



Synthèses et fonctionnalisations de noyaux imidazolones : utilisations innovantes d'isonitriles et d'oxazolines

Steven Frippiat

► To cite this version:

Steven Frippiat. Synthèses et fonctionnalisations de noyaux imidazolones : utilisations innovantes d'isonitriles et d'oxazolines. Chimie organique. Normandie Université, 2020. Français. NNT : 2020NORMIR17 . tel-03233179

HAL Id: tel-03233179

<https://theses.hal.science/tel-03233179>

Submitted on 24 May 2021

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.



Normandie Université

THESE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité Chimie Organique

Préparée au sein de l'Institut National des Sciences Appliquées de Rouen

Synthèses et fonctionnalisations de noyaux imidazolones, utilisations innovantes d'isonitriles et d'oxazolines

Présentée et soutenue par
Steven FRIPPIAT

Thèse soutenue publiquement le 23 Novembre 2020
devant le jury composé de

Dr. Corinne COMOY	Maître de Conférences / Université de Lorraine / NANCY (France)	Rapporteur
Pr. Laurent EL KAIM	Professeur / ENSTA ParisTech / PALAISEAU (France)	Rapporteur
Pr. Jieping ZHU	Professeur / Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne / LAUSANNE (Suisse)	Examineur
Dr. Sylvain PETIT	Principal Scientist / UCB Pharma / BRAINE-L'ALLEUD (Belgique)	Examineur
Pr. Laurent BISCHOFF	Professeur / Université de Rouen / ROUEN (France)	Directeur de Thèse
Pr. Christophe HOARAU	Professeur / INSA de Rouen / ROUEN (France)	Co-Directeur de Thèse
Dr. Christine BAUDEQUIN	Maître de Conférences / Université de Rouen / ROUEN (France)	Co-Encadrant de Thèse

Thèse dirigée par les Professeurs Laurent BISCHOFF, Christophe HOARAU et le Docteur Christine BAUDEQUIN, laboratoire COBRA UMR 6014



Normande de Chimie



Remerciements

Avant tout, je tenais sincèrement à remercier le Dr. Corinne COMOY, le Dr. Sylvain PETIT, le Pr. Laurent EL KAIM, et le Pr. Jieping ZHU qui m'ont fait un véritable honneur d'accepter de juger et d'évaluer ces travaux de thèse.

Je souhaite également remercier chaleureusement les membres de ma direction de thèse. Le Pr. Laurent BISCHOFF, mon directeur de thèse, qui a su trouver les mots pour aller jusqu'à la fin de ces projets et me convaincre d'aller jusqu'au bout du bout. Le Pr. Christophe HOARAU, mon co-directeur de thèse, pour ses conseils tout au long de cette thèse. Et pour finir, le Dr. Christine BAUDEQUIN, ma co-encadrante de thèse, qui a fait preuve de patience et de beaucoup d'écoute pendant ces trois longues années. Merci à vous trois de m'avoir fait confiance tout au long de cette belle thèse, malgré les différents rebondissements qu'il y ait pu avoir.

Je remercie l'ensemble de l'équipe « Hétérocycles » et plus largement les membres du laboratoire IRCOF que j'ai pu rencontrer tout du long de ces trois années. Ils m'ont partagé leur bonne humeur, leurs savoirs et surtout leurs conseils. Une mention spéciale à toutes les petites mains de l'ombre, sans qui, le laboratoire ne serait pas ce qu'il est aujourd'hui.

Je voudrais adresser un remerciement assez spécial à tous les « coto's ». Vous m'avez fait vivre trois années à l'image de chaque membre du groupe. Même si la vie en communauté peut ne pas paraître simple par moment, c'était vraiment le top au quotidien avec vous ! J'espère que l'ambiance du 3ème se transmettra au travers des futurs doc's et post-doc's.

Une attention particulière à mes collègues et amis, membres du laboratoire 307/308. Vous avez marqué mon séjour d'agréables souvenirs que je ne pourrais oublier. Petite pensée à ma petite tribu de stagiaires. Vous avez su vous montrer d'une efficacité monstre !

Enfin, je tenais à remercier les personnes qui me sont chères, sans qui, tout cela n'aurait pas été possible. Vous avez cru en moi depuis le début et vous avez été d'un soutien sans faille tout au long de ces trois années. Je ne vous remercierai jamais assez.

Table des matières

INTRODUCTION GENERALE	1
I. Généralités	2
II. Les imidazolones	4
1. Propriétés de fluorescence	4
A. La fluorescence	4
B. « Green Fluorescent Protein » et imidazolones	8
2. Chimie médicinale	16
A. Choix d'une molécule active	16
B. Intérêts des imidazolones dans la chimie médicinale	20
3. Synthèses et fonctionnalisations	25
A. Synthèses des imidazolones	25
B. Fonctionnalisation de la position C2	33
III. La fonction isonitrile	40
1. Synthèses de la fonction isonitrile	40
A. Voie « Carbylamine »	40
B. Voie par « déshydratation de formamides »	42
C. Autres voies de synthèses	44
2. Réactivité de la fonction isonitrile	45
A. Réactions d' α -addition d'électrophiles, nucléophiles ou de radicaux	46
B. Acidité de protons en position α	51
IV. Conclusions et projet de thèse	53

CHAPITRE 1 : ETUDE DE LA CYCLISATION-FONCTIONNALISATION D'ISOCYANOACETAMIDES-A,A'-DISUBSTITUEES POUR LA SYNTHÈSE D'IMIDAZOLONES

I. Etude bibliographique et contexte du projet	59
1. Etude bibliographique des diverses voies de synthèses et fonctionnalisations de (4,4')-dialkyl-imidazolones	59
A. Synthèse d'imidazolones à partir d'un intermédiaire diamide	59
B. Fonctionnalisation de la position C2 du noyau imidazolone : fonctionnalisation de la liaison C-H	63
C. Synthèse d'imidazolones à partir d'isocynoacétamides disubstitués	66
2. Etude bibliographique des diverses stratégies de synthèse des isocynoacétamides disubstitués	68
A. Méthodologies à partir de dérivés isocynoacétates (voie A)	68
B. Méthodologie utilisant la déshydratation de dérivés d'acides aminés (voie B)	70
II. Réactions de cyclisation et fonctionnalisation en cascade de dérivés d'isocynoacétamides-α,α'-disubstitués pour la synthèse d'imidazolones	72
1. Objectifs	72
2. Résultats et discussions	72
A. Utilisation des propriétés nucléophiles de la fonction isonitrile	72
B. Utilisation du caractère électrophile de l'isonitrile	75
III. Conclusions	91

CHAPITRE 2 : SYNTHÈSE DE 4-ARYLIDENE-IMIDAZOLONES A PARTIR D'ISOCYANOACETAMIDES NON SUBSTITUEES

I. Etude bibliographique sur la cyclisation-fonctionnalisation d'arylidène-isocynoacétamides	96
1. Réactions de type « Knoevenagel » : Voie A	97
2. Intermédiaire « oxazoline », réactions d'élimination ou ouverture de cycle	99
A. Formation du composé α -formylaminoacrylate ester ou amide : Voie B	101

B.	Synthèses du noyau oxazoline et réactions d'ouverture de cycle pour la formation du composé diamide : <i>Voie C</i>	103
II.	Synthèse et utilisation du motif arylidène-isocyanoacétamide pour l'application de la méthodologie de « cyclisation-fonctionnalisation » en 4-arylidène-imidazolone fonctionnalisée en position C2	112
1.	Objectifs	112
2.	Résultats et discussions	113
A.	Synthèse du motif arylidène-isocyanoacétamide par réaction d'amidification du motif arylidène-isocyanoacétate	113
B.	Mise au point de protocoles expérimentaux pour la synthèse d'arylidène-isocyanoacétamides à partir d'isocyanoacétamides non substitués	114
C.	Essais de cyclisation-fonctionnalisation des arylidènes-isocyanoacétamides par voie basique	128
III.	Couplages pallado-catalysés avec insertion de fonctions isonitriles	131
1.	Présentation des travaux existants pour la synthèse du motif amidine fonctionnalisée à partir de réactions pallado-catalysées par insertion d'isonitriles	132
2.	Résultats et discussions	135
A.	Application des conditions de Zhu sur les motifs arylidènes-isonitriles	135
B.	Mise au point d'une nouvelle méthodologie pallado-catalysée	137
IV.	Synthèse de 4-arylidène-imidazolones à partir du noyau oxazoline	149
1.	Mise au point d'une nouvelle méthodologie de synthèse pour l'obtention de 4-arylidène-imidazolones C2-fonctionnalisées à partir d'oxazolines	149
2.	Mise au point d'une nouvelle méthodologie de synthèse pour l'obtention de 4-arylidène-imidazolones C2-H	152
A.	Mise au point du procédé d'ouverture du noyau oxazoline	152
B.	Synthèses « One-Pot » de 4-arylidène-imidazolones à partir de dérivés d'isocyanoacétamides non disubstitués	155
V.	Conclusions	159

CHAPITRE 3 : SYNTHÈSE DE 4-ARYLIDÈNE-IMIDAZOLONES C2-H À PARTIR D'ISOCYANOACÉTAMIDES NON SUBSTITUÉS ET D'HALOGENURES D'ARYLES

I.	Contexte du projet de synthèse de 4-arylidène-imidazolones C2-H à partir d'halogénures d'aryles	163
II.	Résultats et discussions	165
1.	Optimisation du procédé de synthèse « One-Pot » de 4-arylidène-imidazolones C2-H à partir d'halogénures d'aryles et exemplification de la méthodologie	165
2.	Etude mécanistique de la réaction de formation d'imidazolones C2-H à partir d'halogénures d'aryles	171
III.	Conclusions	180

CONCLUSION GENERALE

EXPERIMENTAL PART

General Information	190
General Procedures and analytical data	191
General Procedures	191
Analytical data	196

Liste des abréviations

A Ac : acétyle Ar : aryle anh. : anhydre	L LDA : lithium diisopropylamide
B B ⁻ : base BHE : barrière hémato-encéphalique Bn : benzyle Boc : <i>tert</i> -butoxycarbonyl BSA : <i>N,O</i> -bis(trimethylsilyl)acétamide BuLi : butyllithium	M μW : micro-onde M : molarité (mol.l ⁻¹) ±M : effet mésomère donneur (+) et attracteur (-) MCR : réaction multicomposants
C CCM : chromatographie sur couche mince CDI : 1,1'-carbonyldiimidazole	N N : normalité NHC : carbène <i>N</i> -hétérocyclique nm : nanomètre Nu : nucléophile
D Δ : chauffage DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene DCC : <i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide DCM : dichlorométhane DIPEA : diisopropyléthylamine DMAP : 4-diméthylaminopyridine DMF : <i>N,N'</i> -diméthylformamide DMSO : diméthylsulfoxyde	O OMS : organisation mondiale de la santé
E E : électrophile EC ₅₀ : concentration efficace médiane Eq : équivalent molaire	P pK _a : constante d'acidité Ph : phényle Pic : picolyle Prop : propyle
G GC-MS : chromatographie en phase gaz couplée à une spectrométrie de masse GFP : green fluorescent protein	R RMN : résonnance magnétique nucléaire
H HBDI : hydroxybenzylidèneimidazolone HMDS : hexamethyldisilazane HOSu : <i>N</i> -hydroxysuccinimide	T t.a. : température ambiante TFA : acide trifluoroacétique THF : tétrahydrofurane Tos : tosylé TMEDA : tétraméthyléthylènediamine TMP : tétraméthylpiperidine
I IC ₅₀ : concentration inhibitrice médiane IR : infrarouge IUPAC : union internationale de chimie pure et appliquée	V VIH : virus de l'immunodéficience humaine
	X X : halogène

Introduction générale

I. Généralités

L'apport non négligeable des chimistes du XIX^{ème} siècle¹ nous a permis d'aboutir aux bases de la chimie de synthèse que l'on connaît à ce jour. Actuellement, un des enjeux majeurs de la chimie organique est de promouvoir des synthèses innovantes s'inscrivant dans une dynamique de développement durable. Le but étant de proposer des voies de synthèse simples, économes en temps et en matière consommée, tout en limitant le nombre d'étapes de réactions. Pour finir, la fonctionnalisation des molécules durant les dernières étapes de synthèse est devenue un enjeu important.

Les hétérocycles aromatiques et pro-aromatiques sont largement observés dans le domaine du vivant, et font chacun partie intégrante de nombreux produits naturels, matériaux organiques et molécules d'intérêt pharmacologique. Notre laboratoire s'est longuement intéressé à ces hétérocycles, et plus particulièrement aux noyaux possédant un motif *N*-acylamidine, à l'instar des quinzolinones, pyrimidinones et surtout à celui des imidazolones. Ce dernier, connu grâce à la « Green Fluorescent Protein »,² est fortement apprécié pour ses propriétés photophysiques, mais est aussi retrouvé dans de nombreuses molécules à visée thérapeutique.

A ce jour, diverses méthodes de synthèses par condensation sont connues pour obtenir le noyau imidazolone avec de bons rendements. Néanmoins, un des problèmes majeurs de ces méthodes est le nombre d'étapes nécessaires pour obtenir ces molécules. On peut aussi évoquer le fait que l'introduction de substituants sur ces composés polyfonctionnels se fait généralement dans les premières étapes de synthèse rendant ainsi leurs variations difficiles et chronophages.

Les objectifs principaux de cette thèse s'inscrivent dans le souhait d'apporter de nouvelles méthodologies permettant la formation de composés imidazolones hautement fonctionnalisés tout en limitant le nombre d'étapes de synthèse.

¹Tomic, S. C. R. *Chimie* **2012**, 15 (7), 553–568.

²Tsien, R. Y. *Annu. Rev. Biochem.* **1998**, 67 (1), 509–544.

Dans un premier temps, une discussion générale sur l'étendue de la littérature concernant le noyau imidazolone sera présentée. Cette présentation sera axée plus particulièrement sur deux familles d'imidazolones : les 4-arylidène-imidazolones et les (4,4')-dialkyl-imidazolones. La fonction isonitrile étant un pilier important de cette thèse, sera présentée par la suite *via* une brève étude. Le tout permettra d'apporter les notions nécessaires au développement du projet de thèse. (Schéma 1)

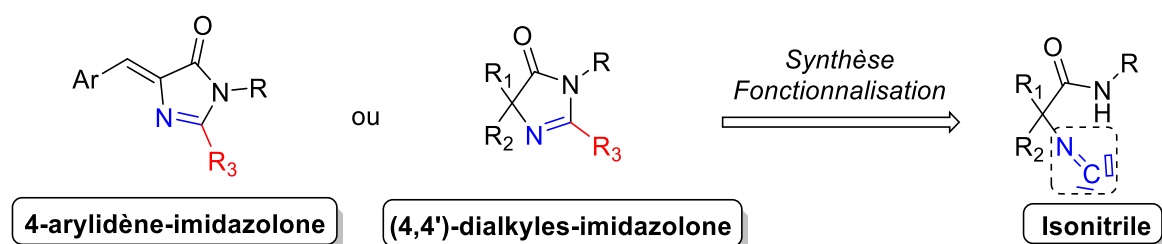


Schéma 1 : Projet de thèse « Synthèse et/ou fonctionnalisation de 4-arylidène-imidazolones et (4,4')-dialkyl-imidazolones à partir de la fonction isonitrile »

II. Les imidazolones

Les 4-arylidène-imidazolones et les (4,4')-dialkyl-imidazolones, sont d'excellents sujets d'étude. En effet, depuis les travaux pionniers portant sur l'étude de la « *Green Fluorescent Protein* »² (GFP) qui a permis d'aboutir à un Prix Nobel de Chimie en 2008, le nombre de publications ou brevets traitant des propriétés de fluorescence ou pharmacologiques des imidazolones a largement augmenté par rapport au siècle dernier.

1. Propriétés de fluorescence

A. La fluorescence

a. La luminescence

A différencier de l'incandescence, qui est une émission de lumière provenant d'un corps chauffé, dite thermique, la luminescence est une émission de lumière provenant d'un corps non-chauffé appelé athermique. (Figure 1)



Figure 1 : Principes d'incandescence et de luminescence³

Le phénomène d'excitation permet de transférer une certaine quantité d'énergie aux électrons situés dans un état fondamental. Ceux-ci vont alors absorber cette énergie et passer dans un état excité. Le principe physique de la luminescence désigne l'émission de rayonnements électromagnétiques pouvant aller de l'ultraviolet jusqu'au spectre de l'infrarouge lors d'un phénomène de désexcitation. Cette émission a lieu lorsque les électrons reviennent d'un état excité à leur état fondamental. (Figure 2)

³ Valeur, B., *Lumière et Luminescence : Ces Phénomènes Lumineux Qui Nous Entourent*, 2005.

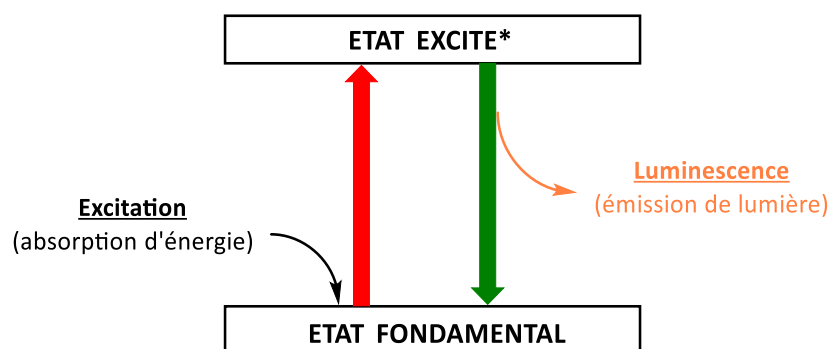


Figure 2 : Principe de la luminescence

En fonction de l'origine et du mode d'excitation, Valeur⁴ *et al.* ont répertorié et classé différents types de luminescences. (Tableau 1)

Tableau 1 : Types de luminescence par mode d'excitation

Mode d'excitation	Type de luminescence
Absorption de photon	Photoluminescence (fluorescence, phosphorescence)
Radiation ionisante (X, α , β et γ)	Radioluminescence
Réaction chimique	Chimiluminescence
Réaction biochimique	Bioluminescence
Champ électrique	Electroluminescence
Rayonnement cathodique	Cathodoluminescence
Elévation de la température	Thermoluminescence
Sonique (ultrasons)	Sonoluminescence
Friction, rupture et forces électrostatiques	Triboluminescence

Chaque espèce luminescente est alors classée en groupe selon sa propre nature :

- Les composés organiques (aromatiques, fluorescéines...)
- Les composés inorganiques (nanocristaux, ions uranyle, surfaces dopées avec des éléments métalliques...)
- Les composés organométalliques (complexes de lanthanides, ruthénium, iridium...)
- Les biomolécules (protéines, oligonucléotides...)

⁴ Valeur, B., *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*, **2001**.

b. Les paramètres de la fluorescence

Perrin et Jablonski⁴ ont représenté sous forme d'un diagramme les différentes transitions possibles pouvant se produire lors du phénomène de photoluminescence. (Figure 3)

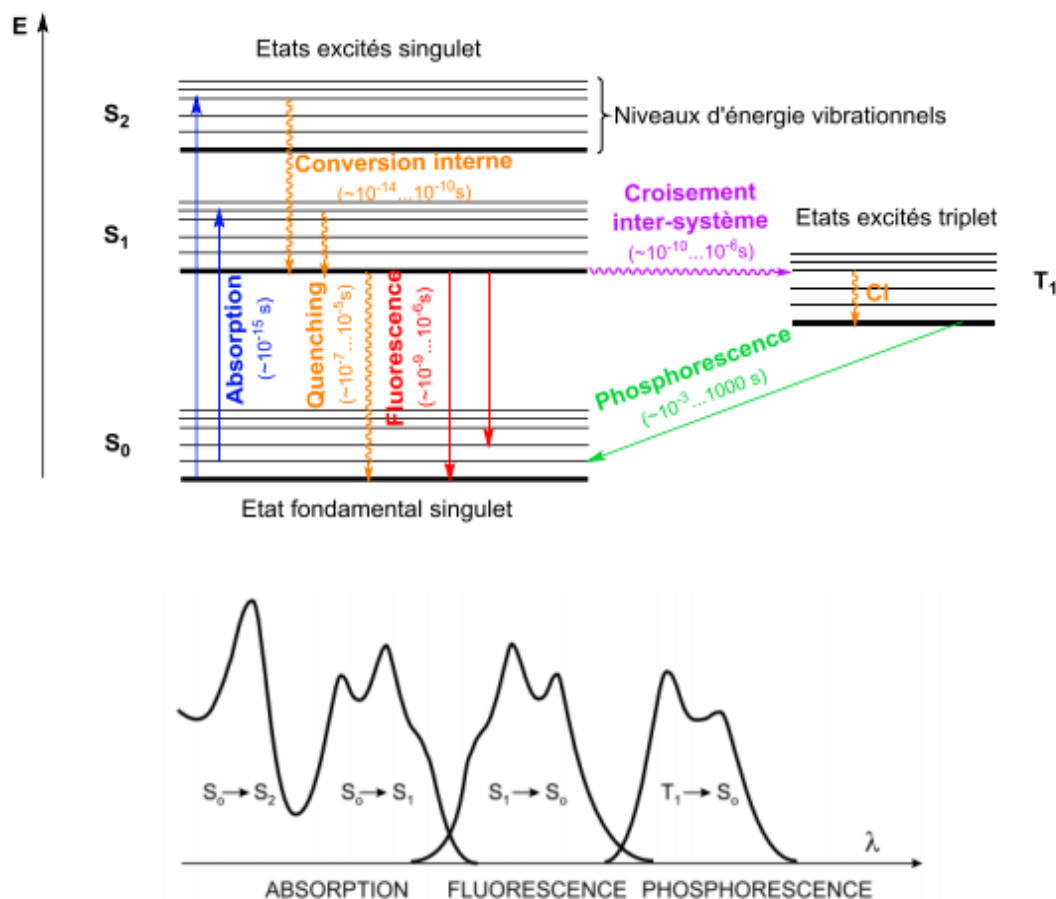


Figure 3 : Diagramme de Perrin-Jablonski

Dans le cas qui nous intéresse plus particulièrement, l'absorption de photons permet le passage d'une population d'électrons de l'état fondamental singulet noté S₀ vers des états excités singulet notés S_n. Dès l'état S₁, la molécule peut libérer son excès d'énergie pour revenir à son état fondamental S₀ sous forme de lumière : c'est le principe de la fluorescence. Il existe un autre type de photoluminescence qui est la phosphorescence.⁵ Afin d'atteindre un état triplet noté T_n, un processus non radiatif (qui n'émet pas de photons) appelé conversion inter-système (CIS) s'opère. Les électrons de l'état S₁ vont alors passer dans un état T₁. Le phénomène de phosphorescence est alors issu de la désexcitation des électrons de l'état T₁ vers l'état fondamental.

⁵ Kenry, C. C.; Liu, B. *Nat Commun* **2019**, 10 (1), 2111.

D'autres processus non radiatifs peuvent être à l'œuvre, générant ainsi une perte de photoluminescence (conversion interne, quenching). Ces processus sont des mécanismes de désexcitation entre un état singulet S_2 vers un état S_1 ou alors directement un état singulet excité S_1 vers l'état fondamental S_0 .

Un des principaux paramètres qui permet de juger de l'efficacité d'un fluorophore est la brillance (Bs). Cette donnée est définie par le produit du rendement quantique noté Φ_f par le coefficient d'extinction molaire noté ε . Le rendement quantique quant à lui est le rapport entre la quantité de photons émis sur la quantité de photon absorbés. Cette valeur est souvent plus mise en valeur que la brillance dans la littérature. (Equation 1)

$$Bs = \Phi_f * \varepsilon \quad \Phi_f = \frac{\text{Quantité de photons émis}}{\text{Quantité de photons absorbés}}$$

Équation 1 : Définition de la brillance (Bs) : produit du rendement quantique (Φ_f) par le coefficient d'extinction molaire (ε)

Grâce à tous ces paramètres, les fluorophores peuvent être alors référencés selon leur brillance (ou leur rendement quantique) en fonction de la longueur d'onde d'émission comme ont pu le faire Raines⁶ et coll. (Figure 4)

⁶ Lavis, L. D.; Raines, R. T. *ACS Chem. Biol.* **2008**, 3 (3), 142–155.

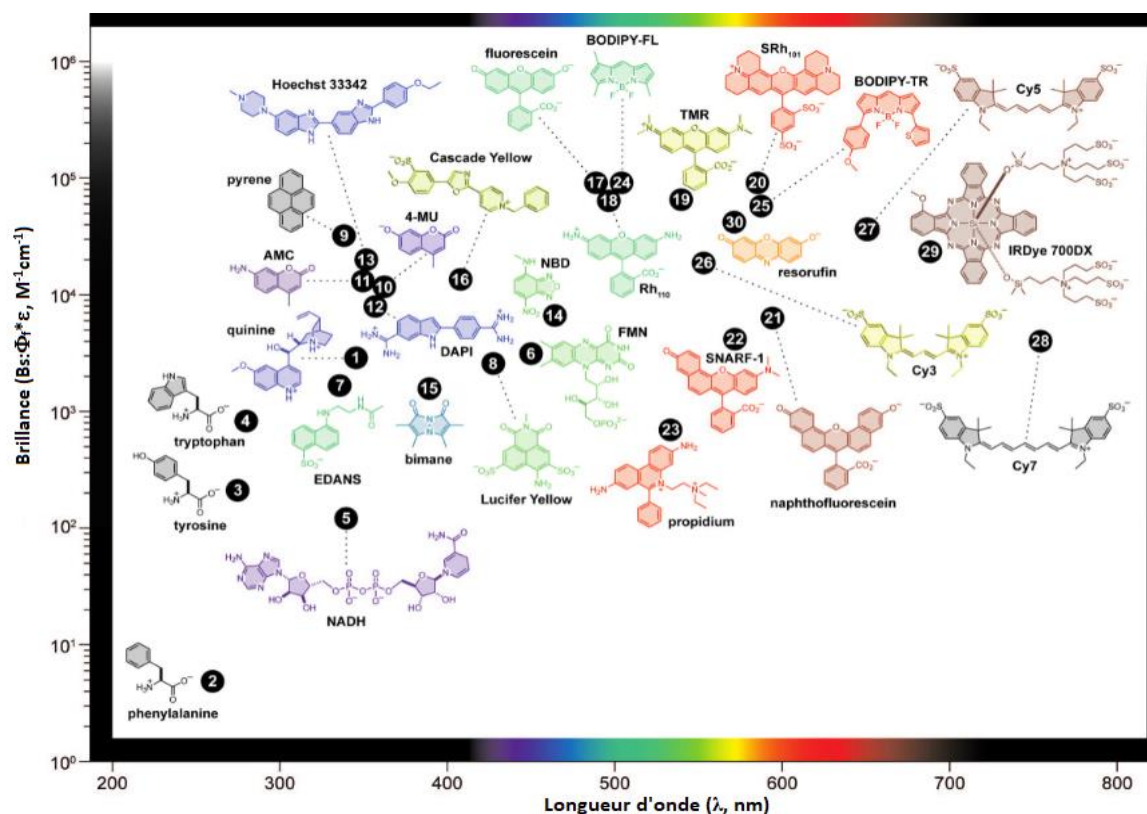


Figure 4 : Quelques familles de fluorophores organiques référencées selon leurs brillances et longueurs d'onde

B. « Green Fluorescent Protein » et imidazolones

a. Présentation de la GFP

Comme évoqué en introduction, la « *Green Fluorescent Protein* »² a permis de développer grandement la chimie des imidazolones et plus particulièrement les 4-arylidène-imidazolones.

En 1955, Davenport et Nicol ont décrit pour la toute première fois le phénomène de bioluminescence d'une espèce de méduse appelée « *Aequorea Victoria* ». En 1961, Shimomura découvre la GFP et la nomme ainsi de par sa luminescence verte sous irradiation.⁷ Mais ce n'est qu'après plusieurs années d'études et d'élucidations structurales⁸ que le noyau 4-arylidène-imidazolone est évoqué comme possible chromophore. Plusieurs mécanismes de formation de ce dernier sont encore à ce jour débattus. Cependant, un consensus global

⁷ Shimomura, O. *J Microsc* **2005**, 217 (1), 3–15.

⁸ (a) Shimomura, O. *FEBS Letters* **1979**, 104 (2), 220–222; (b) Cody, C. W.; Prasher, D. C.; Westler, W. M.; Prendergast, F. G.; Ward, W. W.. *Biochemistry* **1993**, 32 (5), 1212–1218.

semble être en accord un mécanisme de condensation oxydative s'effectuant *in cellulo* sur une séquence de trois acides aminés : la Sérine-65, la Tyrosine-66 et la Glycine-67.⁹ (Figure 5)

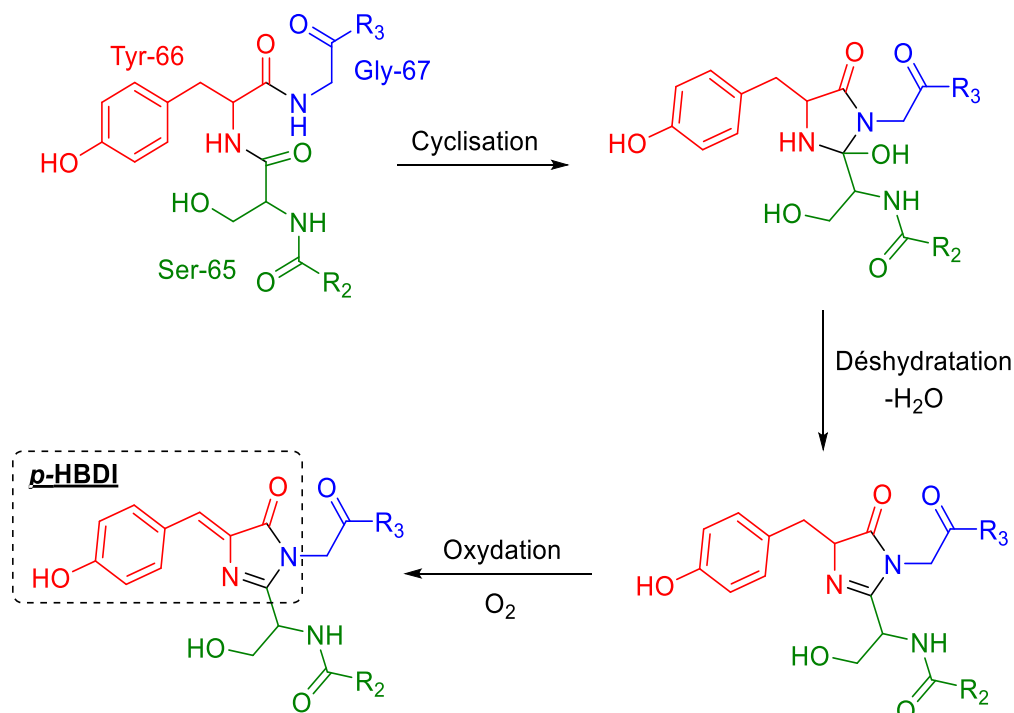


Figure 5 : Mécanisme biosynthétique proposé du chromophore « *p*-hydroxybenzylidèneimidazolone » (*p*-HBDI) issu de la GFP

Dans un désir de trouver une application à cette grande découverte, Martin Chalfie¹⁰ et son équipe, ont proposé de modifier le génome de certaines cellules afin que ces dernières synthétisent naturellement la GFP. Grâce à cela, Chalfie a pu modifier des bactéries de type *Escherichia Coli* mais aussi des vers transparents *Caenorhabditis elegans* afin d'observer par fluorescence l'expression de la GFP dans leurs neurones.

Ces différents travaux innovants ont été récompensés en 2008 par le Prix Nobel de Chimie pour les chercheurs O. Shimomura, M. Chalfie, et R. Tsien pour la découverte, l'utilisation comme marqueur cellulaire mais aussi la synthèse et la caractérisation de cette protéine GFP.

Allant de coraux pour les protéines Kaede ou DsRed en passant par des anémones de mer comme pour la protéine asFP595, ces diverses protéines issues d'organismes marins partagent

⁹ Barondeau, D. P.; Kassmann, C. J.; Tainer, J. A.; Getzoff, E. D. *Biochemistry* **2005**, 44 (6), 1960–1970.

¹⁰ Chalfie, M.; Tu, Y.; Euskirchen, G.; Ward, W. W.; Prasher, D. C. *Science* **1994**, 263, 802.

le même chromophore que la GFP.¹¹ Il semblerait même que ces diverses protéines ne soient que des sous-familles de celle-ci et soient obtenues *via* des réactions d'oxydation, élimination, hydrolyse ou autre. (Figure 6)

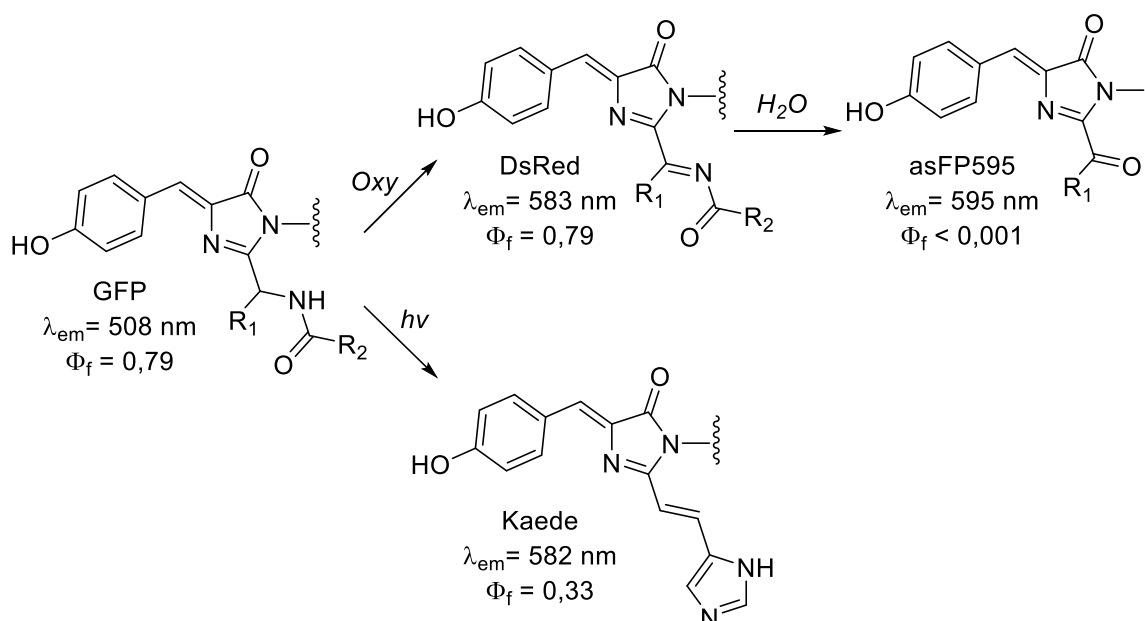


Figure 6 : Obtention des sous-familles provenant de la GFP

b. Rendement quantique et améliorations possibles

- Limitations et problèmes

Dans leur milieu naturel, la plupart de ces protéines possèdent de très bonnes propriétés de fluorescence.⁹ En effet, on peut observer des valeurs de rendements quantiques proches des 0,8. Cependant lorsque ces différentes molécules sont synthétisées en laboratoire, une chute drastique des rendements quantiques est constatée.

Des études ont alors été effectuées en vue de comprendre ce phénomène. Il en ressort que l'isomérisation de la double liaison passant d'une forme *Cis*, fluorescente, à une forme *Trans*, non fluorescente serait un paramètre majeur. Associé à une libre rotation des liaisons, ce phénomène de perte de rendement quantique est appelé « Hula-Twist ».¹² Ce problème

¹¹ (a) Pakhomov, A. A.; Martynov, V. I. *Chemistry & Biology* **2008**, 15 (8), 755–764; (b) Wachter, R. M. *Chem. Res.* **2007**, 40 (2), 120–127.

¹² (a) Martin, M. E.; Negri, F.; Olivucci, M. J. *Am. Chem. Soc.* **2004**, 126 (17), 5452–5464; (b) Bozhanova, N. G.; Baranov, M. S.; Sarkisyan, K. S.; Gritcenko, R.; Mineev, K. S.; Golodukhina, S. V.; Baleeva, N. S.; Lukyanov, K. A.; Mishin, A. S. *ACS Chem. Biol.* **2017**, 12 (7), 1867–1873.

semble évité grâce à des phénomènes de rigidification interne au complexe protéique bloquant ainsi la forme active. (Figure 7)

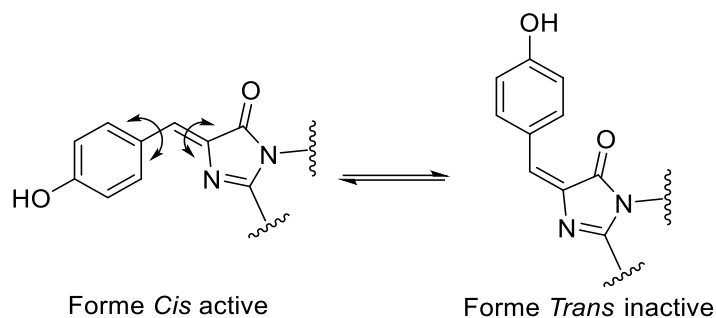


Figure 7 : Phénomène de « Hula-Twist »

Dans le cadre d'applications plus concrètes, comme la fabrication de nouveaux matériaux pour des cellules photovoltaïques organiques¹³ ou encore comme outils de diagnostic médical, ces composés pourraient avoir un intérêt majeur. Cependant la chute drastique du rendement quantique en fait une limitation de taille. Il serait nécessaire dans le premier cas de l'améliorer et dans le second, d'obtenir des molécules qui fluorescent dans le proche IR pour le domaine médical. A l'heure actuelle, il existe plusieurs pistes d'investigation afin d'apporter des solutions aux différents critères évoqués.

- Rigidification du chromophore

Dans le but de pallier les problèmes de libre rotation et d'isomérisation, plusieurs améliorations ont été apportées. Dans un premier temps, Burgess *et al.* ont proposé une rigidification se basant sur les molécules fluorescentes type « BODIPY » en utilisant des composés borylés.¹⁴ (Schéma 2)

¹³ Hoppe, H.; Sariciftci, N. S. *J. Mater. Res.* **2004**, *19* (7), 1924–1945.

¹⁴ (a) Wu, L.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (12), 4089–4096 ; (b) Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891–4932.

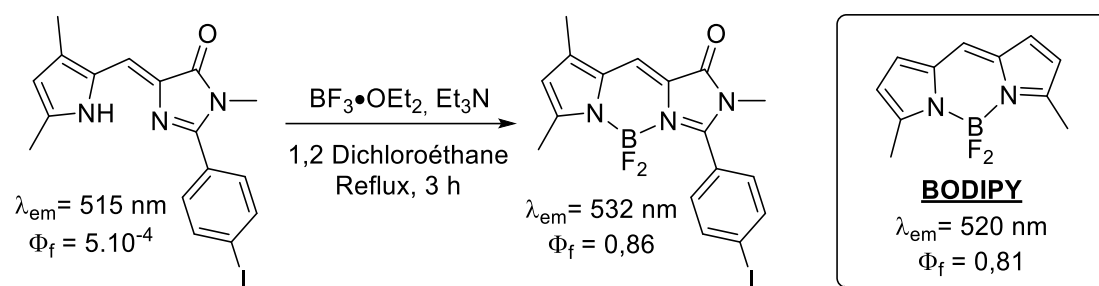


Schéma 2 : Rigidification de la structure grâce à l'introduction d'un groupement BF_2 semblable à la molécule de BODIPY

L'apport du groupement BF_2 permet, dans ce cas, de bloquer la conformation de la molécule sous sa forme active. Grâce à cette modification, le rendement quantique est largement amélioré, passant de 5.10^{-4} à 0,86 avec peu de fluctuation quant à la longueur d'onde d'émission (532 nm). Il est à noter cependant qu'un groupe NH face à un autre atome d'azote, tertiaire, est nécessaire pour la borylation.

Afin d'apporter une diversité fonctionnelle plus importante, le groupe de Yampolsky¹⁵ a par la suite mis au point une méthode de borylation plus large, permettant ainsi la création de liaison Carbone-Bore. (Schéma 3)

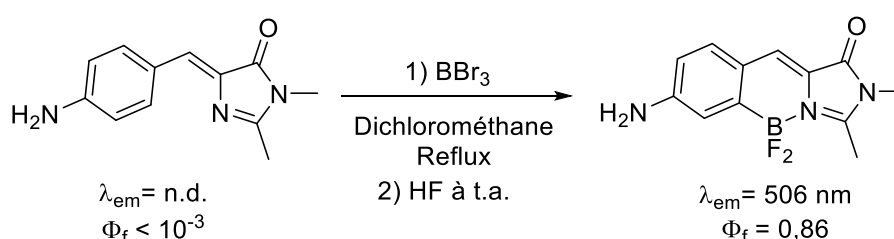


Schéma 3 : Amélioration de la méthodologie : rigidification avec création d'une liaison Carbone-Bore

Cette méthodologie apporte un complément non négligeable à la chimie développée par Burgess. Cette stratégie de synthèse permet d'obtenir de nouveaux fluorophores rigidifiés tout en gardant la possibilité de modifier le groupement aromatique.

Il est également possible d'imaginer une rigidification en utilisant le caractère accepteur de liaisons hydrogène de l'imidazolone. Cette stratégie a été imaginée au sein de l'équipe de Pi-Tai Chou¹⁶ avec l'apport d'un groupement hydroxyle en position *ortho*. Il est à noter dans ce

¹⁵ Baranov, M. S.; Lukyanov, K. A.; Borissova, A. O.; Shamir, J.; Kosenkov, D.; Slipchenko, L. V.; Tolbert, L. M.; Yampolsky, I. V.; Solntsev, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (13), 6025–6032.

¹⁶ Chen, K.-Y.; Cheng, Y.-M.; Lai, C.-H.; Hsu, C.-C.; Ho, M.-L.; Lee, G.-H.; Chou, P.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (15), 4534–4535.

cas un phénomène important, distinct de la simple liaison hydrogène, à savoir que dans un état excité, un transfert de proton intramoléculaire devient possible, alors que les pKa des deux fonctions impliquées ne le permettent pas. Ce phénomène a pour nom ESIPT (Excited-State Intramolecular Proton Transfer). (Figure 8)

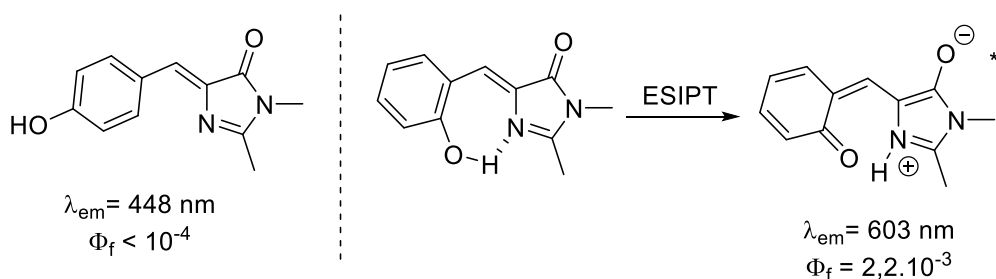


Figure 8 : Comparaison entre le *para* et l'*ortho*-HBDI avec transfert du proton à l'état excité par effet ESIPT

L'introduction du groupement hydroxyle en *ortho* montre effectivement une amélioration du rendement quantique même si celui-ci est faible. Cela est dû à l'interaction plus faible qu'à une liaison hydrogène comparée à une liaison covalente classique comme précédemment. Il est à noter qu'il y a malgré tout un effet plus important sur le déplacement de la longueur d'onde d'émission puisqu'un effet bathochrome est observé (déplacement dans le rouge). Dans le but d'améliorer ses résultats concernant le rendement quantique, l'équipe de Chou a développé une nouvelle série de molécules basées sur les *ortho*-HBDI.¹⁷ Ils ont pour ce faire ajouté une rigidification supplémentaire par le biais d'un indène sur la double liaison de l'imidazolone. (Figure 9)

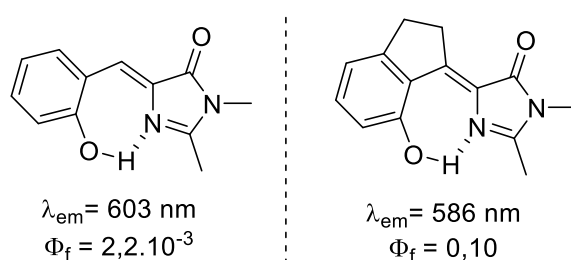


Figure 9 : Amélioration grâce à une double rigidification de l'imidazolone

L'exaltation du rendement quantique grâce à cette stratégie de double rigidification de l'imidazolone est non négligeable puisque celui-ci passe de $2,2 \cdot 10^{-3}$ à 0,10.

¹⁷ Hsu, Y.-H.; Chen, Y.-A.; Tseng, H.-W.; Zhang, Z.; Shen, J.-Y.; Chuang, W.-T.; Lin, T.-C.; Lee, C.-S.; Hung, W.-Y.; Hong, B.-C.; Liu, S.-H.; Chou, P.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136 (33), 11805–11812.

En collaboration avec le Pr. Urriolabeitia, notre équipe a elle aussi élaboré une méthodologie de rigidification.¹⁸ L'intérêt dans le cas présent est d'observer l'interaction que pourrait avoir une liaison Carbone-Métal sur les paramètres de fluorescence. (Figure 10)

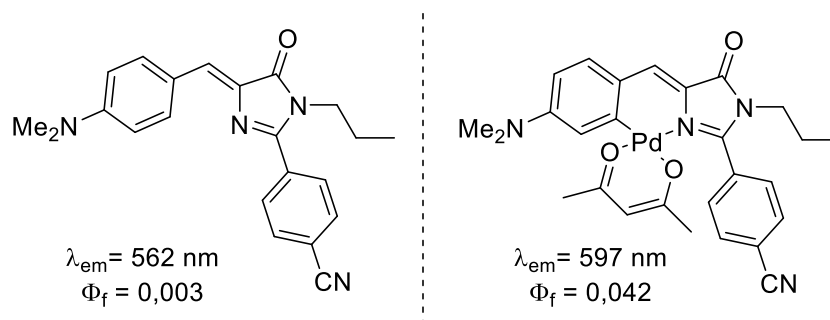


Figure 10 : Rigidification par orthopalladation de la 4-arylidène-imidazolone

Cette méthodologie montre de nouveau l'importance de la rigidification. En effet, le rendement quantique augmente d'un facteur 10 lors de l'introduction du palladium en position *ortho*. Il est à noter qu'un léger effet bathochrome est observé également.

- Effet « Push-Pull »

Un paramètre commun à de très nombreuses molécules fluorescentes est l'effet « Push-Pull ». Cet effet, comparable aux bornes positive et négative d'un circuit électrique, est obtenu grâce à l'ajout de groupements électrodonneurs et attracteurs de part et d'autre de la molécule. Afin d'obtenir une bonne délocalisation d'électrons, il est nécessaire d'intégrer entre les deux groupements un système π comme un cycle aromatique, une double ou une triple liaison.¹⁹ Dans notre cas, il est envisageable d'effectuer diverses modifications que ce soit sur le cycle aromatique ou la position C2 de l'imidazolone. Le groupement porté par l'azote de l'imidazolone possède peu d'influence en regard des deux autres modifications possibles. (Figure 11)

¹⁸ Collado, S.; Pueyo, A.; Baudequin, C.; Bischoff, L.; Jiménez, A. I.; Cativiela, C.; Hoarau, C.; Urriolabeitia, E. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018 (44), 6158–6166.

¹⁹ Bureš, F. *RSC Adv.* **2014**, 4 (102), 58826–58851.

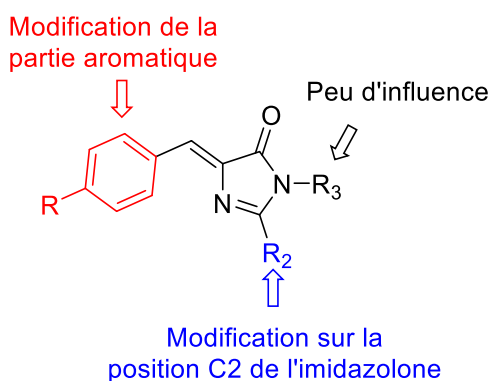


Figure 11 : Modifications possibles sur les différentes positions de la 4-arylidène-imidazolone

En 2003, l'équipe de Claire Pigault a effectué une étude comparative²⁰ sur les différentes possibilités qu'offre l'apport de groupements donneurs et attracteurs afin de saisir l'importance des différents paramètres. (Figure 12)

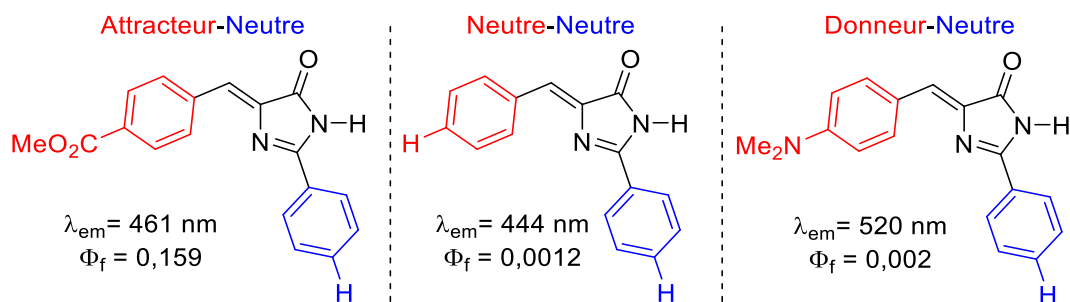


Figure 12 : Comparaison des différents cas possible lorsque la partie aromatique (en rouge) est substituée

Lorsqu'un groupement attracteur (-M dans ce cas-ci) est introduit sur la partie aromatique (en rouge), celui-ci a une faible incidence sur la longueur d'onde d'émission (+ 17 nm). Cependant une exaltation du rendement quantique est observée passant de 0,0012 à 0,159, ce qui est un gain non négligeable.

A l'inverse, lorsqu'un groupement donneur (+M) est introduit cette fois-ci, celui-ci a peu d'effet sur le rendement quantique mais il a un véritable effet bathochrome sur la longueur d'onde d'émission (+76 nm).

A partir de ces informations, nous allons nous intéresser au groupement porté par le noyau imidazolone (en bleu) afin de former véritablement un composé « Push-Pull ». (Figure 13)

²⁰ Follenius-Wund, A.; Bourotte, M.; Schmitt, M.; Iyice, F.; Lami, H.; Bourguignon, J.-J.; Haiech, J.; Pigault, C. *Biophysical Journal* **2003**, 85 (3), 1839–1850.

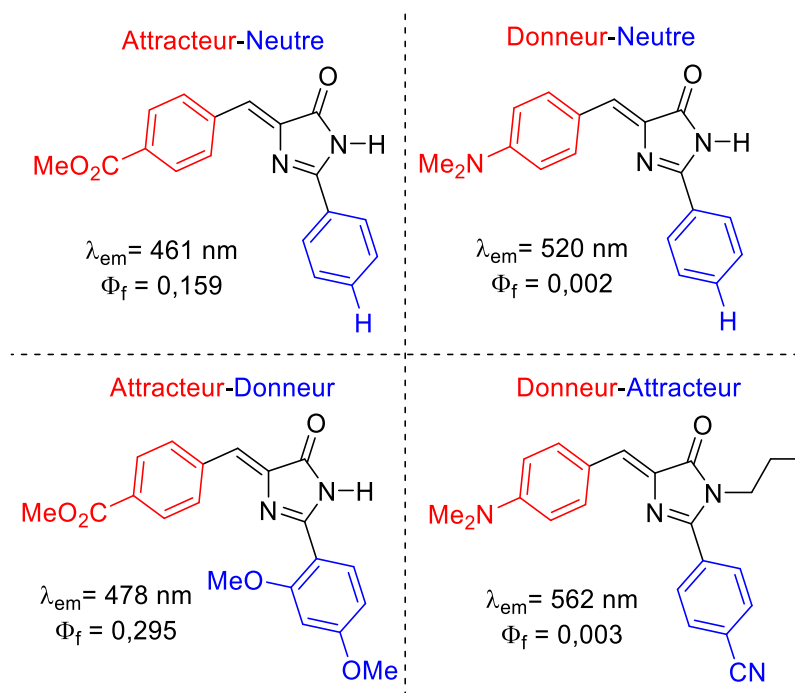


Figure 13 : Comparaison des cas en fonction de la substitution de l'aromatique (en bleu)

L'utilisation de substituants sur le noyau imidazolone ne fait que renforcer les effets observés précédemment. Cela concorde avec le principe de l'effet « Push-Pull » qui permet dans un premier temps l'exaltation du rendement quantique de le cas **Attracteur-Donneur**, et parallèlement à cela, un effet bathochrome renforcé dans le cas **Donneur-Attracteur**. Malheureusement, si le déplacement des longueurs d'onde d'émission vers le rouge/proche IR est souvent recherché afin de traverser les tissus vivants, les systèmes de type « Donneur-Attracteur » se caractérisent par de très faibles rendements quantiques en l'absence de rigidification structurelle.

2. Chimie médicinale

A. Choix d'une molécule active

a. Généralités

La chimie médicinale²¹, ou chimie thérapeutique, est un terme issu de la commission IUPAC. Cette spécialité a pour but la découverte et le développement de molécules biologiquement actives : on parle alors de principes actifs ou *Active Pharmaceutical Ingredient (API)* en Anglais.

²¹ Imming, P. Medicinal Chemistry. In *The Practice of Medicinal Chemistry*, **2015**, 3–13.

Ce pan de la science nécessite une étroite collaboration entre divers domaines scientifiques : la chimie ou la biologie ne peuvent fonctionner seules. Du côté de la biologie, il est important de déterminer dans un premier temps la pathologie à traiter, et par la suite, la ou les cibles exactes à inhiber et/ou activer. En accord avec les biologistes, les chimistes doivent concevoir, synthétiser et produire les différentes molécules qui pourraient agir sur la cible d'un point de vue moléculaire. Ce travail nécessite bien souvent du temps et beaucoup d'investissements. Il est commun de dire qu'un principe actif n'arrive sur le marché qu'après une quinzaine d'années et peut coûter à lui seul plus d'un milliard d'euros.

Lorsque tous les acteurs d'une pathologie précise sont connus, les biologistes peuvent alors demander aux chimistes d'identifier les potentielles molécules qui pourraient interagir avec la cible choisie. Par la suite, les chimistes vont cribler de façon virtuelle (*in silico*) de nombreuses bibliothèques de molécules en s'appuyant sur le principe « Clef-Serrure ». (Figure 14)

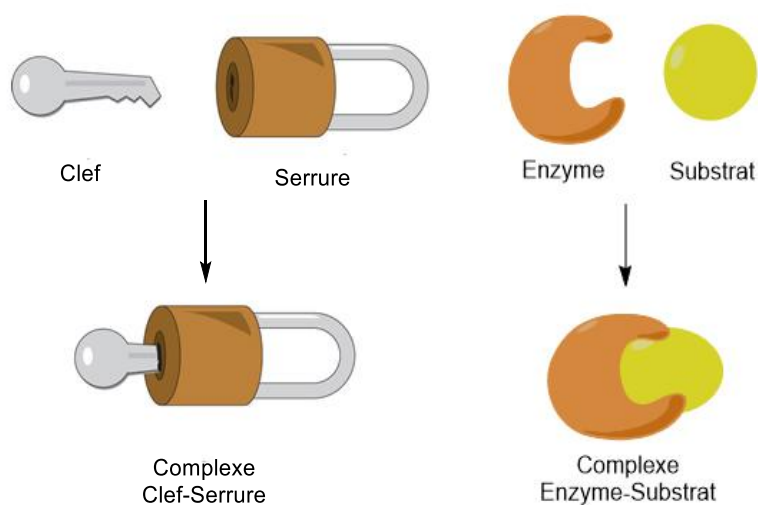


Figure 14 : Principe « Clef-Serrure »

Les potentiels candidats qui s'intègrent parfaitement seront alors sélectionnés puis testés sur la cible pour observer une éventuelle activité. Dans le cas où un candidat est intéressant, la molécule subira différentes modifications chimiques pour obtenir de meilleurs résultats (plus d'activités, moins de toxicité...). Enfin, lorsque l'optimisation ainsi que tous les tests *in-vitro*

auront été effectués, le produit sera testé en conditions réelles afin de pouvoir en ressortir à la fin en tant que médicament.²² (Figure 15)

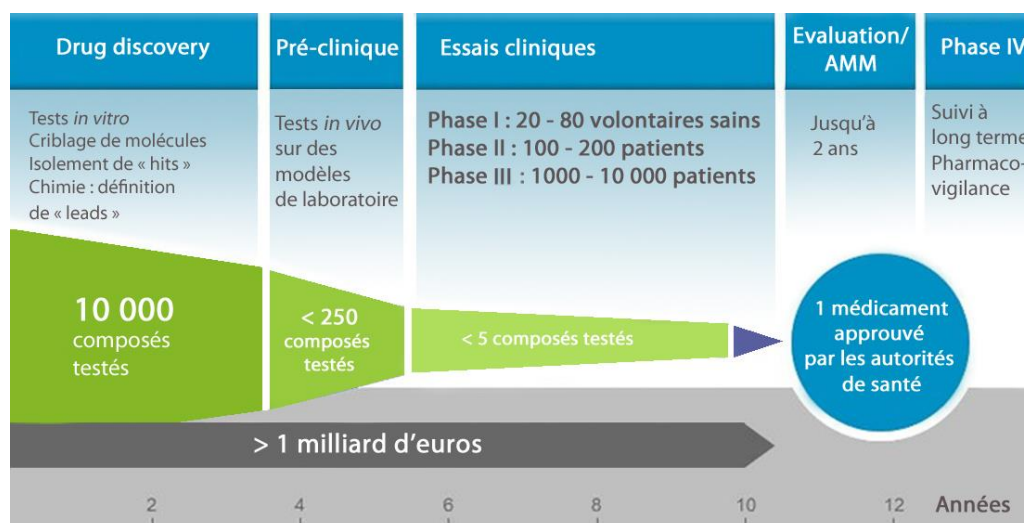


Figure 15 : « Voie du médicament » du criblage à la mise sur le marché

b. Site actif, pharmacophore et efficacité

Basé sur le principe de reconnaissance « Clef-Serrure », seul une petite partie de la cible joue ce rôle de serrure. Dans le cas de protéines par exemple, les interactions entre la molécule et la cible se font principalement dans des sites, ou poches, spécifiques appelés sites actifs. Ce dernier possède une structure tridimensionnelle qui lui est propre, constituée d'enchaînement bien précis d'acides aminés. C'est grâce à cette caractéristique que seulement quelques substrats spécifiques agissent sur la protéine tandis que d'autres sont sans effet. (Figure 16)

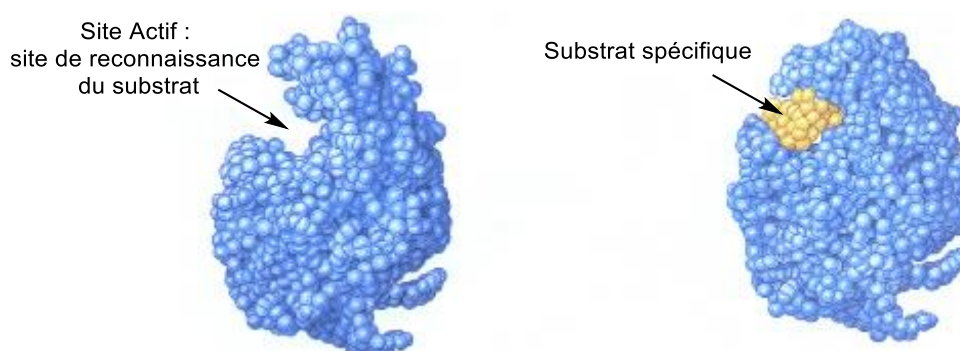


Figure 16 : Représentation du site actif avec reconnaissance spécifique d'un substrat particulier

²² Fondation Synergie Lyon Cancer, *Le parcours du médicament*, consulté sur <http://www.synergielyoncancer.fr/les-enjeux/le-parcours-du-medicament> (le 06/04/2020)

Bien évidemment, plusieurs molécules peuvent jouer le rôle de « clef » dans cette « serrure » bien spécifique, mais bien souvent ces dernières possèdent une structure électronique et spatiale commune : on parle alors de pharmacophore.²³ (Figure 17)

La protéine va alors reconnaître cet enchaînement bien caractéristique et réagir en conséquence. Le substrat introduit prend alors la place d'un composé biologique. En effet grâce à divers processus comme une meilleure affinité ou une complexation plus importante, la molécule introduite peut alors jouer deux rôles :

- Dans le premier cas, le substrat inhibe l'action de la protéine en occupant son site actif : on a un substrat dit antagoniste.
- Dans le second cas, le substrat remplace le rôle du composé biologique en l'imitant et active davantage l'action de la protéine : on a un substrat dit agoniste.

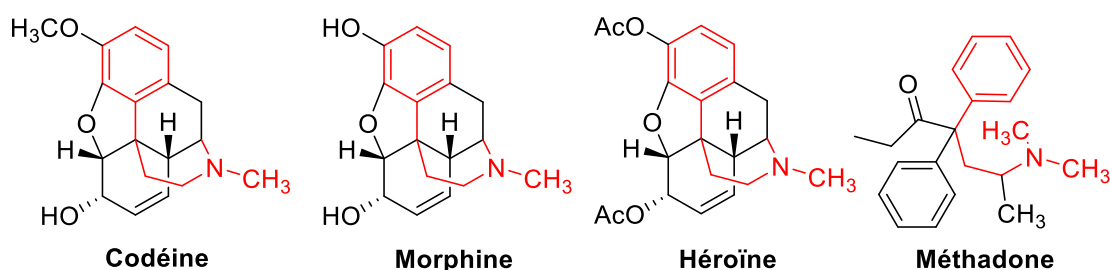


Figure 17 : Pharmacophore (en rouge) des dérivés de la famille des opioïdes, agonistes des récepteurs- μ ²⁴

Que ce soit pour améliorer la solubilité *in-vivo*, l'affinité envers une protéine ou bien même diminuer les toxicités, les chimistes médicaux peuvent travailler sur différents paramètres comme l'addition de groupements lipophiles ou hydrophiles, la géométrie ou encore le caractère électronique de la molécule. Toutes ces modifications ont pour but d'augmenter *in-fine* le potentiel d'inhibition ou d'activation d'une molécule active pour en diminuer le plus possible la quantité de substrat à utiliser. Dans le cas de molécules agonistes, le terme employé pour décrire leur efficacité est la concentration efficace médiane (ou EC₅₀). A contrario, les molécules dites antagonistes sont décrites par la concentration inhibitrice médiane (ou IC₅₀). Celles-ci sont utilisées pour décrire la stimulation, ou l'inhibition, de 50% de la cible à une concentration donnée.²⁵

²³ Proekt, A.; Hemmings, H. C. Mechanisms of Drug Action. In *Pharmacology and Physiology for Anesthesia*, **2019**, 2–19.

²⁴ Thigpen, J. C.; Odle, B. L.; Hariforoosh, S. *Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet.* **2019**, 44 (5), 591–609.

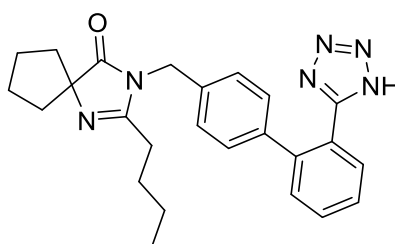
²⁵ Sebaugh, J. L. *Pharmaceut. Statist.* **2011**, 10 (2), 128–134.

B. Intérêts des imidazolones dans la chimie médicinale

a. (4,4')-dialkyl-imidazolones

Dans le cadre de cette étude sur les imidazolones, les dérivés de (4,4')-dialkyl-imidazolones semblent être de bons pharmacophores puisqu'ils sont présents dans de nombreux composés d'intérêt en chimie médicinale.

A ce jour, un des dérivés les plus connus et largement utilisé dans le cadre du traitement de l'hypertension est l'Irbesartan, provenant de la famille des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, aussi appelée sartans.²⁶ (Figure 18)



Irbesartan $IC_{50} = 1,3 \text{ nM}$

Figure 18 : Irbesartan utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), plus d'un adulte sur trois souffrirait d'hypertension artérielle, qui serait à l'origine de la moitié des décès dus aux accidents vasculaires cérébraux (AVC).²⁷ Dans le but de proposer un médicament efficace, Sanofi a développé l'Irbesartan.²⁸ Cette petite molécule est un antagoniste des récepteurs de l'Angiotensine II, responsable en partie de l'hypertension artérielle.

Le motif 2-amino-(4,4')-dialkyl-imidazolone peut aussi être retrouvé dans de nombreux brevets comme potentiel traitement pour la maladie d'Alzheimer.²⁹ Un des défis majeurs dans

²⁶ Burnier, M.; Brunner, H.R. *Lancet* **2000**, 355, 637–45.

²⁷ Organisation Mondiale de la Santé, *Questions-réponses l'hypertension artérielle*, **2015**, consulté sur <https://www.who.int/features/qa/82/fr/> (le 06/09/2020).

²⁸ Bernhart, C. A.; Perreaut, P. M.; Ferrari, B. P.; Muneaux, Y. A.; Assens, J.-L. A.; Clement, J.; Haudricourt, F.; Muneaux, C. F.; Taillades, J. E.; Vignal, M.-A.; Gougat, J.; Guiraudou, P. R.; Lacour, C. A.; Roccon, A.; Cazaubon, C. F.; Brelihre, J.-C. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3311-3380.

²⁹ (a) Malamas, M. S.; Erdei, J. J.; Fobare, W. F.; Quagliato, D. A.; Antane, S. A.; Robichaud, A. J. *US 2007/0072925*, **2007**; (b) Hunt, K. W.; Rizzi, J. P.; Cook, A. *WO 2011/072064*, **2011**; (c) Malamas, M. S.; Gunawan, I.S.; Erdei, J. J.; Nowak, P. W.; Stock, J. R.; Yan, Y. *US 2006/0728*, **2006**.

le traitement de cette pathologie est le passage de la barrière-hémato-encéphalique (BHE). (Figure 19)

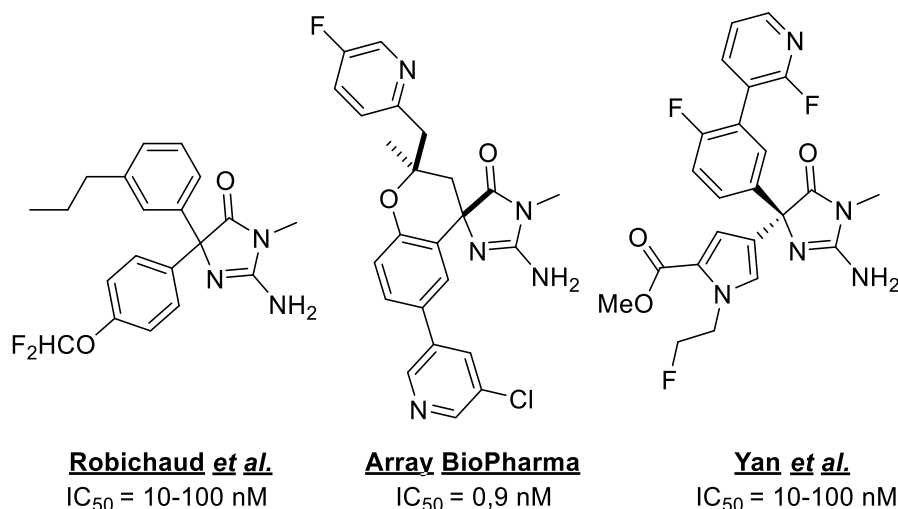


Figure 19 : (4,4')-dialkyl-imidazolones proposées pour le traitement de la maladie d'Alzheimer

Plusieurs processus seraient à l'œuvre dans la maladie d'Alzheimer. Dans ce cas présent, les différentes études effectuées proposent de bons antagonistes possédant tous une action sur les récepteurs de la β -secrétase connus sous le nom de BACE.³⁰ Cette enzyme serait à l'origine de la formation des plaques β -amyloïdes. De par la présence du groupe 2-amino, ressemblant ainsi à une fonction guanidine qui permettrait de passer la BHE, ces molécules seraient de très bons inhibiteurs au vu des valeurs d' IC_{50} annoncées (entre 0,9 et 100nM).

Pour finir, d'autres traitements utilisant les imidazolones sont à l'étude pour diverses pathologies comme le traitement de l'obésité ou l'hypothyroïdie. Dans le premier cas, l'entreprise Janssen³¹ a proposé d'inhiber l'action d'une enzyme appelée Fatty Acid Synthase (FAS). Dans le second cas, l'emploi de potentiels agonistes des récepteurs hPTHr1³² (Parathyroïd Hormone Receptor) a été envisagé. Ceux-ci sont connus pour être responsables du contrôle des niveaux de calcium et de vitamine D dans l'organisme. (Figure 20)

³⁰ Olson, R. E.; Marcin, L. R. *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, **2007**.

³¹ (a) Connolly, P. J.; Lu, T. L.; Parker, M. H.; Ludovici, D.; Meyer, C.; Meerpoel, L.; Smans, K.; Rocaboy, C. *WO PCT 039769*, **2014**; (b) Lu, T.; Schubert, C.; Cummings, M. D.; Bignan, G.; Connolly, P. J.; Smans, K.; Ludovici, D.; Parker, M. H.; Meyer, C.; Rocaboy, C.; Alexander, R.; Grasberger, B.; De Breucker, S.; Esser, N.; Fraiponts, E.; Gilissen, R.; Janssens, B.; Peeters, D.; Van Nuffel, L.; Vermeulen, P.; Bischoff, J.; Meerpoel, *LBioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2018**, 28 (12), 2159–2164.

³² Nishimura, Y.; Esaki, T.; Isshiki, Y.; Furuta, Y.; Mizutani, A.; Kotake, T.; Emura, T.; Watanabe, Y.; Ohta, M.; Nakagawa, T.; Ogawa, K.; Arai, S.; Noda, H.; Kitamura, H.; Shimizu, M.; Tamura, T.; Sato, H. *J. Med. Chem.* **2020**.

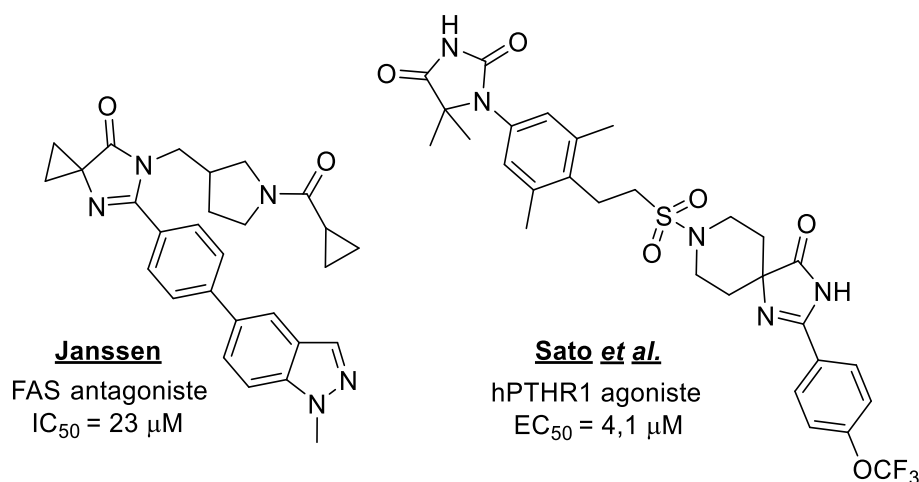


Figure 20 : Spiro[4,4']imidazolones utilisées pour l'obésité (à gauche) et le traitement de l'hypothyroïdie (à droite)

b. 4-arylidène-imidazolones

Bien que largement connues pour leur caractère fluorescent avec un intérêt comme outils de diagnostic, les 4-arylidène-imidazolones sont aussi présentées comme étant de bons pharmacophores.

Un des axes principaux de la recherche en chimie médicinale est centré sur la lutte contre la deuxième cause de décès dans le monde : les cancers.³³ Dans cette optique, l'équipe de Jean-Pierre Bazureau en collaboration avec le laboratoire ManRos Therapeutics, a développé des inhibiteurs de kinases à partir du pharmacophore 4-arylidène-imidazolone.³⁴ (Figure 21)

³³ Organisation Mondiale de la Santé, *Principaux repères*, **2018**, consulté sur <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (le 06/09/2020).

³⁴ (a) Loaëc, N.; Attanasio, E.; Villiers, B.; Durieu, E.; Tahtouh, T.; Cam, M.; Davis, R.; Alencar, A.; Roué, M.; Bourguet-Kondracki, M.-L.; Proksch, P.; Limanton, E.; Guiheneuf, S.; Carreaux, F.; Bazureau, J.-P.; Klautau, M.; Meijer, L. *Marine Drugs* **2017**, 15 (10), 316.; (b) Carreaux, F.; Bazureau, J.-P.; Renault, S.; Meijer, L.; Lozach, O. *WO 2009/050352*, **2009**.

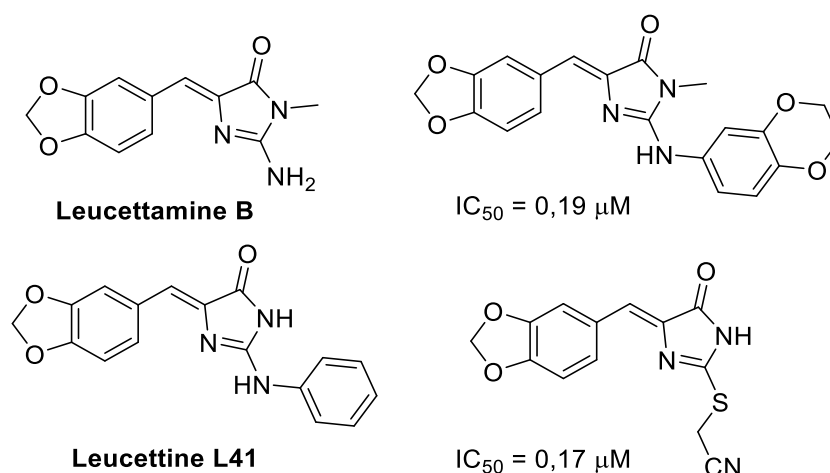


Figure 21 : Dérivés de la Leucettamine B et Leucettine L41 d'origine naturelle, antagonistes des familles DYRKs et CLKs

Extraits d'une éponge marine appelée *Leucetta microraphis*, la Leucettamine B et son analogue, la Leucettine L41, sont tous deux de bons antagonistes des familles de kinases DYRKs et CLKs (IC_{50} inférieure à $1 \mu M$).³⁵ Malheureusement, ces différents antagonistes sont peu sélectifs concernant les sous-familles. Diverses optimisations ont été effectuées afin de gagner en sélectivité (principalement sur DYRK1A) mais aussi en efficacité (IC_{50} entre $0,17$ et $0,19 \mu M$). Cela a permis d'aboutir à ces molécules prometteuses, analogues des composés naturels.

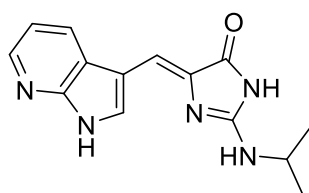
Davantage d'études ont porté sur la synthèse d'inhibiteurs de kinases. En effet, ces enzymes seraient en partie responsables d'un certain nombre de cancers dus à leur surexpression. C'est le cas par exemple des travaux des équipes de Vanotti sur les kinases Cdc7,³⁶ et de Vishwakarma sur les kinases CDK-4.³⁷ On peut aussi citer les travaux d'Abdellatif *et al.* axés sur l'inhibition de croissance de lignées cancéreuses.³⁸ (Figure 22)

³⁵ Tahtouh, T.; Elkins, J. M.; Filippakopoulos, P.; Soundararajan, M.; Burgy, G.; Durieu, E.; Cochet, C.; Schmid, R. S.; Lo, D. C.; Delhommel, F.; Oberholzer, A. E.; Pearl, L. H.; Carreaux, F.; Bazureau, J.-P.; Knapp, S.; Meijer, L. *J. Med. Chem.* **2012**, 55 (21), 9312–9330.

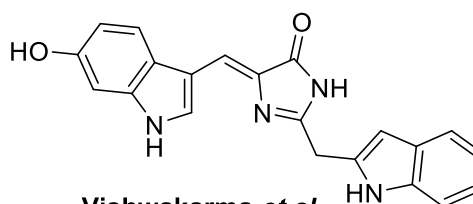
³⁶ Ermoli, A.; Bargiotti, A.; Brasca, M. G.; Ciavolella, A.; Colombo, N.; Fachin, G.; Isacchi, A.; Menichincheri, M.; Molinari, A.; Montagnoli, A.; Pillan, A.; Rainoldi, S.; Sirtori, F. R.; Sola, F.; Thieffine, S.; Tibolla, M.; Valsasina, B.; Volpi, D.; Santocanale, C.; Vanotti, E. *J. Med. Chem.* **2009**, 52 (14), 4380–4390.

³⁷ Bharate, S. B.; Sawant, S. D.; Singh, P. P.; Vishwakarma, R. A. *Chem. Rev.* **2013**, 113 (8), 6761–6815.

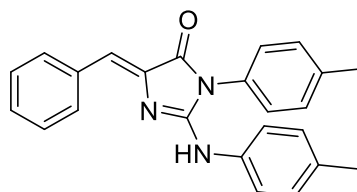
³⁸ Khodair, A. I.; Elbadawi, M. M.; Elsaady, M. T.; Abdellatif, K. R. A. *J. App. Pharm. Sci.* **2017**, 7 (9), 58-68.



Vanotti et al.
Cdc7 antagoniste
 $IC_{50} = 13 \text{ nM}$



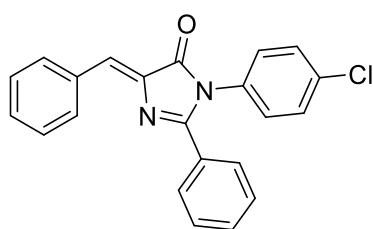
Vishwakarma et al.
CDK4 antagoniste
 $IC_{50} = 20 \text{ }\mu\text{M}$



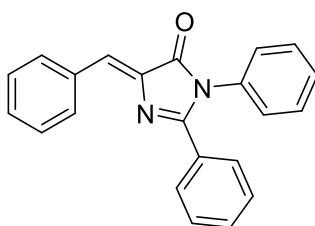
Abdellatif et al.
Lignées cancéreuses
de cancers de la prostate (PC-3)
et du sein (MCF-7)
 $IC_{50} = 28 \text{ }\mu\text{M}$ (PC-3)
 $IC_{50} = 34 \text{ }\mu\text{M}$ (MCF-7)

Figure 22 : 4-arylidène-imidazolones et dérivées pour le traitement de cancers

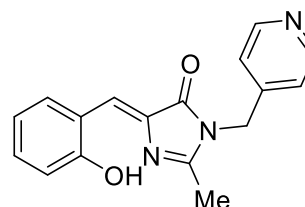
Il existe d'autres applications aux 4-arylidène-imidazolones dans le domaine médical. Nous pouvons citer les travaux du groupe de Moustafa El-Araby sur de potentiels anti-épileptiques,³⁹ ou encore le caractère antifongique⁴⁰ de certaines imidazolones et pour finir l'utilisation de ces dernières comme possible traitement anti-VIH.⁴¹ (Figure 23)



El-Araby et al.
Anticonvulsif
 $EC_{50} = 0,057 \text{ mM/kg}$ (souris)



Vidavaluri et al.
Antifongique sur souche
Fusarium oxysporum
Rhizoctonia solani et *Curvularia lunata*



Shinde et al.
Anti-HIV reverse transcriptase
Inhibition : 92,66 % (2,5 μM)

Figure 23 : Diverses applications en chimie médicale pour les 4-arylidène-imidazolones

³⁹ Mohamed, M. S.; Mahmoud, R. K.; Sayed, A. I.; El-Araby, M. E. *OJMC* **2012**, 02 (02), 24–29.

⁴⁰ (a) Voosala, C.; Yarla, N. S.; Nakka, M. R.; Vidavaluri, S. *Med chem* **2013**, 04 (01), 303-305.; (b) Janosik, T.; Johnson, A.-L.; Bergman, J. *Tetrahedron* **2002**, 58 (14), 2813–2819.

⁴¹ Mokale, S. N.; Lokwani, D.; Shinde, D. B. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2012**, 20 (9), 3119–3127.

3. Synthèses et fonctionnalisations

Que ce soit en chimie thérapeutique et/ou dans le domaine de la fluorescence, les 4-arylidène-imidazolones ou (4,4')-dialkyl-imidazolones possèdent des applications diverses et variées. Dans un souci d'apporter de nouveaux outils à ces deux disciplines, il est nécessaire d'en connaître leurs synthèses mais également les multiples méthodes de fonctionnalisations existantes.

A. Synthèses des imidazolones

a. Intermédiaire « Oxazolone »

Depuis la découverte de la GFP, plusieurs voies de synthèses de 4-arylidène-imidazolones ont été développées. Cependant la plus ancienne réaction mais toujours la plus utilisée à ce jour est celle imaginée par Erlenmeyer,⁴² connue aussi sous le nom de réaction d'Erlenmeyer-Plöchl.

Cette réaction de condensation entre un dérivé carbonyle (aldéhyde ou cétone) et un dérivé fonctionnalisé de type *N*-acylglycine permet d'obtenir un intermédiaire nommé oxazolone ou azlactone. (Schéma 4)

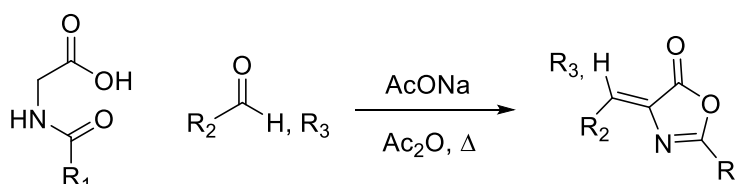


Schéma 4 : Synthèse de l'intermédiaire « oxazolone » proposée par Erlenmeyer

Cette réaction de condensation de type Knoevenagel, catalysée par l'acétate de sodium dans l'anhydride acétique, donne d'excellents rendements mais principalement pour des dérivés carbonyles aromatiques. En effet, lors de l'utilisation de dérivés hétéro-aromatiques ou aliphatiques, une chute de rendement est souvent observée. Dans certains cas, l'anhydride acétique peut aussi être remplacé par des agents de couplage classiques comme le *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) permettant d'obtenir cet intermédiaire de façon plus douce.⁴³ (Schéma 5)

⁴² Erlenmeyer, E. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1893**, 275 (1), 1–8.

⁴³ Takács, E.; Berente, Z.; Háda, V.; Mahó, S.; Kollár, L.; Skoda-Földes, R. *Tetrahedron* **2009**, 65 (24), 4659–4663.

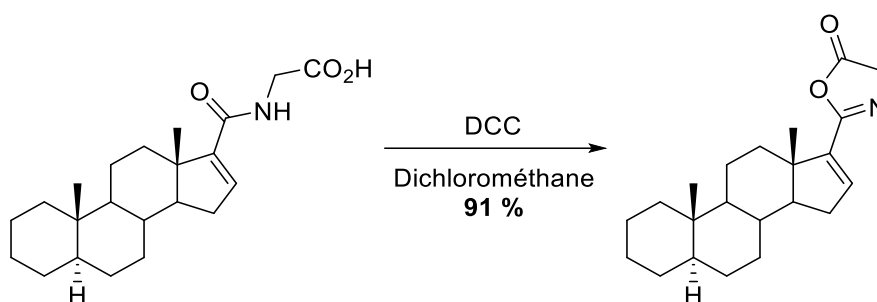


Schéma 5 : Synthèse d'oxazolones pour des dérivés de stéroïdes proposée par Skoda-Földes

Une autre voie de synthèse de 4-arylidène-oxazolones répandue dans la littérature emploie des dérivés d'acides *N*-acyldéhydroaminé.⁴⁴ Cependant l'obtention de ce genre de composé peut parfois être un facteur limitant dans le choix de cette méthode.⁴⁵ Pour éviter cet inconvénient, l'utilisation de composés *N*-acylamino-3-hydroxyacides⁴⁶ ou bien son dérivé saturé en position 3 peut alors être envisagée.⁴⁷ (Schéma 6)

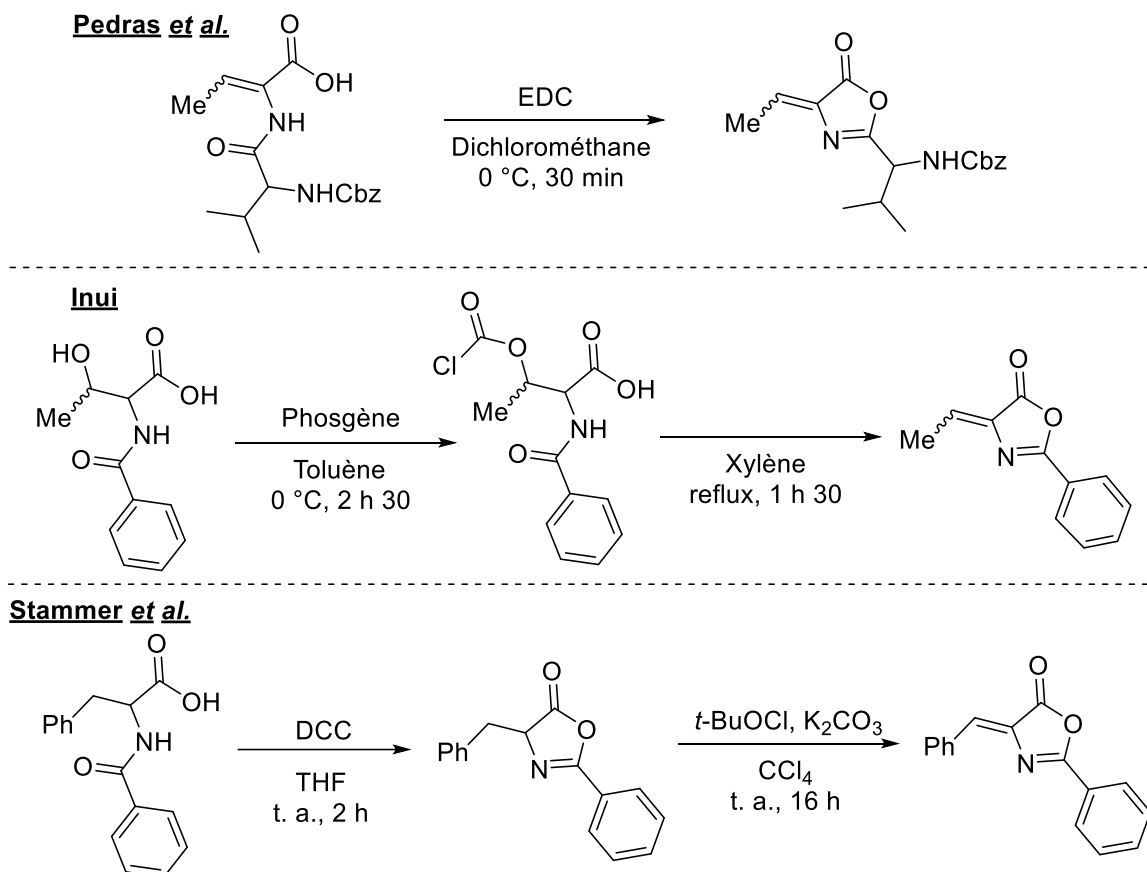


Schéma 6 : Réactions alternatives pour la synthèse d'oxazolones

⁴⁴ (a) Bonauer, C.; Walenzyk, T.; König, B. *Synthesis*, **2005**, 1, 1-20 ; (b) O'Brien, J. L.; Niemann, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79 (1), 80–85 ; (c) Ward, D. E.; Vázquez, A.; Pedras, M. S. C. *J. Org. Chem.* **1999**, 64 (5), 1657–1666.

⁴⁵ Breitholle, E. G.; Stammer, C. H. *J. Org. Chem.* **1976**, 41 (8), 1344–1349.

⁴⁶ Inui, T. *B. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, 45, 1254–1256.

⁴⁷ Lott, R. S.; Breitholle, E. G.; Stammer, C. H. *J. Org. Chem.* **1980**, 45 (6), 1151–1153.

Afin d'obtenir l'imidazolone désirée, l'ouverture de l'oxazolone est nécessaire. Pour ce faire, l'addition d'une amine sur cette dernière permet d'aboutir à un intermédiaire diamide. Cette réaction d'addition sur la fonction carbonyle se fait assez rapidement grâce au caractère électrophile du carbonyle. La réactivité de ce carbonyle semble similaire à celle d'un acide activé par un agent de couplage doux (CDI, HOSu...). Nombre d'entre elles sont stables plusieurs heures dans l'eau, mais réagissent rapidement avec des amines nucléophiles. L'utilisation d'amines encombrées ou peu nucléophiles comme les anilines conduit à des réactions beaucoup plus lentes.

