



HAL
open science

Cascades complexes exploitant des adduits de Ugi et de Passerini-Smiles

Cristina Cheibas

► **To cite this version:**

Cristina Cheibas. Cascades complexes exploitant des adduits de Ugi et de Passerini-Smiles. Chimie organique. Institut Polytechnique de Paris, 2023. Français. NNT : 2023IPPAX010 . tel-04390675

HAL Id: tel-04390675

<https://hal.science/tel-04390675v1>

Submitted on 13 Mar 2024

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.



INSTITUT
POLYTECHNIQUE
DE PARIS



Cascades complexes exploitant des adduits de Ugi et de Passerini- Smiles

Thèse de doctorat de l'Institut Polytechnique de Paris
préparée à l'École Polytechnique

ED n°626 : École Doctorale de l'Institut Polytechnique de Paris
Spécialité de doctorat : Chimie

Thèse présentée et soutenue à Palaiseau, le 09.02.2023, par

Cristina Cheibas

Composition du Jury :

Cyril Ollivier Directeur de Recherche, Sorbonne Université (MACO)	Rapporteur
Julie Oble Maître de Conférences, Sorbonne Université (ROCS)	Rapporteur
Samir Zard Professeur émérite, École Polytechnique (LSO)	Président
Sandrine Calvet-Vitale Maître de Conférences, Université Paris Descartes (LCBPT)	Examineur
Laurent El Kaïm Directeur de Recherche, École Polytechnique (LSO)	Directeur de thèse

Thèse de doctorat

NNT : 2023IPPAX010

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le Docteur Cyril Ollivier, le Docteur Julie Oble, Le Professeur Samir Zard ainsi que le Docteur Sandrine Calvet-Vitale d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Par la suite, je souhaiterais remercier le Professeur Laurent El Kaïm, mon directeur de thèse, que j'ai connu il y a maintenant cinq ans. Je lui suis très reconnaissante de m'avoir donnée cette opportunité d'effectuer ma thèse au sein de son équipe. Je tiens à te remercier pour l'autonomie que tu m'as donnée, pour ta confiance, ton soutien, les discussions très enrichissantes qu'on a eu au cours de toutes ces années. T'as toujours été comme un père, et t'as réussi à me sortir de ma « carcasse ». Merci pour les croissants du matin, on en a profité pendant longtemps, ça nous faisait du bien avant les journées de manips 😊

Je voudrais également remercier le Docteur Sébastien Prévost pour tout son soutien, sa disponibilité, ses idées. Je venais souvent demander son avis sur mes résultats et la porte m'a toujours été grande ouverte. Je te suis très reconnaissante pour ta bienveillance et ton accessibilité.

Je souhaite présenter mes remerciements particuliers au Docteur Laurence Grimaud ainsi qu'au Docteur Maxime Vitale de m'avoir accueillie chaleureusement au sein de leur équipe pour effectuer les essais en électrochimie. Je vous suis très reconnaissante du temps que vous avez passé avec moi à m'expliquer les bases de l'électrochimie et surtout à faire les manips. C'était un très grand plaisir de travailler avec vous, merci infiniment ! Je remercie également toute l'équipe du LBM d'avoir partagé votre matériel et vos paillasses.

Je remercie toutes les personnes que j'ai rencontrées au sein du laboratoire :

Merci à Nicolas d'avoir partagé ses connaissances avec moi et d'avoir passé du temps à dépouiller mes résultats. C'est grâce à toi que je sais faire les grignards. Je te remercie d'avoir donné une bonne ambiance au labo, d'avoir échangé tes expériences en cuisine, tes recettes, ça m'a beaucoup inspiré dans mes aventures culinaires.

Merci au Docteur Mansour Dolé Kérim pour sa bonne humeur, pour la danse au labo. Ton soutien m'a beaucoup aidé et m'a permis d'avancer même si ça n'a pas toujours été facile.

Merci à Hugo et à Ghizlene pour les moments passés ensemble, pour les parties de Tarot, leur soutien. La résolution des mystères va me manquer beaucoup 😊

Je souhaiterais remercier également tous les autres membres du LSO et de l'UCP pour leur sympathie, et plus particulièrement Anaïs, Marianne, Louis, Valentin, Antoine, Quentin, Jean, Sammi, Alexine, Daeun, Julien, Clarissa, Asmae, Marwa.

Enfin, je voudrais remercier ma famille et plus particulièrement ma sœur Iuliana qui m'a toujours aidée, encouragée et surtout cru en moi. Merci à mes parents qui m'ont toujours appris à aller le plus loin dans mes rêves, et surtout de m'avoir fait venir en France, d'avoir pensé à nous, à notre futur... Merci à mon conjoint Patrick pour tout ce qu'il fait pour moi, de m'avoir supporté dans les moments difficiles, d'avoir accepté que je travaille jusqu'à tard et bien sûr de m'avoir attendu les soirs avec le repas prêt ! Jack je te remercie d'avoir été très sage quand je travaillais, merci pour les câlins que tu me faisais quand j'étais triste ou tout simplement quand j'avais besoin de réconfort.

A Patrick,

A Jack et Nina,

A mes parents,

A ma famille,



Résumé

Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressés aux réactions de post-condensation sur des adduits de Ugi et de Passerini-Smiles.

Ce travail repose principalement sur deux études mettant en jeu des transformations en cascade complexes.

La première étude est consacrée à la réactivité des adduits de Ugi en présence d'acétate de Mn(III) dans l'acide acétique. Plusieurs composés spiro-tricycliques ont été obtenus impliquant une oxydation radicalaire globale à quatre électrons. Afin de rendre cette méthode plus durable, le développement d'un procédé catalytique à base de manganèse fut étudié via un processus électrochimique. Cependant, l'extension de ce projet à l'électrochimie est encore à l'étude et nécessite plusieurs investigations.

La deuxième étude est consacrée à l'extension de la réaction de Passerini-Smiles aux phosphonates d'acyle, pour la mise en place des réarrangements en cascade sur les adduits synthétisés dans des conditions basiques. Une réactivité complètement différente a été mise en évidence pour les deux familles de produits de Passerini-Smiles préparés. D'une part, les adduits issus du 4-nitrophénol suivent une séquence de trois réactions : le réarrangement de Smiles, la réaction de Phospha-Brook ainsi qu'un rare réarrangement de Truce-Smiles à quatre centres, conduisant à la formation de diarylamides. Ce réarrangement de Truce-Smiles fut ensuite étendu à d'autres substrats alternatifs comme les α -cétoamides qui peuvent être engagés dans des cascades similaires. D'autre part, les adduits synthétisés à partir du 2-nitrophénol suivent un chemin réactionnel modifié lorsque ces derniers sont engagés dans les conditions de la transformation précédente, menant à la formation de N-benzoyloxy-benzimidazolones. Afin de proposer un mécanisme plausible pour la formation de ces produits, une modélisation de chaque séquence a été réalisée par des méthodes DFT.

