base pour ce couplage d'après notre première étude. Les substrats de référence pour notre nouvelle étude sont la *N*-méthyl-4-méthoxyaniline et la *N*-(2,5-dimethylphényl)-pipérazine (Tableau 5).

$$\begin{array}{c|c}
 & H \\
\hline
 & I-39 \\
 & O \\
 &$$

	Substrats	Cu(OAc) ₂	Ligands	Rdt
1	I-39	0.2 eq.	0.2 eq. BiPy	19%
2	I-39	0.2 eq.	0.2 eq. L1	15%
3	I-40	0.2 eq.	0.2 eq. BiPy	50%
4	I-40	0.2 eq.	0.2 eq. L1	49%
5	I-40	0.2 eq.	0.2 eq. L2	40%
6	I-40	0.05 eq.	0.05 eq. L3	traces
7	I-40	0.05 eq.	0.05 eq. L4	traces
8	I-39	1 eq.	1 eq. BiPy	quantitatif
9	I-39	1 eq.	1 eq. L1	97%
10	I-40	1 eq.	1 eq. BiPy	76%
11	I-40	1 eq.	1 eq. L1	70%
12	I-40	1 eq.	1 eq. L2	54%
13	I-39	1 eq.	-	33%
14	I-40	1 eq.	-	44%

Tableau 5 : Optimisation pour la *N*-cyclopropylation d'aniline et d'amine.

L'utilisation catalytique de la 2,2'-bipyridine et d'acétate de cuivre (II) permet la formation des produits désirés à hauteur de 19% et de 50% pour l'aniline et la pipérazine respectivement (entrées 1 et 3). L'emploi du ligand **L1** afin d'enrichir le centre métallique et d'obtenir un complexe plus actif n'a pas permis d'améliorer les résultats (entrées 2 et 4). Au cours de notre précédente étude, nous avons pu constater la faible solubilité du système Cu/Bipy à température ambiante dans le DCE. Afin d'augmenter la solubilité du complexe, nous avons utilisé le ligand **L2**, qui possède de longues chaines aliphatiques, cependant il s'avère moins efficace que la 2,2'-bipyridine (entrée 3 et 5). Des ligands de type Box et PyBox qui sont connus pour être de très bons ligands de cuivre (II) ont également été testés. En raison de leur coût très élevé, leur utilisation se fait à de très faible charge catalytique. Au vue des résultats obtenus (entrées 6 et 7), ils ne permettent pas la formation d'un complexe assez actif pour notre réaction et uniquement des traces en produit désiré ont été observées.

Cependant, lorsqu'une quantité stœchiométrique de cuivre et de ligand sont utilisés, les produits *N*-cyclopropylés sont obtenus avec de bien meilleurs rendements (entrées 8 à 12). Le ligand de choix pour ce type de substrat est donc la 2,2'-bipyridine qui permet la formation quantitative de la *N*-cyclopropyl-*N*-méthyl-4-méthoxyaniline et celle de la 1-cyclopropyl-4-(2,5-dimethylphényl)-pipérazine avec un bon rendement de 76% (entrées 8 et 10). La réaction est rapide, les produits de couplage sont formés en moins de deux heures. En l'absence de ligand, les produits désirés sont tout de même formés. Dans ce cas, on peut imaginer que le susbtrat lui-même sert de ligand au cuivre, cependant, les rendements sont nettement inférieurs qu'en présence de 2,2'-bipyridine (entrées 13 et 14).

Au vue des ces résultats, les conditions opératoires développées pour la *N*-cyclopropylation des hétérocycles et des amides se révèlent être également efficaces pour le couplage du motif cyclopropyle sur les anilines et les amines.

b) *N*-cyclopropylation des anilines.

Plusieurs anilines ont été soumises aux conditions réactionnelles, les résusltats obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Entrées	Produits	Rdt	N°
1	MeO N	99%	I-41
2	O ₂ N NH	93%	I-43
3	NH	99%	I-44
4	O ₂ N NH	99%	I-45
5	CI	55%	I-46

Tableau 6: *N*-cyclopropylation des anilines.

De très bons rendements sont généralement obtenus avec ce type de substrat, que ce soit pour anilines électroniquement enrichis ou appauvris (entrées 1 et 2).

A titre de comparaison, la synthèse du *N*-cyclopropyl-4-nitroaniline **I-43** à d'ailleurs déjà été évalués dans le passé. Sa formation par la réaction de couplage de Buchwald-Hartwig entre le 4-nitrobromobenzène et la cyclopropylamine est impossible d'après les travaux de Loeppky. ⁷⁰ Il peut être formé à hauteur de 52%, par amination réductrice entre la 4-nitroaniline et le 1-bromo-1-ethoxycyclopropane, mais la synthèse et la manipulation du précurseur bromé ne sont pas aisées. ⁹⁰ La réaction de S_NAr reste la meilleure approche, le produit désiré est obtenu avec un rendement de 95% à partir du 4-nitrofluorobenzène **I-47** et de la cyclopropylamine dans les conditions mises au point au laboratoire il y a quelques années (Schéma 56). ⁹¹

⁽⁹⁰⁾ Kang, J.; Kim, K. S. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1987, 897-898.

⁽⁹¹⁾ Neuville, L.; Zhu, J. Tetrahedron Lett. 1997, 38, 4091-4094.

$$K_{2}CO_{3}, DMF$$
 $O_{2}N$

I-47

 $K_{2}CO_{3}, DMF$
 $O_{2}N$

I-43

Schéma 56 : Formation du *N*-cyclopropyl-4-nitroaniline par S_NAr.

Cette approche *via* une réaction de S_NAr reste cependant limitée aux susbtrats activés c'est-à-dire électroniquement appauvris, et uniquement en position *ortho* ou *para*. Ces différents exemples illustrent bien l'efficacité de notre méthode de couplage.

La présence d'un substituant en position *ortho* de l'azote n'est pas une gêne pour le couplage, les produits désirés sont formés quantitativement (entrées 3 et 4). Les halogénures sont également tolérés permettant ainsi la post-fonctionnalisation des substrats *N*-cyclopropylés (entrées 4 et 5) par des réactions de couplages. Il est à noter qu'uniquement les produits de mono-couplage sont obtenus avec les anilines primaires que nous avons soumises aux conditions réactionnelles. Dans le cas des entrées 3 et 4, l'encombrement stérique apporté par les substituants en *ortho* combiné la présence d'un motif cyclopropyle déjà présent sur l'azote permet sans doute de rendre compte de ce fait. Le *N*-cyclopropyl-4-nitroaniline a quant à lui été remis en réaction (Schéma 57).

Schéma 57

Le produit de di-couplage **I-48** est formé avec un faible rendement de 14% et le réactif de départ, le *N*-cyclopropyl-4-nitroaniline **I-43**, est récupéré à hauteur de 70%. Il a été montré que la présence d'un motif cyclopropyle diminue le pKa de l'azote qui le porte. Par ce fait, et en raison du fort pouvoir électro-attracteur du groupement nitro, le *N*-cyclopropyl-4-nitroaniline semble être un mauvais nucléophile, il est donc peu réactif à la réaction de couplage.

c) N-cyclopropylation des amines cycliques.

Différentes amines cycliques ont pu être *N*-cyclopropylés sous ses conditions réactionnelles, les résultats sont compilés dans le tableau ci-dessous.

Entrées	Produits	Rdt	N°
1	N N N	76%	I-42
2	Boc	97%	I-49
3	Ph O N	92%	I-50
4	Boc	56%	I-51
5		83%	I-52
6	N	71%	I-53

Tableau 7 : *N*-cyclopropylation d'amines cycliques.

Les pipérazines et pipéridines sont couplées avec l'acide cyclopropylboronique avec de très bons rendements (entrées 1 à 3). La douceur des conditions opératoires mises en jeu offre une grande tolérance fonctionnelle, la cétone énolisable sur la pipéridine n'est pas affectée par la réaction. Cependant, lorsque cette même molécule est soumise à la méthode développée par l'équipe de Tsuritani, aucun produit de couplage n'a pu être isolé (Schéma 58). Ces conditions s'avèrent également inefficaces pour la *N*-cyclopropylation de la 2,6-diméthylaniline.

Schéma 58

L'indoline ainsi que l'isoindoline ont conduit à leurs analogues *N*-cyclopropylés avec des rendements de 83% et 71% respectivement (entrées 5 et 6). La *N*-Boc-1,4-diazépine prend également part au couplage et le produit désiré est formé avec un rendement de 56% (entrée 4).

d) N-cyclopropylation des amines aliphatiques.

Plusieurs amines aliphatiques primaires et secondaires ont été évaluées lors de notre étude, le Tableau 8 expose ces différents résultats.

Entrées	Produits	Rdt	N°
1		0%	I-54
2		40%	I-55
3	NH +	mono 35% di 21%	I-56 I-57
4		37%	I-58
5	\(\lambda \)	29%	I-59
6	MeO OMe	38%	I-60

Tableau 8 : *N*-cyclopropylation d'amines aliphatiques.

Tandis que la *N*-méthyl-*N*-benzylamine n'est pas *N*-cyclopropylée sous nos conditions, la *N-iso* propyl-*N*-benzylamine est quant à elle couplée avec le motif cyclopropyle à hauteur de 40% (entrées 1 et 2). Ce rendement un peu faible peut s'expliquer par la grande sensibilité de ce type de substrat vis-à-vis de la réaction de *N*-déalkylation *via* l'oxydation de l'amine en imine.

Les amines primaires sont généralement obtenues sont la forme de composés di-*N*-cyclopropylés (entrée 4 à 6). L'utilisation du trifluoroborate de potassium comme partenaire de couplage ne permet pas d'améliorer le rendement en produit désiré, ils ne sont formés qu'à l'état de trace. Augmenter alors

la quantité d'acide cyclopropylboronique de deux équivalents supplémentaires permet de former les composés avec un meilleur rendement (Schéma 59). Les amines mono-cyclopropylées sont donc plus réactives que les amines primaires, ce fait nous conduit alors à isoler uniquement le produit de di-*N*-cyclopropylation.

$$\begin{array}{c} \text{Cu(OAc)}_2 \text{ 1 eq.} \\ \text{ou} \\ \text{NH}_2 \end{array}$$

$$\begin{array}{c} \text{Cu(OAc)}_2 \text{ 1 eq.} \\ \text{2,2-bipyridine 1 eq., Na}_2 \text{CO}_3 \text{ 2 eq.} \\ \text{70°C, DCE, air.} \end{array}$$

$$\begin{array}{c} \text{2 eq. A. Boro.} = 37\% \\ \text{4 eq. A. Boro.} = 60\% \\ \text{4 eq. A. Boro.} = 29\% \\ \text{4 eq. A. Boro.} = 55\% \\ \end{array}$$

$$\begin{array}{c} \text{Schéma 59} \end{array}$$

Cependant, dans le cas de la 1-phényléthanamine, la gêne stérique apportée en *alpha* de l'amine par le groupement méthyle conduit à isoler le produit de mono-couplage majoritairement par rapport au composé de di-couplage (entrée 3). Comme nous l'avons déjà observé auparavant, l'encombrement stérique des substrats à une influence sur cette réaction de couplage.

e) N-cyclopropylation des α -amino-esters.

Des amnio-esters peuvent également être *N*-cyclopropylés selon nos conditions opératoires. L'ester méthylique de la proline **I-61** est couplé à l'acide cyclopropylboronique avec un rendement de 35%, alors que l'ester de la (*S*)-phénylalanine **I-62** est obtenu uniquement sous sa forme mono-*N*-cyclopropylé **I-64** avec un rendement proche des 50%. La présence de l'ester en *alpha* de l'amine doit certainement empêcher la double *N*-cyclopropylation de cette amine primaire (Schéma 60).

Schéma 60

Il est également à noter que lors du couplage avec l'ester de la phénylalanine **I-62** une certaine épimérisation du centre stéréogène est observé. L'utilisation du bicarbonate de sodium en lieu et place du carbonate de sodium permet de diminuer cette racémisation sans influencer le rendement de la réaction (Schéma 60).

f) Sélectivité de la réaction.

Nous avons voulu étudier la sélectivité de la réaction vis-à-vis de différentes fonctions azotées. Deux composés présentant une fonction amide ainsi qu'une amine primaire ou secondaire ont alors été soumis aux conditions de couplage (Schéma 61).

Schéma 61 : Etude de la chimiosélectivité de la réaction.

Les amides semblent être de mauvais candidats vis-à-vis de la réaction de *N*-cyclopropylation, ils sont couplés avec de faible rendement ou ne prennent pas part à la réaction (Tableau 4, entrées 1 et 8). La faible réactivité de ce type de composé a d'ailleurs été observée par Stahl lors du couplage d'alcynes vrai sur des substrats azotés en conditions oxydantes. Comme nous l'avons-nous même observé, il mentionne que l'acétanilide et les carbamates acycliques ne prennent pas part à la réaction de couplage. Pour les deux molécules testées, une chimiosélectivité complète en faveur des amines est observée même en présence de 4 équivalents d'acide cyclopropylboronique. La *N*-[-4-(dicyclopropylamino)butyl]acétamide **I-66** est formée avec un rendement de 62% alors que la 1-cyclopropyl-*N-iso*butylpipéridine-3-carboxamide **I-65** est obtenue avec un excellent rendement de 95%.

La tryptamine **I-67** est également engagée dans la réaction. Afin d'observer une éventuelle sélectivité, uniquement 2 équivalents d'acide boronique ont été employés. Pour cette raison, les produits sont obtenus en faible quantité, de plus la sensibilité de ce type de structure face aux conditions oxydantes explique également ces rendements peu élevés. Néanmoins, une certaine sélectivité est observée (Schéma 62).

Schéma 62

Deux produits sont donc isolés de cette réaction, il s'agit soit de celui *N*-cyclopropylé sur toutes les positions **I-69** avec un rendement de 6%, soit celui di-*N*-cyclopropylé sur l'amine **I-68**, obtenu à hauteur de 24%. Une sélectivité en faveur de l'amine et au détriment du noyau indolique est donc observée ici. Au vue de ces différents résultats obtenus, l'ordre de réactivité suivante peut être établie (Schéma 63).

Schéma 63 : Ordre de réactivité de la réaction de *N*-cyclopropylation.

D'après les trois composés étudiés ci-dessus, la réactivité face à la réaction de *N*-cyclopropylation semble liée à la nucléophilie de l'azote. Cependant cette observation ne peut être généralisée à l'ensemble des substrats, car des molécules très peu nucléophiles comme le *N*-phthalimide ou encore les *p*-nitroanilines sont couplées avec d'excellents rendements.

XI. Conclusion sur la réaction de N-cyclopropylation de composés azotés.

Au cours de notre étude sur l'utilisation de l'acide cyclopropylboronique comme partenaire de couplage dans une réaction de type Chan-Lam, nous avons mis au point des conditions réactionnelles permettant le couplage de ce motif sur des hétérocycles azotés ainsi que sur des amides. La réaction a ensuite été étendue aux anilines et aux amines primaires et secondaires. Même si ces composés sont généralement sensibles aux conditions oxydantes, ils prennent ici par au couplage conduisant aux produits de *N*-cyclopropylation avec de bons voire d'excellents rendements (Schéma 64).

Schéma 64 : *N*-cyclopropylation de composés azotés.

Les conditions opératoires sont très douces, l'emploi du carbonate de sodium en tant que base permet une vaste tolérance fonctionnelle. Les réactifs employés sont disponibles commercialement, rendant cette méthode très accessible et facile à mettre en œuvre. Au vue de ces différents avantages, cette réaction facilite grandement la synthèse d'analogues *N*-cyclopropylés, elle trouvera donc sa place en chimie médicinale lors des études de relation structure-activité de composés biologiquement actifs.

⁽⁹²⁾ Benard, S.; Neuville, L.; Zhu, J. Chem. Commun. 2010, 46, 3393-3395.

Chapitre 2 : Formation de benzimidazoles par une séquence : couplage de Chan-Lam / fonctionnalisation de liaison C-H.

I. Introduction

Le benzimidazole est un hétérocycle aromatique azoté, il possède une structure comportant un cœur imidazole fusionné en position 4 et 5 à un noyau aromatique. La présence d'un azote de type pyridine et celle d'un azote de type pyrrole lui confère à la fois des propriétés basiques et acides (Figure 10).⁹³

Figure 10

Cette structure est présente dans de nombreux composés biologiquement actifs possédant des propriétés variés. ⁹⁴ On le retrouve par exemple dans des antiparasitaires, des inhibiteurs de la pompe à proton du système gastrique ou encore dans des médicaments contre l'hypertension (Figure 11). ⁹⁵

Figure 11

⁽⁹³⁾ Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles*; Wiley, 2003.

⁽⁹⁴⁾ Spasov, A.; Yozhitsa, I.; Bugaeva, L.; Anisimova, V. Pharm. Chem. J. 1999, 33, 232-243.

^{(95) (}a) Navarrete-Vázquez, G.; Yépez, L.; Hernández-Campos, A.; Tapia, A.; Hernández-Luis, F.; Cedillo, R.; González, J.; Martínez-Fernández, A.; Martínez-Grueiro, M.; Castillo, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4615-4622; (b) Goebel, M.; Wolber, G.; Markt, P.; Staels, B.; Unger, T.; Kintscher, U.; Gust, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 5885-5895; (c) Yan, Y.; Liu, Z.; Zhang, J.; Xu, R.; Hu, X.; Liu, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4189-4192.

Bien que plus rare à l'état naturel, le motif benzimidazole est tout de même présent au sein de notre organisme comme ligand du cobalt dans la vitamine B12.⁹⁶ On le retrouve également dans certains alcaloïdes comme la Granulatimide, isolés à partir d'un organisme marin, l'ascidie brésilienne *Didemnum granulatum* (Figure 11).⁹⁷

II. Synthèse de benzimidazoles.

Afin de permettre l'étude biologique de ce composé, différentes méthodes de synthèse ont été développées par les chimistes organiciens. Le Schéma 65 ci-dessous représente les grandes voies d'accès permettant l'obtention de cette structure.

Schéma 65: Diverses méthodes pour la formation de benzimidazoles.

Les stratégies traditionnellement utilisées pour la synthèse de ce motif se font soit à partir de 1,2-diaminobenzène ou de 2-nitroaniline en présence d'un composé carbonylé, soit à partir de *N*-phénylamidine ou *N*-phénylamide en présence d'oxydant ou de métaux de transition.

Des méthodes plus anecdotiques ont également été mises au point au cours de ces dernières années. On peut par exemple citer l'utilisation de réactifs à base de rhodium permettant la synthèse de benzimidazole *via* une réaction d'hydroformylation, ⁹⁸ ou encore la réaction de Diels-Alder entre un

⁽⁹⁶⁾ Barker, H. A.; Smyth, R. D.; Weissbach, H.; Toohey, J. I.; Ladd, J. N.; Volcani, B. E. *J. Biol. Chem.* **1960**, 235, 480-488.

⁽⁹⁷⁾ Britton, R.; de Oliveira, J. H. H. L.; Andersen, R. J.; Berlinck, R. G. S. J. Nat. Prod. 2001, 64, 254-255.

⁽⁹⁸⁾ Anastasiou, D.; Campi, E. M.; Chaouk, H.; Jackson, W. R. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7467-7478.

diène issue d'imidazole spécifique et un diènophile.⁹⁹ Ces méthodes reposent sur l'originalité de l'approche adoptée par leurs auteurs, bien qu'assez efficaces, elles restent limitées à un petit nombre de substrats et ne sont donc pas générales.

a) <u>Synthèse de benzimidazoles à partir de 1,2-diaminobenzènes ou de 2-</u>nitroanilines.

Dans le cas où le précurseur diaminé est mis en présence d'acide carboxylique, un acide fort permet de promouvoir cette réaction. L'acide polyphosphorique se révèle particulièrement efficace pour cette transformation (Schéma 66). 100

$$NH_2$$
 + NH_2 + NH_2 + NH_2 + NH_2 acide polyphosphorique NH_2 + NH_2 +

Schéma 66 : Formation de benzimidazoles à partir d'acides carboxyliques.

Néanmoins, la réaction doit être conduite à 250°C pendant plusieurs heures afin de former le produit désiré avec un bon rendement.

Récemment, il a été montré que l'utilisation d'une source de chauffage de type micro-onde s'avère très efficace pour cette réaction, les benzimidazoles sont obtenus avec de meilleurs rendements et le temps de la réaction est considérablement diminué (Schéma 67).¹⁰¹

Schéma 67 : Chauffage par micro-ondes pour la synthèse de benzimidazoles.

L'acide de Brönsted classiquement utilisé pour cette réaction peut être remplacé par un acide de Lewis, celui-ci va venir activer l'amide **II-01** préformé et également faciliter la déshydratation conduisant à la formation du benzimidazole (Schéma 68).¹⁰²

Schéma 68 : Mécanisme d'activation par un acide de Lewis.

⁽⁹⁹⁾ Neochoritis, C.; Livadiotou, D.; Stephanidou-Stephanatou, J.; Tsoleridis, C. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2275-2277.

⁽¹⁰⁰⁾ Hein, D. W.; Alheim, R. J.; Leavitt, J. J. J. Am. Chem. Soc. 1957, 79, 427-429.

⁽¹⁰¹⁾ Raghvendra, D.; Narayana, S. H. N. M. Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 2007, 55, 115-117.

⁽¹⁰²⁾ Tandon, V. K.; Kumar, M. Tetrahedron Lett. 2004, 45, 4185-4187.

L'équipe de Wang développe quant à elle une approche à partir d'orthoester **II-02** en présence de sels de zirconium, qui joueront ici le rôle d'acide de Lewis (Schéma 69).

Schéma 69 : Formation de benzimidazoles à partir d'orthoesters.

La méthode permet la synthèse efficace de plusieurs benzimidazoles à température ambiante en présence d'une quantité catalytique de tétrachlorure de zirconium. 103

La deuxième approche classiquement utilisée pour la synthèse de ce motif est la condensation d'un 1,2-diaminobenzène avec un aldéhyde en condition oxydante. Au vue de la grande sensibilité des aldéhydes face aux réactions d'oxydation, des oxydants très doux sont nécessaires afin d'éviter la suroxydation de celui-ci. Les composés soufrés de type métabisulfite ou hydrogénosulfite s'avèrent très efficaces pour cette condensation, ¹⁰⁴ ils ont été utilisés à de nombreuses reprises au travers de cette stratégie (Schéma 70). ¹⁰⁵

Schéma 70 : Formation de benzimidazoles à partir d'aldéhydes.

Par cette approche, l'utilisation d'un chauffage par micro-ondes est également très bénéfique. La condensation, entre différents aldéhydes et 1,2-diaminobenzènes en présence de bisulfite de sodium et en l'absence de solvant, est réalisée par l'équipe de Navarrete-Vazquez. Elle permet l'obtention des produits désirés en moins d'une minute et avec de très bons rendements.

En raison de la stabilité des aldéhydes vis-à-vis des oxydants à base d'iode hypervalent **II-03**, leur emploi dans cette réaction semble tout à fait adapté. En 2007, le groupe de Wang préconise le diacétate de iodobenzène comme promoteur dans cette réaction de cyclisation (Schéma 71).¹⁰⁷

⁽¹⁰³⁾ Zhang, Z.-H.; Yin, L.; Wang, Y.-M. Catal. Commun. 2007, 8, 1126-1131.

⁽¹⁰⁴⁾ Ridley, H. F.; Spickett, R. G. W.; Timmis, G. M. J. Heterocycl. Chem. 1965, 2, 453-456.

⁽¹⁰⁵⁾ Göker, H.; Kus, C.; Boykin, D. W.; Yildiz, S.; Altanlar, N. Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 2589-2596.

⁽¹⁰⁶⁾ Navarrete-Vázquez, G.; Moreno-Diaz, H.; Estrada-Soto, S.; Torres-Piedra, M.; León-Rivera, I.; Tlahuext, H.; Muñoz-Muñiz, O.; Torres-Gómez, H. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 2815-2825.

⁽¹⁰⁷⁾ Du, L.-H.; Wang, Y.-G. Synthesis 2007, 2007, 675,678.

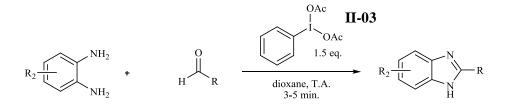


Schéma 71 : Utilisation d'iode hypervalent comme oxydant.

La méthode permet la formation de benzimidazole avec des rendements très bons dans un temps très court. Grâce à cet oxydant à base d'iode hypervalent, aucune source de chauffage n'est alors nécessaire pour le bon fonctionnement de la réaction.

Le réactif diaminé de départ peut être remplacé par une 2-nitroaniline. Dans cette approche, le groupement nitro sera alors réduit avant de réagir avec l'acide carboxylique. Par cette stratégie, le groupe de Clemens prépare différents analogues de la sphingosine-1-phosphate. Deux étapes sont alors nécessaires. Dans un premier temps, le groupement nitro est réduit en amine par le zinc, le composé diaminé ainsi formé va ensuite réagir avec un acide carboxylique pour conduire au benzimidazole.

En 2005, cette méthode est améliorée et elle se déroule en un seul pot. Le chlorure d'étain (II) va jouer le rôle de réducteur et d'acide de Lewis permettant la synthèse de benzimidazole en une seule étape à partir de 2-nitroaniline et d'acide carboxylique (Schéma 72). Cette réaction permet donc la formation de l'hétérocycle désiré à partir d'un substrat différent des 1,2-diaminobenzènes classiquement employés.

Schéma 72

La préparation de benzimidazoles diversement substitués, par ces stratégies, sont clairement dépendantes de l'accessibilité des précurseurs. Leur synthèse peut s'avérer complexe et fastidieuse. De plus, la post-fonctionnalisation de l'azote pour obtenir des benzimidazoles *N*-substitués est rarement régiosélectives, et conduit donc à un mélange de régio-isomères souvent difficiles, voire impossible, à séparer (Schéma 73).

⁽¹⁰⁸⁾ Clemens, J. J.; Davis, M. D.; Lynch, K. R.; Macdonald, T. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4903-4906.

⁽¹⁰⁹⁾ VanVliet, D. S.; Gillespie, P.; Scicinski, J. J. Tetrahedron Lett. 2005, 46, 6741-6743.

Schéma 73

b) <u>Utilisation d'amides et d'amidines pour la formation de benzimidazoles.</u>

Afin de palier ce problème de régiosélectivité, plusieurs stratégies ont été développées par les chimistes de synthèse. Les groupes de Ma et de Buchwald réalisent la synthèse régiosélective de benzimidazoles *N*-substitués à partir de *N*-arylamides correctement fonctionnalisés. Le premier, met en place une réaction de couplage entre une amine et un dérivé halogéné dans les conditions de Ullmann (Schéma 74).¹¹⁰

Schéma 74 : Synthèse de benzimidazoles par Ma.

Le groupe de Buchwald propose quant à lui une méthode similaire, mais faisant intervenir cette fois-ci une réaction de couplage catalysée par du palladium (Schéma 75).¹¹¹

Schéma 75 : Synthèse de benzimidazoles par Buchwald.

Les deux méthodes permettent l'obtention des benzimidazoles avec de très bons rendements. Elles s'avèrent très efficaces pour la formation d'un seul régio-isomère.

(111) Zheng, N.; Anderson, K. W.; Huang, X.; Nguyen, H. N.; Buchwald, S. L. Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 7509-7512.

⁽¹¹⁰⁾ Zou, B.; Yuan, Q.; Ma, D. Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 2598-2601.

L'équipe de Brain des laboratoires Novartis réalise la synthèse de benzimidazoles *N*-substitués à partir d'amidines préalablement fonctionnalisées (Schéma 76).¹¹²

Schéma 76 : Synthèse de benzimidazoles par Brain.

La réaction de cyclisation est menée dans les conditions de *N*-arylation de type Buchwald-Hartwig. Les groupements R₁ et R₂ peuvent être de type aliphatique ou aromatique sans influence notable sur le rendement. La méthode est très efficace pour la formation d'un seul régio-isomère de benzimidazole *N*-substitué. Néanmoins, la synthèse des précurseurs nécessite plusieurs étapes à partir des 2-bromoanilines qui sont quant à eux peu disponibles dans le commerce. En raison de la difficulté de préparation des réactifs de départ et en tenant compte du mécanisme de la réaction, la diversité chimique du groupement R₃ est assez restreinte, ce qui rend la post-fonctionnalisation des produits obtenus très difficile.

Grâce à une stratégie faisant intervenir une double réaction de couplage de type Ullmann, l'équipe de Deng réalise la synthèse de benzimidazoles à partir d'amidines et d'aryles di-halogénés (Schéma 77).

Schéma 77 : Synthèse de benzimidazoles par Deng.

Bien que la méthode permette le contrôle de la formation d'un seul régioisomère grâce à la différence de réactivité entre les deux atomes d'halogène, les rendements sont assez faibles et n'excèdent que rarement les 50% en produit désiré. 113

Ces différents exemples mettent en avant l'importance du motif amidine comme précurseur pour la formation de benzimidazoles. Cependant, toutes ces méthodes nécessitent des partenaires bifonctionnalisés qui sont préalablement aménagés en amide ou en amidine comme dans les méthodes de Ma et de Brain respectivement. Ou alors, ils sont directement employés comme dans la méthode de Deng dans laquelle ce partenaire va subir deux réactions de couplages successives. Ces composés

^{(112) (}a) Brain, C. T.; Brunton, S. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1893-1895; (b) Brain, C. T.; Steer, J. T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6814-6816.

⁽¹¹³⁾ Deng, X.; Mani, N. S. Eur. J. Org. Chem. **2010**, 2010, 680-686.

aromatiques poly-fonctionnalisés sont rarement commerciaux et leur synthèse est le principal inconvénient de ces stratégies.

Néanmoins, des méthodes à partir de *N*-arylamidines non-fonctionnalisées faisant intervenir une fonctionnalisation de liaison C-H existent dans la littérature.¹¹⁴

L'utilisation de tétra-acétate de plomb (IV) par Mahajan, ¹¹⁵ lui permet, par exemple, de réaliser la cyclisation de *N*-arylamidine en benzimidazole (Schéma 78).

$$R_{3} \xrightarrow{\text{|I|}} \begin{array}{c} H \\ NH \\ R_{1} \end{array} \xrightarrow{\begin{array}{c} Pb(OAc)_{4} \ leq. \\ DCM, \ reflux \\ 1h30 \end{array}} R_{3} \xrightarrow{\text{|I|}} \begin{array}{c} H \\ N \\ N \end{array} R_{1}$$

Schéma 78 : Synthèse de benzimidazoles par Mahajan.

Les hétérocycles azotés sont obtenus avec des rendements supérieurs à 70% à partir de *N*-arylamidines facile d'accès. Au point vue mécanistique, les auteurs proposent que l'azote non-substitué de l'amidine soit oxydé dans un premier temps par le complexe de plomb en nitrène **II-04** (Schéma 79). Celui-ci réagirait avec le noyau aromatique par électro-cyclisation conduisant à l'intermédiaire **II-05** qui par réaromatisation conduirait alors au benzimidazole.

Schéma 79 : Mécanisme par formation de nitrène.

Cependant, en raison du fort pouvoir oxydant du tétra-acétate de plomb (IV), la tolérance fonctionnelle du groupement R_3 est très limitée. Uniquement des substituants de type alkyle ou des halogènes sont mentionnés dans cette étude.

^{(114) (}a) Ramsden, C. A.; Rose, H. L. *J. Chem. Soc.*, *Perkin Trans. 1* **1997**, 2319-2328; (b) Zhu, J.; Xie, H.; Chen, Z.; Li, S.; Wu, Y. *Synlett* **2009**, 2009, 3299,3302.

⁽¹¹⁵⁾ Chaudhury, S.; Debroy, A.; Mahajan, M. P. Can. J. Chem. 1982, 60, 1122-1126.

Récemment, inspiré par ces résultats et par les récents progrès en matière de fonctionnalisation de liaison C-H grâce aux métaux de transition, ¹¹⁶ le groupe de Buchwald propose de réévaluer cette transformation. Il soumet alors la *N*-phénylbenzamidine **II-06** à différents complexes métalliques. Ceux à base de cuivre s'avèrent les plus efficaces pour la formation de benzimidazoles. Après optimisation des conditions opératoires, le système ci-dessous (Schéma 80) donne les meilleurs résultats. ¹¹⁷

Schéma 80 : Fonctionnalisation de liaison C-H pour la synthèse de benzimidazoles.

Le groupement R₂ en position *ortho* sur le noyau aromatique de la benzamidine est primordial pour l'obtention de bons rendements. En l'absence de ce susbtituant, le produit de départ se décompose rapidement et entraine l'inhibition de la réaction. La variété des groupements R₁ et R₂ est très vaste, des groupements tels que des éthers, des esters ou encore des halogénes et des composés silylés sont tolérés. Ces derniers sont très importants car ils peuvent permettre une post-fonctionnalisation du benzimidazole ainsi synthétisé. En ce qui concerne les amidines aliphatiques, uniquement celles possédant un groupement *tert*-butyle **II-07** peuvent être utilisées dans cette réaction de cyclisation, en l'absence de ce groupement volumineux, uniquement des produits de décomposition du réactif de départ sont observés (Schéma 81).

Schéma 81

Les 2-tert-butylbenzimidazoles sont formés avec des rendements supérieurs à 80% que ce soit pour des substituants électro-attracteurs ou électro-donneurs. La méthode développée par le groupe de Buchwald est donc très efficace pour la synthèse de benzimidazoles poly-substitués. Cet exemple met une fois de plus en avant les amidines comme précurseurs de choix pour la synthèse de ces hétérocycles azotés. Grâce à la cyclisation par fonctionnalisation de liaison C-H, les intermédiaires réactionnels sont plus simples d'accès que les composés aromatiques halogénés généralement utilisés.

⁽¹¹⁶⁾ Liu, C.; Zhang, H.; Shi, W.; Lei, A. Chem. Rev. 2011, 111, 1780-1824.

⁽¹¹⁷⁾ Brasche, G.; Buchwald, S. L. Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 1932-1934.

III. Propriétés biologiques des amidines.

Les amidines ne sont pas seulement des intermédiaires de synthèse importants, ils sont également présents dans de nombreux principes actifs. On les retrouve par exemple dans des antiparasitaires comme le Diminazène ou la Pentamidine. Ce dernier est généralement prescrit pour lutter contre la maladie du sommeil, mais il peut également être administré aux patients atteints du VIH afin de lutter contre le *Pneumocystis jiroveci*, parasite responsable de la pneumocystose, une infection grave des poumons. Cependant, la prise de ces médicaments s'accompagne de nombreux effets secondaires. Afin de diminuer ces effets indésirables, de nombreux analogues sont actuellement étudiés par les chercheurs. Une des principales pistes de recherche est la fonctionnalisation des azotes du motif amidines présents au sein de ces principes actifs (Figure 12). De plus, au cours de ces différentes études, certains de ces composés se sont révélés être de bons agents anti-tumoraux.

Figure 12

IV. Objectifs.

Dans le prolongement des travaux de recherche effectués au laboratoire sur la réaction de Chan-Lam, nous voulons mettre au point une réaction de *N*-arylation entre le motif amidine et différents acides boroniques. A notre connaissance, cette fonction diazotée n'a jamais été utilisée comme nucléophile dans ce type de couplage. Cette réaction permettrait la fonctionnalisation de diverses amidines **II-08** facilitant ainsi la synthèse d'analogues de principes actifs (Schéma 82).

Schéma 82 : Réaction de Chan-Lam envisagée.

⁽¹¹⁸⁾ Tahghighi, A.; Marznaki, F. R.; Kobarfard, F.; Dastmalchi, S.; Mojarrad, J. S.; Razmi, S.; Ardestani, S. K.; Emami, S.; Shafiee, A.; Foroumadi, A. Eur. J. Med. Chem. **2011**, *46*, 2602-2608.

⁽¹¹⁹⁾ Jarak, I.; Marjanovic, M.; Piantanida, I.; Kralj, M.; Karminski-Zamola, G. Eur. J. Med. Chem. 2011, 46, 2807-2815.

Qui plus est, au vue des conditions réactionnelles similaires entre la réaction de couplage de type Chan-Lam et celle de la réaction de cyclisation d'amidine par fonctionnalisation de liaison C-H, l'amidine *N*-arylées **II-09** obtenue par couplage pourrait éventuellement cycliser afin de conduire au benzimidazoles (Schéma 83). Cette stratégie permettrait donc la synthèse de benzimidazoles à partir d'amidines et d'acide boroniques par un processus domino faisant intervenir une réaction de Chan-Lam suivi d'une réaction de fonctionnalisation de liaison C-H.

Schéma 83 : Séquence couplage de Chan-Lam, cyclisation par fonctionnalisation de liaison C-H.

V. <u>N-arylation d'amidines catalysée par le cuivre.</u>

Les *N*-arylamidines sont généralement préparées à partir d'un dérivé nitrile et d'une aniline en présence d'acide de Lewis ou de Brönsted. Le trichlorure d'aluminium (III) est l'acide de Lewis de référence pour cette réaction chimique. ¹²⁰ Des températures très élevées sont néanmoins nécessaires pour l'obtention de bons rendements.

Dans le but de proposer une nouvelle voie d'accès à ce type de composés, différentes équipes de recherche se sont intéressées à la *N*-arylation directe d'amidines.

a) <u>Utilisation d'amidine comme équivalent d'ammoniaque.</u>

L'équipe de Zhao réalise le couplage de ce motif avec divers halogénures d'aryles. Dans leurs conditions réactionnelles, le sel hydrochlorique d'amidine **II-10** sert d'équivalent d'ammoniaque et permet alors la formation d'anilines (Schéma 84).¹²¹

⁽¹²⁰⁾ Ichikawa, M.; Nabeya, S.; Muraoka, K.; Hisano, T. Chem. Pharm. Bull. 1979, 27, 1255-1264.

⁽¹²¹⁾ Gao, X.; Fu, H.; Qiao, R.; Jiang, Y.; Zhao, Y. J. Org. Chem. 2008, 73, 6864-6866.

$$R_{1} \stackrel{\text{II}}{=} 1 + \underbrace{\begin{array}{c} \text{CuI 10 mol\%} \\ \text{proline 20 mol\%, Cs}_{2}\text{CO}_{3} \text{ 2 eq.} \\ \text{DMF, 110°C, 10h.} \end{array}}_{\text{DMF, 110°C, 10h.}} R_{1} \stackrel{\text{NH}_{2}}{=} 1 + \underbrace{\begin{array}{c} \text{NH}_{2}\text{N} \\ \text{N} \\ \text{N} \\ \text{N} \\ \text{R}_{2} \end{array}}_{\text{NH}_{2}}$$

Schéma 84 : Utilisation amidine comme équivalent d'ammoniaque par Zhao.

La protonation du carbonate de césium entraine sa décomposition en dioxyde de carbone et en eau. Cette molécule d'eau va ensuite réagir avec la *N*-arylamidine conduisant à la formation de l'aniline **II-11** et d'un amide. En présence d'eau, l'amidine **II-10** semble être un bon substitut d'ammoniaque pour la formation d'aniline.

Néanmoins, des études menées par les groupes d'Antilla et de Westwood, montrent que le couplage de cette entité est possible.

b) *N*-arylation d'amidine dans les conditions de Ullmann.

Antilla et son équipe mettent au point une réaction de type Ullmann entre différentes amidines et divers iodure d'aryles (Schéma 85).