Pour finir, le composé diamide subit une réaction de cyclisation suivie d'une déshydratation, formant ainsi l'imidazolone souhaitée. (Schéma 7)

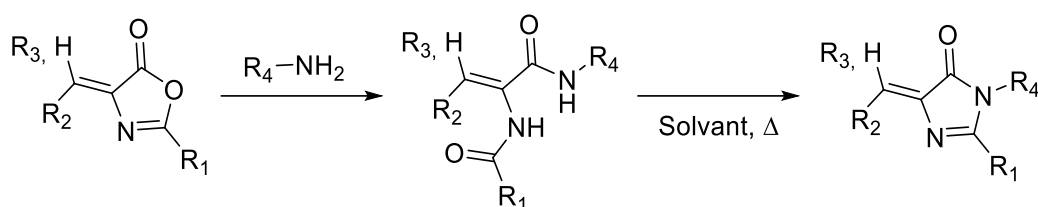


Schéma 7 : Ouverture de l'oxazolone puis cyclisation en imidazolone

Malheureusement, lors de cette dernière étape de synthèse de faibles rendements sont souvent obtenus du fait du faible caractère électrophile et nucléophile des deux fonctions amide. Dans certains cas l'ajout de réactifs basiques comme les carbonates,⁴⁸ les amines tertiaires⁴⁹ ou la pyridine⁵⁰ peut favoriser la déshydratation de l'intermédiaire diamide et améliorer les rendements de réactions.

Partant de ce constat, le groupe de Tun-Cheng Chien⁵¹ a proposé une méthode alternative pour ces différentes étapes de réactions. Dans le cas de l'ouverture, l'utilisation d'une quantité plus faible d'amine dans l'éthanol est préférée. En effet, cette dernière se fait dans certains cas avec l'amine comme solvant, permettant ainsi une économie non négligeable de réactifs.

⁴⁸ (a) Yampolsky, I. V.; Remington, S. J.; Martynov, V. I.; Potapov, V. K.; Lukyanov, S. A.; Lukyanov, K. A. *Biochemistry* **2005**, *44*, 5788-5793 ; (b) Pruger, P.; Bach, Y. *Synthesis* **2007**, *7*, 1103-1106 ; (c) Xiang, H.; Alasdair, F. B.; Tonge, P. J. *Org. Lett.* **2002**, *9*, 1523-1526

⁴⁹ (a) Yang, J.-S.; Huang, G.-J.; Liu, I.-H.; Peng, S.-M. *Chem. Commun.* **2008**, *11*, 1344-1346; (b) Stafforst, T.; Diederichsen, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *6*, 899-911

⁵⁰ Bhatt, P.V.; Wadla, W.; Rain, I.M.; Pravin, M.P. *Het. Comm.* **2006**, *1*, 79-82

⁵¹ Lee, C.-Y.; Chen, Y.-C.; Lin, H.-C.; Jhong, Y.; Chang, C.-W.; Tsai, C.-H.; Kao, C.-L.; Chien, T.-C. *Tetrahedron* **2012**, *68* (29), 5898-5907.

La réaction de déshydratation, est quant à elle effectuée cette fois-ci dans la pyridine à reflux.
(Schéma 8)

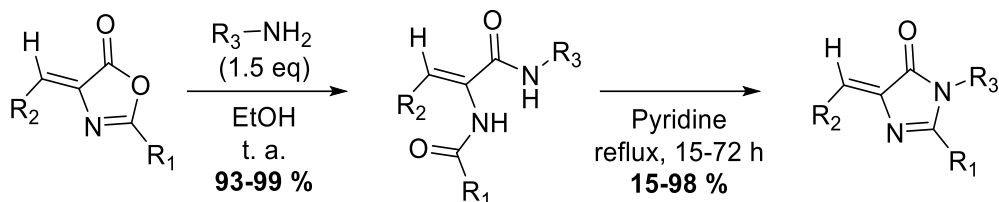


Schéma 8 : Amélioration proposée par l'équipe de Chien

Allant de quelques heures à plusieurs jours, cette méthode robuste montre cependant certaines limitations. C'est pourquoi notre laboratoire a proposé une alternative de synthèse d'imidazolones⁵² « One-Pot » à l'aide de *N,O*-bis(triméthylsilyl)acetamide (BSA) connu comme agent de silylation doux. Ce réactif permet dans un premier temps d'activer l'intermédiaire diamide mais aussi de jouer indirectement le rôle d'agent déshydratant dans le milieu.
(Schéma 9)

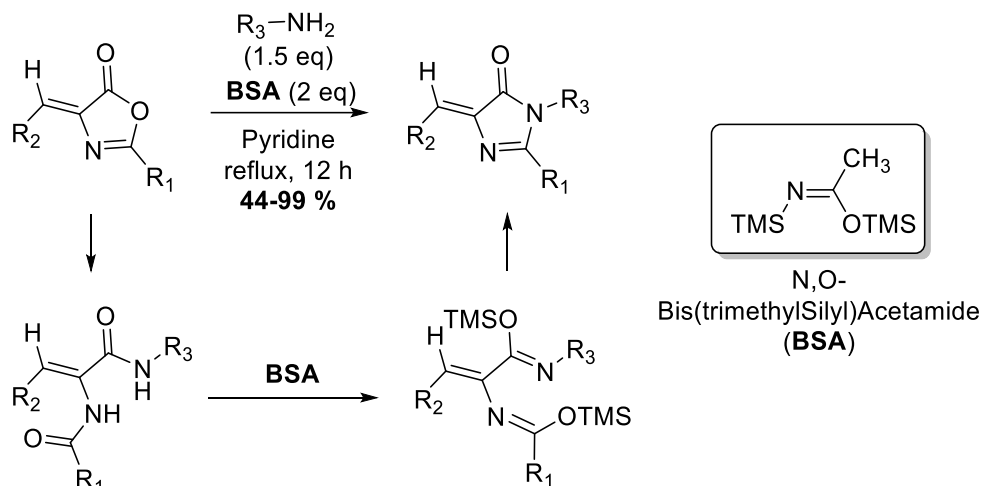


Schéma 9 : Amélioration proposée par notre laboratoire à l'aide de BSA

En plus d'obtenir de très bons rendements allant jusqu'à 99 %, cette méthodologie d'activation au BSA montre une diminution significative du temps de réaction passant de plusieurs heures voire jours à seulement 12 h. De plus, cette dernière est plus performante que la littérature pour certains composés comme les « phényl-diméthylamino », puisqu'une augmentation générale des rendements est observée. De plus cette méthodologie de synthèse peut aussi être appliquée aux dialkyl-imidazolones permettant d'aboutir à des

⁵² Muselli, M.; Colombeau, L.; Hédouin, J.; Hoarau, C.; Bischoff, L. *Synlett* **2016**, 27 (20), 2819–2825.

rendements allant jusqu'à 83 %. La méthode au BSA semble être une alternative de choix pour cette synthèse d'imidazolones à partir d'oxazolones.

b. Intermédiaire « 3,5-dihydro-4*H*-imidazol-4-one »

Une autre alternative pour la synthèse de 4-arylidène-imidazolone est le passage par un intermédiaire « 3,5-dihydro-4*H*-imidazol-4-one » suivi d'une condensation de type Knoevenagel.

En 1953, Goldberg⁵³ fut le premier à décrire cet intermédiaire de synthèse, isolé sous forme de sel. Cette synthèse met en œuvre l'utilisation du noyau imidate comme composé de départ. Malheureusement, de faibles rendements avaient été obtenus. Une autre approche a alors été imaginée par Devasia⁵⁴ permettant la synthèse plus directe d'imidazolones sans isoler l'intermédiaire. Cette amélioration permet d'obtenir le produit 4-arylidène-imidazolone désiré avec des rendements allant jusqu'à 88 %. (Schéma 10)

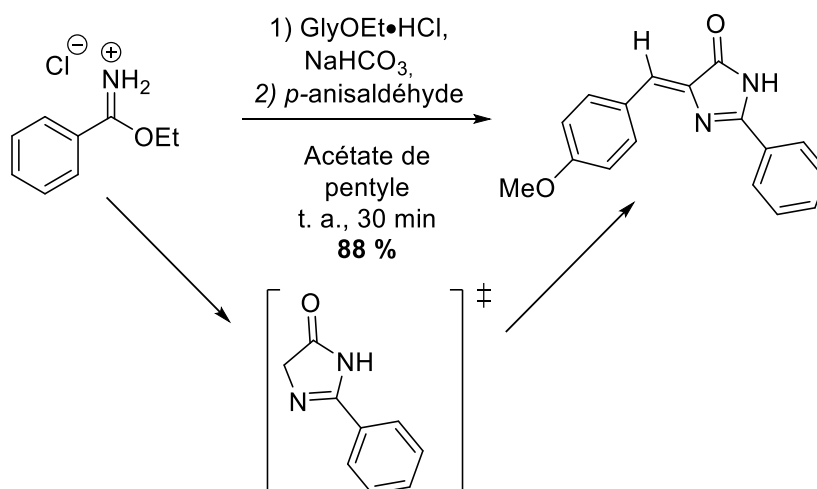


Schéma 10 : Synthèse d'imidazolones « One-Pot » *via* un intermédiaire « 3,5-dihydro-4*H*-imidazol-4-one » non isolé

A ce jour, la voie de synthèse de 4-arylidène-imidazolones à partir d'imidates est l'une des plus utilisées puisqu'elle présente l'avantage d'être rapide, économique et efficace.

⁵³ Lehr, H.; Karlan, S.; Goldberg, M. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75 (15), 3640–3645.

⁵⁴ Kidwai, A. R.; Devasia, G. M. A. *The Journal of Organic Chemistry* **1962**, 27 (12), 4527–4531.

D'autres alternatives à l'utilisation d'imidates peuvent être proposées. En effet les réactions par condensation d'ortho-esters⁵⁵ sur des dérivés de glycine aboutissent à la molécule désirée avec de très bons rendements *in-fine*. (Schéma 11)

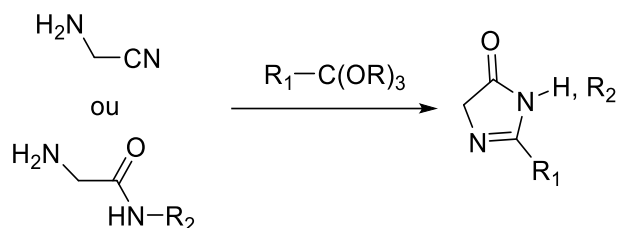


Schéma 11 : Condensation d'ortho-esters sur des dérivés de glycines

Une autre méthode de condensation a été imaginée par l'équipe de Burgess¹⁴, dans le but de synthétiser des fluorophores, en utilisant comme étape clef la réaction de Staudinger avec des dérivés d'azotures rapidement synthétisables. Cette nouvelle voie de synthèse permet de produire l'intermédiaire « imidazolone » avec de bons rendements. (Schéma 12)

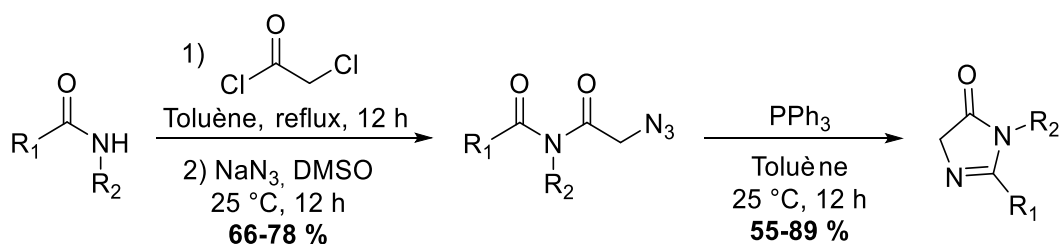


Schéma 12 : Synthèse de l'intermédiaire « imidazolone » proposée par Burgess

Pour finir, la fonction amidine peut elle aussi être employée pour former l'intermédiaire « 3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one ». On peut citer les travaux de l'équipe de Stucky⁵⁶ avec l'utilisation de dérivés d'acides ou d'esters ou encore les travaux de Ronzio⁵⁷ sur l'emploi de glyoxal. Cependant ces différents résultats aboutissent à des rendements isolés assez faibles. (Schéma 13)

⁵⁵ a) Brunken, J.; Bach, G. *Chem. Ber.* **1956**, 89 (6), 1363–1373; (b) Hosmane, S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25 (4), 363–366.

⁵⁶ Griffiths, G. J.; Hauck, M. B.; Imwinkelried, R.; Kohr, J.; Roten, C. A.; Stucky, G. C.; Gosteli, J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64 (22), 8084–8089.

⁵⁷ Ekeley, J. B.; Ronzio A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 57, 1353–1356.

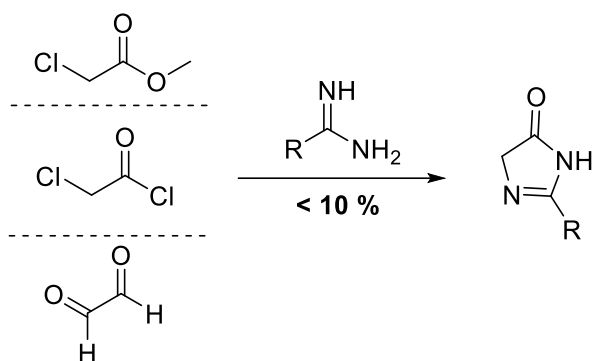


Schéma 13 : Synthèse de l'intermédiaire « imidazolone » à partir d'amidine

Contrairement à l'intermédiaire « oxazolone », l'intermédiaire « imidazolone » donne lieu à la synthèse d'imidazolones-4-(hétéro)aromatiques avec de très bons rendements à température ambiante. On peut citer les travaux de Burgess¹⁴ mais aussi ceux de Tolbert⁵⁸ en milieu liquide ionique. Ces différents exemples illustrent l'intérêt de synthétiser cet intermédiaire. (Schéma 14)

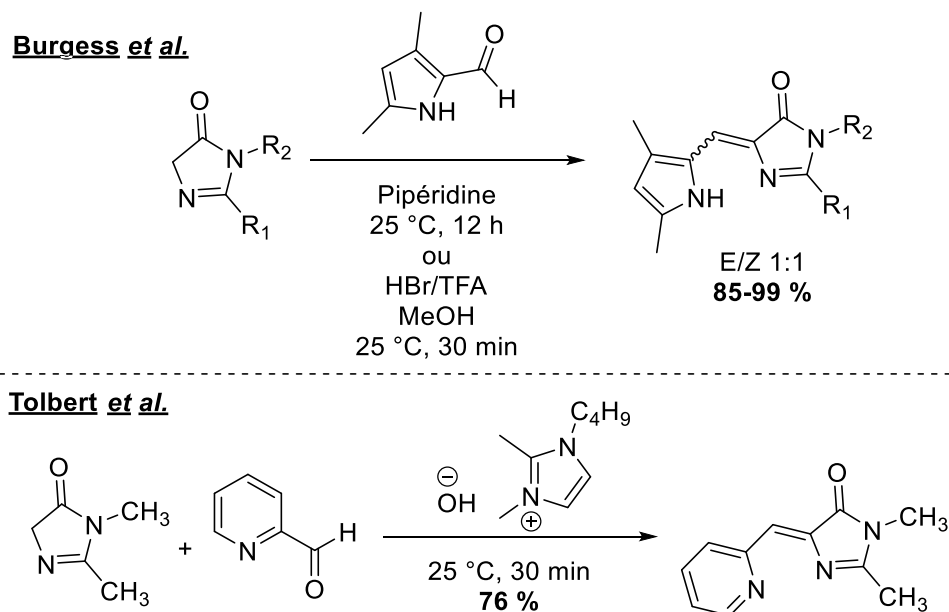


Schéma 14 : Synthèses d'imidazolones-4-(hétéro)arylidène

c. Synthèses directes et multicomposants

En 1899, Cunningham et Ruhemann⁵⁹ proposent la plus ancienne méthode de synthèse directe à l'aide d'amidine et de phénylpropionate d'éthyle. Malgré le fait que l'amidine ne soit pas un

⁵⁸ Baldrige, A.; Solntsev, K. M.; Song, C.; Tanioka, T.; Kowalik, J.; Hardcastle, K.; Tolbert, L. M. *Chemical Communications* **2010**, 46 (31), 5686.

⁵⁹ Ruhemann, S.; Cunningham, A.V. *J. Chem. Soc.*, **1899**, 75, 954–963.

bon groupement pour la synthèse de l'imidazolone « nue », dans ce cas présent un bon rendement de 51 % est observé. Ce n'est qu'après plusieurs années que cette méthodologie a été améliorée grâce aux travaux de Frédéric Taran⁶⁰ et l'emploi de phosphine comme catalyseur. (Schéma 15)

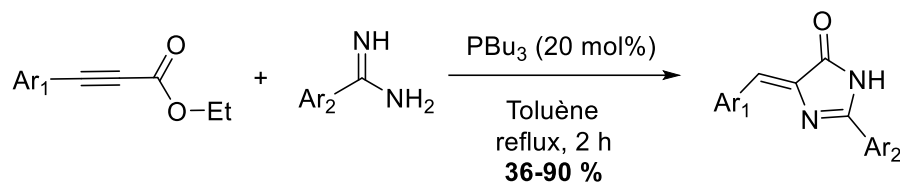


Schéma 15 : Synthèse d'imidazolones à partir d'arylpropiolate

Cette réaction a l'avantage d'être rapide, simple d'utilisation tout en donnant de bons rendements isolés. Cependant n'étant pas mentionné, l'usage de groupements électroattracteurs sur le phényle du noyau imidazolone pourrait être limitant du fait de l'addition plus complexe sur la triple liaison. En outre, la modulation en C2 implique à chaque fois la préparation d'une nouvelle amidine.

Le groupement amidine est également impliqué dans une autre synthèse directe d'imidazolone⁶¹ avec cette fois-ci un partenaire dérivé d'acide 2-bromo-acrylique, le couplage étant catalysé par de l'oxyde de cuivre. (Schéma 16)

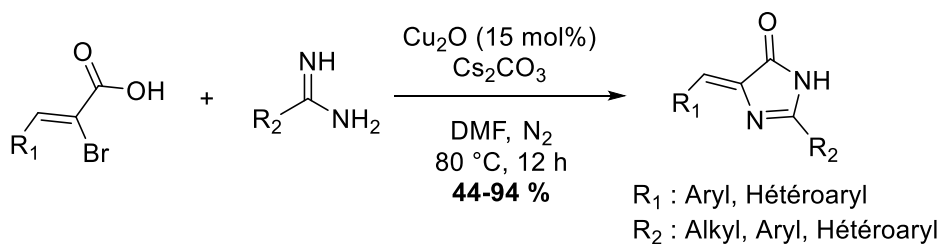


Schéma 16 : Synthèse « One-Pot » à partir d'amidines et de dérivés d'acide 2-bromoacrylique

Cette méthode robuste accepte davantage de groupements fonctionnels comme les hétéroaryles (R₁) mais aussi les groupements alkyles ou hétéroaryles en position C2 (R₂).

⁶⁰ Gabillet, S.; Loreau, O.; Specklin, S.; Rasalofonjatovo, E.; Taran, F. *J. Org. Chem.* **2014**, 79 (20), 9894–9898.

⁶¹ Gong, X.; Yang, H.; Liu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y.; Fu, H. *Org. Lett.* **2010**, 12 (14), 3128–3131.

Il existe aussi un procédé de construction multicomposants de 4-arylidènes-imidazolones grâce aux dérivés d'α-bromocétones, d'acides aminés et d'analogues d'isocyanates.⁶² Cette approche permet l'apport de groupements éthers soufrés, oxygénés mais aussi sélénés en position C2. (Schéma 17)

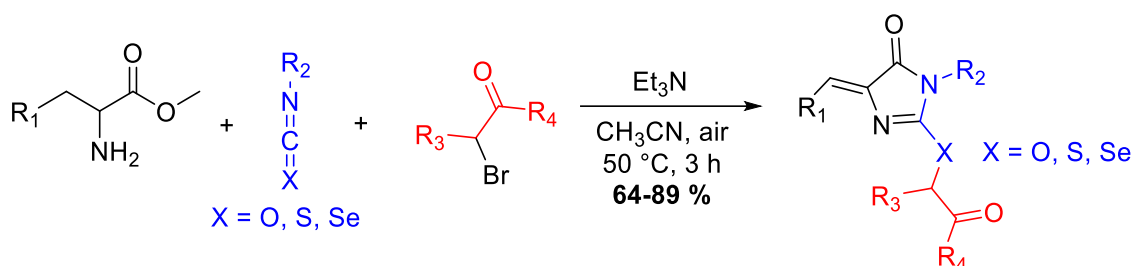


Schéma 17 : Construction « One-Pot » à partir d'analogues d'isocyanates

Il existe bien d'autres réactions de synthèse d'imidazolones,⁶³ mais celles-ci sont soit plus exotiques ou alors apportent peu d'avantages par rapport à celles déjà évoquées.

Pour finir, le groupe de Jieping Zhu a proposé une première synthèse innovante de dialkyl-imidazolones C2-H,⁶⁴ qu'il a par la suite améliorée de façon à obtenir *in-fine* des molécules portant un groupement aryle ou vinyloxy en position C2.⁶⁵ Cette synthèse multicomposants est effectuée à l'aide d'une fonction moins employée : la fonction isonitrile (cf : III. La Fonction Isonitrile). (Schéma 18)

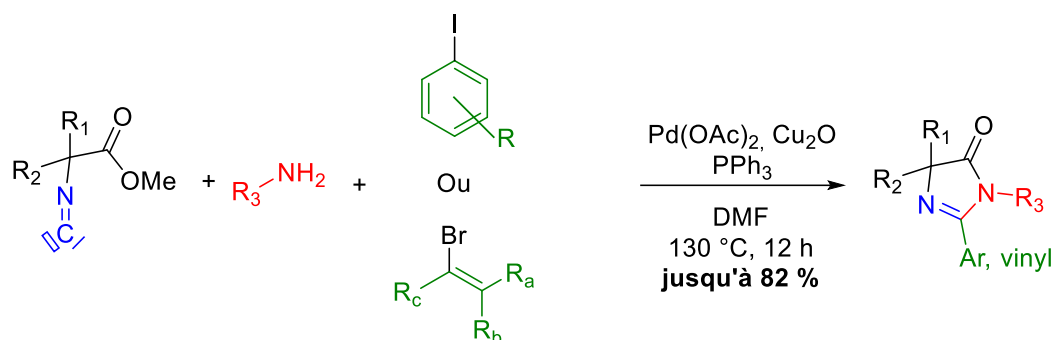


Schéma 18: Réaction multicomposants à partir d'isonitriles proposée par Zhu

B. Fonctionnalisation de la position C2

⁶² Haung, J.-Y.; Barve, I. J.; Sun, C.-M. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17 (11), 3040–3047.

⁶³ Baranov, M. S.; Lukyanov, K. A.; Yampolsky, I. V. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2013**, 39 (3), 223–244.

⁶⁴ Clemenceau, A.; Wang, Q.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2017**, 19 (18), 4872–4875.

⁶⁵ Clemenceau, A.; Wang, Q.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2018**, 20 (1), 126–129.

Après avoir effectué une brève revue des diverses possibilités de synthèses, nous allons maintenant nous concentrer sur les différentes fonctionnalisations du noyau imidazolone. Dans la recherche d'un fluorophore ou d'un composé biologiquement actif, il est fréquemment nécessaire d'effectuer plusieurs modifications de groupements fonctionnels sur une position bien précise, généralement l'aryle de la partie arylidène lorsqu'elle est présente, mais aussi, très souvent, la position C2. Dans cette optique, les chimistes se penchent de nos jours sur des fonctionnalisations de plus en plus tardives afin de gagner en efficacité tout en diminuant le nombre d'étapes de synthèse.

Que ce soit *via* l'intermédiaire « oxazolone » ou « imidazolone nue », l'apport d'un groupement en position C2 de l'imidazolone est effectué dans les premières étapes de synthèse et n'autorise pas ou peu de modification en aval. Comme nous avons pu le voir jusqu'à présent, la fonctionnalisation de cette position est cruciale ne serait-ce qu'en fluorescence avec l'apport de groupements électrodonneurs ou attracteurs.

a. Fonctionnalisation d'un groupement méthyle

En 2008, Yampolsky⁶⁶ et ses collaborateurs ont proposé une méthodologie de synthèse afin d'obtenir des analogues de la protéine Kaede. Cette approche, permettant la fonctionnalisation plus tardive du noyau imidazolone, consiste à oxyder un méthyle situé en position C2 puis effectuer un couplage de type Wittig sur l'aldéhyde alors formé. (Schéma 19)

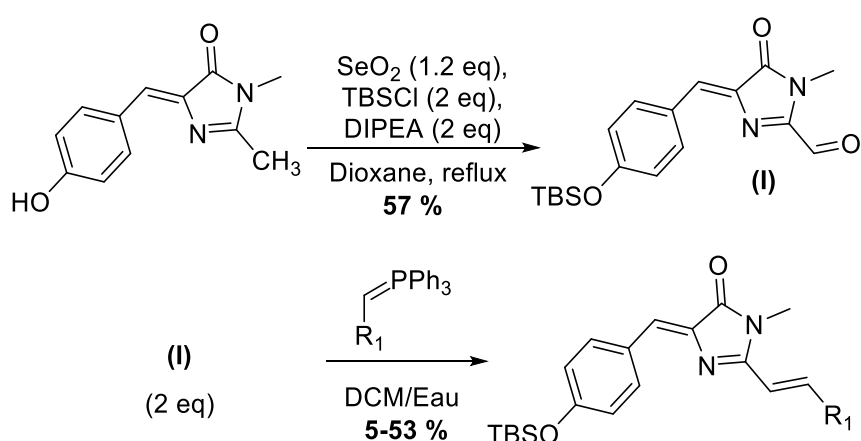


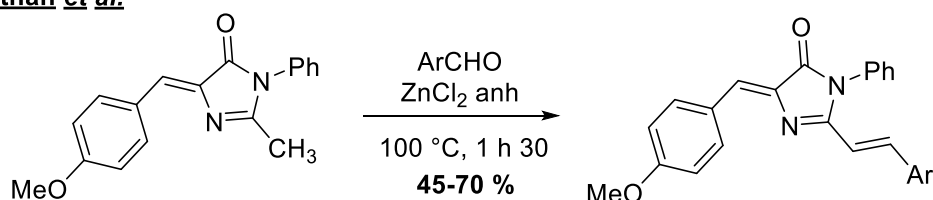
Schéma 19 : Fonctionnalisation d'un groupement méthyle en position 2 proposée par Yampolsky

⁶⁶ Yampolsky, I. V.; Kislukhin, A. A.; Amatov, T. T.; Shcherbo, D.; Potapov, V. K.; Lukyanov, S.; Lukyanov, K. A. *Bioorganic Chemistry* **2008**, 36 (2), 96–104.

Cette démarche intéressante est malgré tout peu exploitée du fait de l'utilisation de quantité stœchiométrique d'oxyde de sélénium, toxique. Des rendements assez moyens sont eux aussi observés pour ces deux réactions. Ceci peut être dû à la faible stabilité du groupement formyle formé ou encore à des difficultés de purification.

Partant de ce constat, d'autres stratégies de fonctionnalisation⁶⁷ ont été imaginées. L'apport de la chimie des acides de Lewis peut dans certains cas permettre la condensation directe d'un groupement méthyle dans cette position. Ce dernier permet, en conditions acide de Lewis et dans certains cas en l'absence de solvant, la condensation sur des dérivés carbonylés pour aboutir dans notre cas à des composés vinyliques analogues de Kaede. (Schéma 20)

Ramanathan et al.



Höbartner et al.

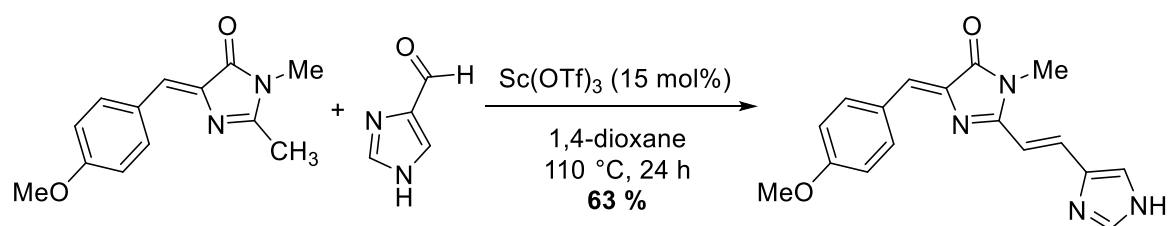


Schéma 20 : Utilisation d'acides de Lewis dans le cadre de condensations vinyliques

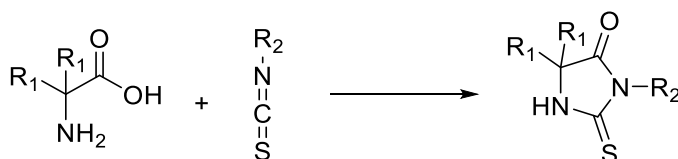
Ces approches sont plus efficaces que la réaction de Wittig. Notamment, les rendements sont meilleurs et le temps de réaction est lui aussi diminué. Cependant, il est parfois nécessaire de synthétiser les aldéhydes qui peuvent être plus difficiles d'accès (coût, stabilité). Ces trois méthodes sont donc des méthodes très intéressantes dans l'optique de synthétiser des dérivés de la protéine Kaede.

⁶⁷ (a) Rajbongshi, B. K.; Nair, N. N.; Nethaji, M.; Ramanathan, G. *Crystal Growth & Design* **2012**, 12 (4), 1823–1829 ; (b) Bhattacharjya, G.; Agasti, S. S.; Ramanathan, G. *Arkivoc* **2006**, 2006 (10), 152, (c) Steinmetzger, C.; Palanisamy, N.; Gore, K. R.; Höbartner, C. A. *Chem. Eur. J.* **2019**, 25 (8), 1931–1935.

b. Fonctionnalisation de dérivés de thiohydantoïnes

Outre leur intérêt en tant que tel en chimie médicinale,⁶⁸ les thiohydantoïnes sont également des précurseurs intéressants dans la synthèse d'imidazolones fonctionnalisées en position C2. Du fait de la difficulté d'accès à des imidazolones pré-fonctionnalisées par un métal ou un halogène en C2, l'analogue soufré, plus stable, est quant à lui décrit. En plus d'utiliser des composés peu onéreux, la synthèse de 5-arylidène-thiohydantoïnes est bien maîtrisée.⁶⁹ (Schéma 21)

Réactions de condensation avec thioisocyanate



Réactions de condensation d'aldéhydes sur la 2-thiohydantoïne

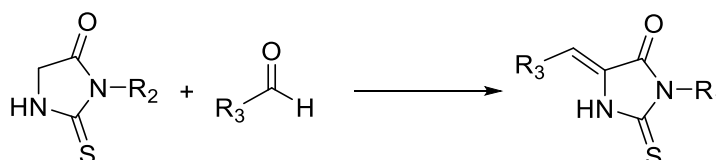


Schéma 21 : Voies de synthèses générales les plus utilisées pour obtenir les dérivés de thiohydantoïne

Grâce au caractère nucléophile du soufre en position C2, celui-ci peut facilement être alkylé⁶⁸ par exemple benzylé.⁷⁰ Cette stratégie permet de former un groupement facilement labile dans le cadre d'une addition-élimination et ainsi pré-fonctionnaliser l'imidazolone pour effectuer diverses réactions sur cette position.

Comme cité plus haut, l'apport de divers groupements azotés ou éthers en position C2 de l'imidazolone est recherché en chimie médicinale.^{27,32,34,36} Dans le cadre de la synthèse d'inhibiteurs de kinases Cdc7, Vanotti³¹ et son équipe ont utilisé ces dérivés imidazolones pré-fonctionnalisés afin de former *in-fine* des dérivés d'alkyl ou benzyl-amines désirés. En 2011,

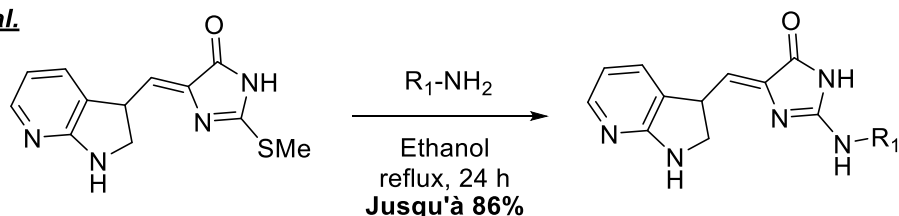
⁶⁸ Cho, S.; Kim, S.-H.; Shin, D. Recent Applications of Hydantoin and Thiohydantoin in Medicinal Chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2019**, 164, 517–545.

⁶⁹ (a) Ware, E. *Chem. Rev.* **1950**, 46 (3), 403–470 ; (b) Kuznetsova, O. Y.; Antipin, R. L.; Udina, A. V.; Krasnovskaya, O. O.; Beloglazkina, E. K.; Terenin, V. I.; Koteliarsky, V. E.; Zyk, N. V.; Majouga, A. G. *J. Heterocyclic Chem.* **2016**, 53 (5), 1570–1577 ; (c) Metwally, M. A.; Abdel-Latif, E. *Journal of Sulfur Chemistry* **2012**, 33 (2), 229–257.

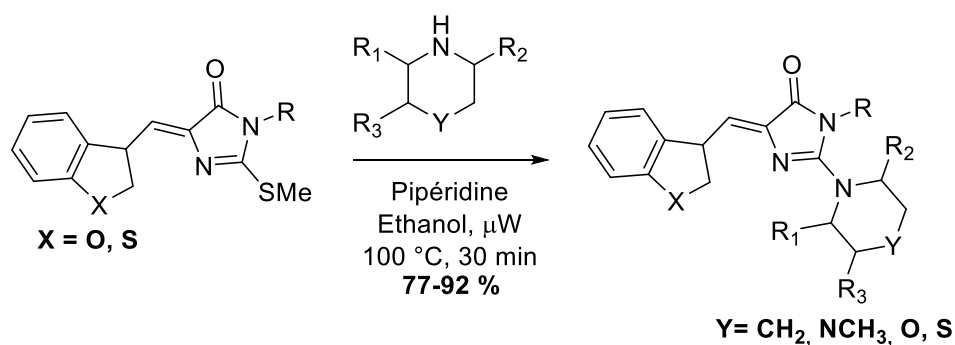
⁷⁰ Gosling, S.; Rollin, P.; Tatibouët, A. *Synthesis* **2011**, 2011 (22), 3649–3660.

Biehl⁷¹ a lui aussi proposé une synthèse d'imidazolones avec un groupement aminé en position C2 *via* l'utilisation de micro-ondes afin de diminuer le temps de réaction. Enfin, on peut aussi citer les travaux du groupe de Chauhan,⁷² qui en plus de synthétiser des dérivés 2-diméthylamino, ont aussi permis d'obtenir des groupements éthers en cette position. (Schéma 22)

Vanotti *et al.*



Biehl *et al.*



Chauhan *et al.*

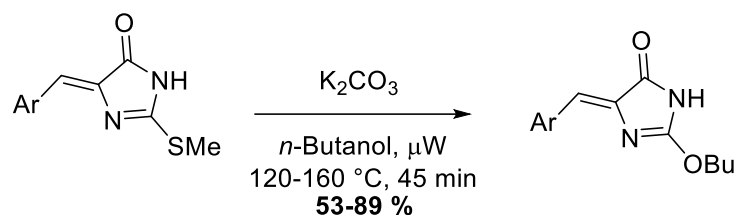


Schéma 22 : Amination et étherification à partir d'imidazolones activées par un groupe partant SME en position C2

Afin d'apporter une diversité fonctionnelle plus importante, les couplages croisés sont des réactions de choix dans le cadre de fonctionnalisations tardives. En l'absence de dérivés halogénés ou organométalliques en cette position, les dérivés soufrés peuvent constituer une bonne alternative notamment grâce à la réaction de Liebesking-Srogl.⁷³ En 2005, l'équipe de Martine Schmitt⁷⁴ a présenté une fonctionnalisation par couplage pallado-catalysée

⁷¹ Kamila, S.; Ankati, H.; Biehl, E. R. *Molecules* **2011**, 16 (7), 5527–5537.

⁷² Khan, S.; Mahar, R.; Bajpai, V.; Kumar, B.; Chauhan, P. M. S. *New York* **2013**, 8.

⁷³ Cheng, H.-G.; Chen, H.; Liu, Y.; Zhou, Q. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, 7 (3), 490–508.

⁷⁴ (a) Oumouch, S.; Bourotte, M.; Schmitt, M.; Bourguignon, J.-J. *Synthesis* **2005**, 1, 25-27 ; (b) Gosling, S.; Rollin, P.; Tatibouet, A. *Synthesis* **2011**, 22, 3649-3660.

d'imidazolones C2 pré-fonctionnalisées par un groupement SME avec des organoboranes ou des organostannanes. (Schéma 23)

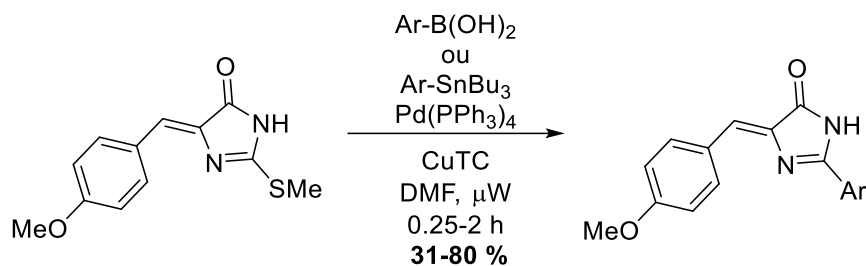


Schéma 23 : Fonctionnalisation par réaction de Liebesking-Srogl

c. Fonctionnalisation directe par « fonctionnalisation C-H »

A l'inverse du noyau imidazole,⁷⁵ la faible disponibilité de pré-fonctionnalisations peut être un frein à l'obtention de nouvelles imidazolones fonctionnalisées en position C2. C'est dans ce contexte que notre équipe⁷⁶ s'est alors penchée sur une fonctionnalisation plus directe de ce noyau à partir de la fonctionnalisation de liaisons C-H métallo-catalysée. (Schéma 24)

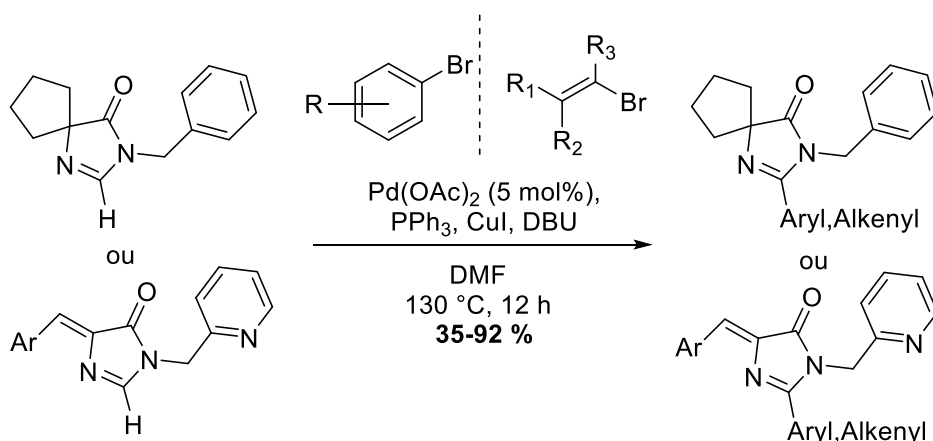


Schéma 24 : Fonctionnalisation C-H du noyau imidazolone par co-catalyse Cu(I)-palladium

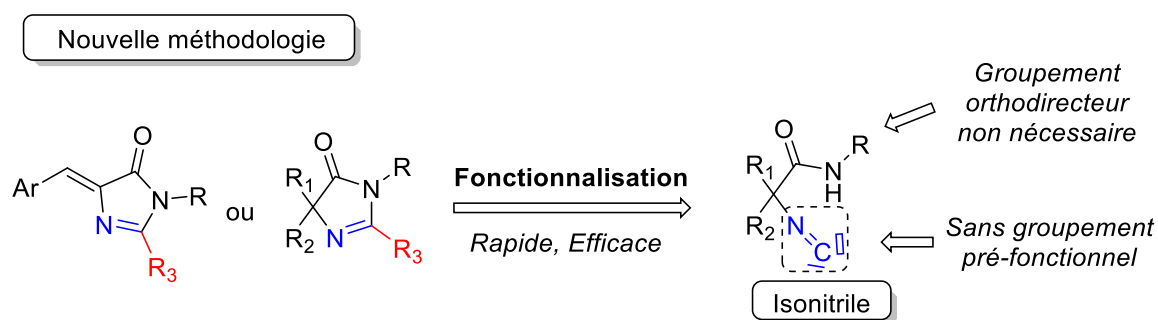
En plus d'être économique en termes d'atomes et d'étapes de synthèse car ne nécessitant pas de pré-fonctionnalisation, la fonctionnalisation de liaisons C-H métallo-catalysée a l'avantage d'être sélective du proton en position C2. Enfin, de très bons rendements ont été obtenus pour les réactions d'arylations ou de vinylations. Cependant il est nécessaire dans le cas des

⁷⁵ (a) Katritzky, A. R.; Rewcastle, G. W.; Fan, W.-Q. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5685-5689 ; (b) Lee, D.-H.; Choi, M.; Yu, B.-W.; Ryoo, R.; Taher, A.; Hossain, S.; Jin, M.-J.. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351 (17), 2912-2920.

⁷⁶ (a) Muselli, M.; Baudequin, C.; Hoarau, C.; Bischoff, L. *Chemical Communications* **2015**, 51 (4), 745-748 ; (b) Muselli, M.; Baudequin, C.; Perrio, C.; Hoarau, C.; Bischoff, L. *Chemistry - A European Journal* **2016**, 22 (16), 5520-5524.

4-arylidène-imidazolones d'utiliser un groupement picolyly qui va jouer le rôle de bras directeur et de ligand, et possiblement permettre de stabiliser l'intermédiaire palladié formé.

Comme nous avons pu le voir jusqu'à présent, les différentes réactions de fonctionnalisation de la position C2 possèdent toutes leurs points forts mais sont aussi parfois pourvues d'inconvénients non négligeables (pré-fonctionnalisation, groupement ortho-directeur nécessaire..). A l'instar des travaux initiés par Zhu⁶⁵ et son équipe avec l'ajout de la fonction isonitrile comme « pivot » dans la réaction, une nouvelle méthodologie de synthèse rapide et efficace pourrait nous permettre de nous affranchir des contraintes évoquées jusqu'à présent. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à cette fonction isonitrile et sa réactivité qui lui est propre. (Schéma 25)



III. La fonction isonitrile

En 1859, lors de l'hydrolyse d'une réaction à base de cyanure d'argent et d'un composé halogéné, Lieke⁷⁷ a obtenu un produit différent de l'acide carboxylique souhaité. Sans les techniques actuelles d'analyse et surtout forcé par ses collègues, Lieke fût contraint d'arrêter de travailler sur ces nouveaux substrats malodorants. En effet, il venait de synthétiser le premier isonitrile. (Schéma 26)



Schéma 26 : Synthèse d'isonitriles par Lieke en 1859

Ce n'est que quelques années plus tard, à partir des travaux de Hofmann⁷⁸ et Gautier,⁷⁹ considérés comme étant les pionniers de la recherche sur les isonitriles, qu'un réel intérêt scientifique s'est porté sur cette fonction si caractéristique par sa structure et son odeur forte et persistante.

1. Synthèses de la fonction isonitrile

Jusqu'à nos jours, plusieurs méthodes de synthèse d'isonitriles ont vu le jour. Néanmoins deux approches assez générales peuvent en résumer leurs synthèses : la voie « carbylamine » et la voie par « déshydratation de la fonction formamide ». D'autres démarches peuvent cependant être également observées.

A. Voie « Carbylamine »

En parallèle des travaux de Gautier, Hofmann⁸⁰ a développé une méthode de synthèse d'isonitrile grâce à la réaction du dichlorocarbène sur une amine primaire. L'obtention de ce dichlorocarbène est issue l' α -élimination du chloroforme par la potasse en solution dans l'éthanol. (Schéma 27)

⁷⁷ (a) Aurelie Schiltz, Thèse de Chimie Organique, Ecole Polytechnique X, 2010. Français. pastel-00558692 ; (b) Lieke, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, 112, 316

⁷⁸ Hofmann, A. W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, 144, 114

⁷⁹ Gautier, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1869**, 146, 119

⁸⁰ (a) Hofmann A.W. C.R. *hebd. Séances Acad. Sci.* **1867**, 65, 484 ; (b) Hofmann A.W. *Liebigs Ann. Chem.* **1867**, 144, 114-120 (c) Hofmann A.W. *Liebigs Ann. Chem.* 1868, 146, 107-119

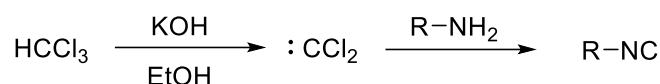


Schéma 27 : Synthèse générale d'isonitriles par voie « carbylamine » proposée par Hofmann

Bien que cette méthode soit assez simple d'utilisation, les rendements de réaction restent malgré tout relativement faibles (inférieurs à 50 %) et le milieu réactionnel est bien souvent complexe, empêchant parfois la purification de l'isonitrile. D'autre part, l'utilisation de potasse concentrée est incompatible avec de nombreuses fonctions.

Au moyen des avancées considérables dans la chimie organique durant le siècle suivant, notamment avec les recherches sur la catalyse par transfert de phase,⁸¹ Ugi et Weber⁸² ont amélioré la méthodologie de synthèse des isonitriles. Grâce à la génération de dichlorocarbène plus propre *via* l'utilisation d'un agent de transfert de phase en milieu dichlorométhane/eau, la purification des isonitriles s'est vu simplifiée, entraînant ainsi une hausse des rendements. (Schéma 28)

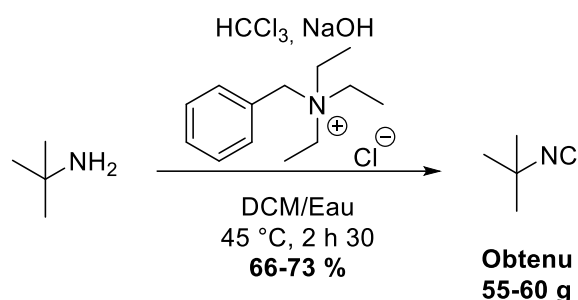


Schéma 28 : Synthèse du *tert*-butyl isonitrile proposée par Weber

Ce moyen peu coûteux permet de générer des isonitriles à partir d'amine à l'échelle de plusieurs dizaines de grammes avec des rendements très satisfaisants. Cependant, il est nécessaire de recourir à une purification en fin de réaction puisqu'une quantité non négligeable de sous-produits est présente, en particulier l'amine utilisée en excès.

⁸¹ (a) Makosza M.; Wawrzyniewicz M. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4659-4662 ; (b) Starks, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93 (1), 195-199

⁸² (a) Weber, W. P. ; Gokel, G. W.; Ugi, I. K. *Angew. Chem. Internat. Edit.* **1972**, 11, 530-531 ; (b) Gokel, G. W.; Widera, R. P.; Weber. W. P. *Org. Syn. Coll.*, **1988**, 6, 232-235

Il est également possible d'effectuer la synthèse de ces isonitriles en se servant des dérivés d'anilines et du trichloroacétate de sodium. Cette approche a pour but de générer un dichlorocarbène cette fois-ci par voie thermique.⁸³ (Schéma 29)

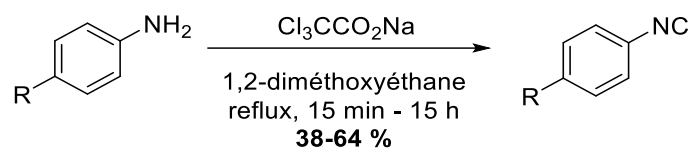


Schéma 29 : Synthèse d'isonitriles par décomposition thermique du trichloroacétate de sodium

Ces procédés pourtant simples sont bien souvent moins utilisés au regard de la déshydratation de fonctions formamides, réputée plus robuste et donnant généralement de meilleurs rendements.

B. Voie par « déshydratation de formamides »

A partir des résultats issus de l'hydrolyse de l'isonitrile de Lieke,⁷⁷ Ugi s'est intéressé à la réaction de déshydratation de la fonction formamide calquée sur la synthèse des nitriles. Elle repose sur l'élimination, médiée généralement par une base aminée, d'un groupe partant oxygéné créé par l'activation de l'amide par un agent électrophile.⁸⁴ (Schéma 30)

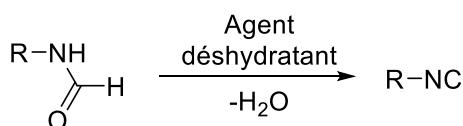


Schéma 30 : Synthèse générale d'isonitriles par déshydratation de formamides

Au milieu du XX^{ème} siècle, Ugi propose la première méthode de déshydratation en utilisant du phosgène,⁸⁵ composé qui demande certaines précautions quant à son utilisation. D'autres agents déshydratants, permettant la génération *in-situ* de phosgène peuvent être cités comme le diphosgène⁸⁶ ou le triphosgène.⁸⁷ (Schéma 31)

⁸³ Krapcho, A. P. *J. Org. Chem.* **1962**, 27 (3), 1089–1090.

⁸⁴ Mowry, D. T. *Chem. Rev.* **1948**, 42 (2), 189–283.

⁸⁵ Ugi, I.; Fetzer, U.; Eholzer, U.; Knupfer, H.; Offermann, K. *Angew. Chem. Internat. Edit.* **1965**, 4 (6), 472–484.

⁸⁶ Skorna, G.; Ugi, I. *Angew. Chem.* **1977**, 89 (4), 267–268.

⁸⁷ Zhu, J.; Wu, X.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 577–579.

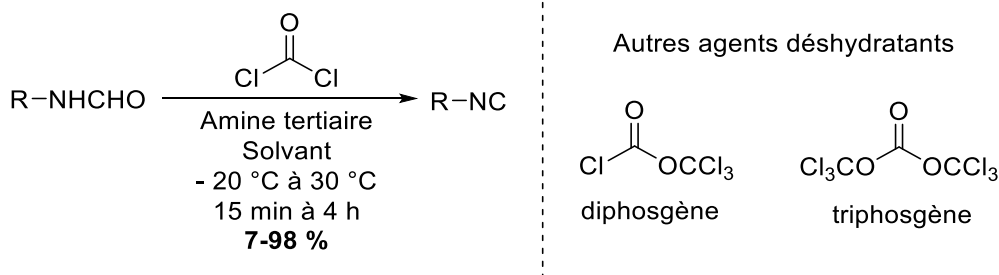


Schéma 31 : Synthèse d'isonitriles à partir de phosgène et ses dérivés proposée par Ugi

La mise au point de nouvelles conditions réactionnelles⁸⁸ à base de trichlorure de phosphoryle ou de chlorure de thionyle sont à ce jour de très bonnes alternatives à ces réactifs dangereux. Le réactif de Burgess⁸⁹ peut lui aussi être utilisé malgré le fait qu'il soit plus onéreux. Il a pour avantage d'être un réactif assez doux et peut être préconisé dans certains cas lorsque les composés peuvent être sensibles aux dérivés halogénés. (Schéma 32)

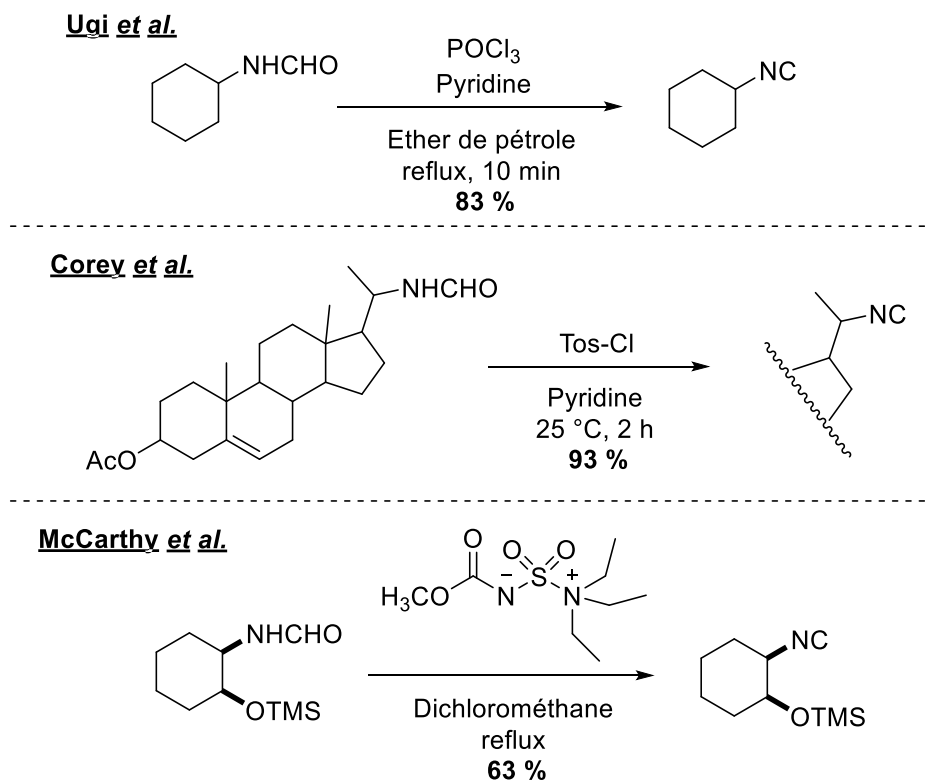


Schéma 32 : Alternatives aux dérivés du phosgène

⁸⁸ (a) Ugi, I.; Meyr, R. *Chem. Ber.* **1960**, 93 (1), 239–248 ; (b) Ingold, C. K. *J. Chem. Soc.* **1924**, 125, 87-102 ; (c) Hertler, W.; Corey, E. *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 1221-1222.

⁸⁹ (a) Atkins, G. M.; Burgess, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4744-4745 ; (b) Creedon, S. M.; Crowley, H. K.; McCarthy, D. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1015-1017 ; (c) Khapli, S.; Dey, S.; Mal, D. *J. Ind. Inst. Sci.* **2001**, 81, 461-476 ; (d) Khapli, S.; Dey, S.; Mal, D. *ChemInform* **2003**, 34 (40), 461-476.

On peut aussi citer un dernier procédé proposé par Andrea Porcheddu à base de trichlorotriazine (TCT) sous irradiation micro-ondes.⁹⁰ La fonction isonitrile est alors obtenue dans des conditions douces mais surtout plus rapidement que par les méthodes présentées jusqu'à présent. (Schéma 33)

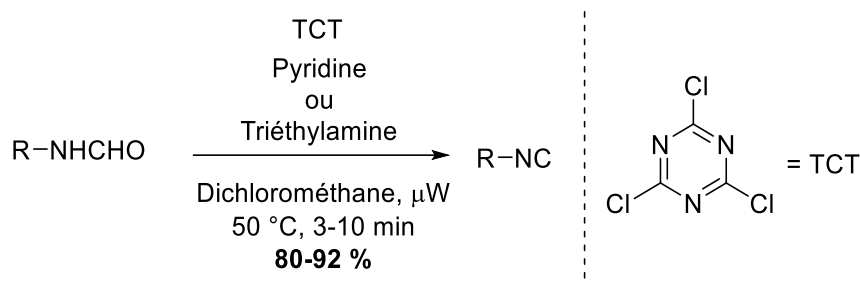


Schéma 33 : Synthèse d'isonitriles à partir de trichlorotriazine (TCT) sous micro-ondes

C. Autres voies de synthèses

Il existe bien d'autres voies de synthèse d'isonitriles permettant d'en accroître le répertoire. A partir des travaux pionniers de Lieke en 1859, d'autres procédés ont permis de développer la substitution nucléophile à partir de composés cyanés comme avec les travaux de l'équipe de Laurent El-Kaïm avec le cyanure d'argent⁹¹ ou encore le cyanure de trimethylsilyle⁹² qui sont plus utilisés de nos jours. (Schéma 34)

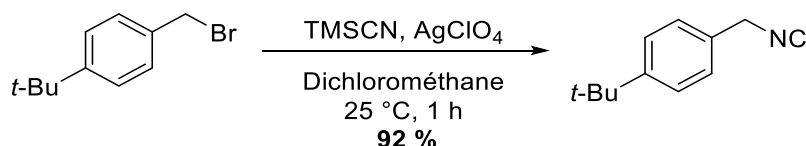


Schéma 34 : Synthèse d'isonitriles à partir de cyanure de trimethylsilyle par substitution nucléophile

Inspirée des travaux de Couture⁹³ sur la fonctionnalisation de cycles oxazoles, notre équipe s'est alors intéressée à l'usage de dérivés de magnésiate de lithium⁹⁴ afin de fonctionnaliser des noyaux oxazoles et benzoxazoles en position C2. Lors des différentes réactions effectuées, ils observèrent une ouverture de ces composés sous forme d'alcoolate de lithium présentant

⁹⁰ Porcheddu, A.; Giacomelli, G.; Salaris, M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70 (6), 2361–2363.

⁹¹ El-Kaïm, L.; Grimaud, L.; Schiltz, A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 3024–3026.

⁹² Kitano, Y.; Manoda, T.; Miura, T.; Chiba, K.; Tada, M. *Synthesis*, **2006**, 3, 405–410.

⁹³ Couture, A.; Grandclaudon, P.; Hoarau, C.; Cornet, J.; Hénichart, J.-P.; Houssin, R. *J. Org. Chem.* **2002**, 67 (11), 3601–3606

⁹⁴ Bayh, O.; Awad, H.; Mongin, F.; Hoarau, C.; Bischoff, L.; Trécourt, F.; Quéguiner, G.; Marsais, F.; Blanco, F.; Abarca, B.; Ballesteros, R. *J. Org. Chem.* **2005**, 70 (13), 5190–5196.

une fonction isonitrile en β . Ces derniers ne pouvaient évoluer qu'en présence d'un électrophile. (Schéma 35)

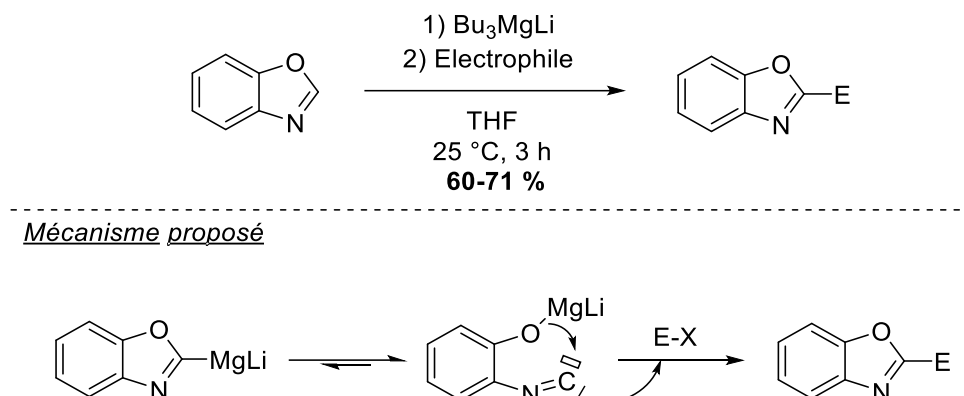


Schéma 35 : Ouverture du noyau benzoxazole en isonitrile par un magnésiate de lithium

Enfin, le groupe de Pirrung⁹⁵ a par la suite proposé une amélioration de cette synthèse d'isonitriles à partir de noyaux oxazoles mais cette fois-ci à l'aide d'un électrophile permettant de piéger l'atome d'oxygène. Grâce à cette méthode, le composé isonitrile peut alors être isolé facilement avec d'excellents rendements. (Schéma 36)

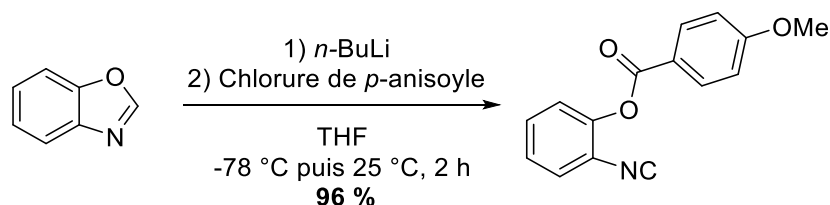


Schéma 36 : Amélioration proposée par Pirrung avec piégeage du phénate de lithium

2. Réactivité de la fonction isonitrile

De par sa géométrie si particulière, la fonction isonitrile possède une réactivité qui lui est propre.⁹⁶ Souvent comparée à une molécule de monoxyde de carbone,⁹⁷ la structure de la fonction isonitrile est encore aujourd'hui sujette à débat. Historiquement, la première représentation que l'on peut trouver dans la littérature est la forme carbénique.⁹⁸ Cette forme particulière pourrait expliquer le caractère bivalent de cette fonction, capable à la fois de réagir comme nucléophile mais aussi comme électrophile. Des calculs quantiques ont même

⁹⁵ (a) Pirrung, M. C.; Ghorai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 (36), 11772–11773 ; (b) Pirrung, M. C.; Ghorai, S.; Ibarra-Rivera, T. R. *J. Org. Chem.* **2009**, 74 (11), 4110–4117

⁹⁶ Giustiniano, M.; Basso, A.; Mercalli, V.; Massarotti, A.; Novellino, E.; Tron, G. C.; Zhu, J. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46 (5), 1295–1357.

⁹⁷ Lindemann H., Wiegreb L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1930**, 63, 1650-1657.

⁹⁸ Nef, J. U. *Liebigs Ann.* **1892**, 270, 267–335.

été effectués⁹⁹ afin de prouver son existence. Ce n'est que dans les années 1930 qu'une autre forme, la forme zwitterionique, est alors proposée. Cette forme chargée et linéaire a même été observée grâce à des études effectuées en spectroscopie Raman et par diffraction des électrons.¹⁰⁰ (Figure 24)

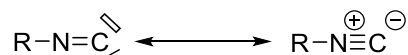


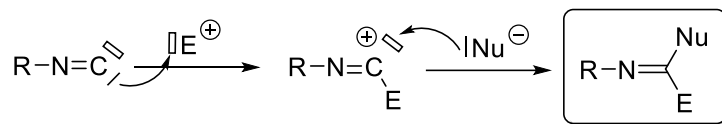
Figure 24 : Représentation carbénique (à gauche) et zwitterionique (à droite)

Afin de faciliter la compréhension et d'expliquer la réactivité si particulière de cette fonction, la forme carbénique sera principalement utilisée.

A. Réactions d'α-addition d'électrophiles, nucléophiles ou de radicaux

Du fait de sa structure électronique qui lui est propre, le carbone terminal de la fonction isonitrile peut aussi bien jouer le rôle de nucléophile et donc réagir par son doublet non-liant (orbitale σ la plus haute occupée), mais aussi d'électrophile à partir de sa lacune électronique (orbitale π* la plus basse vacante) d'après la théorie des orbitales moléculaires. (Schéma 37)

Caractère Nucléophile



Caractère Electrophile

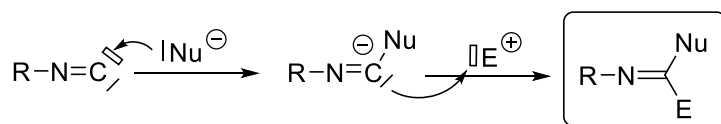


Schéma 37 : Réactivité des isonitriles

a. Caractère nucléophile des isonitriles

Une des premières réactions mettant en jeu le caractère nucléophile de l'isonitrile est la réaction de Nef.¹⁰¹ Cette synthèse découverte en 1894 puis améliorée par Ugi¹⁰² en 1961,

⁹⁹ Ramozzi, R.; Chéron, N.; Braïda, B.; Hiberty, P. C.; Fleurat-Lessard, P. *New J. Chem.* **2012**, 36, 1137.

¹⁰⁰ (a) Davies, J. E. D.; Wood, W. J. *J. Raman Spectrosc.* **1973**, 1 (4), 383–385 ; (b) Bak, B.; Hansen-Nygaard, L.; Rastrup-Andersen, J. *J. Mol. Spectrosc.* **1958**, 2, 54–57.

¹⁰¹ (a) Nef, J.U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, 280, 291–342 ; (b) La Spisa, F.; Tron, G. C.; El Kaïm, L. *Synthesis* **2014**, 46, 829–841.

¹⁰² Ugi, I.; Fetzer, U. *Chem. Ber.* **1961**, 94 (4), 1116–1121.

autorise l'addition de l'isonitrile sur un halogénure d'acide, permettant ainsi l'obtention d'un chlorure d' α -cétoimidoyle plus ou moins stable. En effet, ces dérivés évoluent rapidement vers une autre espèce en fonction du partenaire nucléophile en présence dans le milieu. (Schéma 38)

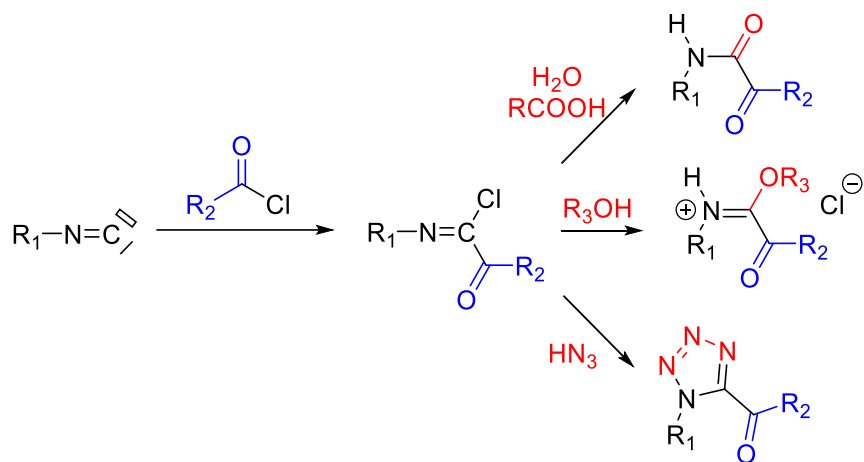


Schéma 38 : Réaction de Nef suivie d'un piégeage par différents nucléophiles

Basées sur la réaction de Nef, des synthèses d'hétérocycles ont été proposées par la suite. En traitant les chlorures d'imidoyle par des composés à base d'argent, Livinghouse¹⁰³ a pu observer une réaction intramoléculaire. Plusieurs propositions mécanistiques ont été émises comme le passage par une cycloaddition [3+2] ou encore une réaction de type Pictet-Spengler afin d'obtenir le produit de cyclisation. (Schéma 39)

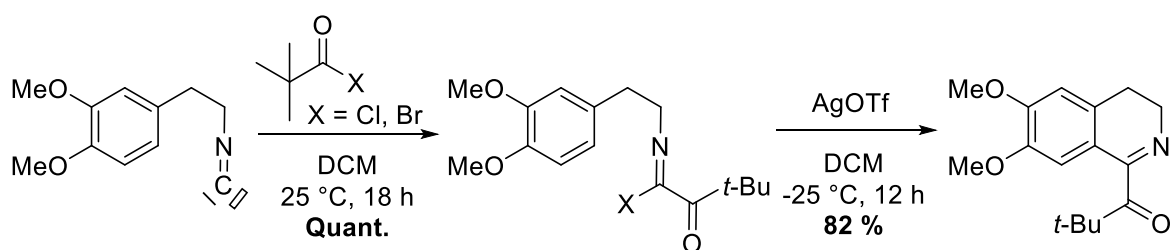


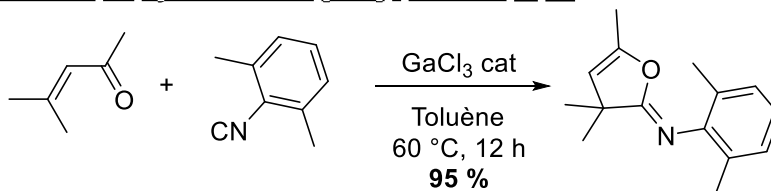
Schéma 39 : Réaction de cyclisation pour former des dérivés d'isoquinolines proposée par Livinghouse

Dans le cadre de réactions de cycloadditions et surtout la formation de noyaux hétérocycliques fonctionnalisés, la chimie des isonitriles est elle aussi très variée. Que ce soit

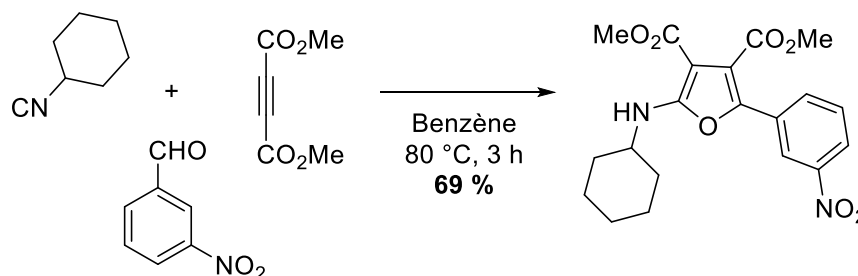
¹⁰³ Livinghouse, T.. *Tetrahedron* **1999**, 55 (33), 9947–9978.

avec des cyclisations [4+1],¹⁰⁴ des additions sur des alcynes¹⁰⁵ ou encore des réactions de cyclisation [2+2+1],¹⁰⁶ tous ces travaux aboutissent *in-fine* à des hétérocycles polyfonctionnalisés rapidement. (Schéma 40)

Réaction de cycloaddition [4+1] : Chatani *et al.*



Réaction d'addition sur alcyne : Nair *et al.*



Réaction de cycloaddition [2+2+1] : Jia *et al.*

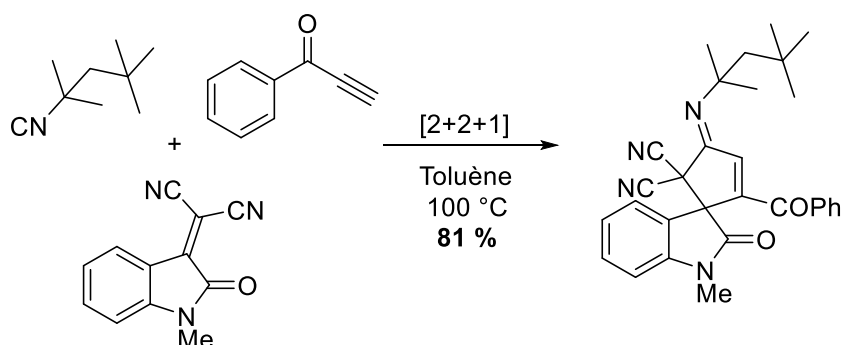


Schéma 40 : Différentes réactions de cycloadditions permettant d'aboutir à des hétérocycles polyfonctionnalisés

La réactivité des isonitriles a surtout été utilisée pour un type de réaction bien particulier et encore très utilisé à ce jour : les réactions multicomposants¹⁰⁷ (MCR). A l'aide de plusieurs réactifs, ces réactions permettent en une seule étape de construire des briques moléculaires

¹⁰⁴ (a) Oshita, M.; Yamashita, K.; Tobisu, M.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (2), 761–766. ; (b) Kruithof, A.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Asian J.* **2015**, 10 (3), 508–520 ; (c) Kaur, T.; Wadhwa, P.; Bagchi, S.; Sharma, A. *Chem. Commun.* **2016**, 52 (43), 6958–6976.

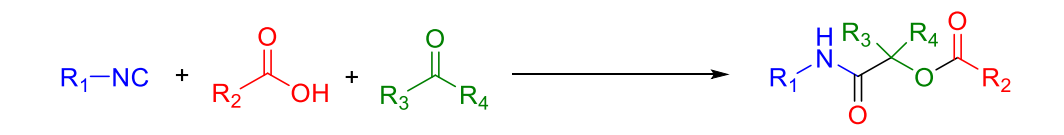
¹⁰⁵ (a) Nair, V.; Vinod, A. U. *Chem. Commun.* **2000**, 12, 1019–1020 ; (b) Nair, V.; Rajesh, C.; Vinod, A. U.; Bindu, S.; Sreekanth, A. R.; Mathen, J. S.; Balagopal, L. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36 (12), 899–907.

¹⁰⁶ Jie, H.; Li, J.; Li, C.; Jia, X. *Synlett.* **2012**, 23, 2274–2278.

¹⁰⁷ (a) Lamberth, C.; Jeanguenat, A.; Cederbaum, F.; De Mesmaeker, A.; Zeller, M.; Kempf, H.-J.; Zeun, R. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2008**, 16 (3), 1531–1545. ; (b) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 43 ; (c) Váradi, A.; Palmer, T.; Notis Dardashti, R.; Majumdar, S. *Molecules* **2015**, 21 (1), 19.

de type amides α -hydroxylés. Dans un premier temps, Passerini¹⁰⁸ a proposé une réaction de couplage qui implique un isonitrile, un acide carboxylique et un composé carbonylé. Cette réaction a ensuite été adaptée par Ugi¹⁰⁹ pour obtenir des α -amidoamides, en ajoutant une amine passant ainsi de trois à quatre composants. (Schéma 41)

Réaction de Passerini à 3 composants



Réaction de Ugi à 4 composants

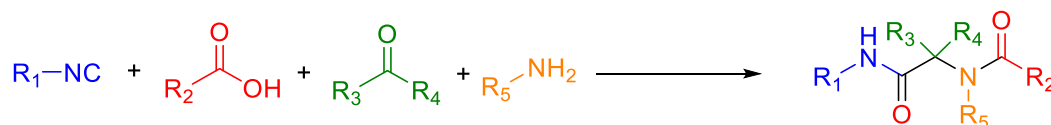


Schéma 41 : Réactions multicomposants à trois ou quatre composants

Cette réaction a jusqu'à aujourd'hui connu un réel essor et il est même possible de trouver des MCR à sept voire huit composants.

b. Caractère électrophile des isonitriles

Bien que la fonction isonitrile soit une fonction bivalente, cette dernière possède un caractère électrophile beaucoup moins marqué. Il est donc nécessaire de lui opposer de bons nucléophiles comme par exemple des composés organométalliques. Après addition, le carbone de l'isonitrile devient alors un carbanion non stabilisé présentant ainsi une réactivité élevée. Grâce à cette méthodologie, l'utilisation de la fonction isonitrile permet de générer des composés carbonylés rapidement. (Schéma 42)

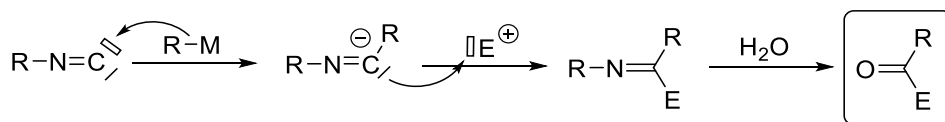


Schéma 42 : Synthèse de composés carbonylés par addition d'un composé organométallique sur l'isonitrile

¹⁰⁸ (a) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 126-129. ; (b) Chandgrude, A. *The Passerini Reaction: Scope, Chirality, and Applications*, **2017**.

¹⁰⁹ (a) Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386. ; (b) Rocha, R. O.; Rodrigues, M. O.; Neto, B. A. D. *ACS Omega* **2020**, 5 (2), 972–979.

En 1974, Walborsky et Periasamy¹¹⁰ ont mis en évidence l'apparition d'un sous-produit de type cétone après l'hydrolyse d'un complexe isonitrile-métal. L'équipe de Kobayashi¹¹¹ s'est alors intéressée à l'addition de réactifs de Grignard sur des dérivés de phénylisocyanoacétone dans le but de synthétiser des dérivés d'indoles substitués en position 2 et 3 avec de bons rendements. (Schéma 43)

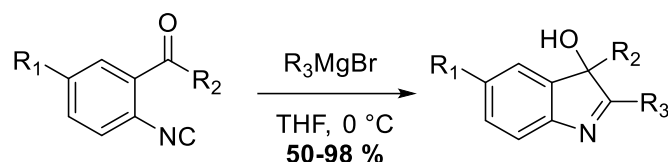


Schéma 43 : Addition de réactifs de Grignard sur la fonction isonitrile proposée par Kobayashi

Afin de s'affranchir de la faible électrophilie de la fonction isonitrile, Hong¹¹² a proposé une réaction innovante chimiosélective de *N*-imination sur des indoles ou des pyrroles. Cette méthodologie, utilisant des NHC comme nucléophiles relais, permet ainsi d'obtenir ces composés très efficacement en seulement une seule étape. (Schéma 44)

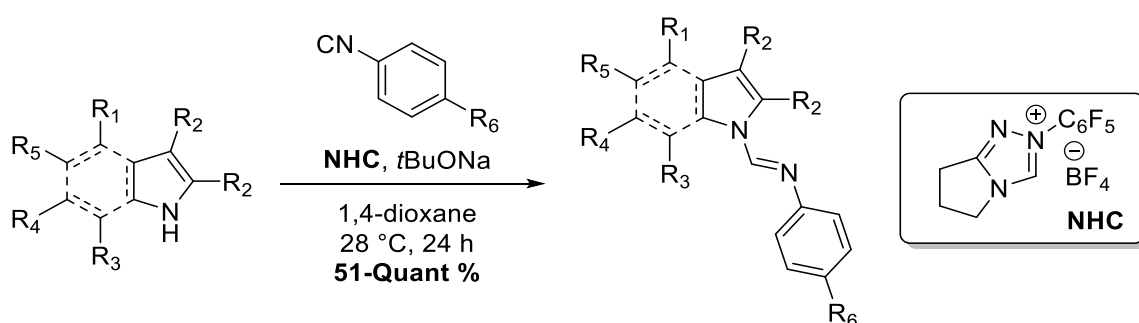


Schéma 44 : *N*-imination d'indoles ou de pyrroles à partir d'isonitriles catalysée par des NHC

c. Addition radicalaire sur la fonction isonitrile

Découverte dans les années 60-70 par les équipes de Shaw¹¹³ et de Saegusa,¹¹⁴ une autre application un peu moins courante est l'addition de radicaux sur des isonitriles.¹¹⁵ Bien souvent cette addition est retrouvée dans la synthèse d'hétérocycles par réaction intra-

¹¹⁰ Periasamy, M. P.; Walborsky, H. M. *J. Org. Chem.* **1974**, 39 (5), 611–618.

¹¹¹ Kobayashi, K.; Okamura, Y.; Fukamachi, S.; Konishi, H. *Tetrahedron* **2010**, 66 (40), 7961–7964.

¹¹² Kim, J.; Hong, S. H. *Org. Lett.* **2017**, 19 (12), 3259–3262.

¹¹³ Shaw, D. H.; Pritchard, H. *Can. J. Chem.* **1967**, 45, 2749–2754.

¹¹⁴ (a) Saegusa, T.; Kobayashi, S.; Yoshihiko, I.; Yasuda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4182–4182 ; (b) Saegusa, T.; Ito, Y.; Yasuda, N.; Hotaka, T. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 4238–4240.

¹¹⁵ (a) Ryu, I.; Sonoda, N.; Curran, D. P. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 177–194 ; (b) Zhang, B.; Studer, A. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 3505–3521.

moléculaire,¹¹⁶ mais on peut aussi l'utiliser afin d'introduire une fonction nitrile¹¹⁷ grâce à la fragmentation du radical imidoïl généré. (Schéma 45)

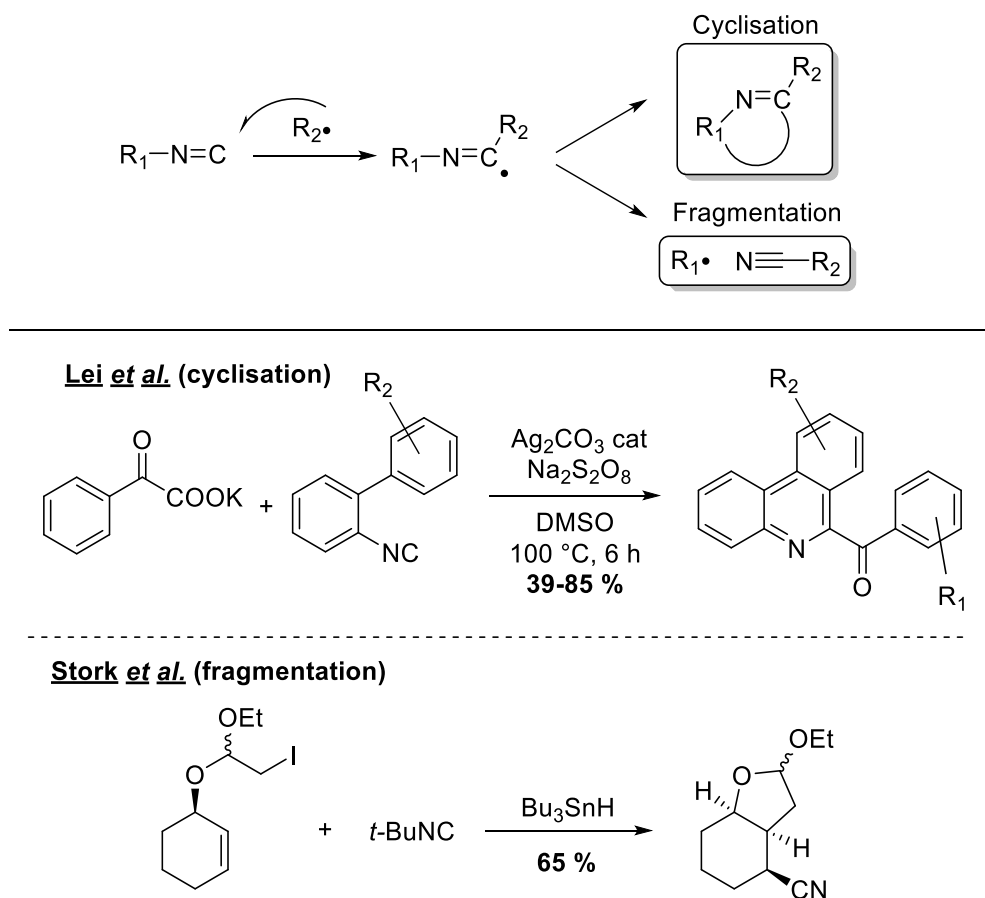


Schéma 45 : Additions radicalaires sur la fonction isonitrile

B. Acidité de protons en position α

Dans le cas où un proton est positionné en α d'une fonction isonitrile, celui-ci possède alors un caractère légèrement acide en raison du caractère électroattracteur de cette dernière. Souvent présent sur le même atome de carbone que d'autres groupements électroattracteurs (carbonyles, sulfonates, phosphonates), celui-ci peut alors réagir avec des bases faibles et former un carbanion. Partant de ce constat, Schöllkopf¹¹⁸ et Van Leusen¹¹⁹ ont ainsi pu

¹¹⁶ (a) Curran, D. P.; Liu, H. J. *Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2127–2132 ; (b) Liu, J.; Fan, C.; Yin, H.; Qin, C.; Zhang, G.; Zhang, X.; Yi, H.; Lei, A. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 2145–2147; (c) Rong, J.; Deng, L.; Tan, P.; Ni, C.; Gu, Y.; Hu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 2743–2747.

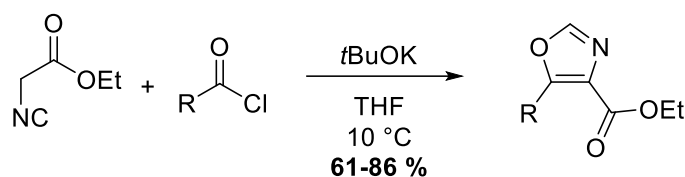
¹¹⁷ (a) Stork, G.; Sher, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105 (22), 6765–6766 ; (b) Stork, G.; Sher, P. M.; Chen, H. J. *Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 6384–6385

¹¹⁸ (a) Hoppe, D.; Schöllkopf, U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 763 (1), 1–16 ; (b) Schröder, R.; Schöllkopf, U.; Blume, E.; Hoppe, I. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 1975 (3), 533–546.

¹¹⁹ Van Leusen, A. M.; Wildeman, J.; Oldenziel, O. H. *The Journal of Organic Chemistry* **1977**, 42 (7), 1153–1159.

concevoir des méthodologies de synthèse d'hétérocycles *via* l'addition du carbanion généré sur des dérivés carbonylés. (Schéma 46)

Schöllkopf et al.



Van Leussen et al.

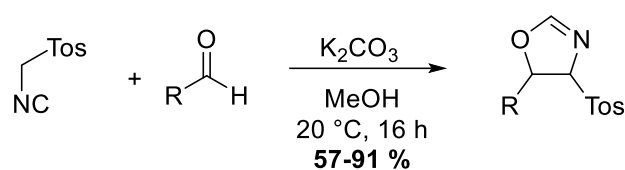


Schéma 46 : Synthèses d'oxazoles et d'oxazolines proposées par Schöllkopf et Van Leussen

On peut citer une dernière réaction élégante aboutissant à la formation de noyau pyrrole polyfonctionnalisé avec de bons rendements. Celle-ci découverte par Barton et Zard¹²⁰ met en jeu un isonitrile ester et des dérivés de nitro-alcènes en présence de bases azotées. (Schéma 47)

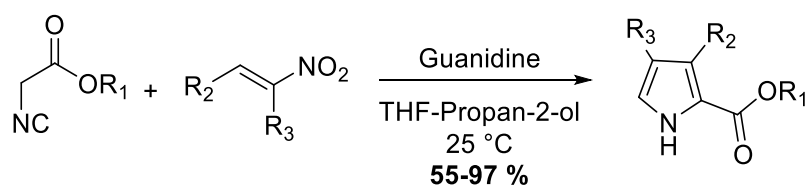


Schéma 47 : Réaction de Barton-Zard

¹²⁰ Barton, D. H. R.; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 16, 1098

IV. Conclusions et projet de thèse

La première partie de cette introduction a mis en lumière l'intérêt grandissant que peut avoir le noyau imidazolone. De par ses propriétés fluorescentes et son importance en chimie médicinale pour le traitement de diverses pathologies, les 4-arylidène-imidazolones ou les (4,4')-dialkyl-imidazolones sont de réels atouts en chimie organique à ne pas négliger.

Dans la seconde partie, de multiples possibilités de synthèses ont été présentées, allant de synthèses comprenant quelques étapes réactionnelles mais simples à mettre en œuvre, à des synthèses plus exotiques mais plus avantageuses en termes d'économie d'étapes et d'atomes. Il en est de même pour des synthèses dites « One-Pot » très efficaces mais uniquement accessibles pour les (4,4')-dialkyl-imidazolones. La fonctionnalisation de noyaux imidazolones est présentée comme étant une alternative de choix répondant aux attentes grandissantes de la chimie organique. S'inscrivant dans un objectif de fonctionnalisation tardive, cette dernière permet la synthèse d'un grand nombre de substrats en peu d'étapes. Cependant, comme il a été observé, la fonctionnalisation de ce noyau est un défi de taille en chimie organique.

Enfin, une présentation de la fonction isonitrile, encore assez peu utilisée en synthèse organique, a été effectuée. De par son caractère bivalent et sa réactivité qui lui est propre, cette dernière offre un éventail de possibilités non négligeable que ce soit en termes de synthèses ou encore de fonctionnalisations.

Notre équipe est actuellement investie depuis plus d'une dizaine d'années dans le développement de nouvelles méthodologies de synthèses et de fonctionnalisations métallocatalysées, avec pour ambition d'accroître le répertoire de diversités fonctionnelles et de substrats. Au vu des problématiques évoquées précédemment, ce projet de thèse s'inscrit tout particulièrement dans le but de répondre à l'attente des chimistes organiciens quant à la synthèse ou la fonctionnalisation plus directe mais sans contrainte de noyaux imidazolones. C'est pourquoi l'utilisation de la fonction isonitrile est un choix tout à fait approprié.