Abstract

In the context of this PhD, we investigated post-condensation reactions on Ugi and Passerini-Smiles adducts.

This work is divided in two different projects involving complex cascade transformations.

In a first part, we studied the reactivity of Ugi adducts in the presence of Mn(III) acetate in acetic acid. During this study, several spiro-tricyclic compounds were obtained involving an overall four-electron radical oxidation. In order to make this method more sustainable, the implementation of manganese-based catalytic process was studied via galvanostatic electrolysis. However, the extension of this project to Mn(III) electrochemical catalysis is still under study and requires several investigations.

In the second part we studied the extension of Passerini-Smiles reaction to acyl phosphonates for the development of complex cascade rearrangements under basic conditions. Two families of Passerini-Smiles products were synthesized with a completely different reactivity. On the one hand, the adducts arising from 4-nitrophenol underwent a cascade of three rearrangements, including a rare 1,3 Truce-Smiles rearrangement leading to the formation of diarylamides. This 1,3 Truce-Smiles rearrangement representing the key step of the cascade was then extended to other alternative substrates such as keto-amides that we could engage in similar cascades. On the other hand, the adducts synthesized from 2-nitrophenol follow a modified reaction pathway leading to benzimidazolone derivatives in a single step. A complete DFT study was carried out on both sequences in order to suggest a plausible mechanism for these transformations.

Table des matières

Chapitre I . Les réactions multicomposants des isonitriles	11
I. Généralités	13
I.1. La réaction de Passerini.....	13
I.2. La réaction de Ugi.....	16
II. Les réactions de Passerini «tronquées».....	17
II.1. Substitution de l'acide carboxylique dans la réaction de Passerini.....	17
II.2. Analogues du carbonyle dans la réaction de Passerini	22
II.3. Analogues de l'isonitrile dans des réactions multicomposants	22
II.4. La stéréosélectivité de la réaction de Passerini	23
III. Les réactions de Ugi «tronquées» (U-4CR).....	25
III.1. Substitution de l'acide carboxylique dans la réaction de Ugi.....	25
III.2. Analogues de l'amine dans la réaction de Ugi	28
IV. Post-condensation de Passerini et de Ugi	29
IV.1. Couplages organométalliques	30
IV.2. Condensations.....	31
IV.3. Cycloadditions	33
IV.4. Réactions radicalaires.....	34
V. Conclusion	35
VI. Références Bibliographiques.....	37
Chapitre II . Post-condensations de la réaction de Ugi via une cascade de cyclisations radicalaires catalysée au Mn(III)	41
I. Chimie radicalaire par oxydo-réduction catalysée au Mn(III) – Bibliographie	45
I.1. Généralités sur la réactivité du Mn(III).....	45
I.2. Les premiers exemples dans la littérature	47
I.3. Utilisation d'un co-oxydant	48
I.4. Exemples d'applications de cyclisations oxydantes à l'acétate de Mn(III) ^[18]	49
I.5. Conclusion	52
II. Application des cyclisations oxydantes par l'acétate de Mn(III) aux adduits de Ugi – Résultats expérimentaux	53
II.1. Travaux d'optimisation et réflexions mécanistiques.....	53
II.2. Représentation synthétique de la réaction de Buchner ^[25]	56
II.3. Etude du potentiel synthétique de la cyclisation oxydante	59
II.3.a. L'acide monoéthylester malonique dans les adduits de Ugi	59
II.3.b. Analogues de l'acide malonique dans les adduits de Ugi.....	63
II.4. Quelques essais en catalyse électrochimique.....	65
II.5. Conclusion	71
III. Références Bibliographiques.....	72
Chapitre III . Réaction de Passerini-Smiles des phosphonates d'acyle et réarrangements en cascade de type Smiles/Phospha-Brook.....	75

I. Le réarrangement de Phospha-Brook - Bibliographie	79
II. Les réarrangements de type Smiles – Bibliographie	83
II.1. Le réarrangement de Smiles	83
II.1.a. Généralités	83
II.1.b. Applications du réarrangement de Smiles	86
II.2. Le réarrangement de Truce-Smiles	88
II.3. Conclusion	94
III. Transformations en cascade sur des adduits de Passerini-Smiles	95
III.1. Réaction de Passerini-Smiles des phosphonates d'acyle	95
III.1.a. Préparation des précurseurs en présence du <i>p</i> -nitrophénol	97
III.1.b. Préparation des précurseurs en présence de l' <i>o</i> -nitrophénol.....	104
III.2. Réactivité des adduits de Passerini-Smiles des phosphonates d'acyle.....	105
III.2.a. Etude de la réactivité des adduits <i>p</i> -nitro-substitués.....	105
III.2.b. Etude de la réactivité des adduits <i>o</i> -nitro-substitués.....	115
IV. Extension du potentiel synthétique à des amides peu encombrés.....	124
IV.1. Préparation d' α -cétoamides de départ.....	124
IV.2. Transformation des cétoamides <i>p</i> -nitro-substitués	125
V. Applications et conclusion	128
VI. Références Bibliographiques.....	131
<i>Chapitre IV . Partie expérimentale.....</i>	<i>135</i>
I. Partie expérimentale du Chapitre II – Cyclisations oxydantes par le Mn(III).....	138
I.1. Préparation des adduits de Ugi	139
I.2. Cyclisations en présence d'acétate de Mn(III)	152
II. Partie expérimentale du Chapitre III	157
II.1. Préparation des adduits de Passerini-Smiles	157
II.2. Cascade Smiles-PB-Truce-Smiles	183
II.3. Synthèse de benzimidazolones	200
II.4. Synthèse d' α -cétoamides.....	205
II.5. Cascade Pudovik-PB-Truce-Smiles	217
II.6. Applications.....	226
III. Références bibliographiques.....	232