Schéma 85: *N*-arylation d'amidines par Antilla.

Les conditions sont sensiblement identiques à celles proposées par le groupe de Zhao, mais dans leur cas, en l'absence de ligand et à 90°C, les *N*-arylamidines sont isolées avec de bons rendements. Lorsque le substituant R₁ est un groupement électro-attracteur, de meilleurs rendements sont généralement observés. Plusieurs amidines sont employés dans cette réaction de couplage, les auteurs ne mentionnent pas la formation d'anilines ou amides dans le milieu réactionnel. ¹²²

Afin de faciliter la synthèse d'analogues de la blebbistatin, le groupe de Westwood étudie également la réaction de couplage entre une amidine et un iodure d'aryle. En se basant sur les résultats de Zhao, le

⁽¹²²⁾ Cortes-Salva, M.; Garvin, C.; Antilla, J. C. J. Org. Chem. 2011, 76, 1456-1459.

groupe préconise d'incorporer du tamis moléculaire au sein de la réaction pour piéger l'eau formée et obtenir les produits de couplage. Ils sont formés avec des rendements modestes compris entre 17% et 79% dans les conditions ci-dessous (Schéma 86).¹²³

Schéma 86 : *N*-arylation d'amidines par Westwood.

Diverses *N*-arylamidines sont synthétisées par cette méthode, les iodures d'aryles portant un groupement électro-attracteur sont les moins réactives dans ces conditions, les produits de couplage correspondant sont obtenus avec de faibles rendements. Les auteurs obtiennent le cliché aux rayons X d'un produit ainsi synthétisé, mettant en évidence que celui-ci, à l'état solide, possède le groupement aryle sur l'azote de type imide **II-12**. De plus, un sous-produit de la réaction est régulièrement isolé, il s'agit du produit de bi-couplage **II-13**, l'étude de diffraction des rayons X de ce composé révèle la présence d'un aryle sur chaque azote de l'amidine.

Nous envisageons dans notre cas de développer une réaction de type Chan-Lam entre des amidines et des acides boroniques. Cette méthode offrirait une nouvelle voie pour la fonctionnalisation de ces composés. De plus, les conditions oxydantes requises pour ce type de réaction sont sensiblement similaires aux conditions nécessaires pour la fonctionnalisation de liaison C-H par le cuivre, nous permettant d'envisager la possibilité d'une cyclisation en benzimidazoles de ces intermédiaires formés par couplage en un seul pot.

VI. <u>Synthèse de benzimidazoles par formation de liaison C-N via</u> fonctionnalisation de liaison C-H.

En plus de la méthode mise au point par le groupe de Buchwald, une approche *via* une catalyse au palladium est développée par le groupe de Shi pour la formation de benzimidazoles par activation de la liaison C-H (Schéma 87). Les hétérocycles sont obtenus avec des rendements modestes, les meilleurs rendements sont obtenus lorsque R₁ et R₂ sont de type électro-donneur. Les auteurs proposent un mécanisme dans lequel le cuivre pourrait servir de co-oxydation afin de régénérer le palladium (II). Cependant, en l'absence de palladium et avec 1 équivalent d'acétate de

⁽¹²³⁾ Lawson, C. P. A. T.; Slawin, A. M. Z.; Westwood, N. J. Chem. Commun. 2011, 47, 1057-1059.

⁽¹²⁴⁾ Xiao, Q.; Wang, W.-H.; Liu, G.; Meng, F.-K.; Chen, J.-H.; Yang, Z.; Shi, Z.-J. Chem. Eur. J. **2009**, 15, 7292-7296.

cuivre (II) sous atmosphère d'oxygène, le produit désiré est quand même formé avec un rendement de 15%.

Schéma 87: Activation C-H pour la synthèse de benzimidazoles par Shi.

D'autres exemples de cyclisation par la même approche sur des structures semblables aux amidines ont également été développés.

Le groupe de Zhang met au point une méthode de synthèse de pyrido[1,2-a]-benzimidazoles à partir de *N*-aryl-2-aminopyridine **II-14** (Schéma 88). Le système catalytique à base de cuivre et de fer permet la cyclisation en produit escompté avec généralement de bons rendements. ¹²⁵

Schéma 88 : Synthèse de pyrido[1,2-a]-benzimidazoles par fonctionnalisation d'une liaison C-H.

Le complexe de fer faciliterait l'oxydation du cuivre (II) en cuivre (III) alors que l'acide viendrait coordiner le cuivre et, grâce à son carbonyle, il façiliterait le départ de l'hydrogène sous forme de proton. Ce role joué par les additifs de type carboxylate a déjà été observé par Fagnou lors de précédentes études d'activation de liaison C-H.¹²⁶

Récemment, une équipe belge propose un nouveau système catalytique pour cette même réaction de cyclisation (Schéma 89).¹²⁷

$$\begin{array}{c|c} R_1 & H \\ \hline N \\ \hline \\ II-14 \\ \hline \end{array} \qquad \begin{array}{c} Cu(OAc)_2.H_2O\ 20\ mol\% \\ Acide\ 20\ mol\% \\ \hline \\ O_2, DMSO,\ 120^{\circ}C. \\ \hline \end{array} \qquad \begin{array}{c} R_1 \\ \hline \\ N \\ \hline \end{array}$$

Schéma 89 : Synthèse de pyrido[1,2-a]-benzimidazoles par Maes.

⁽¹²⁵⁾ Wang, H.; Wang, Y.; Peng, C.; Zhang, J.; Zhu, Q. J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 13217-13219.

⁽¹²⁶⁾ Lafrance, M.; Fagnou, K. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 16496-16497.

⁽¹²⁷⁾ Masters, K.-S.; Rauws, T. R. M.; Yadav, A. K.; Herrebout, W. A.; Van der Veken, B.; Maes, B. U. W. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6315-6320.

Ici, l'acide carboxylique est employé en quantité catalytique, les meilleures résultats sont obtenus avec l'acide 3,4,5-trifluorobenzoïque. Les produits sont formés avec de bons rendements et la réaction tolère divers groupements comme les esters, les éthers ainsi que des substituants fluorés. Cet exemple met en évidence que la présence d'un excès d'acide au sein du milieu réactionnel n'est pas nécessaire pour le bon déroulement de la fonctionnalisation de liaison C-H.

Un système catalytique unique serait-il capable dans un premier temps de réaliser le couplage de type Chan-Lam afin de former les *N*-arylamidines, puis de permettre la cyclisation de ce composé *via* la fonctionnalisation d'une liaison C-H? On se propose alors d'étudier la séquence réactionnelle cidessous (Schéma 90). Ces travaux ont été menés en collaboration avec le doctorant Jihui Li.

Schéma 90 : Séquence couplage de Chan-Lam, cyclisation par fonctionnalisation de liaison C-H.

VII. <u>Etude de la réaction de N-arylation d'amidine dans les conditions de Chan-</u> <u>Lam.</u>

Dans un premier temps, nous avons voulu étudier la première partie de notre approche pour la synthèse de benzimidazoles, c'est-à-dire la réaction de *N*-arylation d'amidines par un acide boronique sous les conditions de Chan-Lam. Cette étape est primordiale dans notre stratégie et son optimisation se fera bien évidemment en gardant à l'esprit les conditions nécessaires pour l'étape de fonctionnalisation de liaison C-H.

a) Premières approches.

Afin d'étudier cette étape de couplage, la benzamidine et deux équivalents d'acide p-tolylboronique ont été soumis à diverses conditions réactionnelles. Les résultats obtenus sont répertoriés dans le tableau ci-dessous.

	Cuivre	Solvant	Solvant T°C		П-16	
1	2 eq. Cu(OAc) ₂	DMF	T.A.	77%	12%	
2	1 eq. Cu(OAc) ₂	DMF	T.A.	56%	28%	
3	0.2 eq. Cu(OAc) ₂	МеОН	T.A.	30%	5%	
4	0.2 eq. Cu(OAc) ₂	МеОН	Reflux	46%	7%	
5	0.2 eq. Cu(OAc) ₂	DMF	T.A.	42%	26%	
6	0.2 eq. Cu(OAc) ₂	DMF	80°C	48%	13%	
7	0.2 eq. Cu(OAc) ₂	DMF	130°C	29%	< 5%	

Tableau 9 : Premiers essais de couplage de Chan-Lam.

Dans un premier temps, une quantité stoechiométrique de cuivre (II) a été utilisée. Sous ces conditions (entrée 1 et 2), le produit désiré est formé avec des rendements encourageant de 77% et 56% selon la quantité de cuivre (II). La fonction amidine est stable vis-à-vis des conditions oxydantes du couplage. Le produit de di-couplage est également isolé lors de ces réactions. Lors des premiers essais en version catalytique, nous avons également évalué un solvant polaire protique. De bons résultats de couplage ont déjà été observés dans le méthanol. Dans notre cas, les résultats sont sensiblement égaux dans les deux solvants. Lorsque le milieu réactionnel est chauffé, on observe une légère amélioration des résultats (entrées 4 et 6) dans un temps de réaction de 24 heures au lieu de 48. De plus, dans le DMF, il est à noter que le benzimidazole correspondant à la cyclisation de la *N*-tolylbenzamidine II-15 est formé à hauteur de 10%. L'obtention de ce motif benzimidazole sous ces conditions nous encourage à poursuivre notre étude avec ce solvant.

b) Optimisation des conditions réactionnelles.

Différents ligands et sources de cuivre ont ensuite été évalués dans le DMF et à température ambiante. Le Tableau 10 illustre les résultats obtenus.

	Cuivre	Ligands	Temps	II-15	II-16	
1	0.2 eq. Cu(OAc) ₂	0.2 eq. Bipy	36h	35%	traces	
2	0.2 eq. Cu(OAc) ₂	0.2 eq. TMEDA	36h	44%	4%	
3	0.2 eq. Cu(OAc) ₂	0.2 eq. DMAP	36h	46%	30%	
4	0.2 eq. Cu(OAc) ₂	0.2 eq. Phen	36h	48%	traces	
5	0.2 eq. Cu(OAc) ₂	0.2 eq. BnBOX	36h	62%	25%	
6	0.2 eq. Cu(OAc) ₂	0.2 eq. PPh ₃	24h	60%	10%	
7	0.2 eq. Cu(OAc) ₂	0.2 eq. OPPh ₃	24h	73%	10%	
8	0.2 eq. Cu(OAc) ₂	0.4 eq. PivOH	36h	60%	16%	
9	0.2 eq. Cu(OAc) ₂	0.4 eq. PivONa	24h	69%	15%	
10	0.2 eq. CuTC	-	24h	63%	13%	
11	$0.2 \mathrm{\ eq.\ Cu_2O}$	-	48h	traces	0%	

Tableau 10: Optimisation du couplage de Chan-Lam.

L'utilisation de la bipyridine, de la TMEDA, de la DMAP ainsi que de la phénantroline ne permet pas l'amélioration du rendement en *N*-tolylbenzamidine (entrées 1-4). Une augmentation de celui-ci est alors constaté grâce à l'emploi des ligands de type BOX ou de type phosphine (entrées 5-7). L'oxyde de triphénylphosphine est le ligand le plus efficace ; il permet la formation du composés de monocouplage avec un très bon rendement de 73% en seulement 24h. L'incorporation d'acide pivaloïque a également été évaluée. L'ajout de ce type additif au sein du milieu réactionnel pour la réaction de Chan-Lam, s'est déjà révélé efficace lors d'une étude menée par le groupe de Buchwald. Dans notre étude, que ce soit sous sa forme acide ou sa forme carboxylate, cet additif permet la formation du

composé de mono-couplage avec de bons rendements de 60% et 69% respectivement (entrée 8 et 9). Avec le carboxylate de sodium, un temps réactionnel plus court est observé. Ce résultat est très encourageant pour la deuxième étape de notre étude, car le carboxylate pourrait faciliter le départ de l'hydrogène lors de la fonctionnalisation de la liaison C-H. 126

Différentes sources de cuivre ont également été testées (entrées 10 et 11), cependant elles n'apportent pas d'amélioration significative ou s'avère inefficace.

Deux systèmes catalytiques se distinguent de notre étude (entrées 7 et 9), dans lesquels, le produit de mono-couplage **II-15** est obtenu avec un rendement d'environ 70%. Le composé de di-couplage **II-16** est le principal sous-produit de cette réaction, afin de diminuer sa formation, la quantité d'acide boronique a été abaissée (Schéma 91).

Schéma 91 : Diminution du nombre d'équivalent d'acide boronique.

Le *N*-tolylbenzamidine **II-15** est alors obtenu avec un excellent rendement et uniquement des traces du composé di-*N*-tolylé **II-16** sont observées dans ces conditions opératoires. La *N*-arylation d'amidine dans ces conditions, ne nécessite pas d'excès d'acide boronique, généralement favorable pour l'obtention de bons rendements. Différents exemples sont en cours de synthèse au laboratoire afin d'exemplifier cette nouvelle voie d'accès pour la *N*-arylation d'amidine. Cette méthode fait intervenir des réactifs peu onéreux et les produits de départ sont disponibles commercialement.

Ces deux conditions ainsi obtenues, seront le point de départ pour l'étude de la seconde étape de notre processus.

VIII. <u>Etudes de la formation de benzimidazole par fonctionnalisation de liaison C-H.</u>

En raison des observations faites par le groupe de Buchwald sur la forte dégradation des amidines non-substituées en ortho lors de leur cyclisation en benzimidazoles, nous avons choisi comme substrats de départ pour cette réaction la 2-méthylbenzamidine **II-19**. Ce composé sera soumis aux conditions de Chan-Lam établies ci-dessus afin de former la *N*-arylbenzamidine, puis le milieu réactionnel sera chauffé pour permettre la deuxième étape de notre séquence, c'est-à-dire la fonctionnalisation de la liaison C-H conduisant à la cyclisation en benzimidazole. Les différents résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 11.

	Conditions	Amidine	A. boronique	Solvant	Atmosphère	Température	Temps	II-17	II-18
1	A	1 eq.	1.2 eq.	DMF	Air/ Air	T.A./ 120°C	48h/40h	29%	nd
2	A	1 eq.	1.2 eq.	DMF	Air/ O ₂	50°C/ 120°C	9h/ 13h	52%	nd
3	В	1 eq.	1.2 eq.	DMF	Air/ O ₂	50°C/120°C	14h/ 11h	53%	16%
4	В	1.5 eq.	1 eq.	DMF	Air/ O ₂	50°C/ 120°C	24h/6h	85%	7%
5	A	1.5 eq.	1 eq.	DMF	Air/ O ₂	50°C/ 120°C	24h/6h	75%	3%
6	В	1.5 eq.	1 eq.	DMSO	Air/ O ₂	50°C/ 120°C	24h/6h	84%	6%
7	A	1.5 eq.	1 eq.	DMSO	Air/ O ₂	50°C/ 120°C	24h/6h	75%	3%
8	В	1.5 eq.	1 eq.	toluène	Air/ O ₂	50°C/ reflux	24h/6h	5%	0%
9	В	1.5 eq.	1 eq.	dioxane	Air/ O ₂	50°C/ reflux	24h/6h	59%	5%

Tableau 11 : Optimisation des conditions réactionnelles pour la séquence couplage de Chan-Lam/ fonctionnalisation de la liaison C-H.

On peut constater que le chauffage du milieu réactionnel à 50°C pour la réaction de couplage permet une nette diminution du temps de réaction. De plus, lorsque l'atmosphère ambiante de l'étape de cyclisation est remplacée par du dioxygène, un meilleur rendement en benzimidazole **II-17** est obtenu dans un temps plus court (entrées 1-3). En présence d'oxyde de triphénylphosphine ou de pivaloate de sodium, l'hétérocycle désiré est alors formé à environ 50%. Le principal sous-produit de la réaction est le benzimidazole *N*-arylé **II-18** issu de la cyclisation de la benzamidine di-*N*-arylé **II-16**. Afin de diminuer la formation de ce sous-produit, les quantités d'amidine **II-19** et d'acide boronique ont été réévaluées. La 2-méthylbenzamidine **II-19** est alors utilisée avec un léger excès par rapport à l'acide *p*-tolylboronique (entrées 4 et 5). Le composé voulu est alors isolé avec un excellent rendement de 85% dans les conditions **B** et avec un très bon rendement de 75% pour les conditions **A**.

Le solvant de la réaction a ensuite été réétudié. Des résultats similaires sont obtenus dans le DMF et dans le DMSO quelques soit les conditions employées (entrées 4-7). Des rendements nettement inférieurs sont obtenus dans le toluène ou le dioxane sans doute à cause de leur plus faible polarité (entrées 8 et 9).

D'après ces différents résultats, les meilleures conditions sont celles de l'entrée 4. A partir de la 2-méthylbenzamidine **II-19** et d'un équivalent d'acide boronique en présence d'acétate de cuivre (II) et de pivaloate de sodium dans le DMF, le benzimidazole **II-17** est synthétisé avec un excellent rendement de 85% (Schéma 92). La réaction a lieu en seul pot et au bout de 24 heures à 50°C, l'étape de couplage est terminée. La *N*-arylamidine issue de ce couplage peut soit être isolée, soit convertie en benzimidazole en augmentant la température à 120°C sous atmosphère d'oxygène.

Schéma 92 : Conditions optimales pour la synthèse de benzimidazoles.

La généralisation de ce nouveau processus pour la synthèse de benzimidazole est actuellement à l'étude au laboratoire. Les premiers résultats sont très encourageants, les trois hétérocycles cidessous ont pu être synthétisés par notre stratégie (Schéma 93).

Schéma 93 : Benzimidazoles obtenus par notre séquence réactionnelle.

Que l'acide boronique porte un groupement électro-attracteur ou électro-donneur, d'excellents rendements sont obtenus. Comme cela a été mentionné par le groupe de Buchwald, une baisse du rendement est observée en l'absence du méthyle en position ortho sur la benzamidine de départ. Cependant, le produit est formé avec un rendement satisfaisant de 62%. La formation de benzimidazoles N-arylés est également observée au cours de cette réaction. Leurs rendements n'excèdent pas les 10% et ils sont facilement séparés du produit escompté par simple purification sur colonne chromatographique.

Lors de la réaction entre la benzamidine et l'acide 3-méthoxyphénylboronique, deux isomères sont obtenus. En effet, après le couplage de Chan-Lam, deux liaisons C-H peuvent réagir et donc conduire à deux produits différents (Schéma 94).

Schéma 94

Au niveau électronique, ces deux positions sont quasi-identiques. Néanmoins, en raison de l'encombrement stérique, la position en para du méthoxy est la plus réactive et les deux régioisomères sont obtenus dans un rapport 10 pour 1 en faveur de l'isomère II-21.

IX. Conclusion

Les premiers résultats de cette réaction sont très encourageants. ¹²⁸ Le système catalytique fait intervenir des réactifs commerciaux peu onéreux comme l'acétate de cuivre (II) et le pivaloate de sodium. De plus, l'utilisation d'amidines et d'acides boroniques est très avantageuse, car ces composés chimiques sont facilement synthétisables ou tout simplement disponibles commercialement. La méthode que nous avons développée permet, dans un premier temps, l'arylation d'amidine dans des conditions de type Chan-Lam. La N-arylamidine II-23 ainsi obtenue peut être isolé ou alors elle peut cycliser en benzimidazole II-24 dans le même milieu réactionnel en augmentant simplement la température à 120°C sous une atmosphère d'oxygène (Schéma 95).

Travaux poursuivis par le doctorant Jihui Li. (128)

Schéma 95 : Nouvelle séquence réactionnelle pour la synthèse de benzimidazoles.

Les *N*-arylamidines et les benzimidazoles sont formés avec de très bons rendements. Au vue des résultats préliminaires, la réaction semble tolèrer des groupements de différentes natures électroniques. La tolérance d'un atome de chlore permet d'envisager la post-fonctionnalisation de ces hétérocycles par des réactions de couplage catalysées par les métaux de transition. Cette réaction offre une nouvelle approche pour la synthèse de *N*-arylamidines et pour la synthèse de benzimidazoles. Elle permet un accès rapide et efficace à divers analogues d'amidines et de benzimidazoles à partir d'acides boroniques. Un système unique permet la catalyse des deux étapes de notre stratégie de manière très performante. Des études sont actuellement en cours au laboratoire, afin d'explorer tout le potentiel de cette séquence réactionnelle. Nous envisageons d'utiliser des alkylamidines pour diversifier le substituant en position 2 sur les benzimidazoles formés. L'utilisation d'acide phénylboronique diversement substitué en position 3, nous permettra d'étudier la régiosélectivité de l'étape de fonctionnalisation de la liaison C-H.

<u>Chapitre 3 : Synthèse de pyrroles</u> <u>pallado-catalysée à partir de 2-bromoallylamines.</u>

I. <u>Introduction</u>.

Le pyrrole est un hétérocycle azoté aromatique à 5 chainons. C'est l'un des motifs les plus importants de la chimie organique. On le retrouve dans de nombreux produits naturels possédant des propriétés biologiques diverses. Inspirés par ces structures issues de la nature, les chimistes de synthèse ont développé bons nombres de composés autour de ce noyau aromatique. L'éventail des propriétés biologiques des composés comportant cet hétérocycle aromatique est donc très vaste. On le retrouve dans des anti-cancéreux, des anti-cholestérolémiants, des anti-inflammatoires, ou encore dans substances indispensables à notre organisme ou à celui des plantes (Figure 13).

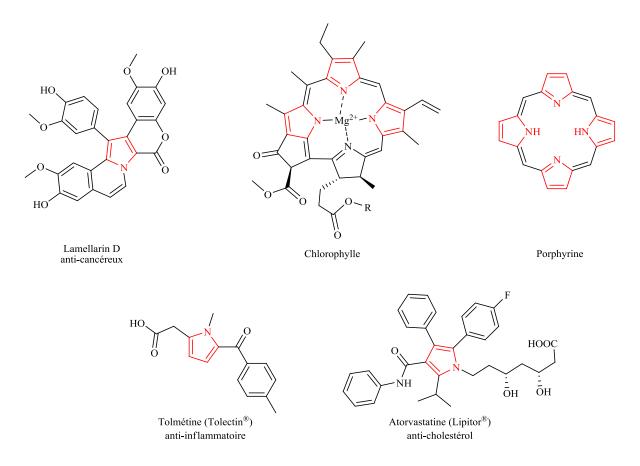


Figure 13

De part sa prépondérance dans les molécules organiques, la synthèse du noyau pyrrole a fait l'objet d'une multitude de travaux de recherche. Historiquement, les premières synthèses de pyrroles poly-

⁽¹²⁹⁾ Fan, H.; Peng, J.; Hamann, M. T.; Hu, J.-F. Chem. Rev. 2007, 108, 264-287.

⁽¹³⁰⁾ Bellina, F.; Rossi, R. Tetrahedron 2006, 62, 7213-7256.

⁽¹³¹⁾ Marino, A.; Federico, C.; Silvio, M.; Giorgio, S. J. Heterocycl. Chem. 1982, 19, 1493-1495.

fonctionnalisés furent développées à la fin du 19^{ème} siècle par les chimistes allemands Ludwig Knorr, Carl Paal et Arthur R. Hantzsch. ¹³²

Ces réactions, qui portent désormais le nom des scientifiques qui les ont développées, permettent la formation de pyrroles diversement substitués à partir d'amine ou d'ammoniaque et de composés dicarbonylés (Schéma 96).

Schéma 96 : Méthodes classiques pour la formation de pyrroles.

Depuis leur découverte il y a plus de 100 ans, ces méthodes ont bénéficié des développements de la chimie organique. L'emploi de catalyseur supporté, ¹³³ d'acide de Lewis ¹³⁴ ou encore l'utilisation d'un chauffage de type micro-ondes, ¹³⁵ ont permis à différents groupes d'améliorer les résultats de ces réactions.

De plus, les progrès réalisés en matière de catalyse par les métaux de transition, ont permis aux chimistes de mettre au point de nouvelles approches. De nombreuses synthèses existent dans la littérature, elles varient selon le nombre et la diversité des substituants présents sur le noyau pyrrole obtenu, ainsi que sur la stratégie mise en place pour la formation de l'hétérocycle.

Ackermann propose par exemple d'utiliser les propriétés chimiques des complexes de titane afin de former des pyrroles tri-substitués à partir de chloroènynes **III-01**. Le catalyseur à base de titane va permettre l'hydroamination de la triple liaison. L'intermédiaire obtenu va ensuite cycliser, conduisant au motif pyrrolique désiré (Schéma 97).

^{(132) (}a) Knorr, L. Ber. Dtsch. Chem. Ges. **1884**, 17, 1635-1642; (b) Paal, C. Ber. Dtsch. Chem. Ges. **1884**, 17, 2756-2767; (c) Hantzsch, A. Ber. Dtsch. Chem. Ges. **1890**, 23, 1474-1476.

⁽¹³³⁾ Hojat, V. Tetrahedron Lett. 2010, 51, 2109-2114.

⁽¹³⁴⁾ Chen, J.; Wu, H.; Zheng, Z.; Jin, C.; Zhang, X.; Su, W. Tetrahedron Lett. 2006, 47, 5383-5387.

⁽¹³⁵⁾ Minetto, G.; Raveglia, L. F.; Sega, A.; Taddei, M. Eur. J. Org. Chem. 2005, 2005, 5277-5288.

⁽¹³⁶⁾ Ackermann, L.; Sandmann, R.; Kaspar, L. T. Org. Lett. 2009, 11, 2031-2034.

Schéma 97 : Synthèse de pyrroles par Ackermann.

Des stratégies reposant sur la réaction de métathèse croisée ont récemment été développées. ¹³⁷ L'équipe dirigée par Donohoe réalise la synthèse de pyrroles *via* des γ-aminoénones **III-02**, eux-même formés par métathèse entre une allylamine et une ènone (Schéma 98).

PG NH
$$R_1$$
 R_2 R_2 R_1 R_2 R_3 R_4 R_4 R_4 R_4 R_5 R_6 R_6 R_8 R_8 R_9 R_9

Schéma 98 : Formation de pyrroles à partir γ-aminoénones.

L'intermédiaire formé par métathèse peut également être fonctionnalisé par une réaction de Heck, conduisant alors à des pyrroles tri-substitués.

La réaction de couplage de type Ullmann a également été employée. Les groupes de Buchwald et de Li proposent cette voie d'accès conduisant à l'hétérocycle désiré à partir de 1,4-diiodo-1,3-diènes III-03. Ce composé diiodé va subir un double couplage catalysé par le cuivre permettant la formation de deux liaisons C-N en une seule étape (Schéma 99).

Schéma 99 : Couplage de Ullmann pour la synthèse de pyrroles.

(137) (a) Donohoe, T. J.; Race, N. J.; Bower, J. F.; Callens, C. K. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4094-4097; (b) Shafi, S.; Kedziorek, M.; Grela, K. *Synlett* **2011**, *2011*, 124,128.

(138) (a) Martín, R.; Larsen, C. H.; Cuenca, A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3379-3382; (b) Yuan, X.; Xu, X.; Zhou, X.; Yuan, J.; Mai, L.; Li, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1510-1513.

La stratégie est très efficace, les pyrroles sont obtenus avec de très bons rendements. La diversité des divers substituants est ici dépendante de la méthode employée pour la synthèse du réactif de départ.

Les différents exemples ci-dessus illustrent l'utilisation des propriétés des métaux de transition pour la synthèse de ce motif très important de la chimie organique. Au vue de la grande diversité des pyrroles au sein des produits naturels et des composés biologiquement actifs, aucune méthode n'est générale pour leur synthèse. Ces différentes stratégies sont complémentaires, le nombre ainsi que la nature des substituants présents sur le cœur pyrrolique varieront selon la stratégie mise en oeuvre.

Le palladium est l'un des métaux dont les propriétés chimiques et les mécanismes de réaction ont été le plus étudiés au cours de ces dernières années. La diversité et la compréhension de ces réactions font de ce métal un puissant outil de synthèse, il a donc souvent été mis à contribution pour la formation d'hétérocycles azotés.

II. Synthèses de pyrroles catalysées par le palladium.

La synthèse de composés hétérocycliques a toujours été un axe de recherche primordial en chimie organique. Grâce à la chimie du palladium, de nouvelles voies d'accès ont été développées pour la formation de pyrroles diversement fonctionnalisés.

Par une réaction de cycloisomérisation, les composés ayant une structure de type (Z)-(2-en-4-ynyl)amine **III-04** peuvent conduire aux pyrroles correspondants en présence d'une quantité catalytique de palladium. Au début des années 2000, Gabriele est le premier à utiliser cette approche pour la formation de pyrroles (Schéma 100). 139

HII-04

$$R_{1}$$
 $R_{1} = H, Ph, Et.$
 $R_{2} = Me, H.$
 $R_{1} = H, Ph, Et.$
 $R_{2} = Me, H.$
 $R_{1} = H, Ph, Et.$
 $R_{2} = Me, H.$
 $R_{1} = H, Ph, Et.$
 $R_{2} = Me, H.$
 $R_{1} = H, Ph, Et.$
 $R_{2} = Me, H.$
 $R_{3} = H, Ph, Et.$
 $R_{4} = H, Ph, Et.$
 $R_{5} = Me, H.$
 $R_{1} = R_{2}$
 $R_{2} = R_{2}$
 $R_{3} = R_{4}$
 $R_{4} = R_{2}$
 $R_{5} = R_{2}$
 $R_{1} = R_{2}$
 $R_{2} = R_{2}$
 $R_{3} = R_{4}$
 $R_{4} = R_{2}$
 $R_{5} = R_{4}$
 $R_{1} = R_{2}$
 $R_{2} = R_{3}$
 $R_{3} = R_{4}$
 $R_{4} = R_{2}$
 $R_{4} = R_{4}$
 $R_{5} = R_{4}$
 $R_{5} = R_{5}$
 $R_{5} = R_{5}$

Schéma 100 : Synthèse de pyrroles par Gabriele.

Pour cette réaction, les auteurs suggèrent que le complexe de palladium (II) vient se coordiner à la triple liaison. L'attaque de l'azote se ferait selon un mécanisme de type 5-exo-dig conduisant à

⁽¹³⁹⁾ Gabriele, B.; Salerno, G.; Fazio, A.; Bossio, M. R. Tetrahedron Lett. 2001, 42, 1339-1341.

l'intermédiaire III-05 représenté ci-dessus. Après protonolyse et aromatisation de celui-ci, le pyrrole est obtenu et le palladium (II) est régénéré. La taille du groupement R_2 est très importante, car s'il est trop volumineux, il gène l'approche du complexe pour la coordination de la triple liaison, entrainant une chute du rendement. Récemment, cette approche a été réévaluée, et le composé (Z)-(2-èn-4-ynyl)amine est préparé *in situ* par substitution nucléophile avant de réagir avec le complexe de palladium (Schéma 101).

Ar
$$Ar$$
OAc + H_2N-R

$$Ar$$

$$Ar$$

$$MeCN / H_2O (6:1)$$
 $60^{\circ}C, 15h.$
 $R = Alkyle, aryle.$

Schéma 101

La variation du substituant sur l'azote est facilitée par la formation *in situ* de la (Z)-(2-èn-4-ynyl)amine.

Dans le cadre du développement de réactions moins nocives pour l'environemment, le groupe du Professeur Parrain réalise la synthèse de pyrroles par un processus multicomposants. Les réactifs de départ sont simples d'accès ou commerciaux. Dans cet exemple, les trois liaisons sont créées en une seule étape pour aboutir aux pyrroles (Schéma 102).

Schéma 102: Approche multicomposante par Parrain.

Cette triple disconnection permet aux auteurs d'obtenir différents pyrroles à partir d'amines et d'alcynes qui vont réagir sur le composé diiodé. Dans le but de favoriser la réaction intermoléculaire en position allylique par l'amine et non par le carboxylate, celle-ci doit être utilisée en grand excès. Après formation *in situ* de l'allylamine, le palladium (0) va catalyser la réaction de Sonogashira, puis un palladium (II) va jouer le rôle d'acide de Lewis dans le but d'activer la triple liaison pour l'étape de cyclisation. Néanmoins, les auteurs n'excluent pas que l'étape de cyclisation se fasse selon une addition 1,6 de l'azote sur le système conjugué obtenu après la réaction de Sonogashira. Les approches

⁽¹⁴⁰⁾ Bian, Y.-J.; Liu, X.-Y.; Ji, K.-G.; Shu, X.-Z.; Guo, L.-N.; Liang, Y.-M. Tetrahedron **2009**, 65, 1424-1429.

⁽¹⁴¹⁾ Lamande-Langle, S.; Abarbri, M.; Thibonnet, J.; Duchene, A.; Parrain, J.-L. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5157-5159.

utilisant des réactifs faciles d'accès et mettant en œuvre plusieurs disconnections sont très intéressantes car elles permettent une synthèse simple et rapide des pyrroles désirés. Inspirés par ces approches multi-composantes, plusieurs groupes ont développé ce type de séquences catalysées par le palladium¹⁴² ou d'autres métaux de transitions. ¹⁴³

Le groupe de Narasaka propose quant à lui, la synthèse de pyrroles di-substitués à partir d'oximes γ , δ -insaturées **III-06**. L'addition oxydante du palladium (0) dans la liaison N-O permet la formation du complexe de palladium (II) **III-07** qui va ensuite réagir avec la double liaison selon une réaction de type amino-palladation.

Schéma 103 : Synthèse de pyrroles di-substitués par Narasaka.

L'utilisation d'une oxime portant un benzoyle pentafluoré permet d'éviter le réarrangement de Beckmann observé avec d'autres groupements plus classiques. Le composé **III-08** formé après la β-H-élimination peut nécessiter l'ajout d'un acide de Lewis en fin de réaction afin de promouvoir son aromatisation en pyrrole. Il s'agit de la première utilisation d'une imine comme nucléophile pour la formation de pyrroles. Cette méthode est plutôt adaptée à la synthèse de pyrroles peu fonctionnalisés car la synthèse des réactifs de départ permettant l'accès à des produits hautement substitués est complexe et de nombreuses étapes sont nécessaires pour préparer ce réactif.

Les pyrroles possèdent des analogies structurales avec les indoles, de ce fait certaines méthodes de synthèses d'indoles ont été appliquées à la formation de pyrroles.

110

⁽¹⁴²⁾ Dhawan, R.; Arndtsen, B. A. J. Am. Chem. Soc. 2003, 126, 468-469.

⁽¹⁴³⁾ Maiti, S.; Biswas, S.; Jana, U. J. Org. Chem. 2010, 75, 1674-1683.

⁽¹⁴⁴⁾ Tsutsui, H.; Narasaka, K. Chem. Lett. 1999, 28, 45-46.

III. Adaptation des méthodes de synthèse d'indoles à la formation de pyrroles.

a) Approche de type Larock à partir d'alcynes.

Au début des années 90, le groupe de Larock propose la synthèse d'indoles par annélation d'oiodoanilines avec les alcynes. Cette réaction est un bon exemple de formation d'hétérocycles azotés avec une double disconnection dans laquelle il y a formation d'une liaison C-C et d'une liaison C-N. ¹⁴⁵

Schéma 104 : Synthèse d'indoles selon Larock.

Dans ce cas, l'intermédiaire Pd(II) **III-09**, issu de l'addition oxydante, subi une *syn-*insertion de l'alcyne avec le groupement le plus volumineux de l'alcyne (R³) qui se place le plus loin possible de l'aryle de l'aniline. Ensuite, en présence de base, il se forme un palladacycle à six chaînons **III-10**. Enfin, l'élimination réductrice libère le produit et régénère le catalyseur (Schéma 104). Par cette méthode, divers indoles poly-substitués sont synthétisés avec de bons rendements. Cette réaction efficace pour la synthèse d'indoles a été étendue à la formation de pyrroles par le groupe de Crawley. A partir de 2-amino-3-iodoacrylates **III-11** et d'alcynes, dans les conditions de synthèse d'indoles selon Larock, le groupe de recherche des laboratoires Wyeth obtient les pyrroles correspondant avec des rendements modestes à très bons (Schéma 105). ¹⁴⁶

(146) Crawley, M. L.; Goljer, I.; Jenkins, D. J.; Mehlmann, J. F.; Nogle, L.; Dooley, R.; Mahaney, P. E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5837-5840.

⁽¹⁴⁵⁾ Larock, R. C.; Yum, E. K. J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 6689-6690.

Schéma 105 : Adaptation de la synthèse d'indoles de Larock pour la formation de pyrroles.

 R_3 , R_4 = Alkyle, aryle, vinyle, silyle.

Dans cette stratégie d'hétéroannélation de type Larock, l'utilisation d'un groupement électro-attracteur de type ester a été indispensable pour stabiliser la iodoénamine III-11 de départ. Afin de s'affranchir du problème d'instabilité des iodoénamines, Grigg propose l'utilisation de 2-bromoallylamines III-12 comme substrats de départ. Ces réactifs sont stables, disponibles dans le commerce ou facilement synthétisés. Grâce à une séquence réactionnelle implicant deux étapes, il obtient divers pyrroles di-, tri- ou tétra-substitués (Schéma 106).

Schéma 106 : Synthèse de pyrroles à partir de 2-bromoallylamines selon Grigg.

La méthode permet un accès rapide à une grande diversité de pyrroles substitués à partir de réactifs de départ simples d'accès. Deux étapes sont alors nécessaires pour obtenir les hétérocycles et les rendements cumulés de celles-ci n'excèdent que rarement les 50%. Dans un premier temps, l'intermédiaire de type bromoénamine III-13 est formé par addition de Mickaël d'une bromoallylamine sur un alcyne portant un groupement électro-attracteur. L'énamine III-13 est ensuite engagée dans le processus d'hétéroannélation catalysée par le palladium (Schéma 107).

(147) Grigg, R.; Savic, V. Chem. Commun. 2000, 873-874.

-

Br GEA
$$R_1$$
 R_2 R_3 R_4 R_5 R_5 R_5 R_5 R_5 R_5 R_6 R_7 R_8 R_8 R_8 R_9 R_9

Schéma 107: Mécanisme proposé par Grigg.

Le complexe va s'insérer dans la liaison C-Br par addition oxydante. Le complexe organo-palladié (II) III-14 va coordiner l'énamine. Celle-ci va attaquer le centre métalique et conduire au palladacycle à six chaînons III-15. Ensuite, une étape d'élimination réductrice vient former la liaison C-C et créer le cycle à 5 chaînons, qui par isomérisation conduit aux pyrroles.

b) Approche à partir de dérivés carbonylés.

En 1997, l'équipe de Chen des laboratoires Merck, a mis au point une synthèse d'indoles par cyclisation 5-*endo* intramoléculaire à partir d'une énamine (générée *in-situ* entre une *o*-iodoaniline et une cétone cyclique). ¹⁴⁸ Cette méthode a été réévaluée au laboratoire, permettant la synthèse d'indoles substitués en position 3 à partir d'aldéhydes et d'*o*-halogénoanilines **III-16** (Schéma 108). ¹⁴⁹¹⁵⁰

$$R_1$$
 NHR_2
 NHR_2
 R_3
 R_1
 R_1
 R_2
 R_3
 R_2

X = I, conditions = Pd(OAc)₂ DABCO, DMF, 85°C.

X = C1, Br conditions = Pd(dba)₂, XPhos, KOAc, DMA, 120°C.

Schéma 108 : Synthèse d'indoles développée au laboratoire.