Cette thèse s'articule donc selon trois grands axes majeurs :

Présenté dans le chapitre I, un premier projet a été consacré à la cyclisation-fonctionnalisation de dérivés (4,4')-dialkyl-imidazolones à partir d'isocyanoacétamides disubstitués en position α et α' . Celle-ci, étant peu développée dans la littérature, a permis d'explorer les diverses possibilités qu'offre la fonction isonitrile sur ce type de substrat. (Schéma 48)

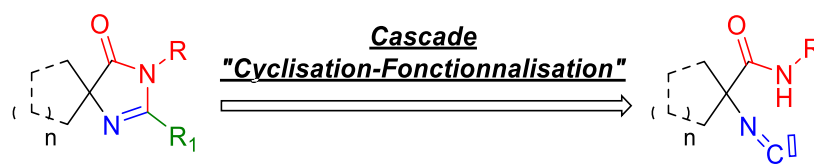


Schéma 48 : Projet n°1 « Etude de la cyclisation-fonctionnalisation d'isocyanoacétamide- α,α' -disubstitué »

S'appuyant sur les observations obtenues dans le premier projet, un second a alors été imaginé afin d'obtenir *in-fine* des 4-arylidène-imidazolones à partir d'isocyanoacétamides. L'utilisation des multiples particularités de la fonction isonitrile a dans premier temps donné lieu à la réalisation d'une méthodologie innovante de synthèse « One-Pot » d'hétérocycles de type oxazolines, un intermédiaire clef pour la synthèse du noyau imidazolones. Par la suite, une nouvelle stratégie de fonctionnalisation pallado-catalysée a été établie, s'affranchissant ainsi des contraintes évoquées dans le but d'obtenir des 4-arylidène-imidazolones fonctionnalisées en position C2 (présence d'un groupement ortho-directeur nécessaire en fonctionnalisation de liaison C-H). (Schéma 49)

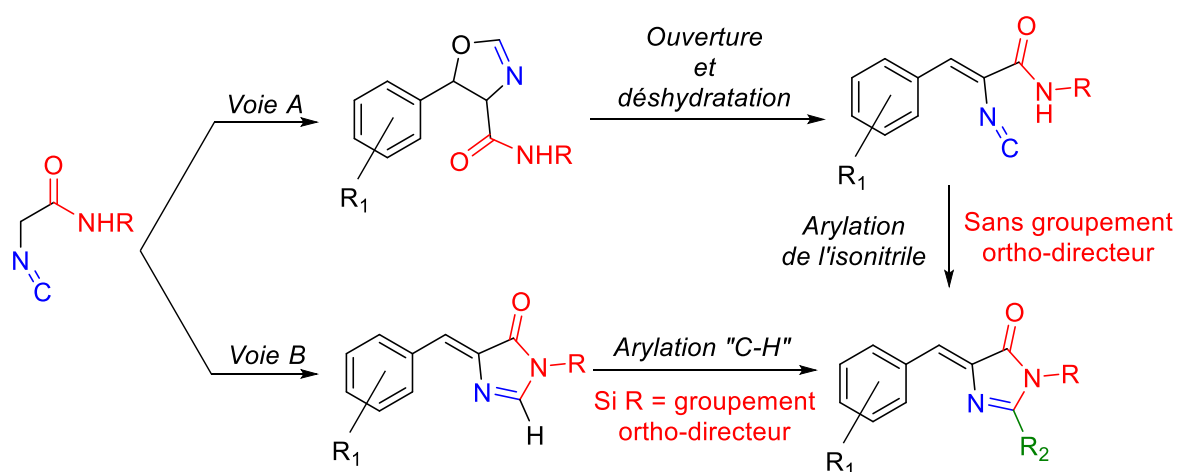


Schéma 49 : Projet n°2 « Synthèse de 4-arylidène-imidazolones à partir d'isocyanoacétamides non substitués »

Dans le chapitre III, pour pallier les contraintes observées dans le second projet, une nouvelle alternative de synthèse « One-Pot » de 4-arylidène-imidazolones à partir d'isocyanoacétamides a été mise au point. (Schéma 50)

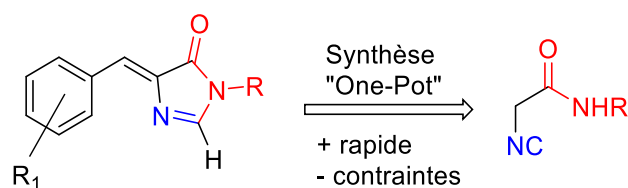


Schéma 50 : Projet n°3 « Synthèse « One-Pot » alternative de 4-arylidène-imidazolones C2-H »

Chapitre 1 : *Etude de la cyclisation-
fonctionnalisation d'isocyanoacétamides-
 α,α' -disubstitués pour la synthèse
d'imidazolones*

Introduction

Malgré une absence de chromophore qui les empêche de posséder un caractère fluorescent, les (4,4')-dialkyl-imidazolones bénéficient d'une place importante dans le domaine de la chimie thérapeutique. (Figure 25)

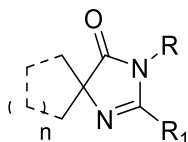


Figure 25 : (4,4')-dialkyles-imidazolone

En effet, ces imidazolones possèdent des applications multiples en chimie médicinale : traitement de l'hypertension²⁶, de la maladie d'Alzheimer²⁹, des troubles de l'obésité³¹ ou encore de l'hyperthyroïdie.³² Comme nous avons pu le voir jusqu'à présent, de nombreuses voies de synthèses d'imidazolones ont été découvertes depuis plus d'un siècle. Malgré l'efficacité non négligeable de ces dernières, les chimistes s'investissent davantage dans le développement de nouvelles méthodologies de construction et de fonctionnalisation de plus en plus tardives, s'inscrivant ainsi dans une stratégie d'accroître la diversité structurelle et fonctionnelle de ces molécules.

Afin de justifier l'intérêt de nouvelles méthodologies de synthèses et/ou fonctionnalisations et contextualiser le projet, une étude sur les différentes possibilités existantes sera donc effectuée dans ce chapitre. Cette analyse permettra ainsi d'aboutir sur une discussion des divers résultats obtenus mettant en œuvre une réaction de cyclisation et fonctionnalisation en cascade de dérivés d'isocyanoacétamides- α,α' -disubstitués pour la synthèse d'imidazolones.

I. Etude bibliographique et contexte du projet

1. Etude bibliographique des diverses voies de synthèses et fonctionnalisations de (4,4')-dialkyl-imidazolones

A. Synthèse d'imidazolones à partir d'un intermédiaire diamide

Dans le cadre de la synthèse des (4,4')-dialkyl-imidazolones, ces dernières sont majoritairement obtenues à partir de méthodologies utilisant comme étape clef la déshydratation cyclisante d'un intermédiaire diamide. Ce dernier est lui-même obtenu à l'aide de réactions d'amidifications à partir d'un acide α -aminé exclusivement disubstitué en position α et α' .¹²¹ Cette contrainte est principalement due à l'acidité non négligeable d'un possible proton situé en cette position favorisant ainsi des réactions parasites comme l'épimérisation du centre stéréogène. Il n'existe à ce jour que peu d'exemples montrant la formation d'imidazolones monoalkyles.¹²² (Schéma 51)

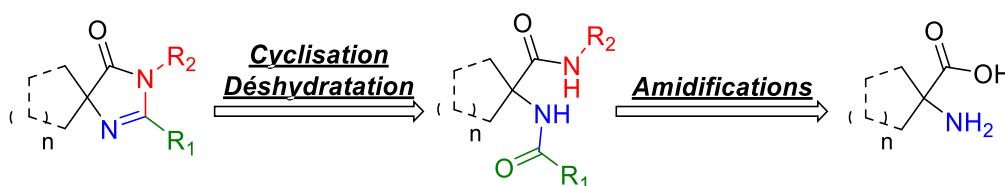


Schéma 51 : Synthèse de (4,4')-dialkyl-imidazolones à partir d'acides aminés disubstitués en α et α'

La formation de liaisons amides est bien développée aujourd'hui, au travers de nombreuses méthodes en général très efficaces. Dans la majorité des cas, une activation de l'acide carboxylique est nécessaire¹²³ : chlorure d'acide, anhydride ou acide activé à l'aide d'agent de couplage de type uronium, phosphonium ou pyridinium. Ces méthodologies de synthèse aboutissent dans la plupart des cas à de très bons rendements, et du fait de l'application de conditions « douces » (température ambiante, conditions neutres ou faiblement basiques) elles sont aussi compatibles avec des substrats sensibles (centres de chiralité, groupements protecteurs ou fonctionnels...). Cependant ces procédés génèrent des quantités

¹²¹ (a) Satyanarayana, B.; Sumalatha, Y.; Sridhar, C.; Venkatraman, S.; Reddy, P. P. *Heterocyclic Communications* **2006**, 12, 323-328 ; (b) Chen, Y.; O'Connor, S. J.; Guan, D.; Newcom, J.; Chen, J.; Yi, L.; Zhang, H.; Hunyadi, L. M.; Natero, R. *WO PCT 058727*, **2004** ; (c) Murugesan, N.; Tellew, J.E.; Macor, J. E.; Gu, Z. *WO PCT 01389*, **2000** ; (d) Murugesan, N.; Tellew, J. E.; Macor, J. E.; Gu, Z. *US PCT 0143024*, **2002**.

¹²² Bishnoi, A.; Srivastava, K.; Singh, S.; Tripathi, C. M. *Der Pharma Chemica* **2010**, 2(5), 446-452.

¹²³ (a) Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. *Tetrahedron* **2005**, 61 (46), 10827-10852 ; (b) Valeur, E.; Bradley, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38 (2), 606-631 ; (c) Allen, C. L.; Chhatwal, A. R.; Williams, J. M. J. *Chem. Commun.* **2012**, 48 (5), 666-668 ; (d) Dunetz, J. R.; Magano, J.; Weisenburger, G. A. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, 20 (2), 140-177.

stœchiométriques de sous-produits en fin de réaction. Pour pallier cet inconvénient, de nouvelles méthodes sont apparues avec l'utilisation de dérivés organoborés (acides arylboroniques en particulier) ou des métaux de transitions en quantité catalytique.¹²⁴ (Schéma 52)

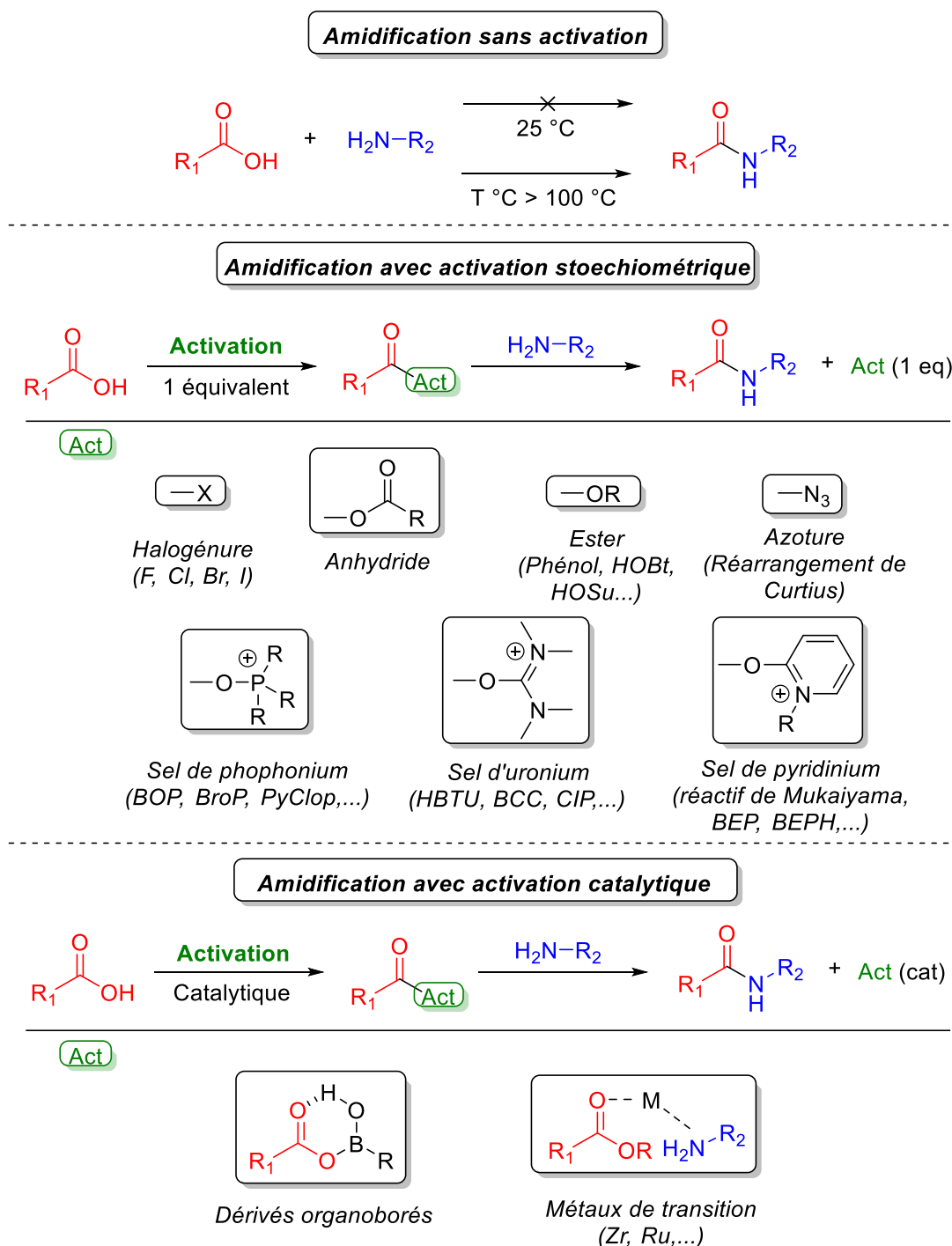


Schéma 52 : Méthodes générales d'amidification

¹²⁴ (a) Pattabiraman, V. R.; Bode, J. W. *Nature* **2011**, 480 (7378), 471–479 ; (b) Lundberg, H.; Tinnis, F.; Selander, N.; Adolfsson, H. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43 (8), 2714–2742 ; (c) De Figueiredo, R. M.; Suppo, J.-S.; Campagne, J.-M. *Chem. Rev.* **2016**, 116 (19), 12029–12122.

Il existe également d'autres réactions permettant de former un lien amide comme l'utilisation de thioacides,¹²⁵ de composés carbonylés¹²⁶ ou encore des méthodes d'activation d'amine,¹²⁷ mais celles-ci sont assez originales, elles restent malgré tout moins utilisées.

Avec ces divers procédés de formation de liens amides, l'intermédiaire diamide est dans l'ensemble synthétisé rapidement avec de très bons rendements, allant jusqu'à 100 % dans certains cas. Cette synthèse permet, en plus d'accepter diverses amines nucléophiles, d'accéder à des diamides portant des anilines¹²⁸ qui sont, en règle générale, plus difficiles d'accès à cause de leur faible réactivité.

Dans le cas plus général des imidazolones, ces dernières peuvent être obtenues encore plus efficacement par une autre méthode d'activation : le passage par un noyau oxazolone ou azlactone. En effet, cette dernière est rendue possible grâce à la cyclisation de la fonction formamide ou amide sur l'acide présent, ce qui permet *in-fine* d'exacerber le caractère électrophile de ce dernier. Le couplage avec une amine peut alors s'effectuer bien plus rapidement (quasiment instantané à température ambiante avec une alkyl/benzylamine). (Schéma 53)

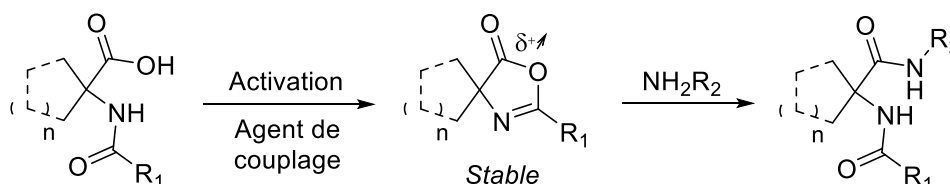


Schéma 53 : Activation de l'acide *via* noyau oxazolone ou azlactone

Comme il a été présenté dans l'introduction générale, diverses améliorations ont permis d'aboutir à la réaction de cyclisation-déshydratation de manière efficace, dans le but d'obtenir l'imidazolone désirée. En effet, à partir des conditions initiales de la synthèse d'Erlenmeyer, des rendements de moyens à faibles pouvaient être malheureusement observés, et ce même avec l'ajout d'additifs.^{48,49,50} Ce n'est qu'à partir des travaux du groupe de Chien⁵¹ que cette

¹²⁵ Narendra, N.; Vishwanatha, T. M.; Hosamani, B.; Prabhu, G.; Kumar, L. R.; Sureshbabu, V. V. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3524-3552.

¹²⁶ Narendar Reddy, T.; Beatriz, A.; Jayathirtha Rao, V.; de Lima, D. P. *Chem. Asian J.* **2019**, *14* (3), 344-388.

¹²⁷ Bode, J. W. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50* (9), 2104-2115.

¹²⁸ (a) Gordon-Wylie, S. W.; Teplin, E.; Morris, J. C.; Trombley, M. I.; McCarthy, S. M.; Cleaver, W. M.; Clark, G. R. *Crystal Growth & Design* **2004**, *4* (4), 789-797 ; (b) Kar, S.; Drew, M. G. B.; Pramanik, A. *Structure* **2010**, 963 (2-3), 160-167

étape de synthèse est devenue plus efficace en termes de rendement allant jusqu'à 98 %. Seulement, des temps de réactions assez longs sont bien souvent obligatoires (jusqu'à plusieurs jours) et aucun exemple de synthèse de (4,4')-dialkyl-imidazolones n'a été reporté. C'est pourquoi notre équipe⁵² s'est intéressée à une méthodologie de synthèse plus générale, permettant ainsi de les obtenir par la même méthode que pour les 4-arylidène-imidazolones. (Schéma 54)

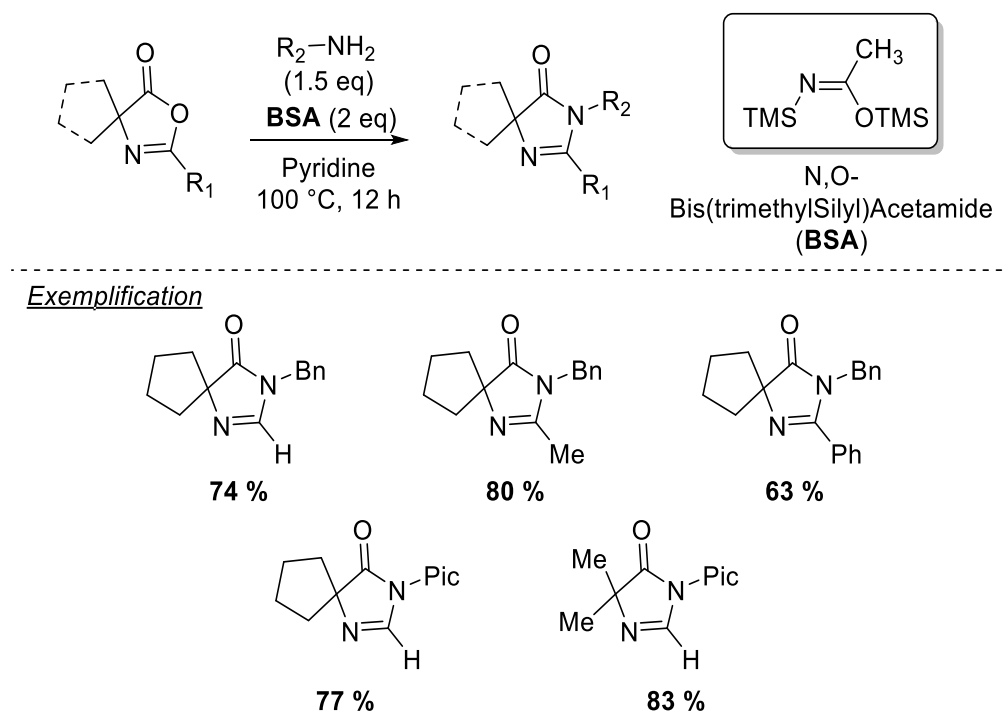


Schéma 54 : Synthèse d'imidazolones-(4,4')-dialkylées proposées par notre équipe à l'aide d'une activation au BSA

Cette méthodologie de synthèse permet d'aboutir rapidement à des imidazolones-(4,4')-dialkylées en seulement 12 h avec de bons rendements dans l'ensemble. En effet, grâce à une génération *in-situ* de l'intermédiaire diamide et à l'aide d'une activation au BSA, (Schéma 9) ce dernier peut alors subir une réaction de cyclisation-déshydratation permettant d'obtenir l'imidazolone désirée. Cette méthode est très robuste et applicable aux composés très peu réactifs, anilides en particulier. Il est à noter que seulement quelques exemples avec différents groupements en position C2 ont été réalisés dans le cadre des spiro-imidazolones.

Afin de conclure sur cette méthodologie de synthèse à partir d'acides aminés disubstitués en α et α' , nous pouvons dire que cette dernière est très efficace et surtout robuste. L'accès à l'intermédiaire diamide est déjà bien connu de la littérature et permet même de déboucher à

des amides d'anilines. De plus, à partir des améliorations proposées pour la réaction de cyclisation-déshydratation, l'obtention de dialkyles-imidazolones par cette voie de synthèse en est facilitée. Malheureusement, ce procédé de synthèse ne peut être appliqué dans le cadre d'un criblage rapide de groupements en position C2 puisque ceux-ci doivent être apportés dans les toutes premières étapes. Nous nous sommes alors focalisés sur des méthodes où la diversité de substituants est apportée en fin de synthèse, dites « late-stage functionalization ».

B. Fonctionnalisation de la position C2 du noyau imidazolone : fonctionnalisation de la liaison C-H

Dans l'optique de répondre à cette problématique, il est donc nécessaire de se tourner vers des techniques plus modulaires ayant pour objectif d'apporter de la diversité fonctionnelle sur le noyau imidazolone. Pour cette raison, les réactions de fonctionnalisation sont des outils de choix dans cette stratégie, la méthode de condensation au BSA étant plus adaptée par exemple à la synthèse d'une cible précise en quantité pouvant être importante.

Cependant, comme nous avons pu le mentionner dans la partie « fonctionnalisation de la position C2 », les possibilités de pré-fonctionnalisations classiques (halogénures, pseudo-halogénures ou métallation) sont quasiment inaccessibles sur le noyau imidazolone. En effet, seuls les dérivés soufrés peuvent être utilisés en réaction de couplage organométallique (réaction de Liebesking-Srogl).^{73,74}

Partant de ce constat et forts de l'expertise acquise dans ce domaine, notre équipe s'est donc intéressée à des voies de fonctionnalisations plus directes comme la fonctionnalisation de liaison C-H à l'aide de métaux.

Depuis plus d'une vingtaine d'année, les méthodologies de fonctionnalisation C-H utilisant une quantité catalytique de métal de transition font l'objet d'un nombre très important de revues. De multiples réactions de couplage, toutes très variées, peuvent être utilisées à l'instar des couplages croisés standards. Celles-ci peuvent tout de même être classées selon trois

procédés distincts : couplage « croisé C-H/C-X », ¹²⁹ « décarboxylatif C-H/C-CO₂H » ¹³⁰ et « oxydatif C-H/C-H ». ¹³¹ (Schéma 55)

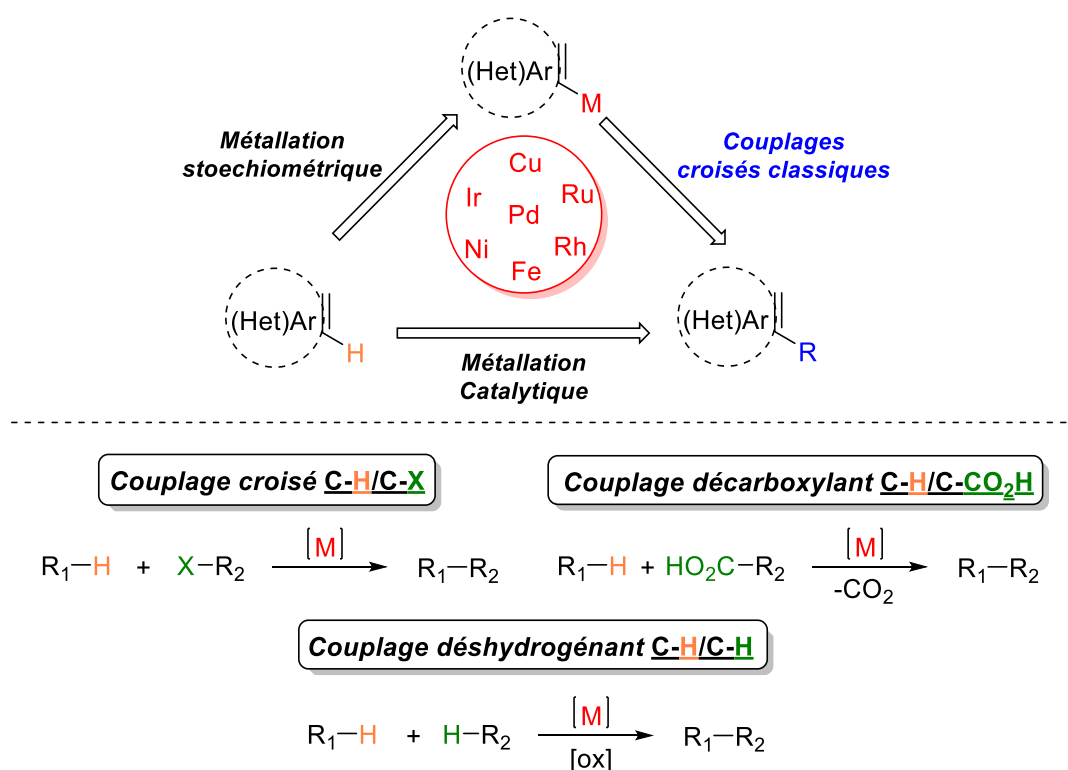


Schéma 55 : Représentation générale de la fonctionnalisation de liaison C-H avec les divers procédés catalytiques

La fonctionnalisation de liaison C-H suscite un fort intérêt pour des raisons évidentes d'économies d'étapes et d'atomes. En effet, le développement de nouvelles méthodologies permettant d'éviter des étapes de pré-fonctionnalisation s'inscrit tout particulièrement dans cette problématique contemporaine.¹³²

Durant la réalisation de sa thèse, Mickael Muselli s'est alors intéressé à la fonctionnalisation de (4,4')-dialkyl-imidazolones en utilisant ce procédé.⁷⁶ A l'aide de couplages croisés « C-H/C-X », ce dernier a réussi à introduire de façon sélective des groupements aryles, hétéroaryles

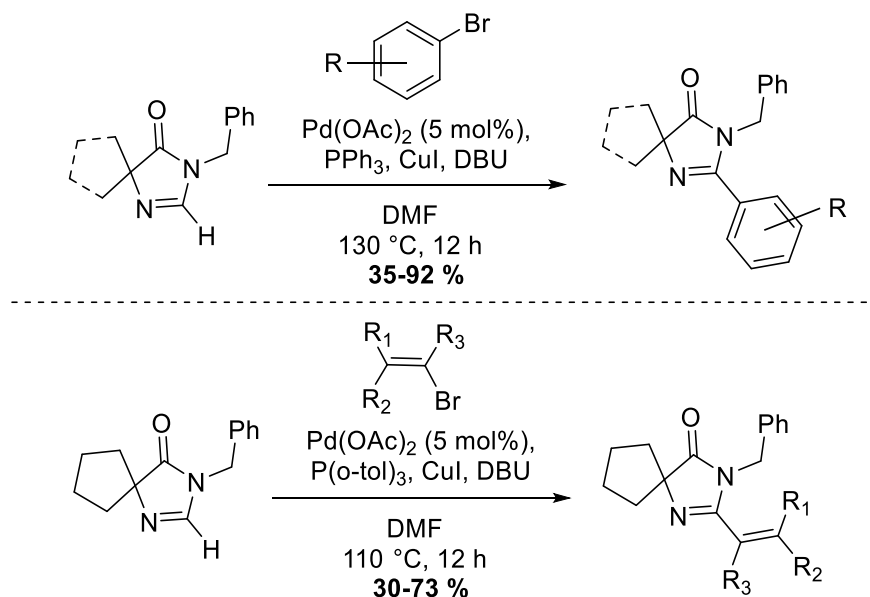
¹²⁹ (a) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, 107 (1), 174–238 ; (b) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, 110 (2), 1147–1169

¹³⁰ (a) G. J. P. Perry, I. Larrosa, E. *J. Org. Chem.* **2017**, 25, 3517–3527 ; (b) Y. Wei, P. Hu, M. Zhang, W. Su, *Chem. Rev.* **2017**, 117, 8864–8907 ; (c) T. Patra, D. Maiti, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 7382–7401.

¹³¹ (a) Yeung, C. S.; Dong, V. M. *Chem. Rev.* **2011**, 111 (3), 1215–1292 ; (b) Mann, S.; Benhamou, L.; Sheppard, T. *Synthesis* **2015**, 47 (20), 3079–3117 ; (c) Yang, Y.; Lan, J.; You, J. *Chem. Rev.* **2017**, 117 (13), 8787–8863.

¹³² Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Nature Chem* **2013**, 5 (5), 369–375.

mais aussi vinyliques en position C2 du noyau imidazolone. Pour ce faire, une bis-catalyse palladium-cuivre s'est avérée nécessaire. (Schéma 56)



Mécanisme proposé

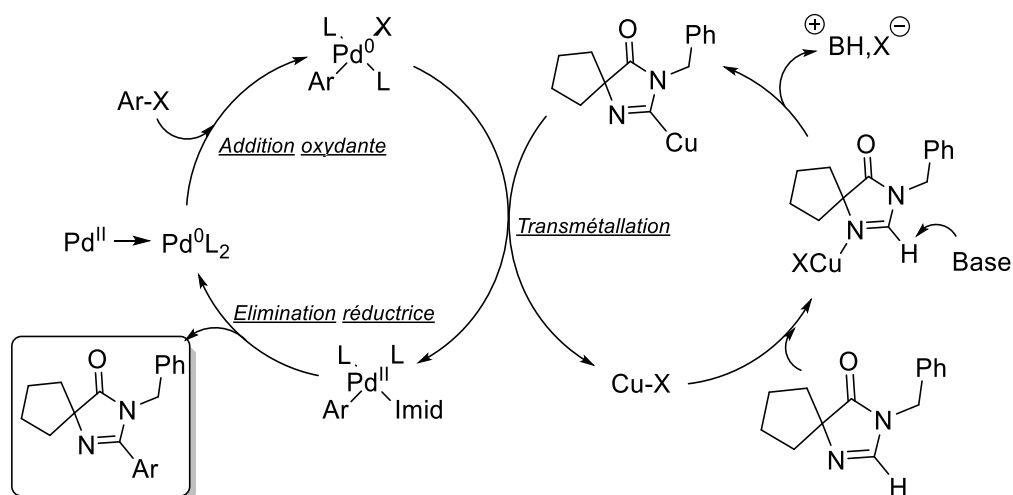


Schéma 56 : Méthodologie d'arylation et de vinylation d'imidazolones-dialkylées par fonctionnalisation de liaison C-H

De par son efficacité, cette méthode de fonctionnalisation directe répond parfaitement à la problématique de modulation rapide dans le cadre de criblage de substituants. Ce procédé s'inscrit donc dans une optique d'économie d'atomes puisqu'aucune pré-fonctionnalisation n'est nécessaire. Cependant la méthodologie de fonctionnalisation C-H peut parfois s'avérer être difficile à mettre en œuvre. Des conditions plus strictes peuvent parfois être indispensables comme par exemple des manipulations en milieux anhydres et inertes. De plus,

l'emploi de groupements directeurs est souvent nécessaire.¹³³ Cela a pour objectif d'augmenter la sélectivité de site mais aussi de stabiliser l'intermédiaire métallique comme cela peut être le cas pour la fonctionnalisation des 4-arylidène-imidazolones. Enfin dans notre cas, il est en plus essentiel de synthétiser le précurseur imidazolone C2-H,^{52,134} dont nous verrons qu'il n'est réactif que dans le cadre d'une activation C-H pallado-catalysée, en revanche inerte aux bases fortes.

C. Synthèse d'imidazolones à partir d'isocyanoacétamides disubstitués

Une grande partie des travaux publiés dans la littérature traite principalement de l'utilisation de synthons de type « isocyano-ester ». La version « isocyano-amide » de ce dérivé possède une réactivité différente et offre alors de multiples possibilités encore peu exploitées à ce jour.

En 2016, le groupe de Tracey Pirali s'est intéressé aux réactions d'additions nucléophiles d'isonitrile sur des arynes¹³⁵ dans le but de synthétiser *in-fine* des dialkyl-imidazolones en une seule étape. L'addition d'un dérivé isocyanoacétamide sur un intermédiaire aryne permet de générer un carbocation et ainsi former l'imidazolone souhaitée par une étape de cyclisation de l'amide sur ce dernier. (Schéma 57)

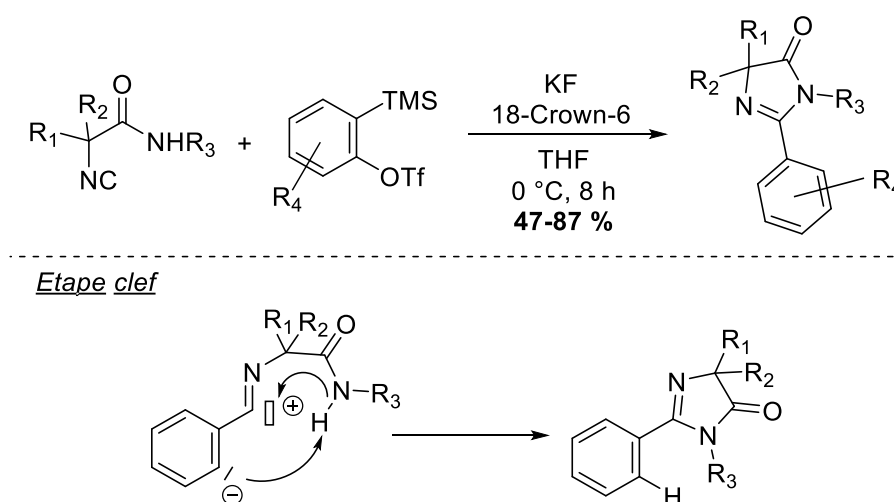


Schéma 57 : Synthèses de (4,4')-dialkyl-imidazolones proposées par Pirali à partir d'arynes générée *in-situ*

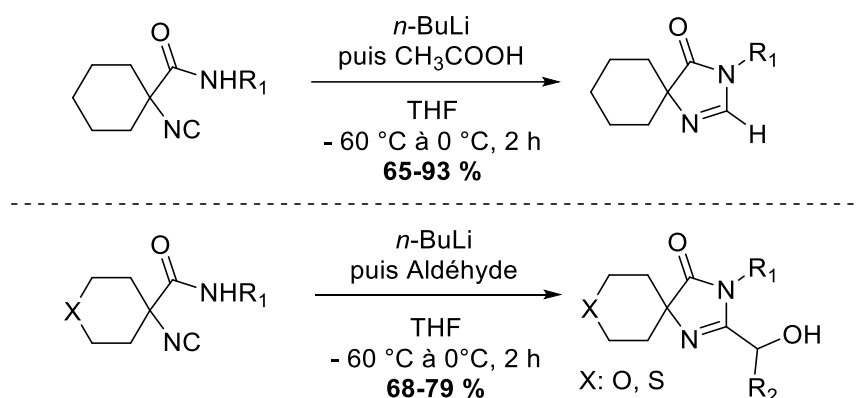
¹³³ Kuhl, N.; Hopkinson, M. N.; Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51 (41), 10236–10254.

¹³⁴ Djukanovic, D.; Petkovic, M.; Simic, M.; Jovanovic, P.; Tasic, G.; Savic, V. *Tetrahedron Letters* **2018**, 59 (10), 914–917.

¹³⁵ (a) Yoshida, H.; Fukushima, H.; Ohshita, J.; Kunai, A. *Tetrahedron Letters* **2004**, 45 (47), 8659–8662 ; (b) Yoshida, H.; Fukushima, H.; Morishita, T.; Ohshita, J.; Kunai, A. *Tetrahedron* **2007**, 63 (22), 4793–4805 ; (c) Sha, F.; Huang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48 (19), 3458–3461 ; (d) Yoshida, H.; Asatsu, Y.; Mimura, Y.; Ito, Y.; Ohshita, J.; Takaki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50 (41), 9676–9679.

Cette méthode originale apparaît comme être une alternative efficace quant à la génération de (4,4')-dialkyl-imidazolones fonctionnalisées en position C2. Cependant elle reste malgré tout très limitée puisqu'il est seulement possible d'y introduire des groupements aryles.

Pour finir, la fonction isonitrile offre en synthèse organique la possibilité d'être aussi exploitée en tant qu'électrophile, ceci lorsque le nucléophile est très réactif : lithien, magnésien et dans le cas présent anion d'amide. Grâce à cette particularité, Marcaccini¹³⁶ et son équipe ont étudié la cyclisation et la fonctionnalisation de dérivés isocyanoacétamides- α,α' -disubstitués pour la synthèse d'imidazolones. (Schéma 58)



Mécanisme proposé

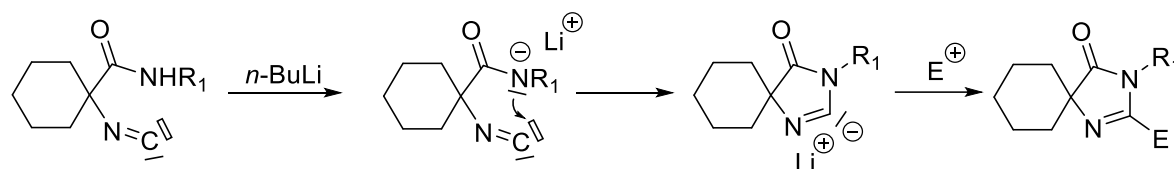


Schéma 58 : Synthèse de spiro-imidazolones proposée par Marcaccini

Malgré une approche originale utilisant la fonction isonitrile comme partenaire électrophile, cette dernière est encore très peu exploitée en synthèse. Lors de la mise au point de cette méthodologie, Marcaccini en a démontré l'efficacité avec seulement deux types d'électrophiles différents : proton et aldéhydes. Néanmoins le potentiel de cette réaction réside dans la génération d'un intermédiaire carbanionique, qui pourrait à son tour s'additionner sur divers électrophiles.

¹³⁶ (a) Bossio, R.; Marcaccini, S.; Paoli, P.; Papaleo, S.; Pepino, R.; Polo, C. *Liebigs Annalen der Chemie* **1991**, 1991 (9), 843–849 ; (b) Bossio, R.; Marcaccini, S.; Papaleo, S.; Pepino, R. *J. Heterocyclic. Chem.* **1994**, 31, 397-399

Dans le cadre de la recherche de nouvelles stratégies, une extension des travaux de Marcaccini et de Zhu pourrait offrir la possibilité d'aboutir à de nouvelles familles d'imidazolones portant des groupements plus variés, autres qu'aromatiques et vinyliques, en position C2. C'est donc dans ce but que nous nous sommes intéressés à l'étude de la réaction de cyclisation-fonctionnalisation d'isocyanoacétamides disubstitués à l'aide de *n*-butyllithium afin d'étendre cette approche à d'autres électrophiles.

2. Etude bibliographique des diverses stratégies de synthèse des isocyanoacétamides disubstitués

Puisque les isocyanoacétamides disubstitués ont un fort potentiel pour la synthèse et la fonctionnalisation de dialkyl-imidazolones, il est important de passer en revue leurs différentes voies d'accès. Il existe de multiples procédés permettant de les obtenir efficacement.¹³⁷ Dans le cadre de cette étude, seulement deux stratégies sont présentées afin de se focaliser sur les dérivés d'amides secondaires. (Schéma 59)

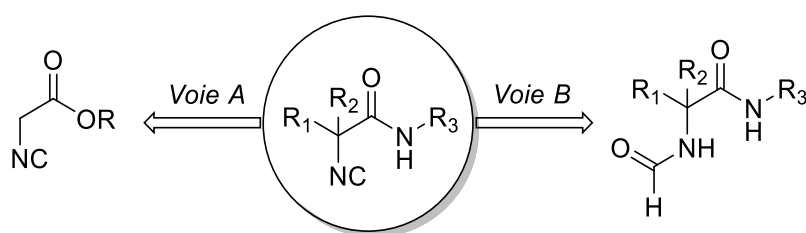


Schéma 59 : Deux stratégies de synthèses efficaces pour aboutir aux isocyanoacétamides disubstitués

A. Méthodologies à partir de dérivés isocyanoacétates (voie A)

Une des premières méthodologies que l'on peut envisager pour la synthèse des isocyanoacétamides disubstitués est l'emploi de dérivés isocyanoacétates (voie A). Du fait de leur grand intérêt, il existe de multiples voies d'accès à ces substrats dont certains sont même commercialisés.¹³⁸

Grâce aux caractères électroattracteurs de la fonction isonitrile et de l'ester, les protons positionnés sur le CH₂ en α sont particulièrement acides.^{118,119,120} Par conséquent, il est

¹³⁷ Gulevich, A. V.; Zhdanko, A. G.; Orru, R. V. A.; Nenajdenko, V. G. *Chem. Rev.* **2010**, 110 (9), 5235–5331.

¹³⁸ Methyl isocyanoacetate (5g, 134 €, Sigma-Aldrich) et ethyl isocyanoacetate (25g, 335 €, Acros Organics)

possible, à l'instar des synthèses maloniques, d'effectuer des réactions d'alkylation sur cette position à l'aide de bases tels que les hydrures (pKa 25) ou les alcoolates (pKa 16-18) mais aussi des bases plus faibles tels que des carbonates ou des amines tertiaires (pKa 10-13). (Schéma 60)

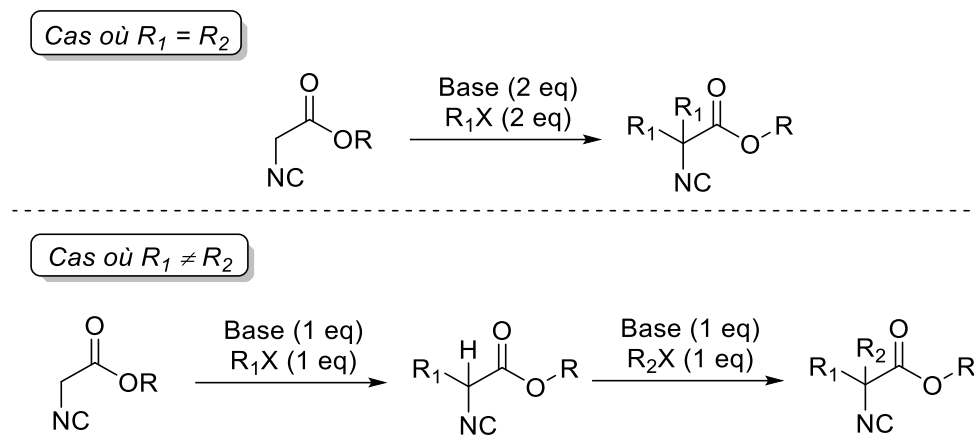


Schéma 60 : Réaction d'alkylation sur un dérivé d'isocyanoacétate

Ces différentes conditions sont aussi efficaces dans le cadre de la synthèse de composés cycliques à l'aide de composés dihalogénés.

Même s'il est tout à fait possible d'envisager d'appliquer cette méthodologie d'alkylation aux dérivés isocyanoacétamides non ou monosubstitués, ces derniers ne permettent pas d'obtenir les composés souhaités dans le cas où l'amide est secondaire. En effet, le groupe de Matsumoto¹³⁹ a pu constater que l'action d'une base sur ces derniers débouche à une cyclisation de l'amidure formé sur la fonction isonitrile, donnant ainsi une imidazolone C2-H. (Schéma 61)

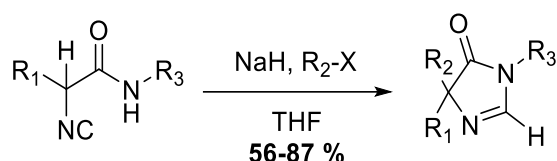


Schéma 61 : Réaction d'alkylation d'isocyanoacétamides proposées par Matsumoto

L'utilisation d'isocyanoacétate dans le but d'obtenir ces dérivés d'isocyanoacétamide reste malgré tout une approche efficace et rapide même si cette dernière est moins utilisée que la déshydratation de dérivés d'acides aminés *N*-formylés comme nous allons l'exposer ci-après.

¹³⁹ Matsumoto, K.; Suzuki, M.; Yoneda, N.; Miyoshi, M. *Synthesis* **1977**, 249-250.

B. Méthodologie utilisant la déshydratation de dérivés d'acides aminés (voie B)

La seconde stratégie de synthèse beaucoup plus observée dans la littérature est la déshydratation de dérivés d'acides aminés disubstitués portant un groupement formyle. Comme présenté plus haut, ces composés peuvent être efficacement obtenus à l'aide de réaction d'amidification à partir d'acides aminés libres *via* différentes méthodes d'activations. Cependant il existe une autre voie de synthèse plus directe permettant leur obtention : la réaction multicomposants de Ugi. Cette réaction en une seule étape permet la synthèse de ces composés diamides à partir de dérivés isonitrile et carbonyle en présence de formiate d'ammonium.¹⁴⁰ (Schéma 62)

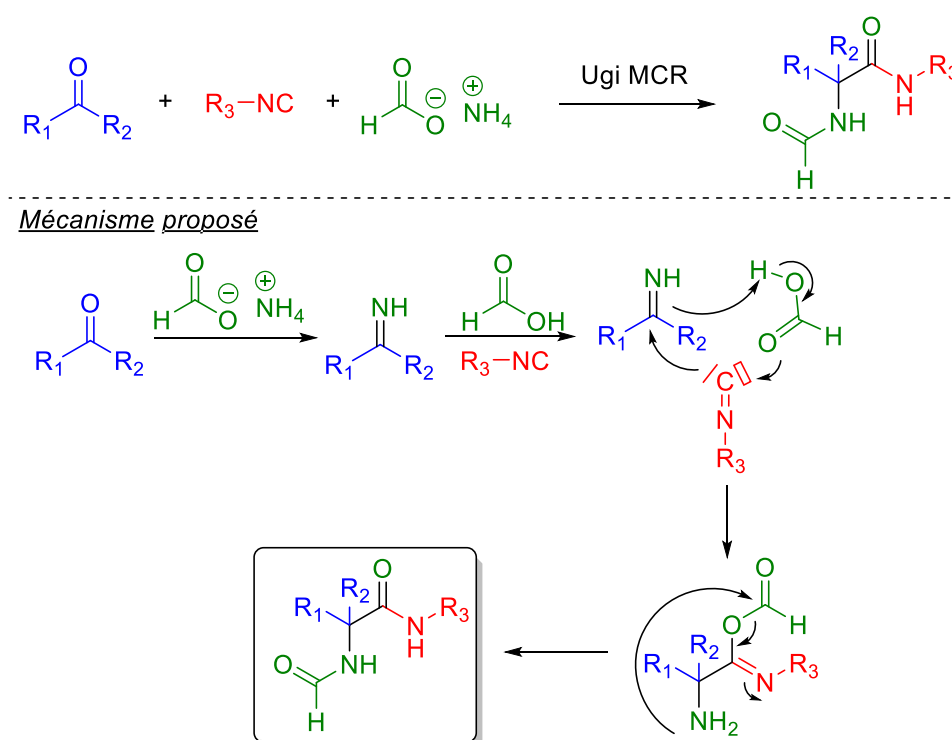


Schéma 62 : Réaction MCR de Ugi pour la synthèse de diamides

Enfin, une dernière étape de déshydratation du formamide est nécessaire à partir des composés diamides synthétisés. Plusieurs agents déshydratants peuvent ainsi être utilisés dans le but d'obtenir la fonction isonitrile. Marcaccini¹³⁶ et son équipe se sont inspirés de cette méthode pour obtenir les isocyanoacétamides disubstitués qu'ils ont ensuite utilisés pour leur méthodologie de cyclisation en imidazolones. (Schéma 63)

¹⁴⁰ Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R.; *Liebigs Annalen der Chemie* **1990**, 1990 (9), 935–937.

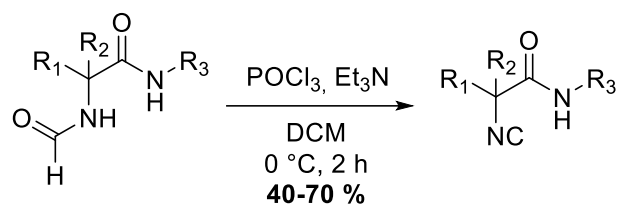


Schéma 63 : Déshydratation de la fonction formamide pour la synthèse d'isocyanoacétamides proposée par Marcaccini

Bien que cette réaction multicomposants de type Ugi soit très intéressante, nous avons décidé d'axer notre travaux de recherche sur des dérivés d'acides aminés comme la cycloleucine qui a pour avantage d'être très accessible et simple d'utilisation.

II. Réactions de cyclisation et fonctionnalisation en cascade de dérivés d'isocynoacétamides- α,α' -disubstitués pour la synthèse d'imidazolones

1. Objectifs

Dans le cadre de la recherche de nouvelles méthodologies de synthèses et fonctionnalisations de (4,4')-dialkyl-imidazolones, nous avons envisagé d'établir une étude approfondie des réactions de cyclisation-fonctionnalisation possibles à partir de la réactivité propre de la fonction isonitrile. Cette dernière pourrait ainsi nous offrir la possibilité d'aboutir à de nouvelles familles d'imidazolones portant des groupements plus variés en position C2, tout en nous affranchissant des contraintes évoquées jusqu'à présent. (Schéma 64)

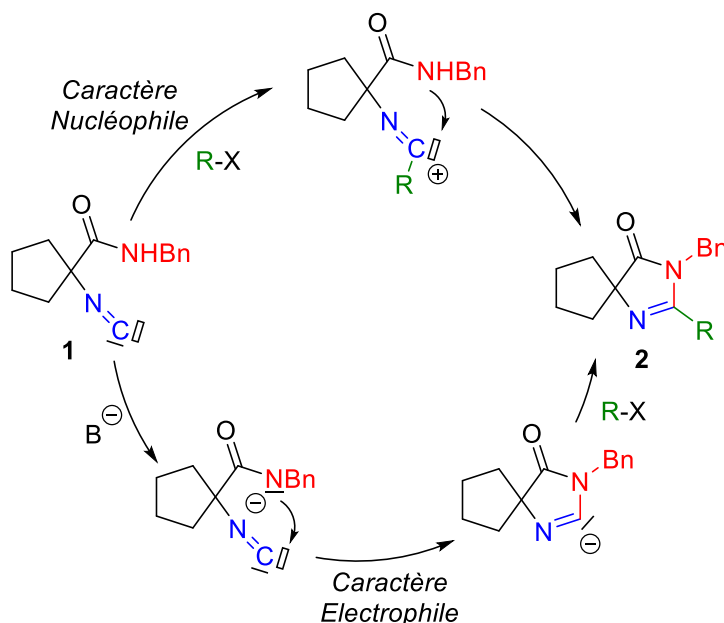


Schéma 64 : Etude de la réaction de cyclisation-fonctionnalisation de cyclopentyle-isocynoacétamide afin d'aboutir à des spiro-imidazolones fonctionnalisées en position C2

2. Résultats et discussions

A. Utilisation des propriétés nucléophiles de la fonction isonitrile

Nos travaux de recherches se sont tout d'abord axés sur la propriété nucléophile de la fonction isonitrile. Nous avons donc décidé d'appliquer différentes conditions opératoires afin d'observer l'impact d'une possible réaction de type $Nef^{101,103}$ de notre substrat isocynoacétamide sur des électrophiles. (Schéma 65)

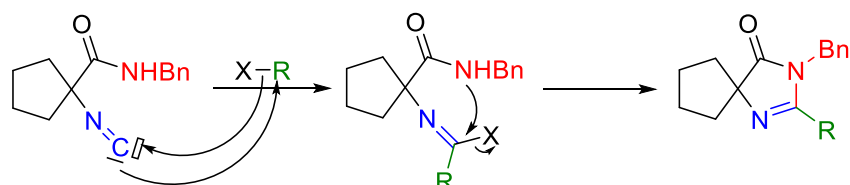


Schéma 65 : Réactions de type Nef pour la synthèse d'imidazolones fonctionnalisées en C2

Dans un premier temps, une étude de cette réaction a été réalisée à l'aide d'un chlorure d'acide aromatique comme électrophile. Notre choix s'est alors naturellement porté sur le chlorure de benzoyle. (Schéma 66)

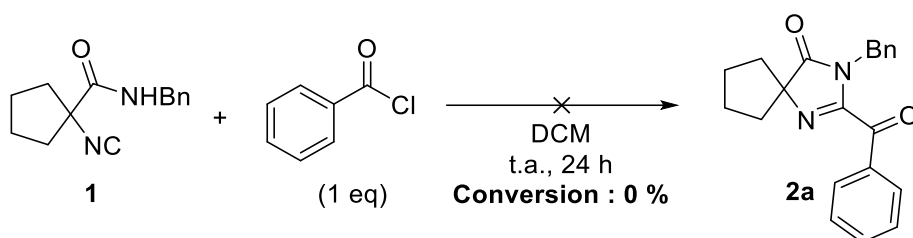
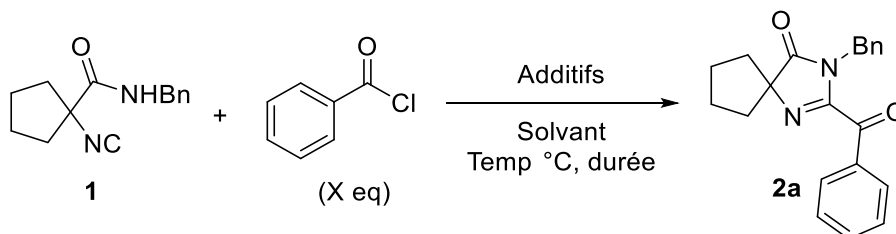


Schéma 66 : Essai de réaction de Nef à l'aide de chlorure de benzoyle

A première vue, l'isocyanatoacétamide ne s'additionne pas sur l'électrophile comme espéré puisqu'aucune conversion de ce dernier n'est observée en RMN du proton. C'est pourquoi divers paramètres ont alors été testés. (Tableau 2)

Tableau 2 : Essais de la réaction de Nef avec du chlorure de benzoyle comme électrophile



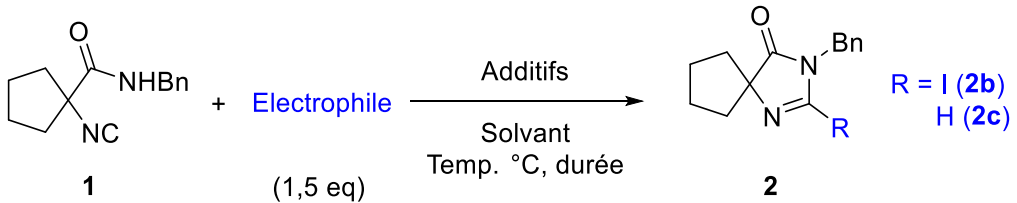
Entrée	Quantité d'électrophile	Additif	Solvant	Température	Durée	Rendement en 2a
1	1 eq	/	DCM	40 °C	36 h	0 %
2	1 eq	/	THF	40 °C	24 h	0 %
3	1 eq	/	THF	65 °C	24 h	0 %*
4	1,5 eq	/	THF	65 °C	24 h	0 %*
5	1,5 eq	Et ₃ N (2 eq)	THF	65 °C	24 h	0 %*

*Dégradation totale de l'isonitrile (**1**) observée

Ces premiers résultats semblent indiquer des difficultés d'addition de l'isonitrile sur l'électrophile. Partant de l'hypothèse qu'une activation plus importante était alors nécessaire pour effectuer cette réaction, nous avons donc décidé d'augmenter la température jusqu'à 65

°C. Cependant, les résultats de ces réactions montrent que des températures trop élevées entraînent malheureusement une dégradation de l'isonocyanamide **1** au cours du temps. De plus, aucun changement notable n'a été observé quant à la conversion en imidazolone **2a** malgré l'ajout d'un additif. Nous nous sommes alors intéressés à de nouveaux électrophiles comme le diiode, l'acide acétique ou encore l'acide chlorhydrique dans le but d'émettre de nouvelles hypothèses de travail quant à la réactivité de ce composé. (Tableau 3)

Tableau 3 : Essais de la réaction de Nef avec divers électrophiles



Entrée	Electrophile	Additifs	Solvant	Température	Durée	Rendement en 2
1	I ₂	/	THF	40 °C	36 h	0 % (2b)
2	AcOH	/	THF	40 °C	24 h	0 % (2c)
3	AcOH	LiCl	THF	40 °C	24 h	0 % (2c)
4	AcOH	BF ₃ •Et ₂ O	THF	40 °C	24 h	0 % (2c)
5	HCl (4M diox)	/	THF	40 °C	2 h	Traces (2c)*
6	HCl (4M diox)	/	THF	50 °C	2 h	21 % (2c)*
7	HCl (4M diox)	/	DCE	50 °C	2 h	Traces (2c)*
8	HCl (4M diox)	/	Toluène	50 °C	2 h	0 % (2c)*

* Dégradation totale de l'isonitrile (**1**) observée

Malgré l'utilisation d'électrophiles plus réactifs, ces derniers ne permettent pas d'aboutir au noyau imidazolone ou alors seulement à hauteur de **21 %**. (Entrée 6) De plus, une rapide dégradation totale de l'isonitrile est observée en CCM mais aussi en RMN puisque ce dernier disparaît progressivement au bénéfice de multiples sous-produits non identifiants.

Enfin, une réaction de type Ugi, mettant en jeu une imine préformée à partir de propylamine et du *para*-anisaldéhyde, d'acide benzoïque et de l'isonitrile **1** a été effectuée. Cependant, à l'instar des différents essais présentés jusqu'à présent, l'isonitrile ne semble pas réagir au bout de 24 h puisque ce dernier est retrouvé en totalité. (Schéma 67)

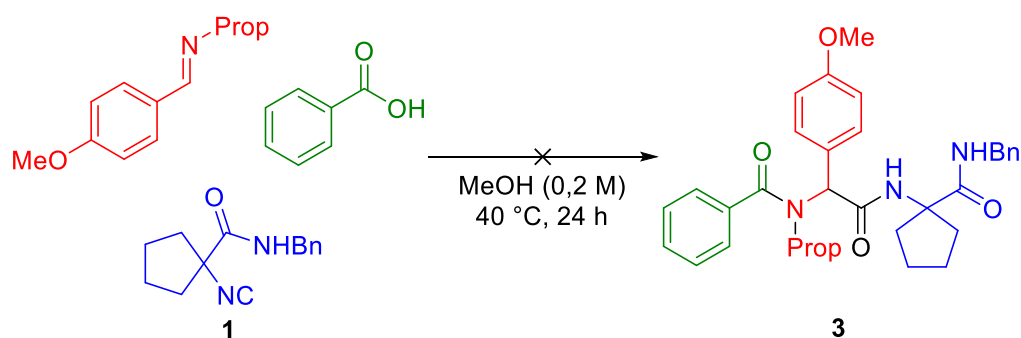


Schéma 67 : Essai de réaction multicomposant de type Ugi

Malgré divers essais *via* de multiples électrophiles réactifs, ces derniers aboutissent tous à des échecs soit à cause de la non-réactivité de l'isonitrile, soit par sa dégradation. Les réactions d'addition sur des électrophiles ont alors été abandonnées dans ce cas précis. Ceci nous a surpris du fait du nombre important de réactions de Nef et de Ugi existant dans la littérature. Hormis la possibilité de dégradation de l'isonitrile, lors de l'étape de cyclisation, l'oxygène du carbonyle peut également s'additionner sur l'isonitrile à la place de l'azote comme souhaité. Ceci entraîne alors la formation d'un noyau oxazolone qui peut alors évoluer selon les conditions opératoires utilisées. Cette particularité a été exploitée par Zhu¹⁴¹ afin de former *in-fine* des dérivés d'acides aminées ou alors par Marcaccini¹⁴² dans le but de former des imino-hydantoïnes.

Au regard des différents résultats obtenus, nous avons alors décidé d'orienter nos travaux de recherches cette fois-ci sur la seconde propriété (électrophile) de l'isonitrile, qui à l'inverse, nous semble être plus prometteuse.

B. Utilisation du caractère électrophile de l'isonitrile

Afin d'améliorer notre compréhension de la réactivité particulière du substrat isocynoacétamide comme précurseur du noyau imidazolone, nous nous sommes alors intéressés au caractère électrophile de la fonction isonitrile.

¹⁴¹ (a) Mossetti, R.; Pirali, T.; Tron, G. C.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2010**, 12 (4), 820–823 ; (b) Bonne, D.; Dekhane, M.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2005**, 7 (23), 5285–5288.

¹⁴² García-Valverde, M.; Marcaccini, S.; González-Ortega, A.; Rodríguez, F. J.; Rojo, J.; Torroba, T. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11 (5), 721–725.

Marcaccini et son équipe ont développé une réaction de cyclisation-fonctionnalisation du substrat isocyanoacétamide pour obtenir des imidazolones fonctionnalisées en position C2. C'est en tirant profit de la dernière étape (génération d'un carbanion en position C2), que nous souhaitons développer davantage cette réaction et ainsi étendre ce procédé à divers électrophiles autre que des aldéhydes. (Schéma 68)

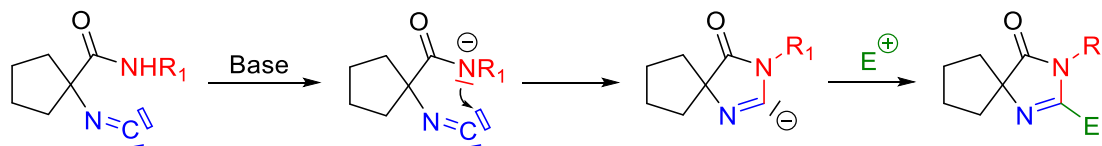


Schéma 68 : Réaction de cyclisation puis fonctionnalisation pour obtenir des spiro-imidazolones fonctionnalisées en position C2

a. Optimisation du protocole expérimental

Dans les articles publiés par l'équipe de Marcaccini, deux protocoles expérimentaux ont été établis.¹³⁶ Le premier, pour obtenir des imidazolones C2-H, préconise d'introduire du *n*-butyllithium à -60 °C pour déprotoner l'amide, puis de laisser remonter à 0 °C afin d'effectuer la réaction de cyclisation et neutraliser l'intermédiaire obtenu à l'aide d'acide acétique. Le second, pour aboutir à des imidazolones fonctionnalisées en position C2, indique qu'il est nécessaire de laisser le *n*-butyllithium agir à -40 °C pendant 1 h et de redescendre à -60 °C pour introduire l'électrophile. Ce dernier est bien évidemment plus contraignant puisqu'il nécessite un contrôle constant de la température et peut dans certains cas forcer l'utilisateur à utiliser un appareillage spécifique comme un cryostat.

Afin de mettre au point un protocole expérimental simple et efficace, nous nous sommes alors intéressés à divers paramètres opératoires sur lesquelles il est possible d'influer : la nature et la concentration de solvant, la vitesse d'ajout des réactifs, ou encore la température d'addition des différents composés.

Dans un premier temps, il nous a semblé judicieux de nous concentrer sur la possible réaction de déprotonation de l'imidazolone C2-H par le *n*-butyllithium. En effet, avant de mettre au point une méthodologie sur le substrat isocyanoacétamide, il nous a paru important d'effectuer cette réaction de contrôle pour justifier l'utilisation de ce substrat. C'est pourquoi, nous avons effectué un essai sur l'imidazolone C2-H déjà formée en ajoutant du *n*-butyllithium

et par la suite du para-anisaldéhyde dans le milieu. Dans ce cas, aucune réactivité n'est observée, suggérant un pKa très élevé pour la liaison CH en position 2. (Schéma 69)

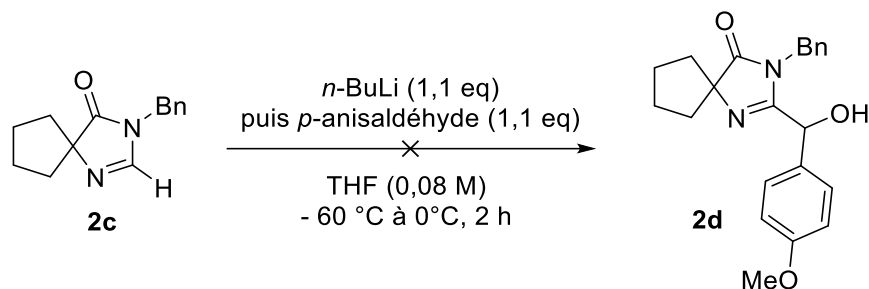


Schéma 69 : Réaction de contrôle afin de justifier de l'utilisation du substrat isocynoacétamide

Après avoir confirmé qu'il était nécessaire d'utiliser le substrat isocynoacétamide, l'étude s'est alors portée sur la température et la vitesse d'ajout du *n*-butyllithium. Ces différents facteurs peuvent influencer sur la cinétique de cyclisation de l'amide sur l'isonitrile mais aussi générer des sous-produits non désirés, comme l'imidazolone C2-H. En effet, il est possible qu'une réaction parasite ait lieu lorsque la déprotonation de l'amide s'effectue cette fois-ci par le carbanion généré dans le processus. Ceci entraîne alors une baisse du rendement global en fin de réaction et, potentiellement, pourrait convertir tout l'isocynoacétamide en imidazolone C2-H même en présence d'une quantité catalytique de base. (Schéma 70)

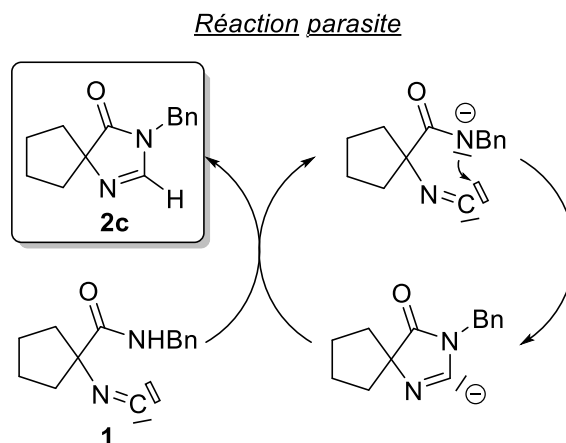


Schéma 70 : Réaction parasite possible entraînant la formation d'imidazolone C2-H non désirée

Une première réaction a alors été réalisée selon le protocole expérimental décrit par Marcaccini. Néanmoins, seule une quantité catalytique de base a été introduite afin d'observer si cette réaction parasite s'opère dans le milieu. (Schéma 71)

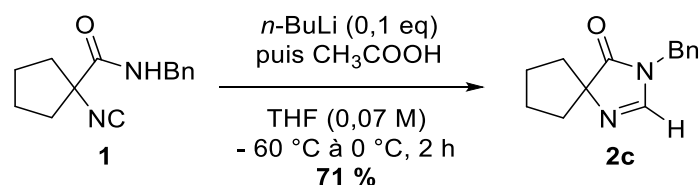
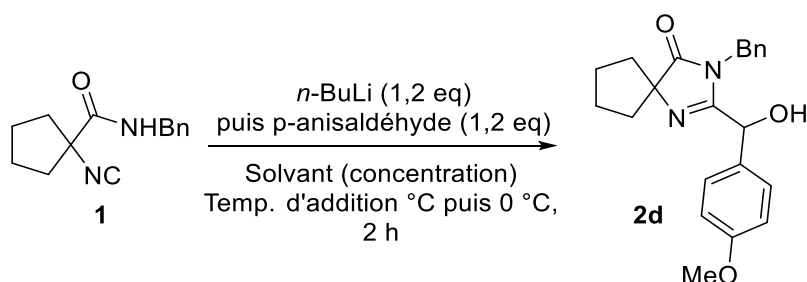


Schéma 71 : Essai de la réaction de Marcaccini avec une quantité catalytique de *n*-butyllithium

Comme envisagé, la réaction parasite de déprotonation de l'amide à partir du carbanion s'opère bien dans ce cas précis. Pour éviter que le carbanion de l'imidazolone n'interfère, il est nécessaire de déprotoner l'amide rapidement avec la base introduite dans le milieu. Pour pallier ce problème, différents essais ont alors été effectués afin de mettre au point cette première étape de déprotonation de l'amide en modifiant la nature du solvant, la concentration du milieu et la température d'ajout de la base. Afin d'observer l'influence des multiples changements de paramètres sur cette étape de réaction, le *p*-anisaldéhyde est additionné au bout de 1 h de réaction à la même température que l'addition du *n*-butyllithium, et le mélange réactionnel est de nouveau agité pendant 1 h à 0 °C. (Tableau 4)

Tableau 4 : Mise au point de l'étape de déprotonation à l'aide de *n*-butyllithium



Entrée	Solvant	Concentration (en mol.L ⁻¹)	Température	Rendement 2d
1	THF	0,07	-60 °C	57 %
2	THF	0,07	-40 °C	0 %*
3	THF	0,07	-78 °C	62 %
4	THF	0,09	-78 °C	57 %
5	THF	0,02	-78 °C	66 %
6	Et ₂ O	0,02	-78 °C	13 %

*Uniquement imidazolone C2-H (**2c**)

D'après les observations effectuées lors des différents essais, il semblerait que la température ait un impact important sur la réaction. En effet, une température d'addition plus basse (Entrée 3) permet au *n*-butyllithium de déprotoner totalement l'isocynoacétamide avant que le carbanion ne puisse être généré dans le milieu. De plus, dans l'éventualité que ce dernier soit présent, il est possible de réaliser cette réaction à des concentrations plus faibles. (Entrée

5) Cela se traduit donc par une hausse des rendements en imidazolone **2d** allant jusqu'à **66 %**. Enfin, il est important de noter que la nature du solvant a elle aussi son importance. Il est connu dans la littérature que celle-ci a des effets sur l'agrégation du *n*-butyllithium dans le milieu et par conséquent sur sa réactivité.¹⁴³ Dans le cas de cette méthodologie de synthèse, le THF s'avère être un solvant de choix contrairement à l'éther diéthylique.

De façon à obtenir le protocole expérimental le plus efficace pour cette synthèse, une dernière réaction nous a paru être nécessaire. En effet, Marcaccini propose de réaliser l'étape de cyclisation à -40 °C puis de redescendre à de plus basses températures pour introduire l'électrophile. Cette réaction a alors été réalisée afin de comparer les deux procédés de synthèse. (Schéma 72)

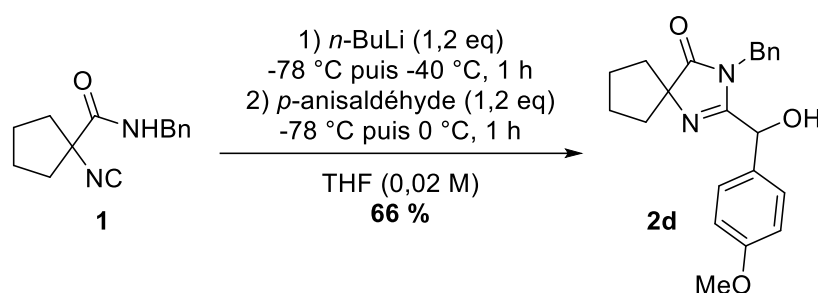


Schéma 72 : Essai avec le protocole de Marcaccini avec les modifications apportées

Au vu de ces résultats, les différents changements de températures ont peu d'effet quant à l'addition de l'amidure sur la fonction isonitrile. Il s'avère que la cyclisation s'effectue tout aussi efficacement à -78 °C.

b. Exemplification et limitation de la méthodologie

A partir de la mise au point du protocole expérimental de cette réaction de cyclisation-fonctionnalisation d'isocynoacétamides en imidazolones, nous nous sommes alors préoccupés d'exemplifier cette réaction. Ceci a pour objectif de déterminer les limitations possibles quant à l'addition de divers électrophiles sur le carbanion généré.

Ainsi, une gamme d'électrophiles carbonylés a pu être évaluée dans le but d'aboutir à des imidazolones diversement fonctionnalisées en position C2. (Schéma 73)

¹⁴³ Reich, H. J. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 7130-7178.

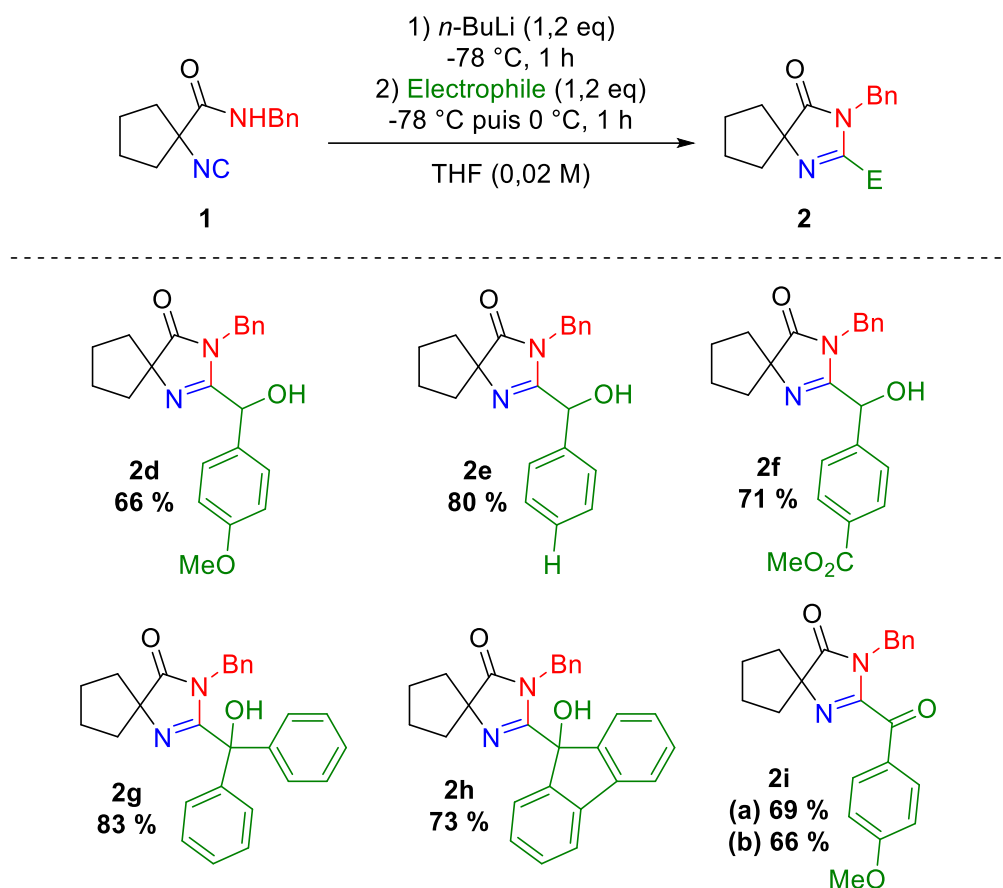


Schéma 73 : Exemplification de la méthodologie de synthèse à l'aide d'électrophiles carbonylés de type cétones, amides de Weinreb (a) ou chlorures d'acides (b)

A première vue, les différents essais effectués confirment bien l'efficacité de cette méthodologie de synthèse sur les divers composés carbonylés testés. Comme observé précédemment à l'aide du *p*-anisaldéhyde, cette stratégie accepte tout aussi bien le benzaldéhyde (**2e**) que son dérivé portant un groupement ester méthylique en position 4 (**2f**) avec de bons rendements de **80** et **71** % respectivement. Ce motif ester nous montre aussi une très bonne chimio-sélectivité puisque seul le composé d'addition sur l'aldéhyde est obtenu.

De la même façon, les cétones non-énolisables et encombrées, comme la benzophénone (**2g**) mais aussi la fluorénone (**2h**), se prêtent bien à la synthèse d'imidazolones fonctionnalisées en position C2. En effet, l'alcool tertiaire est obtenu avec de bons rendements de **83** % et **73** % respectivement.

Enfin, l'addition du carbanion de l'imidazolone sur un amide de Weinreb (**2i (a)**) mais aussi sur un chlorure d'acyle (**2i (b)**) est possible. Des rendements de **69** et **66** % sont alors observés pour ces deux méthodes.

Dans l'optique de proposer un procédé de synthèse rapide et efficace d'imidazolones diversement fonctionnalisées en position C2, il nous a semblé judicieux d'effectuer des essais de formylation à partir d'électrophiles classiquement utilisés.¹⁴⁴ Comme présenté dans l'introduction générale, l'apport d'un groupement formyle en cette position permet d'aboutir, *via* un couplage de Wittig, à des 2-vinylimidazolones.⁶⁶ (Schéma 74)

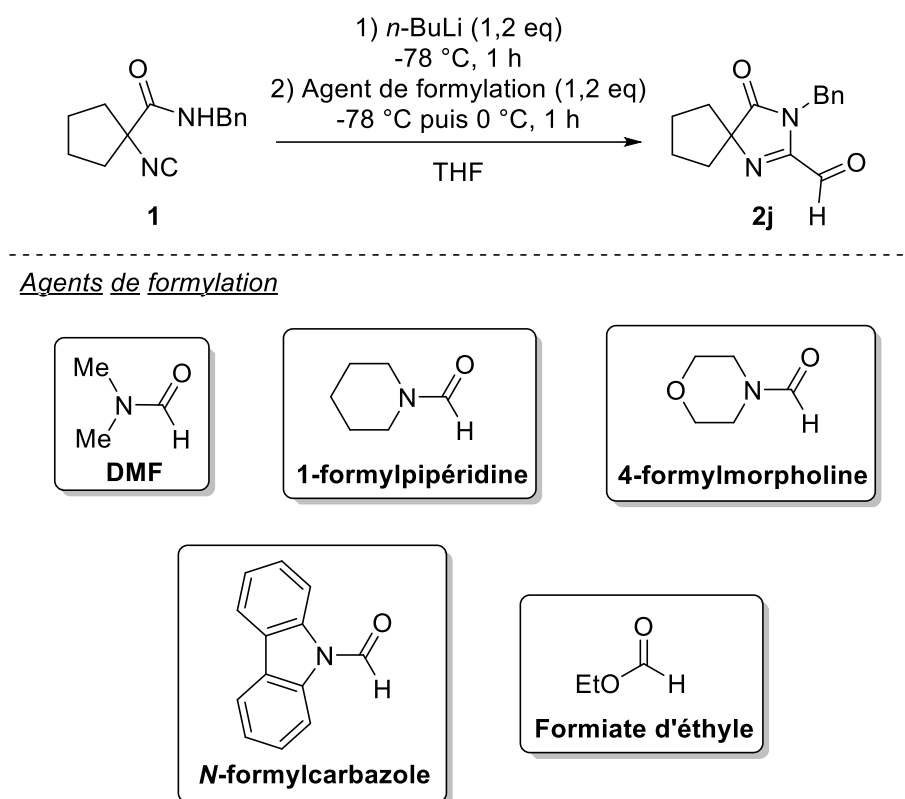


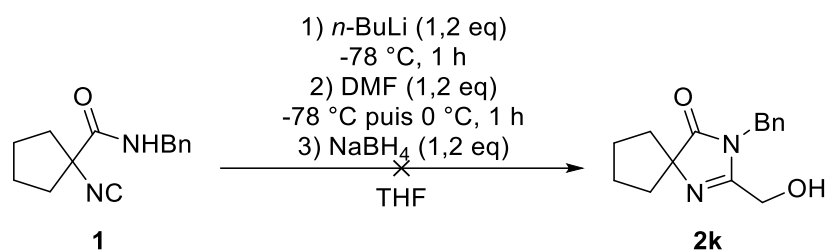
Schéma 74 : Essais de formylation par addition du carbanion sur un agent de formylation

Par suite de multiples essais utilisant des agents de formylation, la présence de signaux caractéristiques d'aldéhyde en RMN et en GC-MS nous a paru assez encourageant pour valider l'obtention de ce dernier. Cependant, le substrat formylé **2j** n'a pu être obtenu malgré l'application de différentes techniques de purification comme la séparation sur gel de silice en phase normale ou en phase inverse, mais aussi des méthodes plus classiques de cristallisation. En effet, le produit désiré semble se dégrader au cours du temps générant ainsi de nombreux sous-produits.

¹⁴⁴ Schall, A; Reiser, O., *Synthesis by Formylation of Arylmetal Reagents*, **2007**.

Nous nous sommes alors questionnés sur la possible présence d'un hydrate d'aldéhyde, généré lors de l'hydrolyse du milieu réactionnel, ou alors d'une éventuelle oxydation, ou dismutation de type Cannizzaro) du groupement formyle en acide carboxylique. Afin de mettre en évidence la formation du composé désiré, deux stratégies de synthèses ont alors été imaginées. La première est une réduction de l'aldéhyde par NaBH₄ avant hydrolyse du milieu réactionnel. Cela a pour objectif de confirmer ou non la présence de l'aldéhyde *via* l'obtention d'un alcool plus stable. La seconde est la réalisation d'une réaction d'oléfination en « One-Pot », ce qui permet de synthétiser de nouveaux substrats tout en évitant d'extraire l'aldéhyde du milieu réactionnel. (Schéma 75)

Stratégie 1: Réduction en alcool



Stratégie 2: Réaction d'oléfination

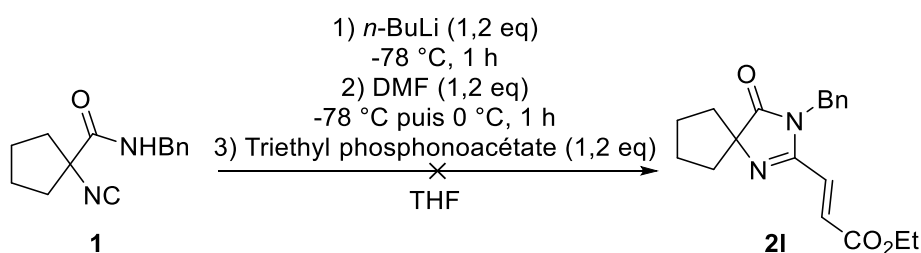
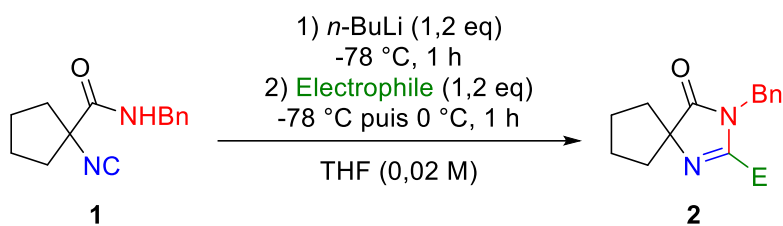


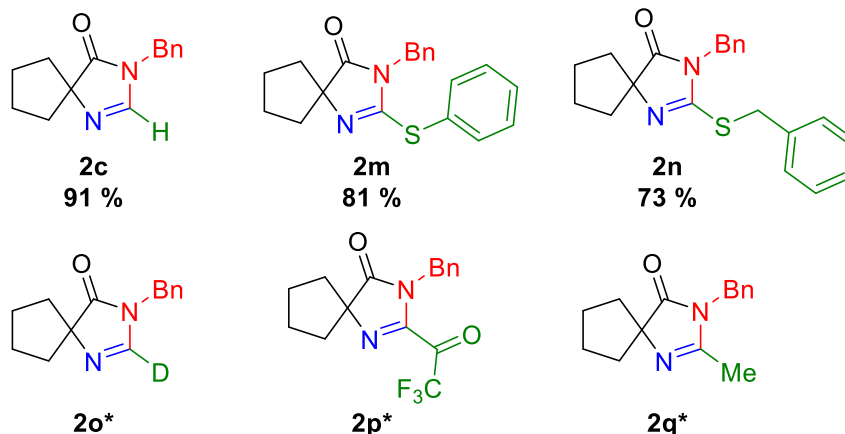
Schéma 75 : Essais de réactions dans le but de confirmer la présence de l'aldéhyde

Bien que ces deux stratégies soient largement utilisées en synthèse, il semblerait qu'il n'est pas possible de les appliquer dans notre cas. Lors de ces deux essais, aucune trace des produits ciblés n'a été observée. Nous n'avons donc pas été en mesure de conclure sur la présence ou non de l'aldéhyde dans le milieu.

L'application de cette méthodologie de cyclisation-fonctionnalisation d'isocynoacétamides a aussi été étendue à d'autres familles d'électrophiles dans le but d'obtenir de nouvelles imidazolones substituées de façon originale. (Schéma 76)



*En mélange avec sous-produits



Electrophiles testés
sans résultats

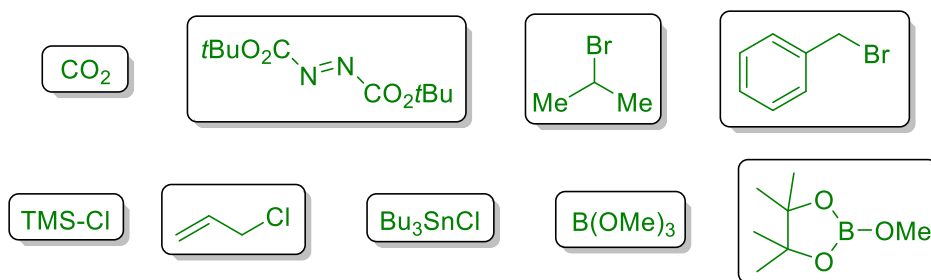


Schéma 76 : Exemplification et limitations de la méthodologie de synthèse avec diverses familles d'électrophiles

Cette approche de synthèse est très efficace quant à la synthèse de l'imidazolone **2c** puisqu'un excellent rendement de **91 %** est obtenu. De plus, cette synthèse permet d'aboutir à des imidazolones portant un groupement phenylsulfanyle ou benzylsulfanyle (**2m-n**) à partir de disulfures symétriques avec de bons rendements également. Pour rappel, un des intérêts majeurs de ces composés est leur utilisation comme partenaires de couplage de Liebesking-Srogl.^{73,74}

Néanmoins, ce procédé a rapidement montré ses limitations quant à l'utilisation de certains substrats (**2o-q**). En effet, dans le cas de plusieurs composés, ceux-ci n'ont pas pu être caractérisés correctement puisque des sous-produits de réactions étaient présents en quantité non négligeable malgré plusieurs purifications. Les électrophiles réagissant

classiquement sur les lithiens comme le CO₂, le DBAD, les dérivés d'halogénures, ou encore les borates n'ont malheureusement pas montré de réactivité vis-à-vis du carbanion de l'imidazolone et par conséquent n'ont pas abouti aux produits désirés, fournissant généralement l'imidazolone 2-H.

Pour finir, nous sommes partis du constat que les réactions de couplage en C2 des imidazolones étaient, de façon surprenante eu égard à leur utilité, très peu développées et limitées au couplage de Liebeskind-Srogl. Nous avons donc cherché à étendre le choix de groupes partants pour des réactions de couplage croisés d'organométalliques, en testant cette méthodologie de piégeage sur des dérivés donneurs d'halogènes électrophiles comme par exemple les *N*-halosuccinimides. (Schéma 77)

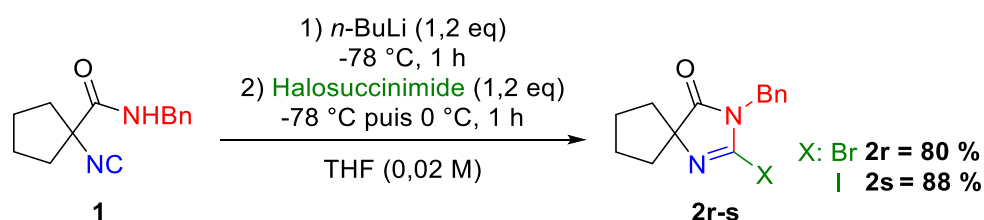


Schéma 77 : Essais de synthèse d'imidazolones fonctionnalisées en position C2 par un halogène

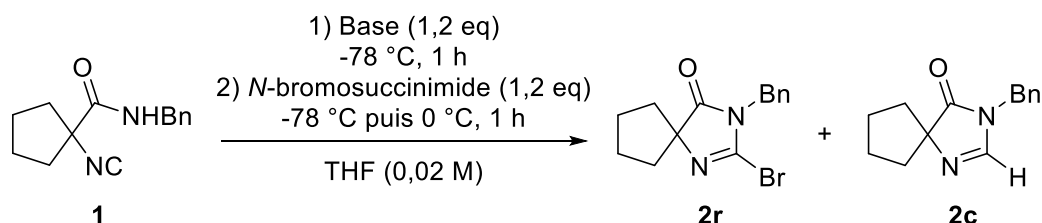
Les premiers essais de réaction en utilisant le *N*-chlorosuccinimide comme source de chlore électrophile n'ont malheureusement pas abouti au produit désiré. Cependant, lors de nouveaux essais effectués à partir des dérivés bromés et iodés, de nouveaux produits ont pu être isolés. A partir des méthodes classiques d'analyses comme la GC-MS, nous avons confirmé la présence d'un halogène sur cette nouvelle molécule comme attendu. De plus, ces derniers sont obtenus avec de très bons rendements de **80 %** pour le produit bromé **2r** jusqu'à **88 %** pour le dérivé iodé **2s**.

Etonnamment, cette approche semble constituer la toute première synthèse d'imidazolones fonctionnalisées en position C2 par un halogène. Bien que réactives, ces molécules possèdent néanmoins une certaine stabilité (une semaine à température ambiante) qui leur confère un caractère très intéressant pour les réactions de couplages croisés.