Liste des Abréviations

Ac ₂ O:	anhydride acétique
AcOH:	acide acétique
APTS:	acide paratoluènesulfonique
Ar:	aromatique
Binap:	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn:	benzyle
Boc:	<i>tert</i> -butoxycarbone
cat.:	catalytique
conv.:	conversion
Cy:	cyclohexyle
DABCO:	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
dba:	dibenzylidène acétone
dbm:	dibenzoylméthane
DBU:	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-1,4-ène
DCM:	dichlorométhane
DCE:	1,2-dichloroéthane
Δ:	chauffage
DFT:	Density Functional Theory
DIPEA:	N, N-diisopropyléthylamine
DLP:	1,2-dilinoéyle-sn-glycéro-3-phosphocholine
DMF:	diméthyle formamide
DMSO:	diméthylesulfoxyde
dppe:	diphosphinophényle éthane
d.r.:	rapport diastéréoisomérique
E:	électrophile
e.e.:	excès énantiomérique
Et:	éthyle
Et ₂ O:	éther diéthylique

EtOH:	éthanol
équiv.:	équivalent
EWG:	Electron withdrawing group
h:	heures
het:	hétéroaromatique
HRMS:	spectrométrie de masse haute résolution
<i>i</i> -Pr:	isopropyle
I.R.:	infrarouge
j:	jours
KHMDS:	Potassium bis(triméthylsilyl)amide
M:	mol.L ⁻¹
Me:	méthyle
MeCN:	acétonitrile
Me-Phos:	2-Dicyclohexylphosphino-2'-methylbiphenyl
min:	minutes
m.p.:	point de fusion
MS:	tamis moléculaire
MW:	microondes
Ns:	N-alkyl nitrobenzenesulfonamide
Nu:	nucléophile
Ph:	phényle
PyBox:	pyridine bisoxazoline
Rdt:	rendement
R _f :	rapport frontal
RMN:	Résonance magnétique nucléaire
salen:	salicylimine
<i>t</i> -Bu:	<i>tert</i> -butyle
t.a:	température ambiante
TADDOL:	α, α, α', α'-tétraaryl-2,2-disubstitué 1,3-dioxolane-4,5-diméthanol
TEA:	triéthyleamine
TEMPO:	(2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy

TFE:	2,2,2-trifluoroéthanol
THF:	tétrahydrofurane
TfOH:	acide triflique
TMS:	triméthylsilyle
Ts:	<i>p</i> -toluènesulfonyl
TsOH:	acide paratoluènesulfonique
XPhos:	2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

Chapitre I . Les réactions multicomposants des isonitriles

Les réactions multicomposants des isonitriles

I. Généralités	13
I.1. La réaction de Passerini.....	13
I.2. La réaction de Ugi.....	16
II. Les réactions de Passerini «tronquées».....	17
II.1. Substitution de l'acide carboxylique dans la réaction de Passerini.....	17
II.2. Analogues du carbonyle dans la réaction de Passerini	22
II.3. Analogues de l'isonitrile dans des réactions multicomposants	22
II.4. La stéréosélectivité de la réaction de Passerini	23
III. Les réactions de Ugi «tronquées» (U-4CR).....	25
III.1. Substitution de l'acide carboxylique dans la réaction de Ugi.....	25
III.2. Analogues de l'amine dans la réaction de Ugi	28
IV. Post-condensation de Passerini et de Ugi	29
IV.1. Couplages organométalliques	30
IV.2. Condensations.....	31
IV.3. Cycloadditions	33
IV.4. Réactions radicalaires.....	34
V. Conclusion	35
VI. Références Bibliographiques.....	37

I. Généralités

Lorsque nous nous intéressons à une réaction multicomposant, nous optons pour une réactivité convergente mettant en jeu plus de deux réactifs dont la quasi-totalité des atomes initiaux sont incorporés dans le nouveau produit ainsi formé (**Schéma I-1**). Contrairement aux approches classiques qui sont pour la plupart du temps linéaires ou encore divergentes multi-étapes, ce type d'approche est apprécié pour son efficacité. En effet, la convergence contribue à l'assemblage de structures complexes avec une économie d'étapes et d'atomes.

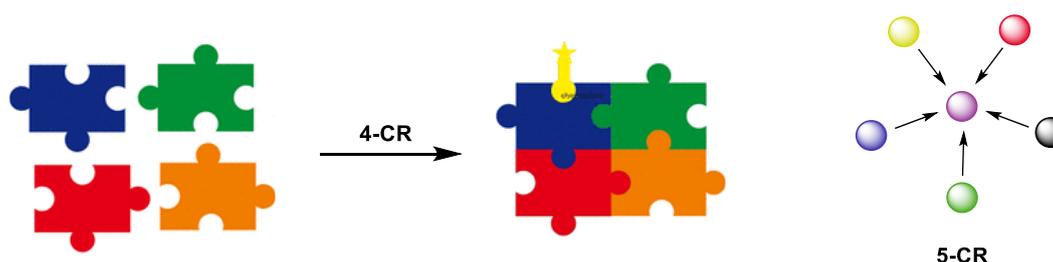


Schéma I-1. Réaction multicomposant

L'utilisation des réactions multicomposants pour la formation de structures complexes a surtout été démontrée avec la chimie des isonitriles.^[1] La plupart des réactions multicomposants mettant en jeu des isonitriles (IMCRs) s'appuient sur les travaux pionniers de Passerini et de Ugi.

I.1. La réaction de Passerini

En 1921, Mario Passerini décrit la première réaction multicomposant mettant en jeu un isonitrile.^[2] Le couplage de ce dernier avec un acide carboxylique et un carbonyle tel un aldéhyde ou une cétone mène à la formation d' α -acyloxy carbonamides (**Schéma I-2**). Ce type de structure étant présent dans des produits naturels ou dans des composés bioactifs, la réaction de Passerini constitue une voie puissante pour la création de bibliothèques de molécules à potentiel pharmacologique.

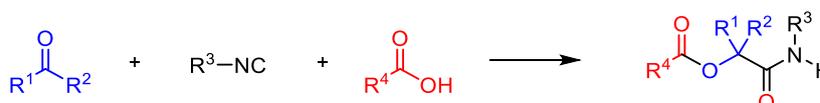


Schéma I-2. Réaction de Passerini

C'est une réaction généralement réalisée à température ambiante, dans des solvants aprotiques peu polaires (DCM, toluène, THF) à des fortes concentrations. Certains exemples sont aussi menés sans solvant^{[3],[4]} ou dans l'eau^[5].