⁽¹⁴⁸⁾ Chen, C.-y.; Lieberman, D. R.; Larsen, R. D.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. J. Org. Chem. 1997, 62, 2676-2677.

⁽¹⁴⁹⁾ Jia, Y.; Zhu, J. Synlett 2005, 2005, 2469,2472.

⁽¹⁵⁰⁾ Jia, Y.; Zhu, J. J. Org. Chem. 2006, 71, 7826-7834.

Des conditions réactionnelles identiques ont été développées au même moment par l'équipe de Baran, pour synthétiser le 6-hydroxytryptophane, intermédiaire clé de la synthèse totale de la stephacidine A. Le mécanisme de cette réaction n'est cependant pas totalement élucidé. Après formation de l'énamine et addition oxydante du palladium (0) dans la liaison C-X, on obtient l'intermédiaire III-17 ci-dessous. Deux voies sont alors envisageables (Schéma 109).

$$R_{1} \xrightarrow{\text{III-18}} X$$

$$R_{1} \xrightarrow{\text{III-18}} X$$

$$Voie A \\
R_{1} \xrightarrow{\text{III-18}} X$$

$$Voie B \quad Carbo-palladation \qquad Pd(0) \quad Elimination réductrice$$

$$R_{1} \xrightarrow{\text{III-18}} X$$

$$R_{1} \xrightarrow{\text{III-18}} X$$

$$Voie B \quad Carbo-palladation \qquad Pd(0) \quad Elimination réductrice$$

$$R_{1} \xrightarrow{\text{III-19}} X$$

$$R_{2} \xrightarrow{\text{III-19}} X$$

$$R_{3} \xrightarrow{\text{Pd}^{\text{III-18}}} X$$

$$R_{4} \xrightarrow{\text{Pd}^{\text{III-18}}} X$$

$$R_{1} \xrightarrow{\text{III-18}} X$$

$$R_{2} \xrightarrow{\text{Pd}^{\text{III-18}}} X$$

$$R_{3} \xrightarrow{\text{Pd}^{\text{III-18}}} X$$

$$R_{1} \xrightarrow{\text{III-18}} X$$

$$R_{2} \xrightarrow{\text{Pd}^{\text{III-18}}} X$$

$$R_{3} \xrightarrow{\text{Pd}^{\text{III-18}}} X$$

$$R_{4} \xrightarrow{\text{Pd}^{\text{III-18}}} X$$

$$R_{1} \xrightarrow{\text{III-18}} X$$

$$R_{2} \xrightarrow{\text{Pd}^{\text{III-18}}} X$$

$$R_{3} \xrightarrow{\text{Pd}^{\text{III-18}}} X$$

$$R_{4} \xrightarrow{\text{Pd}^{\text{III-18}}} X$$

$$R_{1} \xrightarrow{\text{III-18}} X$$

$$R_{2} \xrightarrow{\text{Pd}^{\text{III-18}}} X$$

$$R_{3} \xrightarrow{\text{Pd}^{\text{III-18}}} X$$

$$R_{4} \xrightarrow{\text{Pd}^{\text{III-18}}} X$$

$$R_{1} \xrightarrow{\text{Pd}^{\text{III-18}}} X$$

$$R_{2} \xrightarrow{\text{Pd}^{\text{III-18}}} X$$

$$R_{3} \xrightarrow{\text{Pd}^{\text{III-18}}} X$$

$$R_{4} \xrightarrow{\text{Pd}^{\text{III-18}}} X$$

$$R_{1} \xrightarrow{\text{Pd}^{\text{III-18}}} X$$

$$R_{2} \xrightarrow{\text{Pd}^{\text{III-18}}} X$$

$$R_{3} \xrightarrow{\text{Pd}^{\text{III-18}}} X$$

$$R_{4} \xrightarrow{\text{Pd}^{\text{III-18}}} X$$

$$R_{1} \xrightarrow{\text{Pd}^{\text{III-18}}} X$$

$$R_{2} \xrightarrow{\text{Pd}^{\text{III-18}}} X$$

$$R_{3} \xrightarrow{\text{Pd}^{\text{III-18}}} X$$

$$R_{4} \xrightarrow{\text{Pd}^{\text{III-18}}} X$$

$$R_{5} \xrightarrow{\text{Pd}^{\text{III-18}}} X$$

$$R_{1} \xrightarrow{\text{Pd}^{\text{III-18}}} X$$

$$R_{1} \xrightarrow{\text{Pd}^{\text{III-18}}} X$$

$$R_{2} \xrightarrow{\text{Pd}^{\text{III-18}}} X$$

Schéma 109: Mécanismes possibles pour la formation d'indoles selon la méthode du laboratoire.

Par la voie A, l'énamine va attaquer le palladium (II) et former alors le palladacycle III-18 à 6 chaînons, qui après élimination réductrice, conduirait à l'indole. Par la voie B, la double liaison de l'énamine subirait une réaction de Heck. L'indole serait obtenu après β-H élimination sur le composé III-19. Cette méthode est simple et efficace pour la synthèse de dérivés du tryptophane enantiomériquement enrichis et substitués sur le noyau aromatique. Par cette approche, on peut envisager la synthèse d'alcaloïdes indoliques grâce à la formation tardive du noyau indole. Généralement, la synthèse de ce type de composés est réalisée à partir de dérivés du tryptophane, rendant la fonctionnalisation de la partie aromatique de l'indole assez difficile.

Afin d'illustrer l'efficacité de cette réaction, notre laboratoire a entrepris la synthèse totale d'un produit naturel, l'alstoscholarine. Ce composé a pu être obtenu en seulement 8 étapes avec un rendement global de 14%. La stratégie de synthèse de cette molécule ne nécessite pas de groupement protecteur et repose sur la formation tardive du noyau indolique.¹⁵²

-

⁽¹⁵¹⁾ Baran, P. S.; Guerrero, C. A.; Ambhaikar, N. B.; Hafensteiner, B. D. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 606-609.

⁽¹⁵²⁾ Gerfaud, T.; Xie, C.; Neuville, L.; Zhu, J. Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 3954-3957.

Schéma 110 : Application de la formation d'indoles du laboratoire en synthèse totale.

Grâce à la réaction d'hétéroannélation du laboratoire suivie d'une réaction de Pictet-Spenlger (Schéma 110), l'intermédiaire **III-20** désiré est obtenu avec un rendement de 50% sur deux étapes. Cette synthèse illsutre bien l'efficacité de cette réaction. De plus, la formation tardive du cœur indolique par cette méthode facilite grandement l'accès aux analogues substitués sur la partie aromatique de l'alcaloïde *via* l'emploi d'une 2-iodoaniline pré-fonctionnalisée.

L'efficacité de cette réaction nous a amené à envisager de la transposer à la synthèse de pyrroles.

IV. <u>Etude de la synthèse de pyrroles par réaction d'hétéroannélation catalysée au palladium.</u>

De nombreuses méthodes de synthèse de pyrroles existent dans la littérature. Comme nous avons pu le constater, ces méthodes ne sont pas universelles. Selon le nombre et la nature des susbtituants présents, le chimiste devra mettre en œuvre la méthode la plus adaptée afin d'obtenir le motif pyrrolique de la meilleure manière possible. Le développement de nouvelles voies d'accès efficaces et rapides pour ce type de structure est toujours un défi.

Inspirés par la méthode de formation d'indoles mise au point au laboratoire, nous voulons mettre en place une réaction d'hétéroannélation pour la construction de pyrroles.

Schéma 111 : Nouvelle stratégie pour la synthèse de pyrroles.

A partir d'une 2-bromoallylamine III-12 et d'un dérivé carbonylé, on formerait un composé de type énamine III-21 in situ (Schéma 111). Après addition oxydante du palladium, l'intermédiaire III-22 obtenu conduirait au composé cyclique à 5 chaînons III-23 soit par la voie A, soit par la voie B. Suite à l'aromatisation de ces dérivés cycliques, les pyrroles correspondant seraient alors obtenus. Au vue des intermédiaires formés au cours de cette réaction, la stratégie rappelle celle mise en place par le groupe de Grigg. ¹⁴⁷ L'énamine intermédiaire ne serait pas obtenue par une addition de Mickaël d'une amine sur un alcyne mais par condensation de celui-ci sur un dérivé carbonylé. Cette méthode ferait intervenir des réactifs simples d'accès ou tout simplement commerciaux, permettant une nouvelle voie d'accès à la synthèse de pyrroles poly-fonctionnalisés.

a) Première approche : Utilisation d'un aldéhyde comme dérivé carbonylé.

Afin d'évaluer cette stratégie, la 2-bromoallylamine et différents aldéhydes ont été mis en réaction dans les conditions du laboratoire pour la synthèse d'indoles.

Schéma 112

Cependant, que ce soit dans les conditions du laboratoire, ou dans celles mises au point par Grigg et quelque soit l'aldéhyde mis en jeu, aucune trace de pyrroles n'a pu être observée (Schéma 112).

L'aldéhyde de départ est majoritairement récupéré en fin de réaction. Un composé issu de l'autocondensation de l'aldéhyde **III-24** a également pu être isolé à hauteur de 5%.

Un autre sous-produit plus original est aussi formé au cours de la réaction. Il s'agit d'une pyridine tri-substituée **III-24'** issue de la condensation de trois aldéhydes. L'azote quant à lui est apporté par la 2-bromoallylamine. Cette réaction est connue, elle a été découverte par le chimiste russe Aleksei Chichibabin (ou Tschitschibabin). C'est le résultat de la condensation de trois aldéhydes en présence d'ammoniaque selon le mécanisme suivant (Schéma 113).

Schéma 113 : Formation de pyridines selon la réaction de Chichibabin.

Dans notre cas, la 2-bromoallylamine **III-25** joue le rôle d'équivalent d'ammoniaque et on peut penser que le palladium facilite le départ de la partie allylique sur l'intermédiaire **III-26** par formation d'un complexe de type π -allyle. Le rendement en pyridines de ce type n'excède cependant pas les 10%. Lorsque le phénylacétaldéhyde est utilisé comme réactif de départ, on observe la formation d'une pyridine di-substituée **III-27**. D'après des études du groupe de Baran, ¹⁵⁴ elle serait obtenue par oxydation de l'intermédiaire de la réaction de Chichibabin avec départ de benzaldéhyde (Schéma 114).

Schéma 114

⁽¹⁵³⁾ Tschitschibabin, A. E. J. Prakt. Chem. 1924, 107, 122-128.

⁽¹⁵⁴⁾ Burns, N. Z.; Baran, P. S. Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 205-208.

La formation du motif pyridine dans le milieu réactionnel indique que l'intermédiaire de type énamine est tout de même formé au cours de la réaction. Afin de promouvoir la réaction intramoléculaire d'hétéroannélation par le palladium, la concentration du milieu réactionnel a été abaissée, mais aucune trace de pyrrole n'a été observée. Un agent déshydratant a également été introduit au sein de la réaction dans le but de favoriser la formation de l'énamine, mais là encore, uniquement les sous-produits énoncés ci-dessus ont été observés en fin de réaction.

Au vue de ces premiers résultats, il semble que l'intermédiaire de type énamine ne soit pas très stable contrairement a ceux formés (Schéma 109, III-17) pour la synthèse d'indoles. On décide alors de remplacer l'aldéhyde de départ par un dérivé carbonylé qui permettra la formation d'un intermédiaire plus stable.

b) <u>Utilisation d'un β-cétoester comme dérivé carbonylé.</u>

Suite aux résultats obtenus, la stabilité de l'énamine est clairement mise en cause. Afin de stabiliser l'intermédiaire III-22, il nous a paru judicieux d'y incorporer un groupement électro-attracteur. Nous avons alors remplacé l'aldéhyde de départ par un β-cétoester. L'utilisation de ce composé nous permettrait de limiter la réaction d'aldolisation-crotonisation ainsi que la réaction de Chichibabin observées avec les aldéhydes. De plus, l'intermédiaire de type énaminone III-28 formé après condensation de l'amine sera plus stable que celui obtenu avec un aldéhyde (Schéma 115). Le mécanisme de la réaction resterait inchangé . L'effet électro-attracteur du groupement ester stabilisera l'intermédiaire énaminone III-28, et l'équilibre tautomérique sera fortement déplacé vers la forme désirée de la molécule. L'équipe de Crawley avait également incorporé un ester au sein de leur énamine de départ afin de stabiliser celle-ci (Schéma 105, III-11).

Schéma 115 : Utilisation de β-cétoesters pour la formation d'énaminones.

Grigg mentionne d'ailleurs ce type énaminone comme intermédiaires réactionnels dans ces travaux (Schéma 107, III-13). Dans son cas, il sont formés à partir d'alcynes conjugués. Pour confirmer notre hypothèse, le 3-oxobutanoate de méthyle III-29 a été engagé dans la réaction en lieu et place de

l'aldéhyde dans les conditions d'hétéroannélation du laboratoire ainsi que dans celles mises au point par Grigg (Schéma 116).

Dans les conditions du laboratoire, l'analyse RMN du brut réactionnel indique la présence du produit désiré **III-30**, cependant, il n'est formé qu'à l'état de trace. Dans les conditions de Grigg, le pyrrole a pu être isolé avec un faible rendement de 10%. Néanmoins, cette valeur est plus faible que les 41% qu'il obtient en partant de l'énaminone isolé **III-31** (Schéma 116). Ce résultat semble indiquer que la formation de l'énaminone intermédiaire est l'étape limitante de cette séquence réactionnelle, expliquant le faible rendement en pyrroles que nous obtenons. Dans le but de confirmer cette observation, l'énaminone **III-31** a été synthétisée et isolée avant d'être engagée dans la réaction d'hétéroannélation.

Il existe dans la littérature de nombreuses méthodes afin de promouvoir la condensation entre une amine et un β-cétoester. On peut par exemple, utiliser un appareil de Dean-Stark afin d'éliminer l'eau formée et ainsi déplacer l'équilibre de la réaction vers l'énaminone. ¹⁵⁵ Cette réaction peut également être promue par un milieu acide ¹⁵⁶ ou par l'ajout d'un acide de Lewis. ¹⁵⁷ Cependant, on garde à l'esprit que l'on veut développer une séquence domino faisant intervenir la formation d'une énaminone puis la cyclisation de celle-ci en pyrrole. Il nous faut donc utiliser, pour cette étape, des conditions compatibles avec la réaction d'hétéroannélation catalysée par le palladium. En 2006, le groupe de Wang étudie la formation d'énaminones entre différentes amines et différents β-cétoesters.

⁽¹⁵⁵⁾ Baraldi, P. G.; Simoni, D.; Manfredini, S. Synthesis 1983, 1983, 902,903.

⁽¹⁵⁶⁾ Saeed, A. A. H. J. Chem. Eng. Data 1984, 29, 358-361.

⁽¹⁵⁷⁾ Štefane, B.; Polanc, S. Synlett **2004**, 2004, 698,702.

Après évaluation de nombreux acides de Lewis, il s'avère que les halogénures d'indium (III) sont très efficaces pour la catalyse de cette réaction (Schéma 117).¹⁵⁸

Schéma 117 : Formation d'énaminones développée par le groupe de Wang.

Les enaminones sont obtenus avec d'excellents rendements dans un temps de réaction très court en présence d'une faible quantité de sels d'indium et sans solvant. De plus, les sels d'indium sont connus pour être compatibles avec de nombreuses fonctions chimiques. ¹⁵⁹ Ils ont d'ailleurs déjà été utilisés en combinaison avec le palladium dans une séquence couplage de Sonogashira/cyclisation intramoléculaire pour la formation d'indoles. ¹⁶⁰

Nous avons donc mis en réaction la 2-bromoallylamine et le 3-oxobutanoate de méthyle en présence de trichlorure d'indium (III). L'énaminone désirée **58** est obtenue avec un bon rendement de 80% en seulement une heure (Schéma 118).

Schéma 118 : Synthèse de l'énaminone III-31.

L'énaminone ainsi isolée a ensuite été soumise aux conditions d'hétéroannélation présentées précédemment (Schéma 119).

Br

CO₂Me

NH

O

Conditions

III-31

Conditions:
$$A = Pd(OAc)_2$$
, DABCO, DMF, 85°C.

B = Pd(OAc)₂, PPh₃, K₂CO₃, DMF, 85°C.

52%

Schéma 119

⁽¹⁵⁸⁾ Zhan-Hui, Z.; Liang, Y.; Yong-Mei, W. Adv. Synth. Catal. 2006, 348, 184-190.

⁽¹⁵⁹⁾ Zhang, Z.-H. Synlett 2005, 2005, 711-712.

⁽¹⁶⁰⁾ Sakai, N.; Annaka, K.; Konakahara, T. Org. Lett. 2004, 6, 1527-1530.

Dans les conditions du laboratoire, seules des traces du pyrrole **III-30** ont été observées. Cependant, sous les conditions de Grigg, le pyrrole désiré a été obtenu avec un rendement similaire à celui annoncé dans la littérature. ¹⁴⁷ Ce résultat nous confirme que la formation *in situ* de l'énaminone **III-31** entre l'amine et le β-cétoester n'est pas aisée. L'intervention d'un catalyseur semble donc indispensable afin de favoriser la première étape de notre séquence domino.

Nous avons alors décidé d'ajouter directement le trichlorure d'indium (III) à un mélange équimolaire de 2-bromoallylamine et de β -cétoester en présence de palladium. Mais lorsque tous les réactifs sont incorporés en une seule fois, un faible rendement en pyrroles est obtenu. Par contre, en procédant de manière séquentielle (Schéma 120), c'est-à-dire en faisant réagir tout d'abord l'allylamine **III-25** sur le composé 1,3-dicarbonylé **III-29** en présence d'indium (III) sans solvant, puis en rajoutant le système catalytique au palladium, le produit désiré **III-30** a été formé avec un rendement similaire à celui obtenu en deux étapes.

Schéma 120: Processus monotope séquentiel.

Au vue des bons résultats prélimiaires obtenus, la séquence monotope séquentielle ci-dessus, sera le point de départ de nos investigations.

c) Optimisation des conditions réactionnelles.

Nous avons dans un premier temps évalué la source d'indium (III). Comme le groupe de Wang avait pu le constater, ¹⁵⁸ les meilleurs résultats sont obtenus avec le tribromure d'indium (III) qui permet la formation quantitative de l'énaminone intermédiaire en seulement 20 minutes, le pyrrole est lui obtenu avec un rendement de près de 50% (entrée 2).

	In ³⁺ 5 mol%	Pd 10 mol%	Ligands 20 mol%	Bases 2 eq.	[C] mol/L	Temps	Rdt
1	InCl ₃	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	K ₂ CO ₃	0.3	1h + 3h	39%
2	InBr ₃	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	K ₂ CO ₃	0.3	20 min + 3h	48%
3	InBr ₃	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	NaHCO ₃	0.3	20 min + 12h	10%
4	$InBr_3$	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	KOAc	0.3	20 min + 12h	X
5	InBr ₃	Pd(OAc) ₂	X	K ₂ CO ₃	0.3	20 min + 3h	62%
6	InBr ₃	Pd(OAc) ₂	X	K ₂ CO ₃	0.7	20 min + 2h	86%
7	$InBr_3$	PdCl ₂	X	K ₂ CO ₃	0.7	20 min + 2h	57%
8	$InBr_3$	APC	X	K ₂ CO ₃	0.7	20 min + 2h	71%

Tableau 12 : Optimisation des conditions réactionnelles.

Différentes bases ont ensuite été évaluées. Contrairement au carbonate de potassium, les autres bases comme l'acétate de potassium ou l'hydrogénocarbonate de sodium s'avèrent beaucoup moins efficaces pour cette transformation (entrées 2-4). Nous avons pu constater au cours de l'optimisation de cette méthodologie qu'en l'absence de ligand, un meilleur rendement en pyrroles est obtenu (entrée 5). En tenant compte du mécanisme éventuel de la réaction (Schéma 111), après addition oxydante dans la liaison C-Br, la présence de ligand sur le palladium dans l'espèce III-22 pourrait gêner la coordination de celui-ci à la double liaison de l'énaminone. De plus, l'enrichissement électronique qu'apporte la triphénylphosphine au centre métallique n'est pas favorable à sa coordination à la double liaison.

La concentration du milieu réactionnel joue également un rôle important. En travaillant dans des conditions plus concentrées (0.7 mol/L au lieu de 0.3 mol/L) le pyrrole désiré est formé avec un excellent rendement de 86% (entrée 6). D'autres sources de palladium ont ensuite été testées, néanmoins elles conduisent à des résultats moins bons par rapport à ceux obtenus avec l'acétate de

palladium (II). Pour cette réaction, le DMF est le solvant de choix. Il est à noter que ce solvant intervient aussi probablement dans la réduction du palladium (II) en palladium (0). 161

Suite aux résultats obtenus après cette optimisation, les conditions expérimentales retenues permettent la formation de l'hétérocycle **III-30** avec un excellent rendement dans un temps réactionnel assez court (Schéma 121).

Schéma 121

Différentes 2-bromoallylamines et divers β -cétoesters ont alors été soumis à ces conditions réactionnelles.

V. Synthèse des réactifs de départ.

Les β -cétoesters sont disponibles commercialement, ou facilement synthétisables. Nous avons choisi de les synthétiser selon une méthode développée par Roskamp à partir d'aldéhydes et de diazoacétoacétates d'alkyle en présence de chlorure d'étain (II). 162 L'étain (II) joue ici le rôle d'acide de Lewis et le β -cétoester **III-32** est obtenu selon le mécanisme suivant :

Schéma 122 : Mécanisme de formation de β-cétoesters.

En ce qui concerne les 2-bromoallylamines substituées, elles ont été synthétisées à partir de dérivés de l'acide cinnamique selon le schéma réactionnel suivant.

⁽¹⁶¹⁾ Muzart, J. Tetrahedron 2009, 65, 8313-8323.

⁽¹⁶²⁾ Holmquist, C. R.; Roskamp, E. J. J. Org. Chem. 1989, 54, 3258-3260.

Schéma 123 : Synthèse des 2-bromoallylamines substituées.

Les dérivés carbonylés α,β -insaturés vont subir tout d'abord l'addition de dibrome suivie de l'élimination de HBr afin d'incorporer l'atome de brome en position vinylique. Si le composé bromé est de type ester ou de type cétone (R_2 = OMe ou Ph), il est réduit par le DIBAL-H afin d'obtenir l'alcool. Si le composé bromé est un aldéhyde (R_2 = H), il est mis en réaction avec un réactif de Grignard, conduisant également à l'alcool. La fonction alcool de ces divers composés est alors convertie en amine en deux étapes *via* formation de l'azoture, puis réduction de celui-ci dans les conditions de réduction de Staudinger.

Grâce au protocole développé par Banwell, nous avons également synthétisé la 2-bromoallylamine cyclique **III-38** ci-dessous. Elle est obtenue en 4 étapes à partir du cyclopentène (Schéma 124). ¹⁶⁷

Schéma 124 : Synthèse de la 2-bromocyclohèx-2-énamine.

⁽¹⁶³⁾ Dai, W.-M.; Wu, J.; Fong, K. C.; Lee, M. Y. H.; Lau, C. W. J. Org. Chem. 1999, 64, 5062-5082.

⁽¹⁶⁴⁾ Ohno, H.; Miyamura, K.; Tanaka, T.; Oishi, S.; Toda, A.; Takemoto, Y.; Fujii, N.; Ibuka, T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1359-1367.

⁽¹⁶⁵⁾ Klages, A. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1906, 39, 2587-2595.

⁽¹⁶⁶⁾ Thompson, A. S.; Humphrey, G. R.; DeMarco, A. M.; Mathre, D. J.; Grabowski, E. J. J. J. Org. Chem. **1993**, *58*, 5886-5888.

⁽¹⁶⁷⁾ Banwell, M. G.; Cowden, C. J. Aust. J. Chem. 1994, 47, 2235-2254.

Afin de pouvoir étudier les limites du protocole que nous avons développé pour la synthèse de pyrroles poly-fonctionnalisés, nous avons engagé ces différents réactifs dans nos conditions réactionnelles.

VI. Synthèse de pyrroles pallado-catalysés à partir de 2-bromoallylamines.

a) Synthèse de pyrroles tri-substitués.

Les 2-bromoallylamines et les β -cétoesters sont soumis aux conditions établies précédemment. Les résultats obtenus sont illustrés dans le tableau ci-dessous.

Entrées	Produits	Rdt	N°	Entrées	Produits	Rdt	N°
1	CO ₂ Me	86%	Ш-30	7	CO ₂ Et p-NO ₂ Ph H	32%	III-44
2	$ \begin{array}{c} CO_2Et \\ N \\ N-C_6H_{13} \end{array} $	64%	III-39	8	Ph CO ₂ Et N P-CNPh	52%	III-45
3	CO ₂ Et N Cy	44%	III-40	9	Ph CO ₂ Me	77%	III-46
4	CO ₂ Et N i-Pr	46%	III-41	10	Ph CO ₂ Et	69%	III-47
5	CO ₂ Et	traces	III-42	11	p-MeOPh CO ₂ Me	72%	III-48
6	CO ₂ Et N H Ph	87%	III-43	12	p-NO ₂ Ph CO ₂ Me	18%	III-49

Tableau 13 : Formation de pyrroles tri-substitués.

Divers pyrroles tri-substitués ont été obtenus grâce à notre procédure monotope. Le substituant R₂ porté par le β-cétoester peut être de type alkyle ou de type aryle. Dans le cas du méthyle et du phényle nus, les pyrroles sont formés avec d'excellents rendements (entrées 1 et 6). On constate cependant une grande influence de ce substituant sur la réaction. Lorsque le groupement R₂ est de type alkyle, plus sa taille est importante et plus le rendement en pyrroles est faible (entrées 1-5). En effet, il semble que l'encombrement stérique, apporté par ce substituant, gêne la formation de l'énaminone intermédiaire. Lorsque le groupement R₂ est de type aryle, plus celui-ci est électroniquement appauvri et plus les rendements en pyrroles diminuent (entrées 6-8). Là encore, la formation de l'énaminone est plus difficile. La présence d'un groupement électro-attracteur sur le β-cétoester déplacerait fortement la tautomérie vers la forme énol défavorisant ainsi l'attaque de l'amine sur le carbonyle. On peut également imaginer l'addition d'un deuxième nucléophile (H₂O ou RNH₂) sur l'énaminone empéchant alors la suite de la réaction (Schéma 125).

Schéma 125

Avec un groupement R_2 volumineux ou électro-attracteur, la formation de l'énaminone nécessite plusieurs heures de réaction, et la conversion des réactifs n'est pas totale, expliquant les plus faibles rendements en produit désiré.

Les 2-bromo-3-phénylallylamines III-33, III-34, III-35 préalablement synthétisées prennent également part à la réaction. Elles conduisent généralement aux pyrroles correspondant avec de bons rendements (entrées 9-11). Cependant, un rendement de 18% est obtenu avec la 2-bromo-3-(4-nitrophényl)allylamine III-35. Ce faible rendement s'explique par la grande instabilité de ce composé, qui se dégrade rapidement à température ambiante.

b) <u>Limites de la réaction.</u>

Afin d'évaluer les limites de la méthode, des 2-bromoallylamines portant un substituant sur l'azote ont été mises en réaction avec le 3-oxobutanoate de méthyle. Cependant, aucune formation d'énaminone n'a été observée quelque soit l'amine secondaire employée (Schéma 126).

$$\begin{array}{c} Br \\ H \\ R \end{array} + \begin{array}{c} O \\ O \\ X \end{array}$$

$$R = \text{Me ou Bn.}$$

Schéma 126: Formation d'énaminone à partir d'amine secondaire.

Dans leurs travaux sur la synthèse d'énaminones catalysée par l'indium (III), le groupe de Wang constate la faible réactivité des amines secondaires cycliques, il préconise alors le chauffage de la réaction à 50°C. Néanmoins, pour les amines secondaires acycliques, le fait de chauffer le milieu réactionnel ne nous permet pas d'obtenir l'indispensable intermédiaire. Notre approche ne semble donc pas adaptée à la formation de pyrroles possédant un substituant sur l'azote

Dans le prolongement de l'étude des limites de notre réaction, nous avons décidé de remplacer les β -cétoesters par différents substrats carbonylés. Tout d'abord, des cétones ont été évaluées comme partenaire réactionnel. Ayant conscience que la stabilité de l'intermédiaire de type énamine est primordiale pour notre séquence monotope, on engage dans la réaction la 1,2-diphényléthanone **III-50** en lieu et place du β -cétoester. On espère que les groupements phényles présents sur le dérivé carbonylé pourront stabiliser suffisament l'intermédiaire escompté. Malheureusement, même après plusieurs heures de réaction, l'énamine désirée **III-51** n'est pas formée au sein de la réaction (Schéma 127).

Schéma 127 : Utilisation de la 1,2-diphényléthanone comme partenaire réactionnel.

Une première explication serait que l'énamine III-51 ne soit pas stable et qu'elle se décompose, reformant ainsi les réactifs de départ. On peut également penser que la présence d'un groupement coordinant semble indispensable pour permettre l'activation du carbonyle par l'indium (III) afin que celui-ci réagisse avec le composé azoté (Schéma 128).

Schéma 128: Activation du carbonyle par l'indium (III).

En tenant compte de ce résultat, nous avons alors entrepris de remplacer le réactif de départ par différentes molécules possédant un groupement coordinant en *alpha* du carbonyle. De plus, l'effet électro-attracteur de ces groupements sera bénéfique pour la stabilisation de l'énamine intermédiaire. Les résultats que nous avons obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Br
$$NH_2$$
 + O R_1 1) InBr₃ 5 mol%.

 $R_1 = \text{cétone, amide}$ $K_2\text{CO}_3 2 \text{ eq.}$ DMF, 85°C.

Entrées	Produits	Rdt	N°
1	O N H	35%	III-52
2	O NH Ph	47%	III-53
3	p-MePh	63%	III-54
4	O // S - Ph	68%	III-55

Tableau 14

Les rendements obtenus sont légèrement inférieurs à ceux observés avec le 3-oxobutanoate de méthyle. Dans le cas du pyrrole III-52 possédant une cétone comme substituant en position 3, le rendement de seulement 35% s'explique par une faible stabilité de ce composé. Ce résultat est tout de même supérieur au 10% obtenu dans la littérature *via* des approches alternatives. Le groupement R₁ peut être de type amide. Qu'elle soit secondaire ou tertiaire, les pyrroles correspondant sont obtenus avec des rendements corrects (entrées 2 et 3). La fonction sulfone est également tolérée par la réaction conduisant ainsi à l'hétérocycle désiré III-55 avec un bon rendement de 68% (entrées 4). La méthode que nous avons mise au point n'est donc pas limitée uniquement aux β-cétoesters, elle a pu être

(168) (a) Corriu, R.; Bolin, G.; Iqbal, J.; J.E. Moreau, J.; Vernhet, C. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4603-4618; (b) Alberola, A.; González Ortega, A.; Luisa Sádaba, M.; Sañudo, C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6555-6566.

128

étendue aux β -céto-amides,-cétones et -sulfones, offrant une diversité de fonctionnalisation en position 3 assez élargie.

c) Synthèse de pyrroles tétra-substitués.

Nous avons ensuite engagé les 2-bromoallylamines possédant un substituant en *alpha* de l'azote (**III-36** à **III-38**) dans la réaction en présence de 3-oxobutanoate de méthyle. Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 15.

Entrées	Produits	Rdt	N°
1	Ph CO ₂ Me	85%	III-56
2	Ph CO ₂ Me	88%	III-57
3	CO ₂ Me	81%	III-58

Tableau 15 : Formation de pyrroles tétra-substitués.

Les rendements en pyrrole formés sont excellents. La méthode se montre très efficace quelque soit le groupement R₂ (entrées 1-2). A partir de 2-bromocyclohèx-2-énamine **III-38**, la 4,5,6,7-tétrahydroindole **III-58** est obtenue avec un excellent rendement de 81%. Notre approche est particulièrement efficace pour la synthèse de pyrroles tétra-substitués à partir 2-bromoallylamine correctement fonctionnalisée. Ces réactifs bromés sont facilement accessibles à partir de dérivés de l'acide cinnamique.

VII. Conclusion

En nous inspirant de la méthode de formation d'indoles développée au laboratoire il y a quelques années 150 et en adaptant la nature des réactifs ainsi que les conditions réactionnelles par

rapport aux résultats préliminaires obtenus pendant notre étude, nous avons mis au point un procédé monotope efficace pour la synthèse de *N*-H pyrroles poly-fonctionnalisés.

Br
$$R_1$$
 NH_2 R_3 R_4 R_4 R_5 R_4 R_5 R_6 R_6 R_6 R_7 R_8 R_9 R_9

Schéma 129 : Synthèse de pyrroles pallado-catalysée à partir de 2-bromoallylamines.

A partir de réactifs commerciaux ou simples d'accès, la méthode permet la formation de pyrroles, motifs importants de la chimie organique. Le processus fait intervenir une étape de formation d'énaminone catalysée par le bromure d'indium (III) suivie d'une étape d'hétéroannélation catalysée au palladium (0). La principale limite de la stratégie repose sur la nature et la taille du groupement R₃: plus celui-ci est volumineux ou électro-attracteur, et plus la formation de l'énaminone est difficile. L'influence de ce substituant sur la formation de cet intermédiaire se répercute alors sur le rendement en pyrroles. En comparaison à la méthode de Grigg, celle du laboratoire s'effectue en un seul pot. De plus la formation de l'énaminone par condensation de l'amine sur un dérivé carbonylé s'avère plus efficace que la stratégie mise en œuvre par cette même équipe, conduisant ainsi à de meilleurs rendements en *N*-H pyrroles.

Chapitre IV : Approche vers la synthèse totale de la (-)-norsuavéoline.

I. Introduction: Isolement et propriétés biologiques.

Les β -carbolines sont des motifs extrêmement intéressants pour leurs activités biologiques ¹⁶⁹ et leur grande affinité pour les récepteurs de benzodiazépines. ¹⁷⁰

La norsuavéoline **IV-01** et son analogue méthylé, la suavéoline **IV-02** sont des alcaloïdes de la famille des tétrahydro-β-carbolines, dont le squelette est représenté en rouge, et sont apparentées à la famille de l'ajmaline **IV-03** (Figure 14). Leur structure pentacyclique présente notamment un système bicyclique ponté [3-1-3] de configuration *cis* en position 1 et 3 ainsi qu'un noyau pyridine trisubstitué.

Figure 14 : Alcaloïdes de la famille des tétrahydro-β-carbolines.

La suavéoline a été isolée par Potier, à partir de l'écorce du tronc de *Rauwolfia suaveolens*, apocynacée collectée en Nouvelle-Calédonie, puis caractérisée en 1972, par des données spectroscopiques (RMN, masse, ...) et l'hémisynthèse a été réalisée à partir de l'ajmaline (Schéma 130).¹⁷¹

Schéma 130 : Synthèse partielle de suavéoline à partir de l'ajmaline.

La suavéoline **IV-02** est préparée à partir de l'ajmaline **IV-03** en quatre étapes. L'ajmaline **IV-03** est d'abord benzoylée puis traitée avec l'acétate de plomb pour former le composé **IV-04**. Ce dernier est

^{(169) (}a) Cohen, G.; Collins, M. Science **1970**, 167, 1749-1751; (b) I, V. E.; M, M. J. Science **1970**, 167, 1005-1007.

⁽¹⁷⁰⁾ Braestrup, C.; Nielsen, M.; Olsen, C. E. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1980, 77, 2288-2292.

^{(171) (}a) Majumdar, S. P.; Potier, P.; Poisson, J. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1563-1566; (b) Majumdar, S. P.; Poisson, J.; Potier, P. *Phytochemistry* **1973**, *12*, 1167-1169.

mis en réaction avec l'iodure de méthyle pour donner un sel d'ammonium quaternaire, qui en présence d'ammoniac conduirait à la formation de la suavéoline **IV-02**.

La suavéoline a par la suite été isolée dans d'autres espèces de *Rauwolfia* découvertes notamment en Afrique. ¹⁷²

La norsuavéoline, quant à elle, est décrite comme l'un des trente-deux alcaloïdes isolés de l'écorce des racines de *Rauwolfia caffra*. Sa structure a été confirmée par des synthèses racémiques et énantiosélectives que nous détaillerons au cours de ce chapitre.

La suavéoline et la norsuavéoline seraient issues du métabolisme de l'ajmaline, molécule aux effets anti-arythmiques ventriculaire et supra-ventriculaire.¹⁷⁴ Par ailleurs, la médecine traditionnelle indienne utilise différentes espèces de *Rauwolfia* pour leurs propriétés sur la circulation sanguine.¹⁷⁵ Ainsi, bien qu'aucun test biologique n'ait été publié pour la suavéoline et la norsuavéoline, ces molécules seraient potentiellement des régulateurs de la pression sanguine et/ou du rythme cardiaque.

II. Etat de l'art.

En raison des rendements d'extraction des produits naturels relativement faibles (environ 20 mg/kg d'écorces de racines de *Rauwolfia nitida*), ¹⁷⁶ et du défi synthétique que représentent les pentacycles pour les chimistes de synthèse, trois groupes indépendants se sont intéressés à la synthèse totale de ces deux composés: les groupes américain de Cook, britannique de Bailey et japonais d'Ohba.

a) Travaux de Cook.

La synthèse de Cook s'appuie sur l'analyse rétrosynthétique décrite dans le Schéma 131. Les auteurs prévoient de former le noyau pyridinique E par condensation de l'hydroxylamine sur le 1,5-dicarboxaldéhyde. Ce dernier pourrait provenir d'une cétone IV-05, issue de la cyclisation de Dieckmann et de quelques arrangements fonctionnels à partir du composé dicarbonylé IV-06, formant ainsi le cycle D. Quant au cycle C, il pourrait être obtenu, de manière classique, par une réaction de Pictet-Spengler entre l'aldéhyde IV-08 et le tryptophane protégé IV-07.

⁽¹⁷²⁾ Nasser, A. M. A. G.; Court, W. E. *Phytochemistry* **1983**, 22, 2297-2300.

⁽¹⁷³⁾ Nasser, A. M. A. G.; Court, W. E. J. Ethnopharmacol. 1984, 11, 99-117.

⁽¹⁷⁴⁾ Li, J.; Wang, T.; Yu, P.; Peterson, A.; Weber, R.; Soerens, D.; Grubisha, D.; Bennett, D.; Cook, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6998-7010.

⁽¹⁷⁵⁾ Fu, X.; Cook, J. M. J. Org. Chem. 1993, 58, 661-672.

⁽¹⁷⁶⁾ Amer, M. A.; Court, W. E. Phytochemistry 1981, 20, 2569-2573.

Cyclisation de Dieckmann

IV-05

$$R_1 = Me = (-)$$
-Suavéoline
 $R_1 = H = (-)$ -Norsuavéoline

 $R_2 = H = (-)$ -Norsuavéoline

 $R_3 = H = (-)$ -Norsuavéoline

 $R_4 = H = (-)$ -Norsuavéoline

 $R_5 = H$ -NHBn

 $R_7 = H$ -NHBn

 $R_7 = H$ -NHBn

 $R_7 = H$ -NHBn

Schéma 131 : Rétrosynthèse de Cook.