Bien que très exploité en chimie, le *n*-butyllithium peut dans certains cas ne pas être compatible avec certaines fonctions. C'est pourquoi nous avons souhaité réaliser une étude

comparative à partir de différentes bases pour générer l'anion de l'amide qui devrait cycliser *in-situ* en imidazolone tout en étant déjà en présence de l'électrophile, comme par exemple des dérivés silylés, permettant de piéger le carbanion en C2 avant qu'il ne déprotone un autre amide. (Tableau 5)

Tableau 5 : Etude comparative de différentes bases pour la réaction de cyclisation-fonctionnalisation



Entrée	Base	pKa	Rendement 2r	Rendement 2c
1	<i>n</i> -BuLi	50	80 %	0 %
2	LiTMP	37	55 %	33 %
3	LDA	35	53 %	33 %
4	LiHMDS	26	0 %	98 %
5	<i>i</i> -PrMgCl	30	30 %	67 %
6	NaH	25	27 %	67 %

Dans le mécanisme proposé, la base sert à déprotoneur l'amide du composé isocyanoacétamide et générer ainsi un *N*-acylamidure. Celui-ci va par la suite, s'additionner sur la fonction isonitrile permettant ainsi de former une imidazolone comportant un carbanion en position C2. Afin de déprotoneur efficacement l'amide, qui possède un pKa aux alentours de 22-25, plusieurs bases ont alors été sélectionnées.¹⁴⁵

Bien que plus faibles que le *n*-butyllithium, les bases LiTMP (Entrée 2) et LDA (Entrée 3) permettent elles aussi de synthétiser le composé désiré. Elles sont cependant moins efficaces que le *n*-butyllithium puisque des rendements de **55 %** sont obtenus au maximum. De plus, l'apparition de l'imidazolone C2-H (**2c**) est elle aussi observée lors de la réaction avec des rendements toujours d'au moins **33 %**.

La formation du composé **2c** peut donc révéler la déprotonation de l'amine correspondant à la base, par le carbanion généré (hypothèse très probable pour l'entrée 4), ou encore par la réaction de ce carbanion en C2 avec l'amide de départ. Les résultats obtenus avec des bases ne pouvant former d'acide conjugué (Entrées 5-6) sont en accord avec cette hypothèse

¹⁴⁵ Table de compilation de valeur de pKa, consulté sur <https://www2.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/index.htm> (le 06/09/2020).

puisque l'imidazolone **2c** devient alors le produit majoritaire lors de cette réaction, au détriment du composé attendu.

Le *n*-butyllithium reste finalement la base de choix dans le cadre de cette méthodologie. Néanmoins, celle-ci pourrait malgré tout être remplacée par des bases fortes telles que LiTMP ou LDA, compatible avec un plus large panel d'électrophile. De ce fait, nous avons décidé d'effectuer un essai avec un dérivé silylé directement dans le milieu pour confirmer cette observation. (Schéma 78)

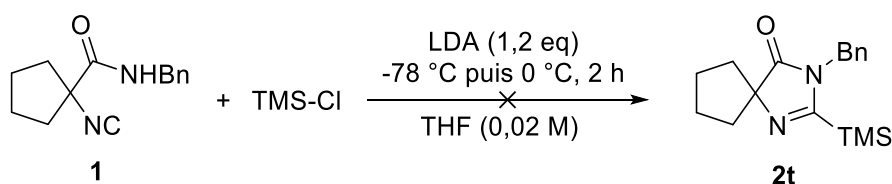


Schéma 78 : Essai de fonctionnalisation par un dérivé silylé avec utilisation de LDA

Malheureusement, bien que l'utilisation de TMS-Cl soit compatible avec la base introduite (LDA), il semblerait que cet électrophile ne soit tout simplement pas réactif au regard du carbanion de l'imidazolone formé.

Même si les résultats obtenus pour cette tentative ne sont pas à la hauteur de nos attentes, la présence d'un groupement halogène sur le noyau imidazolone nous permet malgré tout d'imaginer son utilisation lors de réactions de couplages organométalliques par exemple.

c. Couplages croisés organométalliques à partir des 2-halogéno-imidazolones

Les réactions d'arylations ou de vinylations en position C2 du noyau imidazolone sont déjà connues dans la littérature. Notre groupe a tout d'abord proposé une réaction de fonctionnalisation directe d'imidazolones libres en position C2, à l'aide de couplages organométalliques catalysés par un système bismétallique « Pd/Cu ».⁷⁶ Cette stratégie présente l'avantage de pouvoir s'affranchir de groupements pré-fonctionnels en cette position mais reste limitée aux réactions d'arylations et de vinylations. Zhu a par la suite proposé une réaction multicomposants à partir d'isocynoacétate dans le but d'obtenir ces molécules en exploitant la réactivité de l'isonitrile.⁶⁵ Cette dernière permet ainsi d'apporter une diversité fonctionnelle plus importante puisque la formation du lien amide s'effectue lors de cette étape de synthèse. Cependant, comme pour la fonctionnalisation C-H, le procédé

reste limité à l'introduction de groupes aryles et vinyles. L'apport de groupements halogènes dans cette position est donc un réel atout puisque ces derniers se prêtent davantage aux réactions de couplages croisés classiques.

La réaction de Suzuki-Miyaura¹⁴⁶ est une des réactions les plus utilisées dans le cadre de couplages palladiés. Cette dernière permet de coupler deux partenaires, l'un halogéné et l'autre borylé, à l'aide d'un catalyseur au palladium. C'est donc tout naturellement que nous nous sommes intéressés à cette réaction dans le but de tester notre imidazolone halogénée. Pour ce faire, notre substrat bromé a été placé dans des conditions classiques de couplage en présence de divers acides boroniques commerciaux afin d'observer les limitations possibles de cette réaction. (Schéma 79)

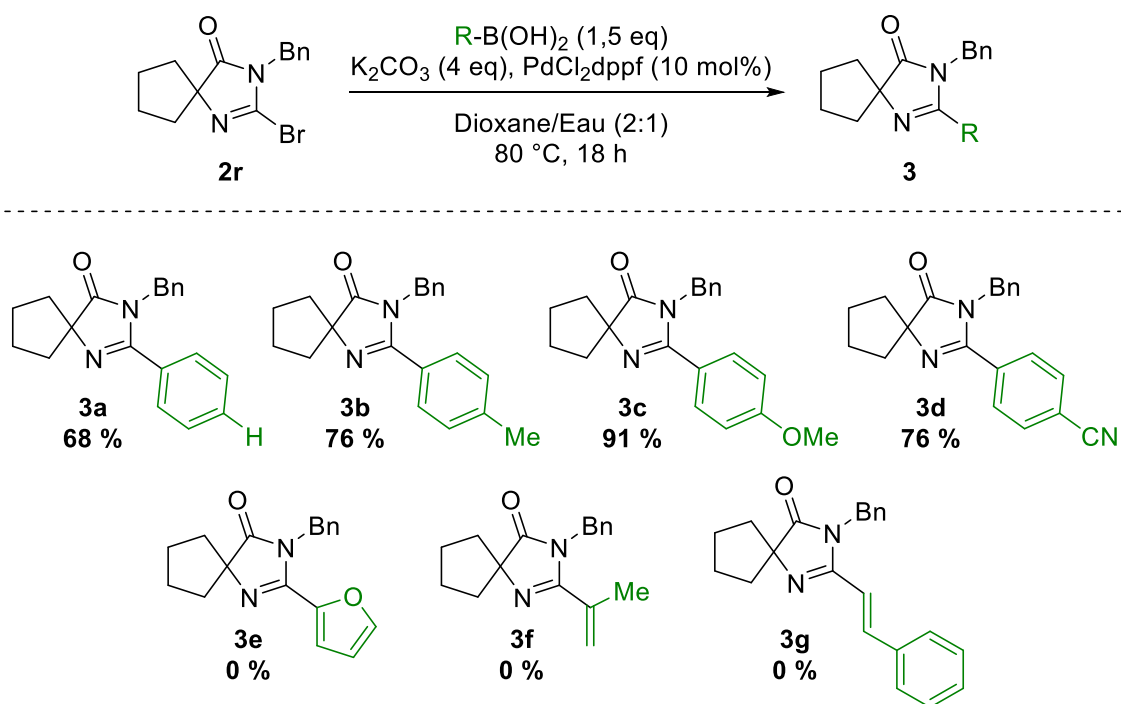


Schéma 79 : Essais de couplages de Suzuki-Miyaura avec le substrat 2-bromoimidazolone et divers acides boroniques commerciaux

Bien que l'arylation directe ait déjà été effectuée dans le cadre de la stratégie C-H mise au point dans notre équipe, les acides phényl-boroniques utilisés ici dans le couplage de Suzuki-Miyaura semblent offrir malgré tout un complément intéressant. En effet des rendements sensiblement identiques sont obtenus allant de **68 %** jusqu'à **91 %** pour les composés **3a-d**.

¹⁴⁶ (a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tet. Lett.* **1979**, 52, 3437-3440 ; (b) Miyaura, N.; Suzuki, *Chem. Commun.* **1979**, 0, 866-867. (c) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95 (7), 2457-2483

Néanmoins, lors de l'utilisation d'acides boroniques portant des groupements hétéroaryles ou vinyles (**3e-g**), les produits attendus n'ont pas été observés dans le milieu, redonnant alors pour ces substrats l'avantage à la vinylation et l'hétéroarylation directes des imidazolones C2-H.⁷⁶

Lors de ces essais infructueux, un sous-produit de réaction d'hydrolyse semble se former rapidement au détriment du couplage, identifié comme étant l'hydantoïne (**4**). Cette réaction a aussi été observée dans le cas d'essais de couplages C-H réalisés à partir de notre substrat comme partenaire électrophile. (Schéma 80)

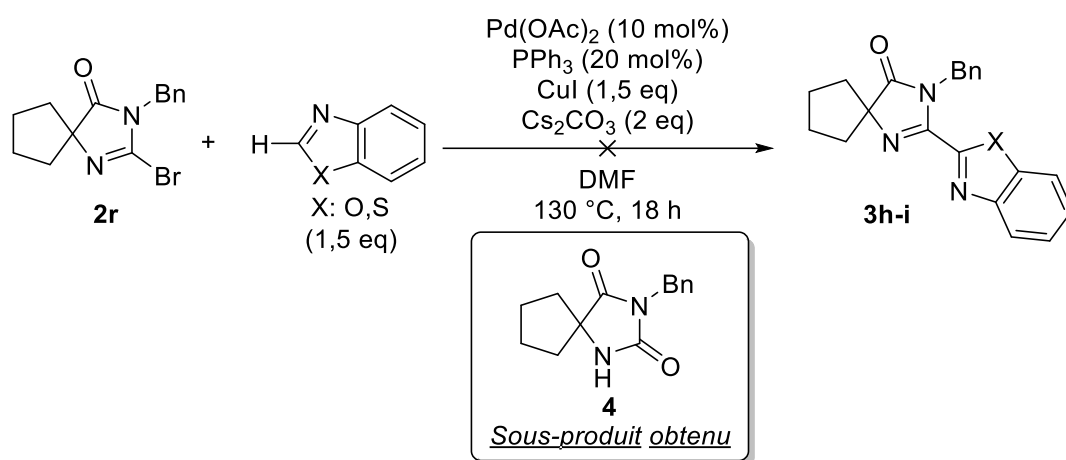


Schéma 80 : Essais de fonctionnalisation de liaison C-H à partir de la 2-bromoimidazolone comme électrophile

Du fait de la stabilité moyenne de la 2-bromoimidazolone (1 semaine à température ambiante), nous nous sommes alors penchés sur une nouvelle approche pour pallier cet inconvénient. Puisque les conditions opératoires de la réaction de couplage de Suzuki sont compatibles avec celles de la méthodologie de cyclisation-fonctionnalisation, nous avons alors souhaité proposer des conditions « One-Pot » dans le but d'aboutir à ces imidazolones-C2-aryle. Pour ce faire, l'imidazolone halogénée est formée dans le THF. Le solvant est alors évaporé pour effectuer un changement de solvant (dioxane/eau) dans le but de pouvoir monter en température. Enfin, les réactifs pour le couplage sont introduits. (Schéma 81)

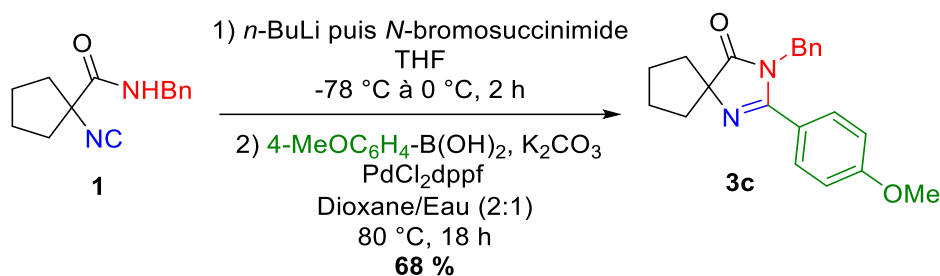


Schéma 81 : Essai de réaction « One-Pot séquentielle » pour la synthèse d'imidazolones fonctionnalisées par un groupement aryle en position C2 *via* un couplage de Suzuki-Miyaura

Comme nous l'espérons, cette approche permet effectivement d'aboutir aux imidazolones désirées en une seule étape de synthèse. Cette dernière offre également de bons rendements puisque l'imidazolone-C2-aryle est obtenue ainsi avec un rendement de **68 %**. Cette réaction constitue donc une bonne alternative dans le cas où l'imidazolone halogénée ne peut être isolée.

Nous nous sommes enfin intéressés à la synthèse d'imidazolones portant un groupement alcyne en position C2. Cependant, il semblerait que pratiquement aucun exemple n'ait été rapporté dans la littérature pour le noyau imidazolone.¹⁴⁷ C'est pourquoi, l'emploi de la réaction de Sonogashira¹⁴⁸ nous a paru être une excellente stratégie pour parvenir à ces dérivés. (Schéma 82)

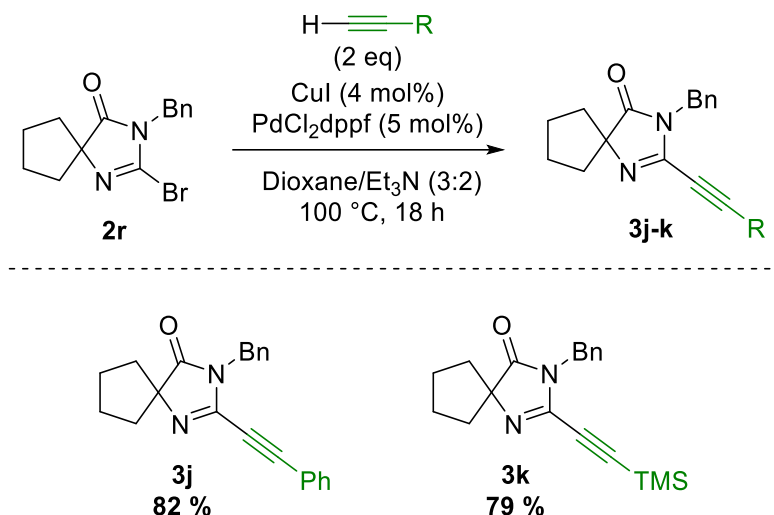
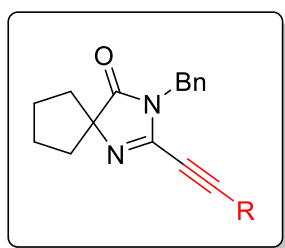


Schéma 82 : Couplages de Sonogashira avec le substrat 2-bromoimidazolone

¹⁴⁷ (a) Sung, K. M. *WO 93/24467*, **1993** ; (b) Esaki, T.; Nashimura, Y.; Isshiki, Y. *WO 2010/126030*, **2010**.

¹⁴⁸ (a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467-4470 ; (b) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, 107 (3), 874-922.

Les résultats des couplages de Sonogashira montrent très clairement tout le potentiel que peut avoir la molécule 2-bromoimidazolone pour des réactions de couplages croisés puisque de très bons rendements de **82** et **79** % sont obtenus pour les molécules **3j** et **3k** respectivement. Il est alors aisé d'imaginer de nouvelles perspectives quant à l'emploi de telles molécules en synthèse à partir de la réactivité des alcynes. Cela permettrait d'aboutir *in-fine* à de nouvelles familles d'imidazolones et pourquoi pas montrer un intérêt non négligeable en chimie médicinale. (Schéma 83)



Perspectives envisageables

- Réduction en alcènes ou alkyles
- Réaction d'hydroboration
- Ozonolyse
- Formation de cétones
- Addition d'électrophiles
- Si R = TMS, réaction de couplages par déprotection
- ...

Schéma 83 : Perspectives envisageables avec les alcynes imidazolones

III. Conclusions

Au cours de ce chapitre, nous avons pu mettre en évidence l'importance que peut avoir le substrat isocynoacétamide pour la synthèse d'imidazolones fonctionnalisées en position C2. Ainsi, au regard de la fonction isonitrile, deux études complémentaires ont été réalisées dans le but de comprendre au mieux sa réactivité particulière lorsque présente sur ces molécules tout en répondant naturellement à l'objectif principal : la synthèse d'imidazolones par des réactions de cyclisation-fonctionnalisation.

Dans un premier temps, différents essais ont ainsi été réalisés afin d'observer le comportement du substrat isocynoacétamide face à divers électrophiles selon la réaction de Nef. Cependant, des limitations se sont présentées à nous rapidement puisque nombre de tentatives se sont soldées par des échecs.

Parallèlement à cela, souhaitant poursuivre les travaux initiés par Marcaccini sur la réaction de cyclisation-fonctionnalisation d'isocynoacétamides, nous avons eu l'agréable surprise de voir que ce substrat possédait un grand potentiel encore inexploité pour la synthèse d'imidazolones diversement fonctionnalisées. Ainsi, de nouvelles imidazolones ont pu être formées grâce à cette approche et l'emploi de cette dernière nous a même permis d'aboutir à des imidazolones fonctionnalisées par un groupement halogène, encore inconnues dans la littérature. Celles-ci ont ensuite pu être testées dans les conditions de couplage croisé de Suzuki-Miyaura, apportant ainsi une alternative quant à la synthèse d'imidazolones-C2-aryles, et de Sonogashira, dans le but d'obtenir des familles encore inédites d'imidazolones portant un groupe alcyne en C2, qui possède un intérêt certain.

Cette étude répond bien aux attentes que nous avons concernant tout le potentiel que peut avoir le substrat isocynoacétamide disubstitué en α et α' . En effet, ce dernier offre un éventail non négligeable de réactions possibles apportant ainsi de la diversité fonctionnelle comme nous le souhaitions.

Chapitre 2 : *Synthèse de 4-arylidène-
imidazolones à partir
d'isocyanoacétamides non substitués*

Introduction

De par leurs propriétés fluorescentes,¹³⁻²⁰ les 4-arylidène-imidazolones possèdent une place importante dans ce domaine depuis la découverte de la « Green Fluorescent Protein ».² Outre ses propriétés physico-chimiques, ce motif est de plus en plus rencontré en chimie pharmaceutique, plus particulièrement dans de nombreux articles proposant des traitements contre les cancers,³⁵⁻³⁸ le VIH⁴¹ ou comme antifongique.⁴⁰

Depuis plus d'un siècle, de multiples méthodes de synthèses efficaces et rapides de 4-arylidène-imidazolones ont vu le jour.⁶³ Cependant, peu d'entre elles s'inscrivent réellement dans une optique de fonctionnalisation tardive de la position C2,⁷⁴ obligeant bien souvent les chimistes à reprendre leur synthèse aux premières étapes pour changer un seul groupement. Notre laboratoire a cependant mis au point des procédés de fonctionnalisation dits directs⁷⁶ mais ceux-ci requièrent la présence d'un groupement ortho-directeur pour rendre cette réaction opérante.

Dans le but de répondre à cette demande toujours actuelle, nous avons souhaité proposer une nouvelle stratégie de synthèse et fonctionnalisation à partir de la méthodologie mise au point précédemment (Chapitre I). Nous souhaitons ainsi utiliser la réactivité particulière de la fonction isonitrile afin de pallier les inconvénients que l'on peut rencontrer avec les autres synthèses.

Nous nous sommes alors questionnés sur la stratégie de synthèse à mettre en œuvre pour obtenir le synthon isocynoacétamide puisque le noyau imidazolone peut être produit à partir de la cyclisation de celui-ci. (Schéma 84)

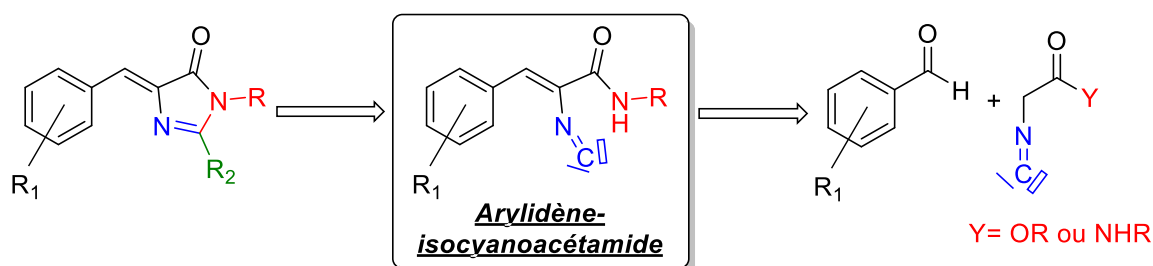


Schéma 84 : Rétrosynthèse proposée pour mettre au point la stratégie de synthèse de la 4-arylidène-imidazolone

La coupure naturelle que propose cette rétrosynthèse nous indique alors que ce dernier provient du couplage entre un composé carbonylé, aldéhyde ou cétone, et un substrat isocyanoacétamide non substitué en α . Pour cette méthodologie, une brève étude sur les différentes stratégies de synthèse existantes sera donc effectuée dans cette partie et aboutira à une discussion des divers résultats obtenus mettant en œuvre la réaction de cyclisation et fonctionnalisation mise au point dans le chapitre précédent.

I. Etude bibliographique sur la cyclisation-fonctionnalisation d'arylidène-isocyanoacétamides

Les réactions mettant en jeu un dérivé carbonylé et un isonitrile possédant un hydrogène acide en position α ont été grandement exploitées au cours de ces dernières années.¹³⁷ Ce procédé, que l'on peut assimiler à une réaction d'addition de type « aldolisation », aussi appelée réaction de cycloaddition [3+2] formelle,¹⁴⁹ a dans un premier temps été utilisé dans le but de synthétiser des acides aminés par hydrogénation d' α,β -déhydroaminoacides.¹⁵⁰ A partir d'études plus approfondies de cette réaction d'addition, plusieurs composés ont ainsi pu être isolés. (Schéma 85)

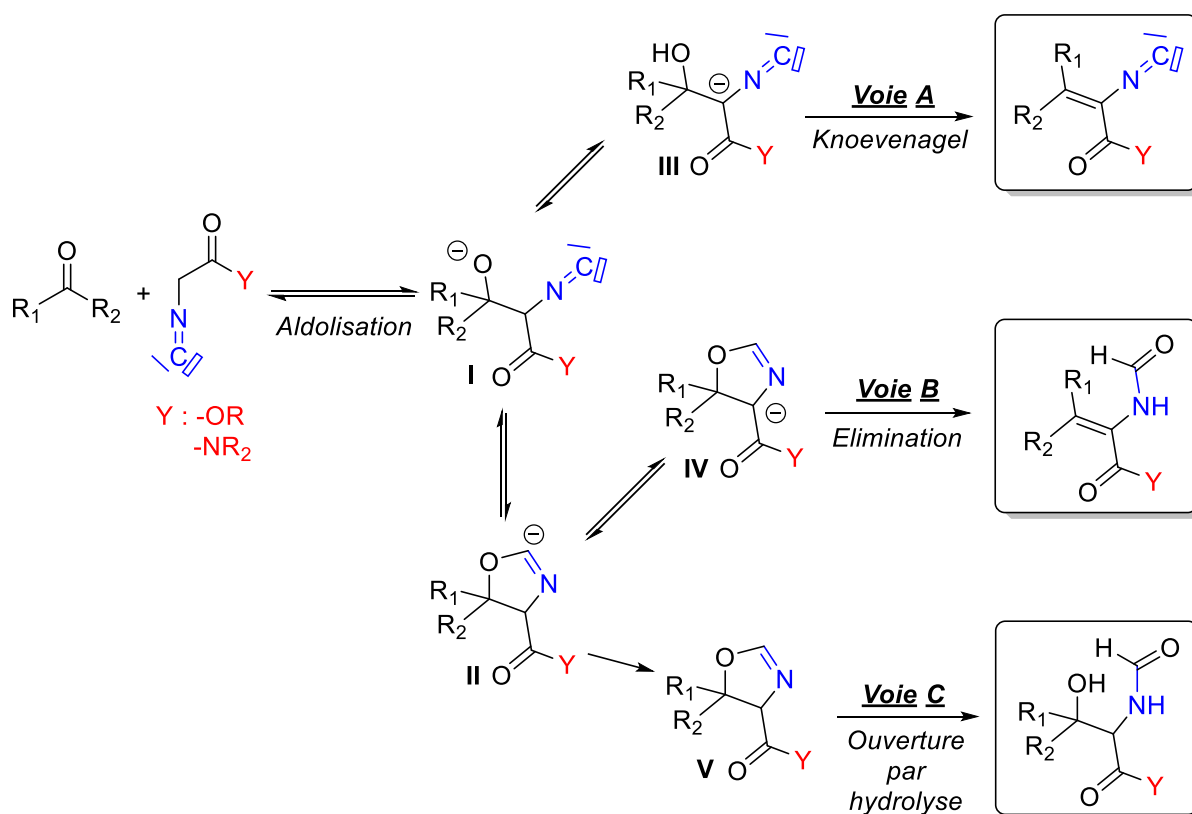


Schéma 85 : Utilisation de la réaction d'aldolisation entre un composé carbonylé et un isonitrile possédant des hydrogènes acides en position α

Il est à noter que lors de l'addition de l'alcoolate sur l'isonitrile, une base forte est générée, et peut conduire à la déprotonation d'autres sites. L'évolution ultérieure dépend ainsi des

¹⁴⁹ (a) Grigg, R.; Lansdell, M. I.; Thornton-Pett, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 2025-2044 ; (b) Guo, C.; Xue, M.-X.; Zhu, M.-K.; Gong, L.-Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47 (18), 3414-3417 ; (c) Zhang, L.; Xu, X.; Tan, J.; Pan, L.; Xia, W.; Liu, Q. *Chem. Commun.* **2010**, 46 (19), 3357.

¹⁵⁰ Hoppe, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, 13 (12), 789-804.

réactions acide-base pouvant avoir lieu. Ce faisant, dans le cas de la **voie A**, il est possible d'aboutir directement à l'isonitrile désiré et dans les deux autres, une dernière étape de déshydratation peut être nécessaire.

1. Réactions de type « Knoevenagel » : Voie A

Bien que le composé **I** cyclise rapidement en oxazoline **II** par addition de l'alcoolate formé sur l'isonitrile, il existe néanmoins certains cas où le produit d'aldolisation peut évoluer naturellement vers un produit d'élimination de type Knoevenagel comme le présente la « Voie A ». Cette particularité a ainsi pu être exploitée par Nunami et son équipe pour l'obtention de dérivés de type alkylidènes-isocyanacétates présentant la fonction isonitrile désirée.¹⁵¹ (Schéma 86)

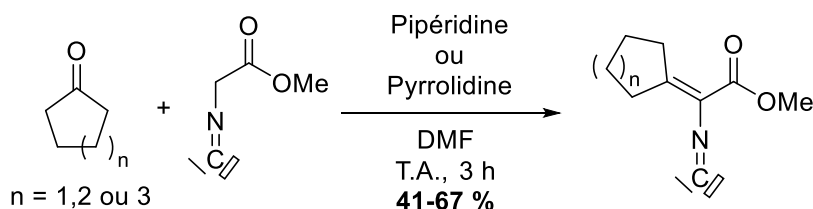


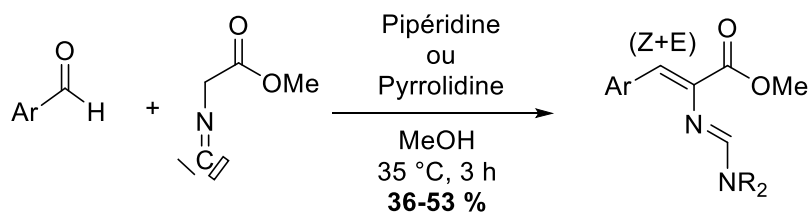
Schéma 86 : Synthèses d'alkylidènes-isocyanacétates proposées par Nunami *via* élimination de type Knoevenagel

Malgré tout le potentiel que possède cette réaction, l'auteur indique que cette dernière reste cependant très limitée aux composés de type cétones alicycliques. En effet, lorsque des cétones non-cycliques sont utilisées, seul le produit d'addition-élimination de l'amine sur le substrat isocyanacétate est observé, et génère alors le produit isocyanacétamide.

Par la suite, les auteurs ont employé cette stratégie sur des composés carbonylés de type aldéhyde.¹⁵² Comme pour les cétones acycliques, ceux-ci ne permettent pas d'aboutir aux molécules désirées, mais sembleraient former, en fin de réaction, un nouveau composé de type amidine. (Schéma 87)

¹⁵¹ (a) Suzuki, M.; Nunami, K.-I.; Matsumoto, K.; Yoneda, N.; Kasuga, O.; Yoshida, H.; Yamagushi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28 (8), 2374-2383 ; (b) Nunami, K.-I.; Suzuki, M.; Yoneda, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30 (11), 4015-4024.

¹⁵² Suzuki, M.; Nunami, K.-I.; Moriya, T.; Matsumoto, K.; Yoneda, N. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4933-4935.



Mécanisme proposé

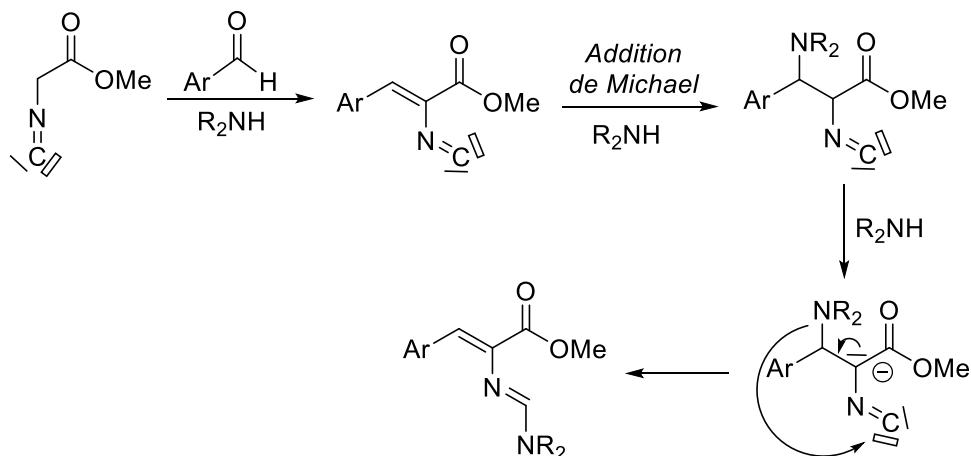


Schéma 87 : Réaction proposée par Nunami appliquée à des aldéhydes générant un dérivé amidine

Les auteurs suggèrent alors que la formation du produit amidine serait issue d'une étape clef d'addition de Michael sur le substrat arylidène-isocyanoacétate. Cette réaction est rendue possible grâce au caractère fortement électroattracteur de la fonction isonitrile. En règle générale, cette particularité est principalement utilisée pour l'activation du lien ester du motif isocyanoacétate. En effet, grâce à l'activation du carbonyle de l'ester par la fonction isonitrile, une réaction d'addition-élimination avec une amine primaire dans des conditions douces permet d'aboutir aux dérivés isocyanoacétamides désirés efficacement sans activation préalable.^{76,153} Expérimentalement, nous avons pu observer que les esters, même éthyliques, ont une réactivité bien supérieure en amidification que les esters d'acides par exemple où il est généralement obligatoire d'utiliser des températures assez élevées. Pour finir, le caractère électroattracteur de l'isonitrile, responsable de cette activation, s'observe également en RMN, puisque le déplacement chimique du CH_2 en α de ce dernier est de 4.41 ppm (DMSO- d_6). La RMN du ^{13}C peut montrer dans certains cas un couplage avec l'azote ^{15}N , phénomène qui est, dans la majorité des cas, observé avec les ammoniums.¹⁵⁴ (Schéma 88)

¹⁵³ Housseman, C.; Zhu, J. *Synlett* **2006**, 11, 1777-1779.

¹⁵⁴ Cronin, D. L.; Wilkinson, J. R.; Todd, L. J. *Journal of Magnetic Resonance* (1969) **1975**, 17 (3), 353-361.

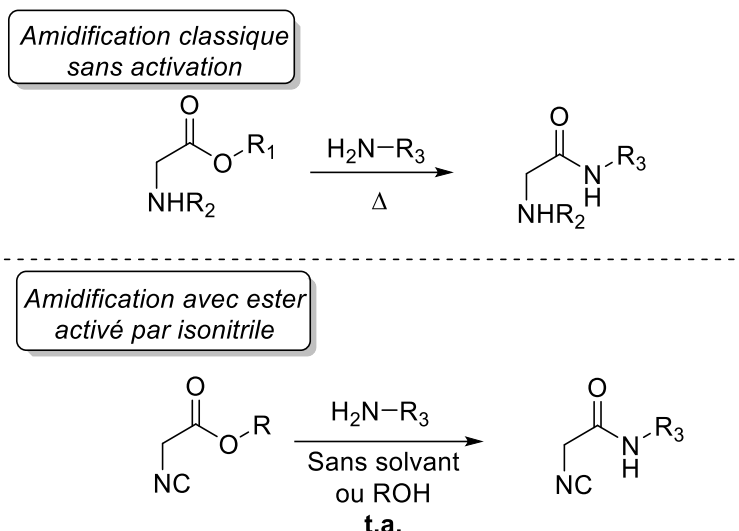


Schéma 88 : Réaction de substitution par une amine primaire pour aboutir aux isocyanoacétamides non disubstitués

Même si Nunami a réussi à isoler chaque intermédiaire et tend à montrer que l'hypothèse de l'addition de Michael s'effectue lors de cette réaction, il n'exclut pas la possible formation d'une imidazoline, produit provenant de l'addition de l'amine sur l'aldéhyde avant aldolisation, comme Schöllkopf¹⁵⁵ a pu le proposer. (Schéma 89)

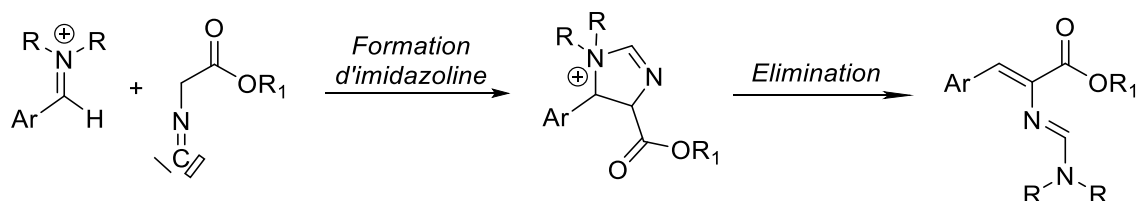


Schéma 89 : Formation d'imidazoline proposée par Schöllkopf

Même si cette voie de synthèse semble être la plus rapide pour obtenir le composé d'intérêt puisqu'elle ne nécessite qu'une seule réaction, celle-ci reste malgré tout spécifique aux isonitriles de type isocyanoacétate non substitués. La réaction d'amidification semble ne pas être possible à cause du caractère « accepteur de Michael » du substrat.

2. Intermédiaire « oxazoline », réactions d'élimination ou ouverture de cycle

Une autre piste à explorer est le passage cette fois-ci par un intermédiaire de type « oxazoline ». A l'instar de la réaction mise au point par l'équipe de Van Leussen¹¹⁹ (Schéma 46) à partir d'isonitriles portant un groupement tosylé, de nombreux travaux ont pu voir le

¹⁵⁵ Meyer, R.; Schöllkopf, U.; Böhme, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 1183-1193.

jour sur la synthèse de ces composés, à l'aide d'isonitriles esters ou même amides. En fonction des différentes conditions adoptées lors de la formation de cet intermédiaire **III**, celui-ci peut alors évoluer selon deux voies bien distinctes (Schéma 85) :

- « Voie B » : De par la présence du deuxième proton acide situé en α du groupement ester ou amide, une prototropie peut alors s'exercer et ainsi aboutir à l'intermédiaire **IV**. Une réaction d'élimination a lieu, conduisant ainsi à un composé formamide comportant un motif acrylique, ester ou amide. On obtient alors un dérivé de déhydroaminoacide *N*-formylé.
- « Voie C » : Après acidification de l'intermédiaire **III**, l'oxazoline **V** peut également évoluer vers un produit d'ouverture par addition d'une molécule d'eau. Cette réaction d'hydrolyse va aboutir à un produit comprenant un formamide précurseur de l'isonitrile, un lien ester ou amide et aussi une fonction hydroxyle, équivalent hydraté (« aldol ») du déhydroaminoacide.

Malgré l'obtention de deux produits différents, ces derniers possèdent malgré tout un très fort potentiel pour la synthèse des molécules désirées. En effet, tous deux peuvent aboutir au même produit final grâce à une simple réaction de déshydratation.^{85-90,156} (Schéma 90)

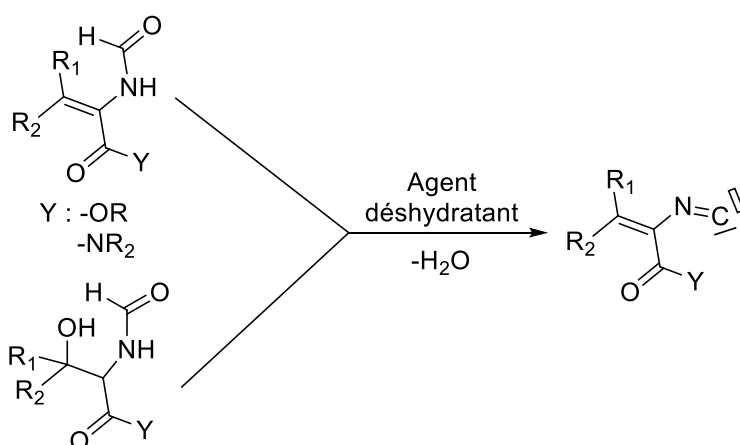


Schéma 90 : Réaction de déshydratation des produits issus des Voies B ou C en produit ciblé comportant la fonction isonitrile désirée

¹⁵⁶ (a) Nunami, K.-I.; Yamada, M.; Fukui, T.; Matsumoto, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7635-7642 ; (b) Jiang, H.; Cheng, Y.; Wang, R.; Zhang, Y.; Yu, S. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (46), 6164-6167 ; (c) Tong, K.; Zheng, T.; Zhang, Y.; Yu, S. **2015**, 357 (16-17), 3681-3686 ; (d) He, Y.; Wang, X.; Xiao, J.-A.; Pang, J.; Gan, C.; Huang, Y.; Huang, C. *RSC Adv.* **2018**, *8* (6), 3036-3040.

A. Formation du composé α -formylaminoacrylate ester ou amide : Voie B

Dans le cadre de la formation des composés comprenant un motif α -formylaminoacrylate, leur formation requière généralement l'utilisation de bases fortes comme des alcoolates, des hydrures ou encore le *n*-butyllithium dans certains cas.¹⁵⁷ Bien que ces transformations nécessitent des conditions plutôt dures en comparaison de l'acidité du proton en α de l'isonitrile, elles offrent néanmoins de très bons rendements en fin de réaction. Cette méthodologie s'applique tout particulièrement sur les dérivés de types aldéhydes mais aussi sur des cétones, cependant moins réactives. (Schéma 91)

Schöllkopf et al.

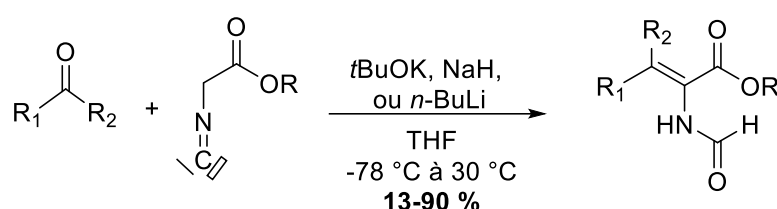
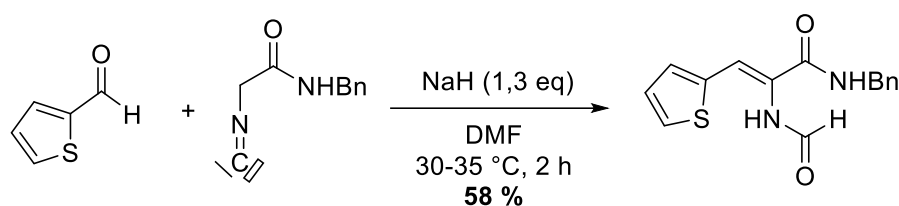


Schéma 91 : Synthèse du composé formylaminoacrylate à partir de composés carbonylés et d'isocynoacétates

Même si les travaux sur le motif isocynoacétate sont beaucoup plus répandus, il est possible d'employer les mêmes conditions en version isocynoacétamide. En effet, les travaux de l'équipe de Nunami¹⁵¹ ont pu aboutir à des formylaminoacrylamides issus de la condensation entre des composés carbonylés et l'isonitrile portant une fonction amide primaire ou secondaire avec de bons rendements. (Schéma 92)

¹⁵⁷ (a) Schöllkopf, U.; Gerhart, F.; Schröder, R. *Angew. Chem. Internat. Edit.* **1969**, 8 (9), 672. (b) Schöllkopf, U.; Gerhart, F.; Schröder, R.; Hoppe, D. *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 766, 116-129 ; (c) Schöllkopf, U.; Schröder, R.; Blume, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 766, 130-141.

Amide primaire



Amide secondaire

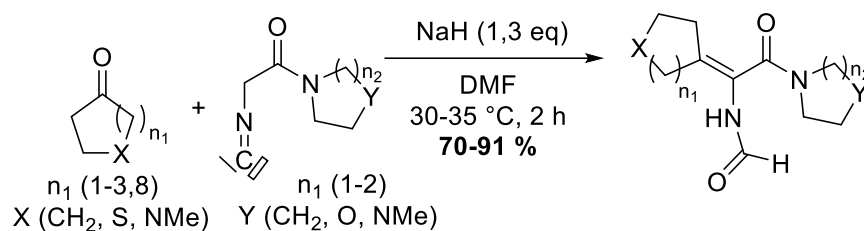


Schéma 92 : Synthèse du composé formylaminoacrylamide à partir de composés carbonylés et d'isocynoacétamides

Lors de sa thèse au sein du laboratoire, Mickael Muselli a mis au point une méthodologie de synthèse de 4-arylidène-imidazolones C2-H en partant de cette application.⁷⁶ En présence d'hydruure de sodium, d'isonitrile-amide et d'un dérivé carbonylé, ce dernier arrivait en fin de réaction aux composés diamides (β -hydroxylé ou arylidène). Ces deux molécules permettaient ainsi, à l'aide de BSA, d'obtenir le noyau imidazolones C2-H désirées efficacement. Dans ce cas, les différentes proportions de **8** ou **8'** observées selon le substrat carbonylé ne posaient pas de difficulté particulière puisque tout était facilement converti en imidazolone **9**. (Schéma 93)

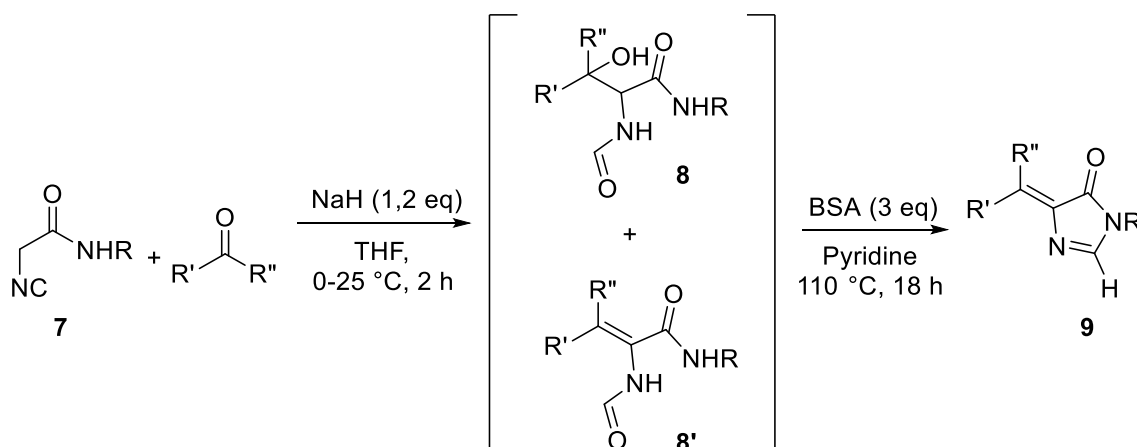


Schéma 93 : Synthèse de 4-arylidène-imidazolones à partir d'isocynoacétamides non substitués, cyclisation des dérivés diamides par le BSA

Même si cette réaction est très efficace, dans notre cas nous aimerions garder la fonction formamide afin de la transformer en isonitrile. Cela nous permettrait *in-fine* d'établir une méthodologie de fonctionnalisation en position C2 à partir de cette fonction.

B. Synthèses du noyau oxazoline et réactions d'ouverture de cycle pour la formation du composé diamide : *Voie C*

a. Méthodologies de synthèse du noyau oxazoline-ester ou amide et réactions d'ouverture

A ce jour, il existe principalement deux voies de synthèse permettant d'obtenir ces noyaux oxazolines à partir du motif isocyanoacétate ou son analogue amide. La première méthode consiste à utiliser une base, organique ou minérale, et la seconde implique une catalyse par des métaux de transition. Avant d'établir une stratégie de synthèse, il est important d'appréhender la réactivité générale que peut avoir le motif isocyanoacétate face aux différents partenaires.

- Méthodologies de synthèses impliquant des bases organiques ou minérales

La présence d'un motif isonitrile en α de l'ester permet d'acidifier grandement les protons positionnés sur cette position puisqu'il est alors possible de les déprotomer avec une base telle que des ions cyanures, de la triéthylamine ou encore des carbonates.¹⁵⁰ Dans le cas de la version amide, ce dernier étant moins électroattracteur que le groupement ester, il est possible d'avoir une différence de 3 à 5 en valeur de pKa sur l'acidité de ces protons,¹⁵⁸ et il devient nécessaire d'employer des bases plus fortes. Le graphique ci-dessous donne une idée de l'acidité en α de la fonction isonitrile par rapport aux autres groupements à méthylène acide classiquement retrouvés en réaction d'alkylation ou de Knoevenagel. (Schéma 94)

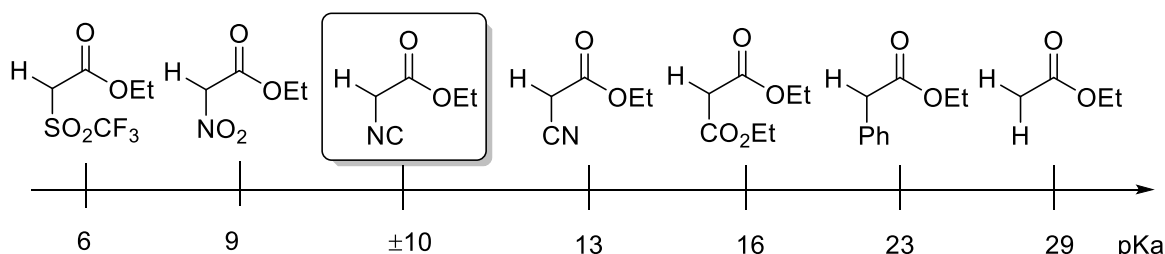


Schéma 94 : Comparaison des différents groupements employés comme méthylènes acides en fonction de leur pKa (DMSO)

¹⁵⁸ Lalli, C.; Bouma, M. J.; Bonne, D.; Masson, G.; Zhu, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17 (3), 880–889.

Dans le cas plus particulier de la synthèse d'oxazolines à partir d'isocyanoacétamides, l'utilisation de bases ayant un pKa plus important est indispensable. A ce jour, il existe peu d'exemples traitant de cette méthode de synthèse puisque dans les cibles visées en général, en particulier des aminoacides, il y a beaucoup moins d'intérêt à utiliser l'isonitrile-amide ou alors l'oxazoline qui résulte de la synthèse, l'amide étant plus difficile à hydrolyser que l'ester.¹⁵⁹ (Schéma 95)

Ozaki *et al.*

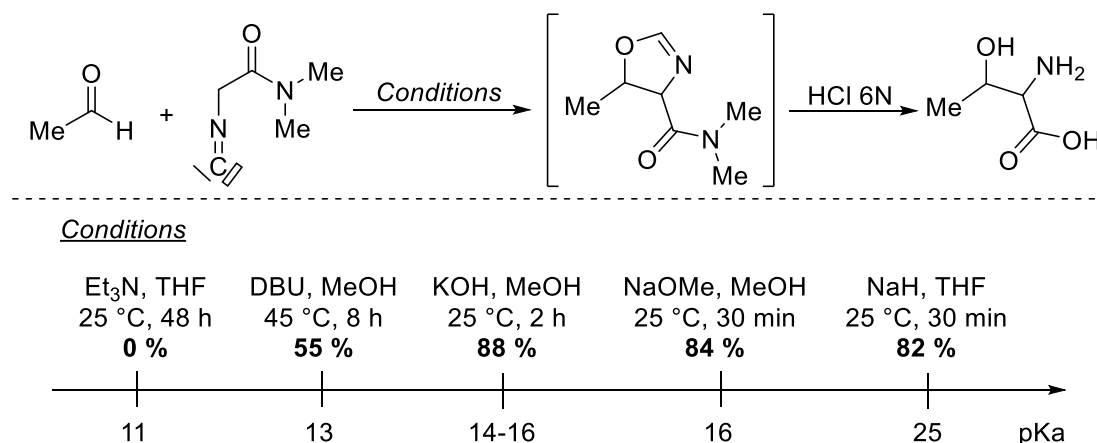


Schéma 95 : Synthèse de dérivés de thréonine obtenus à partir d'isocyanoacétamides avec différentes bases (DMSO)

Grâce aux travaux de Matsumoto et son équipe, il est ainsi plus aisé de comparer l'écart de pKa entre l'isonitrile-ester et son analogue amide. Comme prévu, il est nécessaire d'utiliser des bases plus fortes tels que KOH ou encore des alcoolates afin de déprotoner le proton en position α de l'isocyanoacétamide.

- Méthodologie impliquant des métaux de transition

En plus de posséder un caractère électroattracteur, la fonction isonitrile dispose d'une bonne affinité avec les métaux, et plus particulièrement les métaux de transition pour lesquels c'est un excellent ligand.¹³³ Cette particularité, qui a déjà été traitée plus haut grâce aux travaux développés l'équipe de Zhu,^{64,65} peut aussi être transposée à la synthèse du noyau oxazoline à partir d'isocyanoacétate. (Schéma 96)

¹⁵⁹ (a) Ozaki, Y.; Matsumoto, K.; Miyoshi, M. *Agric. Biol. Chem.* **1978**, 42 (8), 1565-1569 ; (b) Ozaki, Y.; Maeda, S.; Miyoshi, M.; Matsumoto, K. *Synthesis* **1979**, 3, 216-217.

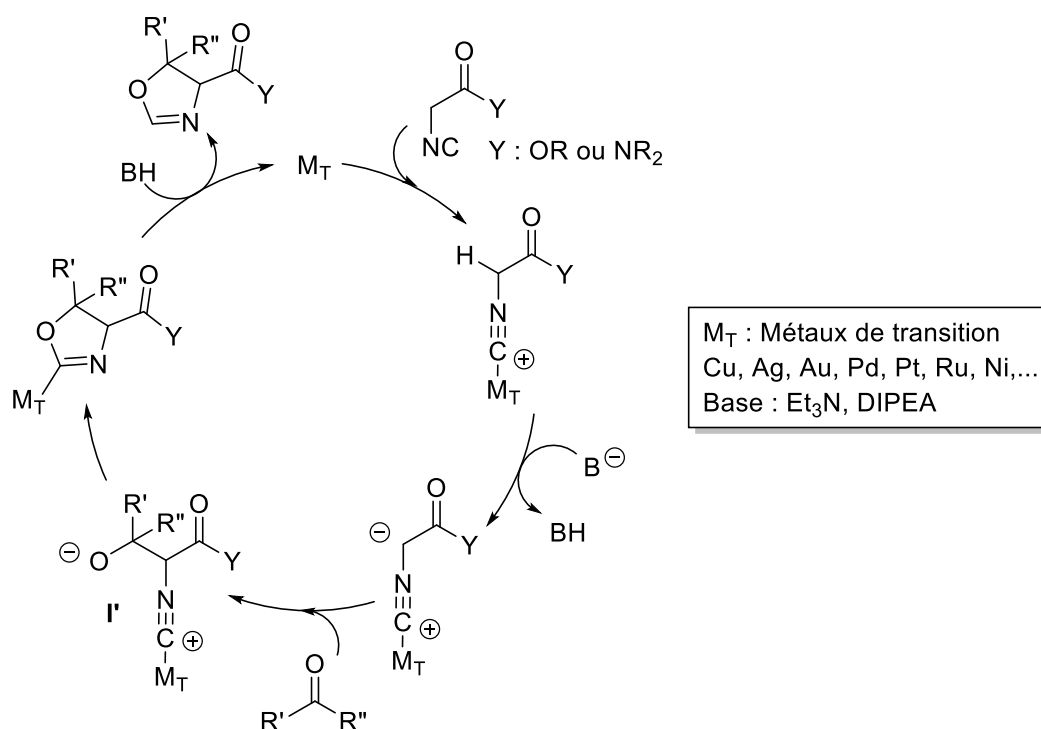


Schéma 96 : Cycle catalytique mettant en jeu un métal de transition, M_T , pour la synthèse du noyau oxazoline à partir d'isocynoacétate

Au moyen de cette méthodologie de synthèse, il est alors possible de contrôler plus efficacement la génération de l'intermédiaire **I'** du fait d'une déprotonation de l'isocynoacétate contrôlée. A contrario, grâce à l'activation de l'isonitrile avec le métal de transition, la cyclisation en oxazoline est rendue plus rapide. Cela va avoir pour effet de diminuer davantage les sous-produits de réactions (élimination en formylaminoacrylate ou Knoevenagel).

- Réaction d'ouverture du noyau oxazoline

Utilisés pour la synthèse d'acides β -hydroxy- α -aminés,¹⁵⁹ les oxazolines peuvent aisément subir une réaction d'ouverture de cycle en présence d'eau. Dans le cas précis des acides β -hydroxy- α -aminés dont l'amine est libre (dérivés de sérines substituées), ces derniers sont obtenus à l'aide d'acide chlorhydrique plus ou moins concentré. Cependant, ces molécules n'ont peu voire pas d'intérêt pour notre synthèse de 4-arylidène-imidazolones. En effet, dans le but d'aboutir à la fonction isonitrile *in-fine*, il est nécessaire de contrôler l'ouverture du cycle oxazoline dans des conditions plus douces pour isoler le produit formamide. C'est pourquoi

l'utilisation d'acide chlorhydrique plus dilué ou tout simplement des acides plus faibles comme l'acide acétique¹⁶⁰ sont préconisés pour cette réaction d'ouverture de cycle. (Schéma 97)

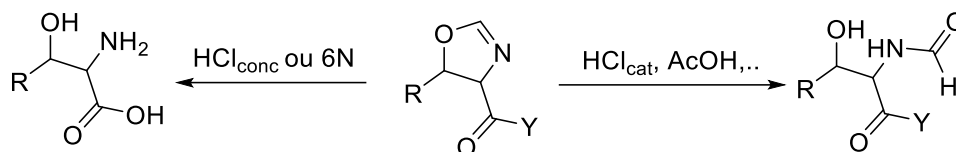


Schéma 97 : Ouverture du noyau oxazoline en milieu fortement acide donnant l'acide aminé ou à l'aide de conditions douces dans le but de conserver le formamide

a. Synthèses diastéréosélectives

Dans l'optique de synthétiser des 4-arylidène-imidazolones à partir des oxazolines, la possible isomérisation, sous irradiation, de la double liaison des imidazolones, *via* le principe de « Hula-Twist »¹², ne nécessite pas normalement de contrôler la stéréochimie des carbones stéréogènes du noyau oxazoline. (Schéma 98)

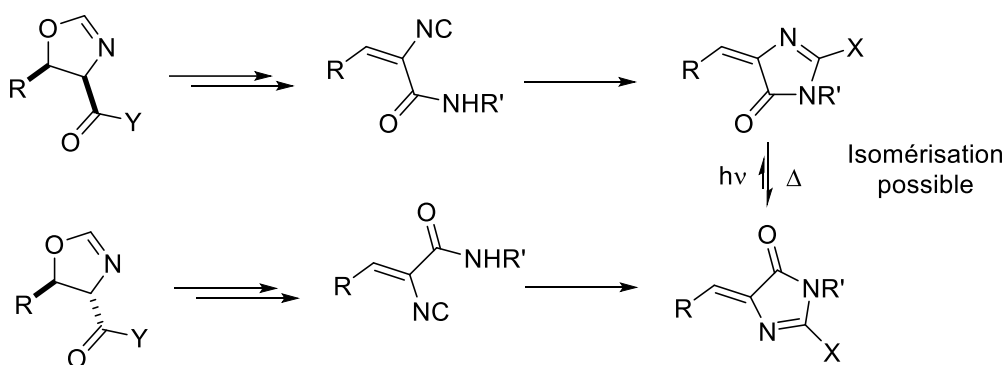


Schéma 98 : Interconversion des 4-arylidène-imidazolones à partir d'oxazolines *cis* ou *trans*

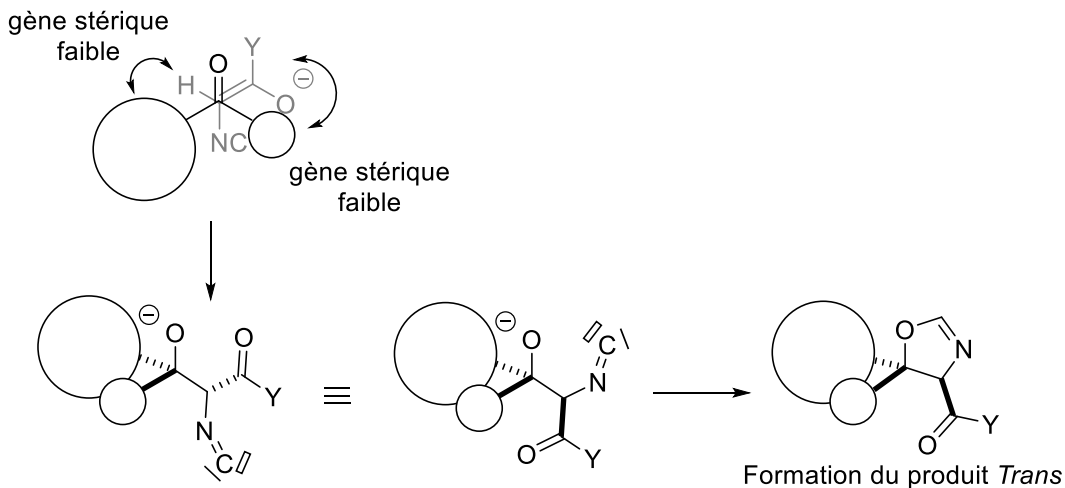
Malgré tout, il est important d'entrevoir les différentes possibilités existantes dans l'hypothèse où le contrôle de la diastéréosélectivité deviendrait important du fait de la réactivité différente des diastéréoisomères.

Pour la majeure partie des réactions d'aldolisation, lorsqu'aucun additif n'est ajouté, ces dernières sont réalisées principalement selon un contrôle stérique. Par conséquent, cela va engendrer une sélectivité en faveur des produits *Trans* du fait de la disposition éloignée des groupements volumineux. Dans le cadre de la synthèse des oxazolines, ce contrôle s'applique tout particulièrement puisque ces noyaux sont obtenus généralement avec une très bonne

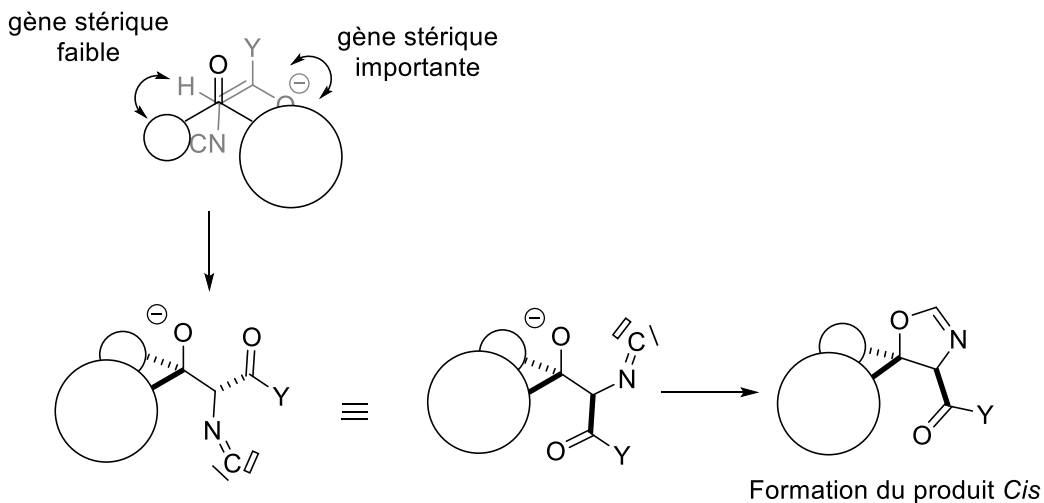
¹⁶⁰ Matsumoto, K.; Ozaki, Y.; Suzuki, M.; Miyoshi, M. *Agr. Biol. Chem.* **1976**, *40* (10), 2045–2050.

diastéréosélectivité souvent supérieure à 90 %, en faveur des composés *Trans*. Cette forte sélectivité peut aussi s'expliquer par les conditions opératoires utilisées. En effet, l'utilisation de conditions basiques dans cette réaction peut provoquer une épimérisation du fait de l'acidité du proton positionné en α de l'isonitrile. Ceci va avoir pour conséquence de générer l'oxazoline thermodynamiquement la plus stable, et donc, l'oxazoline *Trans*. (Schéma 99)

Etat de transition ouvert : Favorable



Etat de transition ouvert : Défavorable



Réaction d'épimérisation

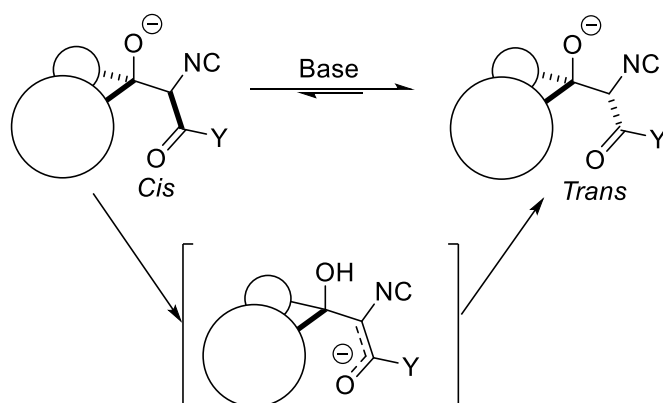
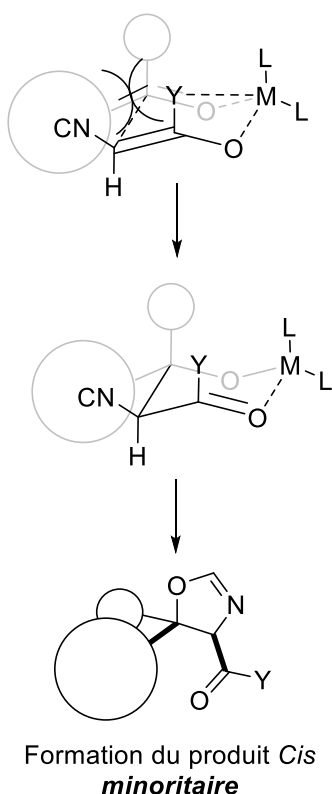


Schéma 99 : Etats de transition/intermédiaires réactionnels ouverts montrant les différentes interactions possibles pour aboutir aux formes *Cis* et *Trans*

Dans le but d'augmenter davantage la diastéréosélectivité de la réaction, il est envisageable d'utiliser tous les outils disponibles mis à disposition par la synthèse asymétrique. C'est pourquoi les métaux sont d'excellents candidats pour cette réaction. En effet, grâce à leur caractère acide de Lewis, ils vont alors bloquer préférentiellement un état de transition dans une certaine configuration et permettre ainsi d'enrichir davantage la sélectivité de cette réaction. (Schéma 100)

Etat de transition bloqué
Géométrie E : défavorable



Etat de transition bloqué
Géométrie Z : favorable

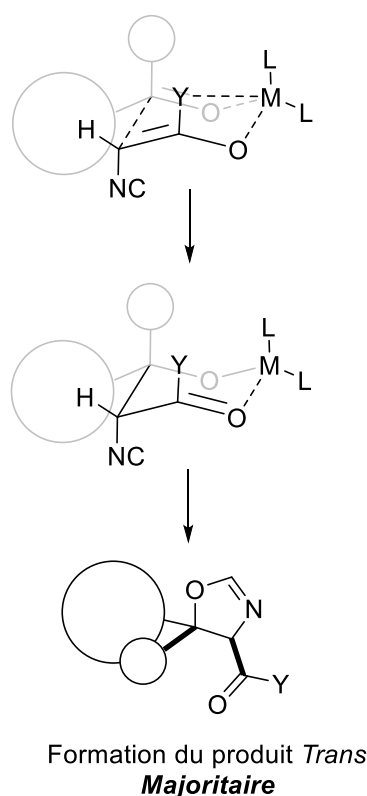


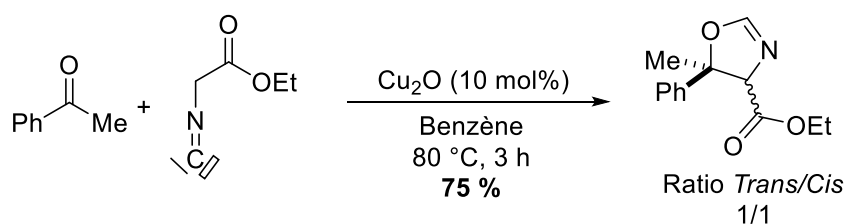
Schéma 100 : Etats de transition bloqués utilisant le modèle Zimmermann-Traxler pour aboutir aux produits *Cis* ou *Trans*

Dans un premier temps, initiés par Saegusa¹⁶¹ puis repris par Kirchner,¹⁶² ces deux équipes ont travaillé sur l'utilisation du cuivre (I) comme catalyseur pour la synthèse d'oxazolines. Grâce à ces travaux, la méthode de synthèse d'oxazolines s'est révélée être très concluante puisque d'excellents rendements sont observés. De plus, grâce à l'apport du cuivre (I) pour bloquer l'état de transition, Kirchner réussit à obtenir des ratios *Cis/Trans* supérieurs à 15/85 et, dans certains cas, seul le produit *Trans* a été observé. (Schéma 101)

¹⁶¹ (a) Saegusa, T.; Ito, Y.; Kinoshita, H.; Tomita, S. *The Journal of Organic Chemistry* **1971**, 36 (22), 3316–3323

¹⁶² Benito-Garagorri, D.; Bocokić, V.; Kirchner, K. *Tetrahedron Letters* **2006**, 47 (49), 8641–8644.

Saegusa et al.



Kirchner et al.

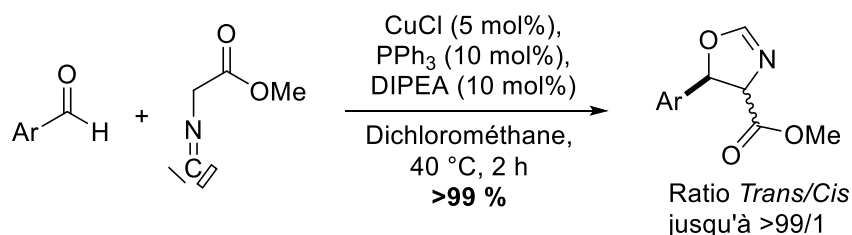


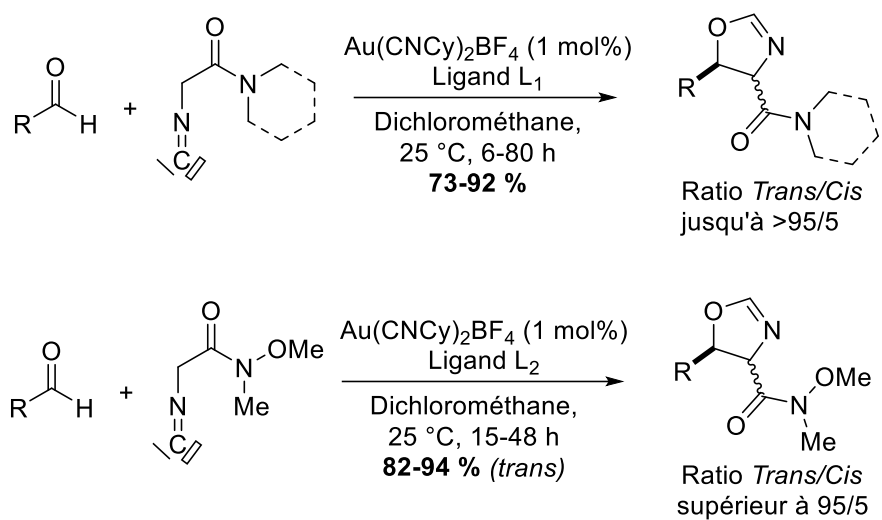
Schéma 101 : Synthèses du noyau oxazoline utilisant le cuivre (I) comme catalyseur

A l'instar des autres métaux qui ont été largement moins étudiés pour cette réaction diastéréosélective, les métaux nobles quant à eux semblent être des catalyseurs de choix du fait de leur grande affinité pour la fonction isonitrile. Que ce soit à l'aide de complexes d'argent (I) ou d'or (I), ces derniers aboutissent généralement à des réactions hautement diastéréosélectives avec de très bons rendements avec principalement le produit *Trans* qui est obtenu en fin de réaction.¹³⁷ La présence du lien amide semble privilégier ce type de géométrie afin de stabiliser les différents états de transitions.

Pour finir, il est à noter que seule l'utilisation de complexes d'or paraît être efficace pour la synthèse d'oxazoline comprenant un groupement amide, possiblement du fait de la plus faible réactivité de ce dernier.¹⁶³ (Schéma 102)

¹⁶³ (a) Ito, Y.; Sawamura, M.; Kobayashi, M.; Hayashi, T. *Tetrahedron Letters* **1988**, 29 (48), 6321-6324 ; (b) Sawamura, M.; Nakayama, Y.; Kato, T.; Ito, Y. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1727-1732.

Ito et al.



Ligands

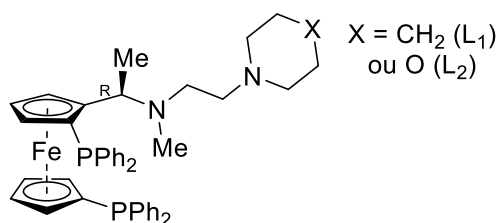


Schéma 102 : Synthèse d'oxazolines à partir d'isocyanoacétamide à l'aide de complexes d'or (I)

II. Synthèse et utilisation du motif arylidène-isocyanoacétamide pour l'application de la méthodologie de « cyclisation-fonctionnalisation » en 4-arylidène-imidazolone fonctionnalisée en position C2

1. Objectifs

En vue d'étendre la méthodologie mise au point préalablement sur le motif cyclopentyl-isocyanoacétamide, nous avons naturellement axé nos travaux de recherche sur le dérivé arylidène-isocyanoacétamide. Cette réaction efficace de fonctionnalisation tardive a pour objectif d'utiliser la réactivité propre de la fonction isonitrile dans le but de proposer une nouvelle synthèse de 4-arylidène-imidazolones fonctionnalisées en position C2. Nous espérons en particulier présenter une nouvelle voie d'accès à ces dérivés qui ne nécessite plus de recourir à un groupement directeur tout en mettant en jeu une gamme intéressante d'électrophiles. En effet, lors des travaux pionniers que le laboratoire a publié sur l'arylation et la vinylation directe d'imidazolones non substituées en position 2, deux groupes ortho-directeurs ont été utilisés : le 2-picolinyle et le 2-diméthylaminoéthyle. En revanche, il est très difficile de retirer ensuite ces groupements directeurs si l'on veut fonctionnaliser cet atome d'azote différemment. Cette limitation a donc motivé notre recherche de conditions de fonctionnalisation en C2 sans groupe directeur. (Schéma 103)

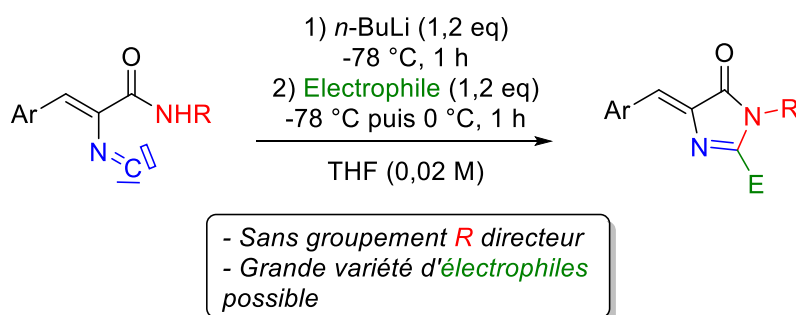


Schéma 103 : Application de la méthodologie de fonctionnalisation tardive mise au point précédemment sur le motif arylidène-isocyanoacétamide

2. Résultats et discussions

A. Synthèse du motif arylidène-isocyanoacétamide par réaction d'amidification du motif arylidène-isocyanoacétate

Etant donné les multiples stratégies de synthèses présentées jusqu'alors, il nous a tout d'abord semblé intéressant comme point de départ de confirmer les conclusions établies par Nunami¹⁵² indiquant l'impossibilité de passer du motif arylidène-isocyanoacétate à son analogue amide. Dans leurs travaux, ces derniers évoquent une possible réaction de Michael engendrée par le caractère électroattracteur de la fonction isonitrile. Ce nouvel intermédiaire peut alors évoluer selon divers mécanismes comme par exemple une réaction de réarrangement donnant ainsi lieu à une amidine. (Schéma 104)

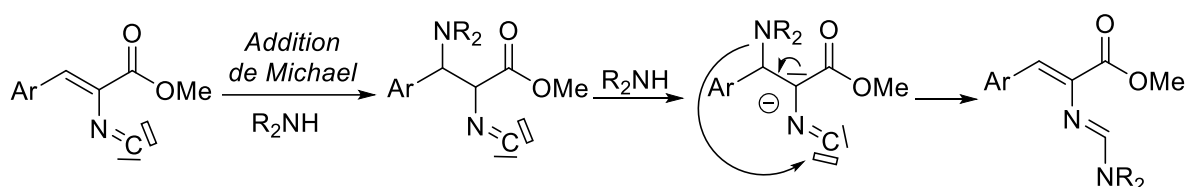
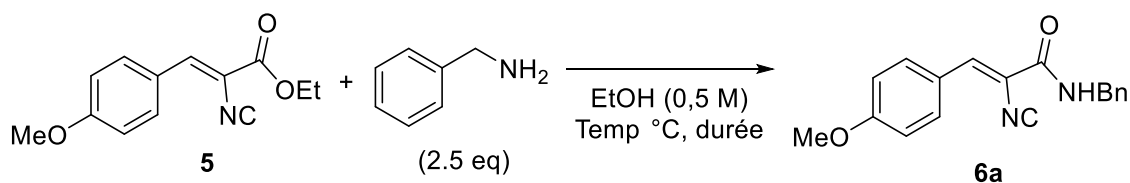


Schéma 104 : Réactions concurrentes proposées par Nunami sur le motif arylidène-isocyanoacétate en présence d'une amine

Même si ce dernier utilise des amines secondaires plus réactives, nous avons malgré tout effectué différents essais dans l'optique de confirmer ou non cette hypothèse de travail avec des amines primaires. Pour ce faire, la benzylamine a été choisie pour cette réaction. (Tableau 6)

Tableau 6 : Essais de réaction d'amidification pour confirmer ou non la possible synthèse du motif arylidène isocyanoacétamide à partir de dérivés isocyanoacétates



Entrée	Température	Durée	Conversion 5*
1	35 °C	24 h	0 %
2	60 °C	4 h	100 %**

* Observé en RMN ¹H

** Dégradation totale de l'isonitrile, présence de *p*-anisaldéhyde

Ces premiers résultats semblent confirmer qu'il est peu probable d'aboutir à une amidification de dérivés arylidènes-isocyanoacétates puisque dans le premier cas, il n'y a eu aucune

conversion de l'isonitrile-ester **5**. Dans le second essai, nous avons pu remarquer une dégradation totale de ce dernier à une température de 60 °C. Lors de l'analyse RMN du milieu réactionnel, celle-ci a révélé la présence de traces de *p*-anisaldéhyde. L'aldéhyde pourrait être issu d'une réaction de rétro-Mannich suivie d'une hydrolyse lors du traitement du produit d'addition de l'amine sur l'accepteur de Michael même si l'autre fragment n'a pas été observé. De plus, aucune trace de formation d'amidine n'a été constatée en RMN du proton. (Schéma 105)

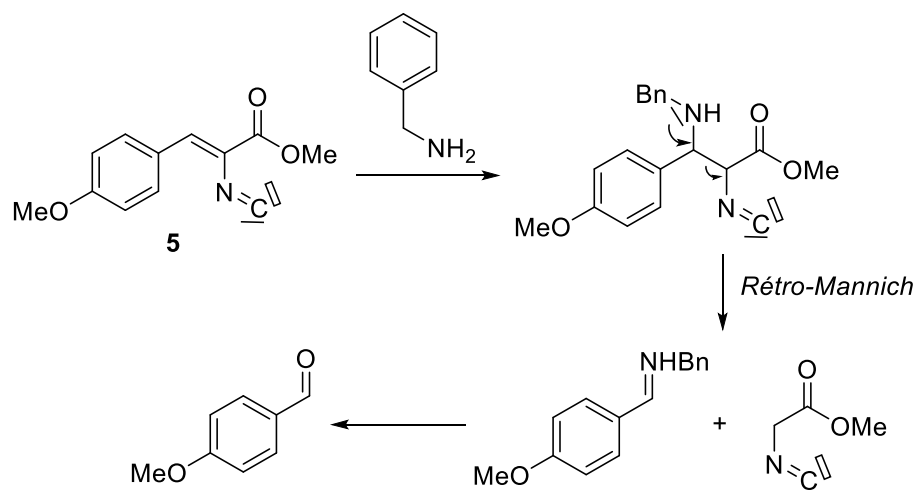


Schéma 105 : Mécanisme proposé expliquant la formation du *p*-anisaldéhyde

Ces deux essais confirment donc ainsi l'hypothèse de Nunami sur le fait qu'il n'est pas possible d'accéder aux isonitriles-amides par simple amidification d'arylidènes-isocynoacétates. L'ester semble ainsi être désactivé au profit de la conjugaison de l'isonitrile avec le groupement donneur de l'arylidène et ainsi activer de façon significative cette position. D'autre part, l'arylidène isonitrile **5** semble présenter une propension à polymériser, que ce soit en présence d'un nucléophile (analogue à la polymérisation anionique des acrylates), ou dans les conditions de déshydratation du précurseur formamide, y compris lors de l'étape de purification sur silice. Face à cette difficulté, nous nous sommes alors orientés vers la synthèse de cet intermédiaire-clé par formation puis ouverture de noyaux oxazolines à partir d'isocynoacétamides non substitués.

- B. Mise au point de protocoles expérimentaux pour la synthèse d'arylidène-isocynoacétamides à partir d'isocynoacétamides non substitués
 - a. Synthèse d'oxazolines à partir d'isocynoacétamides non substitués

Comme exprimé plus haut, lors de la réalisation de sa thèse au sein du laboratoire, Mickael Muselli a mis au point une méthodologie de synthèse de 4-arylidène-imidazolones C2H en partant d'isocyanoacétamides non substitués.⁷⁶ (Schéma 106)

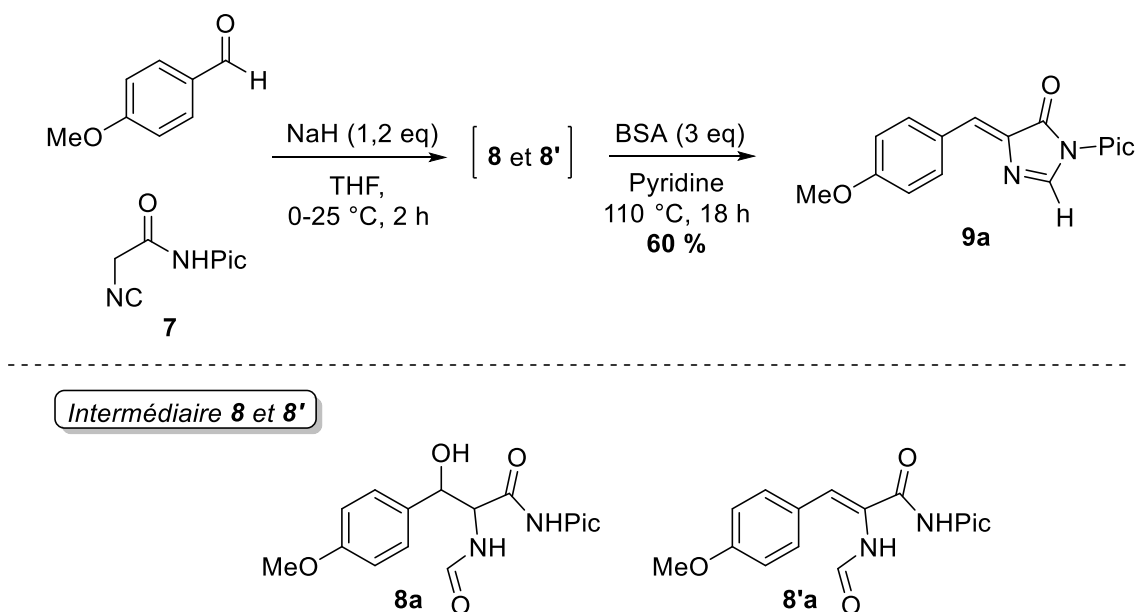


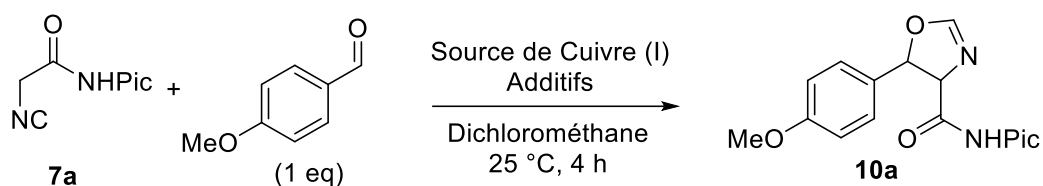
Schéma 106 : Synthèse de 4-arylidène-imidazolones à partir d'isocyanoacétamides non substitués, cyclisation des dérivés diamides par le BSA

A partir des précédents du laboratoire, nous avons élaboré un nouveau protocole expérimental pour synthétiser de façon plus contrôlée l'un des deux diamides **8a** ou **8'a**. Il semblerait en effet que les conditions utilisées ne permettent pas d'aboutir spécifiquement à l'un des deux diamides désirés. Ainsi, nous avons décidé de diriger notre méthodologie sur la synthèse du noyau oxazoline qui nous permettrait ainsi de contrôler plus efficacement l'ouverture de celui-ci soit en diamide **8a** ou **8'a**.

- Utilisation de métaux pour la synthèse d'oxazolines à partir d'isocyanoacétamides non substitués

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés aux travaux de Saegusa¹⁶¹ et Kirchner¹⁶² quant à la synthèse de noyaux oxazolines à partir d'isocyanoacétates en présence d'une catalyse au cuivre. Pour ce faire, nous avons effectué plusieurs essais à partir du dérivé isocyanoacétamide dans le but de déterminer les meilleures conditions opératoires possible. (Tableau 7)

Tableau 7 : Essais de synthèses d'oxazolines-amides à partir d'isocynoacétamides et d'une catalyse au cuivre



Entrée	Source de cuivre (I) (5 mol%)	Additifs (10 mol%)	Rendement 10a
1	Cu ₂ O	/	0 %*
2	CuI	/	0 %*
3	CuBr.DMS	/	0 %*
4	CuCl	/	0 %*
5	CuCl	PPh ₃ , DIPEA	0 %*

* Dégradation par polymérisation de l'isonitrile

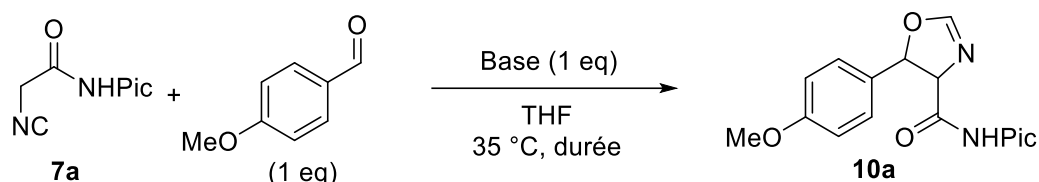
Malgré l'utilisation de différentes sources de cuivre (I), ces différents tests se sont tous soldés par des échecs. Du fait de la plus faible réactivité du motif isocynoacétamide comparé à la version ester, ce dernier, complexé par un métal, semble évoluer vers des réactions de polymérisation jusqu'à complète disparition de l'isonitrile.¹⁶⁴ En plus de ces essais à base de cuivre, une dernière tentative en présence de carbonate d'argent a été conduite, mais ce dernier nous a malheureusement donné le même résultat : une polymérisation complète de l'isonitrile. Ces résultats expliqueraient donc pourquoi il existe peu d'exemples de synthèse mettant en jeu le motif isonitrile-amide à part avec des complexes d'or (I).¹⁶³ Bien que cette méthode soit une des plus efficaces, celle-ci possède néanmoins des temps de réaction longs et surtout nécessite d'obtenir le complexe [Au(CNCy)₂BF₄] ainsi que le ligand adapté. (Schéma 102) Quoique cette perspective reste à envisager, il nous a semblé intéressant de considérer l'utilisation de bases minérales ou organiques dans le but d'établir notre protocole expérimental.

- Utilisation de bases minérales ou organiques pour la synthèse d'oxazolines à partir d'isocynoacétamides non substitués

¹⁶⁴ Suginome, M.; Ito, Y. *Transition Metal-Mediated Polymerization of Isocyanides*, 2004

Même si nous savons qu'il est possible d'effectuer la synthèse des composés diamides **8** et **8'** en présence d'hydruure de sodium, nous avons axé nos recherches sur des bases plus douces dans un premier temps. En effet comme nous avons pu le voir précédemment, le pKa des protons situés en α de l'isonitrile est situé aux alentours de 10, ce qui signifie que des bases telles que les amines peuvent le déprotoner. La réactivité de l'analogue amide diffère quelque peu puisque ce groupement est moins électroattracteur que l'ester. Cela va se traduire par une hausse du pKa et donc une utilisation de bases un peu plus fortes, telles le DBU, KOH ou encore des alcoolates, comme a pu le montrer Ozaki.¹⁵⁹ C'est pourquoi nous nous sommes orientés sur un criblage de différentes bases, organiques et minérales, pour cette recherche de conditions opératoires. (Tableau 8)

Tableau 8 : Essais de synthèses d'oxazolines à partir d'isocyanoacétamides et de bases organiques ou minérales



Entrée	Base	Durée	Rendement 10a
1	DIPEA	24 h	0 %
2	Cs ₂ CO ₃	4 h	93 %*
3	NaOH	24 h	42 %
4	NaH	2 h	Mélange**

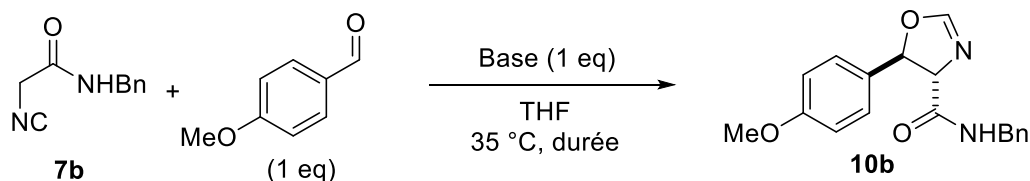
* Uniquement produit *Trans* visible en RMN ¹H

** En mélange avec diamides **8** et **8'**

Bien que nous nous attendions à ce que des bases comme NaOH ou NaH permettent effectivement d'aboutir à l'oxazoline désirée, paradoxalement nous avons obtenu un bien meilleur résultat grâce au carbonate de césium avec un rendement de **93 %** et uniquement le produit *Trans* observé (estimation RMN). Ce résultat est d'autant plus surprenant que le pKa des carbonates reste assez proche de celui des amines (10-12), et qu'aucune réaction n'est observée avec la base de Hünig. Cette réactivité pourrait possiblement être liée à la nature même de la base. Du fait d'une plus forte propension à se dissocier du carbonate, le césium permet à l'ion carbonate d'être plus disponible donc plus réactif vis-à-vis des protons en α de l'isonitrile.