Plusieurs investigations mécanistiques ont été réalisées sur la réaction de Passerini suggérant un mécanisme concerté non ionique, dont les premières datent de 1961 menées par Ivar Ugi.^[6] Dans cette transformation, la première étape consiste en la formation d'un intermédiaire imidate. Un transfert d'acyle sur le groupement hydroxy proche appelé aussi réarrangement de Mumm permet la formation du produit (**Schéma I-3**). Les études mécanistiques^[7] montrent l'implication de deux molécules d'acide, ce qui sous-entend une transformation à quatre composants. Ainsi, lors de la première étape le carbonyle est activé par l'acide via une liaison hydrogène, puis une deuxième molécule d'acide vient assister le transfert d'acyle en protonant la fonction amide formée.

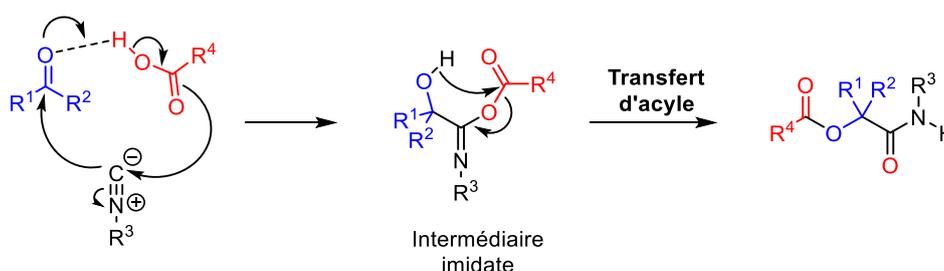


Schéma I-3. Mécanisme de la réaction de Passerini

Le réarrangement de Mumm décrit pour la première fois en 1910 implique le transfert de type 1,3-(O,N) d'un groupement acyle (**Schéma I-4**).^[8]

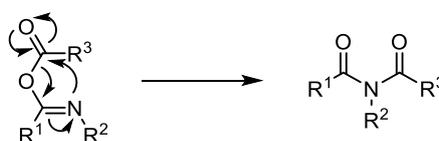


Schéma I-4. Réarrangement de Mumm

Notons que dans le cas des réactions de Passerini et de Ugi, ce réarrangement implique un transfert d'acyle modifié de type 1,4-(O,O) et 1,4-(O,N) respectivement.

Les conditions douces de la réaction de Passerini, faiblement acides, permettent une forte tolérance de groupes fonctionnels.

Le potentiel synthétique de la transformation est relativement vaste de par l'utilisation de nombreux aldéhydes et cétones non encombrés. Cependant, certains aldéhydes hétéroaromatiques^[10] ou dérivés carbonyles α,β -insaturés^{[3],[11]} ont une réactivité restreinte. De plus, les cétones bicycliques telles que le camphre ou la bicyclo[3.2.1]octanone-2 ne réagissent pas avec l'isonitrile même en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.^[12]

D'autre part, un large spectre d'acides carboxyliques et d'isonitriles est toléré dans la réaction de Passerini. Pour pallier à l'instabilité des isonitriles aromatiques ou encore à la volatilité de certains isonitriles, ces derniers peuvent être préparés *in situ*. L'utilité de cette stratégie fut montrée dans les travaux de recherche effectués par Spallarossa et ses collaborateurs obtenant d'excellents rendements (**Schéma I-5**)^[13]

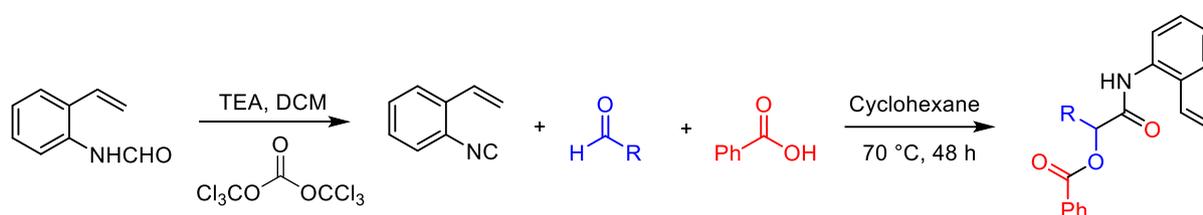


Schéma I-5. Génération d'isonitrile *in situ* suivie de la réaction de Passerini

D'autre part, Quelhas *et al.* ont récemment montré la faisabilité de la réaction de Passerini en utilisant des isonitriles insaturés peu stables tels que le vinyle, l'allényle ou encore le propargyle isonitrile, menant à la formation d'amides α -acyloxy insaturés (**Schéma I-6**).^[14]

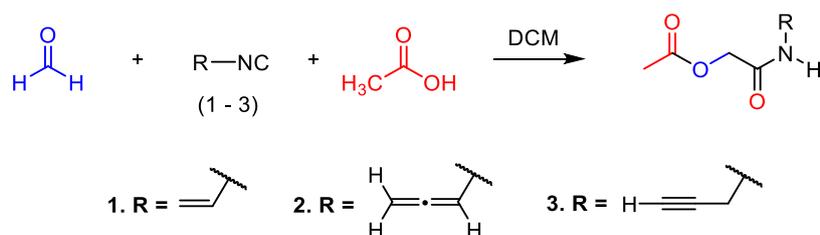


Schéma I-6. Réaction de Passerini impliquant des isonitriles insaturés

Durant les deux dernières décennies, la réaction de Passerini a connu un intérêt particulier en raison de son utilité synthétique et de la variété structurale des composés issus de cette transformation. Cela a donc orienté les chercheurs vers la mise en place de nouvelles stratégies de synthèse qui visent à remplacer un ou deux composants voire même à rajouter un composant pour former de nouveaux produits. Ces derniers peuvent ensuite être complexifiés par des post-modifications.

I.2. La réaction de Ugi

La réaction de Ugi fut l'une des plus importantes extensions de la réaction de Passerini décrite par Ivar Ugi en 1959.^[16] Cette transformation à quatre composants implique un aldéhyde, une amine, un acide carboxylique ainsi qu'un isonitrile, conduisant à la formation de dérivés α -acétamidoamides en une seule étape (**Schéma I-7**). Cependant, la préformation de l'imine permet souvent d'obtenir de meilleurs résultats.