Dans le cas de la synthèse de la (-)-suavéoline, celle-ci est obtenue avec un rendement global de 21% à partir de D-(+)-tryptophane non naturel. Le D-(+)-tryptophane préalablement protégé **IV-09** réagit selon une réaction de Pictet-Spengler sous contrôle thermodynamique avec l'acide 2-cétoglutarique **IV-10** afin de former l'intermédiaire **IV-11** (Schéma 132). Ce même intermédiaire **IV-11** va subir une décarboxylation conduisant ainsi au composé **IV-12**. En présence d'acide et de méthanol, l'acide est estérifié. De plus, sous ces conditions acides, uniquement le produit **IV-13** de configuration *trans* est observé.

Schéma 132 : Synthèse des cycles C et D de la (-)-suavéoline.

L'épimérisation en *alpha* de l'ester du composé **IV-13** lors de la réaction de cyclisation de Dieckmann, permet d'obtenir la cétone **IV-14** avec la configuration absolue désirée. Après aménagement fonctionnel, le 1,5-dialdéhyde cyclise en présence de l'hydroxyamine afin de former la pyridine **IV-16** (Schéma 133).

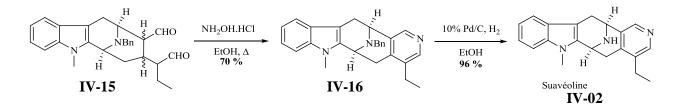


Schéma 133 : Formation du noyau pyridinique et synthèse de la (-)-suavéoline.

La (-)-suavéoline est obtenue après déprotection du groupement benzyle. En ce qui concerne la déprotection de groupement méthyle sur l'indole **IV-02** afin d'obtenir la (-)-norsuavéoline, tous les efforts se sont révélés infructueux. Néanmoins, il s'est avéré qu'une stratégie similaire pouvait être appliquée sur le D-(+)-tryptophane non méthylé sur le noyau indolique afin d'obtenir la (-)-norsuavéoline en 12 étapes avec un rendement global de 28%. Il est à noter que lors de cette synthèse, le contrôle de la stéréochimie *trans* de l'intermédiaire **IV-06** (Schéma 131) est effectué lors de la réaction de Pictet-Spengler. L'inconvénient majeur de ces deux synthèses est donc l'utilisation du D-(+)-tryptophane afin d'induire une sélectivité *trans* lors de la formation de la tétrahydro-β-carboline. En effet, ce composé étant un dérivé d'acide aminé non naturel, il est très onéreux.

b) Travaux de Bailey.

En 2000, le groupe britannique de Bailey propose une nouvelle synthèse totale asymétrique de la (-)-suavéoline. ¹⁷⁸ Contrairement aux travaux de Cook, il réalise cette synthèse à partir du L-(-)-tryptophane. L'alcaloïde désiré est obtenu en 13 étapes avec un rendement global de 14% (Schéma 134).

⁽¹⁷⁷⁾ Wang, T.; Yu, P.; Li, J.; Cook, J. M. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 8009-8012.

⁽¹⁷⁸⁾ Bailey, P. D.; Morgan, K. M.; Smith, D. I.; Vernon, J. M. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 2000, 3566-3577.

Schéma 134 : Synthèse de la (-)-suavéoline par Bailey.

A partir du composé nitrile **IV-17**, il réalise une réaction de Pictet-Spengler sous contrôle cinétique et il obtient exclusiment le tétrahydro-β-carboline **IV-18** de configuration *cis*. Le noyau de type pyridine est quant à lui formé par réduction des nitriles du composé **IV-19** suivi d'une cyclo-condensation en présence d'hydroxylamine. Après déproctection du benzyle, la (-)-suavéoline **IV-02** est obtenue avec un rendement global de 14% à partir du L-(-)-tryptophane. Ce rendement est légèrement plus faible que celui énoncé par Cook, néanmoins l'utilisation du tryptophane naturel comme réactif de départ est bien plus avantageuse d'un point de vue financier.

c) Travaux de Ohba.

En 2004, le groupe de Ohba propose la deuxième synthèse totale asymétrique de la (-)-norsuavéoline. Le produit naturel est formé en 12 étapes avec un rendement global de 11% à partir de l'ester méthylique du L(-)-tryptophane. La stratégie repose sur la formation de la pyridine par une réaction de Kondrat'eva intramoléculaire. Il s'agit de la réaction entre une oléfine et un oxazole qui débute par une cyclisation [4+2] suivie d'une fragmentation et du départ d'une molécule d'eau (Schéma 135). La stratégie repose sur la formation de la pyridine par une réaction de Kondrat'eva intramoléculaire. Il s'agit de la réaction entre une oléfine et un oxazole qui débute par une cyclisation [4+2] suivie d'une fragmentation et du départ d'une molécule d'eau (Schéma 135).

^{(179) (}a) Ohba, M.; Natsutani, I.; Sakuma, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6471-6474; (b) Ohba, M.; Natsutani, I.; Sakuma, T. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10337-10344.

⁽¹⁸⁰⁾ Kondrat'eva, G. Y. Khim. Nauka. Pronst. 1957, 2, 666.

Schéma 135 : Réaction de Kondrat'eva.

En faisant intervenir une réaction de Kondrat'eva intramoléculaire, Ohba réalise la synthèse totale de la (-)-norsuavéoline (Schéma 136).

Schéma 136 Synthèse de la (-)-norsuavéoline par Ohba.

A partir de l'ester méthylique du L-(-)-tryptophane correctement protégé **IV-20**, l'oxazole **IV-21** est obtenu par réaction entre l'ester méthylique et le méthylisonitrile α-lithié formé *in situ*.¹⁸¹ Après un aménagement fonctionnel suivi d'une réaction de Bischler-Napieralski, le composé **IV-22** est obtenu. Celui-ci va subir une hydrogénation catalytique par le catalyseur de Pearlman, afin de conduire à la tétrahydro-β-carboline **IV-23** avec la configuration *cis* uniquement. Après réduction de l'ester suivie d'une réaction de Wittig, l'oléfine est installée sur le composé **IV-24**. Ce composé tétra-cyclique **IV-24** va subir une réaction de Kondrat'eva intramoléculaire afin de former la pyridine tri-substitutée **IV-25** voulue. Après déprotection du Boc en milieu acide, la (-)-norsuavéoline **IV-01** est obtenue avec un rendement global de 11%.

⁽¹⁸¹⁾ Ohba, M.; Kubo, H.; Seto, S.; Fujii, T.; Ishibashi, H. Chem. Pharm. Bull. 1998, 46, 860-862.

L'approche du groupe de Ohba diffère des stratégies de Cook et de Bailey par la formation du noyau pyridinique *via* une élégante utilisation de la réaction de Kondrat'eva intramoléculaire.

Cependant, ces synthèses commencent toutes à partir de dérivés du tryptophane, elles sont peu flexibles et ne permettent donc pas de faire aisément des analogues substitués sur le noyau indolique.

Au laboratoire, une nouvelle stratégie originale et modulable pour la synthèse de la (-)-norsuavéoline et d'analogues substitués sur le noyau indolique a été évaluée.

III. Nouvelle stratégie pour la synthèse de la (-)-norsuavéoline.

a) Objectifs.

Comme nous l'avons constaté dans le paragraphe précédent, toutes les synthèses existantes de cet alcaloïde débutent par la partie indolique de la molécule, à partir de dérivés du tryptophane. L'objectif du laboratoire est de développer une nouvelle synthèse de cet alcaloïde en commençant par la construction du motif pyridinique de la molécule et en réalisant une construction tardive du noyau indolique. Cette nouvelle approche serait modulable et permettrait un accès aisé à la (-)-norsuavéoline et à ses analogues au niveau de la partie indolique, et ainsi pouvoir évaluer les propriétés biologiques de ces composés de la famille des tétrahydro-β-carbolines.

b) Rétrosynthèse.

Notre approche synthètique de la (-)-norsuavéoline et de ses analogues (Schéma 137) s'appuie sur la fermeture finale du cycle C par une réaction de Pictet-Spengler intramoléculaire à partir du composé IV-26. Cette approche permettrait d'avoir un contrôle diastéréosélectif total grâce à la structure rigide préformée des cycles D et E. L'indole IV-26 serait formé par la réaction d'hétéroannélation catalysée au palladium, développée au laboratoire (page 113), 149,150 entre des dérivés d'o-iodoanilines IV-27 et l'aldéhyde IV-28. Cette formation tardive de l'indole rend cette approche fortement modulable avec l'introduction de divers substituants sur l'o-iodoaniline. L'aldéhyde IV-28 proviendrait de l'oxydation de l'alcool IV-29 portant un noyau pyridine trisubstitué. La fermeture conjointe des deux cycles C et D pourrait être réalisée en une seule étape via une réaction de Kondrat'eva intramoléculaire sur le précurseur oxazole-oléfine IV-30 qui, quant à lui, proviendrait de l'acylation de l'aminooxazole IV-31. Ce dernier pourrait être formé par condensation du méthylisonitrile lithié sur l'ester IV-32, dérivé de l'acide L-(-)-glutamique IV-33.

Schéma 137 : Rétrosynthèse de la (-)-norsuavéoline et de ses analogues.

IV. Synthèse de l'intermédiaire de type aminooxazole.

L'étude de la synthèse totale de la (-)-norsuavéoline par cette approche a été débutée par le Dr. Tifelle Ngouansavanh durant sa thèse qu'elle a effectué au sein du laboratoire. Au cours de cette étude, l'aminooxazole a pu être obtenu en 10 étapes avec un rendement global de 57% à partir de l'acide L(-)-glutamique (Schéma 138).

Après aménagement fonctionnel, l'aminoester **IV-34** est formé en 7 étapes avec un très bon rendement global. Le composé **IV-34** est engagé dans le processus de formation d'oxazole mise au point par Jacobi¹⁸² et repris par Ohba. L'oxazole **IV-35** désirée est formée avec un très bon rendement de 80%. Après des étapes de déproctection et de protection, l'intermédiaire de type aminooxazole **IV-36** est obtenu.

(182) (a) Jacobi, P. A.; Walker, D. G.; Odeh, I. M. A. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2065-2069; (b) Jacobi, P. A.; Craig, T. A.; Walker, D. G.; Arrick, B. A.; Frechette, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5585-5594.

140

Schéma 138 : Synthèse de l'aminooxazole IV-36.

V. Etude de la réaction de Kondrat'eva intramoléculaire.

Afin de pouvoir étudier la réaction de cyclisation de Kondrat'eva, l'oléfine a été introduite par acylation de l'aminooxazole **IV-36**. L'amidooxazole **IV-37** ainsi obtenu a alors été engagé dans les conditions de la réaction de Kondrat'eva. Cependant quelques soient les conditions testées par le Dr Ngouansavanh, le produit désiré **IV-29** comportant un cycle à 6 chainons n'a jamais été observé. Seul le composé **IV-38** possédant un cycle à 5 chainons a pu être isolé, il est d'ailleurs obtenu avec un rendement de 55% dans les conditions décrites par Ohba (Schéma 139).¹⁷⁹

Schéma 139 : Isomérisation de la double liaison au cours de la réaction de Kondrat'eva.

Lors de la réaction, il y aurait tout d'abord isomérisation du composé **IV-37** en **IV-37**, ensuite ce produit cycliserait selon une réaction intramoléculaire de Kondrat'eva formant ainsi la pyridine **IV-38**.

Les travaux sur l'étude de cette réaction ont ensuite été poursuivit par le Dr. Yliana Lopez durant un stage post-doctoral effectué au sein de notre laboratoire. Après une étude poussée de cette réaction, il s'est avéré qu'en milieu acide dans le 1,2-dichlorobenzène sous chauffage de type microondes, l'amide IV-39 protégé par le 2,4-diméthoxybenzyle (DMB) conduisait majoritairement aux pyridines IV-42 et IV-43 possédant un cycle à 6 chainons (Schéma 140).

Schéma 140 : Réaction de Kondrat'eva en milieu acide.

Il a également été démontré au laboratoire que l'indole pouvait être construit à partir du motif isooxindole **IV-38**. Après déprotection et oxydation de l'alcool en aldéhyde, celui-ci a été soumi aux conditions d'hétéroannélation du laboratoire en présence de 2-iodoaniline conduisant alors au composé

indolique **IV-44** (Schéma 141). Ce résultat valide la stratégie du laboratoire pour la formation tardive de l'indole.

Schéma 141 : Formation de l'indole à partir du composé IV-38.

Au vue de ces différents résultats, l'objectif de ses travaux est donc de poursuivre la synthèse totale de la (-)-norsuavéoline.

VI. Détermination du groupement protecteur optimal pour l'alcool.

Nous avons pu constaté dans le paragraphe précédent que le groupement protecteur silylé (TBS) de l'alcool n'était pas adapté aux conditions acides permettant la formation majoritaire des pyridines possédant un cycle à 6 chainons. Bien que les rendements obtenus soit corrects, la déprotection partielle du TBS suivi d'une acylation de l'alcool libre au cours de la réaction de Kondrat'eva rend la purification de cette réaction assez fastidieuse.

Afin de faciliter la purification de cette étape clé de notre synthèse, nous avons entrepris de changer le groupement protecteur de l'alcool pour un groupement stable en milieu acide. Notre choix s'est alors porté vers le groupement acétyle en raison de l'utilisation d'acide acétique lors de la réaction de Kondrat'eva. Après déprotection du groupement silylé par une source de fluorure, la protection de l'alcool s'effectue par le chlorure d'acyle en présence de triéthylamine. Le composé **IV-45** désiré est obtenu avec un rendement correcte de 72% sur deux étapes (Schéma 142).

Schéma 142 : Mise en place du groupement acétyle.

Le composé **IV-45** est alors engagé dans la réaction de Kondrat'eva mise au point par le Dr Yliana Lopez. La pyridine **IV-47** possédant le cycle à 6 chainons est alors obtenue avec un bon rendement de 55%.

Schéma 143: Réaction de Kondrat'eva sur l'alcool acétylé.

La purification de la réaction est facilitée grâce à l'utilisation de ce groupement procteur car seuls deux composés sont formés au cours de la manipulation.

La synthèse du précurseur **IV-45** a ensuite été réévaluée afin d'incorporer le groupement protecteur acétyle de manière efficace. L'aminooxazole **IV-35** est déprotégée et acétylée dans des conditions standards, le produit **IV-48** est isolé avec un très bon rendement de 95%. L'amine est ensuite déprotégée et engagée dans une réaction d'amination réductrice conduisant à l'aminooxazole **IV-50**. L'oléfine est ensuite incorporée au substrat par une réaction d'acylation (Schéma 144).

Schéma 144 : Synthèse du précurseur IV-45.

Après avoir validé l'efficacité de la protection de l'alcool par un groupement acyle dans la réaction de cyclisation de Kondrat'eva et optimisé la préparation du précurseur **IV-45**, la synthèse a été poursuivie.

VII. Etude de l'oxydation de l'alcool en aldéhyde.

a) Travaux anterieurs.

Afin de pouvoir réaliser la réaction d'hétéroannélation du laboratoire pour la formation d'indole, il faut dans un premier temps former le précurseur aldéhydique **IV-51** (Schéma 145).

Schéma 145

L'étude de la synthèse de cet aldéhyde a été initiée par le Dr. Yliana Lopez durant son stage post-doctoral. De nombreuses conditions classiques d'oxydation ont été appliquées à l'alcool mais elles se sont avérées inefficaces. Néanmoins, grâce à l'utilisation du réactif de Dess-Martin en milieu tamponné¹⁸³ ou sous les conditions d'oxydation de Swern, des résultats intéressants ont été obtenus. Alors qu'uniquement des trâces de l'aldéhyde **IV-51** ont été observées sous ces conditions, le produit tri-cyclique **IV-52** a pu être isolé à hauteur de 50% (Schéma 146).

Conditions B : Oxydation de Swern.

Schéma 146

Le composé **IV-53** serait issu de l'attaque intramoléculaire du carbone en *alpha* du carbonyle de l'amide sur l'aldéhyde formée durant la réaction d'oxydation. L'obtention de ce composé est un problème pour la suite de la synthèse, cependant au vue du mécanisme de type aldolisation qui conduit à la formation du produit **IV-53**, on peut imaginer la réaction inverse, c'est-à-dire une réaction de type rétro-aldolisation, afin de régénérer l'aldéhyde. Des exemples de réversibilité de la réaction

⁽¹⁸³⁾ González, I. C.; Forsyth, C. J. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 9099-9108.

d'aldolisation existent dans la littérature. 184 Par exemple, le groupe de Bolm utilise une base organique afin d'inverser la configuration absolue d'un composé *via* une réaction de rétro-aldolisation. 185

Le β-hydroxyamide **IV-53** a été soumis aux conditions d'hétéroannélation du laboratoire (Schéma 147).

Schéma 147: Tentative de formation de l'indole à partir du β-hydroxyamide IV-53.

Malheureusement, après plusieurs heures de réaction, seuls les substrats de départ sont observés au sein du milieu réactionnel. Il semble que le β -hydroxyamide soit stable et qu'il ne permet pas la régénération de l'aldéhyde via une réaction de rétro-aldolisation.

La fonction aldéhyde est indispensable pour permettre la formation du noyau indolique et ainsi terminer la synthèse de la (-)-norsuavéoline. Plusieurs stratégies ont alors été évaluées afin de moduler la réactivité du carbone en *alpha* de l'amide et ainsi éviter l'attaque de celui-ci sur la fonction aldéhyde. Ce type de stratégie a déjà été employé au sein du laboratoire. Par exemple, la modification des substituants présents sur des acétates d'isonitriles ont permis de moduler et de controler la réactivité de ces composés. ¹⁸⁶

b) Oxydation sur l'énamine.

En se référant au schéma de rétrosynthése (Schéma 137), la réduction de l'amide est une étape obligatoire au cours de la synthèse. En effet, un précurseur de type imine est nécessaire pour pouvoir réaliser la réaction de Pictet-Spengler. Nous avons alors entrepris de réaliser la réduction de cet amide avant la formation de l'indole. De plus cette imine stabilisée sous forme hémiaminal permettrait de diminuer l'acidité du proton en *alpha* du carbonyle.

Cette réduction peut s'effectuer en présence de DIBAl-H à basse température. La réduction de l'amide a bien lieu, cependant le composé est obtenu sous sa forme énamine et non sous sa forme hémiaminal (Schéma 148). Afin de piéger le composé sous sa forme aminonitrile, des méthodes de cyanation ont également été testées, mais elles se sont toutes avérées inéfficaces. Ceci peut s'expliquer par la stabilité de la forme énamine par conjuguaison avec la pyridine.

⁽¹⁸⁴⁾ Granberg, K. L.; Edvinsson, K. M.; Nilsson, K. Tetrahedron Lett. 1999, 40, 755-758.

⁽¹⁸⁵⁾ Flock, A. M.; Reucher, C. M. M.; Bolm, C. Chem. Eur. J. 2010, 16, 3918-3921.

⁽¹⁸⁶⁾ Lalli, C.; Bouma, M. J.; Bonne, D.; Masson, G.; Zhu, J. Chem. Eur. J. 2011, 17, 880-889.

Schéma 148 : Réduction de l'amide en énamine.

L'énamine **IV-54** a tout de même été soumise aux conditions d'oxydation. Malheureusement, quelques soient les conditions d'oxydation employées, l'aldéhyde **IV-55** n'a jamais pu être obtenu et seule une dégradation rapide du substrat est observée (Schéma 149).

Schéma 149: Tentative d'oxydation de l'alcool sur l'énamine IV-54.

c) Oxydation sur la pyridine *N*-oxyde.

Toujours dans le but de moduler la réactivité du carbone en *alpha* de l'amide, nous avons voulu modifier le noyau pyridinique de notre substrat de départ. Pour cela, la pyridine **IV-52** a été oxydée par l'acide *méta*-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA) afin de former la *N*-oxyde de pyridine **IV-56** (Schéma 150).¹⁸⁷ La présence de l'oxygène sur la pyridine pourrait, par effet mésomère, diminuer la nucléophilie du carbone en position benzylique.

Schéma 150 : Synthèse de la *N*-oxyde de pyridine **IV-56**.

Le composé **IV-56** a ensuite été engagé dans une réaction d'oxydation de Swern afin de former l'aldéhyde. Un mélange complexe a été obtenu lors de cette réaction. Aucune trâce de l'aldéhyde

147

⁽¹⁸⁷⁾ Bremner, D. H.; Sturrock, K. R.; Wishart, G.; Mitchell, S. R.; Nicoll, S. M.; Jones, G. *Synth. Commun.* **1997**, 27, 1535-1542.

désiré n'a été observée. Mais là encore, c'est le produit issu de la cyclisation de type aldolisation qui a pu être isolé en faible quantité.

Schéma 151 : Réaction de Swern sur la pyridine *N*-oxyde.

L'oxydation de la pyridine ne nous a pas permis de diminuer la nucléophilie du carbone benzylique afin de pouvoir isoler l'aldéhyde, indispensable pour la suite de la synthèse.

d) Oxydation sur le précurseur N-H libre.

Suite à ces différents échecs, nous avons alors décidé de réaliser l'oxydation de l'alcool sur un précurseur dont l'azote de l'amide ne serait pas protégé. On espère ainsi que cet azote piège l'aldéhyde sous la forme d'un hémiaminal (Schéma 152). Cet hémiaminal pourrait éventuellement régénérer l'aldéhyde lors de la réaction d'hétéroannélation.

Schéma 152

L'amide du composé **IV-52** a donc été déprotégé et engagé dans la réaction d'oxydation. Alors que les conditions d'oxydation par le DMP entrainent uniquement la dégradation du substrat de départ, les conditions de Swern conduisent à la formation majoritaire d'un nouveau composé. Malheureusement, il s'agit une fois de plus d'un β -hydroxyamide **IV-59** issu de la réaction de type aldolisation.

Schéma 153 : Oxydation sur l'amide non protégé IV-58.

Toutes les tentatives dans le but de modifier la réactivité du carbone en *alpha* de l'amide se sont avérées infructueuses. Il semble donc indispensable de protéger cette position très nucléophile afin de pouvoir obtenir l'aldéhyde et ainsi continuer la synthèse de la (-)-norsuavéoline.

VIII. Protection de la position nucléophile par une oxime.

Lors de la recherche de conditions oxydantes pour la synthèse de l'aldéhyde, nous avons constaté la formation d'un composé intéressant durant l'emploi d'une méthode d'oxydation développée par le groupe de Liang à base de TEMPO et de nitrite de sodium en milieu acide (Schéma 154). 188

Schéma 154

Le composé **IV-60** pourrait être un bon précurseur pour la synthèse de l'aldéhyde car la position nucléophile gênante est maintenant masquée par l'oxime. Afin de pouvoir étudier l'oxydation du composé **IV-60** en aldéhyde, nous avons optimisé la préparation de ce substrat (Schéma 155). En présence d'une quantité stœchiométrique de nitrite de sodium en condition acide, l'oxime **IV-61** est formée avec un rendement correct de 67%. L'alcool est ensuite déacétylé dans des conditions classiques.

Schéma 155 : Optimisation de la synthèse de l'oxime IV-60.

L'oxime **IV-60** a alors été soumise aux conditions d'oxydation. Malheureusement, que ce soit en présence de DMP ou par la réaction de Swern, le substrat de départ se dégrade rapidement (Schéma

⁽¹⁸⁸⁾ Wang, X.; Liu, R.; Jin, Y.; Liang, X. Chem. Eur. J. 2008, 14, 2679-2685.

156). L'analyse par RMN du brut réactionnel est très complexe et aucune trâce d'aldéhyde n'est observée.

Schéma 156: Tentative d'oxydation sur l'oxime IV-60.

Même si la protection de la position nucléophile par l'oxime ne nous a pas permis d'obtenir l'aldéhyde afin de pouvoir continuer la synthèse, cette stratégie *via* la protection de cette position pourrait eventuellement résoudre plusieurs problèmes rencontrés lors de cette synthèse.

IX. Conclusions et perspectives pour la synthèse de la (-)-norsuavéoline.

Au cours de l'étude de la synthèse de la (-)-norsuavéoline, différentes observations intéressantes ont été faites. A partir du composé **IV-38** qui possède une structure proche du bicycle D et E de la norsuavéoline, la stratégie de formation tardive du noyau indolique selon la réaction d'hétéroannélation du laboratoire a pu être validée (Schéma 157).

Schéma 157 : Validation de la stratégie à partir du composé IV-38.

Malheureusement, l'adéhyde **IV-51** n'a jamais pu être obtenu en raison de la grande nucléophilie du carbone en *alpha* de l'amide qui entraine la formation du β -hydroxyamide par une réaction de type aldolisation intramoléculaire (Schéma 158). Toutes les stratégies entreprisent afin de moduler la réactivité de ce carbone dans le but d'obtenir l'aldéhyde **IV-51** se sont avérées infructueuses.

Schéma 158

Toutefois, nous pouvons envisager la protection de cette position plus tôt dans la synthèse. Cette approche aurait d'ailleurs plusieurs avantages. En ce qui concerne l'étape de formation de la pyridine par la réaction de Kondrat'eva, la protection du carbone en *alpha* de l'amide permettrait d'améliorer les rendements en empêchant l'isomérisation de la double liaison. Ainsi protégée, cette position ne devrait plus gêner la formation de l'aldéhyde. Une fonction carbonyle pourrait par exemple être employée afin de protéger cette position (Schéma 159).

Schéma 159 : Protection de la position nucléophile en amont de la réaction de Kondrat'eva.

Selon une stratégie similaire et toujours à partir de l'acide L-(-)-glutamique comme substrat de départ, la protection précoce du carbone en *alpha* pourrait se révéler bénéfique en de nombreux point pour la synthèse de la (-)-norsuavéoline.

Un autre approche est également envisageable, l'oléfine pourrait être stabilisée par conjuguaison avec un ester afin de minimiser son isomérisation durant la réaction de Kondrat'eva.

Schéma 160 : Stabilisation de l'oléfine par un ester.

Les propriétés électro-attractrice de cet ester pourrait ensuite stabiliser le carbonyle sous sa forme énol, empêchant ainsi son attaque sur l'aldéhyde.

HO DMB N
$$(O)$$
 DMB N (O) HO $(O)_2$ R

Schéma 161 : Stabilisation de la position nucléophile par stabilisation sous forme énol.

De plus, par la transformation de cet ester, cette approche pourrait permettre l'accès à plusieurs membres de la famille de la norsuavéoline (Figure 15). 189

Figure 15

(189) (a) Amer, M. M. A.; Court, W. E. *Planta Med.* **1980**, *40*, 8,12; (b) Ferreira Batista, C. V.; Schripsema, J.; Verpoorte, R.; Beatriz Rech, S.; Henriques, A. T. *Phytochemistry* **1996**, *41*, 969-973.

152

Conclusion générale

Au cours de ce projet de thèse, différentes réactions catalysées par les métaux de transition ont été étudiées pour la fonctionnalisation ainsi que pour la formation d'hétérocycles azotés.

Dans le premier chapitre, l'étude de la réaction de *N*-cyclopropylation de divers substrats azotés par l'acide cyclopropylboronique dans des conditions de Chan-Lam a permis de développer une méthode efficace et générale pour la synthèse de composés *N*-cyclopropylés. Les conditions opératoires obtenues sont douces et offrent une grande tolérance fonctionnelle. De plus, les réactifs sont disponibles commercialement, rendant cette méthode facile à mettre en œuvre. Grâce à cette réaction, de nombreux susbtrats tels que des azoles, des amides, des sulfonamides, des anilines ainsi que des amines ont pu être *N*-cyclopropylés avec des rendements allant de bons à excellents (Schéma 162). Cette réaction facilite l'accès aux analogues *N*-cyclopropylés afin de permettre leur évaluation lors d'étude de relations structure-activité.

$$\begin{array}{c} R_1 \\ NH \\ R_2 \end{array} + \begin{array}{c} B(OH)_2 \end{array} \xrightarrow{\begin{array}{c} Cu(OAc)_2 \ 1 \ eq. \\ 2,2' \ -bipyridine \ 1 \ eq., \ Na_2CO_3 \ 2 \ eq. \end{array}} \begin{array}{c} R_1 \\ R_2 \end{array}$$

$$\begin{array}{c} R_1 \\ R_2 \end{array}$$

$$\begin{array}{c} R_1 \\ R_2 \end{array}$$

$$\begin{array}{c} Azoles, Amides, Sulfonamide \\ Anilines, Amines. \end{array}$$

Schéma 162 : *N*-cyclopropylation de composés azotés.

Le deuxième chapitre de ce manuscrit a été consacré à l'étude d'une nouvelle séquence réactionnelle permettant la *N*-arylation d'amidines suivie de la cyclisation de celles-ci en benzimidazoles.

Un même système catalytique, faisant intervenir des réactifs peu coûteux comme l'acétate de cuivre et le pivaloate de sodium, permet de catalyser dans un premier temps la réaction de *N*-arylation de type Chan-Lam puis la formation de benzimidazoles *via* la fonctionnalisation d'une liaison C-H (Schéma 163).

Schéma 163 : Nouvelle séquence réactionnelle pour la synthèse de benzimidazoles.

Cette séquence réactionnelle monotope offre une nouvelle approche pour la synthèse d'amidines *N*-arylés ainsi que pour la synthèse de benzimidazoles. Des études sont actuellement en cours au laboratoire afin d'évaluer tout le potentiel de cette réaction.

Le troisième chapitre a été consacré au développement d'une méthode de synthèse de *N*-H pyrroles poly-fonctionnalisés à partir de 2-bromoallylamines et de dérivés carbonylés catalysée par du palladium.

Grâce un procédé monotope faisant intervenir la formation *in situ* d'énaminones catalysées par le bromure d'indium (III) suivi d'une réaction d'hétéroannélation catalysées au palladium divers *N*-H pyrroles poly-fonctionnalisés ont pu être obtenus avec des rendements allant jusqu'à 88%.

$$R_{1} = \text{aryle, alkyle.} \qquad R_{3} = \text{aryle, alkyle.} \qquad R_{4} = \text{ester, cétone amide, sulfone.} \qquad R_{1} = \text{InBr}_{3} \text{ 5 mol}\%. \qquad R_{2} = \text{R}_{1} = \text{R}_{3} = \text{R}_{2} = \text{R}_{3} = \text{R}_{4} = \text{R}_{5} =$$

Schéma 164 : Synthèse de *N*-H pyrroles pallado-catalysée à partir de 2-bromoallylamines.

A partir de réactifs commerciaux ou facilement synthétisables, cette méthode permet un accès rapide à de nombreux pyrroles, qui sont des motifs abondants au sein de principes biologiquement actifs d'origine naturelle ou purement synthétique.

La dernière partie de ce manuscrit concerne l'étude de la synthèse totale de la (-)-norsuavéoline.

Schéma 165

L'approche synthétique originale et modulable du laboratoire repose sur la formation tardive du noyau indolique par une réaction d'hétéroannélation catalysée au palladium, elle pourrait permettre un accès à la (-)-norsuavéoline et à ses analogues substitués sur le noyau indolique. La synthèse a pu être menée jusqu'à la formation du composé **IV-52**.

Schéma 166

Malheureusement, quelques soient les stratégies employées afin d'obtenir l'aldéhyde, indispensable pour la formation de l'indole par hétéroannélation, elles se sont avérées infructueuses. En raison de la grande nucléophilie du carbone en *alpha* de l'amide, celui-ci vient piéger l'aldéhyde sous la forme d'un β-hydroxyamide (Schéma 167).

Schéma 167

Toutefois, de nouvelles approches faisant intervenir la protection précoce du carbone en *alpha* de l'amide nous permettent d'envisager l'obtention de l'aldéhyde afin de pouvoir terminer la synthèse de la (-)-norsuavéoline.

Partie expérimentale

General informations

Analysis

Proton NMR (1 H NMR) spectra were recorded at 500 MHz on a Bruker AC-500 spectrometer or at 300 MHz on a Bruker AC-300 spectrometer. Carbon NMR (13 C) spectra were similarly recorded at 125 or 75.5 MHz, using a broadband decoupled mode with the multiplicities obtained using a JMOD or DEPT sequence. Chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm) relative to residual proton signals in CDCl₃ (δ = 7.26, 77.16), CD₃OD (δ = 3.31, 49.00), acetone-d6 (δ = 2.09, 30.6, 205.9) and DMSO-d₆ (δ = 2.50, 39.52). Coupling constants (J) are reported in Hertz (Hz) and refer to apparent multiplicities. The following abbreviations are used for the multiplicities: s: singlet, d: doublet, t: triplet, q: quartet, qu: quintet, sex: sextuplet, sept: septuplet, m: multiplet, bs: broad singlet.

Melting points (m.p.) were recorded using Büchi B-540 melting point apparatus and are uncorrected.

Optical rotations were measured on a Jasco P-1010 polarimeter using 10 cm cells and the sodium D line (589 nm), at 25°C, in the solvent and at concentration indicated.

Infrared spectra were recorded on a Perkin Elmer Spectrum BX FT-IR spectrometer.

Mass spectra were obtained either from an AEI MS-9 using positive or negative electron spray (ES⁺ or ES⁻), or from a MALDI-TOF type of instrument for the high resolution mass spectra (HRMS).

Elemental analyses were performed on CHN 2400 Perkin-Elmer analysers (carbon, hydrogen, nitrogen).

Chromatography

Thin layer chromatography (TLC) was carried out on aluminium support plates SDS Silicagel 60 F_{254} . Visualization was achieved under a UVP mineral light UVGL-58 lamp.

Flash chromatography was performed using SDS silicagel 60 (35-70 µm).

Preparative thin layer chromatography was carried out on 20 x 20 cm glass support plates with a layer thickness of 0.25 mm or 0.5 mm (SDS Silicagel 60 F254).

Reaction conditions

All reactions requiring anhydrous conditions were performed in flame- or oven-dried apparatus under an argon atmosphere.

Microwave experiments were conducted using a Discover microwave reactor from CEM.

Reagents and solvents

All reagents were obtained from commercial suppliers unless otherwise stated.

When necessary, organic solvents were routinely dried and/or distilled prior to use and stored over molecular sieves under argon. Other solvents were dried by distillation:

■ CH₂Cl₂, CH₃CN, 1,2-dichloroethane, and toluene from calcium hydride

- Et₂O, 1,4-dioxanne and THF from sodium/benzophenone.
- MeOH from Mg/I₂
- Et₃N from potassium hydroxide.
- DMF and DMSO from calcium hydride under reduced pressure and stored on activated molecular sieves (4Å).

When needed, solvents were degassed using freeze-drying.

Liquid aldehydes, amines were distilled prior to use.

DMAP and DABCO were sublimated prior to use.

Ethylmagnesium bromide was titrated prior to use with menthol in distilled THF using 1,10-phenanthroline as indicator.

Atom numbering

Atom numbering used for the analysis of NMR spectra is arbitrary and is given on the drawing of the molecules.

Partie expérimentale de la première partie.

General procedure for the *N*-cyclopropylation.

To a suspension of cyclopropyl boronic acid (0.6 mmol, 2.0 eq.), nitrogen containing compound (0.3 mmol, 1 eq.) and Na₂CO₃ (0.6 mmol, 2.0 eq.) in 0.5 ml dichloroethane was added a suspension of Cu(OAc)₂ (0.3 mmol, 1 eq.) and bipyridine (0.3 mmol, 1 eq.) in 2.5 ml hot dichloroethane. The mixture was warmed to 70 °C and stirred for 2-4 h. The resulting mixture was cooled to room temperature and a 25% aqueous NH₄OH solution was added (5 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted 3 times with CH₂Cl₂ (15 ml). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. Simple filtration on celite[®], purification by flash column chromatography on silica gel or on preparative TLC afforded the desired pure *N*-cyclopropyl compound.

N-Cyclopropylphthalimide (I-13)

 $C_{11}H_9NO_2$

MW 187.2

Aspect: white solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO_2 , DCM) afforded the title compound as white solid (56 mg, quantitative).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.43$ (3:1 heptane/EtOAc);

M.p. 136°C;

IR (neat, cm⁻¹) v 3026, 1765, 1710, 1697, 1610, 1462, 1396, 1139, 946, 710;

'H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.82 (m, 2H, H3+H6), 7.69 (m, 2H, H4+H5), 2.71 (m, 1H, H9), 1.01 (m, 4H, H10+H11);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 168.9 (2C, C1+C8), 134.0 (2C, C4+C5), 131.8 (2C, C2+C7), 123.1 (2C, C3+C6), 20.9 (C9), 5.2 (2C, C1+C10);

HRMS *m/z* (ES⁺) calcd for C₁₂H₁₃NO₂Na [M+Na+MeOH]⁺ 242.0793, found 242.0798.

N-Cyclopropylindole (I-14)

 $C_{11}H_{11}N$

MW 157.2

Aspect: pale yellow oil

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO_2 , 10:1 heptane/EtOAc) afforded the title compound as pale yellow oil (19 mg, 40%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.60 \text{ (4:1 heptane/EtOAc)};$

IR (neat, cm⁻¹) v 3051, 1475, 1463, 1233, 1024, 738, 716;

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz)) δ 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H7), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H4), 7.24 (t, J = 7.9 Hz, 1H,H6), 7.15 (m, 2H, H2+H5), 6.46 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H1), 3.70 (m, 1H, H9), 1.29-0.92 (m, 4H, H11+H10);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 138.0 (C8), 128.8 (C3), 128.0 (C1), 121.5 (C6), 120.8 (C4), 119.7 (C5), 110.3 (C7), 101.1 (C2), 26.9 (C9), 6.2 (C10+C11);

 $MS (m/z, ES^+) 157 [M+Na]^+.$

N-Cyclopropyl-5-bromoindole (I-15)

Br 5 4 3 2 1 1 9 10

 $C_{11}H_{10}NBr\\$

MW 236.1

Aspect: orange oil

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO₂, 4:1 heptane/EtOAc) afforded the title compound as orange oil (53 mg, 75%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.57$ (4:1 heptane/EtOAc);

IR (neat, cm⁻¹) v 3091, 3011, 2922, 1505, 1464, 1382, 1276, 1230, 1023, 794;

'H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.74 (d, J = 1.8 Hz, 1H,H 4), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H7), 7.30 (dd, J = 1.8; 8.6 Hz, 1H, H6), 7.14 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H1), 6.38 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H2), 3.34 (m, 1H, H9), 1.12-0.98 (m, 4H, H11+H10);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 136.2 (C8), 130.1 (C3), 129.2 (C1), 124.4 (C6), 123.3 (C4), 113.0 (C5), 111.7 (C7), 100.7 (C2), 27.1 (C9), 6.3 (C10+C11);

MS (m/z, EI) 235, 237 [M].

E. Anal. (%) found C: 55.93, H: 4.22, N: 5.89; requires C: 55.96, H: 4.27, N: 5.93 for C₁₁H₁₀NBr.

N-Cyclopropyl-5-nitroindole (I-16)

 $C_{11}H_{10}N_2O_2$

MW 202.2

Aspect: pale yellow solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO_2 , 4:1 heptane/EtOAc) afforded the title compound as pale yellow solid (53 mg, 87%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.50$ (4:1 heptane/EtOAc);

M.p. 72°C;

IR (neat, cm⁻¹) v 3126, 3099, 3029, 1607, 1577, 1504, 1475, 1322, 1278, 742;

¹**H-NMR** (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H,H4), 8.13 (dd, J = 1.8-9 Hz, 1H, H6), 7.58 (d, J = 9 Hz, 1H, H7), 7.28 (d, J = 3.4 Hz, 1H, H1), 6.61 (d, J = 3.4 Hz, 1H, H2), 3.42 (m, 1H, H9), 1.17 (m, 2H, H10 or H11), 1.05 (m, 2H, H11 or H10);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 142.3 (C8), 140.8 (C5), 131.7 (C4), 128.3 (C3), 118.4 (C1), 117.6 (C6), 110.5 (C7), 104.1 (C2), 27.8 (C9), 6.8 (C10+C11);

MS (m/z, EI) 202 [M].