Au vu de ces résultats, nous avons décidé de poursuivre notre investigation afin de confirmer cette hypothèse. Pour ce faire, divers carbonates alcalins ont été utilisés dans le but d'évaluer l'effet du cation dans cette réaction. Pour éviter toute complexation possible avec le noyau pyridine du groupement picolyle, ce dernier a été remplacé par un groupement benzyle plus neutre. (Tableau 9)

Tableau 9 : Evaluation de différents carbonates alcalins dans le but de synthétiser le noyau oxazoline à partir d'isocyanoacétamide non substitué



Entrée	Base	Durée	Rendement 10b
1	Li ₂ CO ₃	18 h	0 %
2	Na ₂ CO ₃	18 h	0 %
3	K ₂ CO ₃	72 h	52 %*
4	Cs ₂ CO ₃	4 h	93 %*

* Uniquement produit *Trans* visible en RMN ¹H

A l'instar du groupement picolyle, un rendement identique est observé en utilisant le groupement benzyle comme groupement protecteur sur l'isocyanoacétamide. Ces différents essais semblent effectivement confirmer l'hypothèse de départ sur le fait qu'un effet d'ion très important soit mis en jeu dans cette réaction.

Au premier abord, il est correct de penser que le lithium peut avoir un effet plus significatif sur l'oxygène de l'amide que le césium. Comme une majeure partie des acides de Lewis, cela peut avoir pour conséquence de rendre plus électroattracteur ce groupement, et donc, d'accroître l'acidité des protons positionnés en α de celui-ci. Néanmoins, dans ce cas présent nous remarquons un effet inverse en fonction de la taille du cation. Plus celui-ci augmente (changement de période), plus la réactivité du carbonate semble être élevée. Le phénomène prépondérant est donc un effet de dissociation « carbonate-contre ion » plus important, augmentant la force de la base.

Il est cependant possible de réfléchir sur l'intermédiaire issu de la réaction d'aldolisation. Le lithium peut avoir la capacité de bloquer cet intermédiaire dans une certaine géométrie qui ne permettrait alors pas de présenter la fonction isonitrile au motif alcoolate généré par cette

réaction. Cela aura pour conséquence d'empêcher l'oxazoline de se former et donc provoquer des réactions de rétro-aldolisation. (Schéma 107)

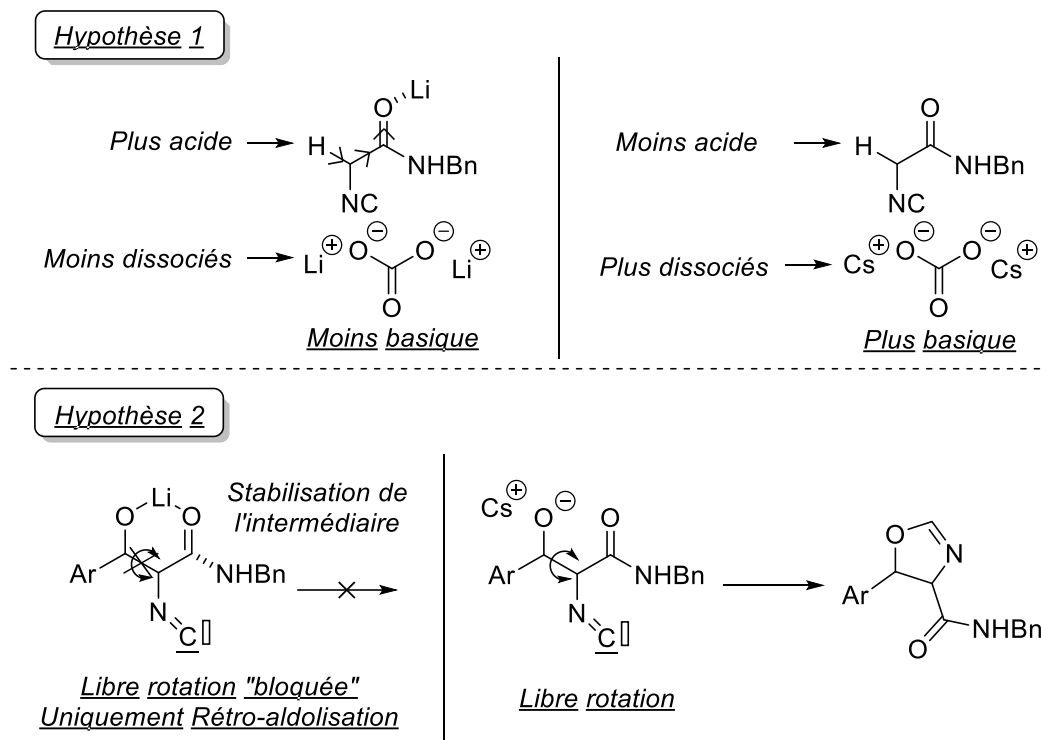
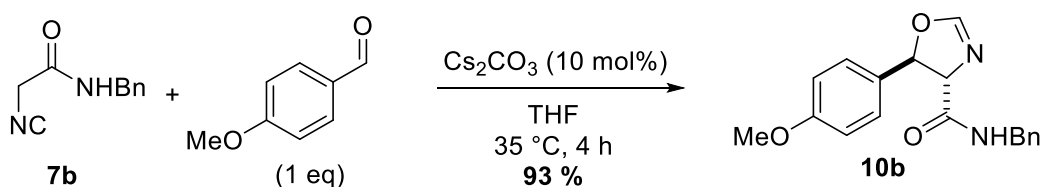


Schéma 107 : Différentes hypothèses concernant la réaction de formation du noyau oxazoline en fonction des carbonates de lithium et césium utilisés

Bien que nous ayons effectué plusieurs tentatives pour isoler certains intermédiaires, tous ces essais se sont soldés par des échecs. Nous avons par conséquent concentré notre travail de recherche sur la suite du projet.

A ce stade, nous avons décidé d'effectuer un dernier test réactionnel pour optimiser davantage cette méthodologie. Considérant le mécanisme, il ne serait pas indispensable d'apporter 1 équivalent de base. C'est pourquoi nous avons décidé d'utiliser seulement 10 mol% de carbonate de césium pour effectuer cette réaction. (Schéma 108)



Mécanisme proposé

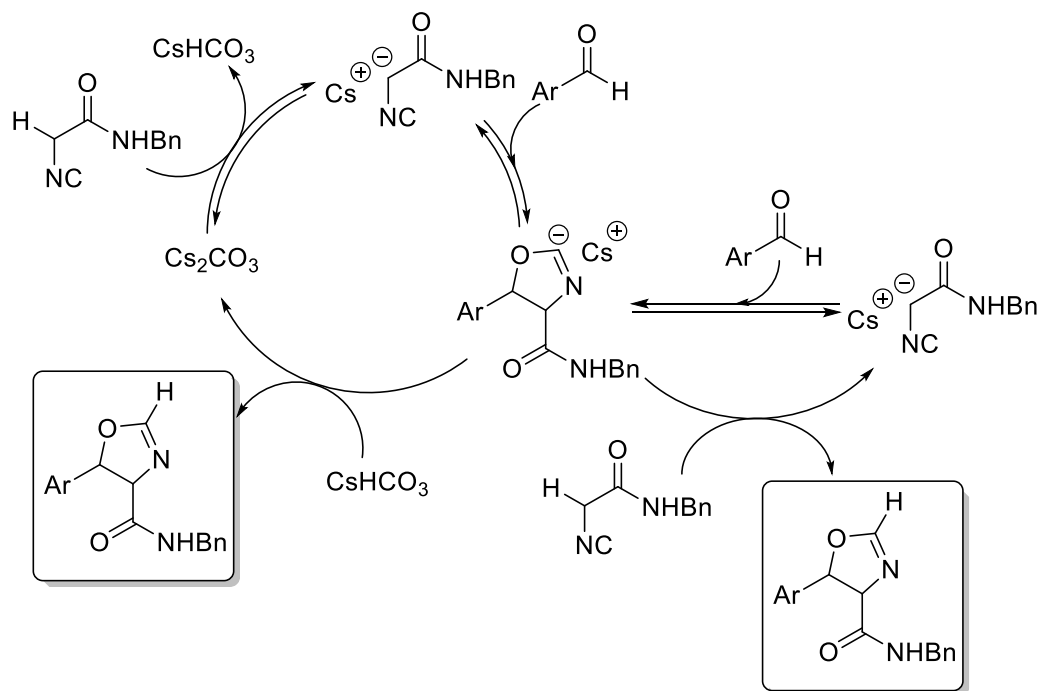
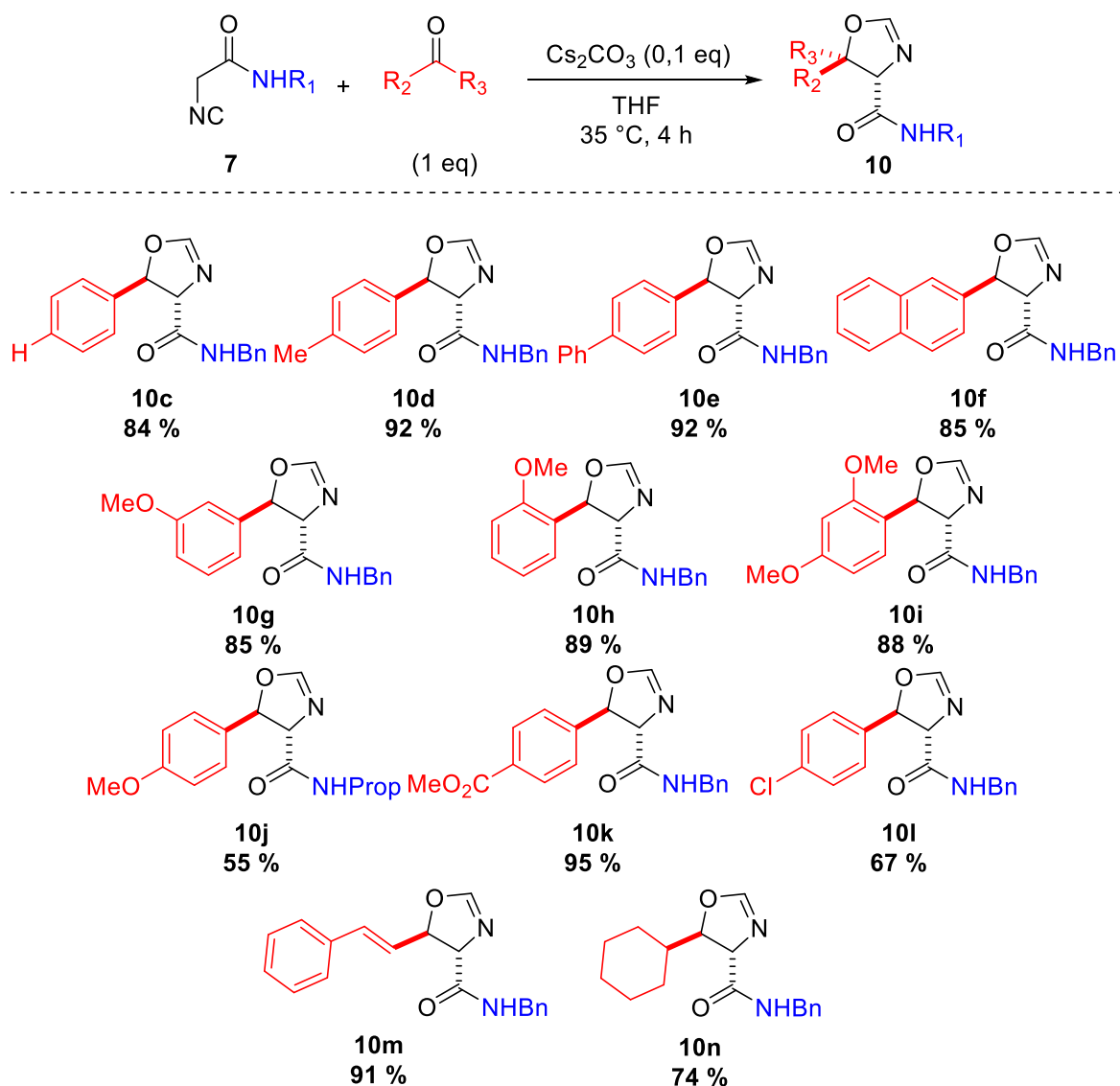


Schéma 108 : Synthèse d'oxazoline-amide en présence d'une quantité catalytique de carbonate de césium

Au vu de ces résultats très intéressants eu égard au coût et à la masse molaire du carbonate de césium, nous avons envisagé d'étendre cette réaction à différents composés carbonylés ainsi que d'autres dérivés isocyanoacétamides. L'objectif était de connaître au mieux les limitations de cette réaction afin de proposer un éventail représentatif d'oxazolines-amides. (Schéma 109)



Limitations : Composés carbonylés sans résultats

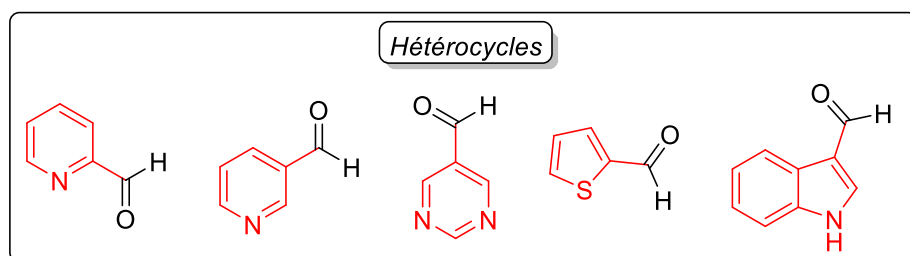
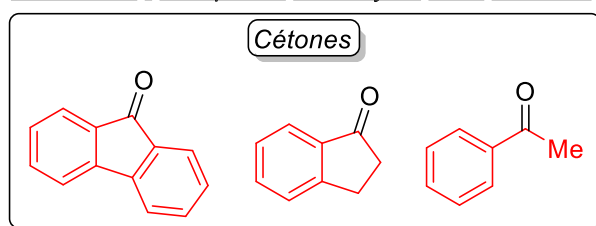


Schéma 109 : Exemplification et limitation de la synthèse d'oxazolines à partir d'isocyanoacétamides non substitués

Cette méthodologie répond donc bien aux objectifs fixés puisque cette dernière, en plus d'être efficace sur de nombreux substrats comme des aldéhydes portant des groupements « neutres » (**10c-f**), « donneurs » (**10g-j**) ou « attracteurs » (**10k-l**) avec des rendements allant de **55-92 %**. De plus cette méthode fonctionne également avec des composés tels que le cinnamaldéhyde (**10m**) ou le cyclohexylcarboxaldéhyde (**10n**) avec des rendements tout à fait convenables de **91** et **74 %** respectivement. Cette démarche nous offre donc la possibilité de synthétiser rapidement et efficacement un éventail intéressant d'oxazolines pour la suite du projet avec cependant un léger bémol quant à l'utilisation de cétones ou d'aldéhydes hétérocycliques. En effet, il s'avère que seuls les réactifs de départ sont retrouvés *in-fine*, sans donner lieu à réaction.

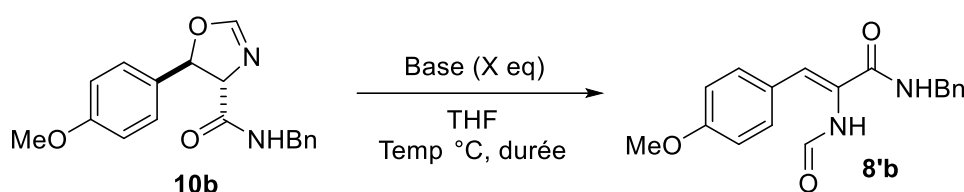
b. Réactions d'ouverture du noyau oxazoline suivie d'une déshydratation du formamide pour l'obtention du motif arylidène-isocyanoacétamide

Dans le but d'obtenir les composés diamides **8** ou **8'**, nous nous sommes orientés vers deux méthodes d'ouvertures du noyau oxazoline. Une première qui consiste à synthétiser directement le formylaminoacrylamide **8'** *via* une réaction d'élimination générant ainsi le produit désiré en conditions basiques, analogue aux synthèses décrites en version ester. Dans le cas du diamide- β -hydroxylé **8**, nous avons souhaité nous diriger vers les différents procédés existants qui nécessitent simplement un traitement aqueux légèrement acide. L'objectif final reste une réaction de déshydratation afin d'obtenir l'arylidène-isocyanoacétamide désiré et ainsi tester notre méthodologie sur ces synthons.

- Ouverture du noyau oxazoline par élimination en milieu basique

Dans le but de trouver des conditions expérimentales adaptées à notre produit, en plus des travaux du laboratoire, nous nous sommes rapprochés de ceux de Schöllkopf¹⁵⁷ et Nunami¹⁵¹ sur la synthèse de formylaminoacrylate ester ou amide. Les conditions opératoires utilisées nécessitent la plupart du temps des bases fortes telles que des alcoolates, NaH voire même le *n*-butyllithium. Nous avons donc effectué plusieurs essais avec ces différentes bases. (Tableau 10)

Tableau 10 : Essais d'ouverture du cycle oxazoline en milieu fortement basique



Entrée	Base	Quantité de base	Température	Durée	Rendement 8'b
1	NaH	1 eq	25 °C	18 h	0 %
2	NaH	1,5 eq	25 °C	18 h	0 %
3	NaH	1,5 eq	40 °C	8 h	0 %*
4	<i>t</i> -BuOK	1,5 eq	25 °C	18 h	0 %*
5	<i>n</i> -BuLi	1 eq	-78 °C puis 0 °C	2 h	0%**

* Dégradation de l'oxazoline **10b** et traces de *p*-anisaldéhyde

** Dégradation de l'oxazoline et traces de *p*-anisaldéhyde et de 4-arylidène-imidazolone C₂H **9a**

Malgré les multiples tests effectués, bien que les conditions opératoires soient comparables à celles employées dans la littérature, il est assez surprenant de voir que l'oxazoline ne réagit pas, ou se dégrade en rendant les conditions plus dures. Nous avons même pu observer avec le *n*-butyllithium des traces de 4-arylidène-imidazolone (**5-10 %** de rendements) en plus de la dégradation du produit de départ. C'est pourquoi nous avons pensé que la fonction amide était en cause dans cette réaction. En effet, ayant un pKa aux alentours de 22-25,¹⁴⁵ cette dernière peut tout à fait réagir avec les bases employées lors de ces essais. Ces premiers résultats non concluants nous ont alors incité à nous orienter vers la seconde méthodologie d'ouverture en présence d'eau.

- Ouverture du noyau oxazoline par hydrolyse acide

Largement utilisée pour la synthèse d'acides β-hydroxyaminés-α-aminés, l'ouverture des oxazolines par traitement aqueux paraît être une méthode plus adaptée. En effet, cette réaction d'addition d'une molécule d'eau sur le noyau oxazoline à l'aide de conditions douces permettrait *in-fine* d'aboutir au diamide-β-hydroxylé désiré. De ce fait, nous avons effectué un premier essai d'ouverture à l'aide d'une quantité catalytique de 5 mol% d'HCl (1N) dans un mélange THF/Eau. (Schéma 110)

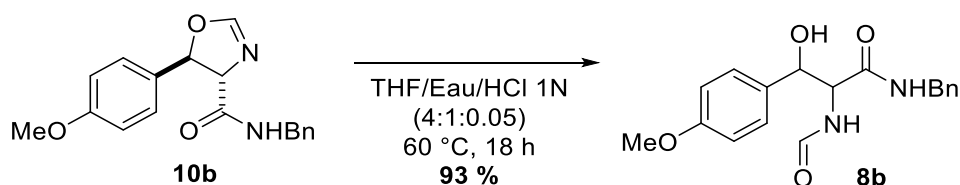


Schéma 110 : Essai de synthèse du diamide-β-hydroxylé par ouverture du noyau oxazoline par traitement aqueux

À la suite de l'obtention de ce très bon rendement, nous nous sommes alors interrogés sur la possibilité d'effectuer cette réaction en partant directement de l'isocyanoacétamide. En effet, du fait de la compatibilité des conditions, ce procédé « One-Pot séquentiel » nous éviterait une étape de purification. Nous avons alors procédé à la modification du protocole expérimental de synthèse d'oxazolines en effectuant cette étape d'ouverture après une filtration de la base sur Célite®. (Schéma 111)

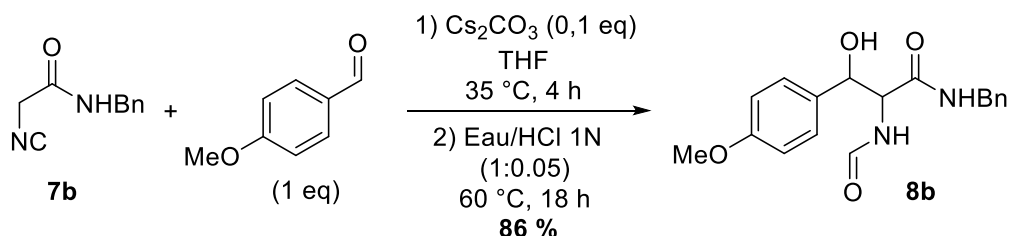


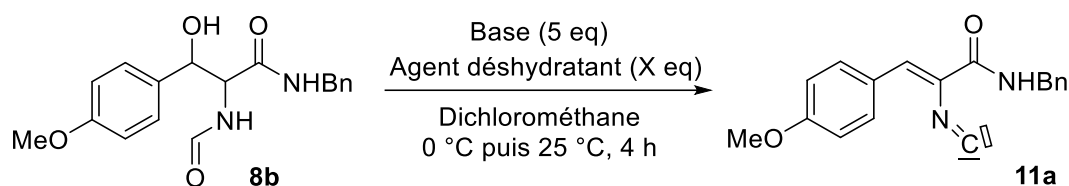
Schéma 111 : Essai de réaction « One-Pot » pour la synthèse du diamide-β-hydroxylé à partir d'isocyanoacétamide

La robustesse de cette méthode d'ouverture par l'eau est confirmée dans notre cas puisque le composé diamide-β-hydroxylé est obtenu avec un rendement tout à fait satisfaisant de **86 %**. A partir de ce procédé de synthèse, il est maintenant possible d'effectuer différents tests de déshydratation de la fonction de l'alcool et du formamide présents sur ce composé.

- Réaction de déshydratation pour l'obtention du produit arylidène-isocyanoacétamide

Dans le but d'économiser une étape de synthèse, nous nous sommes demandé s'il était possible à partir de ce diamide, de proposer une double déshydratation en une seule et même étape. En effet, s'il est possible de convertir la fonction hydroxyle en un meilleur groupe partant, il paraît également envisageable de réaliser une réaction d'élimination pour former la double liaison souhaitée en plus de la formation de l'isonitrile. C'est pourquoi nous avons procédé à un criblage d'agents déshydratants pour trouver les meilleures conditions. (Tableau 11)

Tableau 11 : Essais de double déshydratation sur le diamide-β-hydroxylé



Entrée	Base	Agent déshydratant	Quantité d'agent déshydratant	Conversion 8b *
1	Et ₃ N	POCl ₃	1,25 eq	0 %
2	Et ₃ N	POCl ₃	2,5 eq	0 %
3	DIPEA	POCl ₃	2,5 eq	0 %
4	DBU	POCl ₃	2,5 eq	0 %
5	Et ₃ N	TFAA	2,5 eq	0 %
6	Et ₃ N	T3P	2,5 eq	0 %

* Observée en RMN ¹H

Bien que tous ces agents déshydratants soient dans la plupart des cas très efficaces pour la synthèse de la fonction isonitrile, il s'avère impossible d'avoir une conversion du diamide dans ce cas présent. Le composé de départ est récupéré intégralement après 4 h de réaction.

En règle générale, ces réactions de déshydratation sont réalisées directement sur le motif formylaminoacrylate.¹⁵⁶ Nous avons alors décidé de rendre notre méthodologie plus sûre en plaçant un groupement plus labile en β. Dans cet objectif, nous avons tout d'abord acétylé l'alcool à l'aide d'anhydride acétique. (Schéma 112)

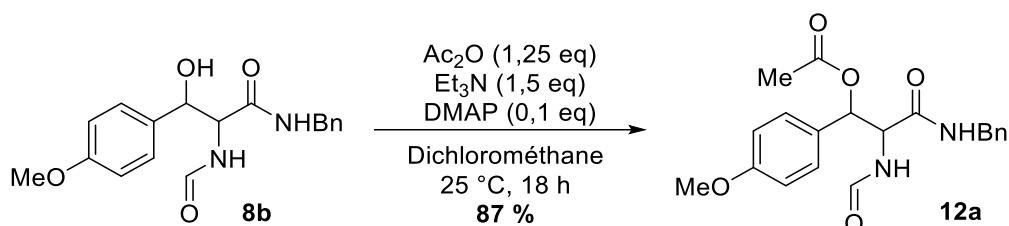


Schéma 112 : Réaction d'acétylation du l'alcool du diamide-β-hydroxylé à partir d'anhydride acétique

Au vu des résultats très satisfaisants obtenus, nous avons souhaité proposer, tout comme pour la réaction d'ouverture du noyau oxazoline, une méthodologie de formation de ces composés à partir du motif isocyanoacétamide non substitué, dans le but de diminuer le nombre d'étapes de purification (diminution des déchets) tout en gagnant du temps de manipulation. (Schéma 113)

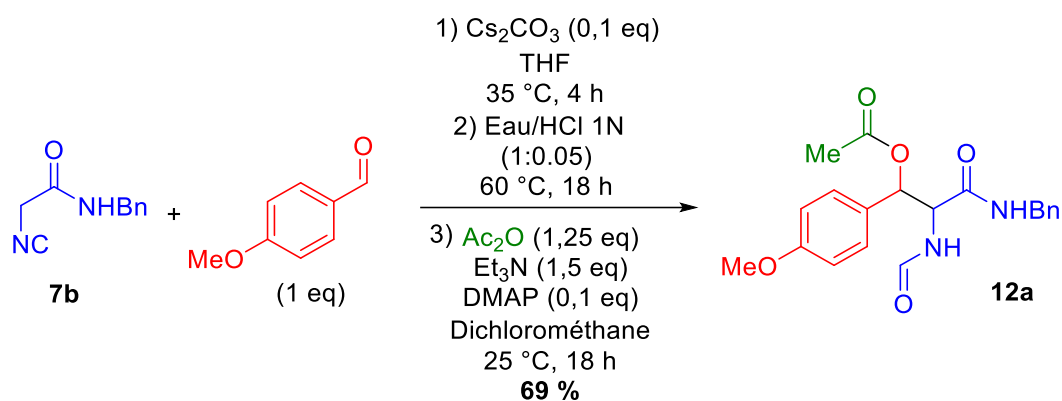


Schéma 113 : Synthèse en conditions « One-Pot séquentiel » en trois étapes du composé diamide- β -acétylé à partir du composé isocyanoacétamide non substitué

Bien que le rendement de **69 %** soit légèrement moins bon sur cette séquence de 3 étapes par rapport au rendement global de **75 %** des trois étapes séparées, ce procédé nous permet de gagner énormément en efficacité. De plus, nous observons une réduction non négligeable des déchets en fin de synthèse puisque le composé final est obtenu avec une simple purification par cristallisation. D'autre part, cette synthèse nous a permis de synthétiser deux autres diamides de ce type à partir de divers aldéhydes pour la suite du projet. (Schéma 114)

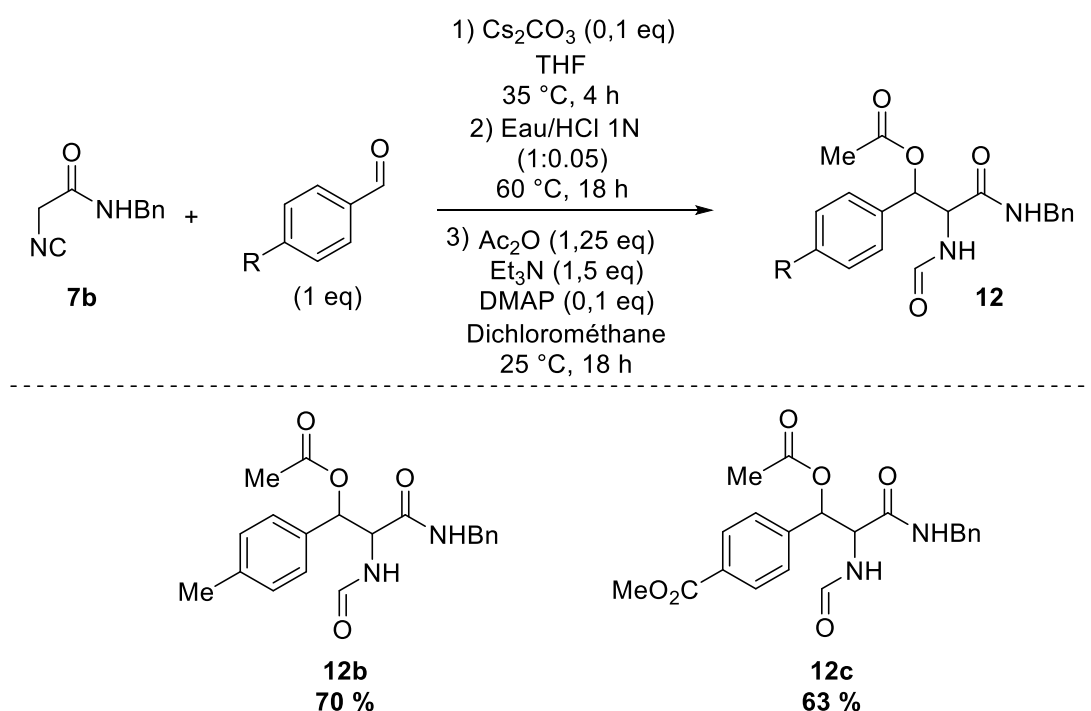
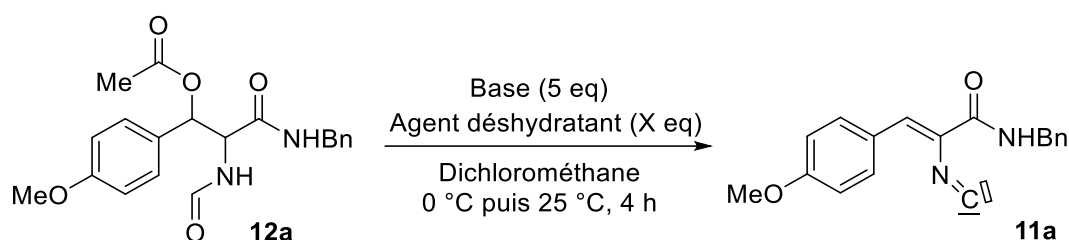


Schéma 114 : Exemplification du procédé « One-Pot » pour la synthèse de diamides- β -acylés portant un substituant aromatique « neutre » (**12b**) et un « attracteur » (**12c**)

A partir de ces nouveaux composés diamides- β -acétoxy, nous avons souhaité reprendre les différents tests de déshydratation mais cette fois-ci avec ce groupement plus labile en β du

diamide, acétoxy à la place de l'hydroxy. De la même façon que précédemment, le diamide est mis en présence d'un agent déshydratant classique. (Tableau 12)

Tableau 12 : Essais de déshydratation de la fonction formamide du composé diamide-β-acylé



Entrée	Base	Agent déshydratant	Quantité d'agent déshydratant	Durée	Rendement 11a
1	Et ₃ N	POCl ₃	1,25 eq	4 h	23-93 %*
2	Et ₃ N	POCl ₃	1,5 eq	4 h	0 %**
3	Et ₃ N	POCl ₃	2,0 eq	4 h	0 %**
4	DIPEA	POCl ₃	1,25 eq	4 h	0 %**
5	Et ₃ N	TFAA	2,0 eq	4 h	0 %
6	Et ₃ N	T3P	2,0 eq	4 h	0 %

* Faible reproductibilité

** Dégradation du produit **11a**

Bien que plusieurs expériences aient été effectuées, il semblerait que seul le trichlorure de phosphoryle (POCl₃) avec une quantité maximale de 1,25 équivalents en présence de triéthylamine permette de déshydrater la fonction formamide du composé acylé **12a**. En revanche, nous avons observé une faible reproductibilité lors de nos différents essais possiblement due à une impureté active à la lumière qui serait responsable de la rapide dégradation de l'isonitrile synthétisé. Pour pallier ce problème, nous avons décidé de modifier notre méthode de traitement et de purification qui consistait en un lavage aqueux suivi d'une colonne par chromatographie sur gel de silice. Dans la majeure partie des cas, l'isonitrile se dégrade lors de l'évaporation du solvant et ce malgré les multiples précautions. C'est pourquoi nous avons décidé de purifier l'isonitrile sans effectuer de traitement préalable pour éviter sa dégradation. Grâce à ce changement de protocole, nous avons réussi à gagner en reproductibilité en observant cependant des rendements voisins de **45 %**. En dépit de plusieurs tentatives, nous n'avons jamais réussi à isoler ni caractériser l'impureté qui provoque cette dégradation de l'isonitrile, ce dernier étant tout à fait stable une fois qu'il a été purifié (solide jaune stable à l'air à température ambiante). Suite à la mise au point de ce procédé, nous avons exemplifié cette réaction aux deux autres diamides-β-acylés synthétisés préalablement. (Schéma 115)

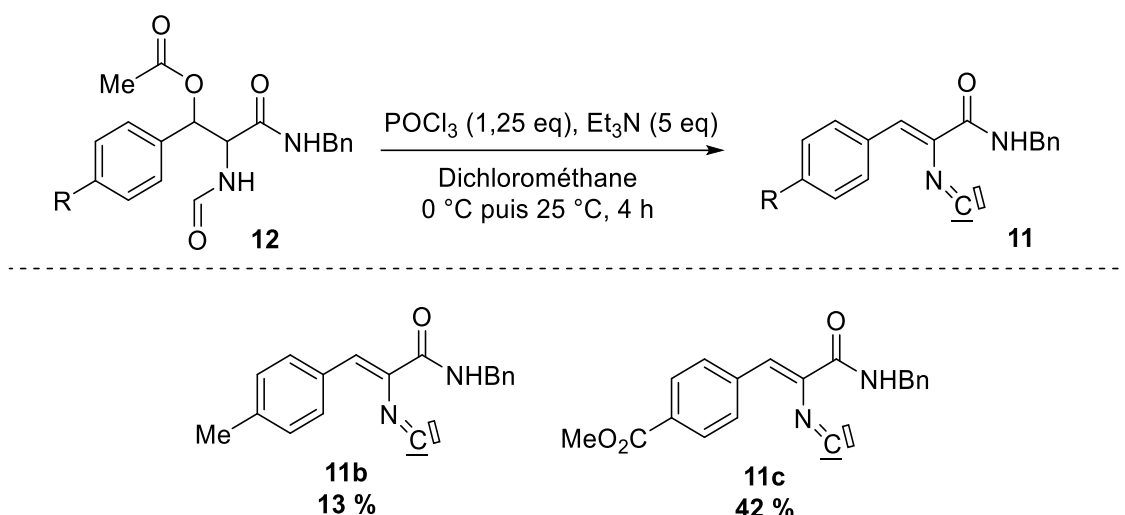


Schéma 115 : Synthèses des composés isonitriles désirés à partir des composés diamides-β-acylés

Même si les rendements obtenus sont plus faibles comparés aux différents travaux existant sur le motif isonitrile-ester, ces composés restent dans tous les cas très intéressants pour tester notre méthodologie de cyclisation-fonctionnalisation en 4-arylidène-imidazolones. En effet, nous pouvons l'appliquer aux isonitriles **11** dans le but d'aboutir à des imidazolones fonctionnalisées sans groupement ortho-directeur.

C. Essais de cyclisation-fonctionnalisation des arylidènes-isocynoacétamides par voie basique

Pour rappel, cette technique décrite au chapitre 1 pour les composés imidazolones-(4,4)-dialkyles repose sur l'addition de l'amidure, produit par déprotonation de l'amide avec une base forte, sur la fonction isonitrile. Cela va alors générer un carbanion en position C2 du cycle imidazolone formé qui pourra alors s'additionner sur un électrophile. A partir des résultats obtenus dans le chapitre précédent, nous nous sommes dans un premier temps intéressés à la synthèse de 4-arylidène-imidazolones C2-H en utilisant les conditions de Marcaccini.¹³⁶ (Schéma 116)

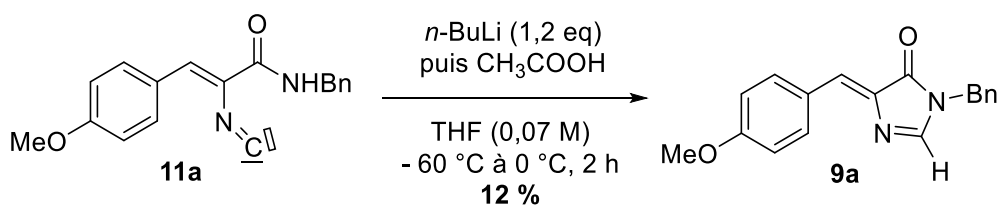


Schéma 116 : Essai de cyclisation-reprotonation sur l'arylidène-isocynoacétamide

Bien que nous nous attendions à peut-être devoir effectuer de légères modifications pour ces motifs arylidènes-isocynoacétamides, nous avons été néanmoins surpris du résultat. En effet, une coloration foncée est apparue dès l'ajout de la première goutte de *n*-butyllithium. Par suivi en CCM, nous avons pu observer la dégradation très rapide de l'isonitrile, puisque de multiples composés semblaient se former (multispot). Nous avons alors directement remis en question l'utilisation du *n*-butyllithium dans cette réaction et nous avons préféré employer une base plus faible telle que le LDA pour la suite des essais. En complément, nous avons envisagé d'introduire une quantité catalytique de base pour voir si la réaction pouvait s'auto-entretenir et de ce fait générer plus doucement l'amidure dans le milieu. Pour finir, un dernier test a été proposé en ajoutant au préalable un électrophile compatible avec la base dans le milieu. (Schéma 117)

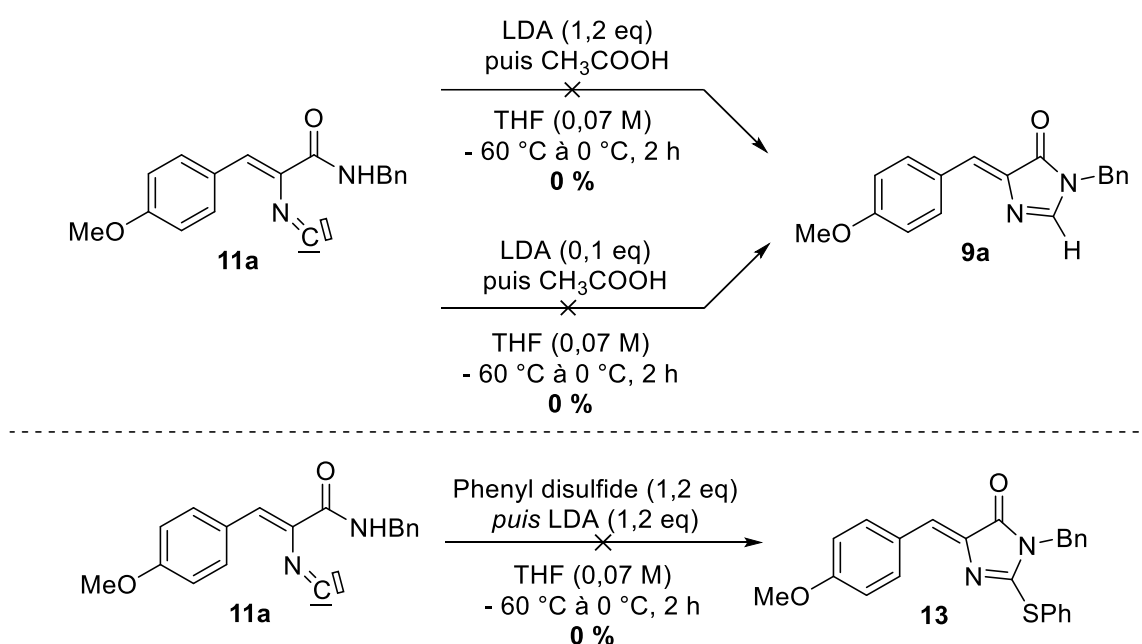


Schéma 117 : Différentes tentatives d'application de la méthodologie de cyclisation-fonctionnalisation sur le motif arylidène-isocynoacétamide

Nous pouvons évoquer deux réactions possibles, comme l'addition directe (avec le *n*-butyllithium) sur l'isonitrile, ou encore l'addition de Michael en β . Bien que ces deux réactions soient peu probables en utilisant le LDA, nous n'avons en présence de ce réactif, ni obtenu l'imidazolone souhaitée, ni récupéré l'isonitrile de départ.

Ces différentes tentatives nous révèlent que les motifs isocynoacétamides-(α,α')-disubstitués et arylidènes-isocynoacétamides possèdent tous deux des réactivités très différentes et malheureusement que la méthodologie décrite au chapitre I n'est pas

transposable aux composés présents. Il reste toutefois un pan de la chimie des isonitriles qui n'a pas encore été utilisé jusqu'à présent dans ce travail : les réactions d'insertion d'isonitriles dans des couplages pallado-catalysés.

III. Couplages pallado-catalysés avec insertion de fonctions isonitriles

Bien souvent comparée à la molécule de monoxyde de carbone,⁹⁷ la fonction isonitrile partage de nombreux points communs avec cette dernière. Dans le cadre de couplages métallo-catalysés, ces deux composés semblent présenter des similitudes quant à leur réactivité vis-à-vis regard des métaux de transition. Même si la fonction isonitrile possède beaucoup d'avantages, comme par exemple une faible toxicité mais aussi une facilité d'accès, les réactions pallado-catalysées sont finalement assez peu répandues pour cette fonction.

Bien que la méthodologie de cyclisation-fonctionnalisation mise au point précédemment à partir des travaux de Marcaccini¹³⁶ s'est révélée inefficace sur nos motifs arylidène-isocyanoacétamides, le couplage pallado-catalysé par insertion de fonction isonitrile semble être une alternative de choix pour ces travaux de thèse.¹⁶⁵ En effet, lors de cette réaction d'insertion du palladium dans la fonction isonitrile, un intermédiaire imidoyle va alors être généré. Cela nous permettrait alors d'imaginer une nouvelle réaction de cyclisation-fonctionnalisation à partir de ce couplage pallado-catalysé. (Schéma 118)

¹⁶⁵ (a) Vlaar, T.; Ruijter, E.; Maes, B. U. W.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52 (28), 7084–7097 ; (b) Perego, L. A.; Fleurat-Lessard, P.; El Kaïm, L.; Ciofini, I.; Grimaud, L. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22 (43), 15491–15500.

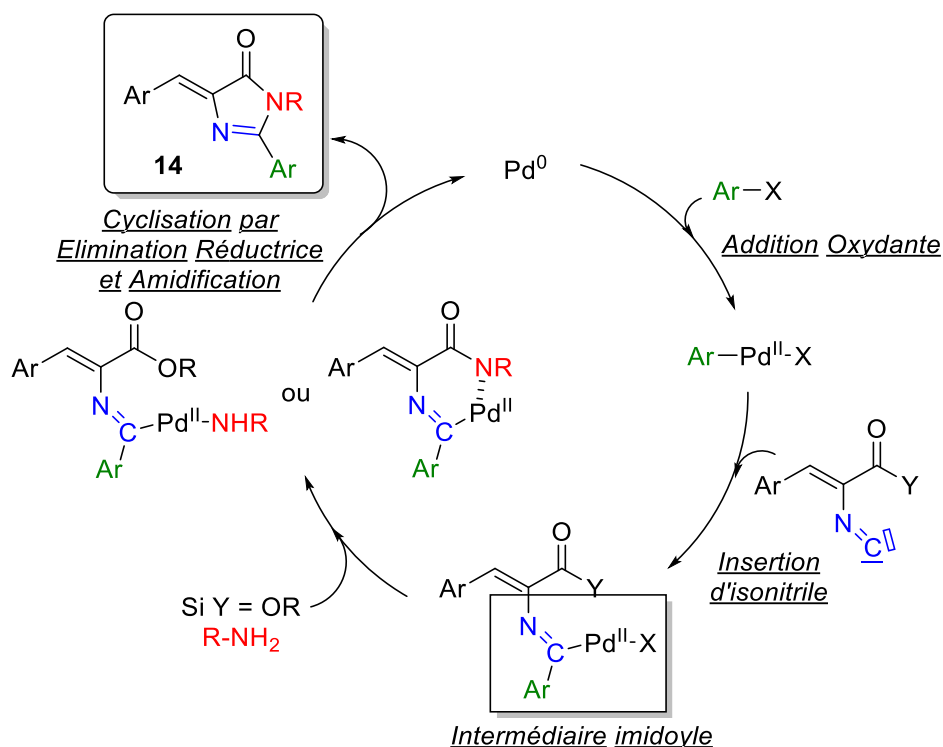


Schéma 118 : Proposition pour l'élaboration d'une nouvelle méthodologie de fonctionnalisation-cyclisation par réaction pallado-catalysée d'insertion d'isonitriles

1. Présentation des travaux existants pour la synthèse du motif amidine fonctionnalisée à partir de réactions pallado-catalysées par insertion d'isonitriles

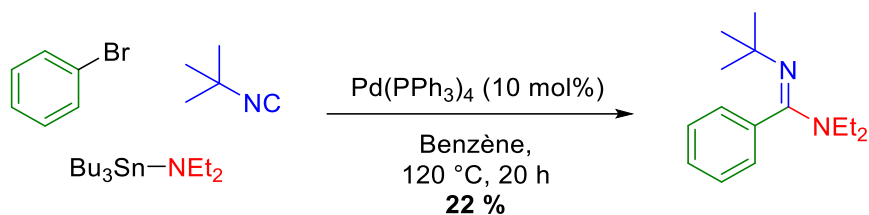
Kosugi et son équipe ont été parmi les premiers à présenter une synthèse d'amidines fonctionnalisées à partir de cette réaction de couplage pallado-catalysé avec un isonitrile.¹⁶⁶ Pour ce faire, ils ont utilisé des dérivés d'organostannanes dans le but d'apporter une amine par réaction de métathèse. Bien que ces travaux soient très novateurs pour l'époque, cette synthèse d'amidines se présente comme peu concluante puisqu'un seul exemple est exposé avec un rendement de 22 %.

De façon à améliorer ce procédé, l'équipe de Whitby a alors proposé une nouvelle méthodologie permettant de s'affranchir des dérivés d'étain.¹⁶⁷ L'amidine est alors synthétisée à partir de *t*-butylisonitrile, d'une amine primaire ou secondaire, d'un dérivé de bromure d'aryle et d'un système palladium-ligand. Cette synthèse permet d'aboutir à des amidines fonctionnalisées par diverses amines et bromures d'aryles avec des rendements de 45 à 83 %. (Schéma 119)

¹⁶⁶ Kosugi, M.; Ogata, T.; Tamura, H.; Sano, H.; Migita, T. *Chemistry Letters* **1986**, 1197-1200.

¹⁶⁷ Saluste, C. G.; Whitby, R. J.; Furber, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39 (22), 4156-4158.

Kosugi *et al.*



Whitby *et al.*

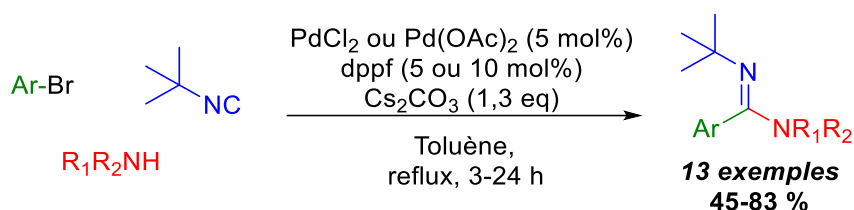
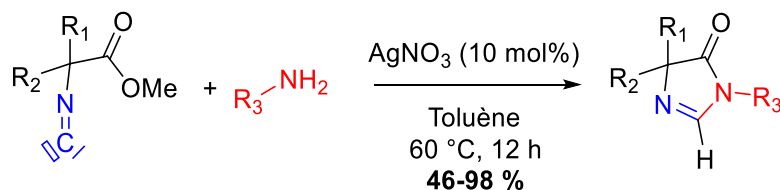


Schéma 119 : Synthèses d'amidines fonctionnalisées par couplage pallado-catalysé *via* une insertion d'isonitriles

Dans le cadre de la construction de noyaux imidazolone, Zhu et son équipe ont alors proposé une voie de synthèse à partir de dérivés isocyanoacétate par insertion d'isonitrile.⁶⁴ (Schéma 120)



Mécanisme proposé

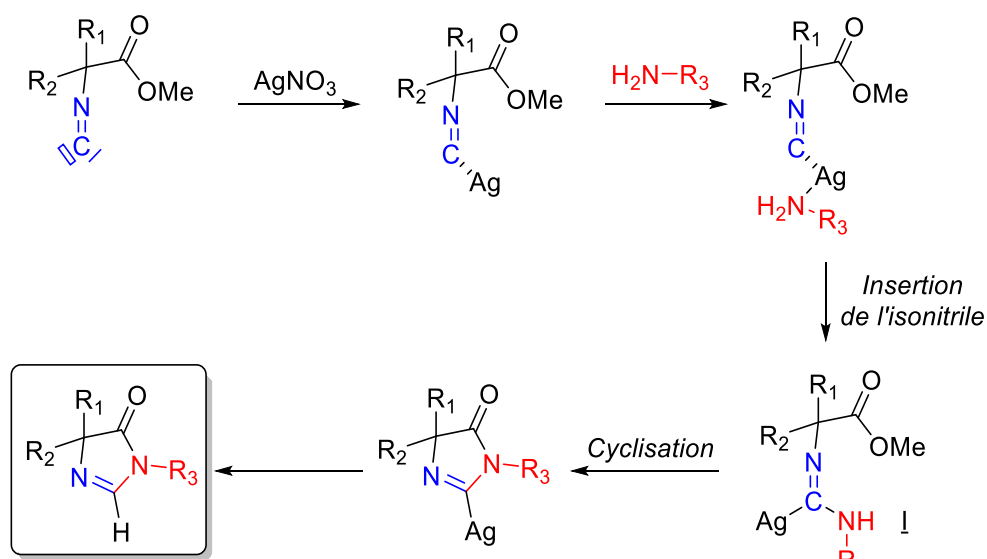
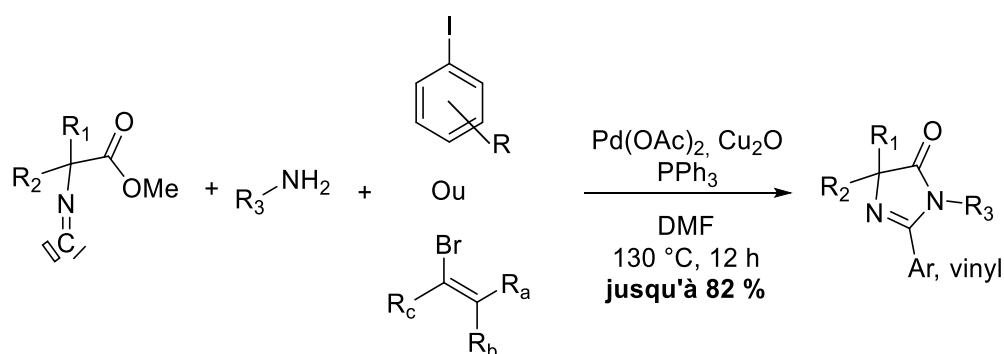


Schéma 120 : Synthèse du noyau imidazolone à partir de la réaction d'insertion d'isonitrile avec formation d'amidine

Tout d'abord, cette première méthodologie s'est basée sur la réactivité particulière des isonitriles, comme leur faculté à se lier aux métaux de transition, en l'occurrence l'argent.¹⁶⁸ Ainsi, une insertion de la fonction isonitrile est réalisée, générant alors cet intermédiaire amidine recherché, qui sous l'action de la température peut alors s'additionner sur l'ester et ainsi former le noyau imidazolone.

En plus d'être performante, cette voie de synthèse ouvre de nouvelles possibilités quant à l'utilisation du produit issu de la cyclisation puisque cette dernière génère un intermédiaire organométallique. Par la suite, Zhu a ainsi pu exploiter cette particularité afin d'ajouter une réaction supplémentaire de transmétallation à partir d'un dérivé palladié. Après une optimisation des conditions opératoires, il a pu ainsi obtenir des imidazolones fonctionnalisées en position C2 à l'aide d'une bis-catalyse palladium-cuivre.⁶⁵ (Schéma 121)



Etapes clefs

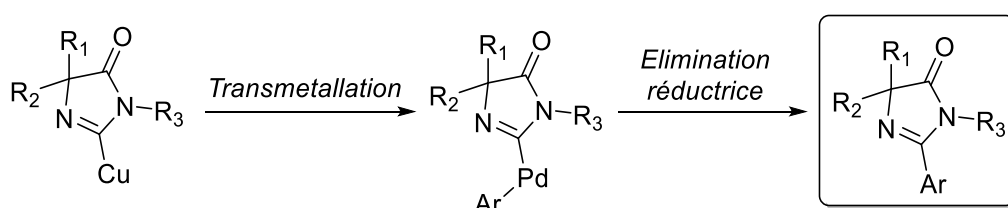


Schéma 121 : Amélioration de la synthèse de dialkyl-imidazolones proposée par Zhu

Cette approche offre ainsi la possibilité d'aboutir très efficacement à diverses (4,4')-dialkyl-imidazolones avec de multiples variations que ce soit en fonction de l'amine apportée mais aussi du groupement en position C2. La variété des groupements introduite en position C2 du noyau imidazolone dépend avant tout des conditions du couplage palladié. Lors de ces travaux, des composés aromatiques et vinyliques ont été synthétisés. Cette synthèse

¹⁶⁸ Boyarskiy, V. P.; Bokach, N. A.; Luzyanin, K. V.; Kukushkin, V. Yu. *Chem. Rev.* **2015**, 115 (7), 2698–2779.

multicomposants offre un gain de rapidité et de modularité non négligeable qui font de cette réaction une des plus performantes et convergentes à ce jour.

A partir de ces différents exemples, nous avons imaginé une application à notre motif arylidène-isonitrile ester ou amide. En effet, de par la formation d'un noyau imidazolone, semblable à un motif amidine, ces procédés pourraient nous conduire *in-fine* à la réalisation des objectifs initiaux consistant à synthétiser des 4-arylidène-imidazolones de façon simple, efficace mais aussi et surtout sans groupements directeurs, grâce à la réactivité propre aux isonitriles.

2. Résultats et discussions

A. Application des conditions de Zhu sur les motifs arylidènes-isonitriles

a. Application de la méthodologie pallado-catalysée sur le motif arylidène-isocynoacétate

Comme nous l'avons vu précédemment, la première procédure développée par Zhu pour générer des imidazolones C2-H, à partir de sel d'argent, est très efficace. En effet, celle-ci a même pu être appliquée aux dérivés 4-arylidène-imidazolones avec un exemple de diarylidènes-isocynoacétate, vraisemblablement très stable pour cette réaction.

Cependant, au regard de sa seconde méthodologie de synthèse avec fonctionnalisation concomitante par couplage palladié, il semblerait que le motif arylidène-isocynoacétate n'ait pas été testé. Nous avons alors cherché à étendre ce type de méthodologie d'arylation-cyclisation à nos composés arylidène-isonitrile. (Schéma 122)

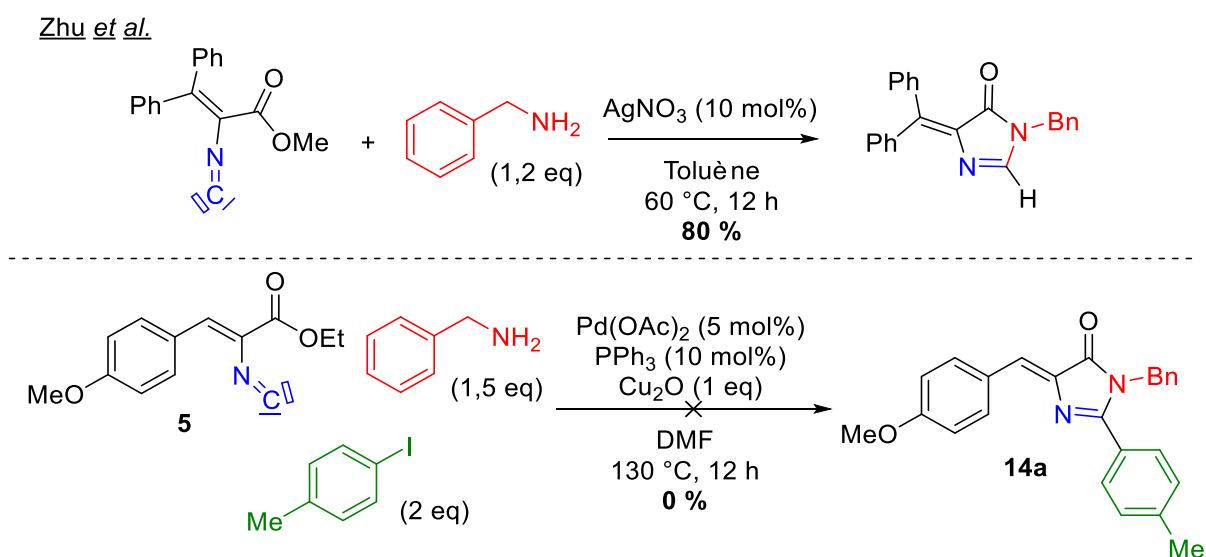


Schéma 122 : Essai de la méthodologie développée par Zhu sur le motif arylidène-isocynoacétate

Bien que le motif diphenylarylidène-isocynoacétate aboutisse effectivement à l'imidazolone souhaitée avec un rendement de **80 %**, notre premier essai nous indique qu'il n'est pas possible d'adapter directement cette méthodologie pallado-catalysée au motif monoarylidène-isocynoacétate puisqu'un dépôt noir se forme rapidement sur les contours du tube de réaction. Plusieurs facteurs peuvent concourir à cette dégradation : température élevée, forte réactivité de l'isonitrile, risque de polymérisation.¹⁶⁴ Au vu des conditions opératoires, il est fort probable que tous ces facteurs aient une action non négligeable sur le dérivé isonitrile. Comme nous avons pu le voir précédemment il semblerait qu'à des températures supérieures à 60 °C et en présence d'une amine, comme c'est le cas ici, le composé **5** se dégrade très rapidement. (Tableau 6, Entrée 2) Dans le contexte d'un accepteur de Michael semblant très sensible aux amines nucléophiles, l'utilisation d'amides déjà formés prend alors tout son sens, malgré la perte de diversité fonctionnelle sur cet atome d'azote.

a. Application de la méthodologie pallado-catalysée sur le motif isocynoacétamide

Dans le but d'appliquer cette méthodologie aux motifs arylidène-isocynoacétamides, il est important de réaliser un test préliminaire sur le motif isocynoacétamide-(α,α')-disubstitué pour déterminer s'il est concevable d'utiliser cette réaction avec un amide déjà présent sur la molécule. Cela nous permettra ainsi de comparer la réactivité des deux structures. (Schéma 123)

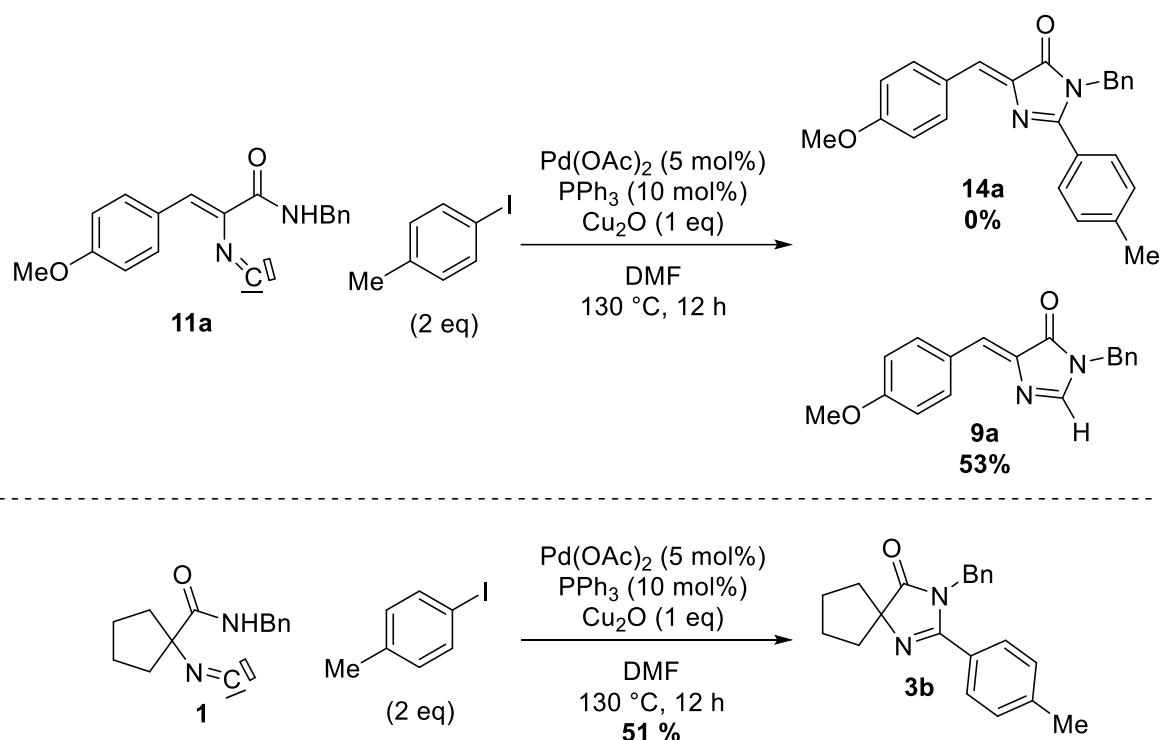


Schéma 123 : Essais de conditions pallado-catalysées sur le motif arylidène-isocyanoacétamide et isocyanoacétamide-(α,α')-disubstitué

Bien que le procédé diffère quelque peu des conditions initiales, il s'avère que cette méthodologie soit tout à fait applicable lorsque le lien amide est déjà présent sur la molécule (rendements de **51 %** pour le dérivé isocyanoacétamide et de **55%** pour l'analogue ester dans les conditions développées par l'équipe de Zhu). Cette fonction amide n'est donc pas un facteur limitant. En revanche, comme pour la réaction avec l'arylidène-isocyanoacétate, la version amide ne semble guère adaptée aux conditions opératoires employées. Néanmoins, il est à noter qu'un rendement de **53 %** en 4-arylidène-imidazolone C2-H **9a** est observé, ce qui signifie que l'étape de cyclisation peut malgré tout s'effectuer sans dégradation massive. Il s'agit d'un autre exemple illustrant la réactivité très différente des dérivés arylidène-isonitriles et dialkyl-isonitriles. A ce stade du projet, nous voyons que ces petites structures polyfonctionnelles peuvent donner lieu à diverses réactivités pouvant être très différentes de celle escomptée. La suite de ce chapitre montrera les avantages et limites de l'emploi de ces précurseurs d'imidazolones.

- B. Mise au point d'une nouvelle méthodologie pallado-catalysée
 - a. Détermination des limites de la réaction pallado-catalysée

En vue de déterminer précisément les limites de cette réaction et ainsi tenter de proposer des solutions, nous avons dans un premier temps émis l'hypothèse que l'étape de cyclisation par addition de l'amide – pourtant peu réactif – sur l'isonitrile, n'était pas un facteur limitant du fait de la présence dans le brut réactionnel d'imidazolone C2-H. De plus, grâce à la grande affinité que possède la fonction isonitrile en tant que ligand des métaux de transition, il nous a semblé vraisemblable de penser que l'isonitrile serait facilement lié au palladium. Il reste néanmoins possible que ce caractère de ligand puisse aussi s'exprimer avant l'addition oxydante sur le dérivé halogéné, provoquant ainsi une cyclisation en imidazolone avant l'arylation, puisque l'amide se trouve déjà à proximité. Idéalement, l'addition oxydante devrait précéder l'insertion de l'isonitrile dans la liaison « palladium-aryle ». Dans le cas des esters cette difficulté supplémentaire n'apparaît pas.

Afin de s'affranchir de la première étape du cycle catalytique (addition oxydante), il nous a semblé intéressant dans un premier temps, de synthétiser préalablement les complexes « palladium-aryle ». Pour ce faire, nous nous sommes basés sur les conditions opératoires mises au point par l'équipe de Van Koten.¹⁶⁹ Grâce à ces conditions nous avons pu synthétiser 4 complexes de palladium pour l'examen de cette réactivité. (Schéma 124)

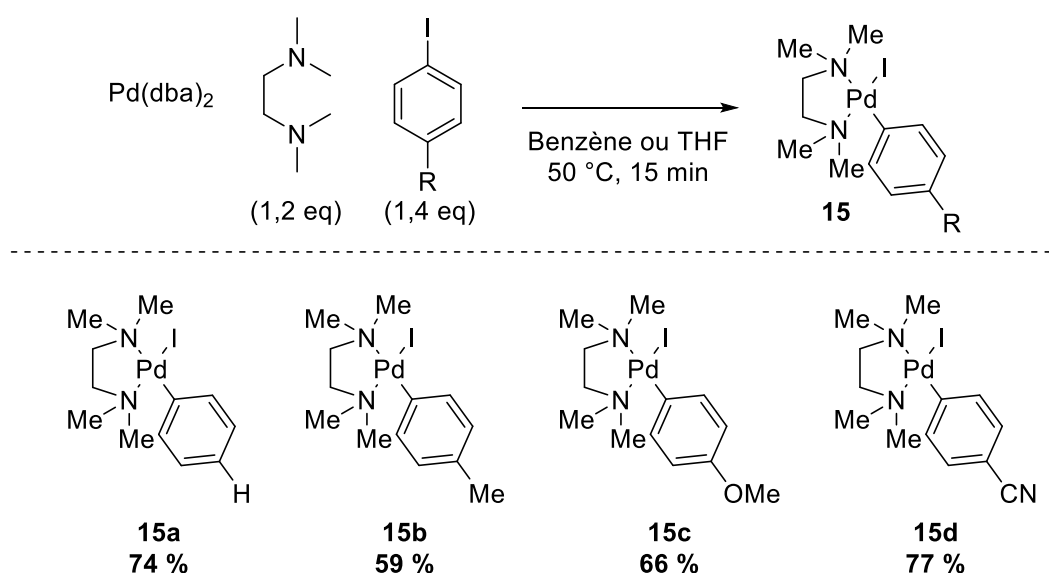


Schéma 124 : Synthèse de complexes « palladium-aryle »

¹⁶⁹ (a) Markies, B. A.; Canty, A. J.; de Graaf, W.; Boersma, J.; Janssen, M. D.; Hogerheide, M. P.; Smeets, W. J. J.; Spek, A. L.; van Koten, G. J. *Organomet. Chem.* **1994**, 482, 191; (b) Ball, N. D.; Gary, J. B.; Ye, Y.; Sanford, M. S. J. *Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 7577.

Au vu des résultats obtenus lors de ces différentes synthèses, il semblerait que l'étape d'addition oxydante soit rapide et assez efficace. Il est également intéressant de remarquer que ces complexes sont stables à température ambiante et peuvent être facilement purifiés par chromatographie sur gel de silice.

A l'aide de ces complexes de palladium, nous sommes maintenant en mesure de déterminer si l'étape d'insertion de l'isonitrile peut éventuellement être le facteur limitant pour cette méthodologie de cyclisation-fonctionnalisation. Dans un premier temps, nous avons décidé d'effectuer plusieurs tests sur le motif isocynoacétamide-(α,α')-disubstitué puisque celui-ci paraît être moins sensible que son analogue arylidène. Ces quatre complexes de palladium ont été utilisés en quantité stœchiométrique dans le but de réaliser cette étape d'insertion de la fonction isonitrile. (Schéma 125)

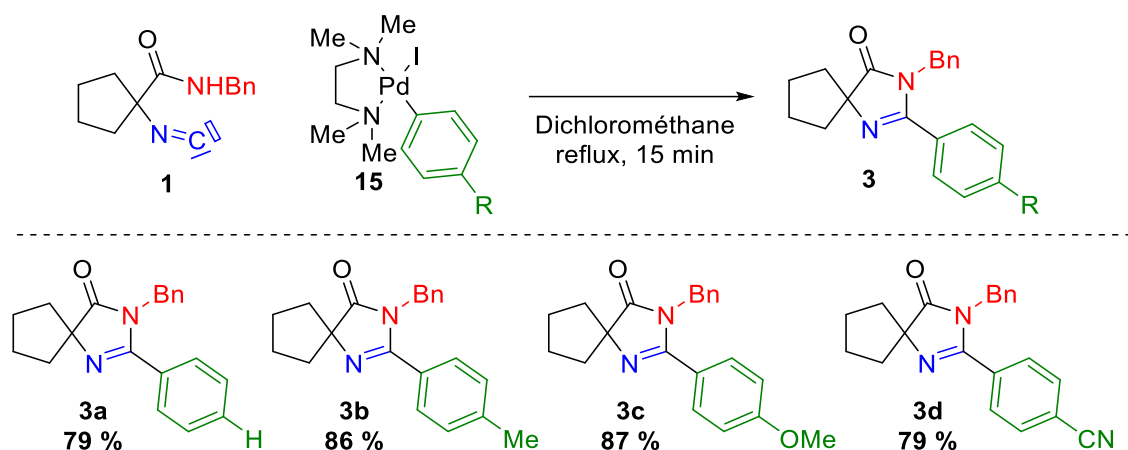


Schéma 125 : Essais de cyclisation du motif isocynoacétamide-(α,α')-disubstitué avec une quantité stœchiométrique d'aryle palladium

Au regard des résultats obtenus sur le motif cyclopentyle-isocynoacétamide, il apparaît que les étapes d'insertion et de cyclisation en imidazolone sont très efficaces puisque des rendements allant jusqu'à **87 %** sont observés dans le dichlorométhane à reflux.

Pour l'application de ce procédé sur l'analogue arylidène, l'utilisation de ces conditions douces constitue un avantage important puisque celui-ci se montre sensible aux températures élevées. Même si les groupements utilisés sur l'aryle (groupement donneur ou attracteur) n'ont pas l'air d'avoir un effet marquant, nous avons néanmoins décidé d'effectuer nos tests avec le complexe *p*-tolyle puisque celui-ci possède l'avantage d'être considéré comme « neutre », et est de plus facilement observable en RMN ^1H . Nous avons alors appliqué les

mêmes conditions opératoires sur l'arylidène-isocyanoacétamide que pour le dérivé cyclopentyle-isonitrile **1**. (Schéma 126)

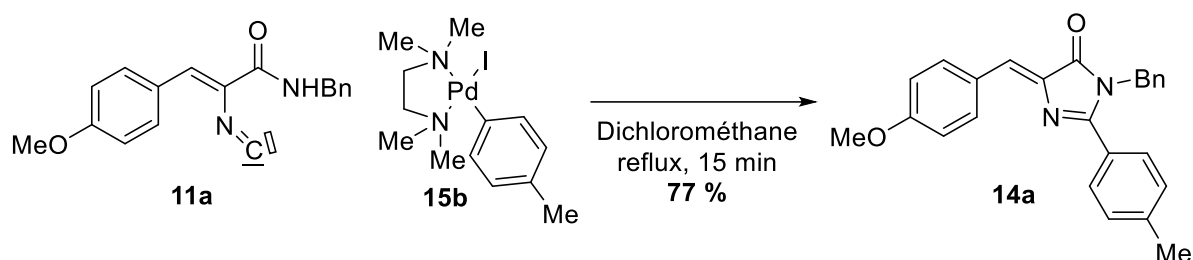


Schéma 126 : Essai de couplage palladié à partir du motif arylidène-isocyanoacétamide et d'un complexe palladié en quantité stœchiométrique

Bien que ce premier essai ait nécessité une quantité stœchiométrique de complexe de palladium, un très bon rendement de **77 %** est observé. Par conséquent, nous pouvons alors considérer que l'étape de cyclisation est effectivement réalisable en aval de l'addition oxydante. En effet, cette dernière se produit efficacement à une température raisonnable de 40 °C. De ce fait, une autre expérience a alors été réalisée en utilisant une quantité catalytique (20 mol%) de complexe, en vue de déterminer plus précisément si l'addition oxydante peut se montrer problématique. (Schéma 127)

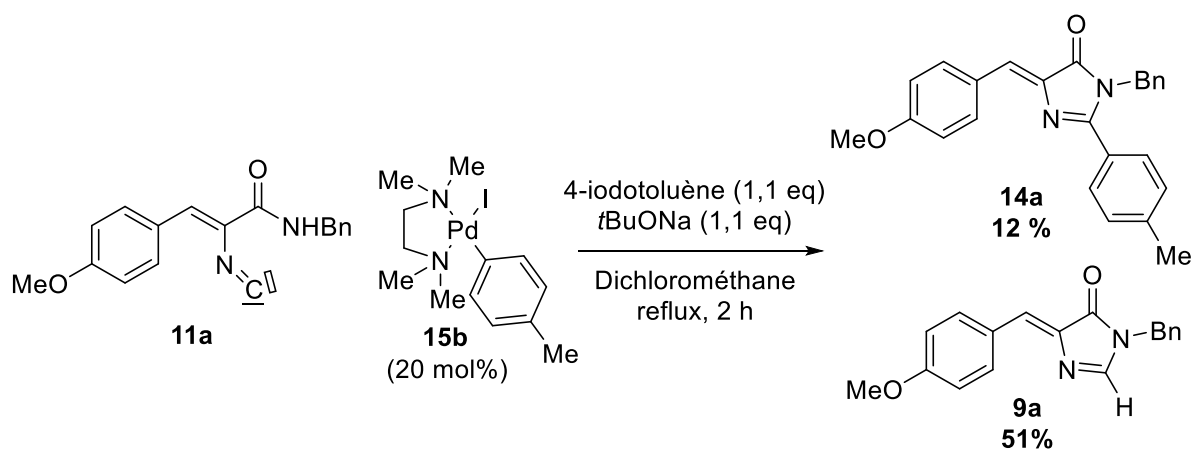
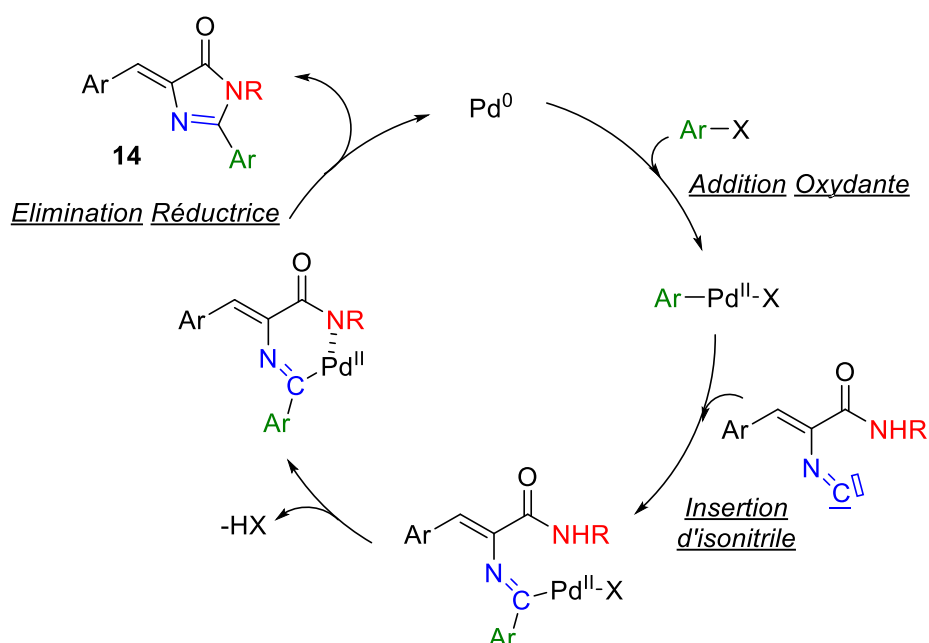


Schéma 127 : Essai de couplage à partir d'une quantité catalytique de complexe palladié

Même si la formation des complexes de palladium s'est révélée rapide et efficace, (Schéma 124) il s'avère que dans cette réaction, l'étape d'addition oxydante peut être plus difficile. En effet, au vu du rendement de **51 %** en imidazolone C2-H (**9a**), il semblerait qu'un autre mécanisme compétitif soit en jeu pour cette réaction. A l'instar de nombreux couplages pallado-catalysés, nous avons postulé que l'étape initiale du cycle catalytique reposait uniquement sur l'addition oxydante du palladium avec un composé d'halogénure d'aryle.

Dans l'hypothèse où cette étape est achevée, il est alors possible d'effectuer l'insertion de l'isonitrile pour ensuite aboutir à l'imidazolone fonctionnalisée **14** par élimination réductrice. Cependant, du fait des propriétés particulières de l'isonitrile, il est tout à fait envisageable d'activer cette fonction par complexation avec le palladium toujours présent dans le milieu. Malheureusement, dès que l'isonitrile est activé par le palladium, nous ne pouvons empêcher non seulement l'addition de l'atome d'azote de l'amide, ni la protodépalladation qui s'ensuit, empêchant ainsi l'arylation de ce carbone.¹⁷⁰ Cette réaction va alors naturellement rentrer en compétition avec l'étape d'addition oxydante, qui dans le cas présent est vraisemblablement la plus lente. (Schéma 128)

Mécanisme de couplage pallado-catalysé proposé



Mécanisme compétitif envisagé pour la formation d'imidazolone C2-H

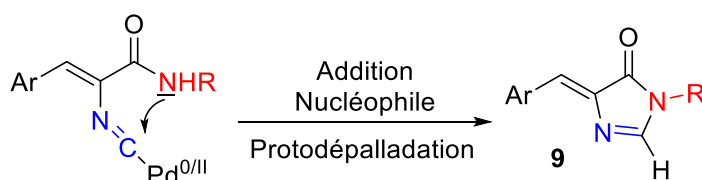


Schéma 128 : Compétition entre la formation d'imidazolones C2-Ar (**14**) par couplage pallado-catalysé et d'imidazolones C2-H (**9**) par addition nucléophile de l'amide assistée par le palladium

¹⁷⁰ Collet, J. W.; Roose, T. R.; Ruijter, E.; Maes, B. U. W.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59 (2), 540–558.

Afin de prouver l'existence de ce mécanisme compétitif, une expérience à l'aide d'un complexe de palladium tétrakis-triphénylphosphine $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ a elle aussi été effectuée. (Schéma 129)

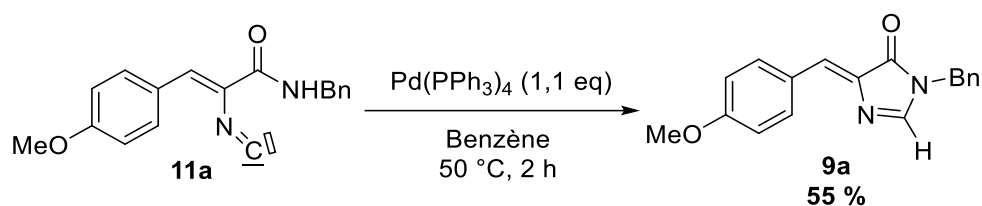


Schéma 129 : Essai de cyclisation en imidazolone C2-H en présence de palladium (0)

Lorsque l'arylidène-isocyanoacétamide se trouve en présence de palladium non porteur du groupe aryle comme c'est le cas ici, le métal va alors activer la fonction isonitrile et ainsi générer l'imidazolone C2-H par addition de l'amide. Cette réaction permet ainsi de confirmer ce mécanisme compétitif tout en présentant une dégradation limitée puisqu'un rendement de 55 % est obtenu.

Avec pour objectif de minimiser cette réaction, nous avons alors entrepris de réaliser la réaction d'arylation pallado-catalysée en introduisant lentement l'isonitrile à l'aide d'un pousse-seringue. Nous espérons ainsi laisser à l'étape d'addition oxydante le temps de s'effectuer. Afin de mettre toutes les chances de notre côté, nous utilisons une base forte qui devrait également faire abstraction du proton de l'amide et limiter les risques de protodépalladation conduisant à l'imidazolone C2-H. (Schéma 130)

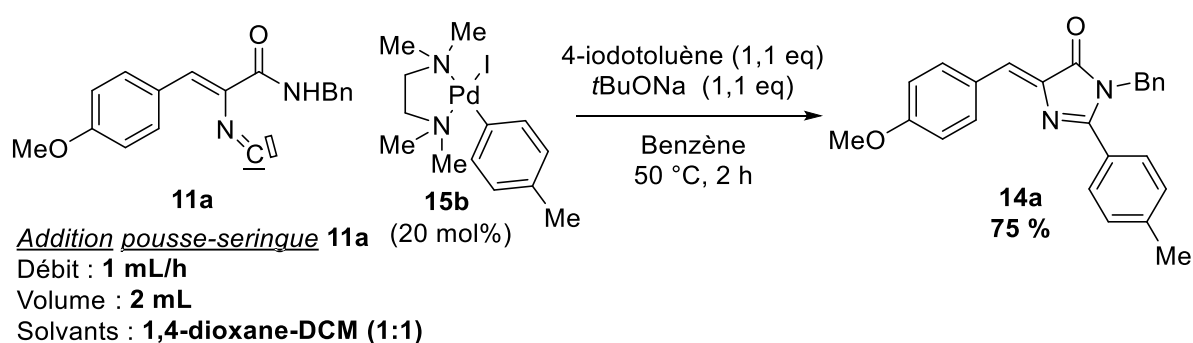


Schéma 130 : Essai de couplage pallado-catalysé avec addition de l'isonitrile à l'aide d'un pousse-seringue

Lorsque l'addition de l'isonitrile est effectuée lentement (2 h) au pousse-seringue, nous pouvons constater que seule l'imidazolone fonctionnalisée **14** se forme au fur et à mesure

avec un très bon rendement de **75 %**. Ce résultat très intéressant nous montre surtout qu'il est possible de travailler en conditions non stœchiométriques.

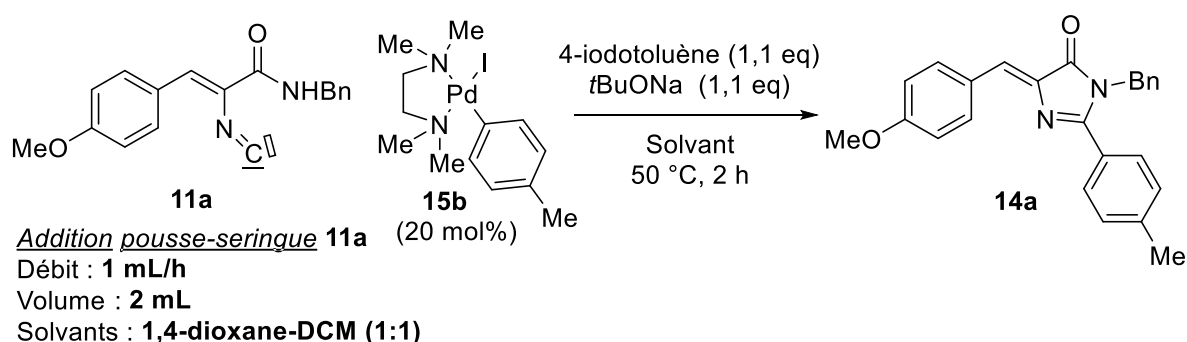
Au travers de ces différents résultats, ceux-ci nous permettent ainsi de conclure sur la possible formation d'imidazolone C2-H ou C2-Ar en fonction des conditions opératoires utilisées. Enfin, dans le cas où les deux réactions sont alors possibles (addition oxydante ou activation de l'isonitrile), le palladium va rapidement se lier à l'isonitrile pour former *in-fine* l'imidazolone C2-H au détriment du produit désiré.

a. Optimisation et exemplification de cette méthodologie pallado-catalysée par insertion d'isonitrile

Même si l'objectif premier, qui était de proposer une nouvelle méthodologie efficace de couplage pallado-catalysé sans la nécessité d'un groupement ortho-directeur, est atteint (rendement de **75 %**), nous avons décidé d'améliorer les conditions opératoires de cette réaction. Pour ce faire, nous avons choisi de cribler différents paramètres dans le but d'offrir un procédé efficace mais surtout simple d'utilisation.

Dans un premier temps, nous avons souhaité nous affranchir des risques liés au benzène, solvant toxique d'emploi limité.¹⁷¹ C'est pourquoi nous avons poursuivi notre investigation vers l'utilisation d'autres solvants pour cette étape. (Tableau 13)

Tableau 13 : Essais de couplages pallado-catalysés avec modification du solvant de réaction



Entrée	Solvant	Rendement 14a
1	1,4-dioxane	39 %*
2	Toluène	59 %
3	1,2-Dichloroéthane	13 %*
4	Benzène	75 %

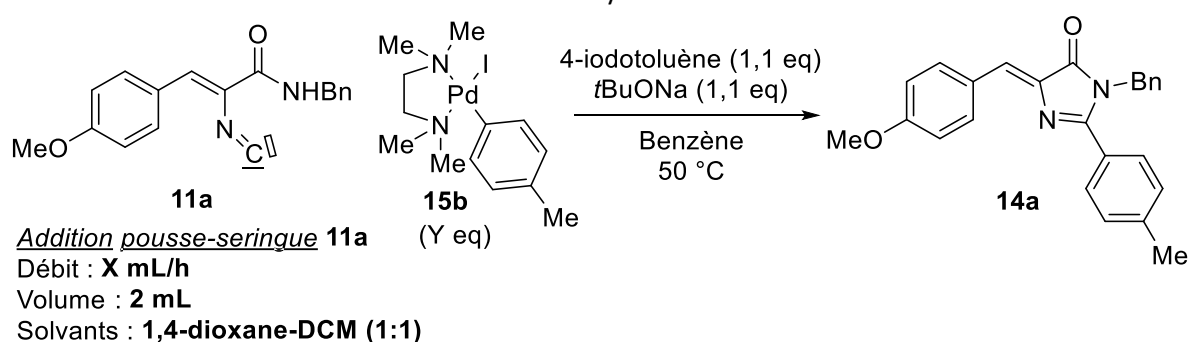
* Dégradation de l'isonitrile

¹⁷¹ Institut National de Recherche et de Sécurité, *Fiche toxicologique n°49 (Benzène)*, **2019**, consulté sur http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_49 (le 06/09/2020).

Malgré l'emploi de divers solvants couramment utilisés pour les couplages pallado-catalysés, les résultats obtenus semblent indiquer qu'il n'est pas possible de remplacer le benzène (Entrée 4) tout en gardant la même efficacité. En effet, il s'avère qu'une chute de rendement est observée, et ce même avec le toluène (59 % de rendement) qui est largement employé pour remplacer le benzène. De plus, nous avons pu remarquer une dégradation progressive de l'isonitrile dans le 1,4-dioxane ou le 1,2-dichloréthane. Nous pouvons évoquer une possible stabilisation de l'isonitrile en solution à l'aide de cycles aromatiques comme le benzène ou le toluène. A ce stade de l'optimisation, et du fait du très bon résultat obtenu avec le benzène, nous avons alors décidé de le garder comme solvant de réaction en prenant en compte les précautions d'usage pour sa manipulation.

Dans le cadre d'une mise au point d'un protocole utilisant un pousse-seringue, nous avons appliqué arbitrairement un débit de 1 mL/h pour 2 mL de solution d'isonitrile, soit 2 h de réaction. Dans l'optique de proposer une réaction rapide et efficace, nous avons souhaité effectuer de plus amples investigations sur l'effet du débit dans cette réaction de couplage pallado-catalysé. Parallèlement à cela, nous avons aussi tenté de réaliser cette réaction avec une charge catalytique en palladium plus faible pour que ce procédé soit plus économique. (Tableau 14)

Tableau 14 : Evaluation du débit d'addition de l'isonitrile pour la réaction de couplage pallado-catalysé



Entrée	Débit	Quantité de complexe 15b	Rendement 14a
1	0,8 mL/h	20 mol%	59 %
2	1,2 mL/h	20 mol%	49 %*
3	1,5 mL/h	20 mol%	9 %**
4	1,0 mL/h	10 mol%	50 %*
5	1,0 mL/h	20 mol%	75 %

* Présence de traces d'imidazolone C2-H **9a**

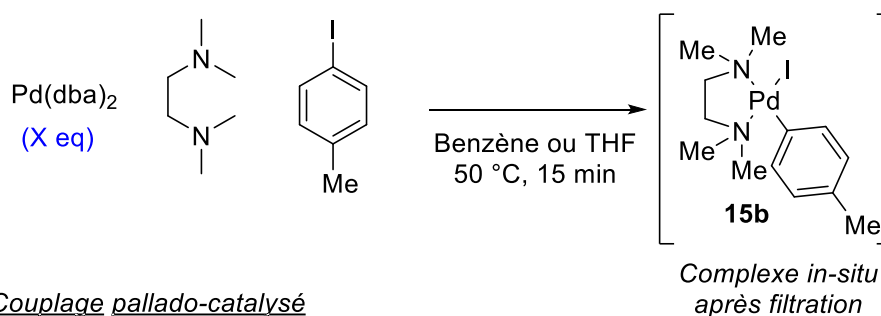
** Imidazolone C2-H **9a**: rendement **37 %**

A l'image de l'optimisation effectuée sur les solvants, il s'avère que les conditions initiales (Entrée 5) demeurent les meilleures pour cette étape. En effet, dans le cas d'une augmentation du débit (Entrées 2 et 3) ou une diminution de la quantité de complexe palladié **15b**, (Entrée 4) la cyclisation compétitive prend le pas sur l'étape d'addition oxydante. De ce fait, la présence d'imidazolone C2-H **9a** peut même atteindre un rendement non négligeable de **37 %**.