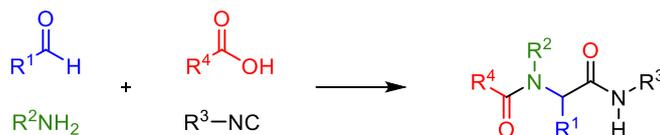


Schéma I-7. Réaction de Ugi

C'est une réaction dite « économique en atomes » car les quatre composants mis en jeu se retrouvent dans la molécule finale et seule une molécule d'eau est perdue au cours de la transformation. Elle est souvent menée à température ambiante dans un solvant protique polaire (MeOH, EtOH etc.) et à forte concentration. Des exemples dans la littérature montrent qu'il est possible d'utiliser des solvants aprotiques polaires (DMF, THF etc.) ou aqueux^[17]. Cependant, les solvants aprotiques apolaires comme par exemple le toluène ou le benzène sont très rarement utilisés.

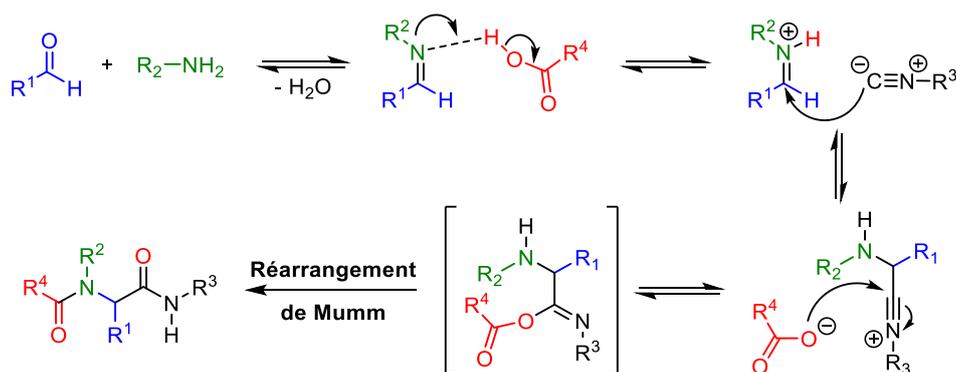


Schéma I-8. Mécanisme de la réaction de Ugi

Contrairement à la réaction de Passerini, la réaction de Ugi suit un mécanisme ionique mettant en jeu des intermédiaires chargés (**Schéma I-8**).^[18] Ainsi, la première étape consiste en la formation de l'imine, qui après protonation induite par l'acide carboxylique conduit à l'ion iminium. Ce dernier est beaucoup plus réactif face à l'addition nucléophile de l'isonitrile comparé aux groupements carbonyles. Le mécanisme comporte plusieurs étapes réversibles

menant à la formation d'un intermédiaire imidate d'acyle. Seule l'étape finale est irréversible impliquant le réarrangement de Mumm comme dans le cas de la réaction de Passerini.

Une multitude d'études sur la réaction de Ugi montrent une grande variété structurale tolérée lors du couplage. Ainsi, il s'avère que les aldéhydes aliphatiques, aromatiques et α,β -insaturés (contrairement à la réaction de Passerini) constituent de bons partenaires. Cependant, les cétones sont moins utilisées car elles nécessitent un temps réactionnel beaucoup plus long.

D'autre part, elle est généralement réalisée avec des amines primaires. Cela est dû au fait que l'utilisation des amines secondaires mène à un réarrangement de Mumm provoqué par l'azote de l'isonitrile, et non celui de l'amine, conduisant ainsi à des α,α -diacylimides (**Schéma I-9**).^[19]

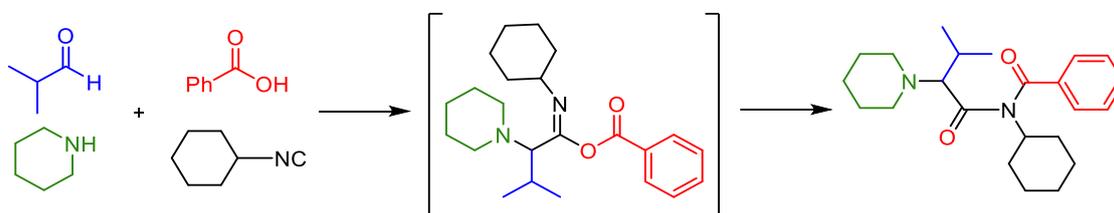


Schéma I-9. Couplage de Ugi des amines secondaires

La plupart des études menées sur les réactions de Passerini et de Ugi reposent sur la substitution de l'acide carboxylique et du dérivé carbonylé menant à la formation de nouvelles structures via un mécanisme qui varie selon les groupements fonctionnels présents dans le milieu. Nous allons nous focaliser par la suite sur les différentes variations des réactions multicomposants mettant en jeu les isonitriles.

II. Les réactions de Passerini «tronquées»

Dans cette partie, nous avons choisi quelques exemples de réactions de type Passerini dans le but d'illustrer au mieux l'évolution de cette transformation. La liste n'étant pas exhaustive, nous souhaitons montrer en grande partie les approches qui nous semblent le plus en accord avec nos travaux de recherche.

II.1. Substitution de l'acide carboxylique dans la réaction de Passerini

Ivar Ugi fut le premier à proposer l'utilisation de HN_3 et d' $\text{Al}(\text{N}_3)_3$ pour remplacer l'acide carboxylique dans la réaction de Passerini (**Schéma I-10**).^[20] Cette transformation est devenue

par la suite une méthode pour la préparation d' α -hydroxy tétrazoles, impliquant une étape finale d'électro-cyclisation.

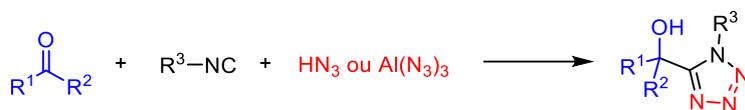


Schéma I-10. Réaction de Passerini des dérivés d'azoture

C'est seulement en 2002 que Nixey et Hulme utilisent du TMS-N₃, un composé commercial, non explosif et moins toxique, comme la source d'azoture pour la préparation de tétrazoles.^[21] Puis en 2016 Dömling améliore significativement cette méthode en utilisant la sonication (**Schéma I-11**).^[22]