 $C_{13}H_{13}NO$

MW 199.2

Aspect: white solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO_2 , 1:1 heptane/EtOAc) afforded the title compound as white solid (52 mg, 87%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.44$ (1:1 heptane/EtOAc);

M.p. 104°C;

IR (neat, cm⁻¹) v 3047, 3010, 1636, 1613, 1527, 1460, 1371, 1216, 931;

 4 H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.36 (m, 1H, H6), 7.78 (s, 1H, H1), 7.59 (m, 1H, H9), 7.32 (m, 2H, H7+ H8), 3.43 (m, 1H, H11), 2.53 (s, 3H, H4), 1.19-1.07 (m, 4H, H12+H13);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 193.0 (C3), 138.2 (C10), 135.0 (C1), 126.4 (C5), 123.3 (C6), 122.8 (C8), 122.6 (C7), 117.04 (C2), 110.7 (C9), 27.7 (C11), 27.6 (C4), 6.3 (C12+C13);

MS (m/z, ES⁺) 222 [M+Na]⁺.

N-Cyclopropyl-5-méthoxyindole (I-18)

MW 187.2

 $C_{12}H_{13}NO$

Aspect: pale yellow solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO_2 , 3:1 n-Heptane/EtOAc) afforded the title compound as pale yellow solid (20 mg, 36%).

Following the general procedure, but using freeze-dry degassed solvent and running the reaction under argon, afforded 31mg of the title compound (55%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.62$ (3:1 heptane/EtOAc);

M.p. 53°C;

IR (neat, cm⁻¹) v 3100, 1618, 1484, 1446, 1248, 1227, 1146, 1031, 1021, 800;

¹**H-NMR** (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H8), 7.11 (d, J = 3 Hz, 1H, H1), 7.09 (d, J = 2.8 Hz, 1H, H4), 6.91 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H, H7), 6.37 (d, J = 3 Hz, 1H, H2), 3.87 (s, 3H, H6), 3.33 (m, 1H, H10), 1.03 (m, 4H, H11+H12);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 154.3 (C5), 132.9 (C3), 129.0 (C9), 128.5 (C1), 111.8 (C7), 110.9 (C4); 102.7 (C8), 100.7 (C2), 55.9 (C6), 27.0 (C10), 6.2 (C11+C12);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{12}H_{14}NO$ [M+H]⁺, 188.1075, found 188.1081.

 (\pm) -tert-Butoxycarbonylamino-(1-cyclopropyl-1H-indol-3-yl)-acetic acid methyl ester (I-19)

 $C_{20}H_{26}N_{2}O_{4}\\$

MW 358.4

Aspect: white solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO₂, 3:1 heptane/EtOAc) afforded the title compound as white solid (52 mg, 48%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.24$ (3:1 n-Heptane/EtOAc);

M.p. 118°C;

IR (neat, cm⁻¹) v 3363, 2968, 2932, 1739, 1704, 1514, 1466, 1219, 1157, 736;

'H-NMR (CDCl₃, 500 MHz)) δ 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H4+H6), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H7), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H5), 6.94 (s, 1H, H1), 5.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H12), 4.64 (m, 1H, NH), 3.71 (s, 1H, H16), 3.32-3.25 (m, 3H, H8+H11), 1.46 (s, 9H, H14), 1.07-0.98 (m, 4H, H9+H10);

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 173.2 (C15), 155.7 (CO Boc), 138.1 (C7'), 128.9 (C3), 127.1 (C1), 122.2 (C6), 120.0 (C5), 119.3 (C4), 110.8 (C7), 109.2 (C2), 80.2 (Cq Boc), 54.6 (C12), 52.0 (C16), 28.8 (C8), 28.3 (C11), 27.2 (3CH₃ Boc), 6.6 (C9+C10);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{20}H_{26}N_2O_4$ [M+Na]⁺, 381.1790, found 381.1790.

N-Cyclopropyl-5-nitroindazole (I-20)

 $\begin{array}{c}
0 \\
1 \\
-0
\end{array}$ $\begin{array}{c}
0 \\
4 \\
5
\end{array}$ $\begin{array}{c}
1 \\
7 \\
N \\
8 \\
9
\end{array}$

 $C_{10}H_9N_3O_2$

MW 203.2

Aspect: pale yellow solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO₂, 3:1 heptane/EtOAc) afforded the title compound as pale yellow solid (46 mg, 76%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.52$ (3:2 *n*-Heptane/EtOAc);

M.p. 147°C;

IR (neat, cm⁻¹) v 3084, 2921, 1612, 1585, 1494, 1330, 1068, 940, 813, 750;

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.68 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H3), 8.26 (dd, J = 1.9-9.1 Hz, 1H, H5), 8.14 (s, 1H, H1), 7.60 (d, J = 9.1 Hz, 1H, H6), 3.66 (m, 1H, H8), 1.25 (m, 4H, H9+H10);

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 142.6 (C7), 142.5 (C4), 135.6 (C1), 123.3 (C2), 121.4 (C5), 118.8 (C3), 109.9 (C6), 29.8 (C8), 6.6 (C9+C10);

MS (m/z, EI) 203 (M).

E. Anal. (%) found C 58.80, H 4.48, N 20.63; requires C 59.11, H 4.46, N 20.68 for C₁₀H₉N₃0₂.

N-Cyclopropylcarbazole (I-21)

MW 207.3

 $C_{15}H_{13}N$

Aspect: white solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO₂, 9:1 heptane/EtOAc) afforded the title compound as white solid (34 mg, 55%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.58 \ (9:1 \ n\text{-Heptane/EtOAc});$

M.p. 115-117°C;

IR (neat, cm⁻¹) v 3062, 2923, 1595, 1479, 1456, 1375, 1316, 1232, 753, 722;

¹**H-NMR** (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.05 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H8+H5), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H11+H2), 7.45 (m, 2H, H10+H3), 7.23 (m, 2H, H9+H4), 3.28 (m, 1H, H13), 1.23 (m, 2H, H15 or H14), 1.01 (m, 2H, H14 or H15);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 141.5 (C1+C12), 125.6 (C3+C10), 123.0 (C6+C7), 120.2 (C4+C9), 119.2 (C8+C5), 110.15 (C2+C11), 30.0 (C13), 6.95 (C14+C15);

MS (m/z, EI) 207 (M).

N-Cyclopropyl-2-acetylpyrrole (I-22)

 $C_9H_{11}NO$

MW 149.2

Aspect: pale yellow oil

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO₂, 4:1 heptane/EtOAc) afforded the title compound as pale yellow oil (33 mg, 74%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.34 \ (4:1 \ n\text{-Heptane/EtOAc});$

IR (neat, cm⁻¹) v 3014, 2924, 1650, 1650, 1406, 1362, 940, 736;

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz) δ 6.93 (m, 2H, H4+H2), 6.08 (m, 1H, H3), 3.81 (m, 1H, H5), 2.45 (s, 3H, H9), 1.04 (m, 2H, H6), 0.87 (m, 2H, H7);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 188.1 (C8), 132.7 (C1), 128.5 (C4), 120.5 (C2), 107.9 (C3), 32.3 (C9), 27.8 (C5), 8.0 (C6+C7);

MS (m/z, EI) 149 (M).

N-Cyclopropylbenzimidazole (I-23)

MW 158.1

 $C_{10}H_{10}N_2$

Aspect: pale purple oil

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (Al_2O_3 , 1:1 heptane/EtOAc) afforded the title compound as pale purple oil (36 mg, 75%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.43$ (Al₂O₃, 1:1 heptane/EtOAc);

IR (neat, cm⁻¹) v 3382, 3089, 1614, 1490, 1458, 1313, 1287, 1236, 741;

'H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.89 (s, 1H, H1), 7.76 (m, 1H, H3), 7.54 (m, 1H, H6), 7.26 (m, 2H, H4+H5), 3.35 (m, 1H, H8), 1.16-0.99 (m, 4H, H9+H10);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 144.2 (C2), 143.9 (C1), 135.6 (C7), 123.4 (C4), 122.7 (C5), 120.7 (C3), 110.8 (C6), 25.7 (C8), 6.1 (C9+C10);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{10}H_{11}N_2[M+H]^+$, 159.0922, found 159.0922.

 $C_{12}H_{12}N_2$

MW 184.1

Aspect: orange oil

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (Al_2O_3 , 98:2 DCM/EtOAc) afforded the title compound as orange oil (34 mg, 62%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.22 \text{ (Al}_2O_3, 98:2 DCM/EtOAc);}$

IR (neat, cm⁻¹) v 2961, 1602, 1498, 1469, 1420, 1258, 1072, 1012, 771;

'H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.83 (dd, J = 8.2; 1.7 Hz, 2H, H8+H12), 7.40 (m, 3H, H9+H10+H11), 7.05 (d, J = 1.3 Hz, 1H, H3), 7.01 (d, J = 1.3 Hz, 1H, H2), 3.50 (m, 1H, H4), 1.00 (m, 2H, H5 or H6), 0.84 (m, 2H, H6 or H5);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 148.0 (C1), 131.0 (C7), 128.3 (C8+C10+C12), 128.2 (C9+C11), 127.9 (C2), 121.5 (C3), 29.0 (C4), 8.6 (C5+C6);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{12}H_{13}N_2$ [M+H]⁺, 185.1079, found 185.1071.

N-Cyclopropylbenzotriazol (I-25)

 $C_9H_9N_3$

MW 159.1

Aspect: colorless oil

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO_2 , 3:1 heptane/EtOAc) afforded the title compound as colorless oil (28 mg, 59%).

Analysis and spectral data:

 \mathbf{R}_f =0.60 (3:1 heptane/EtOAc);

IR (neat, cm⁻¹) v 3063, 1613, 1488, 1455, 1271, 1175, 1091, 781, 743;

'H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H2), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H5), 7.50 (t, J = 8.1 Hz, 1H, H3), 7.37 (t, J = 8.1 Hz, 1H, H4), 3.78 (m, 1H, H7), 1.38 (m, 2H, H9 or H8), 1.30 (m, 2H, H8 or H9);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 146.0 (C1), 134.2 (C6), 127.3 (C3), 130.0 (C4), 120.0 (C2), 109.8 (C5), 28.5 (C7), 6.2 (C9+C8);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for C₉H₉N₃Na [M+Na]⁺, 182.0694, found 182.0687.

N-cyclopropyl-2-(naphthalen-1-yl)acetamide (I-26)

 $\begin{array}{c|c}
0 & 4 \\
\hline
& & 5 \\
& & 1
\end{array}$

MW 225.3

 $C_{15}H_{15}NO$

Aspect: orange solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO₂, 3:1 DCM/EtOAc) afforded the title compound as an orange solid (24 mg, 36%).

Analysis and spectral data:

R_f=0.38 (3:1 DCM/EtOAc);

M.p. 129°C;

IR (neat, cm⁻¹) v 3283, 3042, 2919, 2850, 1646, 1531, 1339, 778;

 4 H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.96-7.82 (m, 3H, napht), 7.56-7.37 (m, 4H, napht), 5.41 (s, 1H, H1), 4.00 (s, 2H, H3), 2.60 (m, 1H, H4), 0.65 (m, 2H, H5 or H6), 0.27 (m, 2H, H6 or H5);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 172.3 (C2), 134.0, 132.0, 131.1, 128.8, 128.5, 128.3, 126.8, 126.2, 125.6, 123.8, 41.9 (C3), 22.7 (C4), 6.5 (C5+C6);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for C₁₅H₁₅NONa [M+Na]⁺, 248.1051, found 248.1039.

N-cyclopropyl-2,6-difluorobenzamide (I-27)

5 4 0 9 10 5 8 1 11

C₇H₉NOF₂

MW 197.2

Aspect: pale yellow solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO_2 , 1:1 heptane/EtOAc) afforded the title compound as pale yellow solid (35 mg, 59%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R_f} = 0.62$ (1:1 heptane/EtOAc);

M.p. 139°C;

IR (neat, cm⁻¹) v 3242, 3061, 1643, 1625, 1538, 1464, 1315;

 4 H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.33 (m, 1H, H6), 6.90 (m, 2H, H5+H7), 6.23 (s, 1H, H1), 2.89 (m, 1H, H9), 0.85 (m, 2H, H10 or H11), 0.63 (m, 2H, H11 or H10);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 162.1 (C2); 160.3 (dd, J_{C-F} = 7.9, 252 Hz, C4+C8), 131.9 (t, J_{C-F} = 10.1 Hz, C6), 114.7 (t, J_{C-F} = 20.2 Hz, C3), 112.3 (dd, J_{C-F} = 5.1, 22.1 Hz, C5+C7), 23.4 (C9), 7.2 (C10+C11);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for C₇H₉NOF₂Na [M+Na]⁺, 220.0550, found 220.0540.

3-Cyclopropyl-6-methyluracil (I-28)

MW 166.2

 $C_8H_{10}N_2O_2$

Aspect: white solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (Al_2O_3 , 2:3 heptane/EtOAc) afforded the title compound as white solid (36 mg, 72%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R_f} = 0.20 \text{ (Al}_2\text{O}_3, 2:3 \text{ heptane/EtOAc)};$

M.p. 216°C;

IR (neat, cm⁻¹) v 3093, 2924, 2853, 1730, 1698, 1641, 1603, 1422, 1350, 762;

'H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 10.24 (s, 1H, H2), 5.56 (s, 1H, H5), 2.66 (m, 1H, H7), 2.16 (s, 3H, H4), 1.12 (m, 2H, H8 or H9), 0.83 (m, 2H, H9 or H8);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 164.9 (C6), 154.6 (C3), 150.3 (C1), 101.0 (C5), 24.4 (C7), 19.0 (C4), 8.7 (C8+C9);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_8H_{10}N_2O_2$ [M-H]⁻, 165.0664, found 165.0667.

1,3-Dicyclopropyl-6-methyluracil (I-29)

 $C_{11}H_{14}N_2O_2$

MW 206.2

Aspect: white solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (Al_2O_3 , 2:3 heptane/EtOAc) afforded the title compound as white solid (4 mg, 7%)

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R_f} = 0.25$ (Al₂O₃, 2:3 heptane/EtOAc);

M.p. 140°C;

IR (neat, cm⁻¹) v 3083, 2925, 2851, 1665, 1623, 1421, 1355, 758;

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz) δ 5.54 (s, 1H, H7), 2.73 (m, 1H, H9), 2.65 (m, 1H, H2), 2.33 (s, 3H, H6), 1.18 (m, 2H, H11 or H10), 1.12 (m, 2H, H10 or H11), 0.87 (m, 2H, H4 or H3), 0.76 (m, 2H, H3 or H4);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 164.0 (C8), 154.1 (C5), 153.9 (C1), 102.4 (C7), 28.2 (C9), 25.21 (C2), 20.4 (C6), 10.5 (C4+C3), 8.9 (C11+C10);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{11}H_{14}N_2O_2Na$ [M+Na]⁺, 229.0953, found 229.0948.

N,N-Dicyclopropylthymine (I-30)

 $C_{11}H_{14}N_{2}O_{2} \\$

MW 206.2

Aspect: white solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (Al_2O_3 , 2:3 heptane/EtOAc) afforded the title compound as a white solid (33 mg, 53%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R_f} = 0.27 \text{ (Al}_2\text{O}_3, 2:3 \text{ heptane/EtOAc)};$

M.p. 128-130°C;

IR (neat, cm⁻¹) v 3077, 2930, 1706, 1658, 1643, 1429, 1309, 770;

 4 H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.02 (s, 1H, H5), 3.02 (m, 1H, H9), 2.67 (m, 1H, H2), 1.88 (m, 3H, H7), 1.13-1.02 (m, 4H, H10+H11), 0.79 (m, 4H, H3+H4);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 164.8 (C8), 153.3 (C1), 138.6 (C5), 109.5 (C6), 31.4 (C2), 25.0 (C9), 13.0 (C7), 8.5 (C4+C3), 7.1 (C10+C11);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{11}H_{14}N_2O_2Na$ [M+Na]⁺, 229.0953, found 229.0950.

N-Cyclopropyl-5-chloroisatin (I-31)

 $C_{11}H_8NO_2C1$

MW 221.2

Aspect: orange solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO_2 , 95:5 Toluene/Acetone) afforded the title compound as orange solid (40 mg, 61%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R_f} == 0.53$ (2:3 heptane /EtOAc);

M.p. 142°C;

IR (neat, cm⁻¹) v 3104, 1743, 1730, 1604, 1466, 1443, 1353, 1297, 1077, 836;

 4 H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.57 (m, 2H, H4+H6), 7.16 (m, 1H, H7), 2.69 (m, 1H, H9), 1.14 (m, 2H, H11 or H10), 0.96 (m, 2H, H10 or H11);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 183.1 (C2), 158.5 (C1), 150.6 (C8), 138.1 (C6), 130.1 (C5), 125.2 (C4), 118.5 (C3), 113.0 (C7), 22.7 (C9), 6.7 (C10+C11);

MS (m/z, ES⁺) 244 [M+Na]⁺.

(S)-4-benzyl-3-cyclopropyloxazolidin-2-one (I-32)

$$\begin{array}{c}
0 \\
1 \\
12 \\
13 \\
2
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
0 \\
13 \\
4
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
12 \\
13 \\
4
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
6 \\
7 \\
8
\end{array}$$

 $C_{13}H_{15}NO_2$

MW 217.1

Aspect: white solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO_2 , 97:3 DCM/Acetone) afforded the title compound as white solid (33 mg, 50%).

Analysis and spectral data:

 $R_f == 0.67 (97:3 DCM/Acetone);$

M.p. 64°C;

IR (neat, cm⁻¹) v 3029, 2923, 1737, 1416, 1122, 1004, 745, 703;

⁴**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.34 (t, J = 7 Hz, 2H, H7+H9), 7.28 (t, J = 7 Hz, 1H, H8), 7.20 (d, J = 7 Hz, 2H, H6+H10), 4.08 (t, J = 8.4 Hz, 1H, H2), 4.02 (dd, J = 8.7, 4.3 Hz, 1H, H2), 3.88 (m, 1H, H3), 3.30 (dd, J = 13.3, 4.3 Hz, 1H, H5), 2.73 (dd, J = 9.6, 13.3 Hz, 1H, H4), 2.52 (m, 1H, H11), 0.95 (m, 2H, H12+H13), 0.69 (m, 2H, H13+H12);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 156.0 (C1), 135.8 (C5), 129.1 (C7+C9), 128.9 (C6+C10), 127.2 (C8), 66.2 (C2), 58.3 (C3), 38.5 (C4), 24.1 (C11), 8.0 (C12 or C13), 4.9 (C13 or C12);

 $MS (m/z, ES^+) 240 [M+Na]^+$.

N-Cyclopropylbenzenesulfonamide (I-33)

4 3 S N 8 9 10 10

 $C_9H_{11}NO_2S$

MW 197.2

Aspect: colorless oil

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO₂, 3:2 heptane/EtOAc) afforded the title compound as colorless oil (39 mg, 66%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R_f} == 0.55$ (3:2 heptane/EtOAc);

IR (neat, cm⁻¹) v 3267, 3015, 1715, 1446, 1307, 1153, 1092, 719, 688;

'H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.92 (m, 2H, H3+H7), 7.61-7.52 (m, 3H, H4+H5+H6), 5.01 (s, 1H, H1), 2.26 (m, 1H, H8), 0.60 (m, 4H, H9+H10);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 139.6 (C2), 132.8 (C5), 129.0 (C3+C7), 127.4 (C4+C6), 24.3 (C8), 6.2 (C9+C10);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for C₉H₁₀NO₂S [M-H]⁻, 196.0432, found 196.0426.

N,N-Dicyclopropylbenzenesulfonamide (I-34)

 $C_{12}H_{15}NO_2S$

MW 237.3

Aspect: colorless oil

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO₂, 3:2 heptane/EtOAc) afforded the title compound as colorless oil (7 mg, 10%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R_f} == 0.73$ (3:2 heptane/EtOAc);

IR (neat, cm⁻¹) v 3020, 1446, 1353, 1165, 1091, 753, 725, 690, 661;

'H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.91 (m, 2H, H8+H12), 7.57 (m, 3H, H9+H10+H11), 1.97 (m, 2H, H3+H4), 0.92 (m, 4H, H6+H5 or H2+H1), 0.71 (m, 4H, H6+H5 or H2+H1);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 136.6 (C7), 132.8 (C10), 128.8 (C8+C12), 128.2 (C9+C11), 32.5 (C4+C3), 6.5 (C1+C2+C6+C5);

HRMS (m/z, ES⁻) calcd for C₁₂H₁₅NO₂SNa [M+Na]⁺, 260.0721, found 260.0711.

(±)-2-phénylcyclopropylboronic acid (I-37)

 $C_9H_{11}BO_2$

Aspect: white solid

MW 162.0

Experimental procedure: 190

To a stirring solution of 4,4,5,5-tetramethylstyrilboronate (3.32 mmol, 1 eq.) and $Pd(OAc)_2$ (0.2 mmol, 5 mol%) in Et_2O (15 ml) at 0°C was slowly added a solution of CH_2N_2 in Et_2O .(33.2 mmol in 90 ml, 10 eq.). When addition was completed, reaction temperature was increased to room temperature during 2 hours. Then the crude reaction was filtrated on celite[®], concentrated *in vacuo*, to afford the 4,4,5,5-tetramethylcyclopropylboronate compound in quantitative yield.

Sodium periodate (3.6 mmol, 3 eq.) was added to the solution cyclopropylboronate (1.2 mmol, 1 eq.) in tetrahydrofuran (8 mL) and water (2 mL). The mixture was stirred until becoming homogeneous. Then 2N hydrochloric acid (0.4 mL) was added and stirred at room temperature for 3 hours. Reaction was extracted with EtOAc (3X 10 ml), washed with brine (2X 5 ml), and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as white solid (171 mg, 88%).

Analysis and spectral data: 190

 $R_f == 0.15$ (EtOAc);

IR (neat, cm⁻¹) v 3222, 1604, 1462, 1195, 696, 642;

'H-NMR (acetone-d6, 300 MHz): δ 7.50-6.90 (m, 5H, H4), 6.69 (s, 2H, H5), 2.06-1.90 (1H, m,H-2), 1.13 (1H, ddd, J.8.1, 6.9 and 3.4 Hz, H-3a), 0.94 (ddd, J = 9.6, 5.2 and 3.4 Hz, H-3b), 0.13 (1H, ddd, J.9.6, 6.9 and 6.6 Hz, H-1).;

HRMS (m/z, ES⁻) calcd for $C_9H_{12}BO_2$ [M+H]⁺, 164.0014, found 164.0019.

(190) Rossi, R.; Carpita, A.; Ribecai, A.; Mannina, L. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2847-2856.

N-cyclopropyl-4-methoxy-*N*-methylaniline (I-41)

 $C_{11}H_{15}NO$

MW 177.2

Aspect: yellow oil

Experimental procedure:

According to the general procedure, filtration on celite[®] (DCM) afforded the title compound as yellow oil (54 mg, 99 %).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.59 \text{ (DCM)};$

IR (neat, cm⁻¹) v 3005, 2923, 1509, 1454, 1360, 1242, 1038, 817;

'H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.97 (d, J = 9.3 Hz, 2H, H4+H2), 6.84 (d, J = 9.3 Hz, 2H, H5+H7), 3.76 (s, 3H, H1), 2.92 (s, 3H, H11), 2.33-2.28 (m, 1H, H10), 0.82-0.78 (m, 2H, H12), 0.65-0.62 (m,2H, H13);

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 152.5 (C1), 145.7 (C6), 115.6 (C2+C4), 114.6 (C5+C7), 55.9 (C1), 40.4 (C10), 34.1 (C11), 9.1 (C12+C13);

MS (m/z, ES⁺): 178.1 [M+H]⁺.

1-Cyclopropyl-4-(2,5-dimethylphenyl)piperazine (I-42)

 9 8 5 4 16 $C_{15}H_{22}N_2$

MW 230.3

Aspect: colorless oil

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by preparative TLC (SiO₂, 4:1 heptane/EtOAc) afforded the title compound as colorless oil (53 mg, 75%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.73$ (4:1 heptane/EtOAc);

IR (neat, cm⁻¹) v 3007, 2936, 2800, 1504, 1450, 1362, 1243, 1143, 993;

⁴**H-NMR** (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.04 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H11), 6.81 (s, 1H, H8), 6.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H10), 2.91-2.89 (m, 4H, H1+H5), 2.78-2.76 (m, 4H, H4+H2), 2.28 (s, 3H, H13), 2.26 (s, 3H, H17), 1.71-1.67 (m, 1H, H14), 0.49-0.46 (m, 4H, H15+H16);

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 151.7 (C7), 136.3 (C9), 131.0 (C11), 129.5 (C12), 123.9 (C10), 120.0 (C8), 54.1 (C1+C5), 51.8 (C4+C2), 38.8 (C14), 21.4 (C17), 17.7 (C13), 5.9 (C15+C16);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{15}H_{22}N_2$ [M+H]⁺, 231.1861, found 231.1864.

N-cyclopropyl-4-nitroaniline (I-43)

3 O₂N 5 6 7 NH 1

 $C_9H_{10}N_2O_2$

MW 178.2

Aspect: yellow solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by preparative TLC (SiO₂, DCM) afforded the title compound as yellow solid (50 mg, 93%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.74 \text{ (DCM)};$

M.p. 120-122 °C;

IR (neat, cm⁻¹) v 3388, 3080, 2986, 1588, 1493, 1294, 1107, 883;

¹**H-NMR** (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.12 (d, J = 9.1 Hz, 2H, H4 + H6), 6.75 (d, J = 9.1 Hz, 2H, H3+H7), 4.87 (s,1H, H1), 2.59-2.52 (m, 1H, H9), 0,91-0.85 (m, 2H, H10 or H11), 0.63-0.58 (m, 2H, H10 or H11);

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 154.4 (C2), 139.0 (C5), 126.6 (C4+C6), 112.1 (C3+C7), 25.2 (C9), 8.1 (C10+C11);

HRMS m/z (ES⁻) calcd for C₉H₉N₂O₂ [M-H]⁻, 177.0664, found 177.0670.

N-cyclopropyl-2,6-dimethylaniline (I-44)

 $C_{11}H_{15}N$

MW 161.2

Aspect: orange oil

Experimental procedure:

According to the general procedure, filtration on celite[®] (DCM) afforded the title compound as pale orange oil (48 mg, 98 %).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.67 \text{ (4:1 heptane/EtOAc)}$

IR (neat, cm⁻¹) v 3249, 2922, 2852, 1600, 1581, 1471, 1454, 1305, 759;

'H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.98 (d, J = 7.2 Hz, 2H, H6+H4), 6.77 (t, J = 7.2 Hz, 1H, H5), 2.68-2.66 (m, 1H, H8), 2.30 (s, 6H, H11+H12), 0.68-0.64 (m, 2H, H9 or H10), 0.52-0.48 (m, 2H, H9 or H10);

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 146.1 (C2), 129.2 (C4+C6), 127.9 (C3+C7), 121.1 (C5), 30.4 (C8), 19.8 (C11+C12), 9.6 (C9+C10);

MS (m/z, IE): 161, 146, 144, 132, 117, 105, 91 and 77.

N-cyclopropyl-2-iodo-5-nitroaniline (I-45)

 N 5 7 $C_{9}H_{9}N_{2}O_{2}I$

MW 304.1

Aspect: yellow solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, filtration on celite[®] (DCM) afforded the title compound as yellow solid (92 mg, 99 %).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.67$ (2:1 heptane/EtOAc);

M.p. 80-82 °C;

IR (neat, cm⁻¹) v 3376, 3088, 3003, 1606, 1505, 1340, 1301, 1014, 1008;

¹**H-NMR** (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H7), 7.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H4), 7.32 (dd, J = 8.2-2.5 Hz, 1H, H6), 4.89 (bs, 1H, H1), 2.58-2.54 (m, 1H, H8), 0.96-0.92 (m, 2H, H9 or H10), 0.66-0.63 (m, 2H, H9 or H10);

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 149.8 (C2), 149.2 (C5), 139.5 (C4), 113.4 (C6), 105.8 (C7), 92.2 (C3), 25.8 (C8), 8.1 (C9+C10);

E. Anal. Calcd (%): found C 35.51, H 2.68, N 9.05 requires C 35.55, H 2.98, N 9.21; for $C_9H_9N_2O_2I$.

 $C_{10}H_{12}NC1$

MW 181.7

Aspect: pale orange oil

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by preparative TLC (SiO_2 , 6:1 heptane/EtOAc) afforded the title compound as pale orange oil (30 mg, 55%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.68 \text{ (DCM)};$

IR (neat, cm⁻¹) v 3086, 3006, 2930, 2816, 1597, 1494, 1454, 1359, 1333, 1236, 811, 733;

'H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.18 (m, 2H, H4+H6), 6.88 (m, 2H, H3+H7), 2.94 (s, 3H, H8), 2.37-2.33 (m, 1H, H10), 0.83-0.78 (m, 2H, H11 or H12), 0.61-0.57 (m, 2H, H11 or H12);

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ149.6 (C2), 128.8 (C4+C6), 122.4 (C5), 115.0 (C3+C7), 39.3 (C10), 33.5 (C8), 9.3 (C11+C12);

HRMS m/z (ES⁻) calcd for C₉H₉N₂O₂ [M-H]⁻, 177.0664, found 177.0670.

 $C_{12}H_{14}N_2O_2$

MW 218.3

Aspect: yellow solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO₂, 8:2 heptane/EtOAc) afforded the title compound as yellow solid (9 mg, 14%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_{f} = 0.31$;

M.p. 93-95 °C;

IR (neat, cm⁻¹) v 3086, 2976, 2922, 1594, 1580, 1498, 1478, 1288, 1187, 1105;

¹**H-NMR** (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.13 (dt, J = 9.4, 2.1 Hz, 2H, H2+H6), 7.02 (dt, J = 9.4, 2.1 Hz, 2H, H3+H5), 2.63-2.56 (m, 2H, H8+H12), 1,04-0.98 (m, 4H, H9+H10 or H13+H14), 0.81-0.76 (m, 2H, H9+H10 or H13+H14);

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 155.2 (C4), 138.2 (C1), 125.4 (C2+C6), 113.0 (C3+C5), 31.1 (C10+C12), 9.8 (C9+C10+C13+C14);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{12}H_{14}N_2O_2Na$ [M+Na]⁺, 241.0953, found 241.0961.

N-Boc-*N*-cyclopropylpiperazine (I-49)

C₁₂H₂₂N₂O₂ MW 226.3

Aspect: colorless oil

Experimental procedure:

According to the general procedure, filtration on celite[®] (DCM) afforded the title compound as viscous colorless oil (66 mg, 97%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.58 \text{ (98:2 DCM/MeOH)};$

IR (neat, cm⁻¹) v 2925, 1693, 1608, 1416, 1363, 1248, 1163, 1003;

'H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.35 (t, J = 4.9 Hz, 4H, H3+H5), 2.51 (t, J = 4.9 Hz, 4H, H2+H6), 1.60-1.53 (m, 1H, H8), 1.42 (s, 9H, H Boc), 0.43-0.38 (m, 4H, H9+H10);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 155.0 (CO Boc), 79.7 (Cq Boc), 53.3 (C2+C6), 43.8 (C3+C5), 38.7 (C8), 28.6 (CH3 Boc), 6.0 (C9+C10);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{12}H_{23}N_2O_2$ [M+H]⁺, 227.1762, found 227.1760.

 $C_{16}H_{21}NO$

MW 243.2

Aspect: white solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO₂, DCM) afforded the title compound as white solid (67 mg, 92%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.57 \text{ (DCM)};$

M.p. 84-86 °C;

IR (neat, cm⁻¹) v 3086, 3004, 2916, 1697, 1447, 1360, 1348, 1014;

¹**H-NMR** (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.29-7.17 (m, 5H, H12+H14+H15+H16+H17), 2.84-2.76 (m, 2H), 2.40-2.34 (m, 4H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.85 (s, 3H, H18), 1.51-1.43 (m, 1H, H9), 0.38-0.34 (m, 4H, H10+H11);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 209.8 (C7), 141.9 (C8), 129.1 (C12+C14), 127.1 (C16), 126.6 (C15+C17), 55.0 (C4), 51.2 (C2+C6), 38.7 (C9), 32.9 (C3+C5), 25.9 (C18), 6.0 (C10+C11);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for C₁₆H₂₂NO [M+H]⁺, 244.1701, found 244.1693.

tert-Butyl-4-cyclopropyl-1,4-diazepane-1-carboxylate

(I-51)

 N_4 $C_{13}H_{24}N_2O_2$

MW 240.3

Aspect: orange oil

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO_2 , EtOAc) afforded the title compound as pale orange oil (27 mg, 56%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.48 \text{ (EtOAc)};$

IR (neat, cm⁻¹) v 2930, 1689, 1409, 1364, 1158, 1119, 1014;

'H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, mixture of rotamers) δ 3.47-3.35 (m, 4H, H3+H5), 2.79-2.69 (m, 4H, H2+H7), 1.83-1.70 (m, 3H, H6+H9), 1.42 (s, 9H, H Boc), 0.46-0.33 (m, 4H, H10+H11);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz, mixture of rotamers) 155.7 (CO Boc), 79.4 (Cq Boc), 56.3 (C3 or C4), 55.3 and 55.0 (C3 or C4), 47.0 (C3 or C5), 46.4 and 46.2 (C3 or C5), 45.3 (C3 or C5), 38.0 and 37.9 (C9), 28.7 (CH3 Boc), 28.1 and 27.9 (C6), 7.4 (C10+C11);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{13}H_{25}N_2O_2$ [M+H]⁺, 241.1916, found 241.1907.

N-cyclopropylindoline (I-52)

 $C_{11}H_{13}N$

MW 159.2

Aspect: colorless oil

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO₂, 4:1 pentane/toluene) afforded the title compound as colorless oil (40 mg, 83%).

Analysis and spectral data:

 \mathbf{R}_f = .27 (4:1 pentane/toluene);

IR (neat, cm⁻¹) v 3010, 2942, 2820, 1605, 1486, 1451, 1367, 1264, 1220, 744;

'H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.09-7.05 (m, 2H, H5+H7), 6.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H8), 6.70 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H6), 3.36 (t, J = 8.1 Hz, 2H, H2), 2.90 (t, J = 8.1 Hz, 2H, H3), 2.13-2.09 (m, 1H, H10), 0.69-0.61 (m, 4H, H11+H12);

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 153.4 (C9), 130.7 (C4), 127.4 (C7), 124.4 (C5), 118.7 (C6), 108.8 (C8), 54.5 (C2), 30.4 (C10), 28.8 (C3), 5.7 (C11+C12);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for C₁₁H₁₄N [M+H]⁺, 160.1126, found 160.1119.

N-cyclopropylisoindoline (I-53)

 $C_{11}H_{13}N$

MW 159.2

Aspect: brown oil

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO₂, 4:1 heptane/EtOAc) afforded the title compound as brown oil (34 mg, 71%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.29$ (4:1 heptane/EtOAc);

IR (neat, cm⁻¹) v 3007, 2890, 2768, 1720, 1462, 1454, 1353, 886, 737;

'H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.17 (s, 4H, H5+H6+H7+H8), 4.05 (s, 4H, H1+H3), 2.05-1.99 (m, 1H, H10), 0.53-0.49 (m, 4H, H11+H12);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 140.4 (C4+C9), 126.9 (C6+C7), 122.6 (C5+C8), 59.1 (C1+C3), 35.8 (C10), 6.2 (C11+C12);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{11}H_{14}N$ [M+H]⁺, 160.1126, found 160.1131.

N-benzyl-*N*-isopropylcyclopropylamine (I-55)

C₁₃H₁₉N MW 189.3

Aspect: colorless oil

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO₂, 9:1 heptane/EtOAc) afforded the title compound as colorless oil (23 mg, 40%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.61$ (4:1 heptane/EtOAc);

IR (neat, cm⁻¹) v 3086, 2963, 2926, 1494, 1453, 1345, 1176, 1018, 713, 694;

'H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.30-7.16 (m, 5H, H4+H5+H6+H7+H8), 3.71 (s, 2H, H2), 2.95 (sept, J = 6.6 Hz, 1H, H9), 1.92-1.85 (m, 1H, H12), 1.06 (d, J = 6.6 Hz, 6H, H10+H11), 0.41-0.23 (m, 4H, H13+H14);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 141.4 (C3), 129.0 (C4+C8), 128.1 (C5+C7), 126.6 (C6), 55.9 (C2), 51.9 (C9), 33.2 (C12), 19.1 (C10+C11), 7.4 (C13+C14);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{13}H_{20}N$ [M+H]⁺, 190.1596, found 190.1596.

(±)-N-(1-phenylethyl)cyclopropanamine (I-56)

1 6 5 NH 8 NH 8

C₁₁H₁₅N MW 161.2

Aspect: colorless oil

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO_2 , 1:19 EtOAc /heptane) afforded the title compound as colorless oil (17 mg, 35%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.40 \ (1:1 \ \text{EtOAc /heptane});$

IR (neat, cm⁻¹) v 3180, 2962, 1452, 1368, 1214, 1106, 1015, 761, 699;

'H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.33-7.19 (m, 5H, H1+H2+H3+H5+H6), 3.84 (q, J = 6.7 Hz, 1H, H7), 1.98-1.91 (m, 1H, H9), 1.85 (bs, 1H, H8), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H12), 0.38-0.28 (m, 4H, H10+H11);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 146.2 (C4), 128.6 (C2+C6), 127,0 (C1), 126.8 (C3+C5), 58.6 (C7), 29.1 (C9), 23.8 (C12), 6.6 (C10+C11);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for C₁₁H₁₆N [M+H]⁺, 162.1283, found 162.1282.

(±)-N-cyclopropyl-N-(1-phenylethyl)cyclopropanamine

(I-57)

 $C_{14}H_{19}N$

MW 201.3

Aspect: colorless oil

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO_2 , 1:19 EtOAc /heptane) afforded the title compound as colorless oil (13 mg, 21%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.64 \ (1:9 \ \text{EtOAc /heptane});$

IR (neat, cm⁻¹) v 3088, 3011, 2926, 2852, 1493, 1452, 1095, 1023, 1012, 754, 699;

'H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.35-7.23 (m, 5H, H1+H2+H3+H5+H6), 4.65 (q, J = 7.2 Hz, 1H, H7), 1.76-1.72 (m, 2H, H10+H13), 1.51 (d, J = 7.2 Hz, 3H, H8), 0.49-0.43 (m, 4H, H11+H12 or H14+H15), 0.38-0.27 (m, 4H, H11+H12 or H14+H15);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 141.9 (C4), 128.7 (C2+C6), 127,8 (C3+C5), 126.9 (C1), 63.2 (C7), 34.2 (C10+C13), 17.9 (C8), 7.5 (C11+C12 or C14+C15), 5.3 (C11+C12 or C14+C15);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{14}H_{20}N$ [M+H]⁺, 202.1596, found 202.1597.