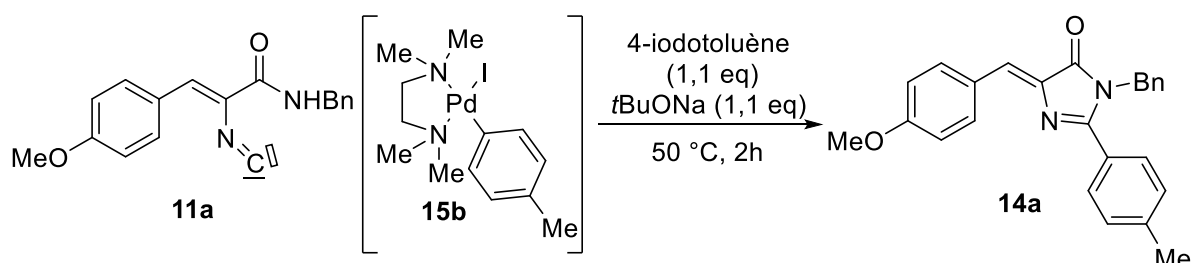
Bien que ce procédé de fonctionnalisation tardive soit innovant pour l'obtention de 4-arylidène-imidazolones sans groupements ortho-directeurs, l'emploi de complexe de palladium peut demander une étape supplémentaire pour sa formation. C'est pourquoi nous nous sommes tournés vers une synthèse plus directe de ces 4-arylidène-imidazolones en préformant ces complexes dans le milieu. Pour une question pratique et surtout dans le but d'enlever toute trace de palladium dit « black » qui pourrait favoriser la réaction compétitive, nous avons mis en place une étape de filtration après la formation préalable du complexe. (Tableau 15)

Tableau 15 : Essais de couplages palladiés avec préformation du complexe « palladium-aryle » en début de réaction

Etape 1 : Préformation du complexe palladié



Etape 2 : Couplage pallado-catalysé



Addition pousse-seringue 11a

Débit : **1 mL/h**

Volume : **2 mL**

Solvants : **1,4-dioxane-DCM (1:1)**

Entrée	Quantité de palladium Pd(dba) ₂	Rendement 14a	Rendement 9a
1	10 mol%	7 %	27 %
2	20 mol%	27 %	35 %
3	40 mol%	69 %*	0 %

* Essais avec 3 autres lots de Pd(dba)₂ : **66 %**, **69%**, **72%**

Lors de ces réactions de couplage avec préformation du complexe de palladium, nous pouvons voir que seule une quantité de 40 mol% de Pd(dba)₂ permet de former l'imidazolone C2-aryle avec un bon rendement de **69 %** sans présence d'imidazolone C2-H (**9a**). En adossant ce résultat avec le rendement de formation du complexe au toluène obtenu précédemment (Schéma 124), on peut alors en déduire qu'il y a environ 0,25 équivalent de complexe préformé dans le milieu pour cet essai. Si la quantité de palladium est inférieure à cette valeur, la présence d'imidazolone C2-H peut alors apparaître (Entrées 1 et 2). En parallèle, nous avons effectué ce test avec 3 autres lots commerciaux de palladium Pd(dba)₂ et il s'avère que la quantité de nanoparticules de palladium issues de la synthèse de ce dernier peut varier légèrement.¹⁷² Cela va ainsi jouer sur le rendement final de réaction puisqu'*in-fine* la quantité de complexe préformé ne sera pas identique. C'est pour cela que l'on observe une variation allant de **66 à 72 %** de rendement en imidazolone C2-aryle.

Malgré les multiples tentatives d'optimisation pour cette réaction de cyclisation-fonctionnalisation d'arylidènes-isocynoacétamides, il s'avère que les conditions initiales restent sans doute proches de l'optimum. Du fait de la présence de nanoparticules de palladium dans les lots commerciaux de Pd(dba)₂, qui peut se révéler problématique quant à la reproductibilité de la méthode, nous avons fait le choix d'utiliser directement les complexes de « palladium-aryle » formés en amont pour étendre cette synthèse à d'autres substrats. Le but étant d'observer l'effet des diverses fonctions positionnées sur les différents groupements aryles que ce soit au niveau de l'isonitrile mais aussi des complexes palladiés. (Schéma 131)

¹⁷² Zaleskiy, S. S.; Ananikov, V. P. *Organometallics* **2012**, 31 (6), 2302–2309.

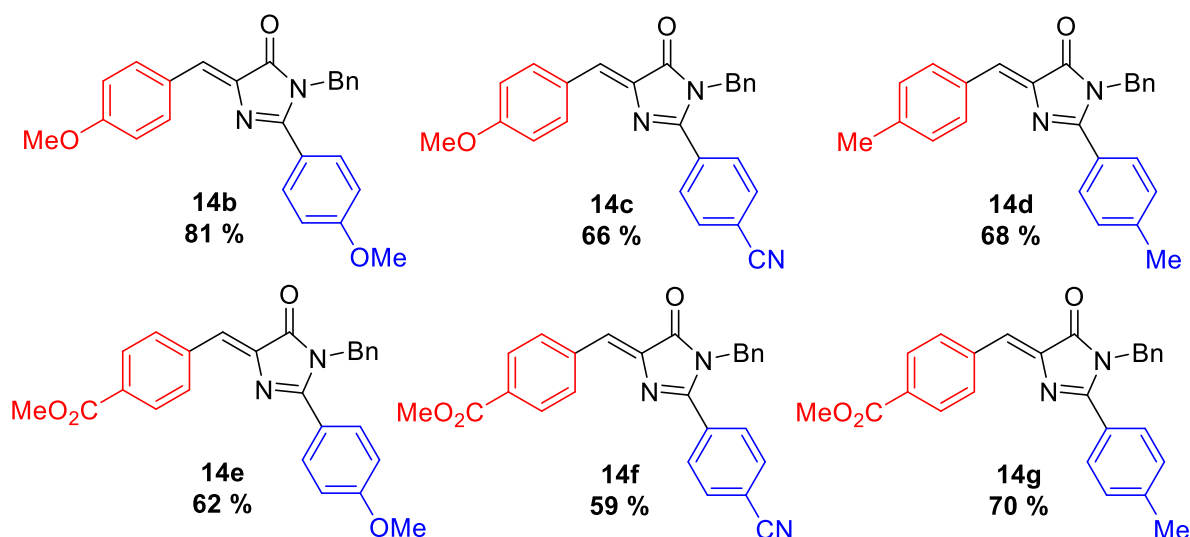
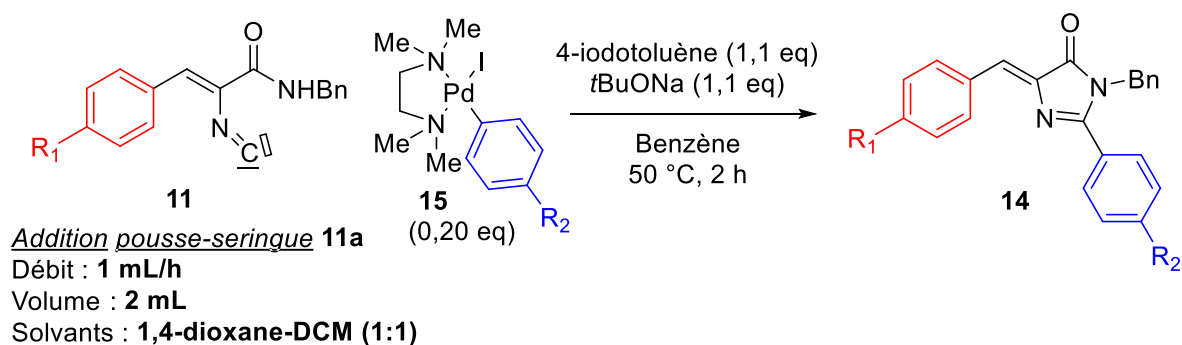


Schéma 131 : Exemplification de la méthodologie de « cyclisation-fonctionnalisation » de l'arylidène-isocynoacétamide en 4-arylidène-imidazolone

Cette exemplification sur le motif arylidène-isocynoacétamide nous montre que cette méthodologie est très efficace quel que soit le substrat employé, même si l'on peut observer une légère baisse de rendement quand le complexe de palladium fonctionnalisé par un groupement nitrile (**14c** et **14f**) est utilisé. Ce procédé de synthèse et fonctionnalisation tardive de 4-arylidène-imidazolones répond donc bien à l'objectif principal qui s'inscrivait dans l'objectif de s'affranchir d'un groupement ortho-directeur pour l'étape d'arylation.

Le nombre d'étapes nécessaires à l'obtention du motif arylidène-isocynoacétamide, de même que la pré-formation des complexes, peuvent constituer une limitation non négligeable. Nous avons alors décidé d'appliquer cette stratégie de synthèse directement sur le noyau oxazoline, pensant que cet hétérocycle pourrait produire l'isonitrile par ouverture dans des conditions bien choisies.

En résumé, même si cette méthode demeure peu compétitive par rapport à d'autres synthèses d'imidazolones, ces travaux ont permis de se rendre compte que ces fonctionnalisations étaient néanmoins possibles.

IV. Synthèse de 4-arylidène-imidazolones à partir du noyau oxazoline

Dans le but de réduire drastiquement le nombre de manipulations pour arriver à ces 4-arylidène-imidazolones C2-fonctionnalisées, nous avons alors imaginé une voie de synthèse se basant sur la possible ouverture du noyau oxazoline à l'aide d'une base en présence d'un complexe de palladium. Grâce à cette méthode, nous pourrions imaginer effectuer ces trois étapes d'*ouverture*, de *fonctionnalisation par insertion* et de *cyclisation et élimination* en une seule et même réaction en mettant en exergue la réactivité si particulière de l'isonitrile. Toute cette stratégie repose en fait sur l'idée que, même si de nombreuses espèces différentes peuvent apparaître au cours de ces réactions d'ouverture, l'isonitrile devrait être piégé et orienter l'évolution du système vers une direction privilégiée consistant en une refermeture en imidazolone. (Schéma 132)

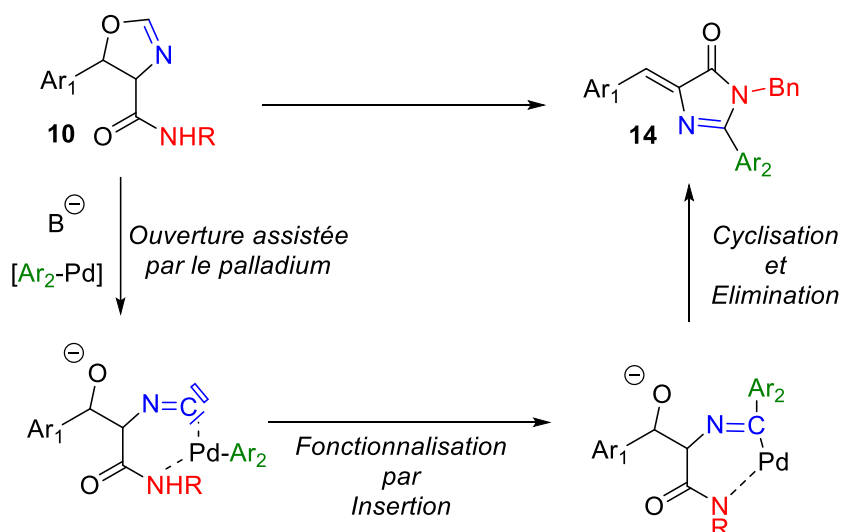


Schéma 132 : Nouvel objectif de synthèses de 4-arylidène-imidazolones C2-fonctionnalisées à partir d'oxazolines par couplage pallado-catalysé

1. Mise au point d'une nouvelle méthodologie de synthèse pour l'obtention de 4-arylidène-imidazolones C2-fonctionnalisées à partir d'oxazolines

Afin de développer cette nouvelle méthode, nous nous sommes basés sur les travaux effectués précédemment en gardant à l'idée qu'une possible réaction compétitive d'addition rapide de l'amide pouvait toujours être présente dès lors que le palladium se lierait à l'isonitrile.

Nous avons décidé dans un premier temps d'appliquer tout naturellement les premières conditions utilisées sur le motif arylidène-isocyanoacétamide. L'oxazoline est alors mise en présence d'une quantité stœchiométrique de complexe « palladium-aryle » avec un ajout d'une base pour initier l'étape d'ouverture. (Schéma 133)

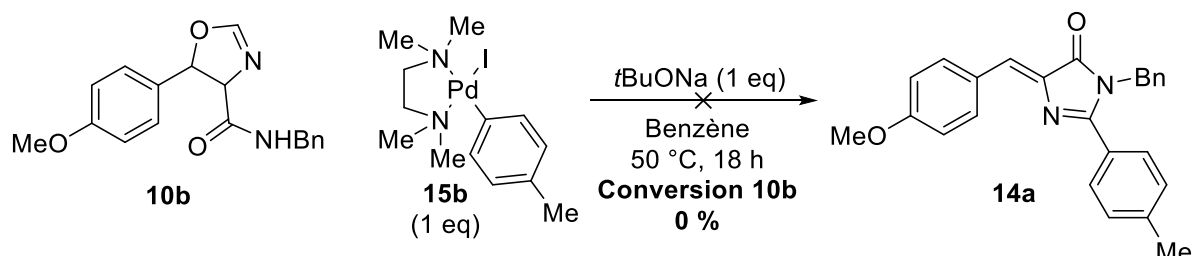


Schéma 133 : Essai de synthèse de 4-arylidène-imidazolone C2-aryle par ouverture du noyau oxazoline à l'aide du complexe « palladium-aryle »

Au vu du résultat, il semblerait que l'énergie d'activation de l'étape d'ouverture du noyau oxazoline soit beaucoup plus importante que le couplage palladié lui-même. En effet, nous avons pu observer une absence totale de conversion du réactif de départ **10b**, et ce même après 18 h de réaction. Nous avons alors choisi d'apporter davantage d'énergie au système en augmentant la température, au risque de provoquer une dégradation de l'isonitrile qui paraît être thermosensible. Nous espérons que les étapes d'insertion et de cyclisation soient plus rapides que la possible dégradation. (Schéma 134)

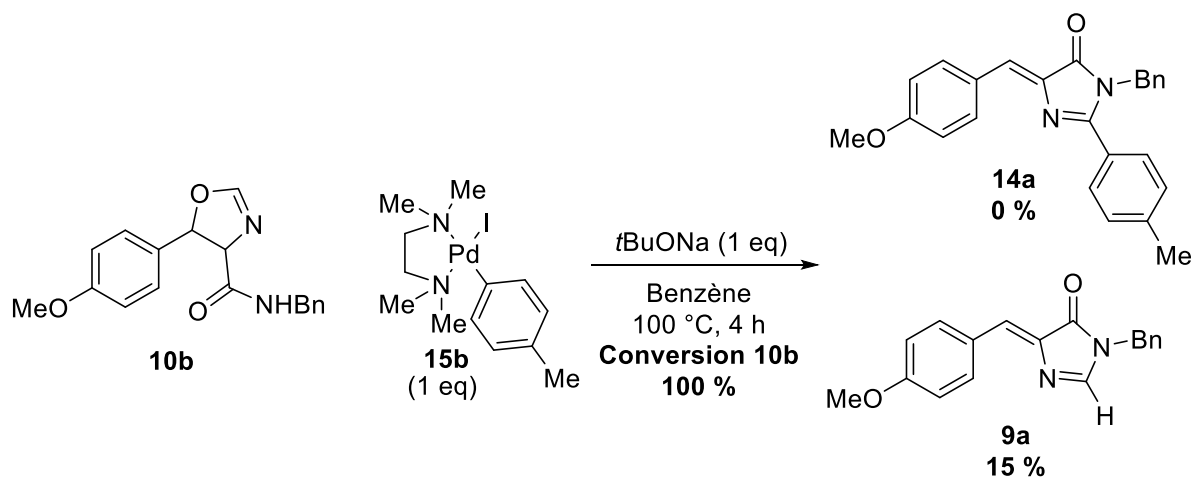


Schéma 134 : Nouvel essai de synthèse d'imidazolones par ouverture du noyau oxazoline avec augmentation de la température

A partir d'une température de 100 °C, il semblerait que l'ouverture de l'oxazoline soit effective puisqu'il y a une conversion complète de cette dernière en seulement 4 h. Cependant l'imidazolone C2-aryle **14a** n'est pas obtenue comme espéré. En effet, après ces 4 h de

réaction, nous avons principalement observé de multiples produits de dégradation, dont le *p*-anisaldéhyde possiblement issu d'un mécanisme de rétro-aldolisation, également **15 %** de rendement en imidazolone C2-H **9a**. Nous pouvons alors émettre l'hypothèse que le palladium pourrait être complexé par l'amide et l'azote de l'oxazoline, ce qui aiderait à l'ouverture mais conduirait à un complexe comportant l'isonitrile et l'amide qui par élimination réductrice conduirait immédiatement à l'imidazolone C2-H.

Puisque les températures trop élevées paraissent provoquer la génération d'une grande quantité de sous-produits non désirés, nous avons alors pris la décision de revoir quelque peu notre procédé. Pour ce faire, nous nous sommes basés sur les travaux d'ouverture et fonctionnalisation à basse température des noyaux oxazole et benzoxazole, par ajout d'une base forte et de complexes de palladium.^{93,94} Dans le but d'initier l'ouverture du noyau oxazoline, nous avons choisi d'effectuer deux manipulations : une première avec une introduction d'un équivalent de *n*-butyllithium puis ajout du complexe de palladium au bout d'une heure de réaction et une seconde avec addition de la base en présence du complexe de palladium et de l'oxazoline. (Schéma 135)

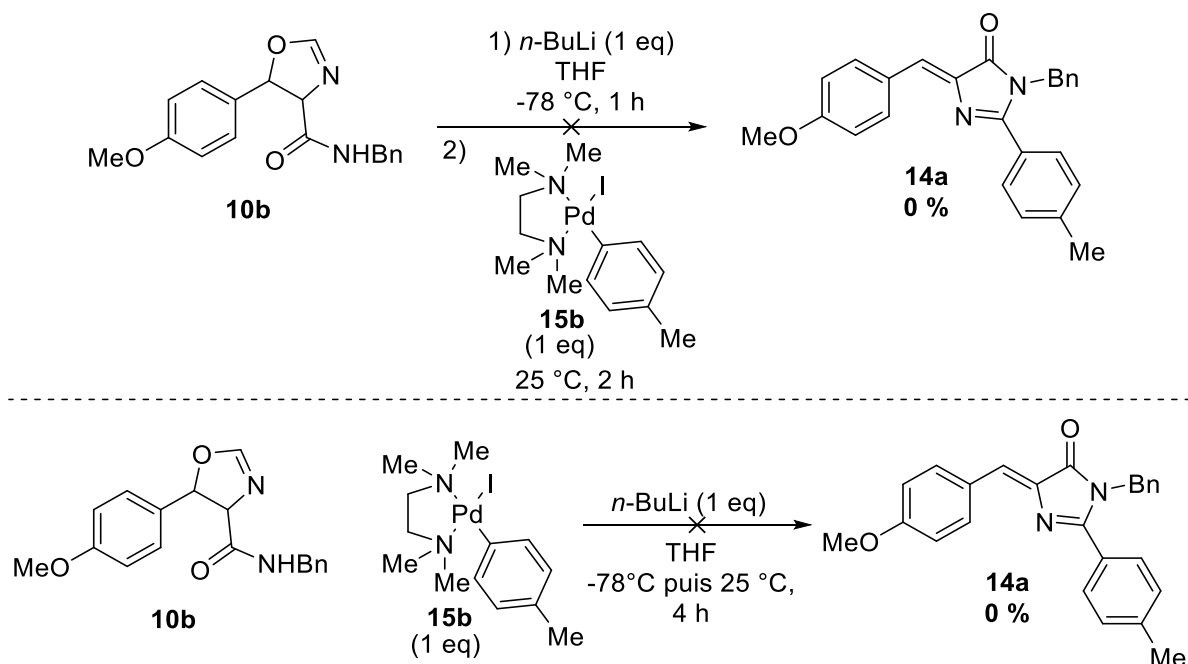


Schéma 135 : Essais d'ouverture du noyau oxazoline par l'action d'une base forte et fonctionnalisation à l'aide de complexe de palladium

Malgré ces deux tentatives d'ouverture du noyau oxazoline par l'action d'une base forte, il s'avère que celles-ci n'aboutissent qu'à des résultats négatifs pour la synthèse de 4-arylidène-

imidazolones C2-aryles **14a** ou même leur analogue C2-H **9a**. Bien que l'ouverture de l'hétérocycle s'effectue correctement, aucune trace de ces composés n'est observée en RMN ^1H . Il semblerait que seul l'aldéhyde, issu de la rétro-aldolisation, soit formé au cours de ces expériences puisque l'on en obtient un rendement isolé de **57 %** après purification du premier essai.

Etant donné le potentiel important que posséderait cette nouvelle méthodologie de synthèse et fonctionnalisation tardive de ces 4-arylidène-imidazolones sans requérir un groupement directeur, il serait essentiel de poursuivre les travaux de recherche pour ce projet. Cependant, étant conscients des échéances de fin de thèse se rapprochant, nous avons pris la décision de nous concentrer davantage sur une obtention plus rapide de 4-arylidène-imidazolones C2-H à partir du noyau oxazoline.

Cet objectif nous a paru être plus accessible que le précédent, dans le temps restant. Nous serions alors à même de proposer une synthèse innovante, simple et efficace mais surtout plus rapide des imidazolones C2-H qui sont en elles-mêmes des composés intéressants.

2. Mise au point d'une nouvelle méthodologie de synthèse pour l'obtention de 4-arylidène-imidazolones C2-H
 - A. Mise au point du procédé d'ouverture du noyau oxazoline

Les résultats obtenus lors de la recherche de conditions opératoires pour la préparation d'imidazolones à partir des arylidène-isocynoacétamides, ainsi que l'ouverture du noyau oxazoline avec le complexe palladié, nous ont conduits à tenter d'utiliser une quantité plus faible de palladium. Malheureusement nous n'avons pas pu obtenir le produit d'arylation en C2 désiré, mais un faible rendement en imidazolone C2H. Nous avons alors orienté nos recherches vers une optimisation des conditions d'obtention d'imidazolones non substituées en position 2. Dans un premier temps nous avons pris comme point de départ les conditions précédentes mais sans préformer le complexe de palladium.

Dans l'hypothèse où chaque réactif serait nécessaire, nous n'avons pas souhaité changer davantage les paramètres réactionnels pour cet essai. (Schéma 136)

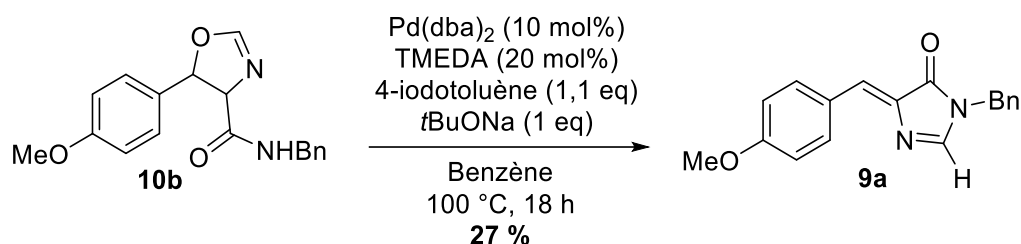
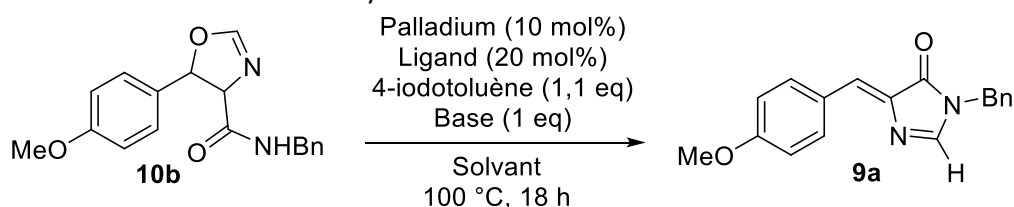


Schéma 136 : Essai d'ouverture du noyau oxazoline en imidazolone C2-H (**9a**) en présence de palladium

Même si le rendement obtenu reste encore plutôt faible, cette seconde tentative à l'aide de palladium valide la possibilité d'obtenir ces imidazolones directement à partir du noyau oxazoline. Par conséquent, à partir de ces résultats, nous avons alors choisi d'optimiser la réaction en faisant varier plusieurs paramètres pour améliorer le rendement final. (Tableau 16)

Tableau 16 : Optimisation de la réaction d'ouverture du noyau oxazoline en 4-arylidène-imidazolone C2-H **9a**



Entrée	Source de Palladium	Ligand	Base	Solvant	Rendement 9a
1	Pd(dba)_2	TMEDA	$t\text{BuONa}$	Toluène	17 %
2	Pd(dba)_2	TMEDA	$t\text{BuONa}$	1,4-dioxane	31 %
3	Pd(OAc)_2	TMEDA	$t\text{BuONa}$	1,4-dioxane	36 %
4	Pd(OAc)_2	PPh_3	$t\text{BuONa}$	1,4-dioxane	39 %
5	Pd(OAc)_2	PPh_3	Li_2CO_3	1,4-dioxane	85 %
6	Pd(OAc)_2	PPh_3	Li_2CO_3	Toluène	57 %
7	Pd(OAc)_2	PPh_3	Li_2CO_3	DMF	37 %
8	Pd(OAc)_2	PPh_3	Cs_2CO_3	1,4-dioxane	0 %*

* Uniquement produit de dégradation

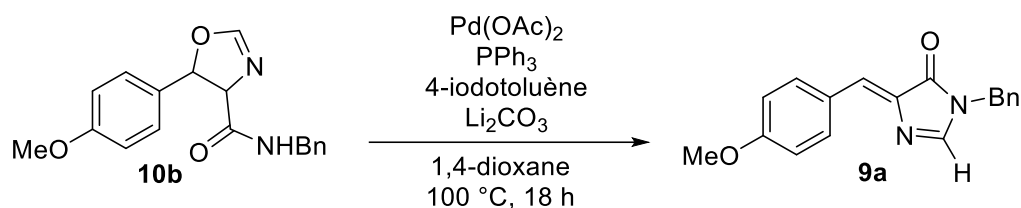
Dans un souhait de s'affranchir du benzène dans cette réaction, nous avons rapidement désiré remplacer celui-ci par d'autres solvants moins problématiques mais supportant bien les températures élevées. Notre choix s'est porté vers le toluène et le 1,4-dioxane. Dans le cas présent, il semblerait qu'un solvant polaire soit plus adapté pour ce procédé, puisqu'un rendement légèrement meilleur de **31 %** est obtenu avec le 1,4-dioxane (Entrée 2) contre **17 %** pour le toluène. (Entrée 3)

Du fait de la présence de nanoparticules de palladium dans le $\text{Pd}(\text{dba})_2$ commercial, nous voulions remplacer celui-ci par une source de palladium peu onéreuse et couramment utilisée : l'acétate de palladium. Grâce à celui-ci, une augmentation du rendement a été observée (**36 %**). (Entrée 4) La modification du système « $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{-PPh}_3$ », très utilisé en couplage palladié, a ensuite permis une seconde amélioration (**39%**). (Entrée 5)

Au vu des résultats obtenus jusqu'alors, nous nous sommes interrogés sur la nécessité d'une base de type alcoolate pour cette synthèse. En effet, même si l'imidazolone C2-H est obtenue en fin de réaction, nous avons pu remarquer qu'à chaque essai réalisé, un processus de dégradation s'opérait malgré tout. A l'instar de notre synthèse du noyau oxazoline, nous avons envisagé l'emploi de bases minérales, certes plus faibles, mais qui peuvent dans certains cas stabiliser des intermédiaires. Nous avons donc testé les sels de lithium qui pourraient stabiliser le produit d'ouverture dans ces conditions réactionnelles. En effet, le carbonate de lithium nous a permis d'avoir un excellent résultat en fin de réaction, conduisant à l'imidazolone-4-arylidène recherchée avec un rendement final de **85 %** avec le 1,4-dioxane comme solvant. (Entrée 6) D'autres tests dans le toluène et le DMF ont été entrepris mais sans donner d'aussi bons résultats. Pour finir, à l'inverse de la synthèse du noyau oxazoline, le carbonate de césium semble dans ce cas-ci détourner la réaction et favoriser la production de produits de dégradation.

A ce stade de la mise au point du protocole expérimental, nous nous sommes tout de même interrogés quant à l'intérêt de chaque partenaire dans cette réaction. Nous avons alors effectué plusieurs manipulations en supprimant un paramètre à la fois, dans le but de supprimer ce qui peut être inutile voire nuisible à la réaction. (Tableau 17)

Tableau 17 : Examen du rôle de chaque réactif pour le protocole expérimental



Entrée	Quantité de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$	Quantité de PPh_3	Quantité de 4-iodotoluène	Quantité de Li_2CO_3	Rendement 9a
1	10 mol%	20 mol%	1,1 eq	1 eq	0 %
2	10 mol%	20 mol%	20 mol%	1 eq	0 %
3	10 mol%	20 mol%	1,1 eq	1 eq	91 %
4	10 mol%	20 mol%	20 mol%	1 eq	91 %
5	5 mol%	10 mol%	15 mol%	1 eq	90 %

Comme nous l'attendions, le palladium dans ce procédé s'avère être important puisque sans la présence de ce dernier, aucune conversion du réactif de départ n'est observée. (Entrée 1) Il semblerait que cela soit identique pour le 4-iodotoluène, néanmoins aucun produit d'arylation n'a pu être observé. (Entrée 2) Cependant, malgré notre hypothèse initiale, l'absence de la base serait bénéfique pour cette réaction puisqu'un rendement de **91 %** est obtenu pour cette synthèse de l'imidazolone C2-H contre **85 %** auparavant. (Entrée 3)

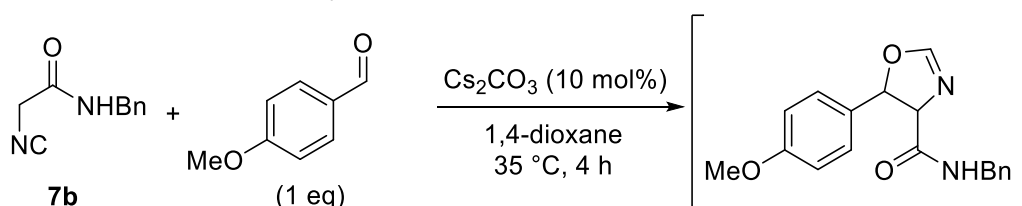
Du fait de la nécessité du 4-iodotoluène dans le processus, nous avons essayé de diminuer la quantité de ce dernier, tout comme pour le palladium et la phosphine. (Entrées 4 et 5) Il apparaît qu'effectivement la présence de l'électrophile dans des quantités catalytiques à hauteur de 15 mol%, associé à 5 mol% de palladium et 10 mol% de phosphine, permettent effectivement le bon déroulement de la réaction et surtout une conservation du rendement (jusqu'à **90 %**). (Entrée 5)

B. Synthèses « One-Pot » de 4-arylidène-imidazolones à partir de dérivés d'isocyanoacétamides non disubstitués

Au regard des conditions opératoires et surtout de l'efficacité intéressante de cette méthodologie pour la synthèse de 4-arylidène-imidazolones C2-H, nous avons eu pour ambition de concevoir un procédé « One-Pot » directement à partir de dérivés isocyanoacétamides non disubstitués. Le but était de proposer une nouvelle voie d'accès rapide à ces noyaux tout en s'inscrivant dans une stratégie d'économie d'étapes.

Du fait de la réactivité des isocynoacétamides non disubstitués en présence de métaux de transition, nous avons entrepris d'adapter ce processus de façon à, dans un premier temps, former le noyau oxazoline, puis seulement ensuite additionner les réactifs nécessaires pour la réouverture/cyclisation en imidazolone. En dépit de la présence de carbonate de césium dans le procédé de synthèse des oxazolines, nous avons malgré tout souhaité réaliser ce premier essai sans retirer ce dernier en fin de première étape. Si celui-ci se révèle être un facteur limitant, nous adapterons la méthode de façon rajouter une étape de filtration entre les deux étapes. (Schéma 137)

Etape 1 : Formation du noyau oxazoline



Etape 2 : Cyclisation en imidazolone C2-H

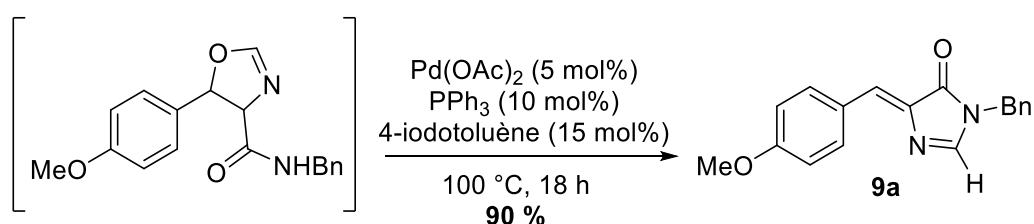


Schéma 137 : Essai de synthèse d'imidazolone C2-H « One-Pot » à partir d'isocynoacétamide non disubstitués

Bien que nous nous attendions à ce que cette réaction soit assurément réalisable, nous n'espérons pas observer de tels résultats dès ce premier essai. En effet, après purification, nous avons réussi à synthétiser cette imidazolone C2-H directement à partir d'un isocynoacétamide non disubstitué et d'un aldéhyde à hauteur de **90 %** de rendement, et ce même avec le carbonate de césium demeurant en solution.

Pour finir, forts de ces résultats, nous nous sommes alors orientés vers une exemplification de cette méthodologie en nous basant sur celle de la formation des oxazolines. (Schéma 109) Nous souhaitons ainsi connaître tout le potentiel que pourrait apporter ce procédé de synthèse. (Schéma 138)

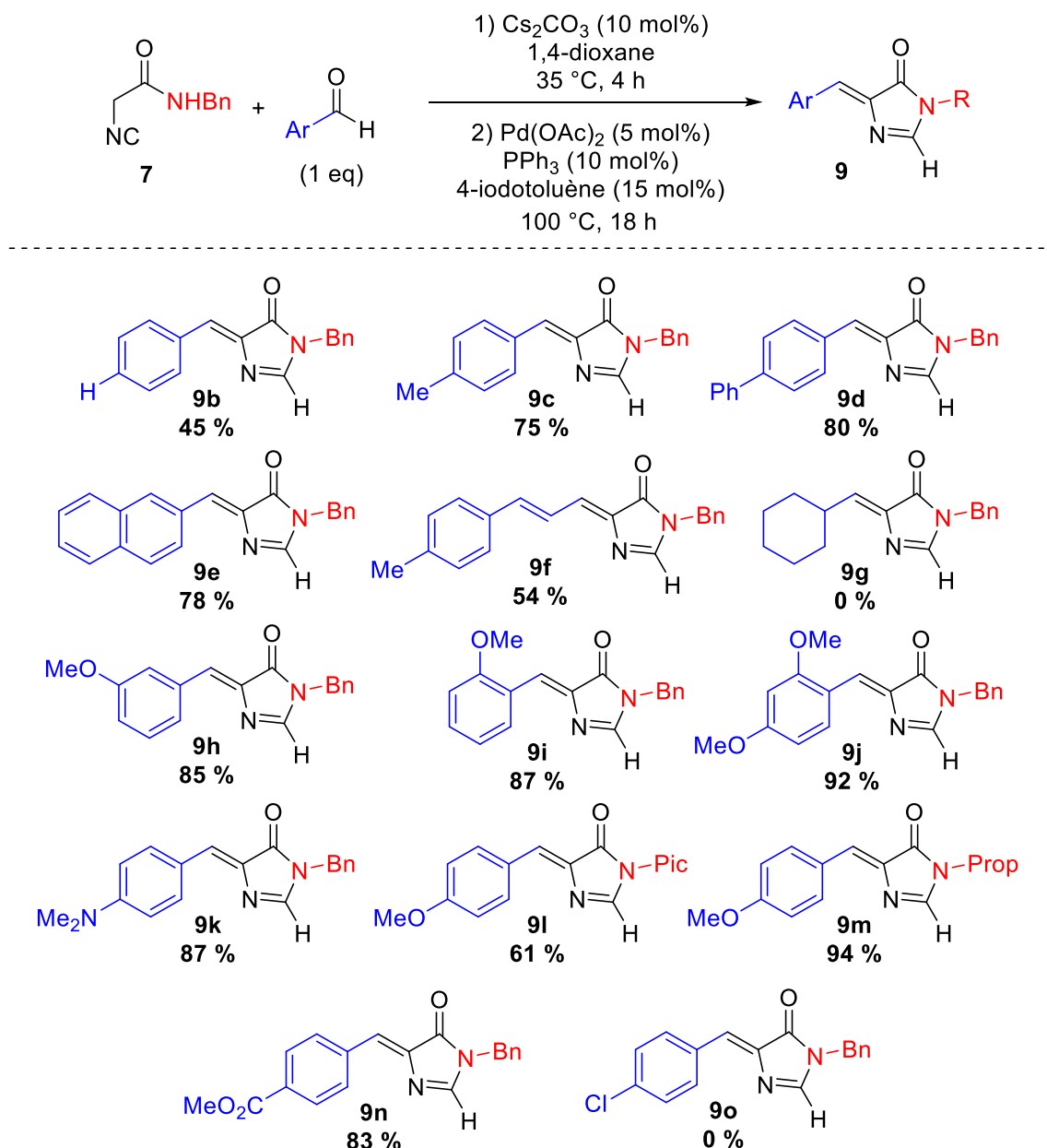


Schéma 138 : Exemplification de la méthodologie de synthèse de 4-arylidène-imidazolones à partir d'isocyanoacétamides non disubstitués et d'aldéhydes aromatiques

Cette méthodologie semble effectivement répondre correctement à l'objectif fixé puisque celle-ci s'avère être efficace sur de nombreux substrats en plus d'être simple et rapide à mettre en œuvre comme le montrent ces 12 exemples avec des rendements allant de **45** à **94** %. Même si les oxazolines **10l** et **10n** sont obtenus avec de bons rendements (**67** et **74** % respectivement), (Schéma 109) il s'avère que le passage en imidazolone C2-H ne s'effectue pas comme espéré pour les composés **9g** (groupe cyclohexyle) et **9o** (groupe

chloré). En effet, seuls des produits de dégradation avec des traces d'oxazolines sont isolés en fin de réaction.

Malheureusement, l'objectif initial de synthétiser des 4-arylidène-imidazolones fonctionnalisées en C2 par la méthode d'insertion d'isonitrile n'a pu être atteint. Cependant du fait de la possible synthèse de l'imidazolone **9l** en une seule étape avec un rendement satisfaisant de **61 %**, cette méthode peut être utilisée pour obtenir les imidazolones fonctionnalisées en C2 par l'arylation directe publiée par notre groupe.⁷⁶

V. Conclusions

A partir des résultats précédents, nous nous étions donnés comme projet d'appliquer la méthodologie présentée dans le Chapitre 1 sur le motif arylidène-isocyanoacétamide avec pour objectif de s'affranchir de tout groupement ortho-directeur. Pour ce faire, nous avons dû mettre en place un procédé de synthèse à partir d'isocyanoacétamides non disubstitués. Cela nous a alors permis de développer une méthode de formation de noyaux oxazolines-amides à partir de ces substrats et *in-fine* obtenir le motif isonitrile-amide désiré après plusieurs étapes. Cependant, suite à l'utilisation de la méthodologie de cyclisation-fonctionnalisation, nous nous sommes vite rendu compte que le motif arylidène-isocyanoacétamide possédait une réactivité importante, bien différente de celle du cyclopentyl-isocyanoacétamide.

A la suite de ces résultats, nous avons alors axé nos travaux de recherche sur une méthode dite d'insertions d'isonitriles par couplage pallado-catalysé. Même si cette dernière est très efficace sur le motif cyclopentyle-isocyanoacétamide, il se révèle qu'elle n'est cependant pas applicable en l'état sur le dérivé arylidène à cause de la réactivité propre de la fonction isonitrile. C'est pourquoi nous avons dû développer un protocole expérimental pour s'affranchir progressivement des différents problèmes rencontrés. En effet, la réactivité particulière du motif arylidène-isocyanoacétamide nous a montré qu'une réaction compétitive de protodépalladation pouvait avoir lieu lors de cette réaction, amenant ainsi au produit d'imidazolone C2-H. Pour pallier ce problème, la recherche de nouvelles conditions opératoires nous a progressivement menés vers une utilisation de complexes « palladium-aryle » préformés en amont avec un ajout progressif de l'isonitrile au pousse-seringue afin d'aboutir aux imidazolones C2-aryles désirées. Cette nouvelle méthode de fonctionnalisation, exemptée de groupement ortho-directeur, s'avère être très efficace mais nécessite néanmoins quelques étapes de synthèses au préalable.

Pour s'inscrire dans un processus d'économie d'étapes et d'atomes, nous nous sommes finalement tournés vers l'utilisation de cette méthode directement à partir du noyaux oxazolines. Cependant après plusieurs essais infructueux et suite aux échéances de fin de thèse, nous avons dû axer ce projet d'ouverture d'oxazolines vers une synthèse de 4-

arylidène-imidazolones C2-H jugée plus simple à mettre en œuvre. Il en résulte qu'il est effectivement possible d'aboutir à ces composés avec un protocole expérimental très simple à mettre en place. Enfin, il est même possible de synthétiser directement ces imidazolones directement *via* une réaction « One-Pot » à partir de composés isocyanoacétamides non disubstitués. Ce procédé innovant répond donc bien à l'objectif initial de présenter une synthèse de 4-arylidène-imidazolones C2-H économique en termes d'étapes et d'atomes à partir de la fonction isonitrile.

Chapitre 3 : *Synthèse de 4-arylidène-
imidazolones C2-H à partir
d'isocyanoacétamides non substitués et
d'halogénures d'aryles*

I. Contexte du projet de synthèse de 4-arylidène-imidazolones C2-H à partir d'halogénures d'aryles

Avant de terminer ses travaux de thèse dans notre équipe, Mickael Muselli a initié un nouveau procédé de synthèse original en vue d'obtenir les diamides **8** et **8'** à partir d'halogénures d'aryle.¹⁷³ Il avait pour projet d'utiliser ces halogénures afin de préparer *in-situ* l'aldéhyde par réaction d'échange halogène-métal, puis piégeage de l'intermédiaire formé par le DMF.¹⁴⁴ La synthèse des diamides était alors basée sur la possible déprotonation du dérivé isocyanoacétamide par ce nouvel intermédiaire hémiaminalate généré, afin de libérer au final l'aldéhyde et l'anion de l'isonitrile. (Schéma 139)

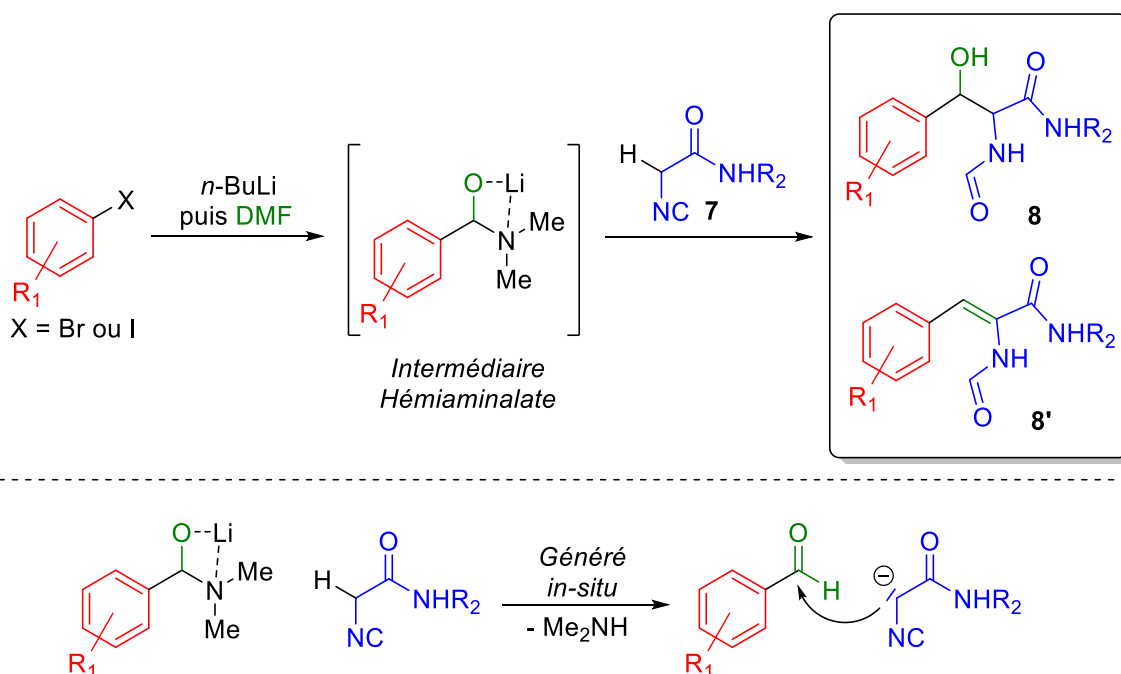


Schéma 139 : Projet initial de synthèse de composés diamides **8** et **8'** à partir d'halogénures d'aryles

Le but de cette nouvelle méthodologie était de proposer une alternative efficace à l'utilisation d'aldéhydes, connus pour être parfois plus onéreux et moins stables que leurs précurseurs halogénures d'aryles. L'utilisation de l'anion généré par le DMF remplaçait en même temps l'étape de traitement de l'isocyanatoacétamide par une base telle que NaH dans le THF.

¹⁷³ Mickael Muselli, Thèse de Chimie Organique, Normandie Université, 2017. Français. NNT : 2017NORMIR10, tel-02003615.

Ce procédé s'inscrivait parfaitement dans la suite de ses travaux pour l'obtention de 4-arylidène-imidazolones C2-H à partir des diamides **8** et **8'** par cyclisation au BSA.^{52,76}

Contre toute attente, lors de la réalisation de cette manipulation, les dérivés **8** et **8'** n'ont pu être isolés comme attendu. Après analyse du brut réactionnel par RMN ¹H et purification de celui-ci, il s'avère que l'imidazolone C2-H était néanmoins formée et ce avec un rendement non négligeable de **32 %**. Malheureusement, par manque de temps, Mickael Muselli n'a pas pu continuer ces travaux afin de les améliorer. (Schéma 140)

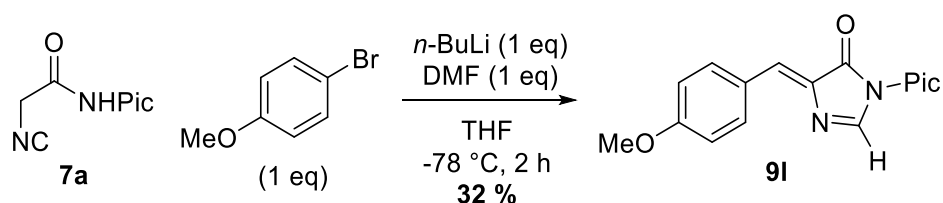


Schéma 140 : Synthèse « One-Pot » de 4-arylidène-imidazolones C2-H à partir d'halogénure d'aryles

Puisque ce projet s'inscrit tout particulièrement dans la continuité de la présente thèse, nous avons décidé de poursuivre sur ces derniers résultats dans le but de faire aboutir la méthode de synthèse d'imidazolone-4-arylidènes C2-H à partir d'halogénures d'aryles et de tenter de comprendre comment l'imidazolone a pu être obtenue directement.

II. Résultats et discussions

1. Optimisation du procédé de synthèse « One-Pot » de 4-arylidène-imidazolones C2-H à partir d'halogénures d'aryles et exemplification de la méthodologie

De façon à comprendre au mieux ce procédé, nous avons décidé d'étudier plus précisément chaque composé formé lors de cette réaction. Les possibilités d'évolution des intermédiaires réactionnels étant complexes, ce travail préliminaire s'avérera nécessaire pour augmenter les rendements en imidazolones C2-H. Dans un premier temps, nous nous sommes appuyés sur les derniers résultats de Mickael Muselli. (Schéma 141)

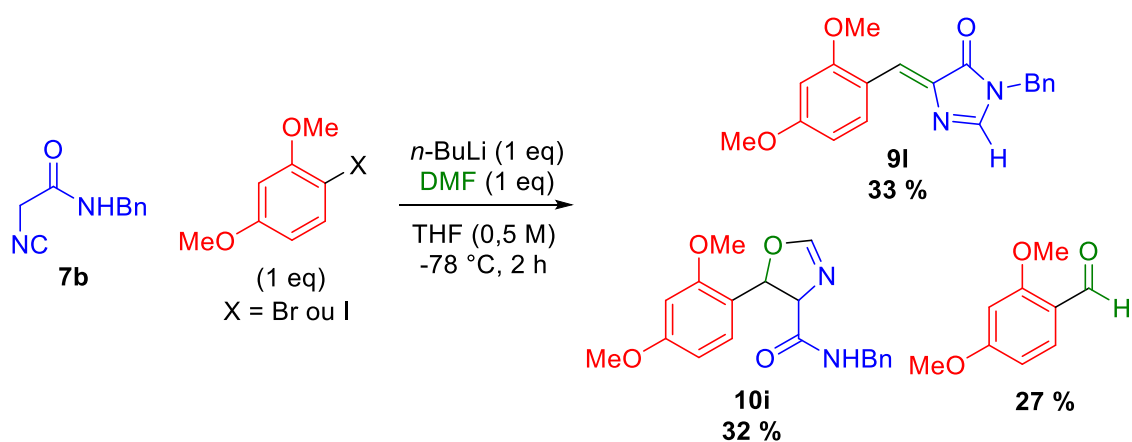
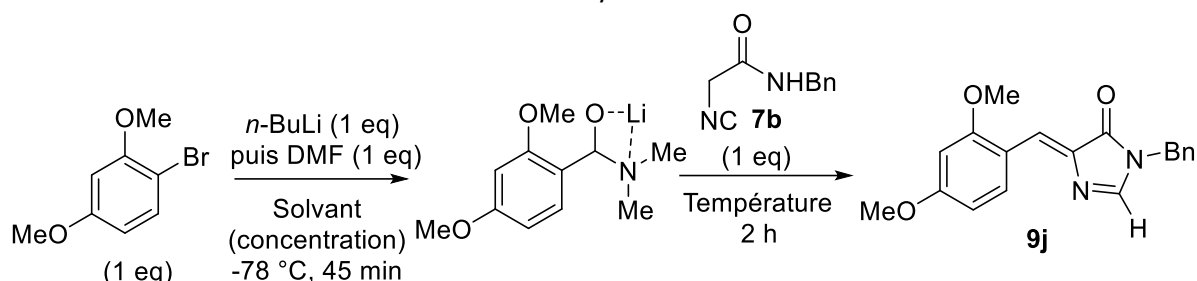


Schéma 141 : Essai de la méthodologie « One-Pot » pour l'identification des produits issus de la réaction

Après purification du brut réactionnel, nous retrouvons comme attendu l'imidazolone **9I** avec un rendement final de **33 %**. En plus de produits de dégradation, il est à noter que deux autres composés sont eux aussi obtenus en fin de réaction : l'oxazoline **10i** et l'aldéhyde avec des rendements de **32 %** et **27 %** respectivement. Concernant l'oxazoline, il est naturellement concevable d'imaginer que celle-ci provienne de l'addition de l'isonitrile-amide sur l'aldéhyde, comme nous avons pu le voir dans le chapitre précédent. A propos de l'aldéhyde, celui-ci peut être issu soit de la transformation de l'halogénure d'aryle qui n'aurait pas réagi avec l'anion de l'isonitrile ou alors tout simplement d'une réaction parasite de rétro-aldolisation concurrente à la fermeture en oxazoline. En préambule, l'emploi d'iodure d'aryle ne modifie en rien le rendement final de la réaction donc tout le travail qui suit sera présenté avec des bromures d'aryle.

Afin d'optimiser les conditions de cette méthodologie, nous avons alors criblé différents paramètres dans le but d'observer l'impact que pourraient avoir ces derniers sur la synthèse d'imidazolones. (Tableau 18)

Tableau 18 : Optimisation de la réaction de formation d'imidazolones C2-H à partir d'halogénures d'aryles



Entrée	Solvant	Concentration (en mol.L ⁻¹)	Température étape 2	Rendement 9j
1	THF	0,5	-78 °C	33 %
2	Et ₂ O	0,5	-78 °C	29 %
3	THF	0,2	-78 °C	39 %
4	THF	0,1	-78 °C	37 %
5	THF	0,2	-40 °C	40 %
6	THF	0,2	-40 °C puis 0 °C	43 %
7	THF	0,2	0 °C puis 25 °C	0 %*

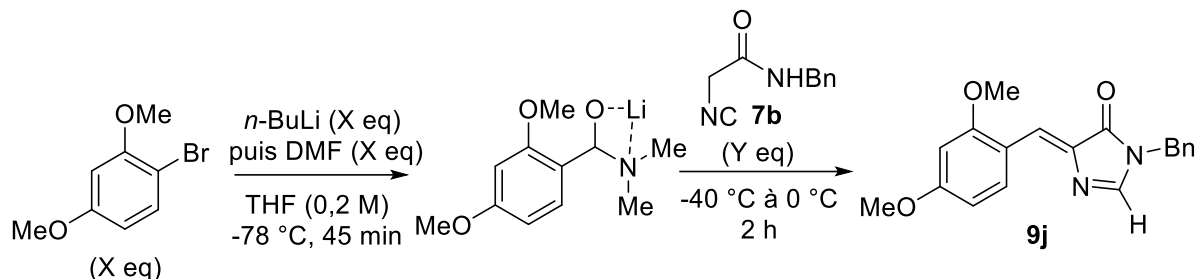
* Dégradation complète avec uniquement l'aldéhyde en fin de réaction

Dans le cadre de cette première optimisation, nous avons voulu observer les conséquences d'un changement de solvant pour ce processus. En effet, nous souhaitions voir si l'éther diéthylique pouvait apporter un gain significatif au regard de la réactivité des dérivés lithiés (modification des agrégats).¹⁴³ Cependant, les résultats semblent indiquer que ce changement de solvant nuit légèrement au rendement final de la réaction. (Entrée 2) Nous avons alors décidé d'observer l'effet de la concentration. Pour ce faire, nous avons effectué deux autres tentatives avec des concentrations de 0,2 et 0,1 M. En l'occurrence, nous avons pu observer une amélioration sensible du rendement puisque nous sommes passés de **33 %** à **39 %** pour une concentration de 0,2 M. (Entrée 3). D'autre part, il s'avère qu'une addition de l'isonitrile à -40 °C suivi d'une remontée lente de la température jusqu'à 0 °C apparaît être bénéfique pour cette transformation qui affiche alors un rendement de **43 %**. (Entrée 6)

Même si nous avons obtenu un gain de 10 % par rapport aux résultats initiaux, cela reste malgré tout en deçà de nos espérances. Nous nous sommes alors orientés vers une

modification des quantités de réactifs dans le but de voir si nous pouvions dépasser le cap des 50 % de rendement. (Tableau 19)

Tableau 19 : Optimisation des quantités de matière pour la réaction de formation d'imidazolones C2-H à partir d'halogénures d'aryle

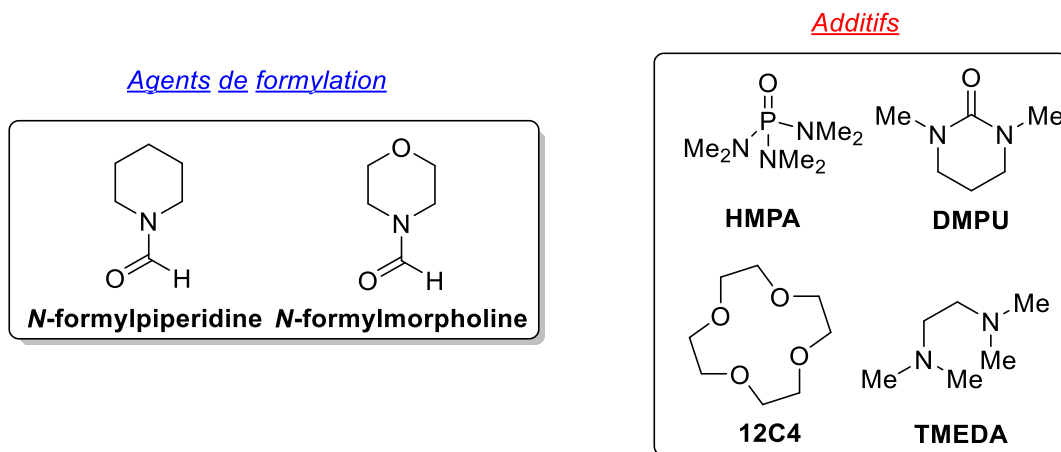
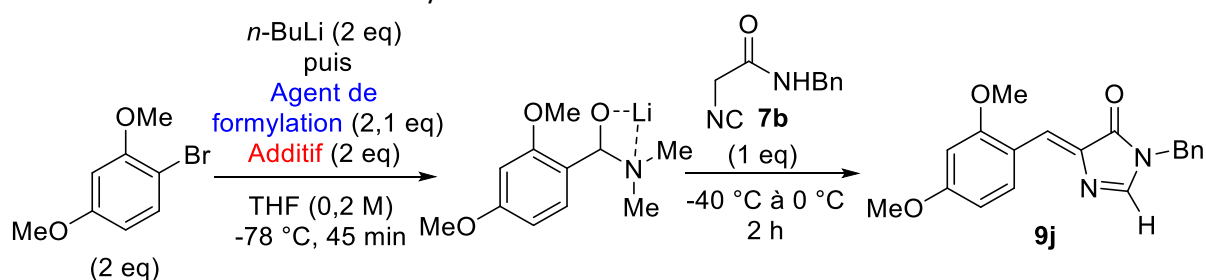


Entrée	Quantité de dérivé bromé	Quantité d'isonitrile	Rendement 9j
1	1 eq	2 eq	34 %
2	1,5 eq	1 eq	56 %
3	2 eq	1 eq	67 %
4	3 eq	1 eq	65 %

En comparaison avec les manipulations réalisées précédemment, nous avons dans le cas présent une réelle amélioration des rendements. En effet, la présence d'un excès d'halogénure d'aryle, et par conséquent de l'hémiacétal formé, a pour incidence une augmentation significative des rendements en fin de réaction, jusqu'à obtenir un résultat de **67 %** avec 2 équivalents de composé halogéné. De plus, après purification du brut réactionnel, il s'avère qu'aucune trace du noyau oxazoline n'est observée. (Entrée 3) Néanmoins, un excès au-delà de cette valeur n'a aucune conséquence sur l'efficacité de la méthode. (Entrée 4)

Bien que l'éther diéthylique n'ait pas eu d'effet sur le résultat final de la réaction au regard des espèces lithiées, nous avons malgré tout souhaité axer notre recherche sur une amélioration des conditions pour la formation de l'espèce hémiacétal dans le milieu. Pour ce faire, nous avons décidé de cribler différents formamides et additifs pour la synthèse de ce dernier. (Tableau 20)

Tableau 20 : Modification de l'agent de formylation et ajout d'additifs pour la méthodologie de synthèse d'imidazolones C2-H



Entrée	Agent de formylation	Additif	Rendement 9j
1	DMF	-	67 %
2	<i>N</i> -formylpiperidine	-	62 %
3	<i>N</i> -formylmorpholine	-	14 %
4	DMF	ZnCl ₂	8 %
5	DMF	<i>i</i> -PrMgCl*	32 %
6	DMF	HMPA	0 %
7	DMF	DMPU	9 %
8	DMF	12C4	53 %
9	DMF	TMEDA	72 %

*Sans *n*-butyllithium

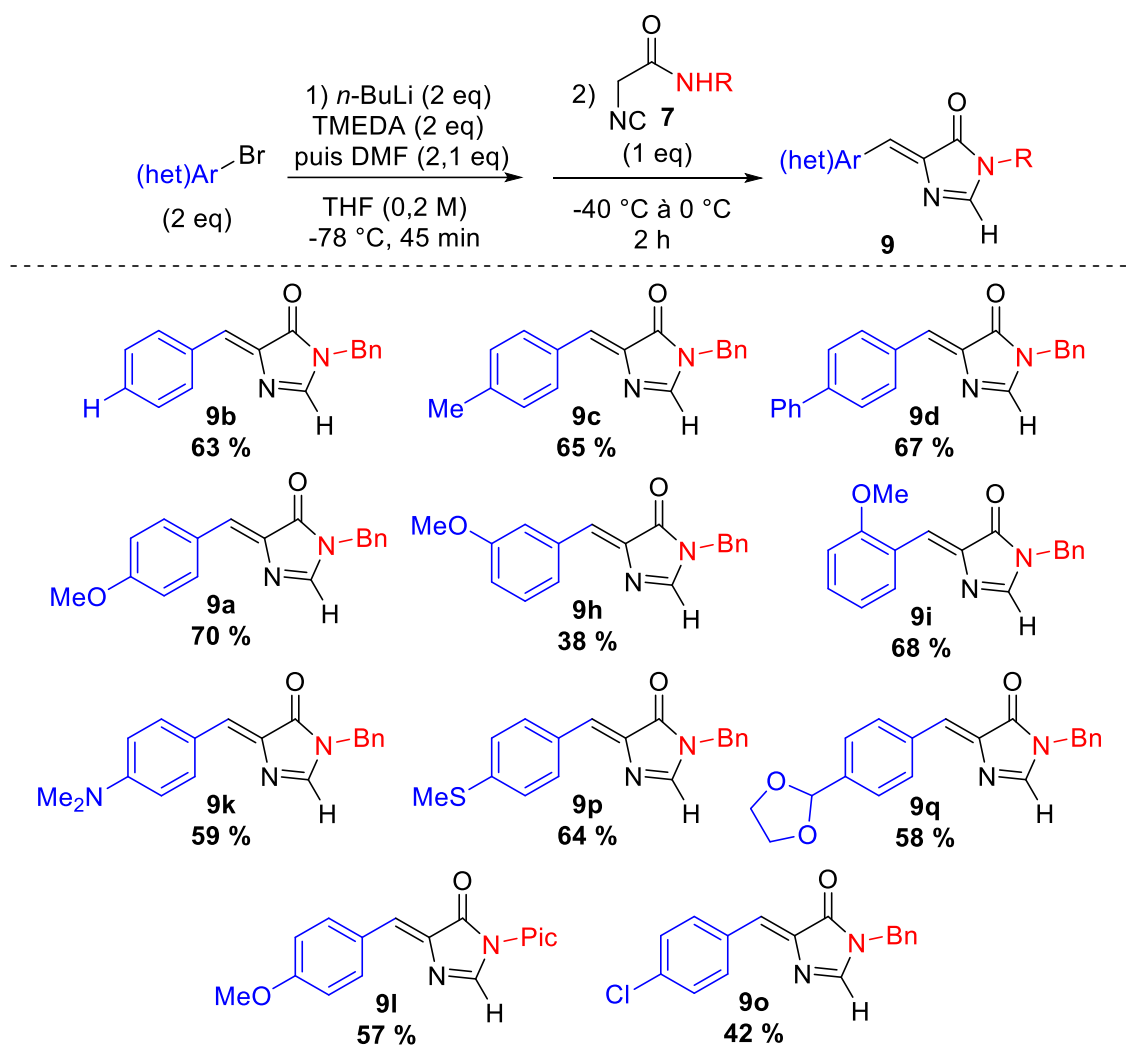
Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la formation de l'intermédiaire hémiaminalate par deux autres agents de formylation. Nous cherchions à observer la réactivité de celui-ci en solution, surtout vis-à-vis de l'isonitrile pour l'étape de déprotonation et de libération de l'aldéhyde. Cependant, au regard des résultats obtenus, il semblerait que cette modification du protocole expérimental ne soit pas en faveur de la réaction. Cela peut être expliqué par un effet de gêne stérique, mais aussi une trop grande stabilisation de l'aminol dans le cas de la *N*-methyl-morpholine, ce qui aurait pour effet de ne pas libérer assez rapidement l'aldéhyde requis pour la suite du processus.

Dans un second temps, gardant à l'esprit l'effet de cation observé au chapitre 2, nous nous sommes alors préoccupés du rôle du lithium dans cette réaction. Le lithium provenant du *n*-butyllithium, nous ne pouvons pas le remplacer par un métal plus dissociant comme le césium, mais il est possible en revanche de le complexer pour augmenter la réactivité de son partenaire anionique. C'est pourquoi nous avons décidé d'ajouter des additifs afin d'apprécier les modifications de la réactivité des intermédiaires lithiés. Dans le cas du sel de zinc, il s'avère que le cation a un effet défavorable pour cette réaction. (Entrée 4) Nous avons réalisé en parallèle un essai avec un dérivé de Grignard, pour confirmer cette hypothèse, en effectuant l'échange halogène-métal par *i*-PrMgCl. (Entrée 5) Bien que le magnésium soit un composé oxophile assimilable au lithium, il semblerait que pour cette réaction ce dernier ne soit pas non plus avantageux puisqu'un rendement de **32 %** est obtenu *in-fine*.

A l'inverse de tous les additifs testés, seule l'utilisation de la TMEDA semble favorable à la réactivité du système puisque une légère amélioration à hauteur de **72 %** de rendement est observée. (Entrée 9) En conclusion, nous pouvons alors émettre l'hypothèse que le lithium, en collaboration avec la TMEDA, a l'air de stabiliser les intermédiaires lithiés formés au cours de la synthèse.¹⁷⁴

Au vu de tous ces résultats, nous avons fait le choix d'arrêter l'optimisation de ce procédé de synthèse de 4-arylidène-imidazolones C2-H et de poursuivre nos travaux par une exemplification de la méthode pour en connaître ses limites. Ainsi, nous avons décidé d'utiliser divers halogénures d'aryles/hétéroaryles mais aussi directement des substrats adaptés aux réactions de lithiation directe par déprotonation. (Schéma 142)

¹⁷⁴ (a) Chadwick, S. T.; Rennels, R. A.; Rutherford, J. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122 (36), 8640–8647 ; (b) Perna, F. M.; Salomone, A.; Dammacco, M.; Florio, S.; Capriati, V. *Eur. J.* **2011**, 17 (29), 8216–8225.



Limitations : Composés sans résultats

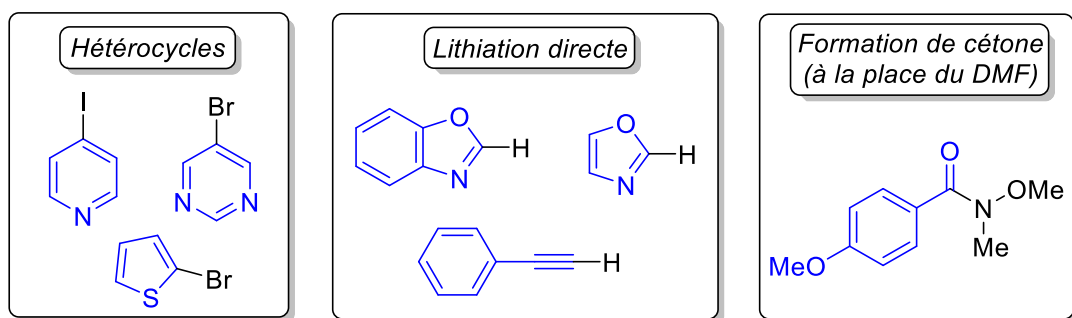


Schéma 142 : Exemplification de la méthodologie de synthèse « One-Pot » de 4-arylidène-imidazolones à partir de bromures d'aryles par réaction de lithiation

Au travers de ces différents exemples, cette méthodologie nous permet d'entrevoir les diverses possibilités qu'offre cette réaction. Même si ce procédé est principalement applicable aux dérivés aryliques portant un groupement électrodonneur, cette réaction « One-Pot » permet d'aboutir à des imidazolones C2-H avec de bons rendements allant de **38** à **72** %, ce qui est tout à fait convenable pour une réaction multicomposants.

Bien que cette méthode de synthèse d'imidazolones C2-H soit originale, elle reste cependant limitée aux halogénures d'aryle. En effet, malgré plusieurs tentatives, nous n'avons pas réussi à synthétiser les imidazolones C2-H à partir d'halogénures d'hétéroaryle ou même par réaction de lithiation directe. Nous avons aussi souhaité expérimenter l'utilisation d'amides de Weinreb en remplacement du DMF dans le but d'aboutir *in-fine* à des (4,4')-diarylidènes-imidazolones C2-H. Malheureusement, ce processus de génération de cétones *in-situ* n'a donné aucun résultat positif. Néanmoins cette méthodologie nous a permis d'aboutir à une vaste gamme d'imidazolones avec globalement de bons rendements en fin de synthèse.

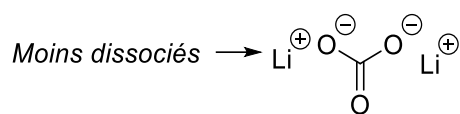
2. Etude mécanistique de la réaction de formation d'imidazolones C2-H à partir d'halogénures d'aryles

Dans le but de tenter de trouver les conditions optimales au travers de la compréhension du mécanisme, nous nous sommes orientés vers une étude mécanistique plus approfondie de cette synthèse. Nous nous sommes alors basés sur les différentes observations que nous avons pu collecter jusqu'à présent (littérature et résultats) tout en nous appuyant sur des réactions complémentaires.

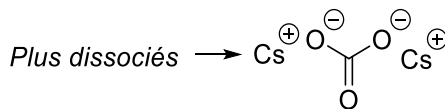
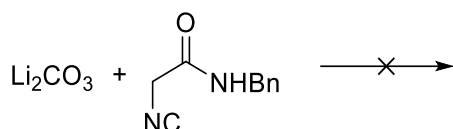
A partir des résultats obtenus jusqu'alors, nous pouvons répondre à l'une des problématiques non résolues dans le Chapitre 2 sur le rôle du cation alcalin dans la synthèse du noyau oxazoline. (Schéma 107) Pour rappel, nous avons émis deux hypothèses pour tenter d'expliquer les résultats obtenus sur la formation d'oxazoline en utilisant différents carbonates dont ceux de lithium et de césium. Il s'avère que seule l'hypothèse numéro 1 peut être retenue (basicité des carbonates) du fait de la possible formation de l'oxazoline avec l'hémiacétalate de lithium comme nous avons pu le voir au début de ce chapitre. Cela permet de conclure sur le fait que le caractère moins basique du carbonate de lithium par rapport au carbonate de césium ne lui permet pas de réagir avec les protons de l'isocynoacétamide.

A contrario, l'apport du cation lithium dans cette méthode « One-Pot » peut stabiliser l'intermédiaire issu de l'étape d'aldolisation en bloquant la libre rotation de cette nouvelle liaison formée. Cela peut avoir pour conséquence de favoriser la formation des imidazolones C2-H en opposition aux noyaux oxazolines. (Schéma 143)

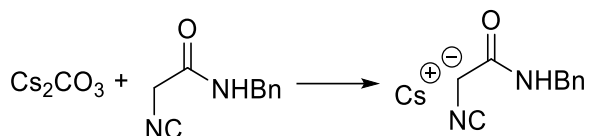
Hypothèse retenue pour la synthèse d'oxazolines (chapitre 2)



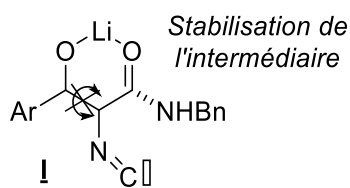
Moins basique $\equiv$ non réactif



Plus basique $\equiv$ réactif



Stabilisation de l'intermédiaire issu de l'étape d'aldolisation par le lithium



Libre rotation "bloquée"

Schéma 143 : Hypothèses retenues pour le rôle des cations alcalins dans la formation du noyau oxazoline avec des carbonates et stabilisation de l'intermédiaire **I** par le cation lithium

Nous pouvons ajouter à ces observations les résultats obtenus lors de la réaction d'ouverture du noyau oxazoline avec le *n*-butyllithium. (Tableau 10, Entrée 5) Pour rappel, lors de la réalisation de cette expérience, le composé diamide **8'b** n'a pas été obtenu comme espéré, au bénéfice d'une dégradation progressive de l'oxazoline. Cependant des traces d'imidazolones C2-H ont pu être isolées explicitant ainsi un effet du cation dans cette réaction. A partir des résultats que nous avons recueillis jusqu'à présent, nous pouvons alors proposer une hypothèse de mécanisme. (Schéma 144)

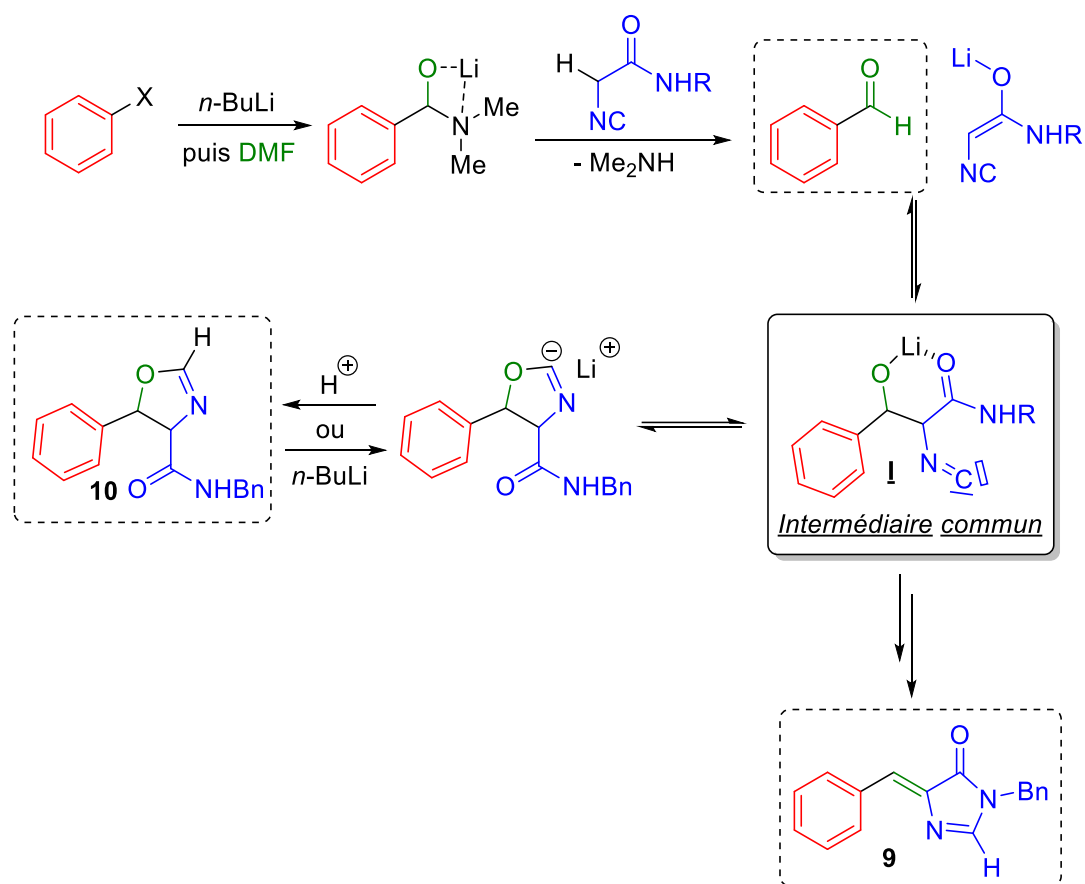


Schéma 144 : Proposition de mécanisme pour expliquer l'apparition de l'aldéhyde, de l'oxazoline **10** et du noyau imidazolone **9** grâce à un intermédiaire commun

Dans le but de prouver l'existence d'un intermédiaire commun à tous les composés issus de cette réaction, nous avons souhaité l'isoler. Pour ce faire, nous avons tenté de piéger par des réactifs à bases de silicium, connus pour être de bons électrophiles au regard de l'oxygène. (Schéma 145)

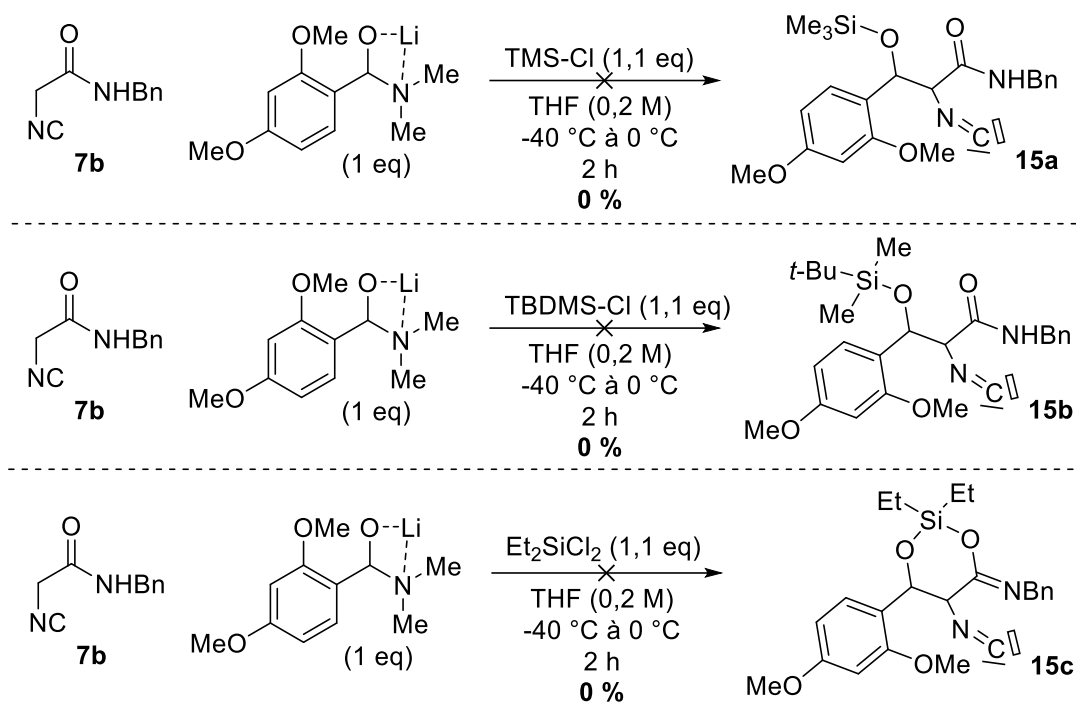


Schéma 145 : Essais de piégeage de l'intermédiaire commun *via* divers agents de silylation

Malgré l'emploi de plusieurs agents de silylation, il s'avère que nous n'avons jamais réussi à analyser ni isoler les composés désirés dans le milieu. A l'inverse, les dérivés d'imidazolones, d'oxazolines et d'aldéhydes sont bien présents après purification du brut réactionnel. Nous avons rapidement remis en cause l'application de dérivés de silicium pour isoler cet intermédiaire du fait de la stabilité des groupements TMS ou diéthylsilyles dans les conditions opératoires usitées. Dans le cas du groupement TBDMS, du fait de la gêne stérique importante, il est probable que l'addition nucléophile de l'oxygène de l'intermédiaire **1** n'ait pu se faire correctement.

Du fait de la présence de deux sites potentiellement acides sur l'isonitrile-amide, nous avons alors décidé d'axer nos travaux de recherche sur le marquage au deutérium de ce dernier. Afin de synthétiser les divers réactifs nécessaires à cette étude, nous avons ainsi pu synthétiser ces isonitriles-amides **7** avec un marquage au deutérium sur ces deux sites. (Schéma 146)

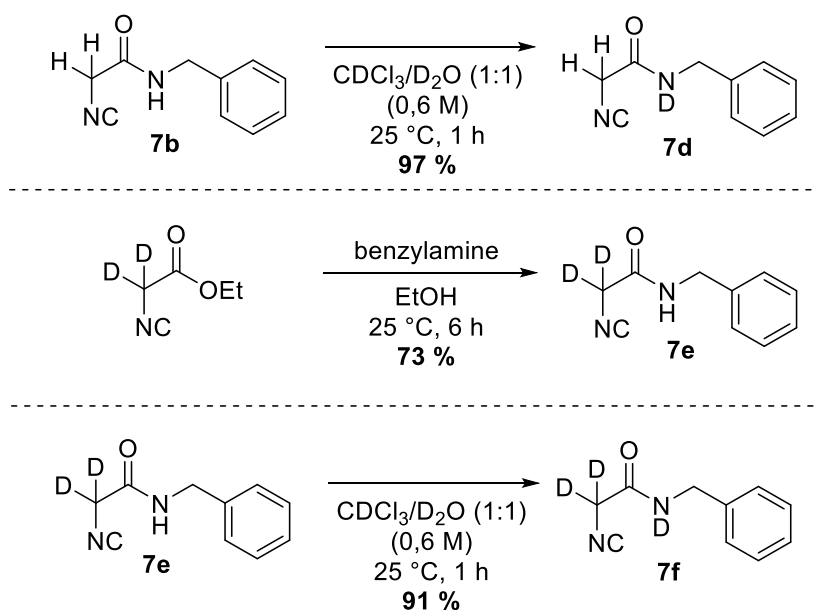


Schéma 146 : Synthèses des précurseurs isonitriles-amides marqués au deutérium dans les différentes positions possiblement acides

A partir de ces différents précurseurs isocyanoacétamides marqués au deutérium, nous avons poursuivi nos recherches afin de collecter de nouvelles informations pour nous aiguiller sur cette étude mécanistique. (Figure 26)

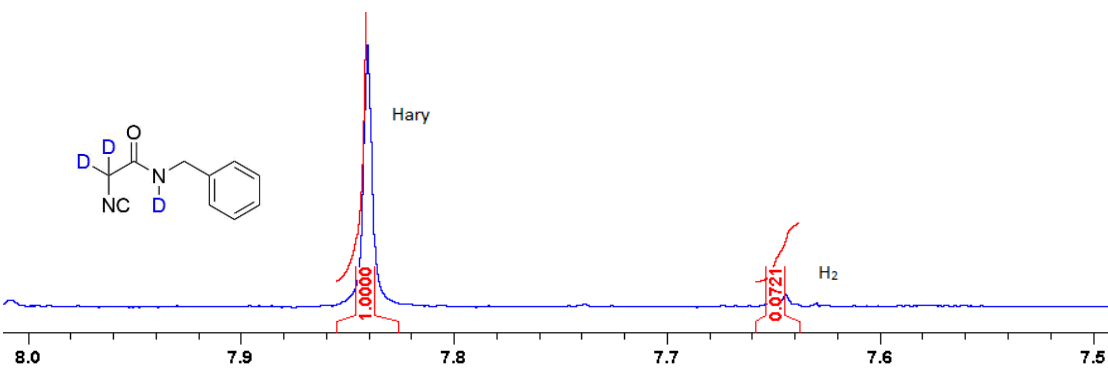
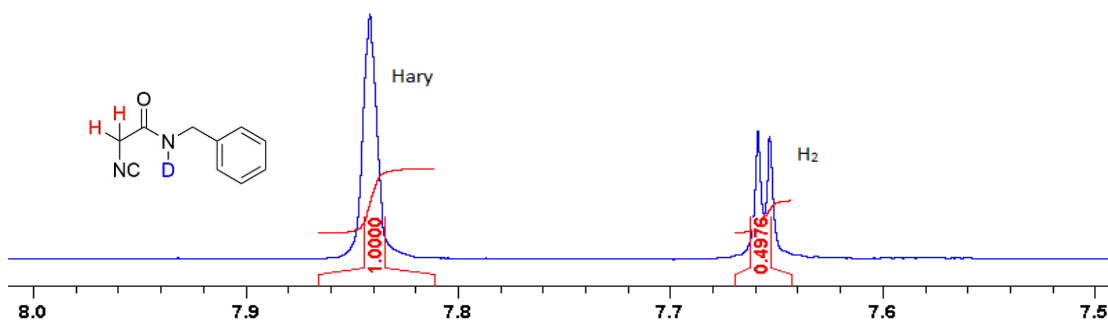
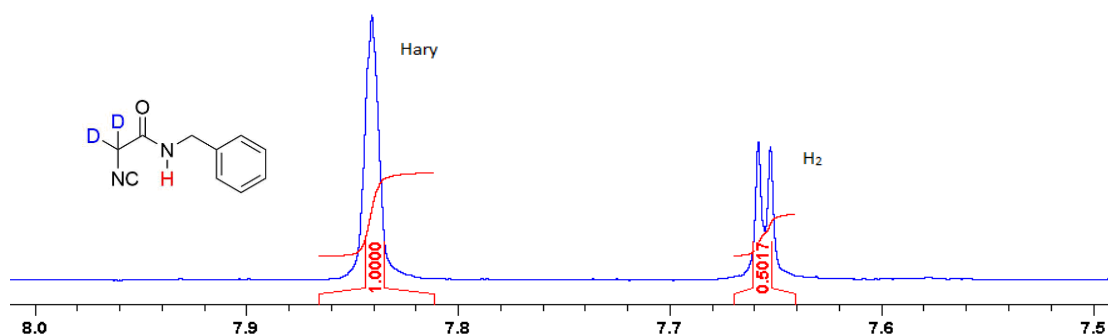
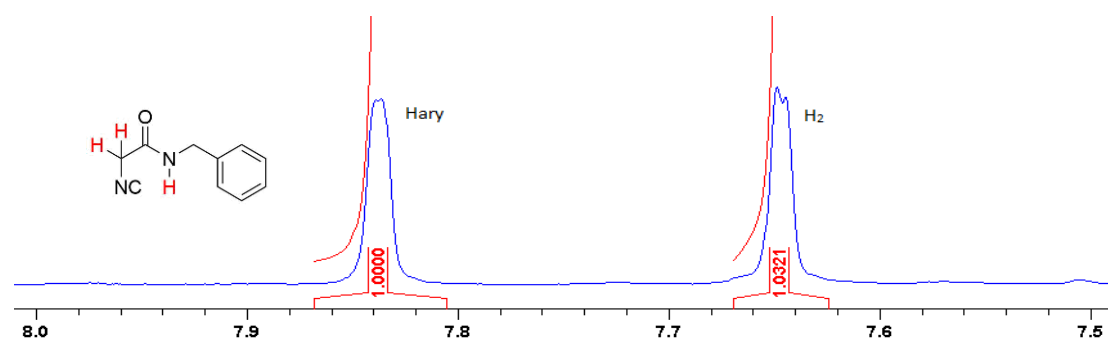
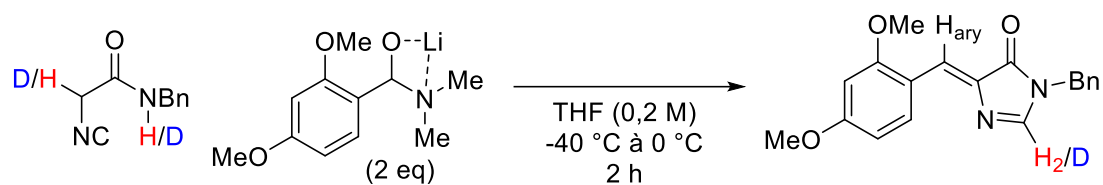


Figure 26 : Essais de deutériation avec comparaison RMN ^1H des hydrogènes positionnés en $\text{C}_2(\text{H}_2)$ et $\text{C}_{\text{Arylidène}}(\text{H}_{\text{ary}})$ de l'imidazolone à partir d'isonitriles-amides diversement marqués

Dans le cadre de ces différentes expériences à l'aide d'isonitriles marqués sur les deux sites acides, nous pouvons observer que le deutérium se positionne uniquement en C2 de l'imidazolone-4-arylidène, site de reprotonation de l'anion généré par l'isonitrile. De plus, il s'avère que l'emploi d'isocyanoacétamide marqué soit sur l'amide soit en α de la fonction isonitrile aboutit indifféremment à un marquage final de seulement 50 % du noyau imidazolone. Pour atteindre les 100 % de deutérioration sur la molécule, il est nécessaire d'utiliser l'isocyanoacétamide deutéré sur les deux positions. Parallèlement à cela, nous avons effectué deux tentatives de deutérioration par traitement du milieu réactionnel à partir d'AcOD et D₂O en partant d'isocyanoacétamide H. Cependant ces dernières se sont révélées négatives. Le noyau imidazolone C2-H semble donc déjà formé avant le traitement de la manipulation. A partir de ces résultats, nous pouvons alors émettre l'hypothèse qu'il existe au minimum deux voies possibles pour la protonation du noyau imidazolone en C2, donc sur le carbone de l'isonitrile.