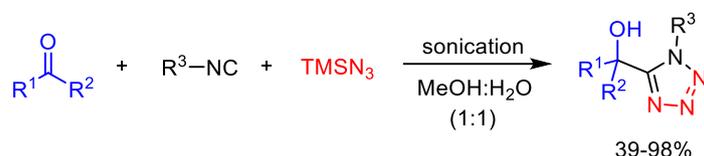


Schéma I-11. Réaction de Passerini au TMS-N₃

Il existe dans la littérature un éventail d'exemples de réactions de Passerini proposant le remplacement de l'acide carboxylique par un acide protique ou un acide de Lewis, conduisant à la formation d' α -hydroxy amides. Les substituants de l'acide carboxylique ont été évoqués dans la revue de Banfi *et al.*, impliquant notamment des acides minéraux tels que le HCl, le HBr, le HNO₃, le H₃PO₄ ou le H₂SO₄ et des acides de Lewis tels que TiCl₄, BF₃, AlCl₃, POCl₃ ou encore une combinaison de Me₃SiCl avec du Zn(OTf)₂.^[23]

Une variante intéressante de la réaction de Passerini repose sur la substitution de l'acide carboxylique par un alcool. Cependant, étant donné que cette réaction nécessite un milieu acide pour activer le carbonyle, un simple alcool n'est pas suffisant pour générer des amides α -alkoxy.

C'est ainsi que notre laboratoire s'est intéressé en 2006 au développement de la réaction de Passerini-Smiles qui consiste à remplacer l'acide carboxylique par un phénol électroniquement appauvri de type nitrophénol.^[24] Cette dernière a lieu selon le même mécanisme initial que celui présenté dans la partie **I.1**, mais le réarrangement de Smiles qui vient remplacer le

réarrangement de Mumm déplace tous les équilibres vers la formation d'amides α -aryloxy (**Schéma I-12**).

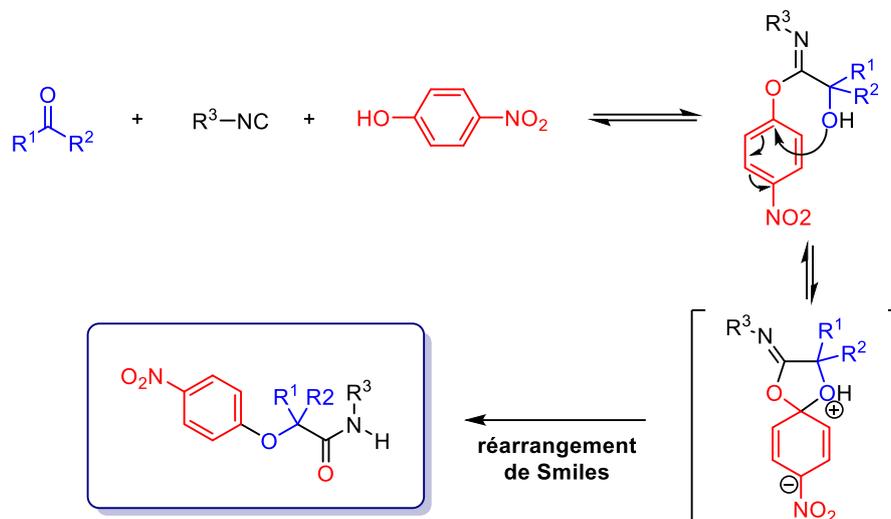


Schéma I-12. Mécanisme du couplage de Passerini-Smiles

Les conditions de la réaction de Passerini-Smiles ont ensuite été revues au sein de notre équipe permettant d'améliorer les rendements ainsi que le potentiel synthétique de la transformation (**Schéma I-13**). Ces travaux ont été propices au développement de nouvelles réactions de post-condensation.^[25]

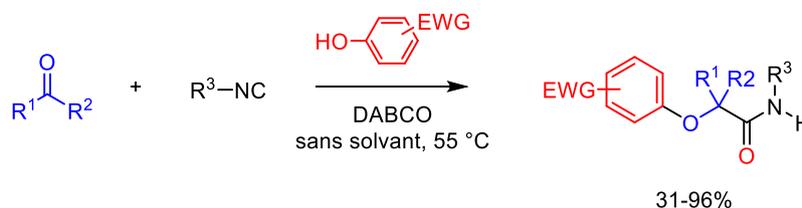
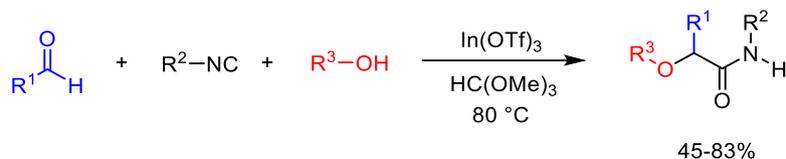
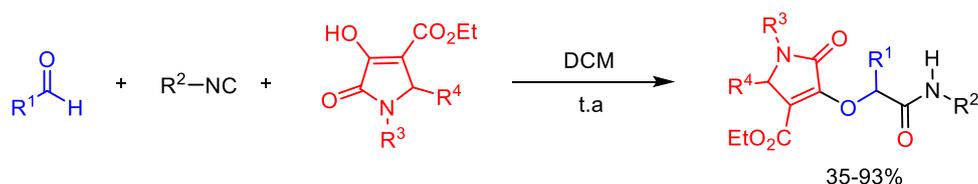


Schéma I-13. Réaction de Passerini-Smiles

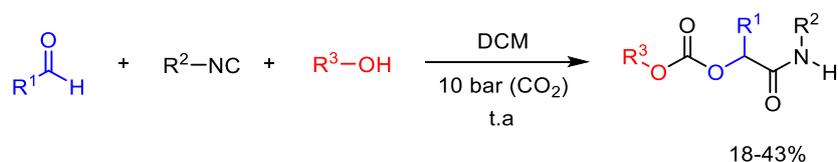
Quelques années plus tard, Taguchi *et al.* ont voulu étendre le potentiel synthétique de la réaction de Passerini en utilisant des alcools aliphatiques.^[26] La réaction est réalisée en présence d'un acide de Lewis en tant que catalyseur et d'additif. L'alcool, utilisé en large excès, joue le rôle de réactif et de solvant. Cependant, la transformation est limitée aux aldéhydes aromatiques et α,β -insaturés. De plus, l'alcool est choisi en fonction de son faible point d'ébullition (**Schéma I-14**). Il est à noter que des meilleurs résultats sont obtenus pour les alcools tertiaires comparé aux alcools secondaires ou primaires.