Methyl-6-(dicyclopropylamino)hexanoate (I-58)

 $C_{13}H_{23}NO_2$

MW 225.3

Aspect: pale orange oil

Experimental procedure:

According to the general procedure using 4.0 eq of cyclopropylboronic acid, purification by preparative TLC (SiO₂, 1:1 heptane/EtOAc) afforded the title compound as pale orange oil (40 mg, 60%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.73$ (1:1 heptane/EtOAc);

IR (neat, cm⁻¹) v 3091, 2939, 1738, 1436, 1350, 1169, 1012;

'H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.64 (s, 3H, H10), 2.64 (dd, J = 7.6, 7.8 Hz, 2H, H6), 2.29 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H2), 1.85-1.80 (m, 2H, H11+H12), 1.66-1.55 (m, 4H, H3+H5), 1.30-1.21 (m, 2H, H4), 0.41-0.36 (m, 8H, H13+H14+H15+H16);

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 174.4 (C1), 57.5 (C6), 51.6 (C10), 37.0 (C11+C12), 34.3 (C2), 27.6 (C5), 26.3 (C4), 25.2 (C3), 5.8 (C13+C14+C15+C16);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{13}H_{24}NO_2$ [M+H]⁺, 226.1807, found 226.1796.

N-dicyclopropylgeranylamine (I-59)

 $C_{16}H_{27}N$

MW 233.4

Aspect: colorless oil

Experimental procedure:

According to the general procedure using 4.0 eq of cyclopropylboronic acid, purification by flash column chromatography (SiO₂, 9:1 heptane/EtOAc) afforded the title compound as colorless oil (38 mg, 55%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.60 \text{ (4:1 heptane/EtOAc)};$

IR (neat, cm⁻¹) v 3089, 2918, 2852, 1447, 1353, 1214, 1020, 1010, 917, 824;

'H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.41 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H3), 5.11-5.06 (m, 1H, H8), 3.35 (d, J = 7.4 Hz, 2H, H2), 2.12-1.92 (m, 6H, H6+H7+H12+H13), 1.67 (s, 3H, H5), 1.66 (s, 3H, H11 or H10), 1.58 (s, 3H, H10 or H11), 0.50-0.40 (m, 8H, H14+H15+H16+H17);

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 138.3 (C4), 131.6 (C9), 124.6 (C8), 120.5 (C3), 53.7 (C2), 40.2 (C6), 36.3 (C12+C13), 26.7 (C7), 25.9 (C11 or C10), 17.9 (C11 or C10), 16.3 (C5), 6.05 (C14+C15+C16+17);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for C₁₆H₂₈N [M+H]⁺, 234.2222, found 234.2218.

cyclopropanamine (I-60)

 $C_{16}H_{23}NO_2\\$

MW 261.4

Aspect: orange oil

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by preparative TLC (SiO₂, 2:1 EtOAc/DCM) afforded the title compound as orange oil (29 mg, 38%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.80 \ (2:1 \ \text{EtOAc/DCM});$

IR (neat, cm⁻¹) v 3088, 3005, 2932, 1513, 1463, 1260, 1233, 1153, 1138, 1026;

'H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.74 (m, 3H, H1+H4+H6), 3.86 (s, 3H, H8 or H9), 3.84 (s, 3H, H8 or H9), 2.88 (m, 4H, H7+H10), 1.94 (m, 2H, H12+H13), 0.45 (m, 8H, H14+H15+H16+H17);

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 148.9 (C3), 147.3 (C2), 133.9 (C5), 120.6 (C6), 112.2 (C4), 111.4 (C1), 59.2 (C10), 56.0 (C8 or C9), 55.9 (C8 or C9), 36.7 (C12+C13), 32.8 (C7), 5.9 (C14+C15+C16+C17).

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{16}H_{24}NO_2$ [M+H]⁺, 262.1807, found 262.1813.

methyl 1-cyclopropylpyrrolidine-2-carboxylate (I-63)

$$C_9H_{15}NO_2$$

MW 169.2

Aspect: colorless oil

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO_2 , 2:8 Et_2O /pentane) afforded the title compound as colorless oil (13 mg, 21%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.23 \ (2:8 \ \text{Et}_2\text{O/pentane});$

IR (neat, cm⁻¹) v 2950, 1732, 1455, 1434, 1360, 1343, 1194, 1153, 1018;

'H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.70 (s, 3H, H9), 3.32 (dd, J = 5.8, 8.2 Hz, 1H, H3), 3.15 (m, 1H, H6), 2.57 (m, 1H, H6), 2.10 (m, 1H, H4), 1.90 (m, 3H, H4+H5), 1.77 (m, 1H, H10), 0.41 (m, 4H, H11+H12);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 175.3 (C1), 66.6 (C3), 54.3 (C6), 52.0 (C9), 35.0 (C10), 30.1 (C4), 23.4 (C5), 6.2 (C11 or C12), 5.2 (C11 or C12);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for C₉H₁₅NO₂ [M+H]⁺, 170.1181, found 170.1175.

(S)-Methyl-2-(cyclopropylamino)-3-phenylpropanoate

(I-64)

 $C_{13}H_{17}NO_2\\$

MW 219.3

Aspect: colorless oil

Experimental procedure:

According to the general procedure using NaHCO₃ instead of Na₂CO₃ (50.4 mg, 0.6 mmol, 2.0 eq), purification by flash column chromatography (SiO₂, 3:7 Heptane/DCM) afforded the title compound as colorless oil (31 mg, 47%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.23 \ (3:7 \ \text{Heptane/DCM});$

IR (neat, cm⁻¹) v 3028, 2950, 1732, 1454, 1434, 1197, 1169, 730, 698;

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.28-7.21 (m, 3H, H6+H8+H10), 7.19-7.13 (m, 2H, H7+H9), 3.63 (s, 3H, H13), 3.62 (t, J = 6.8 Hz, 1H, H3), 2.91 (d, J = 6.8 Hz, 2H, H4), 2.15 (bs, 1H, H2), 2.10-2.05 (m, 1H, H14), 0.42-0.25 (m, 4H, H15+H16);

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 175.3 (C1), 137.5 (C5), 129.3 (C9+C7), 128.6 (C6+C10), 126.9 (C8), 63.2 (C3), 51.8 (C13), 39.7 (C4), 29.2 (C14), 7.0 (C15 or C16), 6.2 (C15 or C16);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{16}H_{24}NO_2$ [M+H]⁺, 262.1807, found 262.1813.

 $[\alpha]_D = -15.6$, (c 1.20, Acetone)

Chiral HPLC: (*R*)-**30**, t_R 8.3 min (6.8 %); (*S*)-**30**, t_S 9.4 min (93.2 %) (Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH, 99/1; 0.75 mL/min.

1-Cyclopropyl-N-isobutylpiperidine-3-carboxamide

(I-65)

MW 243.2

 $C_{16}H_{21}NO$

Aspect: white solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO₂, 1:1 heptane/EtOAc) afforded the title compound as a white solid (64 mg, 95%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.12$ (1:1 heptane/EtOAc);

M.p. 76-78°C;

IR (neat, cm⁻¹) v 3289, 2932, 2806, 1639, 1557, 1362, 1218, 1162, 703;

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.71 (bs, 1H, H8), 3.07-3.02 (m, 1H, H9), 3.00-2.93 (m, 2H, H9+H2), 2.85 (bs, 1H, H6), 2.46-2.40 (m, 2H, H2+H5), 2.28 (bs, 1H, H6), 1.84 (bs, 1H, H4), 1.67 (sept, J = 6.7 Hz, 1H, H10), 1.59-1.46 (m, 4H, H3+H4+H14), 0.85 (d, J = 6.8 Hz, 6H, H11+H12), 0.49-0.42 (m, 2H, H15 or H16), 0.36-0.27 (m, 2H, H15 or H16);

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 175.3 (C7), 55.6 (C2), 54.2 (C6), 46.6 (C9), 41.8 (C5), 38.8 (C14), 28.6 (C10), 27.3 (C4), 22.8 (C3), 20.4 (C11+C12), 6.3 (C15 or C16), 6.0 (C15 or C16);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{14}H_{20}N$ [M+H]⁺, 225.1967, found 225.1966.

N-(dicyclopropylamino)butyl)acetamide (I-66)

 $C_{12}H_{22}N_2O$

MW 210.3

Aspect: colorless oil

Experimental procedure:

According to the general procedure using 4.0 eq of cyclopropylboronic acid, purification by flash column chromatography (SiO₂, 2% of MeOH in DCM) afforded the title compound as colorless oil (39 mg, 62%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.22 \ (2\% \ \text{of MeOH in DCM});$

IR (neat, cm⁻¹) v 3284, 3089, 3008, 2931, 1644, 1555, 1446, 1364, 1350, 1021, 1012, 733;

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz) δ 5.70 (bs, 1H, H3), 3.21 (dd, J = 6.8-6.7 Hz, 2H, H4),2,65 (dd, J = 7.1-7.3Hz, 2H, H8), 1.93 (s, 3H, H1), 1,83-1,79 (m, 2H, H10+H11), 1,62-1,56 (m, 2H, H5), 1.47-1.41 (m, 2H, H7), 0.42-0.37 (m, 4H, H14+H15 or H12+H13), 0.36-0.32 (m, 4H, H14+H15 or H12+H13);

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 170.2 (C2), 57.4 (C8), 39.8 (C4), 37.1 (C10+C11), 28.1 (C5), 24.3 (C7), 23.5 (C1), 5.8 (C12+C13+C14+C15);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{12}H_{23}N_2O$ [M+H]⁺, 211.1810, found 211.1801.

(N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-N-

 $cyclopropyl cyclopropanamine \ (I-68)$

 $C_{16} H_{20} N_2 \\$

MW 240.3

Aspect: colorless oil

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO₂, 1% of MeOH in DCM) afforded the title compound as colorless oil (17 mg, 24%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.24 \ (1\% \ \text{of MeOH in DCM});$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.00 (bs, 1H, H7), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H6), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H3), 7.21-7.08 (m, 2H, H4+H5), 7.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H8), 3.09 (s, 4H, H10+H11), 2.10-2.03 (m, 2H, H13+H14), 0.53 (s, 4H, H15+H16 or H17+H18), 0.51 (s, 4H, H15+H16 or H17+H18);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 136.3 (C2), 127.6 (C1), 121.9 (C8), 121.3 (C4), 119.2 (C5), 118.8 (C6), 113.1 (C9), 111.1 (C3), 57.7 (C11), 36.6 (C13+C14), 28.2 (C10), 5.7 (C15+C16+C17+C18);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{16}H_{21}N_2$ [M+H]⁺, 241.1705, found 241.1694.

 $N\hbox{-cyclopropyl-}N\hbox{-}(2\hbox{-}(1\hbox{-cyclopropyl-}1H\hbox{-indol-}3\hbox{-}$

yl)ethyl)cyclopropanamine (I-69)

 $C_{19}H_{24}N_{2} \\$

MW 280.4

Aspect: colorless oil

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO₂, 1% of MeOH in DCM) afforded the title compound as colorless oil (5 mg, 6%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.51$ (SiO₂, 1% of MeOH in DCM);

¹**H-NMR** (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H6), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H3), 7.24-7.18 (m, 1H, H4), 7.13-7.08 (m, 1H, H5) 6.93 (s, 1H, H8), 3.31-3.24 (m, 1H, H19), 3.03 (s, 4H, H10+H11), 2.05-1.99 (m, 2H, H13+H14), 1.03-0.96 (m, 4H, H20+H21), 0.52-0.45 (m, 8H, H15+H16+H17+H18);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 138.1 (C2), 128.6 (C1), 125.5 (C8), 121.7 (C4), 119.3 (C5), 119.2 (C6), 113.9 (C9), 110.5 (C3), 58.0 (C11), 36.7 (C13+C14), 29.9 (C19), 26.9 (C10), 6.4 (C20+C21) 6.0 (C15+C16+C17+C18);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{19}H_{24}N_2Na$ [M+Na]⁺, 303.1837, found 303.1831.

Partie expérimentale de la deuxième partie.

General procedure for the *N*-arylation of benzamidine.

To a solution of boronic acid (0.3 mmol, 1.2 eq.), benzamidine (0.25 mmol, 1.0 eq.) in 1 ml of DMF was added Cu(OAc)₂ (0.05 mmol, 20 mol%) and PivNa (0.10 mmol, 40 mol%) (or triphénylphoshine oxide (0.05 mmol, 20 mol%)). The mixture was stirred under air for 24 h. To the resulting mixture was added 25% aqueous NH₄OH solution (5 mL) and DCM (10 ml). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted 2 times with CH₂Cl₂ (5 ml). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel or on preparative TLC afforded the desired *N*-arylbenzamidine compound.

(Z)-N'-p-tolylbenzimidamide (II-15)

 $C_{14}H_{14}N_2$

MW 210.3

Aspect: white solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by preparative TLC (SiO₂, 6:6:1 heptane/EtOAc/MeOH) afforded the title compound as white solid (43 mg, 81%).

Analysis and spectral data: 123

 $\mathbf{R}_f = 0.30$ (6:6:1heptane/EtOAc/MeOH);

M.p. 93-94°C;

'H-NMR (DMSO, 500 MHz) δ 7.94 (d, J = 7.2 Hz, 2H, H11+H15), 7.47-7.39 (m, 3H, H12+H13+H14), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H1+H3), 6.75 (bs, 2H, H4+H6), 6.18 (bs, 2H, H10), 2.26 (s, 3H, H16);

¹³C-NMR (DMSO, 125 MHz) δ 155.1 (C8), 146.7 (C5), 135.8 (C2), 132.2, 130.4, 130.0, 128.4, 26.7, 121.4, 20.8 (C16);

 $MS m/z (ES^+) 211 [M+H]^+$.

(E)-N,N'-di-p-tolylbenzamidine (II-16)

 $C_{21}H_{21}N_2$

MW 300.4

Aspect: white solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by preparative TLC (SiO₂, 6:6:1heptane/EtOAc/MeOH) afforded the title compound as white solid (5 mg, 6%).

Analysis and spectral data: 123

 $\mathbf{R}_f = 0.31$ (5:1 heptane/EtOAc);

M.p. 134-135°C;

¹**H-NMR** (DMSO, 500 MHz) δ 9.01 (bs,1H, H10), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H1+H3),7.31-7.29 (m, 3H, H12+H13+H14), 7.26-7.25 (m, 2H, H11+H15), 7.07 (d, J =7.6 Hz, 2H, H4+H6) 6.82 (d, J = 7.6 Hz, 2H, H18+H20), 6.44 (d, J = 8.0Hz, 2H, H17+H21), 2.25 (s, 3H, H22 or H23), 2.12 (s, 3H, H22 or H23)

¹³C-NMR (DMSO, 125 MHz) δ 155.1 (C8), 148.6 (C5),139.5, 135.5, 131.0, 129.7, 129.4, 129.3, 129.2, 128.5, 122.6, 120.0, 21.0 (C22 or C23), 20.8 (C22 or C23).

 $MS m/z (ES^+) 301 [M+H]^+$.

General procedure for benzimidazole formation.

To a solution of boronic acid (0.3 mmol, 1.2 eq.), benzamidine (0.25 mmol, 1.0 eq.) in 1 ml of DMF was added Cu(OAc)₂ (0.05 mmol, 20 mol%) and PivNa (0.10 mmol, 40 mol%) (or triphénylphoshine oxide (0.05 mmol, 20 mol%)). The mixture was stirred at 50°C under air for 24 h. The reaction was placed under an O₂ atmosphere (1 atm) and the mixture was stirred for 6 h. To the resulting mixture was added 25% aqueous NH₄OH solution (5 mL) and DCM (10 ml). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted 2 times with CH₂Cl₂ (5 ml). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography on silica gel or on preparative TLC afforded the desired benzimidazole compound.

6-methyl-2-(o-tolyl)-1H-benzo[d]imidazole (II-17)

 $C_{15}H_{14}N_2\\$

MW 222.1

Aspect: white solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by TLC preparative chromatography (SiO₂, 2:1 Heptane/AcOEt) afforded the title compound as a white solid.

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.32$ (2:1 Heptane/EtOAc);

M.p. 153-155°C;

IR (neat, cm⁻¹) v 2918, 1631, 1447, 1393, 1313, 1277, 1229, 1092, 970;

 4 H-NMR (DMSO, 300 MHz) δ 12.51 (s, 1H, NH), 7.75 (m, 1H, H15), 7.58 (m, 1H, H1), 7.42 (m, 1H, H3), 7.37 (m, 3H, H12+H13+H14), 7.03 (m, 1H, H6), 2.62 (s, 3H, H16), 2.44 (s, 3H, H17);

¹³C-NMR (DMSO, 75.5 MHz) δ 152.8 (C8), 138.3 (C10), 132.4 (C11), 132.1 (C4+C2), 131.5 (C5), 130.0 (C15), 126.7 (C12+C14), 124.3 (C1+C13), 116.1 (C3+C6), 21.7 (C16), 21.4 (C17);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{15}H_{13}N_2$ [M-H]⁻, 221.1079, found 221.1075.

6-methyl-2-(o-tolyl)-1-(p-tolyl)-1H-benzo[d]imidazole (II-18)

6 9 16 15 6-methyl-2-(o-tol)

11 2 3 18 17 22
$$MW 312.2$$

Aspect: brown oil

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by TLC preparative chromatography (SiO_2 , 2:1 Heptane/AcOEt) afforded the title compound as brown oil.

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.60$ (4:3 Heptane/EtOAc);

'H-NMR (Acetone, 300 MHz) δ 7.63 (m, 1H, H6), 7.31-7.11 (m, 10H, H1+H3+H13+H14+H15+H16+H17+H19+H20+H22), 2.44 (s, 3H, H23), 2.35 (s, 3H, H11), 2.23 (s, 3H, H1);

¹³C-NMR (Acetone, 75.5 MHz) δ 142.4 (C8), 138.8 (C5), 137.3 (C10), 135.0 (C21), 131.5 (C5), 133.6 (C12), 131.9 (C4+C18), 131.8 (C2), 131.00 (C15+C16), 130.9 (C20+C22), 130.0 (C13+C14), 127.7 (C17), 127.5 (C19), 120.1 (C3) 111.1 (C6), 21.7 (C11), 21.1 (C23), 20.3 (C1);

218

5-chloro-2-(o-tolyl)-1H-benzo[d]imidazole (II-20)

 $C_{14}H_{11}ClN_2\\$

MW 242.2

Aspect: white solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by TLC preparative chromatography (SiO_2 , 2:1 heptane/AcOEt) afforded the title compound as a white solid.

Analysis and spectral data: 117

 $\mathbf{R}_f = 0.46$ (2:1 Heptane/EtOAc);

M.p. 178°C;

IR (neat, cm⁻¹) v 2963, 1618, 1441, 1397, 1304, 1275, 1223, 1096, 1059, 969, 770;

¹**H-NMR** (DMSO, 300 MHz) δ 12.58 (bs, 1H, NH), 7.76 (m, 1H, H15), 7.73 (m, 2H, H2+H6), 7.37 (m, 3H, H12+H13+H14), 7.35 (m, 1H, H3), 2.52 (s, 3H, H17);

¹³C-NMR (DMSO, 75.5 MHz) δ 153.4 (C8), 137.1 (C10+C11), 131.3 (C4+C5), 129.6 (C1+C15), 129.5 (C12+C14), 126.2 (C13), 126.0 (C2), 122.1 (C3+C6), 21.0 (C17);

6-methoxy-2-(o-tolyl)-1H-benzo[d]imidazole (II-21)

 $C_{15}H_{14}N_2O$

MW 238.1

Aspect: orange solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by TLC preparative chromatography (SiO_2 , 1:1 heptane/AcOEt) afforded the title compound as an orange solid.

Analysis and spectral data: 117

 $\mathbf{R}_f = 0.35$ (1:1 Heptane/EtOAc);

M.p. 127-129°C;

IR (neat, cm⁻¹) v 2957, 1628, 1592, 1491, 1455, 1434, 1401, 1355, 1262, 1197, 1156, 1027, 971;

¹**H-NMR** (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.92 (bs, 1H, NH), 7.52 (m, 1H, H17), 7.26 (m, 3H, H14+H15+H16), 7.14 (m, 1H, H6), 6.87 (m, 2H, H1+H3), 3.73 (s, 3H, H11), 2.52 (s, 3H, H18);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 156.2 (C8), 137.0 (C4+C5), 131.0 (C12+C13), 130.3 (C14), 129.7 (C17), 129.3 (C16), 125.8 (C15), 115.9 (C6), 112.1 (C1), 97.2 (C3), 55.7 5 (C11), 20.6 (C18);

6-chloro-2-phenyl-1H-benzo[d]imidazole (II-22)

 $C_{13}H_9ClN_2\\$

MW 228.1

Aspect: yellow solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by TLC preparative chromatography (SiO_2 , 3:2 heptane/AcOEt) afforded the title compound as an orange solid (62%).

Analysis and spectral data: 191

 $\mathbf{R}_f = 0.45$ (3:2 Heptane/EtOAc);

M.p. 200-202°C;

IR (neat, cm⁻¹) v 2916, 1615, 1585, 1463, 1450, 1438, 1384, 1308, 1276, 1221, 1107, 1062, 926, 807;

 4 H-NMR (DMSO, 300 MHz) δ 8.12 (m, 2H, H12+H16), 7.65-7.47 (m, 5H, H3+H6+H13+H14+H15), 7.22 (m, 1H, H1);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 152.6 (C8), 130.2 (C4+C10), 129.7 (C2+C14), 129.0 (C5), 128.9 (C13+C15), 126.6 (C12+C16), 126.0 (C1), 122.4 (C3+C6);

(191) Peng, J.; Ye, M.; Zong, C.; Hu, F.; Feng, L.; Wang, X.; Wang, Y.; Chen, C. J. Org. Chem. **2010**, 76, 716-719.

Partie expérimentale de la troisième partie.

(E)-2,4-diphenylbut-2-enal (III-24)

1 O 3 Ph 6 Ph 7

 $C_{16}H_{14}O$

MW 222.3

Aspect: colorless oil

Experimental procedure:

To a solution of 2-bromoallylamine (0.33 mmol, 1.1 eq.) in DMF (1.5 ml) under argon was added 2-phenylacetaldehyde (0.30 mmol, 1 eq.), Pd(OAc)₂ (0.015 mmol, 5 mol%) and DABCO (0.90 mmol, 3 eq.). The reaction was heated at 85°C for 24h. The resulting mixture was cooled to room temperature and water was added (5 mL). Then water (5 ml) and (10 ml) was added. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted 2 times with EtOAc (10 ml). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. Purification by preparative TLC afforded the aldehyde (5%, 4 mg).

Analysis and spectral data: 192

 $\mathbf{R}_f = 0.68 \text{ (1:1 heptane/EtOAc)};$

IR (neat, cm⁻¹) v 3085, 2928, 2846, 1687, 1525, 1452, 1369, 1232;

¹H-NMR (CDCl3, 300 MHz) δ 9.65 (s, 1H, H2), 7.44-7.12 (m, 10H, H-Ph5+H-Ph7), 6.87 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H4), 3.72 (d, J = 7.4 Hz, 2H, H6).

(192) Kim, J.-H.; Kulawiec, R. J. J. Org. Chem. 1996, 61, 7656-7657.

2-hexyl-3,5-dipentylpyridine (III-24')

 $\begin{smallmatrix} 7 & C_5H_{11} & \begin{smallmatrix} 6 & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ 9 & C_6H_{13} & 2 & N \end{smallmatrix}$

 $C_{21}H_{37}N$

MW 303.5

Aspect: colorless oil

Experimental procedure:

To a solution of 2-bromoallylamine (0.33 mmol, 1.1 eq.) in DMF (1.5 ml) under argon was added heptanal (0.30 mmol, 1 eq.), Pd(OAc)₂ (0.015 mmol, 5 mol%) and DABCO (0.90 mmol, 3 eq.). The reaction was heated at 85°C for 24h. The resulting mixture was cooled to room temperature and water was added (5 mL). Then water (5 ml) and (10 ml) was added. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted 2 times with EtOAc (10 ml). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. Purification by preparative TLC afforded the pyridine (10%, 3 mg).

Analysis and spectral data: 193

 $\mathbf{R}_f = 0.60 \text{ (1:1 heptane/EtOAc)};$

¹**H-NMR** (CDCl3, 300 MHz) δ 8.17 (s, 1H, H4), 7.20 (s, 1H, H6), 2.75-2.70 (m, 2H), 2.57-2.49 (m, 4H), 1.71-1.50 (m, 6H), 1.40-1.23 (m, 14H), 0.91-0.80 (m, 9H).

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{21}H_{38}N$ [M+H]⁺, 304.3004, found 304.3010.

(193) Selimov, F. A.; Akhmetov, A. Z.; Dzhemilev, U. M. Russ. Chem. Bull. 1987, 36, 1893-1895.

3,5-diphenylpyridine (III-24')

 $C_{17}H_{13}N$

MW 231.3

Aspect: colorless oil

Experimental procedure:

To a solution of 2-bromoallylamine (0.33 mmol, 1.1 eq.) in DMF (1.5 ml) under argon was added 2-phenylacetaldehyde (0.30 mmol, 1 eq.), Pd(OAc)₂ (0.015 mmol, 5 mol%) and DABCO (0.90 mmol, 3 eq.). The reaction was heated at 85°C for 24h. The resulting mixture was cooled to room temperature and water was added (5 mL). Then water (5 ml) and (10 ml) was added. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted 2 times with EtOAc (10 ml). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. Purification by preparative TLC afforded the pyridine (13%, 3 mg).

Analysis and spectral data: 194

 $\mathbf{R}_f = 0.51$ (1:1 heptane/EtOAc);

¹H-NMR (CDCl3, 300 MHz) δ 8.81 (s, 2H, H4+H2), 8.05 (s, 1H, H6), 7.63 (d, J = 7.4 Hz, 4H, H-Ph), 7.49 (t, J = 7.4 Hz, 4H, H-Ph), 7.42 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H-Ph).

MS *m/z* (EI) 231 (M).

(194) Chuang, T.-H.; Chen, Y.-C.; Pola, S. J. Org. Chem. 2010, 75, 6625-6630.

(Z)-methyl 3-(2-bromoallylamino)but-2-enoate (I-31)

 $C_8H_{12}NO_2Br$

MW 234.1

Aspect: white solid

Experimental procedure:

To a mixture of 2-bromoallylamine (0.30 mmol, 1 eq.) and methyl 3-oxobutanoate (0.30 mmol, 1 eq.) under argon was added InCl₃ (0.003 mmol, 1 mol%). The reaction was stirring for 1 hour. The reaction was dilutedwith water (10 ml) and extracted 2 times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. Purification by preparative TLC (1:2 heptane /EtOAc) afforded to enaminone as a white solid (80%, 56 mg).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R_f} = 0.77$ (1:1 heptane/EtOAc);

M.p. 39-40°C;

IR (neat, cm⁻¹) v 3311, 2949, 1646, 1603, 1500, 1294, 1176, 784;

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.82 (bs, 1H, H8), 5.76 (m, 1H, H11), 5.55 (m, 1H, H11), 4.55 (s, 1H, H3), 3.99 (m, 2H, H9), 3.62 (s, 3H, H7), 1.89 (s, 3H, H1);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 170.9 (C4), 161.1 (C2), 130.5 (C10), 116.6 (C11), 84.5 (C3), 50.9 (C7), 50.4 (C9), 18.9 (C1);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_8H_{11}NO_2^{79}Br$ [M-H]⁻, 231.9973, found 231.9978.

ethyl 3-cyclohexyl-3-oxopropanoate (III-32-1)

 $C_{11}H_{18}O_3$

MW 198.3

Aspect: colorless oil

Experimental procedure:

According to the Roskamp procedure, ¹⁶² purification by flash column chromatography (SiO₂, 20:1 heptane/EtOAc) afforded the title compound as colorless oil (278 mg, 70%).

Analysis and spectral data: 195

 $\mathbf{R_f} = 0.19$ (20:1 heptane/EtOAc);

IR (neat, cm⁻¹) v 2932, 1745, 1706, 1645, 1622, 1239;

⁴**H-NMR** (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H, H8), 3.48 (s, 2H, H3), 2.52-2.41 (m, 1H, H1-Cy), 1.92-1.63 (m, 5H, H1-Cy), 1.28 (t, 3H, J = 7.2 Hz, H9), 1.41-1.13 (m, 5H, H1-Cy);

(195) Misaki, T.; Nagase, R.; Matsumoto, K.; Tanabe, Y. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 2854-2855.

ethyl 3-oxononanoate (III-32-2)

 $C_{11}H_{20}O_3$

MW 200.3

Aspect: colorless oil

Experimental procedure:

According to the Roskamp procedure, ¹⁶² purification by flash column chromatography (SiO₂, 19:1 heptane/EtOAc) afforded the title compound as colorless oil (361 mg, 90%).

Analysis and spectral data: 196

 $\mathbf{R_f} = 0.15$ (19:1 heptane/EtOAc);

IR (neat, cm⁻¹) v 1735, 1695, 1450;

¹**H-NMR** (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H8), 3.27 (s, 2H, H3), 2.45 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H1-C₆H₁₃), 1.41-1.12 (m, 11H, H1-C₆H₁₃+H9), 0.91-0.82 (m, 3H, H1-C₆H₁₃);

(196) Balaji, B. S.; Chanda, B. M. Tetrahedron 1998, 54, 13237-13252.

ethyl 4-methyl-3-oxopentanoate (III-32-3)

MW 158.2

 $C_8H_{14}O_3$

Aspect: colorless oil

Experimental procedure:

According to the Roskamp procedure, ¹⁶² purification by flash column chromatography (SiO₂, 19:1 heptane/EtOAc) afforded the title compound as colorless oil (265 mg, 84%).

Analysis and spectral data: 196

 $\mathbf{R_f} = 0.50$ (8:2 heptane/EtOAc);

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz) δ 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H, H8), 3.45 (s, 2H, H3), 2.69 (t, J = 7.0 Hz, 1H, H1), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H9), 1.10 (d, 6H, H10+H11);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 206.7 (C2), 167.6 (C4), 61.5 (C8), 47.3 (C3), 41.4 (C1), 18.1 (C10+C11), 14.3 (C9);

ethyl 3-(4-nitrophenyl)-3-oxopropanoate (III-32-4)

MW 237.2

 $C_{11}H_{11}NO_5$

Aspect: yellow solid

Experimental procedure:

According to the Roskamp procedure, ¹⁶² purification by flash column chromatography (SiO₂, 8:2 heptane/EtOAc) afforded the title compound as yellow solid (200 mg, 42%).

Analysis and spectral data: 196

 $\mathbf{R_f} = 0.30$ (8:2 heptane/EtOAc);

M.p. 71-72°C;

IR (neat, cm⁻¹) v 3315, 1735, 1710, 1590, 1530;

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.40 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H11+H13), 8.32 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H10+H14), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H, H8), 3.49 (s, 2H, H3), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H9);

Procedure for substituted 2-bromoallylamine synthesis.

Bromoallylamine were prepared via this following sequence. Conditions for each step were not optimized.

- 1) To a solution of 1,2-unsaturated carbonyl compound in dry DCM (1 eq., c = 0.15 M) cooled at -78°C was added bromine in DCM (1 eq., c = 2.2 M). The reaction was stirred for 1 h at -78°C. Triethylamine (1.2 eq.) was added, and the mixture was allowed to stir at room temperature overnight. The reaction was quenched with saturated $Na_2S_2O_3$ and the organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography to give the desired brominated product.
- 2) To a solution of brominated compound (1 eq., c = 0.07 M) in CHCl₃/Toluene (1/1) at -78°C was added DIBAL-H in DCM (4.5 eq., c = 1 M) over 1 h. The reaction was kept at -78°C until the starting material was consumed. The reaction was carefully quenched with saturated NH₄Cl and 10% Citric Acid solution was added under vigorous stirring. After 30 min, the organic layer was extracted with Et₂O, washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography to afford the desired allylic alcohol.
- 2') To a solution of brominated compound in dry Et_2O (1 eq., c=0.1 M) at -78°C was added dropwise Grignard reagent in Et_2O (1.5 eq., c=2.5 M). The reaction was warmed to room temperature. When the starting material was consumed, reaction was carefully quenched with Water and extracted with Ethyl Acetate. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography to afford the desired alcohol.
- 3) Under inert atmosphere, the allylic alcohol (1 eq.) was dissolved in dry Toluene (c = 0.5 M), Diphosphoryl Azide (1.2 eq.) was added and the reaction was cooled at 0° C. 1,8-Diazebicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU, 1.2 eq.) was introduced. The reaction was kept at 0° C for 2 h and allowed to stir at room temperature overnight. The reaction was carefully quenched with diluted HCl_{aq} and extracted with Ethyl Acetate. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture containing the azide was directly engaged in the next step.
- 4) The mixture containing the azide was diluted in THF/H₂O (10/1, c = 0.1 M) and PPh₃ (3 eq.) was added to the reaction and was stirring overnight. The reaction mixture was diluted with HCl_{aq} (1 M)

and washed 2 times with EtOAc. The aqueous solution was made alkaline with Na_2CO_3 and extracted 3 times with Et_2O . The organic layers were combined and washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography afforded the desired substituted 2-bromoallylamine.

(E)-2-bromo-3-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-amine

(III-33)6 10 $\left\langle \begin{array}{cc} & & & \\ & & \\ & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & & \\$

 $\frac{\sqrt{}}{\sqrt{}}$ MW 242.1

Aspect: yellow oil

Experimental procedure:

According to the general procedure (step 1, 2, 3 and 4), purification by flash column chromatography (SiO₂, 2% of MeOH in DCM) afforded the title compound as yellow oil (7% over 4 steps).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.19 \ (2\% \ \text{of MeOH in DCM});$

IR (neat, cm⁻¹) v 3359, 3311, 3007, 2953, 1604, 1508, 1245, 1028, 810;

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.09 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H4+H6), 6.91 (s, 1H, H8), 6.83 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H1+H3), 3.76 (s, 3H, H12), 3.62 (s, 2H, H10), 1.55 (s, 2H, H11);

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 159.2 (C2), 132.2 (C8), 131.0 (C9), 129.7 (C4+C6), 128.4 (C5), 114.1 (C1+C3), 55.4 (C12), 46.1 (C10);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{10}H_{13}NO^{79}Br$ [M+H]⁺, 242.0181, found 242.1072.

(Z)-2-bromo-3-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-amine

(III-34)

 $C_9H_{10}NBr$

MW 212.1

Aspect: incolor oil

Experimental procedure:

According to the general procedure (step 1, 2, 3 and 4), purification by flash column chromatography (SiO₂, 6:4 heptane/EtOAc) afforded the title compound as yellow oil (17% over 4 steps).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.17$ (6:4 heptane/EtOAc);

IR (neat, cm⁻¹) v 3375, 3055, 2980, 1694, 1647, 1490, 1446, 1256, 1076, 834, 748, 692;

⁴**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.57 (d, J = 7.7 Hz, 2H, H4+H6), 7.34 (t, J = 7.7 Hz, 2H, H1+H3), 7.28 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H2), 6.92 (s, 1H, H7), 3.64 (s, 2H, H9), 1.54 (s, 2H, H10);

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 135.6 (C5), 130.0 (C8), 129.1 (C1+C3), 128.4 (C4+C6), 128.1 (C2), 126.9 (C7), 53.2 (C9);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for C₉H₁₁NO⁷⁹Br [M+H]⁺, 212.0075, found 212.0073.

(E)-2-bromo-3-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-amine (III-35)

$$C_{9}H_{9}N_{2}O_{2}Br$$

$${}_{7}O_{2}N^{2}$$

$${}_{3}$$

$${}_{4}$$

$${}_{10}$$

$${}_{NH_{2}}$$

$${}_{11}$$

$$MW 257.1$$

Aspect: dark red oil

Experimental procedure:

According to the general procedure (step 1, 2, 3 and 4), purification by flash column chromatography (SiO₂, 5% of MeOH in DCM) afforded the title compound as dark red oil (9% over 4 steps).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.40 \text{ (5\% of MeOH in DCM)};$

IR (neat, cm⁻¹) v 3350, 3261, 3005, 2910, 1594, 1511, 1339, 1107, 857, 692;

'H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.22-8-18 (m, 2H, H1+H3), 7.74-7.70 (m, 2H, H4+H6), 7.03 (s, 1H, H8), 3.70 (s, 2H, H10), 1.81 (bs, 2H, H11);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 147.2 (C2), 142.3 (C5), 132.3 (C9), 129.9 (C6+C4), 125.2 (C8), 123.7 (C1+C3), 52.9 (C10);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_9H_{10}N_2O_2^{79}Br$ [M+H]⁺, 256.9926, found 256.9933.

(Z)-2-bromo-1,3-diphenylprop-2-en-1-amine (III-36)

 $C_{15}H_{14}NBr$

MW 288.2

Aspect: colorless oil

Experimental procedure:

According to the general procedure (step 1, 2, 3 and 4), purification by flash column chromatography (SiO₂, 2% of MeOH in DCM) afforded the title compound as colorless oil (18% over 4 steps).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.21 \ (2\% \ \text{of MeOH in DCM});$

IR (neat, cm⁻¹) v 3354, 3057, 3026, 1664, 1598, 1492, 1447, 1028, 747, 691;

'H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.66-7.64 (m, 2H, H-Ph), 7.50-7.48 (m, 2H, H-Ph), 7.40-7.32 (m, 6H, H-Ph), 7.21 (s, 1H, H7), 4.87 (s, 1H, H9), 1.90 (s, 2H, H10);

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 141.7 (C12), 135.5 (C5), 132.7 (C8), 129.3 (2CH), 128.6 (2CH), 128.3 (2CH), 128.2, 127.8, 127.7, 127.1 (2CH), 64.2;

HRMS m/z (ES⁺) calcd for C₁₅H₁₅N⁷⁹Br [M+H]⁺, 288.0382, found 288.0380.

(E)-2-bromo-1-phenylpent-1-en-3-amine (III-37)

MW 240.1

 $C_{11}H_{14}NBr$

Aspect: colorless oil

Experimental procedure:

According to the general procedure (step 1, 2', 3 and 4), purification by flash column chromatography (SiO₂, 2% of MeOH in DCM) afforded the title compound as colorless oil (24% over 4 steps).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.57 \ (10\% \ \text{of MeOH in DCM});$

IR (neat, cm⁻¹) v 3425, 3355, 3028, 2966, 2935, 1609, 1448, 1363, 749, 692;

'H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.60-7.56 (m, 2H, H4+H6), 7.37-7.27 (m, 3H, H1+H2+H3), 6.89 (s, 1H, H7), 3.34 (t, J = 7.0 Hz, 1H, H9), 1.67-1.57 (m, 2H, H12), 1.55 (s, 2H, H10), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H, H13);

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 135.6 (C5), 134.5 (C8), 129.2 (C1+C3), 128.2 (C4+C6), 127.9 (C2), 127.3 (C7), 62.5 (C9), 28.8 (C12), 10.9 (C13);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{11}H_{15}N^{79}Br$ [M+H]⁺, 240.0388, found 240.0383.