Grâce à toutes les données collectées jusqu'à présent, nous avons alors imaginé un mécanisme de synthèse d'imidazolones C2-H à partir d'halogénures d'aryles. Pour en simplifier sa compréhension, nous avons utilisé l'intermédiaire commun **1** comme point de départ. (Schéma 147)

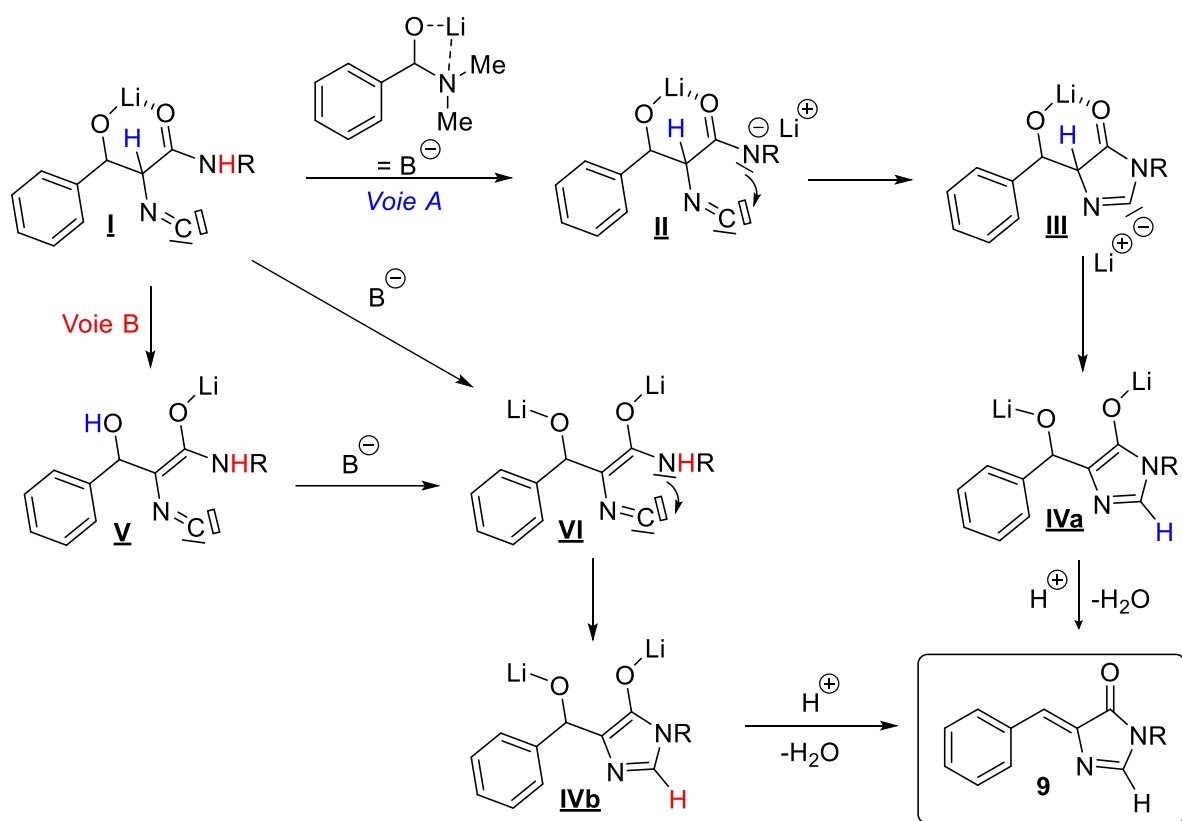


Schéma 147 : Mécanisme proposé pour l'obtention de la 4-arylidène-imidazolone

Pour expliquer les résultats observés dans l'étude RMN ^1H avec les marquages au deutérium, nous avons imaginé un mécanisme de formation en deux voies. Que ce soit pour le chemin A ou B, ces derniers reposent tous deux sur l'emploi d'un second équivalent de base qui dans notre cas est représenté par l'hémiacétalate de lithium. En effet, ceci nous a permis de doubler les rendements par rapport aux conditions initiales.

Concernant la voie A, la base va alors déprotoner l'amide pour former un intermédiaire **II** qui peut naturellement cycliser sur la fonction isonitrile et donner le noyau imidazolone avec une charge négative en position C2. Pour rappel, lors des essais de déprotonation réalisés dans le chapitre 2 sur l'arylidène-isocyanacétamide, nous avons pu voir que la conjugaison de l'aryle jusqu'aux fonctions amides et isonitriles jouait un rôle important. L'utilisation d'une base sur ce composé se terminait principalement par une dégradation très rapide du dérivé. (Schéma 117) Dans notre cas, il n'existe, tant que l'élimination (« crotonisation ») n'a pas eu lieu, aucune conjugaison possible entre l'isonitrile-amide et le groupement aryle, ce qui pourrait davantage rapprocher sa réactivité de celle du motif cyclopentyle-isocyanacétamide. Il devient alors possible de réaliser cette étape de déprotonation et cyclisation. Dans cette voie

A, le proton situé en α de l'isonitrile est ensuite capté pour aboutir *in-fine* à l'imidazolone C2-H. Ces résultats corroboreraient ceux obtenus lors du marquage au deutérium en α de cette fonction isonitrile.

Dans le cas de la voie B, deux chemins sont possibles mais se concluent tous deux par un intermédiaire **VI**, issu des intermédiaires **I** ou **V**. La cyclisation naturelle de l'amide sur l'isonitrile est alors rendue possible du fait de la planéité et du rapprochement des deux fonctions, pour former le noyau imidazolone C2-H. Ce mécanisme pourrait alors expliquer la présence d'un deutérium en position C2-H à partir du marquage de l'amide.

III. Conclusions

Se basant sur des travaux initiés dans le laboratoire pour la synthèse de 4-arylidène-imidazolones C2-H à partir d'halogénures d'aryles, nous avons dans un premier temps entrepris une optimisation de cette méthodologie pour en améliorer les résultats existants. Pour ce faire, nous avons criblé divers paramètres dans le but d'obtenir *in-fine* un procédé de synthèse « One-Pot » efficace et surtout original. Grâce à cela, nous avons pu réaliser une exemplification à l'aide de multiples bromures d'aryles pour aboutir à une dizaine d'imidazolones C2-H avec des rendements allant jusqu'à **72 %**.

En vue de comprendre au mieux les résultats obtenus pour ces manipulations, nous avons tenté de déterminer un mécanisme possible à l'aide des informations recueillies jusqu'à présent. Pour nous aider, nous nous sommes appuyés sur davantage de réactions qui nous ont permis de proposer un mécanisme de synthèse de 4-arylidène-imidazolones C2-H.

Conclusion générale

Conclusion Générale

Récompensés en 2008 pour leurs travaux sur les propriétés physico-chimiques du noyau imidazolone, en partie grâce à la caractérisation et la synthèse de la protéine GFP, les chercheurs Shimomura, Chalfie et Tsien ont démontré l'incroyable potentiel que possède cet hétérocycle. A ce jour, les dérivés de 4-arylidène-imidazolones et (4,4')-dialkyl-imidazolones font encore l'objet de nombreuses recherches scientifiques tant sur le domaine des matériaux pour leurs propriétés de fluorescence, que celui du médical, en particulier pour le traitement de maladies comme les cancers.

Comme il a été présenté tout au long de ce manuscrit de thèse, la formation de ces composés d'intérêts est bien établie depuis plus d'un siècle, en particulier grâce aux travaux d'Erlenmeyer. Depuis lors, les chimistes n'ont eu de cesse de présenter des procédés de synthèses toujours plus originaux pour l'obtention de ces imidazolones. Cependant, ces méthodes, parfois anciennes, peuvent sembler être en décalage avec les demandes de fonctionnalisation de plus en plus tardives, permettant ainsi d'accéder en une seule étape un large éventail de dérivés hautement fonctionnels. De plus, bien qu'efficaces, ces voies de synthèses ne répondent pas toujours aux enjeux actuels, qui se veulent être davantage économiques en termes d'étapes mais aussi d'atomes.

C'est pourquoi il nous a semblé important de proposer nous-mêmes des solutions dans l'optique de répondre à ces problématiques. Pour ce faire, ces travaux de thèse ont alors été axés selon trois chapitres comprenant un élément commun ayant un rôle de pivot : la fonction isonitrile.

Dans un premier temps, nous avons souhaité proposer une nouvelle méthodologie « One-Pot » de synthèse et fonctionnalisation de cyclopentyl-imidazolones au travers de la réactivité si particulière de l'isonitrile. En effet, grâce à une lacune électronique et un doublet non-liant tous deux portés par le même carbone, ces spécificités confèrent à cette fonction un caractère bivalent semblable à celui d'un carbène. Elle peut alors réagir comme électrophile ou comme nucléophile. Cependant, lors de nos premiers essais, nous nous sommes vite rendus compte que le motif isocyanoacétamide-(α,α')-disubstitué ne réagissait pas en présence d'électrophile comme nous l'aurions espéré. C'est pourquoi nous avons remis en cause le caractère nucléophile de l'isonitrile dans ce cas particulier.

Afin de présenter une étude complète sur l'utilisation de la réactivité de cette fonction, nous avons souhaité nous appuyer sur les travaux de Marcaccini pour la synthèse d'imidazolones. Pour rappel, son équipe avait proposé un procédé de « cyclisation-fonctionnalisation » à partir de motifs isocynoacétamides-(α,α')-disubstitués, d'une base forte et d'un électrophile de type aldéhyde. Nous avons alors proposé une extension efficace de cette méthode à divers électrophiles carbonylés (cétones, chlorures d'acides, amides de Weinreb) mais aussi à des dérivés soufrés et, plus surprenant, à des agents d'halogénéation électrophile. Grâce à cela, nous avons pu mettre en évidence l'utilité de ces nouvelles imidazolones halogénées à l'aide de couplages organométalliques classiques (Suzuki, Sonogashira) dont l'emploi était jusqu'alors très restreint du fait de l'absence des dérivés halogénés requis, dans la littérature. En effet, seuls les couplages de types fonctionnalisation de liaison C-H ou de Liebesking-Srogl étaient envisageables sur ce synthon comme méthode de fonctionnalisation tardive en C2. (Schéma 148)

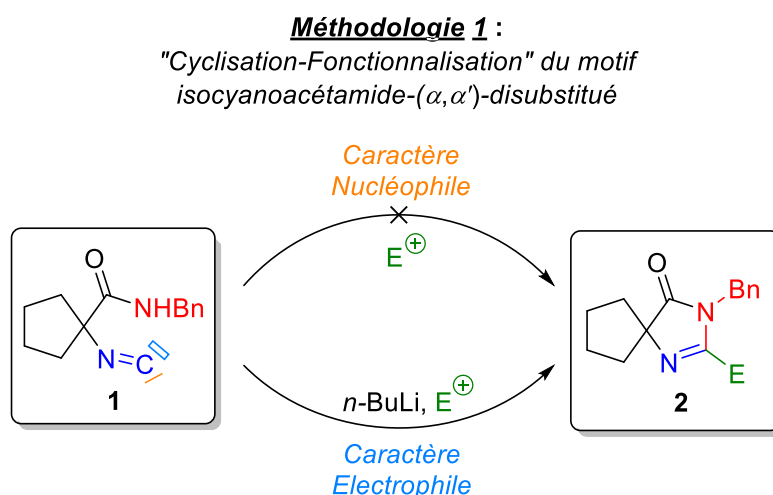


Schéma 148 : Méthodologie n°1 « Cyclisation-Fonctionnalisation » en une seule étape à partir du motif isocynoacétamide-(α,α')-disubstitué

A partir des résultats obtenus dans ce chapitre, nous avons eu l'occasion de publier ces différents travaux dans un journal scientifique.¹⁷⁵

Dans un second temps, nous avons souhaité appliquer cette méthodologie à la synthèse de 4-arylidène-imidazolones. Du fait de la conversion impossible du motif arylidène-isocynoacétate en son analogue amide, nous avons par conséquent proposé une voie de synthèse alternative à partir d'oxazolines-amides. La littérature étant assez pauvre sur ce type

¹⁷⁵ Fripiat, S.; Leterrier, C.; Baudequin, C.; Hoarau, C.; Bischoff, L. *Synlett* **2020**, 31 (12), 1211-1215

de substrat, nous avons tout d'abord développé nos propres conditions opératoires pour l'obtention de ces composés à l'aide de carbonate de césium. Ce procédé, simple d'utilisation et surtout très efficace, nous permet ainsi d'aboutir après quelques transformations au motif isocyanoacétamide désiré.

Cependant, après quelques tentatives infructueuses de « cyclisation-fonctionnalisation » à l'aide de bases fortes sur ce motif, nous avons conclu que les réactions mises au point sur les composés cyclopentyle ne seraient pas transposables aux composés arylidène. De ce fait, nous avons révisé rapidement notre stratégie de synthèse dans le but d'obtenir ces 4-arylidène-imidazolones C2- fonctionnalisées, et ce à partir d'une autre application intéressante de la fonction isonitrile : l'insertion de cette dernière dans une liaison « Carbone-Métal ». Néanmoins, même si cette méthodologie par insertion d'isonitrile a été grandement efficace pour la synthèse de (4,4')-dialkyl-imidazolones par l'équipe de Zhu, il semblerait que dans notre cas cela ne soit pas possible en l'état sur le motif arylidène-isocyanoacétamide. En effet, il s'avère qu'une réaction secondaire d'addition nucléophile de l'amide sur la fonction isonitrile s'opère bien avant la formation et l'insertion d'un complexe de « palladium-aryle » sur cette dernière. Malgré tout, nous avons réussi à pallier ce problème à l'aide d'une addition contrôlée du dérivé d'isonitrile à l'aide d'un pousse seringue, pour permettre au complexe de palladium de se former correctement et ainsi de s'additionner sur le motif isocyanoacétamide. Cette méthodologie de synthèse répond donc bien à l'objectif principal qui était de proposer une voie de synthèse-fonctionnalisation sans utilisation de groupements directeurs dans le but d'aboutir aux 4-arylidène-imidazolones.

Malgré cela, nous avons eu pour ambition d'employer cette méthodologie directement sur le synthon oxazoline dans le but de diminuer drastiquement le nombre d'étapes nécessaires pour la synthèse de ces imidazolones. Malheureusement, les premiers essais se sont révélés inopérants, et par manque de temps, nous avons dû orienter nos travaux de recherche vers une synthèse, au demeurant très intéressante, d'imidazolones C2-H. Bien qu'elle diffère légèrement de l'objectif principal, cette transformation permet d'aboutir efficacement à ces molécules d'intérêt en une seule étape, immédiatement à partir de dérivés isocyanoacétamides non disubstitués. De plus l'obtention d'imidazolones portant un groupement ortho-directeur, comme le picolyle, permet d'imaginer une synthèse de 4-arylidène-imidazolones C2 fonctionnalisées en seulement 2 étapes. (Schéma 149)

Méthodologie 2 :

Utilisation d'isocynoacétamides non disubstitués pour la synthèse d'imidazolones-4-arylidènes C2-H ou C2-fonctionnalisées

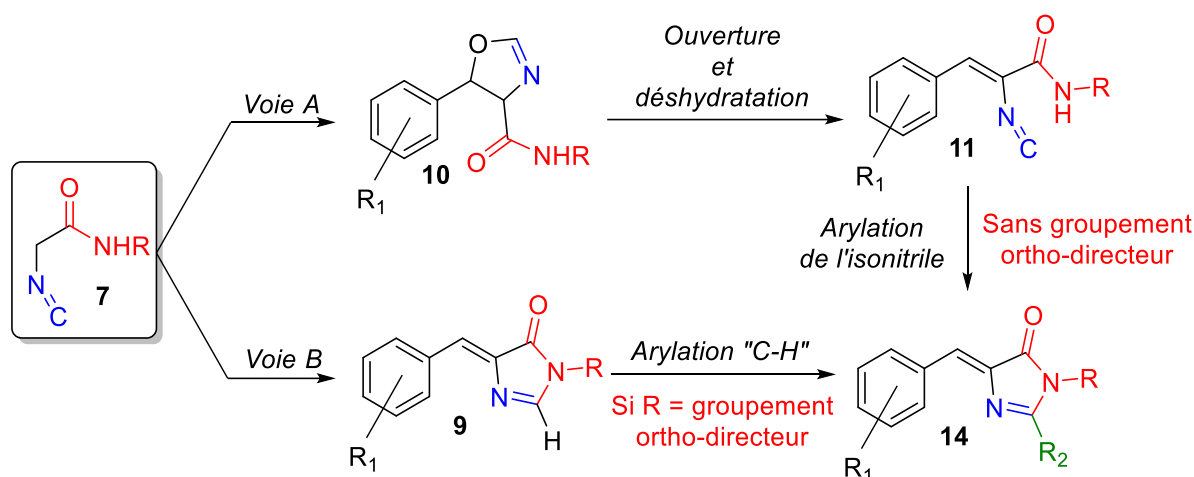


Schéma 149 : Méthodologie n°2 Utilisation d'isocynoacétamide non disubstitués pour la synthèse de 4-arylidène-imidazolones C2-H ou C2-fonctionnalisées

Pour finir, nous avons proposé une dernière méthodologie basée sur des projets initiés dans le laboratoire pour la synthèse de 4-arylidène-imidazolones C2-H directement à partir d'halogénures d'aryle. Ce procédé se voulait être complémentaire aux travaux déjà existant en apportant une solution à l'emploi d'aldéhydes connus pour être moins stables et souvent plus onéreux que leurs précurseurs halogénés. Après une optimisation dans le but d'améliorer les résultats existants, nous avons pu réaliser une exemplification à l'aide de divers bromures d'aryle. Finalement, afin de comprendre au mieux la formation des intermédiaires obtenus tout au long de cette thèse, nous avons proposé un possible mécanisme à l'aide des multiples informations recueillies. (Schéma 150)

Méthodologie 3 :

Synthèse "One-Pot" d'imidazolones-4-arylidènes à partir d'halogénures d'aryles

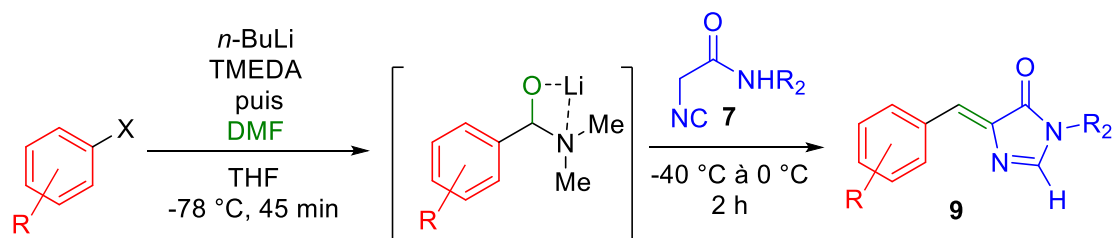


Schéma 150 : Méthodologie n°3 Synthèse « One-Pot » de 4-arylidène-imidazolones à partir d'halogénures d'aryles

Pour conclure sur ces travaux de thèse, nous avons étendu ou mis au point trois méthodologies de synthèses et/ou fonctionnalisations originales de 4-arylidène-imidazolones et (4,4')-dialkyl-imidazolones à partir d'un même intermédiaire : l'isonitrile-amide. Ces méthodologies se voulaient être efficaces tout en restant simples d'utilisations pour répondre aux besoins grandissants des chimistes. Elles ont permis en outre de valoriser la complémentarité entre la réactivité de l'isonitrile vis-à-vis de l'anion de l'amide adjacent et sa capacité d'insertion dans la liaison carbone-palladium.

Bien que ces méthodes aient su répondre en grande partie aux objectifs initiaux, l'utilisation du noyau oxazoline pour la « cyclisation-fonctionnalisation » en 2-aryl-4-arylidène-imidazolones n'a pu être approfondie par manque de temps. C'est pourquoi, le laboratoire souhaiterait continuer ces travaux afin de proposer ultérieurement une méthode de synthèse plus directe et surtout sans groupement ortho-directeur de ces imidazolones. (Schéma 151)

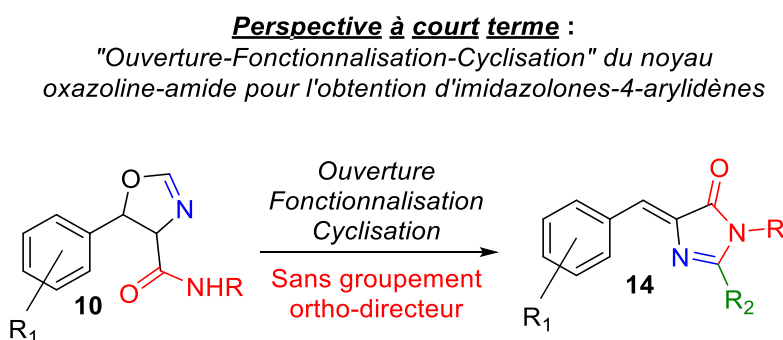


Schéma 151 : Perspective pour la synthèse de 4-arylidène-imidazolones C2 fonctionnalisées à partir d'oxazolines-amides

Pour finir, l'emploi de la fonction isonitrile s'est avéré être un choix judicieux pour la synthèse et surtout la fonctionnalisation d'hétérocycles azotés. C'est pourquoi, au travers de cette thèse, le laboratoire a acquis un certain savoir-faire qu'il aimerait voir progresser, dans le but final de proposer de nouvelles voies de synthèses et fonctionnalisations d'hétérocycles comportant le motif N-C=N mettant à contribution cette réactivité si particulière.

Experimental Part

Experimental Part

General Information

Solvents and reagents

All Commercially available reagents were used without further purification, except otherwise specified. Palladium catalysts and phosphine ligands were stored in desiccators as well as inorganic bases after drying over P_2O_5 in vacuo at high temperature. Extra dry solvents, as 1,4-dioxane, DMF, THF, 1,2-dichloroethane were obtained from Acros Organics® in sealed bottles over 3Å or 4Å molecular sieves and stored under dried nitrogen. Other dry solvents or organic bases, as toluene, dichloromethane, diethyl ether, triethylamine, and others, were distilled over calcium hydride or potassium hydroxide.

Purification

Chromatography columns were performed using silica gel (60-80 mesh). TLC were performed using Merck® TLC silica gel 60 F254 and product visualized by UV lamp ($\lambda = 254$ nm).

Analyses

1H NMR and ^{13}C NMR spectra were recorded at room temperature on a Bruker Advance spectrometer operating at 300 MHz. Chemical shifts (δ) are given in ppm relative to the residual solvent peak (7.26 for 1H and 77.16 for ^{13}C in $CDCl_3$, or 2.50 for 1H and 39.52 for ^{13}C in $DMSO-d_6$). Splitting patterns are indicated as follows: b : broad; s: singlet; d: doublet; t: triplet; q: quartet; qt: quintet; sx: sextuplet; sp: septuplet; m: multiplet. Coupling constants (J) are reported in Hertz (Hz). When necessary, signals were assigned by means of two-dimensional NMR spectroscopy: 1H - ^{13}C -COSY (HSQC: Heteronuclear Single Quantum Coherence) and HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation).

IR spectra were obtained with Bomen MB-100 (KBr pellet) or Perkin Elmer Spectrum 100 FT IR spectrometers.

Melting points (mp [$^{\circ}C$]) were measured in open capillary tubes and are uncorrected, performed on a Stuart SMP3.

HRMS were recorded on a LC Waters Acquity coupled to a Waters LCT Premier XE instrument

General Procedures and analytical data

General Procedures

General Procedure A – Ring Closure reaction with *n*-butyllithium : To *N*-benzyl-1-isocyanocyclopentane-1-carboxamide **1** (200 mg, 0.88 mmol) in dry THF (35 mL) at -78°C, was added dropwise *n*-butyllithium (0.42 mL, 2.5 M in hexanes, 1.056 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred 1 hour at -78°C. The appropriate electrophile (1.056 mmol, 1.2 equiv.) was added to the solution and the reaction was left warming to room temperature. Then, a saturated aqueous solution of NH₄Cl (20 mL) was added and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried on magnesium sulphate, filtered and evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel column chromatography (Petroleum Ether 100% to Petroleum Ether-Ethyl Acetate 50-50), to afford the expected product.

General Procedure B – Suzuki Coupling : 3-benzyl-2-bromo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one **2r** (100 mg, 0.32 mmol), the appropriate boronic acid (0.49 mmol, 1.5 equiv.), K₂CO₃ (180 mg, 1.3 mmol, 4 equiv.) and PdCl₂dppf•DCM (26 mg, 0.032 mmol, 0.1 equiv.) were placed in a sealed tube containing a magnetic stir bar. 1,4-dioxane (1 mL) and deionized water (0.5 mL) were added into the tube and the solution was degassed with N₂. The tube was sealed and heated at 80 °C for 18 hours. The reaction was filtered over a Celite® pad (washed with DCM). The solvents were removed under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography (Petroleum Ether 100% to Petroleum Ether-Ethyl Acetate 80-20).

General Procedure C – Ring Closure and Suzuki Coupling under “One-Pot” conditions : To *N*-benzyl-1-isocyanocyclopentane-1-carboxamide **1** (200 mg, 0.88 mmol) in dry THF (35 mL) at -78°C, was added dropwise *n*-butyllithium (0.42 mL, 2.5 M in hexanes, 1.056 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred 1 hour at -78°C. *N*-bromosuccinimide (188 mg, 1.056 mmol, 1.2 equiv.) was introduced in the solution and the reaction was left warming to room temperature. Then the reaction mixture was concentrated to approx. 1 mL and introduced in a sealed tube containing a magnetic stir bar. The appropriate boronic acid (1.32 mmol, 1.5 equiv.), K₂CO₃ (596 mg, 4.24 mmol, 4 equiv.) and PdCl₂dppf•DCM (72 mg, 0.088 mmol, 0.1 equiv.) were added. 1,4-dioxane (4 mL) and water (2 mL) were added into the tube and the

solution was degassed with N₂. The tube was sealed and heated at 80 °C for 18 hours. The reaction was filtered through a Celite® pad (washed with DCM). The solvents were removed under reduced pressure and the crude product was then purified by column chromatography (Petroleum Ether 100% to Petroleum Ether-Ethyl Acetate 80-20).

General Procedure D – Sonogashira Coupling : 3-benzyl-2-bromo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one **2r** (100 mg, 0.32 mmol), the appropriate boronic acid (0.49 mmol, 1.5 equiv.), CuI (3 mg, 0.0128 mmol, 4 %mol) and PdCl₂dppf•DCM (13 mg, 0.016 mmol, 5 %mol) were placed in a sealed tube containing a magnetic stir bar. 1,4-dioxane (3 mL) and triethylamine (1.8 mL) were added in the tube and the solution was degassed with N₂. The tube was sealed and heated to 100 °C for 18 hours. The reaction was filtered over a Celite® pad (washed with DCM). The solvents were removed under reduced pressure and the crude product was then purified by column chromatography (Petroleum Ether 100% to Petroleum Ether-Ethyl Acetate 80-20).

General Procedure E – isocyanoacetamide synthesis : To ethyl isocyanoacetate (15 mL, 0.137 mol) in EtOH (20 mL), the desired amine (0.342 mol, 2.5 equiv.) was introduced in one portion. The reaction mixture was stirred 6 h at room temperature. Then, diethyl ether was added in the reaction mixture and the precipitate was filtered, washed with diethyl ether and dried under vacuum to give the desired compound.

General Procedure F – Oxazoline-amide formation : To isocyanoacetamide **7** (200 mg, 1.15 mmol) in THF or 1,4-dioxane (4 ml), the desired aldehyde (1.15 mmol, 1 equiv.) and cesium carbonate (37 mg, 0.115 mmol, 0.1 equiv.) were introduced in one portion. The reaction mixture was stirred 4h at 35°C. The reaction was filtered over a Celite® pad (washed with DCM) and dried. The desired product was obtained with purification by column chromatography (Petroleum Ether 100% to Petroleum Ether-Ethyl Acetate 50-50) or after precipitation in DCM/Pentane.

General Procedure G – Oxazoline Ring Opening reaction : Oxazoline **10** (3.6 g, 11.5 mmol) was introduced in a solution of THF (40 mL), deionized water (10 mL) and HCl_{aq} 1N (0.5 mL). The reaction mixture was stirred 18 h at 60 °C. Solvents were removed *in vacuo* and the desired compound was obtained after crystallization in EtOH/Water.

General Procedure H – Oxazoline formation, ring opening and acetylation reactions : To isocyanacetamide **7b** (2.0 g, 11.5 mmol) in THF or 1,4-dioxane (40 mL), the desired aldehyde (11.5 mmol, 1 equiv.) and cesium carbonate (370 mg, 1.15 mmol, 0.1 equiv.) were introduced in one portion. The reaction mixture was stirred 4 h at 35 °C. The reaction was filtered over a Celite® pad (washed with 1-2 mL THF).

The crude product was mixed with a solution of deionized water (10 mL) and HCl_{aq} 1N (0.5 mL) and the mixture was stirred 18 h at 60 °C. Solvents were removed under vacuum and the solid was washed with Et₂O.

The crude product was introduced in dichloromethane (40 mL), DMAP (141 mg, 1.15 mmol, 0.1 equiv.), and Et₃N (2.40 mL, 17.3 mmol, 1.5 equiv.) followed by acetic anhydride (1.36 mL, 14.4 mmol, 1.25 equiv.) were added to the mixture. The reaction medium was stirred 18 h at room temperature. Solvents were removed *in vacuo* and the desired compound was obtained after crystallization in EtOH/Water.

General Procedure I – Formamide dehydration for isocyanacetamide-arylidene synthesis :

To formamide compounds **12** (2.0 g) in dry dichloromethane (50 mL) and Et₃N (5 equiv.), POCl₃ (1.25 equiv.) was introduced dropwise at 0 °C. The solution turned to clear orange color and the reaction mixture was stirred 2 h at room temperature. Then, the reaction mixture was concentrated to 2-3 mL with light protection and the crude product was rapidly purified by column chromatography (Petroleum Ether 100% to Petroleum Ether-dichloromethane 50-50).

General Procedure J – Zhu coupling procedure⁶⁵ : To a solution of *N*-benzyl-1-isocyanocyclopentane-1-carboxamide **1** (100 mg, 0.44 mmol), aryl iodide (0.66 mmol, 1.5 equiv) and PPh₃ (12 mg, 0.044 mmol, 10 %mol) in DMF (2 mL) were added Pd(OAc)₂ (5 mg, 0.022 mmol, 5 %mol) and Cu₂O (63 mg, 0.44 mmol, 1 equiv.). The reaction was performed in a sealed tube under inert atmosphere. The reaction mixture was stirred at 130 °C for 12 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with AcOEt (10 mL), washed with a 1:1 mixture of aqueous ammonia and brine. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (Petroleum Ether 100% to Petroleum Ether-Ethyl Acetate 80-20).

General Procedure K – “Aryl-Palladium” complex synthesis¹⁶⁹ : Pd(dba)₂ (500 mg, 0.87 mmol) and the appropriate aryl iodide (1.218 mmol, 1.4 equiv.) were mixed in benzene or THF (50 mL). TMEDA (0.160 mL, 1.044 mmol, 1.2 equiv.) was added, and the resulting mixture was stirred at 50 °C for 15 min. The reaction mixture was filtered through a plug of Celite® (no protection from air was required), and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography through silica gel (Petroleum Ether 100% to Ethyl Acetate 100%).

General Procedure L – Ring Closure reaction with “Isocyanide Insertion” : To isocyanocyclopentane-1-carboxamide **1** (150 mg, 0.66 mmol) in DCM (10 mL), was added the required arylpalladium complex **15** (0.66 mmol, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred 15 minutes at 50 °C. The reaction was filtered over a Celite® pad (washed with DCM). The solvents were evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography (Petroleum Ether 100% to Petroleum Ether-Ethyl Acetate 80-20).

General Procedure M – Ring Closure reaction with “Isocyanide Insertion” by syringe driver : To a solution of arylpalladium complex **15** (20 %mol), NaOtBu (1.1 eq) and aryl iodide (1.1 eq) in benzene (20 mL) at 50 °C, isocyanoamide-arylidene **11** compound (110 mg) was introduced dropwise with syringe driver (dichloromethane 1.0 mL and 1,4-dioxane 1.0 mL, flow rate : 1 mL/h). The reaction was filtered over a Celite® pad (washed with DCM) and dried. The crude product was then purified by column chromatography (Petroleum Ether 100% to Petroleum Ether-Ethyl Acetate 75-25).

General Procedure N – Imidazolone-4-arylidene C2-H formation from aldehydes :

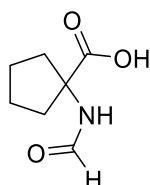
To isocyanoacetamide **7** (200 mg, 1.15 mmol) in 1,4-dioxane (4 mL), the desired aldehyde (1.15 mmol, 1 equiv.) and cesium carbonate (37 mg, 0.115 mmol, 0.1 equiv.) were introduced in one portion. The reaction mixture was stirred 4h at 35°C. Then, palladium acetate (13 mg, 0.058 mmol, 5 %mol), PPh₃ (26 mg, 0.115 mmol, 0.1 equiv.) and 4-iodotoluene (37 mg, 0.173 mmol, 0.15 equiv.) were added. The reaction was performed at 100 °C overnight. Then, the reaction was filtered over a Celite® pad (washed with DCM) and dried. The crude product was then purified by column chromatography (Petroleum Ether 100% to Petroleum Ether-Ethyl Acetate 75-25).

General Procedure O – Imidazolone-4-arylidene C2-H formation with aryl bromides:

To aryl bromide compound (4.0 mmol, 2 equiv.) and TMEDA (0.6 mL, 4.0 mmol, 2 equiv.) in THF (10 mL), *n*-Butyllithium (1.6 mL, 2.5 M in hexanes, 4.0 mmol, 2 equiv.) was slowly introduced at -78 °C. After 15 minutes at -78 °C, dry DMF (0.33 mL, 4.2 mmol, 2.1 equiv.) was introduced to the solution and reaction mixture was stirred 30 minutes. Then, the solution was warmed up to -40 °C then isocyanoacetamide **7** (2.0 mmol) was added and the reaction mixture was stirred 2h at 0 °C. AcOH (0.6 mL, 5.0 mmol, 5 equiv.) was introduced in one portion to the solution, and after 2-3 minutes, the reaction was washed with 10 mL sat. K₂CO₃. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure with light protection. The crude product was purified by column chromatography (Petroleum Ether 100% to Petroleum Ether-Ethyl Acetate 70-30).

Analytical data

1-formamidocyclopentane-1-carboxylic acid :



Chemical Formula :

C₇H₁₁NO₃

Molecular Weight :

157.1690

To a solution of **1-amino-1-cyclopentanecarboxylic acid** (10.0 g, 0.08 mol) in formic acid (100 mL), acetic anhydride (26 mL, 0.28 mol, 3.5 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred 4 hours at 50°C. Then, water (50 mL) was introduced and the mixture was cooled to room temperature. The solvents were removed *in vacuo* and the product was obtained by trituration in diethyl ether, as a white solid in **98 %** yield. It was used without further purification.

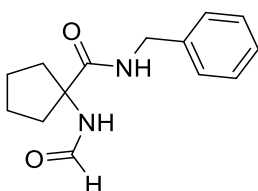
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.30 (bs, 1H, COOH), 8.37 (bs, 1H, NH), 7.88 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz, H_{CHO}), 2.05-1.82 (m, 4H, H_{Cy}), 1.68-1.61 (m, 4H, H_{Cy}) **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆)** δ 174.9, 160.8, 64.3, 36.4, 24.0

IR (ATR): 3295, 2979, 2875, 1699, 1621, 1536, 1263, 1199, 696, 419 cm⁻¹

m.p.: 185.8 – 186.7 °C

HRMS: Calcd for C₇H₁₁NO₃: [M+H]⁺ 156.0661, found 156.0656

N-benzyl-1-formamidocyclopentane-1-carboxamide :



Chemical Formula :

C₁₄H₁₈N₂O₂

Molecular Weight :

246.3100

To **1-formamidocyclopentane-1-carboxylic acid** (5.0 g, 0.032 mol) in dichloromethane (75 mL), *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (6.6 g, 0.032 mol, 1 equiv.) was introduced in one portion. The reaction mixture was stirred 1 hour at reflux. After cooling at rt, *N,N'*-dicyclohexylurea was removed by filtration. Benzylamine (3.5 mL, 0.032 mol, 1 equiv.) was added to the filtrate and the reaction was stirred 1 hour at reflux. The reaction mixture was cooled to room temperature and the solid was filtrated. The desired compound was obtained by trituration in pentane as a white solid in **95 %** yield.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (s, 1H, H_{CHO}), 8.18 (br t, 1H, NH), 7.96 (bs, 1H, NH), 7.30-7.19 (m, 5H, H_{Aro}), 4.27 (d, 2H, J = 6.1 Hz, H_{Bn}), 2.11-1.88 (m, 4H, H_{Cy}), 1.66-1.64 (m, 4H, H_{Cy}) **¹³C**

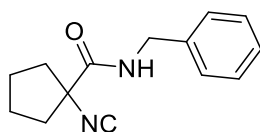
NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 173.1, 161.1, 139.9, 128.0, 126.7, 126.4, 65.8, 42.3, 36.3, 23.9

IR (ATR): 3273, 3028, 2872, 1649, 1534, 1386, 754, 699 cm⁻¹

m.p.: 102.0 °C

HRMS: Calcd for: [M+H]⁺ 247.1441, found 247.1447

***N*-benzyl-1-isocyanocyclopentane-1-carboxamide 1 :**



Chemical Formula :

C₁₄H₁₆N₂O

Molecular Weight :

228.2950

To **formamidocyclopentane-1-carboxamide** (5.0 g, 0.02 mol) and triethylamine (14 mL, 0.1 mol, 5 equiv.) in dry dichloromethane (100 mL), phosphoryl chloride (2.3 mL, 0.025 mol, 1.25 equiv.) was added dropwise while maintaining the temperature between 0-5°C. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred 2 hours. Then, a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (100 mL) was added slowly and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried on magnesium sulphate, filtered and evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel column chromatography (Petroleum Ether 100% to Petroleum Ether-Ethyl Acetate 80-20) to afford the expected product, as a white solid in **90 %** yield.

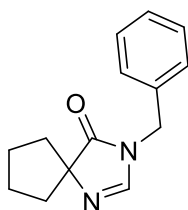
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.21 (m, 5H, H_{Aro}), 6.95 (bs, 1H, NH), 4.43 (d, 2H, J = 5.8 Hz, H_{Bn}), 2.34 -1.84 (m, 8H, H_{Cy}) **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 168.6, 160.7 (bt, J = 4.3 Hz, C_{iso}), 137.4, 128.9, 127.8, 127.7, 70.8 (bt, J = 4.3 Hz, C_{quatCy}), 44.2, 40.4, 23.3

IR (ATR): 3331, 2945, 2124, 1663, 1520, 1368, 1250, 1027, 696, 673 cm⁻¹

m.p.: 69.5 – 70.6 °C

HRMS: Calcd for C₁₄H₁₆N₂O: [M+H]⁺ 229.1341 , found 229.1340

3-benzyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one 2c :



Chemical Formula :

C₁₄H₁₆N₂O

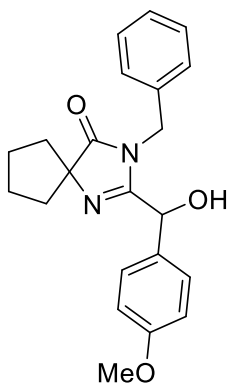
Molecular Weight :

228.2950

2c was obtained according to the **General Procedure A** with acetic acid as electrophile. It was obtained with as a pale-yellow oil in **91 %** yield. Characterizations were in accordance with the literature.⁵²

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (s, 1H, H_{imid}), 7.33-7.16 (m, 5H, H_{Aro}), 4.58 (s, 2H, H_{Bn}), 2.00-1.70 (m, 8H, H_{Cy}) **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 184.9, 151.0, 135.6, 128.9, 128.0, 127.4, 77.7, 44.4, 37.1, 25.7

3-benzyl-2-(hydroxy(4-methoxyphenyl)methyl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one 2d :



Chemical Formula :

C₂₂H₂₄N₂O₃

Molecular Weight :

364.4450

2d was obtained according to the **General Procedure A** with *p*-anisaldehyde as electrophile. It was obtained as a white solid in **66 %** yield.

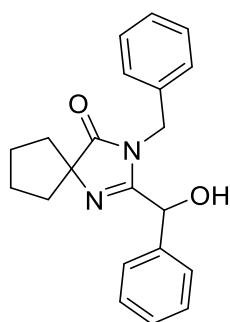
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.25 (m, 3H, H_{Aro}), 7.18 (d, 2H, J= 8.8 Hz, H_{Aro}), 7.00- 6.97 (m, 2H, H_{Aro}), 6.89 (d, 2H, J= 8.8 Hz, H_{Aro}), 5.05 (s, 1H, H_{Bn}), 4.80 (d, 1H, J= 16.1 Hz, H_{Bn}), 4.31 (bs, 1H, OH), 3.81 (s, 3H, H_{MeO}), 3.80 (d, 1H, J= 16.1 Hz, H_{Bn}), 2.11-1.86 (m, 8H, H_{Cy}) **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 186.5, 162.9, 160.4, 136.0, 130.1, 129.2, 129.1, 128.0, 126.7, 114.8, 76.7, 69.4, 55.5, 43.4, 37.8, 37.7, 26.0

IR (ATR): 3058, 2955, 2236, 1671, 1586, 1522, 1165, 909, 850, 624, 484 cm⁻¹

m.p.: 144.8 - 145.9 °C

HRMS: Calcd for C₂₂H₂₄N₂O₃: [M+H]⁺ 365.1865, found 365.1863

3-benzyl-2-(hydroxy(phenyl)methyl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one 2e :



Chemical Formula :

$C_{21}H_{22}N_2O_2$

Molecular Weight :

334.4190

2e was obtained according to the **General Procedure A** with benzaldehyde as electrophile. It was obtained as a white solid in **80 %** yield.

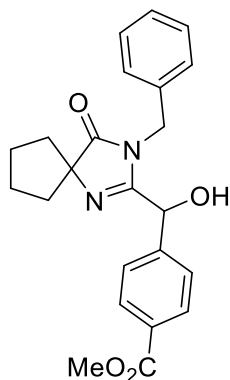
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.25 (m, 8H, H_{Aro}), 7.00-6.97 (m, 2H, H_{Aro}), 5.15 (s, 1H, H_{Bn}), 4.80 (d, 1H, $J = 16.1$ Hz, H_{Bn}), 4.61 (bs, 1H, OH), 3.82 (d, 1H, $J = 16.1$ Hz, H_{Bn}), 2.10-1.85 (m, 8H, H_{Cy}) **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)** δ 186.3, 163.0, 137.9, 135.8, 129.4, 129.4, 129.1, 128.0, 127.7, 126.7, 76.6, 69.9, 43.5, 37.7, 26.1

IR (ATR): 3678, 2971, 2903, 1737, 1621, 1394, 1252, 1072, 1051, 693, 466 cm^{-1}

m.p.: 138.4 - 139.2 $^{\circ}C$

HRMS: Calcd for $C_{21}H_{22}N_2O_2$: $[M+H]^+$ 335.1760 , found 335.1757

methyl 4-((3-benzyl-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-2-yl)(hydroxy)methyl)benzoate 2f :



Chemical Formula :

$C_{23}H_{24}N_2O_4$

Molecular Weight :

392.4550

2f was obtained according to the **General Procedure A** with methyl 4-formylbenzoate as electrophile. It was obtained as a white solid in **71 %** yield.

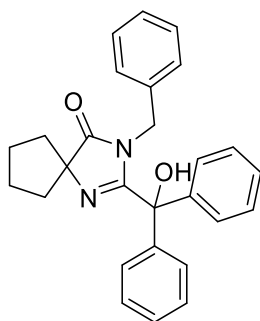
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H_{Aro}), 7.33 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H_{Aro}), 7.28-7.25 (m, 3H, H_{Aro}), 6.96-6.93 (m, 2H, H_{Aro}), 5.20 (s, 1H, H_{Bn}), 4.80 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz, H_{Bn}), 4.57 (bs, 1H, OH), 3.93 (s, 3H, H_{MeO}), 3.88 (d, 1H, H_{Bn}), 2.10- 1.86 (m, 8H, H_{Cy}) **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)** δ 186.2, 166.5, 162.6, 142.6, 135.6, 131.1, 130.6, 129.1, 128.1, 127.7, 126.6, 69.6, 52.5, 43.6, 37.8, 26.1

IR (ATR): 3672, 2988, 2903, 1394, 1252, 1066, 888, 418 cm^{-1}

m.p.: 167.8 - 168.6 $^{\circ}\text{C}$

HRMS: Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393.1814, found 393.1810

3-benzyl-2-(hydroxydiphenylmethyl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one 2g :



Chemical Formula :

$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$

Molecular Weight :

410.5170

2g was obtained according to the **General Procedure A** with benzophenone as electrophile. It was obtained as a white solid in **83 %** yield.

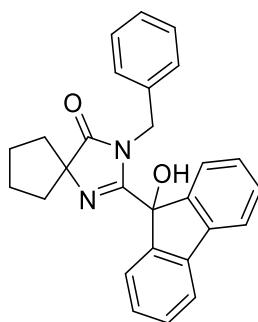
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.26 (m, 10H, H_{Aro}), 7.11-7.09 (m, 3H, H_{Aro}), 6.70-6.65 (m, 2H, H_{Aro}), 4.68 (s, 1H, H_{Bn}), 4.52 (s, 2H, H_{Bn}), 2.10-1.94 (m, 8H, H_{Cy}) **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ 187.7, 164.1, 141.4, 136.1, 128.5, 128.2, 128.0, 126.8, 126.0, 78.6, 76.4, 45.7, 37.6, 26.1

IR (ATR): 3423, 2938, 2830, 1704, 1513, 1354, 1248, 1173, 1030, 698 cm^{-1}

m.p.: 152.7 – 153.5 $^{\circ}\text{C}$

HRMS: Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411.2073, found 411.2071

3-benzyl-2-(9-hydroxy-9H-fluoren-9-yl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one 2h :



Chemical Formula :

$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$

Molecular Weight:

408.5010

2h was obtained according to the **General Procedure A** with 9-fluorenone as electrophile. It was obtained as a pale-yellow solid in **73 %** yield.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, 2H, J = 7.5 Hz, H_{Aro}), 7.29 (dt, 2H, J = 7.5 Hz, J = 1.15 Hz, H_{Aro}), 7.22 (d, 2H, J = 7.5 Hz, H_{Aro}), 7.10 (dt, 2H, J = 7.5 Hz, J = 1.15 Hz, H_{Aro}), 7.00-6.89 (m, 3H, H_{Aro}), 7.30-7.27 (m, 2H, H_{Aro}), 5.80 (s, 1H, OH), 3.81 (s, 2H, H_{Bn}), 2.15-2.01 (m, 8H, H_{Cy}) **^{13}C NMR**

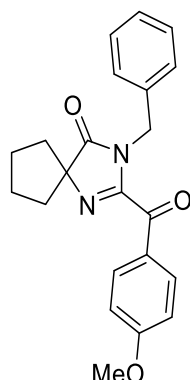
(75 MHz, CDCl₃) δ 187.0, 163.4, 144.0, 141.0, 135.4, 130.5, 128.7, 127.9, 126.7, 125.4, 124.7, 120.7, 78.9, 76.1, 43.8, 38.1, 26.1

IR (ATR): 3296, 2954, 1722, 1600, 1452, 1338, 775, 716, 597 cm⁻¹

m.p.: 160.3 – 161.5 °C

HRMS: Calcd for C₂₇H₂₄N₂O₂: [M+H]⁺ 409.1916, found 409.1907

3-benzyl-2-(4-methoxybenzoyl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one 2i :



Chemical Formula :

C₂₂H₂₂N₂O₃

Molecular Weight :

362.4290

2i was obtained according to the **General Procedure A** with 4-methoxy-*N*-methoxy-*N*-methylbenzamide (a) or *p*-anisoyl chloride (b) as electrophile. It was obtained as a white solid in **69 %** (a) and **66 %** (b) yield, respectively.

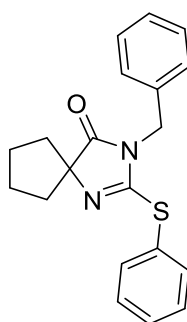
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, H_{Aro}), 7.19-7.09 (m, 5H, H_{Aro}), 6.86 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, H_{Aro}), 4.90 (s, 2H, H_{Bn}), 3.84 (s, 3H, H_{MeO}), 2.15-1.94 (m, 8H, H_{Cy}) ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 185.6, 184.7, 165.0, 156.0, 136.7, 133.2, 128.8, 127.9, 127.8, 127.4, 114.0, 78.3, 55.7, 44.4, 37.7, 26.3

IR (ATR): 2954, 1719, 1585, 1261, 1151, 810, 694, 621 cm⁻¹

m.p.: 78.1 – 78.9 °C

HRMS: Calcd for C₂₂H₂₂N₂O₃: [M+H]⁺ 363.1709, found 363.1700

3-benzyl-2-(phenylthio)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one 2m :



Chemical Formula :

$C_{20}H_{20}N_2OS$

Molecular Weight :

336.4530

2m was obtained according to the **General Procedure A** with diphenyl disulfide as electrophile. It was obtained as a white solid in **81 %** yield.

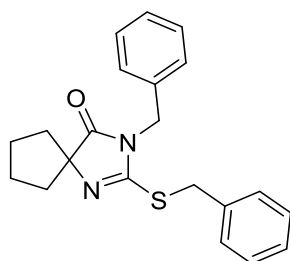
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53-7.50 (m, 2H, H_{Aro}), 7.38-7.27 (m, 8H, H_{Aro}), 4.70 (s, 2H, H_{Bn}), 2.01-1.78 (m, 8H, H_{Cy}) ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 185.4, 158.0, 136.3, 133.6, 129.4, 129.2, 128.9, 127.9, 127.6, 127.4, 78.5, 44.3, 37.5, 26.1

IR (ATR): 2958, 1717, 1563, 1432, 1331, 1148, 939, 751, 688, 476 cm^{-1}

m.p.: 104.8 - 105.6 $^{\circ}C$

HRMS: Calcd for $C_{20}H_{20}N_2OS$: $[M+H]^+$ 337.1375, found 337.1368

3-benzyl-2-(benzylthio)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one 2n :



Chemical Formula :

$C_{21}H_{22}N_2OS$

Molecular Weight :

350.4800

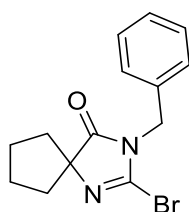
2n was obtained according to the **General Procedure A** with dibenzyl disulfide as electrophile. It was obtained as a white solid in **73 %** yield.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27-7.11 (m, 10H, H_{Aro}), 4.52 (s, 2H, H_{SBn}), 4.23 (s, 2H, H_{Bn}), 1.95-1.68 (m, 8H, H_{Cy}) ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 185.2, 158.7, 136.4, 136.1, 129.3, 128.7, 128.6, 127.8, 127.7, 127.6, 78.1, 44.0, 37.6, 34.6, 26.0

IR (ATR): 3063, 3030, 3956, 1724, 1563, 1335, 1160, 950, 694 cm^{-1}

HRMS: Calcd for $C_{21}H_{22}N_2OS$: $[M+H]^+$ 351.1531, found 351.1535

3-benzyl-2-bromo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one 2r :



Chemical Formula :

$C_{14}H_{15}BrN_2O$

Molecular Weight :

307.1910

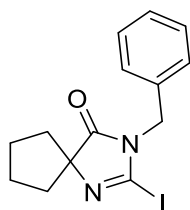
2i was obtained according to the **General Procedure A** with *N*-bromosuccinimide as electrophile. The compound was obtained as a brown sticky oil in **80 %** yield. It is preferable to use it quickly for further reactions, since it cannot be stored for a prolonged period of time.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.23 (m, 5H, H_{Aro}), 4.72 (s, 2H, H_{Bn}), 2.01-1.84 (m, 8H, H_{Cy})

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 183.0, 139.2, 135.8, 128.9, 128.1, 127.6, 80.8, 45.5, 37.3, 25.8.

HRMS: Calcd for $C_{14}H_{15}N_2O^{79}Br$: $[M+H]^+$ 307.0446, found 307.0451 and calcd for $C_{14}H_{15}N_2O^{81}Br$: $[M+H]^+$ 309.0426, found 309.0420

3-benzyl-2-iodo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one 2s :



Chemical Formula :

$C_{14}H_{15}IN_2O$

Molecular Weight :

354.1915

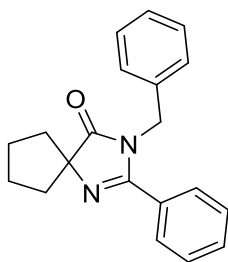
2j was obtained according to the **General Procedure** with *N*-iodosuccinimide as electrophile. The compound was obtained as a brown sticky oil in **88 %** yield. It is preferable to use it quickly for further reactions, since it cannot be stored for a prolonged period of time.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.23 (m, 5H, H_{Aro}), 4.69 (s, 2H, H_{Bn}), 2.02-1.85 (m, 8H, H_{Cy})

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 182.4, 135.9, 128.9, 128.0, 127.6, 115.3, 81.9, 46.8, 37.5, 25.9

HRMS: Calcd for $C_{14}H_{15}IN_2O$: $[M+H]^+$ 355.0307, found 355.0314

3-benzyl-2-phenyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one 3a :



Chemical Formula :

$C_{20}H_{20}N_2O$

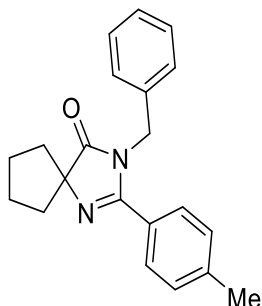
Molecular Weight :

304.3930

3a was obtained according to **General Procedure B** with phenylboronic acid (a) as electrophile or **General Procedure L** with phenyl iodide (b) as electrophile. The compound was obtained as a white solid in **68 %** (a) or **79 %** (b) yield. Characterizations were in accordance with the literature.⁷⁶

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.51-7.48 (m, 5H, H_{Aro}), 7.28-7.19 (m, 3H, H_{Aro}), 6.96-6.93 (m, 2H, H_{Aro}), 7.75 (s, 2H, H_{Bn}), 1.95-1.82 (m, 8H, H_{Cy}) **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆)** δ 186.1, 159.9, 136.8, 130.7, 129.7, 128.6, 128.5, 127.9, 127.3, 126.1, 76.5, 44.0, 37.1, 25.5

3-benzyl-2-(p-tolyl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one 3b :



Chemical Formula :

$C_{21}H_{22}N_2O$

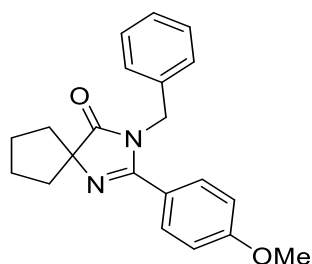
Molecular Weight :

318.4200

3b was obtained according to **General Procedure B** procedure with 4-tolylboronic acid (a) as electrophile, **General Procedure J** procedure with 4-bromotoluene (b) as electrophile or **General Procedure L** procedure with 4-iodotoluene (c) as electrophile. The compound was obtained as a white solid in **76 %** (a), **51 %** (b) or **86 %** (c) yield. Characterizations were in accordance with the literature.⁷⁶

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.40 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_{Aro}), 7.29-7.19 (m, 5H, H_{Aro}), 6.99-6.96 (m, 2H, H_{Aro}), 4.75 (s, 2H, H_{Bn}), 2.30 (s, 3H, H_{Tol}), 1.97-1.80 (m, 8H, H_{Cy}) **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆)** δ 186.2, 159.9, 140.5, 136.9, 129.1, 128.7; 127.9, 127.2, 126.9, 126.0, 76.4, 44.0, 37.1, 25.5, 20.9

3-benzyl-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one 3c :



Chemical Formula :

C₂₁H₂₂N₂O₂

Molecular Weight :

334.4190

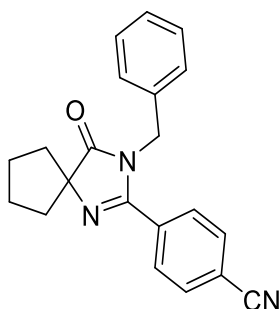
Procedure with ring closure reaction followed by Suzuki coupling (a) :

To **N-benzyl-1-isocyanocyclopentane-1-carboxamide 1** (200 mg, 0.88 mmol) in dry THF (35 mL) at -78°C, was added dropwise *n*-butyllithium (0.42 mL, 2.5 M in hexanes, 1.056 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred 1 hour at -78°C. *N*-bromosuccinimide (188 mg, 1.056 mmol, 1.2 equiv.) was introduced into the solution and the reaction was left warming to room temperature. Then the reaction mixture was concentrated to approx. 1 mL and introduced in a sealed tube containing a magnetic stir bar. 4-methoxyphenylboronic acid (1.32 mmol, 1.5 equiv.), K₂CO₃ (4.24 mmol, 4 equiv.) and PdCl₂dppf (0.1 equiv., 0.088 mmol) were added. 1,4-dioxane (4 mL) and water (2 mL) were added into the tube and the solution was degassed with N₂. The tube was sealed and heated at 80 °C for 18 hours. The reaction was filtered through a Celite® pad (washed with DCM). The solvents were removed under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography (Petroleum Ether 100% to Petroleum Ether-Ethyl Acetate 80-20) to give the expected compound.

3c was also obtained according to **General Procedure B** with 4-methoxyphenylboronic acid (b) as electrophile or **General Procedure L** with 4-iodoanisole (c) as electrophile. The compound was obtained as a pale-yellow oil in **68 %** (a), **91 %** (b), or **87 %** (c) yield, respectively. Characterizations were in accordance with the literature.⁷⁶

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.47 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_{Aro}), 7.31-7.21 (m, 3H, H_{Aro}), 7.00-6.97 (m, 2H, H_{Aro}), 6.95 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_{Aro}), 4.76 (s, 2H, H_{Bn}), 3.77 (s, 3H, H_{MeO}), 1.95-1.80 (m, 8H, H_{Cy})
¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 186.3, 161.0, 159.5, 137.0, 129.6, 128.7, 127.2, 126.0, 121.9, 113.9, 76.3, 55.3, 44.1, 37.2, 25.5

4-(3-benzyl-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-2-yl)benzonitrile 3d :



Chemical Formula :

C₂₁H₁₉N₃O

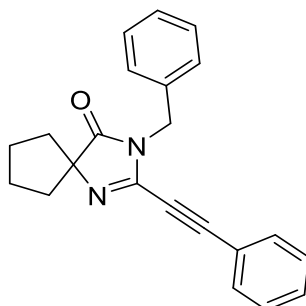
Molecular Weight :

329.4030

3d was obtained according to **General Procedure B** with 4-cyanophenylboronic acid (a) as coupling partner or **General Procedure L** with 4-iodobenzonitrile (b) as electrophile. The compound was obtained as a white solid in **76 %** (a) or **79 %** (b) yield. Characterizations were in accordance with the literature.⁷⁶

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.89 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{Aro}), 7.68 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{Aro}), 7.27-7.16 (m, 3H, H_{Aro}), 6.94-6.91 (m, 2H, H_{Aro}), 4.75 (s, 2H, H_{Bn}), 1.98-1.83 (m, 8H, H_{Cy}) **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆)** δ 185.8, 158.9, 136.5, 134.1, 132.5, 128.9, 128.7, 127.4, 126.3, 118.2, 113.3, 77.0, 43.9, 37.1, 25.5

3-benzyl-2-(phenylethynyl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one 3j :



Chemical Formula :

C₂₂H₂₀N₂O

Molecular Weight :

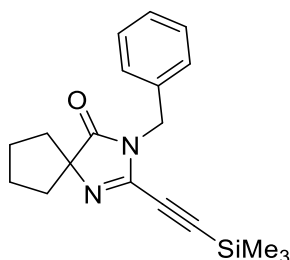
328.4150

3j was obtained according to **General Procedure D** with ethynylbenzene as coupling partner. It was obtained as a colourless liquid in **82 %** yield.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.59-7.26 (m, 10H, H_{Aro}), 4.81 (s, 2H, H_{Bn}), 1.93-1.75 (m, 8H, H_{Cy}) **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆)** δ 145.2, 136.9, 132.2, 130.9, 129.1, 128.8, 127.6, 127.0, 119.1, 94.4, 78.2, 77.6, 43.7, 37.0, 25.3

HRMS: Calcd for C₂₂H₂₀N₂O: [M+H]⁺ 329.1654, found 329.1657

3-benzyl-2-((trimethylsilyl)ethynyl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one 3k :



Chemical Formula :

C₁₉H₂₄N₂OSi

Molecular Weight :

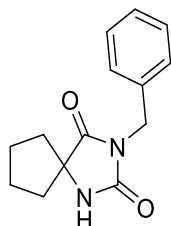
324.4990

3k was obtained according to **General Procedure D** with ethynylbenzene as coupling partner. The compound was obtained as a colourless liquid in **79 %** yield.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.38-7.19 (m, 5H, H_{Aro}), 4.68 (s, 2H, H_{Bn}), 1.85-1.67 (m, 8H, H_{Cy}), 0.19 (s, 9H, H_{SiMe}) **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆)** δ 183.6, 144.7, 136.6, 128.7, 128.6, 127.6, 127.2, 126.8, 102.7, 92.7, 77.4, 73.7, 36.9, 25.2, -1.1

HRMS: Calcd for C₁₉H₂₄N₂OSi: [M+H]⁺ 325.1736, found 325.1730

3-benzyl-1,3-diazaspiro[4.4]nonane-2,4-dione 4 :



Chemical Formula :

C₁₄H₁₆N₂O₂

Molecular Weight :

244.2940

4 was obtained as by-product in some palladium coupling reactions (**General Procedure B** or **D**).

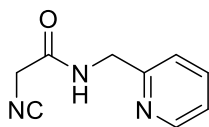
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (s, 1H, NH), 7.36-7.20 (m, 5H, H_{Aro}), 4.53 (s, 2H, H_{Bn}), 1.97-1.69 (m, 8H, H_{Cy}) **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆)** δ 177.5, 155.5, 136.9, 128.6, 127.4, 127.1, 67.3, 41.0, 37.2, 24.7

IR (ATR): 3217, 3107, 2971, 1769, 1703, 1441, 1135, 954, 736, 694 cm⁻¹

m.p.: 152.7 - 153.4 °C

HRMS: Calcd for C₁₄H₁₆N₂O₂: [M+H]⁺ 245.1290, found 245.1284

2-isocyano-N-(pyridin-2-ylmethyl)acetamide 7a :



Chemical Formula :

C₉H₉N₃O

Molecular Weight :

175.1910

7a was obtained according to the **General Procedure E** with 2-picolylamine. It was obtained as a beige solid in **73 %** yield.

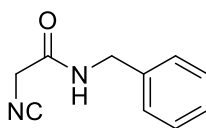
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (bt, 1H, NH), 8.51 (qd, 1H, J= 4.8 Hz, J= 0.8 Hz, H_{Py}), 7.77 (dt, 1H, J= 7.6 Hz, J= 1.8 Hz, H_{Py}), 7.33-7.25 (m, 2H, H_{Py}), 4.47 (s, 2H, H_{CH₂iso}), 4.41 (d, 2H, J= 5.8 Hz, H_{CH₂Py}). **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆)** δ 163.3, 158.3 (bt), 157.6, 148.9, 136.8, 122.3, 121.2, 44.8 (bt), 44.5

IR (ATR) : 3332, 3282, 3088, 2164, 1662, 1542, 1238, 1151, 766, 701, 516 cm⁻¹

m.p. : 77.0-78.0 °C

HRMS : Anal. Calcd for C₉H₉N₃O : [M+H]⁺ 176.0824, found 176.0824

N-benzyl-2-isocyanoacetamide 7b :



Chemical Formula :

C₁₀H₁₀N₂O

Molecular Weight :

174.2030

7b was obtained according to the **General Procedure E** with benzylamine. It was obtained as a white solid in **87 %** yield.

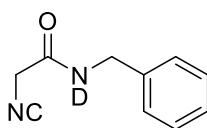
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (bt, 1H, NH), 7.37-7.26 (m, 5H, H_{Aro}), 4.41 (s, 2H, H_{iso}), 4.31 (d, 2H, J= 5.9 Hz, H_{Bn}) **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆)** δ 163.0, 158.2, 138.6, 128.3, 127.4, 127.0, 44.8, 42.6

IR (ATR) : 3296, 2160, 1652, 1549, 1228, 1061, 751, 697, 514 cm⁻¹

m.p. : 123.6-124.1 °C

HRMS : Anal. Calcd for C₁₀H₁₀N₂O : [M+H]⁺ 175.0793, found 175.0790

***N*-benzyl-2-isocyanoacetamide-*N*-d 7d :**



Chemical Formula :

C₁₀H₉DN₂O

Molecular Weight :

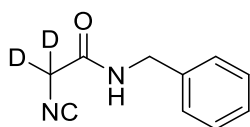
175.2091

N-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** (1g, 5.7 mmol) was added to CDCl₃ (10 mL) and D₂O (10 mL). The reaction mixture was stirred 1h at room temperature. Then the organic layer was separated, dried MgSO₄ and removed *in vacuo*. **7d** was obtained without any further purification as a white solid in **97 %** yield.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.37-7.26 (m, 5H, H_{Aro}), 4.42 (s, 2H, H_{Iso}), 4.31 (s, 2H, H_{Bn}) ¹³C

NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 163.0, 158.2, 138.6, 128.4, 127.4, 127.1, 44.8, 42.4

***N*-benzyl-2-isocyanoacetamide-2,2-d₂ 7e :**



Chemical Formula:

C₁₀H₈D₂N₂O

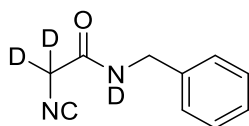
Molecular Weight:

176.2152

N-benzyl-2-isocyanoacetamide-2,2-d₂ was obtained according to the **General Procedure E** with benzylamine as amine and ethyl 2-isocyanoacetate-d₂ as isocyanoacetate. It was obtained as a white solid in **73 %** yield.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (bt, 1H, NH), 7.37-7.26 (m, 5H, H_{Aro}), 4.31 (d, 2H, J= 5.9 Hz, H_{Bn}) ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 163.0, 158.2, 138.6, 128.4, 127.4, 127.0, 42.5

***N*-benzyl-2-isocyanoacetamide-*N*,2,2-d₃ 7f :**



Chemical Formula :

C₁₀H₇D₃N₂O

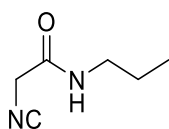
Molecular Weight :

177.2213

N-benzyl-2-isocyanoacetamide-2,2-d₂ **7b** (1g, 5.7 mmol) was added to CDCl₃ (10 mL) and D₂O (10 mL). The reaction mixture was stirred 1h at room temperature. Then the organic layer was separated, dried MgSO₄ and removed *in vacuo*. The expected compound was obtained without any further purification as a white solid in **91 %** yield.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.37-7.26 (m, 5H, H_{Aro}), 4.31 (s, 2H, H_{Bn}) ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 162.9, 158.2, 138.6, 128.4, 127.4, 127.0, 42.4

2-isocyano-N-propylacetamide 7c :



Chemical Formula :

C₆H₁₀N₂O

Molecular Weight :

126.1590

7c was obtained according to the **General Procedure E** with propylamine. It was obtained as a beige solid in **76 %** yield.

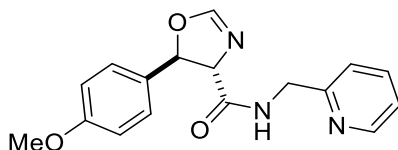
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (bs, 1H, NH), 4.30 (s, 2H, H_{CH₂iso}), 3.04 (q, 2H, J= 7.0 Hz, H_{prop}), 1.42 (sx, 2H, J= 7.0 Hz, H_{prop}), 0.84 (t, 3H, J= 7.0 Hz, H_{prop}). **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆)** δ 162.8, 158.1 (bt), 44.8 (bt), 40.7, 22.1, 11.3

IR (ATR) : 2963, 2881, 2159, 1652, 1551, 1417, 1249, 1076, 949, 981, 695, 563, 502 cm⁻¹

m.p. : 47.1-48.5 °C

HRMS : Anal. Calcd for C₆H₁₀N₂O : [M+H]⁺ 127.0871, found 127.0864

5-(4-methoxyphenyl)-N-(pyridin-2-ylmethyl)-4,5-dihydrooxazole-4-carboxamide 10a :



Chemical Formula :

C₁₇H₁₇N₃O₃

Molecular Weight :

311.3410

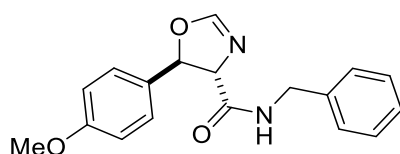
10a was obtained according to the **General Procedure G** with 2-isocyano-N-(pyridin-2-ylmethyl)acetamide **7a** as isocyanoacetamide and *p*-anisaldehyde. It was obtained as a pale-yellow liquid in **93 %** yield.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.57 (bt, 1H, NH), 8.50 (m, 1H, H_{Py}), 7.76 (td, 1H, J= 7.6 Hz, J= 1.9 Hz, H_{Py}), 7.45 (d, 1H, J= 2.0 Hz, H_{Oxa}), 7.28-7.24 (m, 4H, H_{Py-Aro}), 6.97 (d, 2H, J= 8.8 Hz, H_{Aro}), 5.51 (d, 1H, J= 7.5 Hz, H_{Oxa}), 4.53 (dd, 1H, J= 7.5 Hz, J= 2.0 Hz, H_{Oxa}), 4.43 (d, 2H, J= 5.9 Hz, H_{Bn}), 3.75 (s, 3H, H_{MeO}). **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆)** δ 170.2, 159.4, 157.9, 148.9, 136.8, 131.5, 127.5, 122.2, 120.9, 114.2, 81.6, 75.4, 55.2, 54.9, 44.2

IR (ATR) : 3314, 3068, 2934, 2837, 1666, 1621, 1513, 1247, 1102, 1030, 827, 753, 579 cm⁻¹

HRMS : Anal. Calcd for C₁₇H₁₇N₃O₃: [M+H]⁺ 312.1348, found 312.1342

***N*-benzyl-5-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydrooxazole-4-carboxamide 10b :**



Chemical Formula :

$C_{18}H_{18}N_2O_3$

Molecular Weight :

310.3530

10b was obtained according to the **General Procedure G** with *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** as isocyanoacetamide and *p*-anisaldehyde. It was obtained as a pale-yellow solid in **92 %** yield.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.57 (bt, 1H, NH), 7.43 (d, 1H, J= 2.1 Hz, H_{Oxa}), 7.35-7.21 (m, 7H, H_{Aro}), 6.97 (d, 2H, J= 8.8 Hz, H_{Aro}), 5.51 (d, 1H, J= 7.5 Hz, H_{Oxa}), 4.48 (dd, 1H, J= 7.5 Hz, J= 2.1 Hz, H_{Oxa}), 4.33 (d, 2H, J= 6.2 Hz, H_{Bn}), 3.76 (s, 3H, H_{MeO}) **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆)** δ

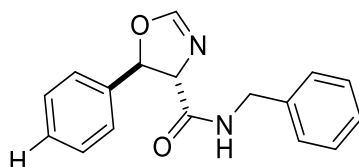
169.8, 159.4, 156.0, 139.1, 131.7, 128.3, 127.4, 127.2, 126.8, 114.2, 81.6, 75.5, 55.2, 42.2

IR (ATR) : 3258, 3076, 1665, 1620, 1555, 1515, 1456, 1248, 1186, 1046, 833, 733, 540 cm⁻¹

m.p. : 131.5-132.2 °C

HRMS : Anal. Calcd for C₁₈H₁₈N₂O₃: [M+H]⁺ 311.1396, found 311.1393

***N*-benzyl-5-phenyl-4,5-dihydrooxazole-4-carboxamide 10c :**



Chemical Formula :

$C_{17}H_{16}N_2O_2$

Molecular Weight :

280.3270

10c was obtained according to the **General Procedure G** with *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** as isocyanoacetamide and benzaldehyde . It was obtained as a white solid in **84 %** yield.

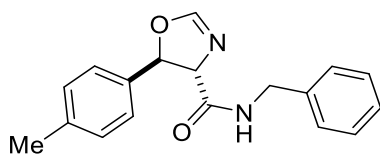
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (bt, 1H, NH), 7.47 (d, 1H, J= 1.9 Hz, H_{Oxa}), 7.42-7.23 (m, 10H, H_{Aro}), 5.57 (d, 1H, J= 7.5 Hz, H_{Oxa}), 4.49 (dd, 1H, J= 7.5 Hz, J= 1.9 Hz, H_{Oxa}), 4.34 (d, 2H, J= 6.1 Hz, H_{Bn}) **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆)** δ 169.8, 156.1, 139.9, 139.1, 128.8, 128.4, 128.3, 127.2, 126.8, 125.7, 81.6, 75.7, 42.2

IR (ATR) : 3211, 3060, 2929, 1673, 1615, 1493, 1243, 1136, 912, 750, 694 cm⁻¹

m.p. : 74.8-75.5 °C

HRMS : Anal. Calcd for C₁₇H₁₆N₂O₂: [M+H]⁺ 281.1290, found 281.1288

***N*-benzyl-5-(*p*-tolyl)-4,5-dihydrooxazole-4-carboxamide 10d :**



Chemical Formula :

C₁₈H₁₈N₂O₂

Molecular Weight :

294.3540

10d was obtained according to the **General Procedure G** with *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** as isocyanoacetamide and *p*-tolualdehyde . It was obtained as a pale-yellow solid in **92 %** yield.

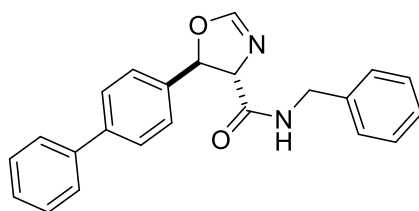
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (bt, 1H, NH), 7.46 (d, 1H, J= 2.1 Hz, H_{Oxa}), 7.35-7.19 (m, 9H, H_{Aro}), 5.52 (d, 1H, J= 7.6 Hz, H_{Oxa}), 4.48 (dd, 1H, J= 7.6 Hz, J= 2.1 Hz, H_{Oxa}), 4.34 (d, 2H, J= 6.2 Hz, H_{Bn}), 2.31 (s, 3H, H_{Tol}) **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆)** δ 169.8, 156.1, 139.1, 137.8, 136.9, 129.3, 128.3, 127.2, 126.8, 125.8, 81.6, 75.7, 42.2, 20.7

IR (ATR) : 3317, 3229, 2987, 2905, 1672, 1126, 718, 483 cm⁻¹

m.p. : 78.5-79.4 °C

HRMS : Anal. Calcd for C₁₈H₁₈N₂O₂: [M+H]⁺ 295.1447, found 295.1460

***5*-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-*N*-benzyl-4,5-dihydrooxazole-4-carboxamide 10e :**



Chemical Formula :

C₂₃H₂₀N₂O₂

Molecular Weight :

356.4250

10e was obtained according to the **General Procedure G** with *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** as isocyanoacetamide and biphenyl-4-carboxaldehyde . It was obtained as a white solid in **92 %** yield.

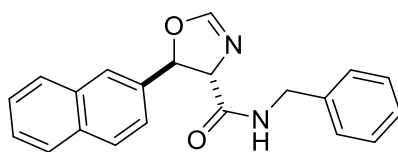
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (bt, 1H, NH), 7.72-7.24 (m, 16H, H_{Aro/Oxa}), 5.63 (d, 1H, J= 7.5 Hz, H_{Oxa}), 4.48 (dd, 1H, J= 7.5 Hz, J= 2.0 Hz, H_{Oxa}), 4.34 (d, 2H, J= 6.1 Hz, H_{Bn}) **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆)** δ 169.8, 156.1, 140.3, 139.6, 139.0, 129.0, 128.3, 127.7, 127.2, 127.1, 126.9, 126.7, 126.4, 81.4, 75.7, 42.3

IR (ATR) : 3217, 3082, 1670, 1613, 1125, 952, 760, 699, 564 cm⁻¹

m.p. : 132.5-133.3 °C

HRMS : Anal. Calcd for C₂₃H₂₀N₂O₂: [M+H]⁺ 357.1603, found 357.1615

***N*-benzyl-5-(naphthalen-2-yl)-4,5-dihydrooxazole-4-carboxamide 10f :**



Chemical Formula :

C₂₁H₁₈N₂O₂

Molecular Weight :

330.3870

10f was obtained according to the **General Procedure G** with *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** as isocyanoacetamide and 2-naphthaldehyde. It was obtained as a white solid in **85 %** yield.

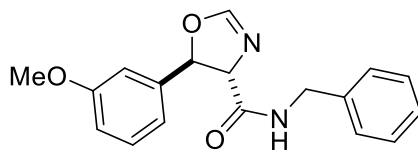
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (bt, 1H, NH), 8.00-7.89 (m, 4H, H_{Aro}), 7.56-7.24 (m, 9H, H_{Aro}), 5.74 (d, 1H, J= 7.7 Hz, H_{Oxa}), 4.58 (dd, 1H, J= 7.7 Hz, J= 2.0 Hz, H_{Oxa}), 4.36 (d, 2H, J= 6.0 Hz, H_{Bn}) **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆)** δ 169.8, 156.2, 139.1, 137.2, 132.7, 132.6, 128.8, 128.3, 128.0, 127.7, 127.2, 126.9, 126.5, 124.8, 123.3, 81.8, 75.7, 42.3

IR (ATR) : 3258, 2988, 2905, 1667, 1117, 814, 723, 479 cm⁻¹

m.p. : 85.6-86.5 °C

HRMS : Anal. Calcd for C₂₁H₁₈N₂O₂: [M+H]⁺ 331.1447, found 331.1447

***N*-benzyl-5-(3-methoxyphenyl)-4,5-dihydrooxazole-4-carboxamide 10g :**



Chemical Formula :

C₁₈H₁₈N₂O₃

Molecular Weight :

310.3530

10g was obtained according to the **General Procedure G** with *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** as isocyanoacetamide and *m*-anisaldehyde . It was obtained as a pale-yellow solid in **85 %** yield.

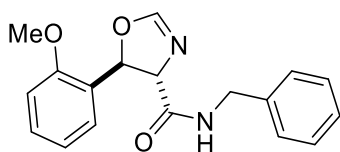
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (bt, 1H, NH), 7.47 (d, 1H, J= 2.0 Hz, H_{Oxa}), 7.35-7.23 (m, 6H, H_{Aro}), 6.94-6.87 (m, 3H, H_{Aro}), 5.54 (d, 1H, J= 7.5 Hz, H_{Oxa}), 4.49 (dd, 1H, J= 7.5 Hz, J= 2.0 Hz, H_{Oxa}), 4.34 (d, 2H, J= 6.0 Hz, H_{Bn}), 3.75 (s, 3H, H_{MeO}) **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆)** δ 169.7, 159.5, 156.1, 141.5, 139.1, 130.0, 128.1, 127.2, 126.9, 117.6, 113.8, 111.2, 81.5, 75.7, 55.1, 42.2

IR (ATR) : 3312, 3031, 2936, 1665, 1642, 1519, 1454, 1259, 1111, 1040, 695 cm⁻¹

m.p. : 58.7-59.8 °C

HRMS : Anal. Calcd for C₁₈H₁₈N₂O₃: [M+H]⁺ 311.1396, found 311.1397

***N*-benzyl-5-(2-methoxyphenyl)-4,5-dihydrooxazole-4-carboxamide 10h :**



Chemical Formula :

C₁₈H₁₈N₂O₃

Molecular Weight :

310.3530

10h was obtained according to the **General Procedure G** with *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** as isocyanoacetamide and *o*-anisaldehyde . It was obtained as a white solid in **89 %** yield.

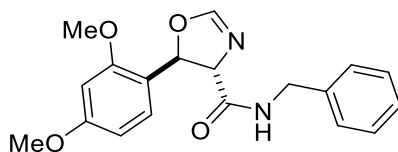
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (bt, 1H, NH), 7.39-7.20 (m, 8H, H_{Aro-Oxa}), 7.05-6.95 (m, 2H, H_{Aro}), 5.73 (d, 1H, J = 7.1 Hz, H_{Oxa}), 4.43-4.26 (m, 3H, H_{Bn-Oxa}), 3.68 (s, 3H, H_{MeO}) **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆)** δ 170.0 156.1, 156.7, 139.2, 129.4, 128.3, 127.7, 127.3, 126.9, 125.8, 120.4, 111.2, 77.9, 75.1, 55.4, 42.3

IR (ATR) : 3294, 1652, 1628, 1558, 1491, 1242, 1122, 1028, 752, 700 cm⁻¹

m.p. : 100.9-101.7 °C

HRMS : Anal. Calcd for C₁₈H₁₈N₂O₃: [M+H]⁺ 311.1396, found 311.1391

***N*-benzyl-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-4,5-dihydrooxazole-4-carboxamide 10i :**



Chemical Formula :

C₁₉H₂₀N₂O₄

Molecular Weight :

340.3790

10i was obtained according to the **General Procedure G** with *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** as isocyanoacetamide and 2,4-dimethoxybenzaldehyde . It was obtained as a pale-yellow solid in **74 %** yield.

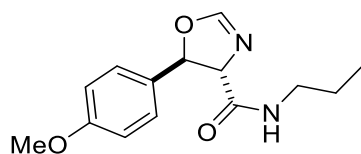
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (bt, 1H, NH), 7.35-7.24 (m, 6H, H_{Aro-Oxa}), 7.12 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H_{Aro}), 6.60 (d, 1H, J = 2.4 Hz, H_{Aro}), 6.53 (dd, 1H, J = 8.4 Hz, J = 2.4 Hz, H_{Aro}), 5.64 (d, 1H, J = 7.3 Hz, H_{Oxa}), 4.40-4.26 (m, 3H, H_{Bn-Oxa}), 3.76 (s, 3H, H_{MeO}), 3.69 (s, 3H, H_{MeO}) **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆)** δ 170.2, 160.8, 157.6, 155.7, 139.2, 128.3, 127.5, 127.2, 126.8, 119.7, 104.7, 98.7, 78.2, 74.6, 55.5, 55.3, 42.2

IR (ATR) : 3287, 2960, 1651, 1628, 1436, 1291, 1204, 1111, 1028, 823, 743, 700, 515 cm⁻¹

m.p. : 130.2-130.7 °C

HRMS : Anal. Calcd for C₁₉H₂₀N₂O₄: [M+H]⁺ 341.1501, found 341.1503

5-(4-methoxyphenyl)-N-propyl-4,5-dihydrooxazole-4-carboxamide 10j :



Chemical Formula :

$C_{14}H_{18}N_2O_3$

Molecular Weight :

262.3090

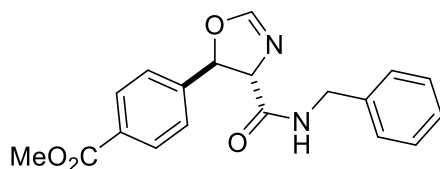
10j was obtained according to the **General Procedure G** with 2-isocyano-N-propylacetamide **7c** as isocyanoacetamide and *p*-anisaldehyde . It was obtained as a pale-yellow liquid in **55 %** yield.

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (bt, 1H, NH), 7.39 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H_{Oxa}), 7.23 (d, 2H, J = 8.6 Hz, H_{Aro}), 6.96 (d, 2H, J = 8.6 Hz, H_{Aro}), 5.44 (d, 1H, J = 7.6 Hz, H_{Oxa}), 4.38 (dd, 1H, J = 7.6 Hz, J = 2.0 Hz, H_{Oxa}), 3.75 (s, 3H, H_{MeO}), 3.06 (q, 2H, J = 6.9 Hz, H_{Prop}), 1.43 (sx, 2H, J = 6.9 Hz, H_{Prop}), 0.83 (t, 3H, J = 6.90 Hz, H_{Prop}) **^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6)** δ 169.6, 159.3, 155.9, 131.8, 127.4, 114.2, 81.6, 75.5, 55.2, 40.4, 22.3, 11.3

IR (ATR) : 3317, 2963, 2934, 2875, 1660, 1616, 1513, 1246, 1176, 1110, 1030, 826 cm^{-1}

HRMS : Anal. Calcd for $C_{14}H_{18}N_2O_3$: $[M+H]^+$ 263.1396, found 263.1399

methyl 4-(4-(benzylcarbamoyl)-4,5-dihydrooxazol-5-yl)benzoate 10k :



Chemical Formula :

$C_{19}H_{18}N_2O_4$

Molecular Weight :

338.3630

10k was obtained according to the **General Procedure G** with *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** as isocyanoacetamide and methyl 4-formylbenzoate . It was obtained as a brown solid in **95 %** yield.

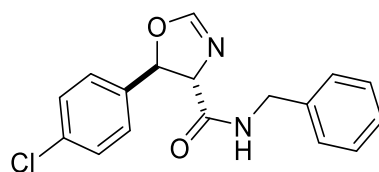
1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (bt, 1H, NH), 8.00 (d, 2H, J = 8.3 Hz, H_{Aro}), 7.51 (d, 1H, J = 1.9 Hz, H_{Oxa}), 7.47 (d, 2H, J = 8.3 Hz, H_{Aro}), 7.35-7.21 (m, 5H, H_{Aro}), 5.66 (d, 1H, J = 7.5 Hz, H_{Oxa}), 4.48 (dd, 1H, J = 7.5 Hz, J = 2.1 Hz, H_{Oxa}), 4.33 (d, 2H, J = 6.2 Hz, H_{Bn}), 3.86 (s, 3H, H_{MeO}) **^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6)** δ 169.5, 165.9, 156.1, 145.2, 139.1, 129.7, 129.5, 128.3, 127.3, 126.9, 125.9, 80.9, 75.7, 52.2, 42.3

IR (ATR) : 3223, 3076, 1722, 1668, 1278, 1114, 726, 492 cm^{-1}

m.p. : 86.3-87.1 $^{\circ}C$

HRMS : Anal. Calcd for $C_{19}H_{18}N_2O_4$: $[M+H]^+$ 339.1345, found 339.1347

Methyl 4-(4-(benzylcarbamoyl)-4,5-dihydrooxazol-5-yl)benzoate 10l :



Chemical Formula :

C₁₇H₁₅ClN₂O₂

Molecular Weight :

314.7690

10l was obtained according to the **General Procedure G** with *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** as isocyanoacetamide and methyl 4-formylbenzoate. It was obtained as a white solid in **67** % yield.

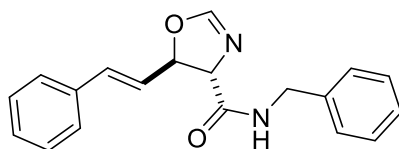
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (bt, 1H, NH), 7.40-7.24 (m, 10H, H_{Aro-Oxa}), 5.58 (d, 1H, J= 7.5 Hz, H_{Oxa}), 4.48 (dd, 1H, J= 7.5 Hz, J= 2.1 Hz, H_{Oxa}), 4.34 (d, 2H, J=6.2 Hz, H_{Bn}) **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆)** δ 169.6, 156.0, 139.1, 138.9, 133.0, 128.8, 128.3, 127.7, 127.2, 126.9, 80.8, 75.6, 42.2

IR (ATR) : 3279, 1638, 1538, 1490, 1214, 1112, 1013, 946, 748, 699, 503 cm⁻¹

m.p. : 131.2-132.1 °C

HRMS : Anal. Calcd for C₁₇H₁₅ClN₂O₂: [M+H]⁺ 315.0900, found 315.0905 and 317.0871 found 317.0875

(E)-N-benzyl-5-styryl-4,5-dihydrooxazole-4-carboxamide 10m :



Chemical Formula :

C₁₉H₁₈N₂O₂

Molecular Weight :

306.3650

10m was obtained according to the **General Procedure G** with *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** as isocyanoacetamide and cinnamaldehyde. It was obtained as a pale-yellow solid in **91** % yield.

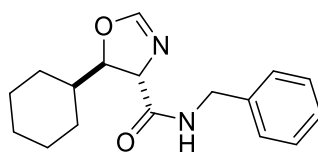
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (bt, 1H, NH), 7.51-7.23 (m, 12H, H_{Aro-Oxa}), 6.73 (d, 1H, J= 15.8 Hz, H_{Cinna}), 6.38 (dd, 1H, J= 15.8 Hz, J= 7.4 Hz, H_{Cinna}), 5.18 (t, 1H, J= 7.4 Hz, H_{Oxa}), 4.45 (dd, 1H, J= 7.4 Hz, J= 2.1 Hz, H_{Oxa}), 4.32 (d, 1H, J= 6.2 Hz, H_{Bn}) **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆)** δ 169.7, 156.0, 139.1, 135.6, 132.7, 128.7, 128.7, 128.3, 128.3, 127.2, 126.8, 126.7, 81.5, 73.2, 42.2

IR (ATR) : 3241, 3058, 3025, 1668, 1621, 1553, 1117, 1027, 732, 689 cm⁻¹

m.p. : 96.9-97.5 °C

HRMS : Anal. Calcd for C₁₉H₁₈N₂O₂: [M+H]⁺ 307.1447, found 307.1448

***N*-benzyl-5-cyclohexyl-4,5-dihydrooxazole-4-carboxamide 10n :**



Chemical Formula :

C₁₇H₂₂N₂O₂

Molecular Weight :

286.3750

10n was obtained according to the **General Procedure G** with *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** as isocyanoacetamide and cyclohexanecarboxaldehyde . It was obtained as a white solid in **74 %** yield.