Schéma I-14. Réaction de Passerini des alcools aliphatiques

Plus récemment Neo et Marcos ont réalisé une réaction de Passerini-Smiles impliquant un énol de type pyrrolidine-2,3-dione qui mène à la formation d'énolamides (**Schéma I-15**).^[27]


Schéma I-15. Réaction de Passerini des énols

Dans la même période, Cramail et Meier ont eu l'idée d'une nouvelle approche en remplaçant l'acide carboxylique par un alcool et du CO₂.^[28] C'est donc la première transformation de Passerini mettant en jeu quatre composants (P-4CR) qui a été présentée dans la littérature. La première étape consiste en la formation d'un ion carbonate, qui après addition sur l'ion nitrilium se poursuit par un réarrangement de Mumm conduisant à la formation d'amides α-alkoxycarobonyle. Cependant, les produits obtenus ont été isolés avec des rendements modérés. De plus, des sous-produits issus de l'hydrolyse du groupement carbonate, ou de la réactivité classique suite à l'oxydation du dérivé carbonylé, ont été mis en évidence (**Schéma I-16**).


Schéma I-16. Réaction de Passerini couplée au CO₂ (P-4CR)

En 2010, Soeta et Inomata décident de remplacer l'acide carboxylique par un silanol. Ce dernier peut agir en tant qu'isostère de l'acide carboxylique de par sa double réactivité : nucléophile - propice à l'addition sur l'ion nitrilium et électrophile - nécessaire au réarrangement de Mumm final menant à des amides α-silyloxy (**Schéma I-17**).^[29] Les silanols étant moins réactifs que les acides carboxyliques, la réaction est menée à des températures plus élevées avec un excès d'aldéhyde et d'isonitrile (1,5 équivalents). La réaction tolère un large éventail d'aldéhydes et

d'isonitriles. Cependant de meilleurs rendements sont observés pour les aldéhydes aliphatiques par rapport aux aldéhydes aromatiques ou α,β -insaturés.

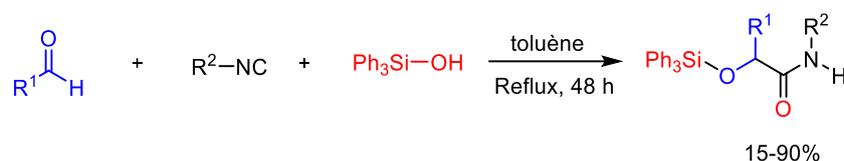


Schéma I-17. Réaction de Passerini des silanols

Un mécanisme a été proposé pour cette transformation impliquant l'activation de l'aldéhyde via une coordination de l'atome d'oxygène avec l'atome de silicium (Schéma I-18).

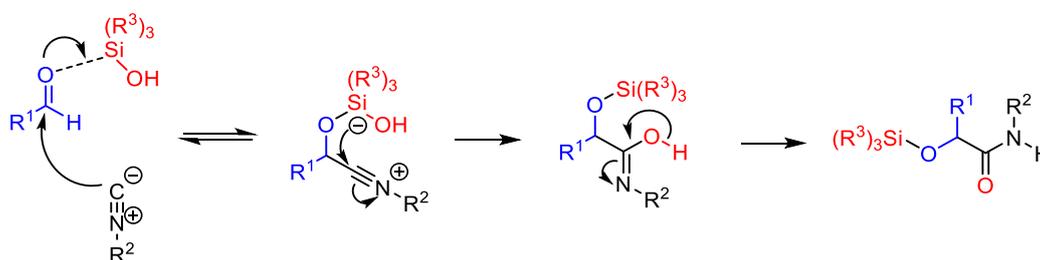


Schéma I-18. Mécanisme proposé pour la réaction de Passerini des silanols

Très récemment Song *et al.* ont proposé la toute première réaction de Passerini impliquant un acide boronique, un aldéhyde et un isonitrile (Schéma I-19).^[30] En effet, comme d'autres groupements fonctionnels présentés ci-dessus, les acides boroniques ont une réactivité similaire à celle des acides carboxyliques conduisant à des α -hydroxy cétones. Les conditions douces, la simplicité opérationnelle ainsi que la grande tolérance des substituants lors de cette transformation permettent une diversification des produits bioactifs et pharmaceutiques issus des produits de couplage.

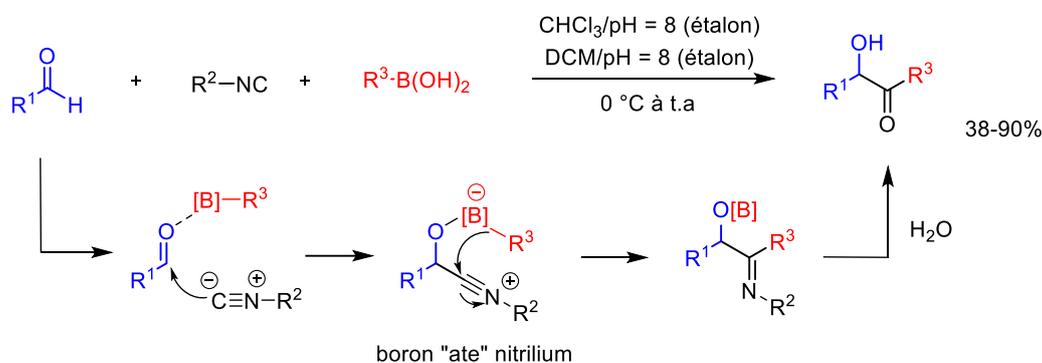


Schéma I-19. Réaction de Passerini des acides boroniques

Toutefois, certains substituants ne sont pas tolérés comme par exemple les groupements électroattracteurs de type halobenzène qui ont une nucléophilicité réduite ou encore les groupements aliphatiques de type phénéthyle ou cyclopentyle.

II.2. Analogues du carbonyle dans la réaction de Passerini

Inspiré par l'approche SRR (Single Reactant Replacement), Ganem *et al.* développent en 2004 une condensation de Passerini impliquant des cyanures d'acyle qui viennent remplacer le dérivé carbonylé classique.^[31] Ainsi, la transformation entre le cyanure d'acyle, l'isonitrile et l'acide carboxylique mène à la formation d' α -acetoxy- α -cyanoamides, des composés possédant une fonction nucléophile latente permettant la préparation de diamides fonctionnalisés en seulement une étape (**Schéma I-20**). Il a été cependant montré que seuls les cyanures d'acyle aliphatiques réagissent dans ce type de transformation. Toutefois la condensation est possible en présence d'un large spectre d'acides carboxyliques et d'isonitriles.