(±)-2-bromocyclohex-2-enamine (III-38)

$$^{8} \text{ Br} \underbrace{\overset{7}{\overset{N}{\text{H}_{2}}}}_{1} \overset{6}{\overset{5}{\overset{5}{\text{H}_{2}}}} \overset{5}{\overset{6}{\text{H}_{2}}}$$

 $C_6H_{10}NBr$

MW 176.1

Aspect: light brown oil

Experimental procedure:

According to the procedure developed by Banwell, ¹⁶⁷ purification by acid-base extraction afforded the title compound as light brown oil.

Analysis and spectral data: 167

 $\mathbf{R}_f = 0.11$ (6:4 heptane/EtOAc);

IR (neat, cm⁻¹) v 3362, 2932, 1642, 1444, 1333, 978, 746;

'H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.00-5.98 (m, 1H, H2), 3.31-3.27 (m, 1H, H6), 2.05-1.89 (m, 4H), 1.67-1.53 (m, 2H), 1.48 (bs, 2H, H7);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 130.3 (C2), 129.8 (C1), 52.8 (C6), 32.9 (C5), 27.9 (C3), 18.8 (C4).

General procedure for *N*-H-pyrrole synthesis.

2-bromoallylamine (0.5 mmol, 1 eq.) and β-ketoester (0.5 mmol, 1 eq.) were stirred with $InBr_3$ (0.025 mmol, 5 mol%) under argon upon completion (TLC monitoring). DMF (0.75 mL,), $Pd(OAc)_2$ (0.05 mmol, 10 mol%) and K_2CO_3 (1 mmol, 2 eq.) were added when starting material was consumed. The mixture was warmed to 85 °C and stirred for 2-12 h. The resulting mixture was cooled to room temperature. A 10% aqueous NH_4OH solution (10 mL) and EtOAc (10 mL) were added. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted 2 times with EtOAc (10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. Simple filtration on celite® or purification by flash column chromatography on silica gel afforded the desired pure pyrrole.

methyl 2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylate

6 0 11 0 10 10 4 N 1 8 (III-30)

 $C_8H_{11}NO_2$

MW 153.1

Aspect: white solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by filtration on Celite afforded the title compound as a white solid (66 mg, 86%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.43$ (6:4 heptane/EtOAc);

M.p. 136°C;

IR (neat, cm⁻¹) v 3258, 2922, 1664, 1605, 1443, 1338, 1269, 1248, 1187, 1121, 1092;

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.40 (s, 1H, H5), 6.32 (s, 1H, H4), 3.78 (s, 3H, H11), 2.45 (s, 3H, H8), 2.21 (s, 3H, H6);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 167.1 (C7), 136.3 (C1), 121.6 (C3), 114.5 (C4), 110.6 (C2), 50.6 (C11), 14.1 (C8), 12.7 (C6);

 $MS m/z (ES^+) 154.1 [M+H]^+$.

ethyl 2-hexyl-4-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (III-39)

C₁₄H₂₃NO₂ MW 237.2

Aspect: purple oil

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO₂, 9:1 heptane/EtOAc) afforded the title compound as pale purple oil (75 mg, 64%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.44$ (6:4 heptane/EtOAc);

IR (neat, cm⁻¹) v 3361, 2926, 1657, 1450, 1426, 1327, 1249, 1134, 1077, 713;

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.16 (bs, 1H, H5), 6.34 (s, 1H, H4), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H11), 2.86 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H8), 2.22 (s, 3H, H6), 1.58 (qu, J = 7.5 Hz, 2H, H13), 1.35-1.26 (m, 6H, H14+H15+H16), 1.32(t, J = 7.1 Hz, 3H, H12), 0.85 (t, J = 7.5Hz, 3H, H17);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 166.4 (C7), 140.9 (C1), 121.7 (C3), 114.5 (C5), 110.3 (C2), 59.2 (C11), 31.8, 29.7, 29.4, 28.3, 22.8, 14.7, 14.2, 12.8;

HRMS m/z (ES⁺) calcd for C₁₄H₂₃NO₂Na [M+Na]⁺, 260.1626, found 260.1622.

ethyl 2-cyclohexyl-4-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylate

 $C_{14}H_{21}NO_2\\$

MW 235.2

Aspect: pale yellow solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO₂, 8:2 heptane/EtOAc) afforded the title compound as a pale yellow solid (49 mg, 42%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.44$ (8:2 heptane/EtOAc);

M.p. 103°C;

IR (neat, cm⁻¹) v 3310, 2945, 1670, 1443, 1269, 1188, 1122, 1087, 723;

¹**H-NMR** (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.02 (bs, 1H, H5), 6.36-6.34 (m, 1H, H4), 4.25 (quad, J = 7.2 Hz, 2H, H11), 3.45-3.35 (m, 1H, H-Cy), 2.22 (d, J = 0.8 Hz, 3H, H6), 1.99-1.94 (m, 2H, H-Cy), 1.83-1.72 (m, 4H, H-Cy), 1.50-1.11 (m, 4H, H-Cy), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H12);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 166.3 (C7), 145.3 (C1), 121.6 (C3), 114.5 (C4), 109.6 (C2), 59.2 (C11), 36.5 (C-Cy), 32.9 (2 CH₂, C-Cy), 26.8 (2 CH₂, C-Cy), 26.4 (2 CH₂, C-Cy), 14.7 (C6), 12.9 (C12);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for C₁₄H₂₁NO₂Na [M+Na]⁺, 258.1470, found 258.1465.

ethyl 2-isopropyl-4-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylate

6 11 12 12 4 N 1 8

(III-41)

 $C_{11}H_{17}NO_2$

MW 195.1

Aspect: orange oil

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO_2 , 19:1 heptane/EtOAc) afforded the title compound as orange oil (46 mg, 46%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.23 \ (19:1 \text{ heptane/EtOAc});$

IR (neat, cm⁻¹) v 3320, 2958, 1656, 1580, 1452, 1367, 1338, 1253, 1138, 1090;

'H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.20 (bs, 1H, H5), 6.36 (s, 1H, H4), 4.25 (quad, J = 7.0 Hz, 2H, H11), 3.76 (sept, J = 7.1 Hz, 1H, H8), 2.22 (s, 3H, H6), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H12), 1.23 (d, J = 7.1 Hz, 6H, H13+H14);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 166.3 (C7), 145.8 (C1), 121.6 (C3), 114.5 (C4), 109.5 (C2), 59.2 (C11), 26.5 (C8), 22.1 (C13+C14), 14.6 (C6), 12.9 (C12);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for C₁₁H₁₇NO₂Na [M+Na]⁺, 218.1157, found 218.1160.

ethyl 4-methyl-2-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (III-

 $C_{14}H_{15}NO_2$

43)

MW 229.1

Aspect: pale green solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO₂, 8:2 heptane/EtOAc) afforded the title compound as pale green solid (100 mg, 87%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.40$ (6:4 heptane/EtOAc);

M.p. 99°C;

IR (neat, cm⁻¹) v 3294, 2978, 2929, 1667, 1577, 1449, 1432, 1330, 1285, 1138, 1078, 1027;

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.40 (bs, 1H, H5), 7.46-7.29 (m, 5H, H13+H14+H15+H16+H17), 6.50 (s, 1H, H4), 4.12 (quad, J = 7.1 Hz, 2H, H11), 2.29 (s, 3H, H6), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H12);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 166.0 (C7), 137.7 (C1), 133.2 (C8), 129.2 (C13+C17), 128.3 (C15), 128.1 (C14+C16), 122.6 (C3), 116.8 (C4), 111.5 (C2), 59.5 (C11), 14.3 (C12), 12.7 (C6);

MS *m/z* (EI) 229.1 (M).

ethyl 4-methyl-2-(4-nitrophenyl)-1H-pyrrole-3-

carboxylate (III-44)

 $C_{14}H_{14}N_2O_4\\$

MW 274.3

Aspect: yellow solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO_2 , 9:1 heptane/EtOAc) afforded the title compound as yellow solid (44 mg, 32%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.50$ (6:4 heptane/EtOAc);

M.p. 156°C;

IR (neat, cm⁻¹) v 3285, 2908, 2836, 1669, 1517, 1442, 1348, 1310, 1276, 1185, 1121, 1077;

¹**H-NMR** (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.45 (bs, 1H, H5), 8.17-8.16 (m, 2H, H13+H17), 7.63-7.60 (m, 2H, H14+H16), 6.64 (s, 1H, H4), 4.19 (quad, J = 7.1 Hz, 2H, H11), 2.28 (s, 3H, H6), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H12);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 165.6 (C7), 147.2 (C15), 139.4 (C8), 134.6 (C1), 129.7 (C13+C17), 127.5 (C2), 123.8 (C14+C16), 123.4 (C3), 118.8 (C4), 60.1 (C11), 14.4 (C12), 12.7 (C6);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{14}H_{14}N_2O_4Na$ [M+Na]⁺, 297.0851, found 297.0853.

ethyl 4-benzyl-2-(4-cyanophenyl)-1H-pyrrole-3-

carboxylate (III-45)

 $C_{21}H_{18}N_2O_2$

MW 330.4

Aspect: pale yellow solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO₂, 8:2 heptane/EtOAc) afforded the title compound as pale yellow solid (86 mg, 52%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.24$ (8:2 heptane/EtOAc);

M.p. 147°C;

IR (neat, cm⁻¹) v 3269, 2983, 2251, 1667, 1476, 1451, 1305, 1252, 1143, 1065, 762;

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.80 (bs, 1H, H5), 7.57-7.53 (m, 4H, H19+H20+H22+H23), 7.30-7.18 (m, 5H, H14+H15+H16+H17+H18), 6.34 (s, 1H, H4), 4.10 (quad, J = 7.1 Hz, 2H, H12), 4.07 (s, 2H, H6), 1.12 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H13);

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 165.5 (C7), 141.2 (C9), 137.3 (C8), 135.4 (C24), 131.8 (C20+C22), 129.7 (C14+C18), 128.9 (C15+C17), 128.4 (C19+C23), 127.2 (C1), 126.1 (C16), 119.1 (C4), 118.1 (C3), 112.1 (C21), 111.1 (C2), 60.0 (C12), 33.2 (C6), 14.2 (C13);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{21}H_{18}N_2O_2Na$ [M+Na]⁺, 353.1266, found 353.1270.

methyl 4-benzyl-2-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (III-

46)

 $C_{14}H_{15}NO_2$

MW 229.1

Aspect: brown solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO₂, 8:2 heptane/EtOAc) afforded the title compound as brown solid (88 mg, 77%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.26$ (8:2 heptane/EtOAc);

M.p. 111-113°C;

IR (neat, cm⁻¹) v 3293, 2949, 1669, 1574, 1444, 1344, 1271, 1188, 1122, 1086;

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.28 (bs, 1H, H5), 7.27-7.14 (m, 5H, H13+H14+H15+H16+H17), 6.10 (s, 1H, H4), 4.03 (s, 2H, H6), 3.74 (s, 3H, H12), 2.45 (s, 3H, H8);

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 166.8 (C7), 141.9 (C9), 136.6 (C1), 129.0 (C13+C17), 128.3 (C14+C16), 125.8 (C15), 125.7 (C3), 115.4 (C4), 110.1 (C2), 50.6 (C12), 33.4 (C6), 14.2 (C8);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{14}H_{15}NO_2Na$ [M+Na]⁺, 252.1000, found 252.0990.

ethyl 4-benzyl-2-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (III-

47)

 $C_{20}H_{19}NO_2$

MW 305.4

Aspect: pale brown solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO₂, 9:1 heptane/EtOAc) afforded the title compound as pale brown solid (106 mg, 69%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.15$ (9:1 heptane/EtOAc);

M.p. 127-128°C;

IR (neat, cm⁻¹) v 3270, 2982, 1665, 1477, 1452, 1308, 1257, 1143, 1066, 761;

¹**H-NMR** (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.33 (bs, 1H, H5), 7.47-7.17 (m, 10H, H-Ph9+H-Ph8), 6.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H4), 4.11 (s, 2H, H6), 4.09 (quad, J = 7.1 Hz, 2H, H12), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H13);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 165.7 (C7), 141.7, 138.0, 133.1, 129.2 (2 CH), 129.1 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.2, 128.1 (2 CH), 126.7 (C3), 125.9, 117.6 (C4), 111.0 (C2), 59.6 (C12), 33.4 (C6), 14.2 (C13);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{20}H_{19}NO_2Na$ [M+Na]⁺, 328.1313 found 328.1297.

 $C_{15}H_{17}NO_3$

MW 259.1

Aspect: pale yellow solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO₂, 8:2 heptane/EtOAc) afforded the title compound as pale yellow solid (93 mg, 72%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.30$ (8:2 heptane/EtOAc);

M.p. 113-115°C;

IR (neat, cm⁻¹) v 3285, 2909, 2836, 1670, 1576, 1509, 1442, 1346, 1277, 1184, 1122, 1084, 1027;

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.37 (bs, 1H, H5), 7.14-7.13 (m, 2H, H13+H17), 6.81-6.80 (m, 2H, H14+H16), 6.09 (s, 1H, H4), 3.97 (s, 2H, H6), 3.77 (s, 3H, H19), 3.75 (s, 3H, H12), 2.45 (s, 3H, H8);

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 166.8 (C7), 157.7 (C15), 136.5 (C9), 134.1 (C1), 129.8 (C13+C17), 126.3 (C3), 115.2 (C4), 113.7 (C14+C16), 109.9 (C2), 55.4 (C19), 50.6 (C12), 32.4 (C6), 14.1 (C8);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for C₁₅H₁₇NO₃Na [M+Na]⁺, 282.1106 found 282.1103.

methyl 2-methyl-4-(4-nitrobenzyl)-1H-pyrrole-3-

carboxylate (III-49)

 $C_{14}H_{14}N_2O_4\\$

MW 274.1

Aspect: pale yellow solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO₂, 7:3 heptane/EtOAc) afforded the title compound as pale yellow solid (25 mg, 18%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.27$ (7:3 heptane/EtOAc);

M.p. 155-156°C;

IR (neat, cm⁻¹) v 3283, 2910, 2833, 1670, 1515, 1442, 1350, 1310, 1277, 1184, 1122, 1076;

¹**H-NMR** (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.21 (bs, 1H, H5), 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H14+H16), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H13+H17), 6.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H4), 4.11 (s, 2H, H6), 3.69 (s, 3H, H12), 2.47 (s, 3H, H8);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 166.2 (C7), 150.3 (C15), 146.3 (C9), 136.9 (C1), 129.5 (C13+C17), 123.7 (C3), 123.6 (C14+C16), 115.6 (C4), 110.2 (C2), 50.7 (C12), 33.2 (C6), 14.3 (C8);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{14}H_{14}N_2O_4Na$ [M+Na]⁺, 297.0851 found 297.0848.

1-(2,4-dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)ethanone (III-52)

Aspect: white solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO₂, 8:2 heptane/EtOAc) afforded the title compound as white solid (24 mg, 35%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.33$ (8:2 heptane/EtOAc);

M.p. 138°C;

IR (neat, cm⁻¹) v 3218, 1619, 1474, 1443, 943, 801;

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.48 (bs, 1H, H5), 6.34 (s, 1H, H4), 2.48 (s, 3H, H8), 2.40 (s, 3H, H10), 2.25 (s, 3H, H6);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 195.9 (C7), 136.0 (C1), 121.1 (C3), 120.8 (C2), 115.1 (C4), 31.1 (C10), 15.4 (C8), 13.9 (C6);

 $MS m/z (ES^+) 160,1 [M+Na]^+.$

MW 214.3

Aspect: green solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO₂, 6:4 heptane/EtOAc) afforded the title compound as green solid (50 mg, 47%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.20$ (6:4 heptane/EtOAc);

M.p. 98-99°C;

IR (neat, cm⁻¹) v 3298, 3295, 3019, 2927, 1655, 1590, 1350, 1252, 1195, 1050;

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.61 (bs, 1H, H5), 7.57-7.55 (m, 2H, H12+H16), 7.38 (bs, 1H, H10), 7.33-7.30 (m, 2H, H13+H15), 7.10-7.07 (m, 1H, H14), 6.34 (s, 1H, H4), 2.45 (s, 3H, H8) 2.30 (s, 3H, H6);

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 165.4 (C7), 138.2 (C1), 133.6 (C11), 129.1 (C12+C16), 124.0 (C14), 120.2 (C13+C15), 117.0 (C3), 115.3 (C4), 114.8 (C2), 13.5 (C8), 12.8 (C6);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for C₁₃H₁₅N₂O [M+H]⁺, 215.1184 found 215.1174.

N,2,4-trimethyl-*N*-phenyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

(III-54)

 $C_{15}H_{18}N_2O$

MW 242.3

Aspect: pale yellow solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO₂, 6:4 heptane/EtOAc) afforded the title compound as pale yellow solid (76 mg, 63%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.13$ (6:4 heptane/EtOAc);

M.p. 166°C;

IR (neat, cm⁻¹) v 3257, 3019, 2948, 1694, 1450, 1355, 1251, 1131, 1092, 830;

¹**H-NMR** (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.01 (bs, 1H, H5), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H13+H17), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H14+H16), 6.14 (bs, 1H, H4), 3.40 (s, 3H, H12), 2.24 (s, 3H, H18), 1.92 (s, 3H, H8), 1.90 (d, J = 0.8 Hz, 3H, H6);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 169.7 (C7), 142.6 (C11), 135.1 (C1), 129.2 (C13+C17), 127.7 (C15), 125.8 (C14+C16), 118.2 (C3), 116.9 (C2), 114.1 (C4), 37.8 (C12), 21.1 (C18), 12.5 (C8), 11.2 (C6);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for C₁₅H₁₈N₂ONa [M+H]⁺, 265.1317 found 265.1325.

methyl 4-benzyl-5-ethyl-2-methyl-1*H*-pyrrole-3-

carboxylate

(III-56)

 $C_{16}H_{19}NO_2$

MW 257.1

Aspect: pale yellow oil

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO₂, 9:1 heptane/EtOAc) afforded the title compound as pale yellow oil (110 mg, 85%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.22$ (9:1 heptane/EtOAc);

IR (neat, cm⁻¹) v 3292, 2944, 2038, 1661, 1447, 1264, 1187, 1125, 1086, 708;

'H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.90 (br s, 1H, H5), 7.22-7.08 (m, 5H, H12+H13+H14+H15+H16), 4.02 (s, 2H, H6), 3.65 (s, 3H, H19), 2.52 (q, J = 7.6 Hz, 2H, H10), 2.46 (s, 3H, H8), 1.11 (t, J = 7.6 Hz, 3H, H11);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 166.7 (C7), 142.9 (C9), 134.4 (C1), 129.6 (C3), 128.3 (C12+C16), 128.2 (C13+C15), 125.4 (C14), 118.3 (C4), 110.5 (C2), 50.4 (C19), 30.9 (C6), 18.8 (C10), 14.5 (C11), 14.2 (C8);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{32}H_{38}N_2O_4Na$ [2M+Na]⁺, 537.2729 found 537.2733.

methyl 4-benzyl-2-methyl-5-phenyl-1H-pyrrole-3-

carboxylate (III-57)

 $C_{20}H_{19}NO_2$

MW 305.3

Aspect: orange solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO₂, 8:2 heptane/EtOAc) afforded the title compound as orange solid (59 mg, 88%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.13$ (8:2 heptane/EtOAc);

M.p. 50°C;

IR (neat, cm⁻¹) v 3300, 3059, 3018, 2945, 1666, 1603, 1492, 1445, 1341, 1261, 1186, 1143, 1092;

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.39 (bs, 1H, H5), 7.34-7.11 (m, 10H, H-Ph9+H-Ph10), 4.29 (s, 2H, H6), 3.62 (s, 3H, H13), 2.55 (s, 3H, H8);

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 166.5 (C7), 142.8, 136.4 (C1), 132.6, 129.0 (2 CH), 128.2 (2 CH), 128.1 (2 CH), 127.4 (2 CH), 127.2, 125.5, 120.0 (C3), 112.1 (C4), 100.2 (C2), 50.5 (C13), 31.5 (C6), 14.2 (C8);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{20}H_{19}NO_2Na$ [M+Na]⁺, 328.1313 found 328.1323.

methyl 2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-3-

carboxylate (III-58)

 $C_{11}H_{15}NO_2\\$

MW 193.2

Aspect: orange solid

Experimental procedure:

According to the general procedure, purification by flash column chromatography (SiO₂, 8:2 heptane/EtOAc) afforded the title compound as brown oil (79 mg, 81%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.53$ (6:4 heptane/EtOAc);

IR (neat, cm⁻¹) v 3359, 2925, 1656, 1460, 1427, 1322, 1251, 1133, 1076, 712;

'H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.37 (bs, 1H, H5), 3.77 (s, 3H, H14), 2.70-2.66 (m, 2H, H11), 2.48-2.45 (m, 2H, H8), 2.46 (s, 3H, H7), 1.-77-1.71 (m, 4H, H9+H10);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 167.2 (C), 134.5 (C3), 125.7 (C4), 118.6 (C1), 109.2 (C2), 50.5 (C14), 23.6 (C8), 23.4 (C11), 23.1 (C10), 22.5 (C9), 13.7 (C7);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{11}H_{16}NO_2$ [M+H]⁺, 194.1181 found 194.1178.

Partie expérimentale de la quatrième partie.

(*S,E*)-4-(N-(2,4-dimethoxybenzyl)hex-3-enamido)-4-(oxazol-5-yl)butyl acetate (IV-45)

 $C_{24}H_{32}N_2O_6$

MW 444.5

Aspect: pale yellow oil

Experimental procedure:

To a solution of TBS protected compound **IV-39** (1.55 mmol, 1 eq.) in THF (27 ml) was added a solution of TBAF (1 M in THF, 3.1 mmol, 2 eq.) at 0°C. The reaction was stirred for 6 h. The reaction was diluted with brine (20 ml) and extracted with EtOAc (2X 25 ml). The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuo. Purification by flash column chromatography (SiO₂, EtOAc) afforded the desired free alcohol (530 mg, 85%). Free alcohol (1.32 mmol, 1 eq.) was diluted in DCM (28 ml) and was stirring at 0°C. NEt₃ (4.0 mmol, 3 eq.) was slowly added, then a solution of AcCl (7.9 mmol, 6 eq.) in DCM (2 ml) was added to the mixture. After 1 h, the resulting mixture was diluted with brine and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (SiO₂, 1:1 heptane/EtOAc) afforded the desired acetylated compound (499 mg, 85%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.25$ (1:1 heptane/EtOAc);

IR (neat, cm⁻¹) v 2954, 2929, 1714, 1641, 1462, 1290, 1107, 967, 775;

⁴**H-NMR** (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.66 (bs, 1H, H7), 6.96 (bs, 1H, H9), 6.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H23), 6.40-6.30 (m, 2H, H20+H22), 5.96-5.89 (m, 1H, H3), 5.61-5.42 (m, 2H, H15+H16), 4.37 (s, 2H, H10), 4.01 (t, J = 6.5 Hz, 2H, H24), 3.79 (s, 3H, H27), 3.76 (s, 3H, H26), 3.09-302 (m, 2H, H13), 2.08-2.00 (m, 2H, H17), 2.02 (s, 3H, H29), 1.96-1.85 (m, 2H, H2), 1.67-1.57 (m, 2H, H1), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H, H18);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 173.1 (C12), 171.0 (C28), 160.1 (C21), 157.3 (C19), 151.0 (C4), 150.5 (C7), 135.7 (C16), 127.1 (C23), 124.7 (C9), 121.8 (C15), 117.2 (C11), 103.7 (C22), 98.3 (C20), 63.8 (C24), 55.4 (C27), 55.2 (C26), 48.7 (C3), 42.7 (C10), 37.8 (C13), 29.7 (C1), 27.0 (C2), 25.6 (C17), 20.9 (C29), 13.5 (C18);

 $[\alpha]_D = -30.1$, (c = 0.40, CHCl₃)

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{24}H_{33}N_2O_6$ [M+H]⁺ 445.2333 found 445.2338.

 $(S) \hbox{-} 3 \hbox{-} (2 \hbox{-} (2,4 \hbox{-} dimethoxybenzyl) \hbox{-} 5 \hbox{-} ethyl \hbox{-} 3 \hbox{-} oxo \hbox{-} 1,2,3,4-} \\ tetrahydro \hbox{-} 2,7 \hbox{-} naphthyridin \hbox{-} 1 \hbox{-} yl)propyl acetate (IV-47) \\ C_{24}H_{30}N_2O_5$

MW 426.5

Aspect: brown oil

Experimental procedure:

A solution of **IV-45** (0.034 mmol, 1 eq.) in a mixture of *o*-DCB/CH₃CO₂H (5:1, 0.36 ml) was heated by microwave (300W, 170°C) for 1 h 45. After reaction was cooled to room temperature, the mixture was diluted with saturated solution of NaHCO₃ (1 ml) and extracted with DCM (2X 2.5 ml). The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by preparative TLC (SiO₂, 8:2 heptane/EtOAc) afforded the desired pyridine **IV-47** (8 mg, 55%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.23$ (8:2 heptane/EtOAc);

IR (neat, cm⁻¹) v 2934, 1731, 1649, 1612, 1505, 1463, 1242, 1207, 1155, 1033, 732;

⁴H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.27 (s, 1H, H4), 8.08 (s, 1H, H6), 7.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H22), 6.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H19), 6.31 (dd, J = 2.4, 8.3 Hz, 1H, H21), 5.07 (d, J = 14.8 Hz, 1H, H15), 4.47-4.43 (m, 1H, H7), 4.23 (d, J = 14.8 Hz, 1H, H15), 3.92 (t, J = 6.5 Hz, 2H, H25), 3.73 (s, 3H, H23), 3.69 (s, 3H, H24), 3.69 (d, J = 20.2 Hz, 1H, H16), 3.46 (d, J = 20.2 Hz, 1H, H16), 2.58 (q, J = 7.6 Hz, 2H, H13), 1.94 (s, 3H, H28), 1.87-1.73 (m, 1H, H10), 1.72-1.60 (m, 1H, H10), 1.52-1.42 (m, 2H, H11), 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H, H14);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 170.9 (C27), 167.7 (C9), 160.5 (C20), 158.6 (C18), 148.3 (C4), 144.4 (C6), 139.3 (C2), 136.1 (C3), 130.8 (C1), 130.7 (C22), 116.9 (C17), 104.4 (C21), 98.5 (C19), 63.7 (C25), 58.2 (C7), 55.4 (C23+C24), 43.0 (C15), 33.5 (C16), 32.1 (C10), 24.7 (C11), 23.1 (C13), 20.9 (C28), 14.3 (C14);

 $[\alpha]_D = -10.1$, $(c = 0.08, CHCl_3)$

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{24}H_{30}N_2O_5Na$ [M+Na]⁺, 449.2052, found 449.2049.

(S)-4-(tert-butoxycarbonylamino)-4-(oxazol-5-yl)butyl acetate (IV-48)
$$C_{14}H_{22}N_2O_5$$

$$MW 298.3$$
Aspect: colorless oil

Experimental procedure:

To a solution of TBS protected compound **IV-35** (1.52 mmol, 1 eq.) in THF (30 ml) was added a solution of TBAF (1 M in THF, 1.82 mmol, 1.2 eq.) at 0°C. The reaction was stirred for 1 h. The reaction was diluted with brine (20 ml) and extracted with DCM (2X 25 ml). The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuo. Purification by flash column chromatography (SiO₂, EtOAc) afforded the desired free alcohol (385 mg, 99%). Free alcohol (1.42 mmol, 1 eq.) was diluted in DCM (12 ml) and was stirring at 0°C. NEt₃ (4.30 mmol, 3 eq.) was slowly added, then a solution of Ac₂O (5.70 mmol, 4 eq.) in DCM (2 ml) was added to the mixture. The temperature was increased to room temperature and stirred for 12 h. The resulting mixture was diluted with saturated NH₄Cl_{aq} (10 ml) and extracted with DCM (2X 15 ml). The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (SiO₂, 6:4 heptane/EtOAc) afforded the desired acetylated compound (400 mg, 95%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.60 \text{ (1:9 heptane/EtOAc)};$

IR (neat, cm⁻¹) v 3334, 2975, 1731, 1709, 1508, 1365, 1239, 1165, 1042, 733;

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.77 (s, 1H, H6), 6.89 (s, 1H, H8), 4.94 (bs, 1H, H4), 4.88-4.80 (m, 1H, H2), 4.04 (t, J = 6.3 Hz, 2H, H12), 2.00 (s, 3H, H15), 1.92-158 (m, 4H, H1+H11), 1.40 (s, 9H, H19+H20+H21);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 171.1 (C14), 155.1 (C9), 152.4 (C3), 150.7 (C6), 122.8 (C8), 80.2 (C18), 63.8 (C12), 46.7 (C2), 30.6 (C1), 28.4 (C19+C20+C21), 25.2 (C15), 21.0 (C11);

 $[\alpha]_D = -87.8$, (c = 0.014, CHCl₃)

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{14}H_{22}N_2O_5Na$ [M+Na]⁺, 321.1426, found 321.1431.

(S)-4-amino-4-(oxazol-5-yl)butyl acetate (IV-49)

 $C_9H_{14}N_2O_3$

MW 198.2

Aspect: colorless oil

Experimental procedure:

Carbamate **IV-48** (1.34 mmol, 1.0 eq.) and thioanisole (1.61 mmol, 1.2 eq.) was dissolved in a solution TFA/CH₂Cl₂ (1:4, 14 ml). The mixture was stirred at room temperature for 1 h before being concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (SiO₂, 20:1 saturated ammonia in DCM/MeOH) afforded the desired free amine compound (245 mg, 92%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.22 \text{ (15:1 DCM/MeOH)};$

IR (neat, cm⁻¹) v 2919, 1731, 1670, 1506, 1367, 1242, 1199, 1178, 1129, 1040, 835, 798, 721;

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.80 (s, 1H, H9), 6.89 (s, 1H, H11), 4.07 (t, J = 6.3 Hz, 2H, H1), 4.02 (t, J = 6.3 Hz, 1H, H5), 2.03 (s, 3H, H13), 1.88-1.63 (m, 6H, H2+H4+H7);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 171.2 (C12), 155.6 (C6), 150.6 (C9), 121.9 (C11), 64.1 (C1), 47.8 (C5), 32.6 (C4), 25.4 (C13), 21.1 (C2);

 $[\alpha]_D = -4.5$, (c = 0.006, CHCl₃)

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_9H_{15}N_2O_3$ [M+H]⁺, 199.1083, found 199.1082.

(S)-4-(2,4-dimethoxybenzylamino)-4-(oxazol-5-yl)butyl acetate (IV-50)

 $C_{18}H_{24}N_2O_5$

MW 348.4

Aspect: pale yellow oil

Experimental procedure:

To a solution of free amine **IV-49** (1.17 mmol, 1 eq.) and anhydrous Na₂SO₄ (3.52 mmol, 3 eq.) in MeOH (5 ml) was added 2,4-dimethoxybenzaldehyde (1.17 mmol, 1 eq.) at room temperature. The reaction was stirred for 12 h. Then temperature was decreased at -30°C and NaBH₄ (1.17 mmol, 1 eq.) was added portionwise. Reaction was stirred for 1 h. The reaction mixture was carefully quenched with H₂O (1 ml) and extracted with EtOAc (2X 10 ml). The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*, afforded the desired compound (406 mg, 99%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.63 \text{ (15:1 DCM/MeOH)};$

IR (neat, cm⁻¹) v 2935, 2838, 1733, 1612, 1506, 1288, 1239, 1207, 1156, 1034, 749;

'H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.84 (s, 1H, H7), 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H16), 6.96 (s, 1H, H9), 6.44-6.38 (m, 2H, H13+H15), 4.01 (t, J = 6.5 Hz, 2H, H17), 3.79 (s, 6H, H19+H20), 3.79-3.76 (m, 1H, H3), 3.72 (d, J = 13.0 Hz, 1H, H10), 3.51 (d, J = 13.0 Hz, 1H, H10), 2.17 (bs, 1H, H5), 2.01 (s, 2H, H23), 1.85-1.78 (m, 2H, H2), 1.68-1.50 (m, 2H, H1);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 171.1 (C21), 160.3 (C14), 158.6 (C12), 153.3 (C4), 150.7 (C7), 130.6 (C16), 123.7 (C9), 119.9 (C11), 103.8 (C15), 98.7 (C13), 64.0 (C17), 55.4 (C20), 55.3 (C19), 53.0 (C3), 46.4 (C10), 30.9 (C2), 25.2 (C23), 20.9 (C1);

 $[\alpha]_D = -28.2$, (c = 0.019, CHCl₃)

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{18}H_{25}N_2O_5$ [M+H]⁺, 349.1763, found 349.1770.

(*S,E*)-4-(N-(2,4-dimethoxybenzyl)hex-3-enamido)-4-(oxazol-5-yl)butyl acetate (IV-45)

 $C_{24}H_{32}N_2O_6$

MW 444.5

Aspect: pale yellow oil

Experimental procedure:

To a solution of aminooxazole **IV-50** (1.15 mmol, 1 eq.) in DCM (23 mL) at 0°C under argon atmosphere was added triethylamine (20.7 mmol, 18.0 eq.). A solution of acid chloride in DCM (6.9 mmol in 2 mL of DCM, 6 eq.) was added to the reaction mixture, which was then allowed to stir at room temperature for 2 h. The mixture was diluted with H₂O (15 ml) and extracted with DCM (2X 20 ml). The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (SiO₂, 1:1 heptane/EtOAc) afforded the desired acetylated compound (439 mg, 86%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.25$ (1:1 heptane/EtOAc);

IR (neat, cm⁻¹) v 2954, 2929, 1714, 1641, 1462, 1290, 1107, 967, 775;

⁴**H-NMR** (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.66 (bs, 1H, H7), 6.96 (bs, 1H, H9), 6.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H23), 6.40-6.30 (m, 2H, H20+H22), 5.96-5.89 (m, 1H, H3), 5.61-5.42 (m, 2H, H15+H16), 4.37 (s, 2H, H10), 4.01 (t, J = 6.5 Hz, 2H, H24), 3.79 (s, 3H, H27), 3.76 (s, 3H, H26), 3.09-302 (m, 2H, H13), 2.08-2.00 (m, 2H, H17), 2.02 (s, 3H, H29), 1.96-1.85 (m, 2H, H2), 1.67-1.57 (m, 2H, H1), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H, H18);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 173.1 (C12), 171.0 (C28), 160.1 (C21), 157.3 (C19), 151.0 (C4), 150.5 (C7), 135.7 (C16), 127.1 (C23), 124.7 (C9), 121.8 (C15), 117.2 (C11), 103.7 (C22), 98.3 (C20), 63.8 (C24), 55.4 (C27), 55.2 (C26), 48.7 (C3), 42.7 (C10), 37.8 (C13), 29.7 (C1), 27.0 (C2), 25.6 (C17), 20.9 (C29), 13.5 (C18);

 $[\alpha]_D = -30.1$, $(c = 0.40, CHCl_3)$

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{24}H_{33}N_2O_6$ [M+H]⁺, 445.2333, found 445.2338.

(S)-3-(2-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-ethyl-1,2-dihydro-2,7-naphthyridin-1-yl)propan-1-ol (IV-54)

 $C_{22}H_{28}N_2O_3$

MW 368.5

Aspect: pale yellow oil

Experimental procedure:

To a solution of amide **IV-52** (0.013 mmol, 1 eq.) in THF (0.13 ml) at -78°C, was added dropwise a solution of DiBAl-H (1 M in hexane, 0.078 mmol, 6 eq.). After stirring for 1 h, the reaction was diluted with a solution of saturated NH₄Cl_{aq} (1 ml) and extracted with DCM (2X 3 ml). The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (SiO₂, 15:1 DCM/MeOH) afforded the desired enamine compound (5 mg, 99%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.15 (15:1 \text{ DCM/MeOH});$

IR (neat, cm⁻¹) v 3361, 2921, 1574, 1464, 1266, 1209, 1158, 1030;

⁴H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.00 (s, 1H, H4), 7.81 (s, 1H, H6), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H19), 6.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H9), 6.47-6.45 (m, 2H, H20+H22), 5.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H17), 4.53-4.51 (m, 1H, H7), 4.48 (d, J = 15.0 Hz, 1H, H16), 4.33 (d, J = 15.0 Hz, 1H, H16), 3.81 (s, 6H, H24+H25), 3.60-3.56 (m, 2H, H12), 2.58 (q, J = 7.5 Hz, 2H, H14), 1.95-1.87 (m, 1H, H10), 1.64-1.58 (m, 1H, H10), 1.51-1.46 (m, 2H, H11), 1.23 (t, J = 7.5 Hz, 3H, H15) ;

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{22}H_{29}N_2O_3Na$ [M+H]⁺, 369.2154, found 369.2168.

(S)-7-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-ethyl-8-(3-

hydroxypropyl)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-2,7-naphthyridine 2-oxide (IV-56)

 $C_{22}H_{28}N_2O_5$

MW 400.5

Aspect: pale yellow oil

Experimental procedure:

²⁹ HO、

To a solution of pyridine **IV-52** (0.031 mmol, 1 eq.) in DCM (0.5 ml) at 0°C was slowly added a solution of m-CPBA (0.031 mmol in 0.12 ml of DCM, 1 eq.). Then reaction was stirred at room temperature for 12 h. The mixture was filtered on NaHSO₃ and concentrated *in vacuo*, to afford the desired N-oxyde pyridine compound (12 mg, 99%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.12 (15:1 \text{ DCM/MeOH});$

IR (neat, cm⁻¹) v 3360, 2935, 1728, 1643, 1612, 1505, 1463, 1235, 1207, 1155, 1033, 732;

⁴**H-NMR** (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.03 (s, 1H, H4), 7.98 (s, 1H, H6), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H22), 6.44-6.39 (m, 2H, H19+H21), 5.14 (d, J = 14.5 Hz, 1H, H15), 4.55-4.50 (m, 1H, H7), 4.26 (d, J = 14.5 Hz, 1H, H15), 3.81 (s, 3H, H24), 3.79 (s, 3H, H26), 3.70 (d, J = 20.0 Hz, 1H, H16), 3.65-3.60 (m, 2H, H28), 3.48 (d, J = 20.0 Hz, 1H, H16), 2.61 (q, J = 7.7 Hz, 2H, H13), 1.96-1.78 (m, 2H, H10), 1.57-1.42 (m, 2H, H11), 1.26 (t, J = 7.7 Hz, 3H, H14);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 167.1 (C9), 160.9 (C20), 158.8 (C18), 139.9 (C1), 137.3 (C4), 134.8 (C3), 134.2 (C6), 131.2 (C22), 131.1 (C2), 116.8 (C17), 104.7 (C21), 98.7 (C19), 62.2 (C28), 58.2 (CC7), 55.7 (C26), 55.6 (C24), 43.4 (C15), 33.3 (C16), 32.2 (C10), 28.4 (C11), 23.3 (C13), 13.4 (C14);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{22}H_{28}N_2O_5Na$ [M+Na]⁺, 423.1896, found 423.1913.