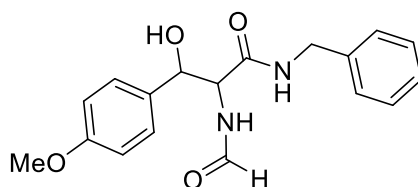
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (bt, 1H, NH), 7.34-7.20 (m, 6H, H_{Aro-Oxa}), 4.31-4.28 (m, 4H, H_{Oxa-Bn}) 1.71-0.93 (m, 11H, H_{Cy}) ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 170.5, 156.1, 139.2, 128.3, 127.2, 126.8, 84.9, 70.2, 42.1, 41.2, 27.3, 27.2, 25.8, 25.2, 25.1

IR (ATR) : 3065, 2923, 2852, 1669, 1617, 1555, 1453, 1239, 1149, 1126, 1028, 970, 891, 725 cm⁻¹

m.p. : 75.6-76.7 °C

HRMS : Anal. Calcd for C₁₇H₂₂N₂O₂: [M+H]⁺ 287.1760, found 287.1768

***N*-benzyl-2-formamido-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)propenamide 8b :**



Chemical Formula :

C₁₈H₂₀N₂O₄

Molecular Weight :

328.3680

Procedure with isocyanoacetamide (a):

To *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** (2.0 g, 11.5 mmol) in THF or 1,4-dioxane (40 mL), the desired aldehyde (1 equiv., 11.5 mmol) and cesium carbonate (0.1 equiv., 370 mg, 1.15 mmol) were introduced in one portion. The reaction mixture was stirred 4h at 35°C. The reaction was filtered over a Celite® pad (washed with 1-2 mL of THF). The crude product was mixed with a solution of water (10 mL) and HCl_{aq} 1N (0.5 mL) and the mixture was stirred 18 h at 60 °C. Then, liquids were removed under vacuo and the desired compound was obtained after crystallization in EtOH/Water.

8b was also obtained according to the **General Procedure G** with *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** as isocyanoacetamide and *p*-anisaldehyde (b). It was obtained as a white solid in **86 %** (a) or **93 %** (b) or yield.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (bt, 1H, NH), 8.17 (bdd, 1H, J = 9.2 Hz, J = 1.3 Hz, NH), 8.01 (bd, 1H, J = 1.3 Hz, H_{formyl}), 7.31-7.14 (m, 7H, H_{Aro}), 6.85 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H_{Aro}), 5.66 (d, 1H, J = 4.7 Hz, H_{OH}), 5.04 (m, 1H, H_{CHOH}), 4.50 (dd, 1H, J = 9.2 Hz, J = 3.7 Hz, H_{CHNH}), 3.73 (s, 3H, H_{MeO})

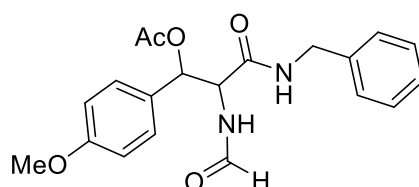
¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 169.5, 161.4, 158.3, 139.2, 134.3, 128.1, 127.5, 127.0, 126.6, 113.1, 71.8, 57.7, 55.0, 42.1

IR (ATR) : 3264, 1629, 1513, 1393, 1253, 1172, 1068, 741, 696, 545 cm⁻¹

m.p. : 184.7-185.5 °C

HRMS : Anal. Calcd for C₁₈H₂₀N₂O₄: [M+H]⁺ 329.1423, found 329.1418

3-(benzylamino)-2-formamido-1-(4-methoxyphenyl)-3-oxopropyl acetate 12a :



Chemical Formula :

C₂₀H₂₂N₂O₅

Molecular Weight :

370.4050

Procedure with β-hydroxyl-diamide (a):

The β-hydroxyl-diamide compound **8b** was introduced in dichloromethane (40 mL) and DMAP (141 mg, 1.15 mmol, 0.1 equiv.), Et₃N (2.40 mL, 17.3 mmol, 1.5 equiv.) followed by acetic anhydride (1.36 mL, 14.4 mmol, 1.25 equiv.) were added in one portion to the mixture. The reaction mixture was stirred 18 h at room temperature. Then liquids were removed under vacuo and the desired compound was obtained after crystallization in EtOH/Water.

Or, 12a was obtained according to the **General Procedure H** with *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7c** as isocyanoacetamide and *p*-anisaldehyde (b). It was obtained as a white solid in 87 % (a) or 69 % (b) yield.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (bt, 1H, NH), 8.57 (bdd, 1H, J = 9.1 Hz, J = 1.2 Hz, NH), 8.01 (bd, 1H, J = 1.2 Hz, H_{formyl}), 7.27 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H_{Aro}), 7.23-7.19 (m, 3H, H_{Aro}), 7.00-6.97 (m, 2H, H_{Aro}), 6.89 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H_{Aro}), 6.03 (d, 1H, J = 6.2 Hz, H_{CHOAc}), 4.86 (dd, 1H, J = 9.3 Hz, J = 6.2 Hz, H_{CHNH}), 4.21 (dq, 2H, J = 15.3 Hz, J = 6.2 Hz, H_{Bn}), 3.74 (s, 3H, H_{MeO}), 2.00 (s, 3H, H_{AcO})

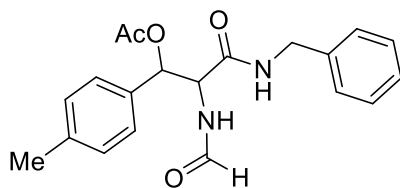
¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 169.3, 168.1, 161.1, 159.1, 138.9, 129.0, 128.3, 128.1, 126.9, 126.7, 113.6, 74.6, 55.1, 42.0, 20.8

IR (ATR) : 3299, 3022, 2945; 2885, 1723, 1649, 1513, 1370, 1235, 1029, 840, 699, 553

m.p. : 185.6-186.4 °C

HRMS : Anal. Calcd for C₂₀H₂₂N₂O₅: [M+H]⁺ 371.1607, found 371.1613

3-(benzylamino)-2-formamido-3-oxo-1-(p-tolyl)propyl acetate 12b :



Chemical Formula :

$C_{20}H_{22}N_2O_4$

Molecular Weight :

354.4060

12b was obtained according to the **General Procedure H** with *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** as isocyanoacetamide and *p*-tolualdehyde . It was obtained as a white solid in **70 %** yield.

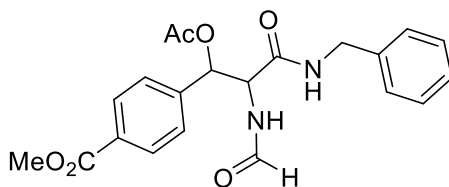
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (bt, 1H, NH), 8.55 (bdd, 1H, J= 9.5 Hz, J= 1.3 Hz, NH), 7.98 (bd, 1H, J= 1.3 Hz, H_{formyl}), 7.24-6.99 (m, 9H, H_{Aro}), 6.04 (d, 1H, J= 5.6 Hz, H_{CHOAc}), 4.84 (dd, 1H, J= 9.3 Hz, J= 5.6 Hz, H_{CHNH}), 4.20 (dq, 2H, J= 15.4 Hz, J= 6.2 Hz, H_{Bn}), 2.29 (s, 3H, H_{Tol}), 2.00 (s, 3H, H_{AcO}) **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆)** δ 169.3, 168.0, 161.1, 138.9, 137.3, 128.7, 128.1, 126.9, 126.7, 74.7, 55.0, 42.0, 20.8, 20.7

IR (ATR) : 3286, 3039, 2936, 1736, 1643, 1533, 1372, 1238, 1050, 821, 691, 546

m.p. : 180.5-181.2 °C

HRMS : Anal. Calcd for $C_{20}H_{22}N_2O_4$: [M+H]⁺ 355.1580, found 355.1586

methyl 4-(1-acetoxy-3-(benzylamino)-2-formamido-3-oxopropyl)benzoate 12c :



Chemical Formula :

$C_{21}H_{22}N_2O_6$

Molecular Weight :

398.4150

12c was obtained according to the **General Procedure H** with *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** as isocyanoacetamide and methyl 4-formylbenzoate . It was obtained as a white solid in **63 %** yield.

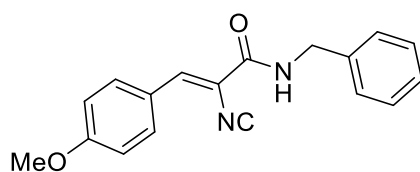
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (bt, 1H, NH), 8.55 (d, 1H, J= 9.3 Hz, NH), 7.95 (s, 1H, H_{formyl}), 7.91 (d, 2H, J= 8.2 Hz, H_{Aro}), 7.47 (d, 2H, J= 8.2 Hz, H_{Aro}), 7.27-7.18 (m, 3H, H_{Aro}), 7.09-7.02 (m, 2H, H_{Aro}), 6.15 (d, 1H, J= 5.0 Hz, H_{CHOAc}), 4.90 (dd, 1H, J= 9.4 Hz, J= 5.0 Hz, H_{CHNH}), 4.23 (dq, 2H, J= 10.7 Hz, J= 5.6 Hz, H_{Bn}), 3.85 (s, 3H, H_{MeO}), 2.05 (s, 3H, H_{AcO}) **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆)** δ 169.3, 167.6, 166.0, 161.1, 142.4, 138.8, 129.2, 129.0, 127.0, 126.9, 126.8, 126.7, 74.5, 54.7, 52.2, 42.1, 20.6

IR (ATR) : 3286, 3088, 3034, 1726, 1643, 1533, 1376, 1280, 1236, 1052, 764, 701, 548

m.p. : 187.4-188.2 °C

HRMS : Anal. Calcd for $C_{21}H_{22}N_2O_6$: [M+H]⁺ 399.1556, found 399.1569

(Z)-N-benzyl-2-isocyano-3-(4-methoxyphenyl)acrylamide 11a :



Chemical Formula :

C₁₈H₁₆N₂O₂

Molecular Weight :

292.3380

11a was obtained according to the **General Procedure I** with 3-(benzylamino)-2-formamido-1-(4-methoxyphenyl)-3-oxopropyl acetate **12a** as formamide compound. It was obtained as a pale-yellow solid in **45 %** yield.

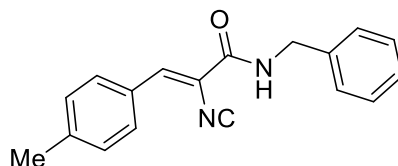
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-d₆) δ 7.74 (d, 2H, J= 8.9 Hz, H_{Aro}), 7.66 (s, 1H, H_{arylidene}), 7.30-7.21 (m, 5H, H_{Aro}), 6.89 (d, 2H, H= 8.9 Hz, H_{Aro}), 6.78 (bt, 1H, NH), 4.51 (d, 2H, J= 5.7, H_{Bn}), 3.78 (s, 3H, H_{MeO}) **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃-d₆)** δ 174.3, 162.2, 160.0, 137.4, 136.1, 132.9, 129.0, 128.0, 127.9, 124.3, 114.6, 113.6, 55.6, 44.4.

IR (ATR) : 3397, 3034, 2998, 2837, 2101, 1666, 1595, 1250, 1029, 832, 715, 550, 501.

m.p. : 143.0-143.7 °C

HRMS : Anal. Calcd for C₁₈H₁₆N₂O₂: [M+H]⁺ 293.1290, found 293.1293

(Z)-N-benzyl-2-isocyano-3-(p-tolyl)acrylamide 11b :



Chemical Formula :

C₁₈H₁₆N₂O

Molecular Weight :

276.3390

11b was obtained according to the **General Procedure I** with 3-(benzylamino)-2-formamido-3-oxo-1-(p-tolyl) propyl acetate **12b** as formamide compound. It was obtained as a beige solid in **13 %** yield.

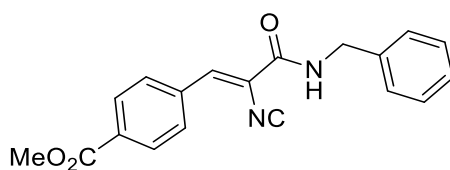
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (bt, 1H, NH), 7.77 (d, 2H, J= 8.2 Hz, H_{Aro}), 7.64 (s, 1H, H_{arylidene}), 7.36-7.25 (m, 7H, H_{Aro}), 4.43 (d, 2H, J= 6.0 Hz, H_{Bn}), 2.37 (s, 3H, H_{Tol}) **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆)** δ 173.3, 160.0, 141.5, 138.9, 134.4, 130.2, 129.7, 128.6, 128.3, 127.4, 126.9, 116.3, 43.2, 21.1

IR (ATR) : 3335, 3025, 2117, 1666, 1602, 1527, 1272, 1189, 818, 696, 636, 481

m.p. : 138.0-139.3 °C

HRMS : Anal. Calcd for C₁₈H₁₆N₂O: [M+H]⁺ 277.1341, found 277.1338

methyl (Z)-4-(3-(benzylamino)-2-isocyano-3-oxoprop-1-en-1-yl)benzoate 11c :



Chemical Formula :

C₁₉H₁₆N₂O₃

Molecular Weight :

320.3480

11c was obtained according to the **General Procedure I** with methyl 4-(1-acetoxy-3-(benzylamino)-2-formamido-3-oxopropyl) benzoate **12c** as formamide compound. It was obtained as a beige solid in **42 %** yield.

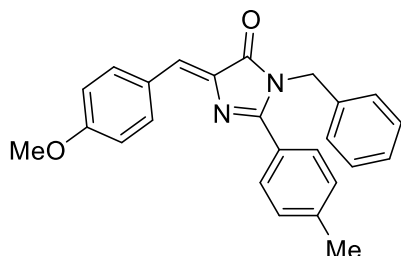
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.19 (bt, 1H, NH), 8.08 (d, 2H, J = 8.5 Hz, H_{Aro}), 7.95 (d, 2H, J = 8.5 Hz, H_{Aro}), 7.75 (s, 1H, H_{arylidene}), 7.38-7.23 (m, 5H, H_{Aro}), 4.44 (d, 2H, J = 6.1 Hz, H_{Bn}), 3.88 (s, 3H, H_{MeO}) **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆)** δ 174.1, 165.5, 159.5, 138.7, 135.8, 133.3, 131.1, 130.2, 129.6, 128.3, 127.4, 127.0, 119.0, 52.4, 43.2

IR (ATR) : 3334, 3030, 2938, 2119, 1725, 1674, 1519, 1432, 1279, 1190, 1016, 769, 696

m.p. : 158.4-159.5 °C

HRMS : Anal. Calcd for C₁₈H₁₆N₂O₂ : [M+H]⁺ 321.1239, found 321.1238

(Z)-3-benzyl-5-(4-methoxybenzylidene)-2-(p-tolyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one 14a :



Chemical Formula :

C₂₅H₂₂N₂O₂

Molecular Weight :

382.4630

14a was obtained according to the **General Procedure M** with TMEDA-Pd(tolyl)(I) as arylpalladium complex, 4-iodotoluene as aryl iodide and (Z)-N-benzyl-2-isocyano-3-(4-methoxyphenyl)acrylamide **11a** as isocyanide compound. It was obtained as a yellow solid in **75 %** yield.

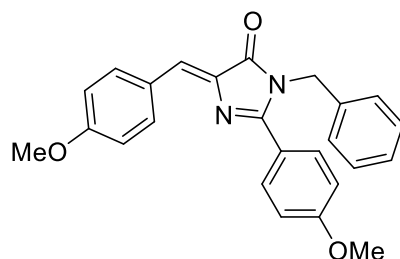
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H_{Aro}), 7.64 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_{Aro}), 7.32-7.22 (m, 6H, H_{Aro-arylidene}), 7.11-7.04 (m, 5H, H_{Aro}), 4.98 (s, 2H, H_{Bn}), 3.83 (s, 3H, H_{MeO}), 2.36 (s, 3H, H_{Tol}) **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆)** δ 170.8, 161.2, 161.2, 141.6, 136.9, 136.6, 134.4, 129.4, 128.7, 128.3, 127.7, 127.3, 126.9, 126.3, 126.2, 114.5, 55.4, 44.5, 21.1

IR (ATR) : 3023, 1917, 1706, 1595, 1505, 1260, 1154, 1025, 834, 716 cm⁻¹

m.p. : 146.3-147.3 °C

HRMS : Anal. Calcd for C₂₅H₂₂N₂O₂ : [M+H]⁺ 383.1760, found 383.1756

(Z)-3-benzyl-5-(4-methoxybenzylidene)-2-(4-methoxyphenyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one 14b :



Chemical Formula :

C₂₅H₂₂N₂O₃

Molecular Weight :

398.4620

14b was obtained according to the **General Procedure M** with TMEDA-Pd(anisole)(I) as arylpalladium complex, 4-iodoanisole as aryl iodide and (Z)-N-benzyl-2-isocyano-3-(4-methoxyphenyl)acrylamide **11a** as isocyanide compound. It was obtained as a yellow solid in **81 %** yield.

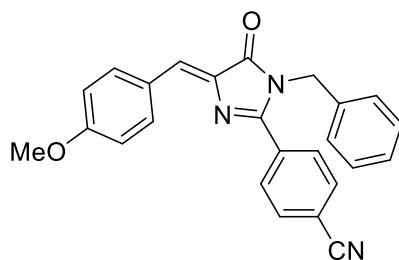
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (d, 2H, J= 8.8 Hz, H_{Aro}), 7.73 (d, 2H, J= 9.0 Hz, H_{Aro}), 7.34-7.24 (m, 3H, H_{Aro}), 7.18 (s, 1H, H_{arylidene}), 7.13-7.03 (m, 6H, H_{Aro}), 5.01 (s, 2H, H_{Bn}), 3.83 (s, 3H, H_{MeO}), 3.81 (s, 3H, H_{MeO}) **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆)** δ 170.9, 161.8, 161.1, 160.8, 136.9, 136.6, 134.3, 130.1, 128.8, 127.3, 127.0, 127.0, 126.2, 121.2, 114.5, 114.3, 55.5, 55.4, 44.6

IR (ATR) : 2970, 2917, 1708, 1596, 1498, 1251, 1174, 1027, 831, 691 cm⁻¹

m.p. : 120.5-121.6 °C

HRMS : Anal. Calcd for C₂₅H₂₂N₂O₃ : [M+H]⁺ 399.1709, found 399.1711

(Z)-4-(1-benzyl-4-(4-methoxybenzylidene)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)benzonitrile 14c :



Chemical Formula :

C₂₅H₁₉N₃O₂

Molecular Weight :

393.4460

14c was obtained according to the **General Procedure M** with TMEDA-Pd(benzonitrile)(I) as arylpalladium complex, 4-iodobenzonitrile as aryl iodide and (Z)-N-benzyl-2-isocyano-3-(4-methoxyphenyl)acrylamide **11a** as isocyanide compound. It was obtained as a yellow solid in **66 %** yield.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (d, 2H, J= 8.8 Hz, H_{Aro}), 7.97 (d, 2H, J= 8.6 Hz, H_{Aro}), 7.90 (d, 2H, J= 8.6 Hz, H_{Aro}), 7.34 (s, 1H, H_{arylidene}), 7.30-7.23 (m, 3H, H_{Aro}), 7.09-7.05 (m, 4H, H_{Aro}), 4.99 (s, 2H, H_{Bn}), 3.84 (s, 3H, H_{MeO}) **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆)** δ 170.3, 161.6, 159.8, 136.5,

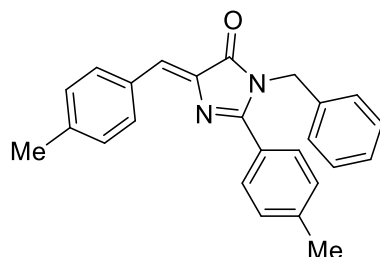
136.3, 134.8, 133.4, 132.7, 129.6, 129.1, 128.8, 127.4, 126.7, 126.4, 118.2, 114.6, 113.6, 55.5, 44.3.

IR (ATR) : 3012, 2919, 2841, 1703, 1597, 1511, 1305, 1263, 1178, 830 cm^{-1}

m.p. : 158.6-159.5 $^{\circ}\text{C}$

HRMS : Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394.1556, found 394.1555

(Z)-3-benzyl-5-(4-methylbenzylidene)-2-(p-tolyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one 14d :



Chemical Formula :

$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$

Molecular Weight :

366.4640

14d was obtained according to the **General Procedure M** with TMEDA-Pd(tolyl)(I) as arylpalladium complex, 4-iodotoluene as aryl iodide and (Z)-N-benzyl-2-isocyano-3-(p-tolyl)acrylamide **11b** as isocyanide compound. It was obtained as a yellow solid in **68 %** yield.

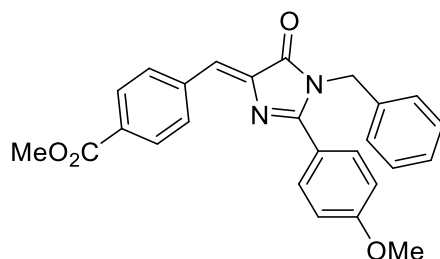
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_{Aro}), 7.65 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_{Aro}), 7.33-7.23 (m, 7H, H_{Aro}), 7.21 (s, 1H, $\text{H}_{\text{arylidene}}$), 7.09 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_{Aro}), 4.98 (d, 2H, H_{Bn}), 2.36 (s, 6H, H_{Tol}) **^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6)** δ 170.8, 162.1, 141.7, 140.7, 137.8, 136.8, 132.4, 131.4, 129.5, 129.4, 128.7, 128.3, 127.5, 127.3, 126.2, 126.1, 44.5, 21.3, 21.1

IR (ATR) : 3024, 2923, 1707, 1640, 1603, 1388, 1149, 819, 723, 480 cm^{-1}

m.p. : 164.8-165.9 $^{\circ}\text{C}$

HRMS : Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367.1810, found 367.1816

Methyl-(Z)-4-((1-benzyl-2-(4-methoxyphenyl)-5-oxo-1,5-dihydro-4H-imidazol-4-ylidene)methyl)benzoate 14e :



Chemical Formula :

$C_{26}H_{22}N_2O_4$

Molecular Weight :

426.4720

14e was obtained according to the **General Procedure M** with TMEDA-Pd(anisole)(I) as arylpalladium complex, 4-iodoanisole as aryl iodide and methyl (Z)-4-(3-(benzylamino)-2-isocyano-3-oxoprop-1-en-1-yl)benzoate **11c** as isocyanide compound. It was obtained as a yellow solid in **62 %** yield.

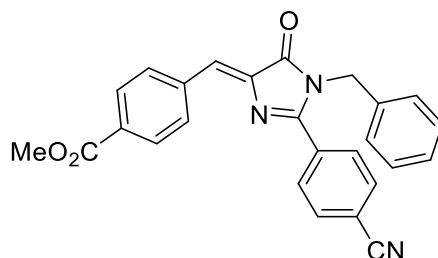
1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H_{Aro}), 8.03 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H_{Aro}), 7.78 (d, 2H, J = 9.0 Hz, H_{Aro}), 7.34-7.13 (m, 6H, $H_{Aro-arylidene}$), 7.07 (d, 2H, J = 9.0 Hz, H_{Aro}), 5.03 (s, 2H, H_{Bn}), 3.87 (s, 3H, H_{MeO}), 3.82 (s, 3H, H_{MeO}) **^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6)** δ 171.0, 165.8, 136.6, 162.2, 140.2, 138.7, 136.6, 132.1, 130.5, 130.1, 129.4, 128.8, 127.4, 126.2, 124.5, 120.6, 114.4, 55.5, 52.3, 44.8

IR (ATR) : 2988, 2905, 1717, 1268, 1104, 725, 692 cm^{-1}

m.p. : 167.9-168.5 $^{\circ}C$

HRMS : Anal. Calcd for $C_{26}H_{22}N_2O_4$: $[M+H]^+$ 427.1658, found 427.1652

Methyl-(Z)-4-((1-benzyl-2-(4-cyanophenyl)-5-oxo-1,5-dihydro-4H-imidazol-4-ylidene)methyl)benzoate 14f :



Chemical Formula :

$C_{26}H_{19}N_3O_3$

Molecular Weight :

421.4560

14f was obtained according to the **General Procedure M** with TMEDA-Pd(benzonitrile)(I) as arylpalladium complex, 4-iodobenzonitrile as aryl iodide and methyl (Z)-4-(3-(benzylamino)-2-isocyano-3-oxoprop-1-en-1-yl)benzoate **11c** as isocyanide compound. It was obtained as a yellow solid in **59 %** yield.

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.42 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Aro}), 8.04-7.90 (m, 7H, H_{Aro}), 7.40 (s, 1H, $H_{arylidene}$) 7.27-7.06 (m, 6H, H_{Aro}), 4.98 (s, 2H, H_{Bn}), 3.87 (s, 3H, H_{MeO}) **^{13}C NMR (75 MHz,**

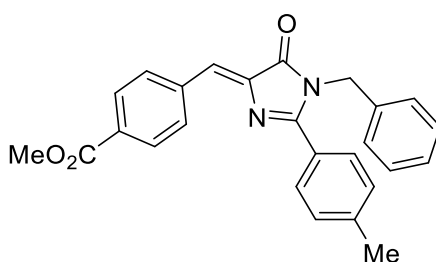
DMSO-d6) δ 170.4, 165.8, 162.7, 139.8, 138.2, 136.2, 133.0, 132.8, 132.5, 130.6, 129.4, 129.2, 128.8, 127.5, 127.2, 126.5, 118.1, 114.0, 52.4, 44.5

IR (ATR) : 3012, 2922, 2840, 1710, 1700, 1272, 1107, 856, 722, 689 cm^{-1}

m.p. : 181.9-182.8 $^{\circ}\text{C}$

HRMS : Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422.1505, found 422.1503

Methyl-(Z)-4-((1-benzyl-5-oxo-2-(p-tolyl)-1,5-dihydro-4H-imidazol-4-ylidene)methyl)benzoate 14g :



Chemical Formula :

$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$

Molecular Weight :

410.4730

14g was obtained according to the **General Procedure M** with TMEDA-Pd(tolyl)(I) as arylpalladium complex, 4-iodotoluene as aryl iodide and methyl (Z)-4-(3-(benzylamino)-2-isocyano-3-oxoprop-1-en-1-yl)benzoate as isocyanide compound. It was obtained as a yellow solid in **70 %** yield.

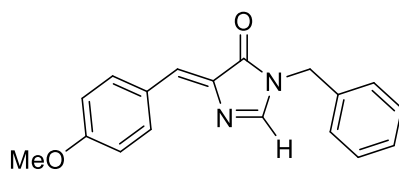
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.43 (d, 2H, J = 8.3 Hz, H_{Aro}), 8.03 (d, 2H, J = 8.3 Hz, H_{Aro}), 7.68 (d, 2H, J = 8.1 Hz, H_{Aro}), 7.34-7.23 (m, 7H, $\text{H}_{\text{Aro-arylidene}}$), 7.11 (d, 2H, J = 8.1 Hz, H_{Aro}), 5.00 (s, 2H, H_{Bn}), 3.87 (s, 3H, H_{MeO}), 2.37 (s, 3H, H_{Tol}) **^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d6)** δ 170.8, 165.8, 164.0, 142.2, 140.1, 138.6, 136.6, 132.2, 130.2, 129.5, 129.4, 128.8, 128.5, 127.4, 126.2, 125.8, 125.2, 52.3, 44.7, 21.1

IR (ATR) : 3000, 2923, 2850, 1703, 1643, 1605, 1500, 1269, 1255, 1172, 1018, 808, 730 cm^{-1}

m.p. : 186.7-187.5 $^{\circ}\text{C}$

HRMS : Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411.1709, found 411.1709

(Z)-3-benzyl-5-(4-methoxybenzylidene)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one 9a :



Chemical Formula :

C₁₈H₁₆N₂O₂

Molecular Weight :

292.3380

9a was obtained according to the **General Procedure N** with *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** as isocyanoacetamide and *p*-anisaldehyde (a) or **General Procedure O** with 4-bromoanisole as aryl bromide and *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** as isocyanoacetamide (b). It was obtained as a yellow solid in **90 %** (a) or **70 %** (b) yield.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (s, 1H, H_{imida}), 8.21 (d, 2H, J = 8.6 Hz, H_{Aro}), 7.40-7.26 (m, 5H, H_{Aro}), 7.13 (s, 1H, H_{Arylidene}), 7.03 (d, 2H, J = 8.6 Hz, H_{Aro}), 4.78 (s, 2H, H_{Bn}), 3.82 (s, 3H, H_{MeO})

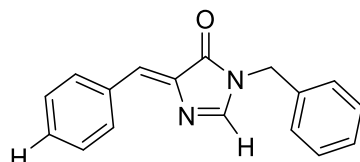
¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 169.1, 161.3, 154.2, 136.9, 136.6, 134.4, 128.7, 127.6, 127.4, 126.4, 114.4, 55.4, 44.1

IR (ATR) : 2951, 1683, 1597, 1257, 1100, 695, 645

m.p. : 161.0-162.0 °C

HRMS : Anal. Calcd for C₁₈H₁₆N₂O₂: [M+H]⁺ 293.1290, found 293.1277

(Z)-3-benzyl-5-benzylidene-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one 9b :



Chemical Formula :

C₁₇H₁₄N₂O

Molecular Weight :

262.3120

9b was obtained according to the **General Procedure N** with *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** as isocyanoacetamide and benzaldehyde (a) or **General Procedure O** with 4-bromobenzene as aryl bromide and *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** as isocyanoacetamide (b). It was obtained as a yellow solid in **45 %** (a) or **63 %** (b) yield.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (s, 1H, H_{imida}), 8.24-8.21 (m, 2H, H_{Aro}), 7.46-7.30 (m, 8H, H_{Aro}), 7.13 (s, 1H, H_{Arylidene}), 4.79 (s, 2H, H_{Bn})

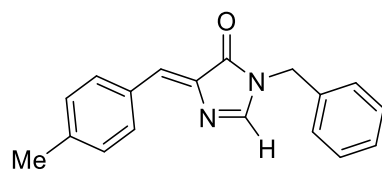
¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 169.2, 155.7, 138.6, 136.7, 133.7, 132.3, 130.6, 128.7, 128.7, 128.5, 127.7, 127.4, 44.1

IR (ATR) : 3046, 2933, 1699, 1645, 1546, 1432, 1310, 1150, 1075, 927, 854, 768, 694

m.p. : 165.9-166.3 °C

HRMS : Anal. Calcd for C₁₇H₁₄N₂O : [M+H]⁺ 263.1184, found 263.1183

(Z)-3-benzyl-5-(4-methylbenzylidene)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one 9c :



Chemical Formula :

C₁₈H₁₆N₂O

Molecular Weight :

276.3390

9c was obtained according to the **General Procedure N** with *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** as isocyanoacetamide and *p*-tolualdehyde (a) or **General Procedure O** with 4-bromotoluene as aryl bromide and *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** as isocyanoacetamide (b). It was obtained as a yellow solid in **75 %** (a) or **65 %** (b) yield.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (d, 1H, J= 1,3 Hz, H_{Imida}), 8.13 (d, 2H, J= 8.1 Hz, H_{Aro}), 7.39-7.25 (m, 7H, H_{Aro}), 7.12 (d, 1H, J= 1.3 Hz, H_{Arylidene}), 4.78 (s, 2H, H_{Bn}), 2.35 (s, 3H, H_{Tol}) **¹³C**

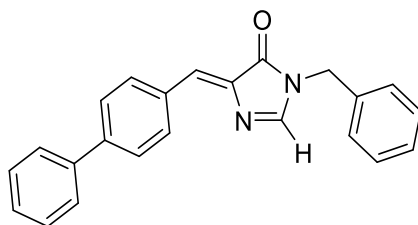
NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 169.1, 155.1, 140.9, 137.8, 136.8, 132.4, 131.0, 129.4, 128.7, 128.6, 127.6, 127.4, 44.1, 21.2

IR (ATR) : 3040, 1694, 1629, 1544, 1271, 1144, 781, 695, 504 cm⁻¹

m.p. : 189.1-189.7 °C

HRMS : Anal. Calcd for C₁₈H₁₆N₂O: [M+H]⁺ 277.1341, found 277.1333

(Z)-5-([1,1'-biphenyl]-4-ylmethylene)-3-benzyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one 9d :



Chemical Formula :

C₂₃H₁₈N₂O

Molecular Weight :

338.4100

9d was obtained according to the **General Procedure N** with *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** as isocyanoacetamide and biphenyl-4-carboxaldehyde (a) or **General Procedure O** with 4-bromobiphenyl as aryl bromide and *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** as isocyanoacetamide (b). It was obtained as a yellow solid in **80 %** (a) or **67 %** (b) yield.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (d, 1H, J= 1,5 Hz, H_{Imida}), 8.33 (d, 2H, J= 8.5 Hz, H_{Aro}), 7.79 (d, 2H, J= 8.5 Hz, H_{Aro}), 7.77-7.74 (m, 2H, H_{Aro}), 7.52-7.31 (m, 8H, H_{Aro}), 7.21 (d, 1H, J= 1.5 Hz, H_{Arylidene}), 4.80 (s, 2H, H_{Bn})

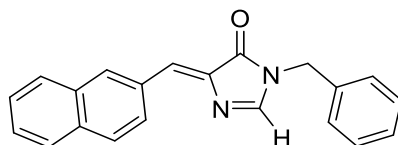
¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 169.1, 155.6, 151.9, 139.1, 138.5, 136.7, 133.0, 132.9, 129.0, 128.7, 128.1, 128.0, 127.7, 127.4, 126.9, 126.8, 44.2

IR (ATR) : 3034, 2933, 1690, 1633, 1455, 1264, 1156, 833, 697 cm⁻¹

m.p. : 198.0-198.7 °C

HRMS : Anal. Calcd for C₂₃H₁₈N₂O: [M+H]⁺ 339.1497, found 339.1505

(Z)-3-benzyl-5-(naphthalen-2-ylmethylene)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one 9e :



Chemical Formula :

C₂₁H₁₆N₂O

Molecular Weight :

312.3720

9e was obtained according to the **General Procedure N** with *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** as isocyanoacetamide and 2-naphthaldehyde . It was obtained as a yellow solid in **78 %** yield.

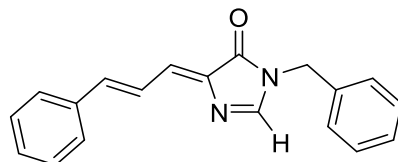
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.45-8.41 (m, 2H, H_{Aro}), 7.92-7.81 (m, 3H, H_{Aro}), 7.75 (d, 1H, J= 1.7 Hz, H_{Imida}), 7.57-7.29 (m, 8H, H_{Aro-arylidene}), 4.80 (s, 2H, H_{Bn}) **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 169.8, 153.1, 138.7, 135.6, 134.4, 134.1, 133.3, 131.7, 131.2, 129.2, 129.1, 128.6, 128.4, 128.3, 128.0, 127.9, 127.8, 126.7, 45.1

IR (ATR) : 3014, 2929, 1688, 1632, 1617, 1552, 1279, 824, 743, 695 cm⁻¹

m.p. : 179.0 °C (degradation)

HRMS : Anal. Calcd for C₂₁H₁₆N₂O : [M+H]⁺ 313.1263, found 313.1269

(Z)-3-benzyl-5-((E)-3-phenylallylidene)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one 9f :



Chemical Formula :

C₁₉H₁₆N₂O

Molecular Weight :

288.3500

9f was obtained according to the **General Procedure N** with *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** as isocyanoacetamide and cinnamaldehyde . It was obtained as a yellow solid in **54 %** yield.

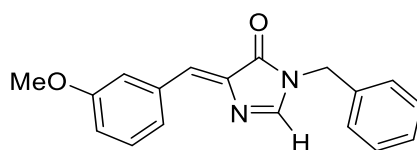
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (d, 1H, J= 1.6 Hz, H_{Imida}), 7.64-7.28 (m, 12H, H_{Aro-Cinna}), 7.07 (ddd, J= 11.3 Hz, J= 1.6 Hz, J= 0.6 Hz, H_{Arylidene}), 4.76 (s, 2H, H_{Bn}) **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆)** δ 168.1, 153.6, 143.0, 139.3, 136.8, 135.9, 130.1, 129.6, 129.0, 128.7, 127.6, 127.6, 127.4, 122.9, 44.1

IR (ATR) : 3035, 2953, 1696, 1622, 1337, 1150, 974, 750, 729, 685, 641 cm⁻¹

m.p. : 186.1-186.7 °C

HRMS : Anal. Calcd for C₁₉H₁₆N₂O : [M+H]⁺ 289.1263 , found 289.1254

(Z)-3-benzyl-5-(3-methoxybenzylidene)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one 9h :



Chemical Formula :

C₁₈H₁₆N₂O₂

Molecular Weight :

292.3380

9h was obtained according to the **General Procedure N** with *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** as isocyanoacetamide and *m*-anisaldehyde (a) or **General Procedure O** with 3-bromoanisole as aryl bromide and *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** as isocyanoacetamide (b). It was obtained as a brown solid in **85 %** (a) or **38 %** (b) yield.

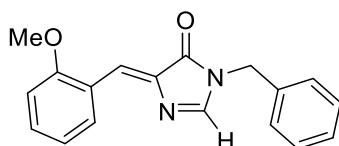
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (d, 1H, J = 1.6 Hz, H_{Imida}), 7.91-7.90 (m, 1H, H_{Aro}), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, H_{Aro}), 7.40-7.30 (m, 6H, H_{Aro}), 7.14 (d, 1H, J = 1.6 Hz, H_{Arylidene}), 7.03 (ddd, 1H, J = 8.3 Hz, J = 2.7 Hz, J = 0.9 Hz, H_{Aro}), 4.79 (s, 2H, H_{Bn}), 3.78 (s, 3H, H_{MeO}) **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆)** δ 169.2, 159.3, 155.9, 138.7, 136.7, 134.9, 129.7, 128.7, 128.4, 127.9, 127.4, 125.1, 116.9, 116.7, 55.2, 44.2

IR (ATR) : 3076, 3046, 2938, 2832, 1697, 1642, 1543, 1279, 1148, 782, 720, 698 cm⁻¹

m.p. : 105.0-106.4 °C

HRMS : Anal. Calcd for C₁₈H₁₆N₂O₂ : [M+H]⁺ 293.1212, found 293.1203.

(Z)-3-benzyl-5-(2-methoxybenzylidene)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one 9i :



Chemical Formula :

C₁₈H₁₆N₂O₂

Molecular Weight :

292.3380

9i was obtained according to the **General Procedure N** with *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** as isocyanoacetamide and *o*-anisaldehyde (a) or **General Procedure O** with 2-bromoanisole as aryl bromide and *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** as isocyanoacetamide (b). It was obtained as a yellow solid in **85 %** (a) or **38 %** (b) yield.

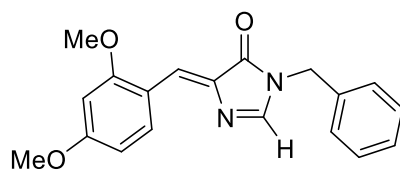
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (dd, 1H, J = 7.9 Hz, J = 1.7 Hz, H_{Aro}), 8.34 (d, 1H, J = 1.7 Hz, H_{Imida}), 7.49 (d, 1H, J = 1.7 Hz, H_{Arylidene}), 7.47-7.28 (m, 6H, H_{Aro}), 7.11-7.01 (m, 2H, H_{Aro}), 4.79 (s, 2H, H_{Bn}), 3.89 (s, 3H, H_{MeO}) **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆)** δ 169.2, 158.7, 155.4, 137.9, 136.8, 132.6, 132.4, 128.7, 127.7, 127.4, 121.9, 121.6, 120.7, 111.5, 55.8, 44.1

IR (ATR) : 3032, 2935, 2843, 1704,, 1623, 1536, 1436, 1300, 1245, 1091, 758, 695 cm⁻¹

m.p. : 74.7-75.9 °C

HRMS : Anal. Calcd for C₁₈H₁₆N₂O₂ : [M+H]⁺ 293.1212, found 293.1219

(Z)-3-benzyl-5-(2,4-dimethoxybenzylidene)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one 9j :



Chemical Formula :

C₁₉H₁₈N₂O₃

Molecular Weight :

322,3640

9j was obtained according to the **General Procedure N** with *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** as isocyanoacetamide and 2,4-dimethoxybenzaldehyde (a) or **General Procedure O** with 2,4-dimethoxybromobenzene as aryl bromide and *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** as isocyanoacetamide (b). It was obtained as a yellow solid in **92 %** (a) or **72 %** (b) yield.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (d, 1H, J= 8.7 Hz, H_{Aro}), 8.25 (d, 1H, J= 1.6 Hz, H_{Imida}), 7.42 (d, 1H, J= 1.6 Hz, H_{Arylidene}), 7.43-7.27 (m, 5H, H_{Aro}), 6.68-6.63 (m, 2H, H_{Aro}), 4.78 (s, 2H, H_{Bn}), 3.89 (s, 3H, H_{MeO}), 3.84 (s, 3H, H_{MeO})

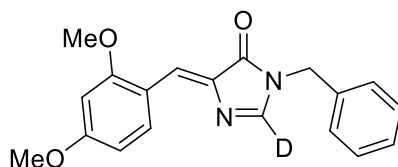
¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 169.1, 163.4, 160.7, 153.7, 136.9, 135.8, 133.9, 128.7, 127.6, 127.4, 121.9, 115.0, 106.8, 97.9, 56.0, 55.6, 44.0

IR (ATR) : 2974, 2897, 1691, 1569, 1454, 1271, 1215, 1029, 842, 809, 698 cm⁻¹

m.p. : 164.2-165.0 °C

HRMS : Anal. Calcd for C₁₉H₁₈N₂O₃ : [M+H]⁺ 323.1396, found 323.1398

(Z)-3-benzyl-5-(2,4-dimethoxybenzylidene)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one-2-d :



Chemical Formula :

C₁₉H₁₇DN₂O₃

Molecular Weight :

323,3701

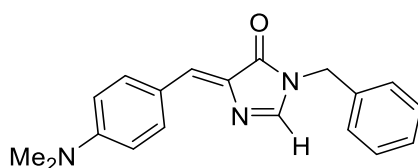
(Z)-3-benzyl-5-(2,4-dimethoxybenzylidene)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one-2-d was obtained according to the **General Procedure O** with 2,4-dimethoxybromobenzene as aryl bromide and *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide-*N*,2,2-d₃ as isocyanoacetamide (b). It was obtained as an orange solid in **69 %** yield.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (d, 1H, J= 8.7 Hz, H_{Aro}), 7.42 (s, 1H, H_{Arylidene}), 7.38-7.27 (m, 5H, H_{Aro}), 6.68-6.63 (m, 2H, H_{Aro}), 4.77 (s, 2H, H_{Bn}), 3.89 (s, 3H, H_{MeO}), 3.84 (s, 3H, H_{MeO})

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 169.1, 163.4, 160.7, 136.9, 135.8, 133.9, 128.7, 127.6, 127.4, 121.9, 115.0, 106.8, 97.9, 56.0, 55.6, 44.0

HRMS : Anal. Calcd for C₁₉H₁₇DN₂O₃ : [M+H]⁺ 324.1458, found 324.1463

(Z)-3-benzyl-5-(4-(dimethylamino)benzylidene)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one 9k :



Chemical Formula :

C₁₉H₁₉N₃O

Molecular Weight :

305.3810

9k was obtained according to the **General Procedure N** with *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** as isocyanoacetamide and 4-(dimethylamino)benzaldehyde (a) or **General Procedure O** with 4-(dimethylamino)bromobenzene as aryl bromide and *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** as isocyanoacetamide (b). It was obtained as a red solid in **87 %** (a) or **59 %** (b) yield.

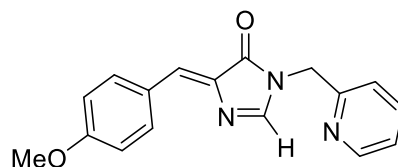
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (d, 1H, J = 1.4 Hz, H_{Imida}), 8.03 (d, 2H, J = 9.0 Hz, H_{Aro}), 7.36-7.27 (m, 5H, H_{Aro}), 7.04 (d, 1H, J = 1.4 Hz, H_{Arylidene}), 6.75 (d, 2H, J = 9.0 Hz, H_{Aro}), 4.77 (s, 2H, H_{Bn}), 3.02 (s, 6H, H_{NMe2}) **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆)** δ 168.8, 151.7, 151.1, 137.2, 134.4, 134.0, 130.1, 128.7, 127.5, 127.3, 121.1, 111.7, 43.9, 39.6

IR (ATR) : 3040, 1675, 1592, 1523, 1360, 1196, 1006, 816, 699 cm⁻¹

m.p. : 193.5-194.1 °C

HRMS : Anal. Calcd for C₁₉H₁₉N₃O : [M+H]⁺ 306.1606, found 306.1603

(Z)-5-(4-methoxybenzylidene)-3-(pyridin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one 9l :



Chemical Formula :

C₁₇H₁₅N₃O₂

Molecular Weight :

293.3260

9l was obtained according to the **General Procedure N** with 2-isocyano-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)acetamide **7a** as isocyanoacetamide and *p*-anisaldehyde (a) or **General Procedure O** with 4-bromoanisole as aryl bromide and 2-isocyano-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)acetamide **7a** as isocyanoacetamide (b). It was obtained as a pale-yellow solid in **61 %** (a) or **57 %** (b) yield.

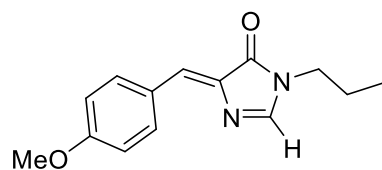
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 (dq, 1H, J = 4.9 Hz, J = 1.0 Hz, H_{Py}), 8.11 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H_{Aro}), 7.92 (d, 1H, J = 1.7 Hz, H_{Imida}), 7.66 (td, 1H, J = 7.8 Hz, J = 1.8 Hz, H_{Py}), 7.30-7.19 (m, 3H, H_{Py-arylidene}), 6.93 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H_{Aro}), 4.89 (s, 2H, H_{Bn}), 3.84 (s, 3H, H_{MeO}) **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆)** δ 169.8, 161.9, 155.3, 152.4, 149.8, 137.3, 136.5, 134.7, 130.9, 126.8, 123.1, 122.3, 114.5, 55.5, 46.5

IR (ATR) : 3053, 3000, 2923, 1683, 1627, 1598, 1509, 1255, 1023, 804, 750, 697 cm⁻¹

m.p. : 126.5-127.7 °C

HRMS : Anal. Calcd for : [M+H]⁺ 294.1243, found 294.1239

(Z)-5-(4-methoxybenzylidene)-3-propyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one 9m :



Chemical Formula :

C₁₄H₁₆N₂O₂

Molecular Weight :

244.2940

9m was obtained according to the **General Procedure N** with 2-isocyano-*N*-propylacetamide **7c** as isocyanoacetamide and *p*-anisaldehyde. It was obtained as a pale-yellow solid in **94 %** yield.

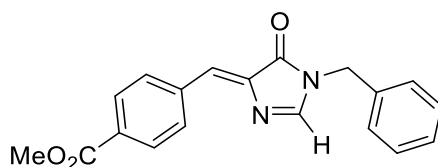
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22-8.18 (m, 3H, H_{Aro}-Imida), 7.08 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz, H_{aryl}idene), 7.02 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, H_{Aro}), 3.82 (s, 3H, H_{MeO}), 3.50 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, H_{Prop}), 1.61 (sx, 2H, *J* = 7.4 Hz, H_{Prop}), 0.85 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, H_{Prop}) **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 169.3, 161.2, 154.6, 137.0, 134.3, 128.1, 126.5, 114.4, 55.38, 42.2, 21.9, 10.9

IR (ATR) : 2963, 2939, 2843, 1693, 1595, 1506, 1313, 1250, 1028, 821, 747, 512 cm⁻¹

m.p. : 89.5-90.3 °C

HRMS : Anal. Calcd for C₁₄H₁₆N₂O₂ : [M+H]⁺ 245,1212, found 245,1221

methyl (Z)-4-((1-benzyl-5-oxo-1,5-dihydro-4H-imidazol-4-ylidene)methyl)benzoate 9n :



Chemical Formula :

C₁₉H₁₆N₂O₃

Molecular Weight :

320,3480

9n was obtained according to the general procedure for imidazolone C₂-H formation with *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide as isocyanoacetamide and methyl 4-formylbenzoate. It was obtained as a pale brown solid in **83 %** yield.

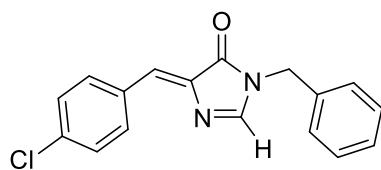
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H_{Aro}), 8.07 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H_{Aro}), 7.75 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz, H_{Imida}), 7.41-7.25 (m, 6H, H_{Aro}-arylidene), 4.78 (s, 2H, H_{Bn}), 3.93 (s, 3H, H_{MeO}) **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 169.6, 166.7, 154.4, 140.0, 138.0, 135.4, 132.4, 131.5, 130.0, 129.3, 129.2, 128.5, 127.9, 55.4, 45.2

IR (ATR) : 3047, 2947, 1096, 1635, 1542, 1268, 1101, 862, 773, 695 cm⁻¹

m.p. : 217.0-217.9 °C

HRMS : Anal. Calcd for C₁₉H₁₆N₂O₃ : [M+H]⁺ 321.1161, found 321.1169

(Z)-3-benzyl-5-(4-chlorobenzylidene)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one 9o :



Chemical Formula :

C₁₇H₁₃ClN₂O

Molecular Weight :

296.7540

9o was obtained according to the **General Procedure O** with 1-bromo-4-chlorobenzene as aryl bromide and *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** as isocyanoacetamide. It was obtained as a pale brown solid in **42 %** yield.

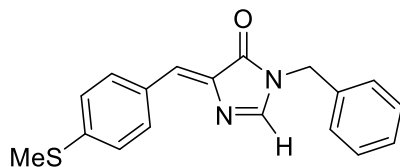
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (d, 1H, J= 1.7 Hz, H_{Imida}), 8.25 (d, 2H, J= 8.6 Hz, H_{Aro}), 7.53 (d, 2H, J= 8.6 Hz, H_{Aro}), 7.36-7.30 (m, 5H, H_{Aro}), 7.18 (d, 1H, J= 1.7 Hz, H_{Arylidene}), 4.79 (s, 2H, H_{Bn}) **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆)** δ 169.1, 156.2, 138.9, 136.7, 135.2, 133.8, 132.6, 128.9, 128.7, 127.8, 127.4, 126.9, 44.2

IR (ATR) : 2974, 1723, 1594, 1491, 1355, 1265, 1139, 822, 695 cm⁻¹

m.p. : 225 °C (degradation)

HRMS : Anal. Calcd for C₁₇H₁₃ClN₂O : [M+H]⁺ 297.0716, found 297.0714.

(Z)-3-benzyl-5-(4-(methylthio)benzylidene)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one 9p :



Chemical Formula :

C₁₈H₁₆N₂OS

Molecular Weight :

308.3990

9p was obtained according to the **General Procedure O** with 4-Bromothioanisole as aryl bromide and *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** as isocyanoacetamide. It was obtained as a pale-yellow solid in **64 %** yield.

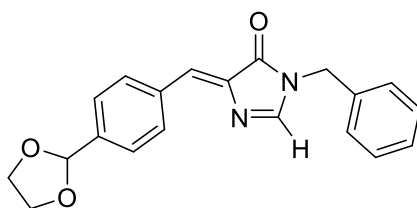
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (d, 1H, J= 1.6 Hz, H_{Imida}), 8.17 (d, 2H, J= 8.5 Hz, H_{Aro}), 7.36-7.30 (m, 7H, H_{Aro}), 7.12 (d, 1H, J= 1.7 Hz, H_{Arylidene}), 4.78 (s, 2H, H_{Bn}), 2.52 (s, 3H, H_{MeO}) **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆)** δ 169.0, 154.9, 142.5, 137.7, 136.8, 132.6, 130.0, 128.7, 128.2, 127.6, 127.4, 125.3, 44.1, 14.0

IR (ATR) : 2986, 1686, 1553, 1494, 1275, 1155, 1073, 810, 725, 697 cm⁻¹

m.p. : 179.5-180.0 °C

HRMS : Anal. Calcd for C₁₈H₁₆N₂OS : [M+H]⁺ 309.1062, found 309.1066.

(Z)-5-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)benzylidene)-3-benzyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one 9q :



Chemical Formula :

$C_{20}H_{18}N_2O_3$

Molecular Weight :

334.3750

9q was obtained according to the **General Procedure O** with 2-(4-bromophenyl)-1,3-dioxolane as aryl bromide and *N*-benzyl-2-isocyanoacetamide **7b** as isocyanoacetamide. It was obtained as a pale-yellow solid in **58 %** yield.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.39 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, *H*_{Imida}), 8.24 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, *H*_{Aro}), 7.51 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, *H*_{Aro}), 7.36-7.30 (m, 5H, *H*_{Aro}), 7.12 (bd, 1H, *H*_{Arylidene}), 5.76 (s, 1H, *H*_{Dioxo}) 4.79 (s, 2H, *H*_{Bn}), 4.08-3.93 (m, 4H, *H*_{Dioxo}) **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 169.2, 156.0, 140.2, 138.9, 136.7, 134.3, 132.2, 128.7, 127.8, 127.7, 127.4, 126.8, 102.3, 64.9, 44.2

IR (ATR) : 3041, 1699, 1633, 1545, 1303, 1204, 1101, 937, 725, 696 cm⁻¹

m.p. : 159.4-160.0 °C

HRMS : Anal. Calcd for $C_{20}H_{18}N_2O_3$: [M+H]⁺ 335.1396, found 335.1386

Table des références bibliographiques

1. Tomic, S. C. R. *Chimie* **2012**, 15 (7), 553–568.
2. Tsien, R. Y. *Annu. Rev. Biochem.* **1998**, 67 (1), 509–544.
3. Valeur, B., *Lumière et Luminescence : Ces Phénomènes Lumineux Qui Nous Entourent*, **2005**.
4. Valeur, B., *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*, **2001**.
5. Kenry; Chen, C.; Liu, B. *Nat Commun* **2019**, 10 (1), 2111.
6. Lavis, L. D.; Raines, R. T. *ACS Chem. Biol.* **2008**, 3 (3), 142–155.
7. Shimomura, O. *J Microsc* **2005**, 217 (1), 3–15.
8. (a) Shimomura, O. *FEBS Letters* **1979**, 104 (2), 220–222; (b) Cody, C. W.; Prasher, D. C.; Westler, W. M.; Prendergast, F. G.; Ward, W. W.. *Biochemistry* **1993**, 32 (5), 1212–1218.
9. Barondeau, D. P.; Kassmann, C. J.; Tainer, J. A.; Getzoff, E. D. *Biochemistry* **2005**, 44 (6), 1960–1970.
10. Chalfie, M.; Tu, Y.; Euskirchen, G.; Ward, W. W.; Prasher, D. C. *Science* **1994**, 263, 802.
11. (a) Pakhomov, A. A.; Martynov, V. I. *Chemistry & Biology* **2008**, 15 (8), 755–764; (b) Wachter, R. M. *Chem. Res.* **2007**, 40 (2), 120–127.
12. (a) Martin, M. E.; Negri, F.; Olivucci, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126 (17), 5452–5464; (b) Bozhanova, N. G.; Baranov, M. S.; Sarkisyan, K. S.; Gritcenko, R.; Mineev, K. S.; Golodukhina, S. V.; Baleeva, N. S.; Lukyanov, K. A.; Mishin, A. S. *ACS Chem. Biol.* **2017**, 12 (7), 1867–1873.
13. Hoppe, H.; Sariciftci, N. S. *J. Mater. Res.* **2004**, 19 (7), 1924–1945.
14. (a) Wu, L.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130 (12), 4089–4096 ; (b) Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4891–4932.
15. Baranov, M. S.; Lukyanov, K. A.; Borissova, A. O.; Shamir, J.; Kosenkov, D.; Slipchenko, L. V.; Tolbert, L. M.; Yampolsky, I. V.; Solntsev, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134 (13), 6025–6032.
16. Chen, K.-Y.; Cheng, Y.-M.; Lai, C.-H.; Hsu, C.-C.; Ho, M.-L.; Lee, G.-H.; Chou, P.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129 (15), 4534–4535.
17. Hsu, Y.-H.; Chen, Y.-A.; Tseng, H.-W.; Zhang, Z.; Shen, J.-Y.; Chuang, W.-T.; Lin, T.-C.; Lee, C.-S.; Hung, W.-Y.; Hong, B.-C.; Liu, S.-H.; Chou, P.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136 (33), 11805–11812.
18. Collado, S.; Pueyo, A.; Baudequin, C.; Bischoff, L.; Jiménez, A. I.; Cativiela, C.; Hoarau, C.; Urriolabeitia, E. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018 (44), 6158–6166.
19. Bureš, F. *RSC Adv.* **2014**, 4 (102), 58826–58851.
20. Follenius-Wund, A.; Bourotte, M.; Schmitt, M.; Ilyce, F.; Lami, H.; Bourguignon, J.-J.; Haiech, J.; Pigault, C. *Biophysical Journal* **2003**, 85 (3), 1839–1850.
21. Imming, P. Medicinal Chemistry. In *The Practice of Medicinal Chemistry*, **2015**, 3–13.
22. Fondation Synergie Lyon Cancer, *Le parcours du médicament*, consulté sur <http://www.synergielyoncancer.fr/les-enjeux/le-parcours-du-medicament> (le 06/04/2020)
23. Proekt, A.; Hemmings, H. C. Mechanisms of Drug Action. In *Pharmacology and Physiology for Anesthesia*, **2019**, 2–19.
24. Thigpen, J. C.; Odle, B. L.; Harirforoosh, S. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* **2019**, 44 (5), 591–609.
25. Sebaugh, J. L. *Pharmaceut. Statist.* **2011**, 10 (2), 128–134.
26. Burnier, M.; Brunner, H.R. *Lancet* **2000**, 355, 637–45.
27. Organisation Mondiale de la Santé, *Questions-réponses l'hypertension artérielle*, **2015**, consulté sur <https://www.who.int/features/qa/82/fr/> (le 06/09/2020).

28. Bernhart, C. A.; Perreaut, P. M.; Ferrari, B. P.; Muneaux, Y. A.; Assens, J.-L. A.; Clement, J.; Haudricourt, F.; Muneaux, C. F.; Taillades, J. E.; Vignal, M.-A.; Gougat, J.; Guiraudou, P. R.; Lacour, C. A.; Roccon, A.; Cazaubon, C. F.; Brelihre, J.-C. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3311–3380.
29. (a) Malamas, M. S.; Erdei, J. J.; Fobare, W. F.; Quagliato, D. A.; Antane, S. A.; Robichaud, A. J. *US 2007/0072925*, **2007**; (b) Hunt, K. W.; Rizzi, J. P.; Cook, A. *WO 2011/072064*, **2011**; (c) Malamas, M. S.; Gunawan, I.S.; Erdei, J. J.; Nowak, P. W.; Stock, J. R.; Yan, Y. *US 2006/0728*, **2006**.
30. Olson, R. E.; Marcin, L. R. *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, **2007**.
31. (a) Connolly, P. J.; Lu, T. L.; Parker, M. H.; Ludovici, D.; Meyer, C.; Meerpoel, L.; Smans, K.; Rocaboy, C. *WO PCT 039769*, **2014**; (b) Lu, T.; Schubert, C.; Cummings, M. D.; Bignan, G.; Connolly, P. J.; Smans, K.; Ludovici, D.; Parker, M. H.; Meyer, C.; Rocaboy, C.; Alexander, R.; Grasberger, B.; De Breucker, S.; Esser, N.; Fraiponts, E.; Gilissen, R.; Janssens, B.; Peeters, D.; Van Nuffel, L.; Vermeulen, P.; Bischoff, J.; Meerpoel, *LBioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2018**, *28* (12), 2159–2164.
32. Nishimura, Y.; Esaki, T.; Isshiki, Y.; Furuta, Y.; Mizutani, A.; Kotake, T.; Emura, T.; Watanabe, Y.; Ohta, M.; Nakagawa, T.; Ogawa, K.; Arai, S.; Noda, H.; Kitamura, H.; Shimizu, M.; Tamura, T.; Sato, H. *J. Med. Chem.* **2020**.
33. Organisation Mondiale de la Santé, *Principaux repères*, **2018**, consulté sur <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (le 06/09/2020).
34. (a) Loaëc, N.; Attanasio, E.; Villiers, B.; Durieu, E.; Tahtouh, T.; Cam, M.; Davis, R.; Alencar, A.; Roué, M.; Bourguet-Kondracki, M.-L.; Proksch, P.; Limanton, E.; Guiheneuf, S.; Carreaux, F.; Bazureau, J.-P.; Klautau, M.; Meijer, L. *Marine Drugs* **2017**, *15* (10), 316.; (b) Carreaux, F.; Bazureau, J.-P.; Renault, S.; Meijer, L.; Lozach, O. *WO 2009/050352*, **2009**.
35. Tahtouh, T.; Elkins, J. M.; Filippakopoulos, P.; Soundararajan, M.; Burgy, G.; Durieu, E.; Cochet, C.; Schmid, R. S.; Lo, D. C.; Delhommel, F.; Oberholzer, A. E.; Pearl, L. H.; Carreaux, F.; Bazureau, J.-P.; Knapp, S.; Meijer, L. *J. Med. Chem.* **2012**, *55* (21), 9312–9330.
36. Ermoli, A.; Bargiotti, A.; Brasca, M. G.; Ciavolella, A.; Colombo, N.; Fachin, G.; Isacchi, A.; Menichincheri, M.; Molinari, A.; Montagnoli, A.; Pillan, A.; Rainoldi, S.; Sirtori, F. R.; Sola, F.; Thieffine, S.; Tibolla, M.; Valsasina, B.; Volpi, D.; Santocanale, C.; Vanotti, E. *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (14), 4380–4390.
37. Bharate, S. B.; Sawant, S. D.; Singh, P. P.; Vishwakarma, R. A. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (8), 6761–6815.
38. Khodair, A. I.; Elbadawi, M. M.; Elsaady, M. T.; Abdellatif, K. R. A. *J. App. Pharm. Sci.* **2017**, *7* (9), 58–68.
39. Mohamed, M. S.; Mahmoud, R. K.; Sayed, A. I.; El-Araby, M. E. *OJMC* **2012**, *02* (02), 24–29.
40. (a) Voosala, C.; Yarla, N. S.; Nakka, M. R.; Vidavaluri, S. *Med chem* **2013**, *04* (01).; (b) Janosik, T.; Johnson, A.-L.; Bergman, J. *Tetrahedron* **2002**, *58* (14), 2813–2819.
41. Mokale, S. N.; Lokwani, D.; Shinde, D. B. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2012**, *20* (9), 3119–3127.
42. Erlenmeyer, E. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1893**, *275* (1), 1–8.
43. Takács, E.; Berente, Z.; Háda, V.; Mahó, S.; Kollár, L.; Skoda-Földes, R. *Tetrahedron* **2009**, *65* (24), 4659–4663.
44. (a) Bonauer, C.; Walenzyk, T.; König, B. *Synthesis*, **2005**, *1*, 1–20; (b) O'Brien, J. L.; Niemann, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79* (1), 80–85; (c) Ward, D. E.; Vázquez, A.; Pedras, M. S. C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (5), 1657–1666.
45. Breitholle, E. G.; Stammer, C. H. *J. Org. Chem.* **1976**, *41* (8), 1344–1349.
46. Inui, T. *B. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 1254–1256.
47. Lott, R. S.; Breitholle, E. G.; Stammer, C. H. *J. Org. Chem.* **1980**, *45* (6), 1151–1153.

48. (a) Yampolsky, I. V.; Remington, S. J.; Martynov, V. I.; Potapov, V. K.; Lukyanov, S. A.; Lukyanov, K. A. *Biochemistry* **2005**, *44*, 5788-5793 ; (b) Pruger, P.; Bach, Y. *Synthesis* **2007**, *7*, 1103-1106 ; (c) Xiang, H.; Alasdair, F. B.; Tonge, P. J. *Org. Lett.* **2002**, *9*, 1523-1526
49. (a) Yang, J.-S.; Huang, G.-J.; Liu, I.-H.; Peng, S.-M. *Chem. Commun.* **2008**, *11*, 1344-1346; (b) Stafforst, T.; Diederichsen, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *6*, 899-911
50. Bhatt, P.V.; Wadla, W.; Rain, I.M.; Pravin, M.P. *Het. Comm.* **2006**, *1*, 79-82.
51. Lee, C.-Y.; Chen, Y.-C.; Lin, H.-C.; Jhong, Y.; Chang, C.-W.; Tsai, C.-H.; Kao, C.-L.; Chien, T.-C. *Tetrahedron* **2012**, *68* (29), 5898-5907.
52. Muselli, M.; Colombeau, L.; Hédouin, J.; Hoarau, C.; Bischoff, L. *Synlett* **2016**, *27* (20), 2819-2825.
53. Lehr, H.; Karlan, S.; Goldberg, M. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75* (15), 3640-3645.
54. Kidwai, A. R.; Devasia, G. M. A. *The Journal of Organic Chemistry* **1962**, *27* (12), 4527-4531.
55. a) Brunken, J.; Bach, G. *Chem. Ber.* **1956**, *89* (6), 1363-1373; (b) Hosmane, S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25* (4), 363-366.
56. Griffiths, G. J.; Hauck, M. B.; Imwinkelried, R.; Kohr, J.; Roten, C. A.; Stucky, G. C.; Gosteli, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (22), 8084-8089.
57. Ekeley, J. B.; Ronzio, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 1353-1356.
58. Baldridge, A.; Solntsev, K. M.; Song, C.; Tanioka, T.; Kowalik, J.; Hardcastle, K.; Tolbert, L. M. *Chemical Communications* **2010**, *46* (31), 5686.
59. Ruhemann, S.; Cunningham, A.V. *J. Chem. Soc.*, **1899**, *75*, 954-963.
60. Gabillet, S.; Loreau, O.; Specklin, S.; Rasalofonjatovo, E.; Taran, F. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (20), 9894-9898.
61. Gong, X.; Yang, H.; Liu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y.; Fu, H. *Org. Lett.* **2010**, *12* (14), 3128-3131.
62. Haung, J.-Y.; Barve, I. J.; Sun, C.-M. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17* (11), 3040-3047.
63. Baranov, M. S.; Lukyanov, K. A.; Yampolsky, I. V. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry* **2013**, *39* (3), 223-244.
64. Clemenceau, A.; Wang, Q.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2017**, *19* (18), 4872-4875.
65. Clemenceau, A.; Wang, Q.; Zhu, J. *Organic Letters* **2018**, *20* (1), 126-129.
66. Yampolsky, I. V.; Kislukhin, A. A.; Amatov, T. T.; Shcherbo, D.; Potapov, V. K.; Lukyanov, S.; Lukyanov, K. A. *Bioorganic Chemistry* **2008**, *36* (2), 96-104.
67. (a) Rajbongshi, B. K.; Nair, N. N.; Nethaji, M.; Ramanathan, G. *Crystal Growth & Design* **2012**, *12* (4), 1823-1829 ; (b) Bhattacharjya, G.; Agasti, S. S.; Ramanathan, G. *Arkivoc* **2006**, *2006* (10), 152, (c) Steinmetzger, C.; Palanisamy, N.; Gore, K. R.; Höbartner, C. A. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25* (8), 1931-1935.
68. Cho, S.; Kim, S.-H.; Shin, D. Recent Applications of Hydantoin and Thiohydantoin in Medicinal Chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2019**, *164*, 517-545.
69. (a) Ware, E. *Chem. Rev.* **1950**, *46* (3), 403-470 ; (b) Kuznetsova, O. Y.; Antipin, R. L.; Udina, A. V.; Krasnovskaya, O. O.; Beloglazkina, E. K.; Terenin, V. I.; Koteliansky, V. E.; Zyk, N. V.; Majouga, A. G. *J. Heterocyclic Chem.* **2016**, *53* (5), 1570-1577 ; (c) Metwally, M. A.; Abdel-Latif, E. *Journal of Sulfur Chemistry* **2012**, *33* (2), 229-257.
70. Gosling, S.; Rollin, P.; Tatibouët, A. *Synthesis* **2011**, *2011* (22), 3649-3660.
71. Kamila, S.; Ankati, H.; Biehl, E. R. *Molecules* **2011**, *16* (7), 5527-5537.
72. Khan, S.; Mahar, R.; Bajpai, V.; Kumar, B.; Chauhan, P. M. S. *New York* **2013**, *8*.
73. Cheng, H.-G.; Chen, H.; Liu, Y.; Zhou, Q. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7* (3), 490-508.
74. (a) Oumouch, S.; Bourotte, M.; Schmitt, M.; Bourguignon, J.-J. *Synthesis* **2005**, *1*, 25-27 ; (b) Gosling, S.; Rollin, P.; Tatibouët, A. *Synthesis* **2011**, *22*, 3649-3660.

75. (a) Katritzky, A. R.; Rewcastle, G. W.; Fan, W.-Q. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5685-5689 ; (b) Lee, D.-H.; Choi, M.; Yu, B.-W.; Ryoo, R.; Taher, A.; Hossain, S.; Jin, M.-J.. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351* (17), 2912–2920.
76. (a) Muselli, M.; Baudequin, C.; Hoarau, C.; Bischoff, L. *Chemical Communications* **2015**, *51* (4), 745–748 ; (b) Muselli, M.; Baudequin, C.; Perrio, C.; Hoarau, C.; Bischoff, L. *Chemistry - A European Journal* **2016**, *22* (16), 5520–5524.
77. (a) Aurelie Schiltz, Thèse de Chimie Organique, Ecole Polytechnique X, 2010. Français. pastel-00558692 ; (b) Lieke, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, *112*, 316
78. Hofmann, A. W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *144*, 114
79. Gautier, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1869**, *146*, 119
80. (a) Hofmann A.W. C.R. *hebd. Séances Acad. Sci.* **1867**, *65*, 484 ; (b) Hofmann A.W. *Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *144*, 114-120 (c) Hofmann A.W. *Liebigs Ann. Chem.* 1868, *146*, 107-119
81. (a) Makosza M.; Wawrzyniewicz M. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4659-4662 ; (b) Starks, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93* (1), 195-199
82. (a) Weber, W. P. ; Gokel, G. W.; Ugi, I. K. *Angew. Chem. Internat. Edit.* **1972**, *11*, 530-531 ; (b) Gokel, G. W.; Widera, R. P.; Weber. W. P.
83. Krapcho, A. P. *Org. Chem.* **1962**, *27* (3), 1089–1090.
84. Mowry, D. T. *Chem. Rev.* **1948**, *42* (2), 189-283.
85. Ugi, I.; Fetzer, U.; Eholzer, U.; Knupfer, H.; Offermann, K. *Angew. Chem. Internat. Edit.* **1965**, *4* (6), 472–484.
86. Skorna, G.; Ugi, I. *Angew. Chem.* **1977**, *89* (4), 267–268.
87. Zhu, J.; Wu, X.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 577-579.
88. (a) Ugi, I.; Meyr, R. *Chem. Ber.* **1960**, *93* (1), 239–248 ; (b) Ingold, C. K. *J. Chem. Soc.* **1924**, *125*, 87-102 ; (c) Hertler, W.; Corey, E. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1221-1222.
89. (a) Atkins, G. M.; Burgess, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4744-4745 ; (b) Creedon, S. M.; Crowley, H. K.; Mc Carthy,, D. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1015-1017 ; (c) Khapli, S.; Dey, S.; Mal, D. *J. Ind. Inst. Sci.* **2001**, *81*, 461-476 ; (d) Khapli, S.; Dey, S.; Mal, D. *ChemInform* **2003**, *34* (40), 461-476.
90. Porcheddu, A.; Giacomelli, G.; Salaris, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (6), 2361–2363.
91. El-Kaïm, L.; Grimaud, L.; Schiltz, A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3024–3026.
92. Kitano, Y.; Manoda, T.; Miura, T.; Chiba, K.; Tada, M. *Synthesis*, **2006**, *3*, 405-410.
93. Couture, A.; Grandclaudeon, P.; Hoarau, C.; Cornet, J.; Hénichart, J.-P.; Houssin, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (11), 3601–3606
94. Bayh, O.; Awad, H.; Mongin, F.; Hoarau, C.; Bischoff, L.; Trécourt, F.; Quéguiner, G.; Marsais, F.; Blanco, F.; Abarca, B.; Ballesteros, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (13), 5190–5196.
95. (a) Pirrung, M. C.; Ghorai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (36), 11772–11773 ; (b) Pirrung, M. C.; Ghorai, S.; Ibarra-Rivera, T. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (11), 4110–4117
96. Giustiniano, M.; Basso, A.; Mercalli, V.; Massarotti, A.; Novellino, E.; Tron, G. C.; Zhu, J. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46* (5), 1295–1357.
97. Lindemann H., Wiegrebe L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1930**, *63*, 1650-1657.
98. Nef, J. U. *Liebigs Ann.* **1892**, *270*, 267–335.
99. Ramozzi, R.; Chéron, N.; Braïda, B.; Hiberty, P. C.; Fleurat-Lessard, P. *New J. Chem.* **2012**, *36*, 1137.
100. (a) Davies, J. E. D.; Wood, W. J. *J. Raman Spectrosc.* **1973**, *1* (4), 383–385 ; (b) Bak, B.; Hansen-Nygaard, L.; Rastrup-Andersen, J. *J. Mol. Spectrosc.* **1958**, *2*, 54–57.
101. (a) Nef, J.U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *280*, 291-342 ; (b) La Spisa, F.; Tron, G. C.; El Kaïm, L. *Synthesis*. **2014**, *46*, 829–841.

102. Ugi, I.; Fetzer, U. *Chem. Ber.* **1961**, *94* (4), 1116–1121.
103. Livinghouse, T.. *Tetrahedron* **1999**, *55* (33), 9947–9978.
104. (a) Oshita, M.; Yamashita, K.; Tobisu, M.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (2), 761–766. ; (b) Kruithof, A.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A.. *Chem. Asian J.* **2015**, *10* (3), 508–520 ; (c) Kaur, T.; Wadhwa, P.; Bagchi, S.; Sharma, A. *Chem. Commun.* **2016**, 52 (43), 6958–6976.
105. (a) Nair, V.; Vinod, A. U. *Chem. Commun.* **2000**, 12, 1019–1020 ; (b) Nair, V.; Rajesh, C.; Vinod, A. U.; Bindu, S.; Sreekanth, A. R.; Mathen, J. S.; Balagopal, L. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36* (12), 899–907.
106. Jie, H.; Li, J.; Li, C.; Jia, X. *Synlett.* **2012**, 23, 2274–2278.
107. (a) Lamberth, C.; Jeanguenat, A.; Cederbaum, F.; De Mesmaeker, A.; Zeller, M.; Kempf, H.-J.; Zeun, R. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2008**, *16* (3), 1531–1545. ; (b) Dömling, A.; Ugi, I.. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 43 ; (c) Váradi, A.; Palmer, T.; Notis Dardashti, R.; Majumdar, S.. *Molecules* **2015**, *21* (1), 19.
108. (a) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126–129. ; (b) Chandgrude, A. *The Passerini Reaction: Scope, Chirality, and Applications*, **2017**.
109. (a) Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386. ; (b) Rocha, R. O.; Rodrigues, M. O.; Neto, B. A. D. *ACS Omega* **2020**, *5* (2), 972–979.
110. Periasamy, M. P.; Walborsky, H. M. *J. Org. Chem.* **1974**, *39* (5), 611–618.
111. Kobayashi, K.; Okamura, Y.; Fukamachi, S.; Konishi, H. *Tetrahedron* **2010**, *66* (40), 7961–7964.
112. Kim, J.; Hong, S. H. *Org. Lett.* **2017**, *19* (12), 3259–3262.
113. Shaw, D. H.; Pritchard, H. *Can. J. Chem.* **1967**, *45*, 2749–2754.
114. (a) Saegusa, T.; Kobayashi, S.; Yoshihiko, I.; Yasuda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4182–4182 ; (b) Saegusa, T.; Ito, Y.; Yasuda, N.; Hotaka, T. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 4238–4240.
115. (a) Ryu, I.; Sonoda, N.; Curran, D. P. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 177–194 ; (b) Zhang, B.; Studer, A. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3505–3521.
116. (a) Curran, D. P.; Liu, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2127–2132 ; (b) Liu, J.; Fan, C.; Yin, H.; Qin, C.; Zhang, G.; Zhang, X.; Yi, H.; Lei, A. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 2145–2147; (c) Rong, J.; Deng, L.; Tan, P.; Ni, C.; Gu, Y.; Hu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2743–2747.
117. (a) Stork, G.; Sher, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105* (22), 6765–6766 ; (b) Stork, G.; Sher, P. M.; Chen, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6384–6385
118. (a) Hoppe, D.; Schöllkopf, U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1972**, *763* (1), 1–16 ; (b) Schröder, R.; Schöllkopf, U.; Blume, E.; Hoppe, I. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1975**, *1975* (3), 533–546.
119. Van Leusen, A. M.; Wildeman, J.; Oldenziel, O. H. *The Journal of Organic Chemistry* **1977**, *42* (7), 1153–1159.
120. Barton, D. H. R.; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 16, 1098
121. (a) Satyanarayana, B.; Sumalatha, Y.; Sridhar, C.; Venkatraman, S.; Reddy, P. P. *Heterocyclic Communications* **2006**, *12*, 323–328 ; (b) Chen, Y.; O'Connor, S. J.; Guan, D.; Newcom, J.; Chen, J.; Yi, L.; Zhang, H.; Hunyadi, L. M.; Natero, R. *WO PCT 058727*, **2004** ; (c) Murugesan, N.; Tellew, J.E.; Macor, J. E.; Gu, Z. *WO PCT 01389*, **2000** ; (d) Murugesan, N.; Tellew, J. E.; Macor, J. E.; Gu, Z. *US PCT 0143024*, **2002**.
122. Bishnoi, A.; Srivastava, K.; Singh, S.; Tripathi, C. M. *Der Pharma Chemica* **2010**, *2*(5), 446–452.
123. (a) Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. *Tetrahedron* **2005**, *61* (46), 10827–10852 ; (b) Valeur, E.; Bradley, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38* (2), 606–631 ; (c) Allen, C. L.; Chhatwal, A. R.; Williams, J. M. J. *Chem. Commun.* **2012**, 48 (5), 666–668 ; (d) Dunetz, J. R.; Magano, J.; Weisenburger, G. A. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20* (2), 140–177.

124. (a) Pattabiraman, V. R.; Bode, J. W. *Nature* **2011**, 480 (7378), 471–479 ; (b) Lundberg, H.; Tinnis, F.; Selander, N.; Adolfsson, H. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43 (8), 2714–2742 ; (c) De Figueiredo, R. M.; Suppo, J.-S.; Campagne, J.-M. *Chem. Rev.* **2016**, 116 (19), 12029–12122.
125. Narendra, N.; Vishwanatha, T. M.; Hosamani, B.; Prabhu, G.; Kumar, L. R.; Sureshbabu, V. V. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 3524–3552.
126. Narendar Reddy, T.; Beatriz, A.; Jayathirtha Rao, V.; de Lima, D. P. *Chem. Asian J.* **2019**, 14 (3), 344–388.
127. Bode, J. W. *Acc. Chem. Res.* **2017**, 50 (9), 2104–2115.
128. (a) Gordon-Wylie, S. W.; Teplin, E.; Morris, J. C.; Trombley, M. I.; McCarthy, S. M.; Cleaver, W. M.; Clark, G. R. *Crystal Growth & Design* **2004**, 4 (4), 789–797 ; (b) Kar, S.; Drew, M. G. B.; Pramanik, A. *Structure* **2010**, 963 (2–3), 160–167
129. (a) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, 107 (1), 174–238 ; (b) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, 110 (2), 1147–1169
130. (a) G. J. P. Perry, I. Larrosa, E. J. *Org. Chem.* **2017**, 25, 3517–3527 ; (b) Y. Wei, P. Hu, M. Zhang, W. Su, *Chem. Rev.* **2017**, 117, 8864–8907 ; (c) T. Patra, D. Maiti, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 7382–7401.
131. (a) Yeung, C. S.; Dong, V. M. *Chem. Rev.* **2011**, 111 (3), 1215–1292 ; (b) Mann, S.; Benhamou, L.; Sheppard, T. *Synthesis* **2015**, 47 (20), 3079–3117 ; (c) Yang, Y.; Lan, J.; You, J. *Chem. Rev.* **2017**, 117 (13), 8787–8863.
132. Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Nature Chem* **2013**, 5 (5), 369–375.
133. Kuhl, N.; Hopkinson, M. N.; Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51 (41), 10236–10254.
134. Djukanovic, D.; Petkovic, M.; Simic, M.; Jovanovic, P.; Tasic, G.; Savic, V. *Tetrahedron Letters* **2018**, 59 (10), 914–917.
135. (a) Yoshida, H.; Fukushima, H.; Ohshita, J.; Kunai, A. *Tetrahedron Letters* **2004**, 45 (47), 8659–8662 ; (b) Yoshida, H.; Fukushima, H.; Morishita, T.; Ohshita, J.; Kunai, A. *Tetrahedron* **2007**, 63 (22), 4793–4805 ; (c) Sha, F.; Huang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48 (19), 3458–3461 ; (d) Yoshida, H.; Asatsu, Y.; Mimura, Y.; Ito, Y.; Ohshita, J.; Takaki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50 (41), 9676–9679.
136. (a) Bossio, R.; Marcaccini, S.; Paoli, P.; Papaleo, S.; Pepino, R.; Polo, C. *Liebigs Annalen der Chemie* **1991**, 1991 (9), 843–849 ; (b) Bossio, R.; Marcaccini, S.; Papaleo, S.; Pepino, R. *J. Heterocyclic Chem.* **1994**, 31, 397–399
137. Gulevich, A. V.; Zhdanko, A. G.; Orru, R. V. A.; Nenajdenko, V. G. *Chem. Rev.* **2010**, 110 (9), 5235–5331.
138. Methyl isocyanoacetate (5g, 134 €, Sigma-Aldrich) et ethyl isocyanoacetate (25g, 335 €, Acros Organics)
139. Matsumoto, K.; Suzuki, M.; Yoneda, N.; Miyoshi, M. *Synthesis* **1977**, 249–250.
140. Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R.; *Liebigs Annalen der Chemie* **1990**, 1990 (9), 935–937.
141. (a) Mossetti, R.; Piralì, T.; Tron, G. C.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2010**, 12 (4), 820–823 ; (b) Bonne, D.; Dekhane, M.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2005**, 7 (23), 5285–5288.
142. García-Valverde, M.; Marcaccini, S.; González-Ortega, A.; Rodríguez, F. J.; Rojo, J.; Torroba, T. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11 (5), 721–725.
143. Reich, H. J. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 7130–7178.
144. Schall, A.; Reiser, O., *Synthesis by Formylation of Arylmetal Reagents*, **2007**.
145. Table de compilation de valeur de pKa, consulté sur <https://www2.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/index.htm> (le 06/09/2020).

146. (a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 52, 3437-3440 ; (b) Miyaura, N.; Suzuki, *Chem. Commun.* **1979**, 0, 866-867. (c) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95 (7), 2457–2483
147. (a) Sung, K. M. *WO 93/24467*, **1993** ; (b) Esaki, T.; Nashimura, Y.; Isshiki, Y. *WO 2010/126030*, **2010**.
148. (a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467-4470 ; (b) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, 107 (3), 874–922.
149. (a) Grigg, R.; Lansdell, M. I.; Thornton-Pett, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 2025-2044 ; (b) Guo, C.; Xue, M.-X.; Zhu, M.-K.; Gong, L.-Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47 (18), 3414–3417 ; (c) Zhang, L.; Xu, X.; Tan, J.; Pan, L.; Xia, W.; Liu, Q. *Chem. Commun.* **2010**, 46 (19), 3357.
150. Hoppe, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, 13 (12), 789–804
151. (a) Suzuki, M.; Nunami, K.-I.; Matsumoto, K.; Yoneda, N.; Kasuga, O.; Yoshida, H.; Yamagushi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28 (8), 2374-2383 ; (b) Nunami, K.-I.; Suzuki, M.; Yoneda, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30 (11), 4015-4024.
152. Suzuki, M.; Nunami, K.-I.; Moriya, T.; Matsumoto, K.; Yoneda, N. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4933-4935.
153. Housseman, C.; Zhu, J. *Synlett* **2006**, 11, 1777-1779.
154. Cronin, D. L.; Wilkinson, J. R.; Todd, L. J. *Journal of Magnetic Resonance (1969)* **1975**, 17 (3), 353–361.
155. Meyer, R.; Schöllkopf, U.; Böhme, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 1183-1193.
156. (a) Nunami, K.-I.; Yamada, M.; Fukui, T.; Matsumoto, K. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7635-7642 ; (b) Jiang, H.; Cheng, Y.; Wang, R.; Zhang, Y.; Yu, S. *Chem. Commun.* **2014**, 50 (46), 6164-6167 ; (c) Tong, K.; Zheng, T.; Zhang, Y.; Yu, S. **2015**, 357 (16–17), 3681–3686 ; (d) He, Y.; Wang, X.; Xiao, J.-A.; Pang, J.; Gan, C.; Huang, Y.; Huang, C. *RSC Adv.* **2018**, 8 (6), 3036–3040.
157. (a) Schöllkopf, U.; Gerhart, F.; Schröder, R. *Angew. Chem. Internat. Edit.* **1969**, 8 (9), 672. (b) Schöllkopf, U.; Gerhart, F.; Schröder, R.; Hoppe, D. *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 766, 116-129 ; (c) Schöllkopf, U.; Schröder, R.; Blume, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 766, 130-141.
158. Lalli, C.; Bouma, M. J.; Bonne, D.; Masson, G.; Zhu, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17 (3), 880–889.
159. (a) Ozaki, Y.; Matsumoto, K.; Miyoshi, M. *Agric. Biol. Chem.* **1978**, 42 (8), 1565-1569 ; (b) Ozaki, Y.; Maeda, S.; Miyoshi, M.; Matsumoto, K. *Synthesis* **1979**, 3, 216-217.
160. Matsumoto, K.; Ozaki, Y.; Suzuki, M.; Miyoshi, M. *Agr. Biol. Chem.* **1976**, 40 (10), 2045–2050.
161. (a) Saegusa, T.; Ito, Y.; Kinoshita, H.; Tomita, S. *The Journal of Organic Chemistry* **1971**, 36 (22), 3316–3323
162. Benito-Garagorri, D.; Bocokić, V.; Kirchner, K. *Tetrahedron Letters* **2006**, 47 (49), 8641–8644.
163. (a) Ito, Y.; Sawamura, M.; Kobayashi, M.; Hayashi, T. *Tetrahedron Letters* **1988**, 29 (48), 6321-6324 ; (b) Sawamura, M.; Nakayama, Y.; Kato, T.; Ito, Y. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1727-1732.
164. Suginome, M.; Ito, Y. *Transition Metal-Mediated Polymerization of Isocyanides*, **2004**
165. (a) Vlaar, T.; Ruijter, E.; Maes, B. U. W.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52 (28), 7084–7097 ; (b) Perego, L. A.; Fleurat-Lessard, P.; El Kaïm, L.; Ciofini, I.; Grimaud, L. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22 (43), 15491–15500.
166. Kosugi, M.; Ogata, T.; Tamura, H.; Sano, H.; Migita, T. *Chemistry Letters* **1986**, 1197-1200.
167. Saluste, C. G.; Whitby, R. J.; Furber, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39 (22), 4156-4158.
168. Boyarskiy, V. P.; Bokach, N. A.; Luzyanin, K. V.; Kukushkin, V. Yu. *Chem. Rev.* **2015**, 115 (7), 2698–2779.

169. (a) Markies, B. A.; Canty, A. J.; de Graaf, W.; Boersma, J.; Janssen, M. D.; Hogerheide, M. P.; Smeets, W. J. J.; Spek, A. L.; van Koten, G. *J. Organomet. Chem.* **1994**, 482, 191; (b) Ball, N. D.; Gary, J. B.; Ye, Y.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 7577.
170. Collet, J. W.; Roose, T. R.; Ruijter, E.; Maes, B. U. W.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59 (2), 540–558.
171. Institut National de Recherche et de Sécurité, *Fiche toxicologique n°49 (Benzène)*, **2019**, consulté sur http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_49 (le 06/09/2020).
172. Zaleskiy, S. S.; Ananikov, V. P. *Organometallics* **2012**, 31 (6), 2302–2309.
173. Mickael Muselli, Thèse de Chimie Organique, Normandie Université, 2017. Français. NNT : 2017NORMIR10, tel-02003615.
174. (a) Chadwick, S. T.; Rennels, R. A.; Rutherford, J. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122 (36), 8640–8647 ; (b) Perna, F. M.; Salomone, A.; Dammacco, M.; Florio, S.; Capriati, V. *Eur. J.* **2011**, 17 (29), 8216–8225.
175. Frippiat, S.; Leterrier, C.; Baudequin, C.; Hoarau, C.; Bischoff, L. *Synlett* **2020**, 31 (12), 1211-1215