 $C_{22}H_{26}N_2O_5$

MW 398.5

Aspect: yellow oil

Experimental procedure:

To a solution of oxalyl chloride (0.06 mmol, 2 eq.) in DCM (0.29 ml) at -78°C was slowly added DMSO (0.14 mmol, 4.5 eq.). After 1 h, a solution of *N*-oxide pyridine **IV-56** (0.03 mmol, 1 eq.) in DCM (0.05 ml) was added to the reaction. After 1 h, NEt₃ was added (0.180 mmol, 6 eq.) and the reaction was kept at -78°C for 2 h. The resulting mixture was diluted with a saturated solution of NaHCO_{3aq} (1 ml) and extracted with DCM (2X 5 ml). The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (SiO₂, 5% of MeOH in EtOAc) afforded the β-hydroxyamide as a single diastereomer with unknown configuration (3 mg, 30%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.11 \text{ (98:2 EtOAc/MeOH)};$

IR (neat, cm⁻¹) v 3340, 2935, 1722, 1649, 1615, 1463, 1250, 1235, 1207, 1145, 1034, 732;

'H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.09 (s, 1H, H4), 7.83 (s, 1H, H6), 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H25), 6.44-6.39 (m, 2H, H22+H24), 4.73 (d, J = 14.5 Hz, 1H, H14), 4.39 (d, J = 14.5 Hz, 1H, H14), 4.37-4.36 (m, 1H, H15), 4.22-4.18 (m, 1H, H7), 4.07-4.04 (m, 1H, H17), 3.79 (s, 3H, H26), 3.78 (s, 3H, H27), 2.80-2.66 (m, 2H, H12), 1.89-1.83 (m, 2H, H10), 1.78-1.72 (m, 2H, H16), 1.27 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

¹³C-NMR (too complex for interpretation).

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{22}H_{27}N_2O_5$ [M+H]⁺, 399.1920, found 399.1920.

(S)-5-ethyl-1-(3-hydroxypropyl)-1,2-dihydro-2,7-naphthyridin-3(4H)-one (IV-58)

 $C_{13}H_{18}N_2O_2$

MW 234.3

Aspect: brown solid

Experimental procedure:

DMB protected amide **IV-52** (0.08 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in anisole (4.0 mmol, 50 eq.) and then was added TFA (8.0 mmol, 100 eq.). The mixture was stirred at 92°C for 12 h and then cooled to room temperature. After, the reaction was diluted with a saturated solution of NaHCO_{3aq} (1 ml) and extracted with DCM (2X 5 ml). The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (SiO₂, 30:1 DCM saturated with ammonia/MeOH) afforded the free amide (14 mg, 76%)

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.41$ (15:1 DCM saturated with ammonia/MeOH);

M.p. 137°C;

IR (neat, cm⁻¹) v 3286, 3220, 2942, 1644, 1588, 1475, 1444, 1376, 1271, 1251, 1058, 779;

'H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.26 (s, 2H, H4+H6), 7.72 (d, J=3 Hz, 1H, H8), 4.66-4.64 (m, 1H,H7), 3.67-3.62 (m, 2H, H12), 3.54 (d, J=20.3 Hz, 1H, H17), 3.44 (d, J=20.3 Hz, 1H, H17), 2.63 (bs, 1H, H13), 2.56 (q, J=7.6 Hz, 2H, H15), 1.88-1.76 (m, 2H, H10), 1.72-1.56 (m, 2H, H11), 1.17 (t, J=7.6 Hz, 3H, H16);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 170.1 (C9), 147.8 (C4), 145.0 (C6), 138.5 (C2), 136.3 (C3), 130.6 (C1), 66.1 (C16), 53.0 (C7), 36.1 (C10), 32.1 (C17), 27.9 (C11), 23.1 (C15), 14.2 (C16) ;;

 $[\alpha]_D = -13.2$, (c = 0.014, CHCl₃)

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{13}H_{18}N_2O_2Na$ [M+Na]⁺, 257.1266, found 257.1270.

17 10 15 6 8 HN 7 16 1 N 5 11 0 14 2 3 4

 $C_{13}H_{16}N_2O_2$

MW 232.3

Aspect: pale brown oil

Experimental procedure:

To a solution of oxalyl chloride (0.06 mmol, 2 eq.) in DCM (0.29 ml) at -78°C was slowly added DMSO (0.14 mmol, 4.5 eq.). After 1 h, a solution of free amide **IV-58** (0.03 mmol, 1 eq.) in DCM (0.05 ml) was added to the reaction. Then, after 1 h, NEt₃ (0.180 mmol, 6 eq.), the reaction was kept at -78°C for 2 h. The resulting mixture was diluted with a saturated solution of NaHCO_{3aq} (1 ml) and extracted with DCM (2X 5 ml). The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (SiO₂, 13:1 EtOAc saturated with ammonia/MeOH) afforded the β-hydroxyamide as a single diastereomer with unknown configuration (4 mg, 50%).

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.24$ (13:1 EtOAc saturated with ammonia/MeOH);

IR (neat, cm⁻¹) v 3300, 3224, 2942, 1658, 1578, 1473, 1440, 1375, 1271, 1241, 1062, 779;

⁴**H-NMR** (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.45 (s, 1H, H4), 8.39 (s, 1H, H6), 7.45 (bs, 1H, H8), 4.75-4.71 (m, 1H, H7), 3.85-3.82 (m, 1H, H14), 3.78-3.76 (m, 1H, H16), 2.78 (q, J = 7.6 Hz, 2H, H12), 2.13-2.11 (m, 2H, H10+H17), 1.98-.196 (m, 1H, H10), 1.85-1.80 (m, 2H, H15), 1.32 (t, J = 7.6 Hz, 3H, H13);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 170.2 (C9), 147.9 (C4), 144.8 (C6), 138.3 (C2), 136.2 (C3), 130.3 (C1), 65.3 (C16), 53.8 (C7), 51.1 (C14), 33.8 (C10), 28.4 (C15), 22.2 (C12), 13.2 (C13);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{13}H_{17}N_2O_2$ [M+H]⁺, 233.1290, found 233.1293.

(*S*, *Z*)-3-(2-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-ethyl-4-(hydroxyimino)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2,7naphthyridin-1-yl)propyl acetate (IV-61)

 $C_{24}H_{29}N_3O_6$

MW 455.5

Aspect: pale yellow oil

Experimental procedure:

To a solution of pyridine **IV-47** (0.035 mmol, 1eq.) in DCM (0.3 ml) was added HCl_{aq} (0.042 mmol, 1.2 eq.) and NaNO₂ (0.039 mmol, 1.1 eq.). The reaction was stirred for 12 h at room temperature. The resulting mixture was diluted with a saturated solution of NaHCO_{3aq} (1 ml) and extracted with DCM (2X 5 ml). The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by preparative TLC (SiO₂, EtOAc) afforded the desired oxime (11 mg, 67%)

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.51 \text{ (EtOAc)};$

IR (neat, cm⁻¹) v 2917, 2848, 1701, 1638, 1613, 1588, 1508, 1462, 1289, 1210, 1032, 907, 728;

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 15.42 (s, 1H, H18), 8.45 (s, 1H, H4), 8.21 (s, 1H, H6), 7.17 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H29), 6.43-6.40 (m, 2H, H26+H28), 5.08 (d, J = 14.5 Hz, 1H, H15), 4.63-4.60 (m, 1H, H7), 4.29 (d, J = 14.5 Hz, 1H, H15), 3.96 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H19), 3.78 (s, 3H, H23), 3.76 (s, 3H, H31), 3.03-2.92 (m, 2H, H13), 1.99 (s, 3H, H30), 1.92-1.86 (m, 1H, H10), 1.80-1.73 (m, 1H, H10), 1.50-1.43 (m, 2H, H11), 1.24 (t, J = 7.3 Hz, 3H, H14);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 171.1 (C30), 162.1 (C9), 161.4 (C25), 158.9 (C27), 151.1 (C4), 144.6 (C6), 140.9 (C16), 137.1 (C2), 134.0 (C3), 131.2 (C29), 130.5 (C1), 115.5 (C24), 104.8 (C28), 98.9 (C26), 63.6 (C19), 58.2 (C7), 55.7 (C23), 55.6 (C31), 43.4 (C15), 34.7 (C10), 25.6 (C13), 24.1 (C11), 21.1 (C30), 15.3 (C14);

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{24}H_{29}N_3O_6Na$ [M+Na]⁺, 478.1954, found 478.1975.

(S, Z)-2-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-ethyl-4-

(hydroxyimino)-1-(3-hydroxypropyl)-1,2-dihydro-2,7-naphthyridin-3(4H)-one (IV-61)

 $C_{22}H_{27}N_{3}O_{5} \\$

MW 413.5

Aspect: pale yellow oil

Experimental procedure:

To a solution of oxime **IV-61** (0.011 mmol, 1eq.) in MeOH (0.2 ml) was added a saturated solution of K_2CO_3 (0.02 ml). The reaction was stirred for 1 h at room temperature. The resulting mixture was diluted with a saturated solution of NaHCO_{3aq} (1 ml) and extracted with DCM (2X 5 ml). The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*, afforded the desired oxime (5 mg, 99%)

Analysis and spectral data:

 $\mathbf{R}_f = 0.27 \text{ (EtOAc)};$

IR (neat, cm⁻¹) v 3317, 2916, 2849, 1636, 1613, 1588, 1508, 1463, 1289, 1209, 1158, 1032, 729;

⁴H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 15.40 (s, 1H, H18), 8.43 (s, 1H, H4), 8.23 (s, 1H, H6), 7.17 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H26), 6.43-6.40 (m, 2H, H23+H25), 5.10 (d, J = 14.3 Hz, 1H, H15), 4.68-4.66 (m, 1H, H7), 4.29 (d, J = 14.3 Hz, 1H, H15), 3.77 (s, 3H, H27), 3.76 (s, 3H, H28), 3.57 (t, J = 6.5 Hz, 2H, H19), 3.03-2.94 (m, 2H, H13), 2.00-1.75 (m, 3H, H10+H20), 1.42-1.43 (m, 2H, H11), 1.24 (t, J = 7.3 Hz, 3H, H14);

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 161.9 (C9), 161.1 (C24), 158.7 (C22), 150.6 (C4), 144.5 (C6), 140.8 (C16), 137.2 (C3), 133.9 (C2), 131.6 (C26), 130.5 (C1), 115.4 (C21), 104.5 (C25), 98.7 (C23), 62.0 (C19), 58.3 (C7), 55.5 (C27), 55.4 (C28), 43.1 (C15), 34.5 (C10), 27.5 (C13), 25.4 (C11), 15.1 (C14);

 $[\alpha]_D = -188.1$, $(c = 0.007, CHCl_3)$

HRMS m/z (ES⁺) calcd for $C_{22}H_{27}N_3O_5Na$ [M+Na]⁺, 436.1848 found 436.1868.

Références bibliographiques.

- (1) Beller, M.; Bolm, C. Transition Metals for Organic Synthesis; Wiley, 2004; Vol. 1.
- (2) Senra, J. D.; Aguiar, L. C. S.; Simas, A. B. C. Curr. Org. Synth. 2011, 8, 53-78.
- (3) (a) Ma, D.; Zhang, Y.; Yao, J.; Wu, S.; Tao, F. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 12459-12467; (b) Ma, D.; Xia, C.; Jiang, J.; Zhang, J.; Tang, W. J. Org. Chem. 2002, 68, 442-451; (c) Ueno, A.; Kitawaki, T.; Chida, N. Org. Lett. 2008, 10, 1999-2002; (d) Maiti, D.; Fors, B. P.; Henderson, J. L.; Nakamura, Y.; Buchwald, S. L. Chem. Sci. 2011, 2, 57-68.
- (4) Kosugi, M.; Kameyama, M.; Migita, T. Chem. Lett. 1983, 927.
- (5) (a) Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. Angew. Chem. Int. Ed. 1995, 34, 1348-1350; (b) Louie, J.; Hartwig, J. F. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 3609-3612.
- (6) (a) Mann, G.; Hartwig, J. F. J. Am. Chem. Soc. **1996**, 118, 13109-13110; (b) Hamann, B. C.; Hartwig, J. F. J. Am. Chem. Soc. **1998**, 120, 3694-3703; (c) Hamann, B. C.; Hartwig, J. F. J. Am. Chem. Soc. **1998**, 120, 7369-7370.
- (7) Shekhar, S.; Ryberg, P.; Hartwig, J. F.; Mathew, J. S.; Blackmond, D. G.; Strieter, E. R.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 3584-3591.
- (8) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. Chem. Sci. **2011**, 2, 27-50.
- (9) Navarro, O.; Kaur, H.; Mahjoor, P.; Nolan, S. P. J. Org. Chem. 2004, 69, 3173-3180.
- (10) Reddy, C. V.; Kingston, J. V.; Verkade, J. G. J. Org. Chem. 2008, 73, 3047-3062.
- (11) Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 9722-9723.
- (12) Huang, J.; Grasa, G.; Nolan, S. P. Org. Lett. 1999, 1, 1307-1309.
- (13) Viciu, M. S.; Kelly, R. A.; Stevens, E. D.; Naud, F.; Studer, M.; Nolan, S. P. Org. Lett. 2003, 5, 1479-1482.
- (14) Magano, J.; Dunetz, J. R. Chem. Rev. 2011, 111, 2177-2250.
- (15) Lindley, J. Tetrahedron 1984, 40, 1433-1456.
- (16) Bacon, R. G. R.; Hill, H. A. O. J. Chem. Soc. 1964, 1097-1107.
- (17) Kiyomori, A.; Marcoux, J.-F.; Buchwald, S. L. Tetrahedron Lett. 1999, 40, 2657-2660.
- (18) Klapars, A.; Antilla, J. C.; Huang, X.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. **2001**, 123, 7727-7729.
- (19) (a) Chan, D. M. T.; Monaco, K. L.; Wang, R.-P.; Winters, M. P. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2933-2936; (b) Lam, P. Y. S.; Clark, C. G.; Saubern, S.; Adams, J.; Winters, M. P.; Chan, D. M. T.; Combs, A. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2941-2944.
- (20) Paine, A. J. J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 1496-1502.
- (21) Ma, D.; Cai, Q. Acc. Chem. Res. 2008, 41, 1450-1460.
- (22) Cristau, H.-J.; Cellier, P. P.; Spindler, J.-F.; Taillefer, M. Chem. Eur. J. 2004, 10, 5607-5622.
- (23) Huffman, L. M.; Stahl, S. S. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 9196-9197.
- (24) Tye, J. W.; Weng, Z.; Johns, A. M.; Incarvito, C. D.; Hartwig, J. F. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 9971-9983.
- (25) Kaddouri, H.; Vicente, V.; Ouali, A.; Ouazzani, F.; Taillefer, M. Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 333-336.
- (26) Sperotto, E.; van Klink, G. P. M.; van Koten, G.; de Vries, J. G. Dalton Trans. 2010, 39, 10338-10351.
- (27) Jones, G. O.; Liu, P.; Houk, K. N.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 6205-6213.
- (28) Shafir, A.; Lichtor, P. A.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 3490-3491.
- (29) Zhang, H.; Cai, Q.; Ma, D. J. Org. Chem. 2005, 70, 5164-5173.
- (30) Shafir, A.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 8742-8743.
- (31) Antilla, J. C.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 11684-11688.
- (32) Zhu, R.; Xing, L.; Wang, X.; Cheng, C.; Su, D.; Hu, Y. Adv. Synth. Catal. 2008, 350, 1253-1257.
- (33) Taillefer, M.; Ouali, A.; Renard, B.; Spindler, J.-F. Chem. Eur. J. 2006, 12, 5301-5313.
- (34) Jiang, L.; Job, G. E.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. Org. Lett. 2003, 5, 3667-3669.
- (35) Toumi, M.; Couty, F. o.; Marrot, J. r.; Evano, G. Org. Lett. 2008, 10, 5027-5030.
- (36) Pu, Y.-M.; Ku, Y.-Y.; Grieme, T.; Black, L. A.; Bhatia, A. V.; Cowart, M. Org. Process Res. Dev. 2007, 11, 1004-1009.
- (37) Evans, D. A.; Katz, J. L.; West, T. R. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2937-2940.
- (38) Collman, J. P.; Zhong, M. Org. Lett. 2000, 2, 1233-1236.
- (39) Chan, D. M. T.; Lam, P. Y. S. Recent Advances in Copper-promoted C-Heteroatom Bond Cross-coupling Reactions with Boronic Acids and Derivatives, 2005.
- (40) King, A. E.; Brunold, T. C.; Stahl, S. S. J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 5044-5045.
- (41) Collman, J. P.; Zhong, M.; Zhang, C.; Costanzo, S. J. Org. Chem. 2001, 66, 7892-7897.
- (42) Antilla, J. C.; Buchwald, S. L. Org. Lett. 2001, 3, 2077-2079.
- (43) Lam, P. Y. S.; Vincent, G.; Clark, C. G.; Deudon, S.; Jadhav, P. K. Tetrahedron Lett. 2001, 42, 3415-3418.
- (44) Yang, F.; Li, J.; Xie, J.; Huang, Z.-Z. Org. Lett. 2010, 12, 5214-5217.
- (45) Li, Z.; Bohle, D. S.; Li, C.-J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **2006**, 103, 8928-8933.
- (46) Mahapatra, S.; Halfen, J. A.; Tolman, W. B. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 11575-11586.
- (47) Quach, T. D.; Batey, R. A. Org. Lett. 2003, 5, 4397-4400.
- (48) Kuivila, H. G.; Nahabedian, K. V. J. Am. Chem. Soc. 1961, 83, 2159-2163.
- (49) Kuivila, H. G.; Reuwer, J. F.; Mangravite, J. A. J. Am. Chem. Soc. 1964, 86, 2666-2670.
- (50) Beckett, M. A.; Gilmore, R. J.; Idrees, K. J. Organomet. Chem. 1993, 455, 47-49.
- (51) Lam, P. Y. S.; Bonne, D.; Vincent, G.; Clark, C. G.; Combs, A. P. Tetrahedron Lett. 2003, 44, 1691-1694.
- (52) Chan, D. M. T.; Monaco, K. L.; Li, R.; Bonne, D.; Clark, C. G.; Lam, P. Y. S. Tetrahedron Lett. 2003, 44, 3863-3865.
- (53) Lam, P. Y. S.; Deudon, S.; Averill, K. M.; Li, R.; He, M. Y.; DeShong, P.; Clark, C. G. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 7600-7601.
- (54) Lam, P. Y. S.; Vincent, G.; Bonne, D.; Clark, C. G. Tetrahedron Lett. 2002, 43, 3091-3094.
- (55) Kang, S.-K.; Lee, S.-H.; Lee, D. Synlett **2000**, 1022-1024.
- (56) Barton, D. H. R.; Finet, J.-P.; Khamsi, J. Tetrahedron Lett. 1989, 30, 937-940.
- (57) Lopez-Alvarado, P.; Avendano, C.; Menendez, J. C. J. Org. Chem. 1995, 60, 5678-5682.

- (58) Lam, P. Y. S.; Clark, C. G.; Saubern, S.; Adams, J.; Averill, K. M.; Chan, D. M. T.; Combs, A. Synlett **2000**, 674-0676.
- (59) Bolshan, Y.; Batey, R. A. Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 2109-2112.
- (60) Qiao, J. X.; Lam, P. Y. S. Synthesis **2011**, 829,856.
- (61) Rao, H.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 1114-1116.
- (62) Yang, D.; Fu, H.; Hu, L.; Jiang, Y.; Zhao, Y. J. Org. Chem. 2008, 73, 7841-7844.
- (63) Wiberg, K. B. Acc. Chem. Res. 1996, 29, 229-234.
- (64) Walsh, A. D. Nature 1947, 159, 712.
- (65) Boese, R.; Miebach, T.; De Meijere, A. J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 1743-1748.
- (66) Shimamoto, K.; Ishida, M.; Shinozaki, H.; Ohfune, Y. J. Org. Chem. 1991, 56, 4167-4176.
- (67) Ojika, M.; Wakamatsu, K.; Niwa, H.; Yamada, K. Tetrahedron 1987, 43, 5261-5274.
- (68) Yu, K.-L.; Sin, N.; Civiello, R. L.; Wang, X. A.; Combrink, K. D.; Gulgeze, H. B.; Venables, B. L.; Wright, J. J. K.; Dalterio, R. A.; Zadjura, L.; Marino, A.; Dando, S.; D'Arienzo, C.; Kadow, K. F.; Cianci, C. W.; Li, Z.; Clarke, J.; Genovesi, E. V.; Medina, I.; Lamb, L.; Colonno, R. J.; Yang, Z.; Krystal, M.; Meanwell, N. A. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 895-901.
- (69) (a) Shaffer, C. L.; Harriman, S.; Koen, Y. M.; Hanzlik, R. P. J. Am. Chem. Soc. **2002**, 124, 8268-8274; (b) Cerny, M. A.; Hanzlik, R. P. J. Am. Chem. Soc. **2006**, 128, 3346-3354.
- (70) Cui, W.; Loeppky, R. N. Tetrahedron **2001**, 57, 2953-2956.
- (71) Simmons, H. E.; Smith, R. D. J. Am. Chem. Soc. 1958, 80, 5323-5324.
- (72) Song, Z.; Lu, T.; Hsung, R. P.; Al-Rashid, Z. F.; Ko, C.; Tang, Y. Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 4069-4072.
- (73) Pellissier, H. Tetrahedron 2008, 64, 7041-7095.
- (74) Loeppky, R. N.; Elomari, S. J. Org. Chem. 2000, 65, 96-103.
- (75) Gillaspy, M. L.; Lefker, B. A.; Hada, W. A.; Hoover, D. J. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 7399-7402.
- (76) Satoh, T.; Miura, M.; Sakai, K.; Yokoyama, Y. Tetrahedron **2006**, 62, 4253-4261.
- (77) Zhou, S.-M.; Deng, M.-Z.; Xia, L.-J.; Tang, M.-H. Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 2845-2847.
- (78) Hildebrand, J. P.; Marsden, S. P. Synlett **1996**, 1996, 893,894.
- (79) Wallace, D. J.; Chen, C. Y. Tetrahedron Lett. 2002, 43, 6987-6990.
- (80) Gagnon, A.; St-Onge, M.; Little, K.; Duplessis, M.; Barabe, F. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 44-45.
- (81) Ley, S. V.; Thomas, A. W. Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 5400-5449.
- (82) Hamada, T.; Ye, X.; Stahl, S. S. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 833-835.
- (83) Süzen, S. In Bioactive Heterocycles V; Khan, M., Ed.; Springer Berlin / Heidelberg: 2007; Vol. 11, p 145-178.
- (84) Rossi, R.; Carpita, A.; Ribecai, A.; Mannina, L. Tetrahedron 2001, 57, 2847-2856.
- (85) Yao, M.-L.; Deng, M.-Z. J. Org. Chem. 2000, 65, 5034-5036.
- (86) Tsuritani, T.; Strotman, N. A.; Yaimamoto, Y.; Kawasaki, M.; Yasuda, N.; Maset, T. Org. Lett. 2008, 10, 1653-1655.
- (87) Bénard, S.; Neuville, L.; Zhu, J. J. Org. Chem. 2008, 73, 6441-6444.
- (88) Kinoshita, K. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1959, 32, 780-783.
- (89) Zhang, C.; Jiao, N. Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49, 6174-6177.
- (90) Kang, J.; Kim, K. S. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1987, 897-898.
- (91) Neuville, L.; Zhu, J. Tetrahedron Lett. 1997, 38, 4091-4094.
- (92) Benard, S.; Neuville, L.; Zhu, J. Chem. Commun. 2010, 46, 3393-3395.
- (93) Eicher, T.; Hauptmann, S. The Chemistry of Heterocycles; Wiley, 2003.
- (94) Spasov, A.; Yozhitsa, I.; Bugaeva, L.; Anisimova, V. Pharm. Chem. J. 1999, 33, 232-243.
- (95) (a) Navarrete-Vázquez, G.; Yépez, L.; Hernández-Campos, A.; Tapia, A.; Hernández-Luis, F.; Cedillo, R.; González, J.; Martínez-Fernández, A.; Martínez-Grueiro, M.; Castillo, R. Bioorg. Med. Chem. 2003, 11, 4615-4622; (b) Goebel, M.; Wolber, G.; Markt, P.; Staels, B.; Unger, T.; Kintscher, U.; Gust, R. Bioorg. Med. Chem. 2010, 18, 5885-5895; (c) Yan, Y.; Liu, Z.; Zhang, J.; Xu, R.; Hu, X.; Liu, G. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011, 21, 4189-4192.
- (96) Barker, H. A.; Smyth, R. D.; Weissbach, H.; Toohey, J. I.; Ladd, J. N.; Volcani, B. E. J. Biol. Chem. 1960, 235, 480-488.
- (97) Britton, R.; de Oliveira, J. H. H. L.; Andersen, R. J.; Berlinck, R. G. S. J. Nat. Prod. 2001, 64, 254-255.
- (98) Anastasiou, D.; Campi, E. M.; Chaouk, H.; Jackson, W. R. Tetrahedron 1992, 48, 7467-7478.
- (99) Neochoritis, C.; Livadiotou, D.; Stephanidou-Stephanatou, J.; Tsoleridis, C. A. Tetrahedron Lett. 2007, 48, 2275-2277.
- (100) Hein, D. W.; Alheim, R. J.; Leavitt, J. J. J. Am. Chem. Soc. 1957, 79, 427-429.
- (101) Raghvendra, D.; Narayana, S. H. N. M. Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 2007, 55, 115-117.
- (102) Tandon, V. K.; Kumar, M. Tetrahedron Lett. 2004, 45, 4185-4187.
- (103) Zhang, Z.-H.; Yin, L.; Wang, Y.-M. Catal. Commun. 2007, 8, 1126-1131.
- (104) Ridley, H. F.; Spickett, R. G. W.; Timmis, G. M. J. Heterocycl. Chem. 1965, 2, 453-456.
- (105) Göker, H.; Kus, C.; Boykin, D. W.; Yildiz, S.; Altanlar, N. Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 2589-2596.
- (106) Navarrete-Vázquez, G.; Moreno-Diaz, H.; Estrada-Soto, S.; Torres-Piedra, M.; León-Rivera, I.; Tlahuext, H.; Muñoz-Muñiz, O.; Torres-Gómez, H. Synth. Commun. 2007, 37, 2815-2825.
- (107) Du, L.-H.; Wang, Y.-G. Synthesis 2007, 2007, 675,678.
- (108) Clemens, J. J.; Davis, M. D.; Lynch, K. R.; Macdonald, T. L. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 4903-4906.
- (109) VanVliet, D. S.; Gillespie, P.; Scicinski, J. J. Tetrahedron Lett. 2005, 46, 6741-6743.
- (110) Zou, B.; Yuan, Q.; Ma, D. Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 2598-2601.
- (111) Zheng, N.; Anderson, K. W.; Huang, X.; Nguyen, H. N.; Buchwald, S. L. Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 7509-7512.
- (112) (a) Brain, C. T.; Brunton, S. A. Tetrahedron Lett. **2002**, 43, 1893-1895; (b) Brain, C. T.; Steer, J. T. J. Org. Chem. **2003**, 68, 6814-6816.

- (113) Deng, X.; Mani, N. S. Eur. J. Org. Chem. 2010, 2010, 680-686.
- (114) (a) Ramsden, C. A.; Rose, H. L. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1997, 2319-2328; (b) Zhu, J.; Xie, H.; Chen, Z.; Li, S.; Wu, Y. Synlett 2009, 2009, 3299,3302.
- (115) Chaudhury, S.; Debroy, A.; Mahajan, M. P. Can. J. Chem. 1982, 60, 1122-1126.
- (116) Liu, C.; Zhang, H.; Shi, W.; Lei, A. Chem. Rev. 2011, 111, 1780-1824.
- (117) Brasche, G.; Buchwald, S. L. Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 1932-1934.
- (118) Tahghighi, A.; Marznaki, F. R.; Kobarfard, F.; Dastmalchi, S.; Mojarrad, J. S.; Razmi, S.; Ardestani, S. K.; Emami, S.; Shafiee, A.; Foroumadi, A. Eur. J. Med. Chem. 2011, 46, 2602-2608.
- (119) Jarak, I.; Marjanovic, M.; Piantanida, I.; Kralj, M.; Karminski-Zamola, G. Eur. J. Med. Chem. 2011, 46, 2807-2815.
- (120) Ichikawa, M.; Nabeya, S.; Muraoka, K.; Hisano, T. Chem. Pharm. Bull. 1979, 27, 1255-1264.
- (121) Gao, X.; Fu, H.; Qiao, R.; Jiang, Y.; Zhao, Y. J. Org. Chem. 2008, 73, 6864-6866.
- (122) Cortes-Salva, M.; Garvin, C.; Antilla, J. C. J. Org. Chem. 2011, 76, 1456-1459.
- (123) Lawson, C. P. A. T.; Slawin, A. M. Z.; Westwood, N. J. Chem. Commun. 2011, 47, 1057-1059.
- (124) Xiao, Q.; Wang, W.-H.; Liu, G.; Meng, F.-K.; Chen, J.-H.; Yang, Z.; Shi, Z.-J. Chem. Eur. J. 2009, 15, 7292-7296.
- (125) Wang, H.; Wang, Y.; Peng, C.; Zhang, J.; Zhu, Q. J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 13217-13219.
- (126) Lafrance, M.; Fagnou, K. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 16496-16497.
- (127) Masters, K.-S.; Rauws, T. R. M.; Yadav, A. K.; Herrebout, W. A.; Van der Veken, B.; Maes, B. U. W. Chem. Eur. J. **2011**, 17, 6315-6320.
- (128) Travaux poursuivis par le doctorant Jihui Li.
- (129) Fan, H.; Peng, J.; Hamann, M. T.; Hu, J.-F. Chem. Rev. 2007, 108, 264-287.
- (130) Bellina, F.; Rossi, R. Tetrahedron 2006, 62, 7213-7256.
- (131) Marino, A.; Federico, C.; Silvio, M.; Giorgio, S. J. Heterocycl. Chem. 1982, 19, 1493-1495.
- (132) (a) Knorr, L. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1884, 17, 1635-1642; (b) Paal, C. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1884, 17, 2756-2767; (c) Hantzsch, A. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1890, 23, 1474-1476.
- (133) Hojat, V. Tetrahedron Lett. 2010, 51, 2109-2114.
- (134) Chen, J.; Wu, H.; Zheng, Z.; Jin, C.; Zhang, X.; Su, W. Tetrahedron Lett. 2006, 47, 5383-5387.
- (135) Minetto, G.; Raveglia, L. F.; Sega, A.; Taddei, M. Eur. J. Org. Chem. 2005, 2005, 5277-5288.
- (136) Ackermann, L.; Sandmann, R.; Kaspar, L. T. Org. Lett. 2009, 11, 2031-2034.
- (137) (a) Donohoe, T. J.; Race, N. J.; Bower, J. F.; Callens, C. K. A. Org. Lett. **2010**, 12, 4094-4097; (b) Shafi, S.; Kędziorek, M.; Grela, K. Synlett **2011**, 2011, 124,128.
- (138) (a) Martín, R.; Larsen, C. H.; Cuenca, A.; Buchwald, S. L. Org. Lett. **2007**, 9, 3379-3382; (b) Yuan, X.; Xu, X.; Zhou, X.; Yuan, J.; Mai, L.; Li, Y. J. Org. Chem. **2007**, 72, 1510-1513.
- (139) Gabriele, B.; Salerno, G.; Fazio, A.; Bossio, M. R. Tetrahedron Lett. 2001, 42, 1339-1341.
- (140) Bian, Y.-J.; Liu, X.-Y.; Ji, K.-G.; Shu, X.-Z.; Guo, L.-N.; Liang, Y.-M. Tetrahedron 2009, 65, 1424-1429.
- (141) Lamande-Langle, S.; Abarbri, M.; Thibonnet, J.; Duchene, A.; Parrain, J.-L. Chem. Commun. 2010, 46, 5157-5159.
- (142) Dhawan, R.; Arndtsen, B. A. J. Am. Chem. Soc. 2003, 126, 468-469.
- (143) Maiti, S.; Biswas, S.; Jana, U. J. Org. Chem. 2010, 75, 1674-1683.
- (144) Tsutsui, H.; Narasaka, K. Chem. Lett. 1999, 28, 45-46.
- (145) Larock, R. C.; Yum, E. K. J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 6689-6690.
- (146) Crawley, M. L.; Goljer, I.; Jenkins, D. J.; Mehlmann, J. F.; Nogle, L.; Dooley, R.; Mahaney, P. E. Org. Lett. **2006**, 8, 5837-5840.
- (147) Grigg, R.; Savic, V. Chem. Commun. 2000, 873-874.
- (148) Chen, C.-y.; Lieberman, D. R.; Larsen, R. D.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. J. Org. Chem. 1997, 62, 2676-2677.
- (149) Jia, Y.; Zhu, J. Synlett 2005, 2005, 2469,2472.
- (150) Jia, Y.; Zhu, J. J. Org. Chem. 2006, 71, 7826-7834.
- (151) Baran, P. S.; Guerrero, C. A.; Ambhaikar, N. B.; Hafensteiner, B. D. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 606-609.
- (152) Gerfaud, T.; Xie, C.; Neuville, L.; Zhu, J. Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 3954-3957.
- (153) Tschitschibabin, A. E. J. Prakt. Chem. 1924, 107, 122-128.
- (154) Burns, N. Z.; Baran, P. S. Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 205-208.
- (155) Baraldi, P. G.; Simoni, D.; Manfredini, S. Synthesis 1983, 1983, 902,903.
- (156) Saeed, A. A. H. J. Chem. Eng. Data 1984, 29, 358-361.
- (157) Štefane, B.; Polanc, S. Synlett **2004**, 2004, 698,702.
- (158) Zhan-Hui, Z.; Liang, Y.; Yong-Mei, W. Adv. Synth. Catal. 2006, 348, 184-190.
- (159) Zhang, Z.-H. Synlett 2005, 2005, 711-712.
- (160) Sakai, N.; Annaka, K.; Konakahara, T. Org. Lett. 2004, 6, 1527-1530.
- (161) Muzart, J. Tetrahedron 2009, 65, 8313-8323.
- (162) Holmquist, C. R.; Roskamp, E. J. J. Org. Chem. 1989, 54, 3258-3260.
- (163) Dai, W.-M.; Wu, J.; Fong, K. C.; Lee, M. Y. H.; Lau, C. W. J. Org. Chem. 1999, 64, 5062-5082.
- (164) Ohno, H.; Miyamura, K.; Tanaka, T.; Oishi, S.; Toda, A.; Takemoto, Y.; Fujii, N.; Ibuka, T. J. Org. Chem. 2002, 67, 1359-1367.
- (165) Klages, A. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1906, 39, 2587-2595.
- (166) Thompson, A. S.; Humphrey, G. R.; DeMarco, A. M.; Mathre, D. J.; Grabowski, E. J. J. Org. Chem. 1993, 58, 5886-5888.
- (167) Banwell, M. G.; Cowden, C. J. Aust. J. Chem. 1994, 47, 2235-2254.
- (168) (a) Corriu, R.; Bolin, G.; Iqbal, J.; J.E. Moreau, J.; Vernhet, C. Tetrahedron 1993, 49, 4603-4618; (b) Alberola, A.; González Ortega, A.; Luisa Sádaba, M.; Sañudo, C. Tetrahedron 1999, 55, 6555-6566.
- (169) (a) Cohen, G.; Collins, M. Science 1970, 167, 1749-1751; (b) I, V. E.; M, M. J. Science 1970, 167, 1005-1007.

- (170) Braestrup, C.; Nielsen, M.; Olsen, C. E. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1980, 77, 2288-2292.
- (171) (a) Majumdar, S. P.; Potier, P.; Poisson, J. Tetrahedron Lett. 1972, 13, 1563-1566; (b) Majumdar, S. P.; Poisson, J.; Potier, P. Phytochemistry 1973, 12, 1167-1169.
- (172) Nasser, A. M. A. G.; Court, W. E. Phytochemistry 1983, 22, 2297-2300.
- (173) Nasser, A. M. A. G.; Court, W. E. J. Ethnopharmacol. 1984, 11, 99-117.
- (174) Li, J.; Wang, T.; Yu, P.; Peterson, A.; Weber, R.; Soerens, D.; Grubisha, D.; Bennett, D.; Cook, J. M. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 6998-7010.
- (175) Fu, X.; Cook, J. M. J. Org. Chem. 1993, 58, 661-672.
- (176) Amer, M. A.; Court, W. E. Phytochemistry 1981, 20, 2569-2573.
- (177) Wang, T.; Yu, P.; Li, J.; Cook, J. M. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 8009-8012.
- (178) Bailey, P. D.; Morgan, K. M.; Smith, D. I.; Vernon, J. M. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 2000, 3566-3577.
- (179) (a) Ohba, M.; Natsutani, I.; Sakuma, T. Tetrahedron Lett. **2004**, 45, 6471-6474; (b) Ohba, M.; Natsutani, I.; Sakuma, T. Tetrahedron **2007**, 63, 10337-10344.
- (180) Kondrat'eva, G. Y. Khim. Nauka. Pronst. 1957, 2, 666.
- (181) Ohba, M.; Kubo, H.; Seto, S.; Fujii, T.; Ishibashi, H. Chem. Pharm. Bull. 1998, 46, 860-862.
- (182) (a) Jacobi, P. A.; Walker, D. G.; Odeh, I. M. A. J. Org. Chem. 1981, 46, 2065-2069; (b) Jacobi, P. A.; Craig, T. A.; Walker, D. G.; Arrick, B. A.; Frechette, R. F. J. Am. Chem. Soc. 1984, 106, 5585-5594.
- (183) González, I. C.; Forsyth, C. J. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 9099-9108.
- (184) Granberg, K. L.; Edvinsson, K. M.; Nilsson, K. Tetrahedron Lett. 1999, 40, 755-758.
- (185) Flock, A. M.; Reucher, C. M. M.; Bolm, C. Chem. Eur. J. 2010, 16, 3918-3921.
- (186) Lalli, C.; Bouma, M. J.; Bonne, D.; Masson, G.; Zhu, J. Chem. Eur. J. 2011, 17, 880-889.
- (187) Bremner, D. H.; Sturrock, K. R.; Wishart, G.; Mitchell, S. R.; Nicoll, S. M.; Jones, G. Synth. Commun. 1997, 27, 1535-1542.
- (188) Wang, X.; Liu, R.; Jin, Y.; Liang, X. Chem. Eur. J. 2008, 14, 2679-2685.
- (189) (a) Amer, M. M. A.; Court, W. E. Planta Med. 1980, 40, 8,12; (b) Ferreira Batista, C. V.; Schripsema, J.; Verpoorte, R.; Beatriz Rech, S.; Henriques, A. T. Phytochemistry 1996, 41, 969-973.
- (190) Rossi, R.; Carpita, A.; Ribecai, A.; Mannina, L. Tetrahedron 2001, 57, 2847-2856.
- (191) Peng, J.; Ye, M.; Zong, C.; Hu, F.; Feng, L.; Wang, X.; Wang, Y.; Chen, C. J. Org. Chem. 2010, 76, 716-719.
- (192) Kim, J.-H.; Kulawiec, R. J. J. Org. Chem. 1996, 61, 7656-7657.
- (193) Selimov, F. A.; Akhmetov, A. Z.; Dzhemilev, U. M. Russ. Chem. Bull. 1987, 36, 1893-1895.
- (194) Chuang, T.-H.; Chen, Y.-C.; Pola, S. J. Org. Chem. 2010, 75, 6625-6630.
- (195) Misaki, T.; Nagase, R.; Matsumoto, K.; Tanabe, Y. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 2854-2855.
- (196) Balaji, B. S.; Chanda, B. M. Tetrahedron 1998, 54, 13237-13252.