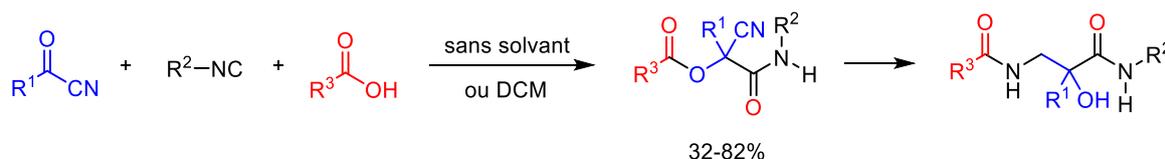


Schéma I-20. Condensation de Passerini des cyanures d'acyle

Puis en 2008 notre laboratoire s'est intéressé à la réactivité des phosphonates d'acyle lors de la réaction de Passerini, composés possédant un double site électrophile. Ainsi, en présence d'un acide carboxylique et d'un isonitrile, le couplage aboutit à la formation de dérivés d'amidophosphonates. Ces derniers peuvent par la suite être transformés en amidophosphates après un traitement basique au LiOH dans le THF qui induit un réarrangement de Phospha-Brook (**Schéma I-21**).^[32]



Schéma I-21. Couplage de Passerini avec un phosphonate d'acyle

II.3. Analogues de l'isonitrile dans des réactions multicomposants

Généralement l'isonitrile ne peut pas être remplacé dans la réaction de Passerini. Cependant, Cui et al. ont réalisé une étude qui repose sur l'utilisation d'ynamides en tant qu'analogues des

isonitriles dans une réaction multicomposant impliquant un aldéhyde et un acide carboxylique (**Schéma I-22**).^[33] Ces composés avec une réactivité proche de celle des isonitriles permettent d'aboutir à des β -acyloxy amides, des structures similaires à celles issues de la réaction de Passerini.



Schéma I-22. Réactions multicomposant avec des ynamides tosylés

II.4. La stéréosélectivité de la réaction de Passerini

La réaction de Passerini génère systématiquement de nouveaux centres stéréogènes. Durant les deux dernières décennies, le contrôle de la stéréosélectivité (énantiosélective ou diastéréosélective) a fait l'objet de nombreuses études.

Bien que l'addition catalytique énantiosélective de nucléophiles sur des doubles liaisons de type C=O ou C=N soit une méthode bien établie, l'extension de cette dernière aux réactions multicomposants de type Passerini ou Ugi semble être peu favorable. Tout d'abord, la réaction de Passerini est une transformation spontanée rendant l'action du catalyseur peu efficace. D'autre part, un catalyseur de type acide de Lewis très prisé pour l'activation des dérivés carbonylés peut interagir avec d'autres sites basiques, notamment avec l'isonitrile le rendant tout aussi inactif.

En 2003 Dömling *et al.* ont proposé la toute première réaction P-3CR qui met en jeu l'utilisation d'une quantité stœchiométrique du complexe Ti(IV)-TADDOL (**A**) pour la préparation de dérivés d' α -acyloxyamides avec un excès énantiomérique modéré de 32-42%.^[34]

Par la suite, l'approche a été améliorée par Schreiber qui utilise une quantité catalytique de Cu(II)-PyBox (**B**) dans des conditions anhydres en présence de tamis moléculaire. La réaction est réalisée principalement en présence d'acide benzoïque et conduit à des excès énantiomériques excellents, allant jusqu'à 98%. Il a été montré que l'eau mène à la forme hydratée du Cu(II) et donc anéanti la capacité du catalyseur à activer le groupement carbonyle.^[35]

Quelques années plus tard, Zhu décrit une transformation efficace et énantiosélective en utilisant le complexe (salen)Al(III)Cl (**C**) et des aldéhydes non chélatants. Il démontra que des meilleurs résultats sont obtenus en présence d'isonitriles aromatiques.^[36]

Le schéma ci-dessous (**Schéma I-23**) inspiré de la revue de Banfi sur la réaction de Passerini^[37] résume l'ensemble des travaux réalisés par Dömling, Schreiber et Zhu.

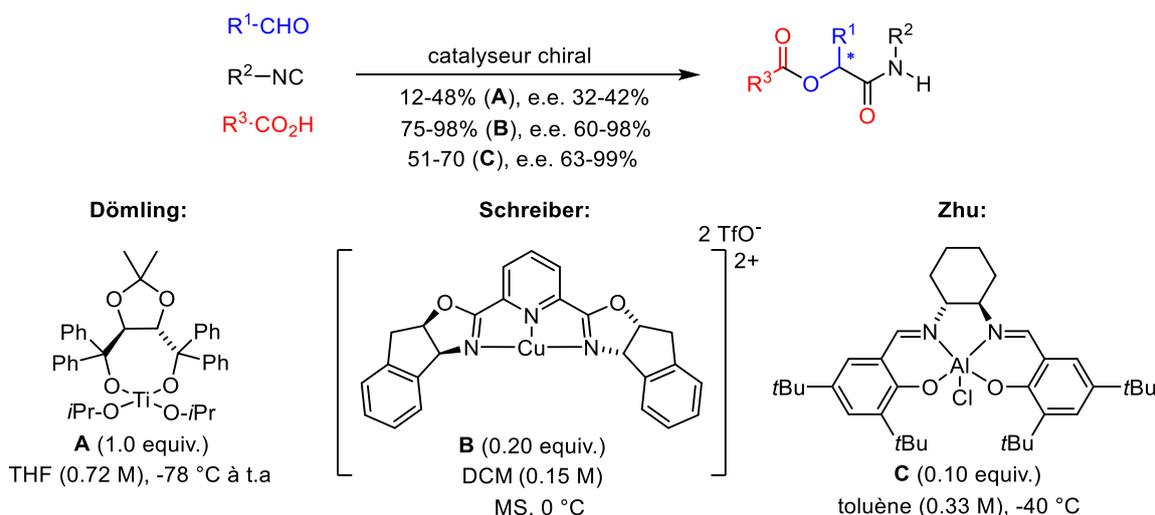


Schéma I-23. Réactions de Passerini énantiosélectives

Ces derniers reposent sur l'utilisation d'un catalyseur organométallique à base de titane, de cuivre ou encore d'aluminium. C'est dans ce cadre qu'en 2015 Liu et Tan se sont intéressés au développement d'une réaction de Passerini énantiosélective en organocatalyse (**Schéma I-24**).^[38]

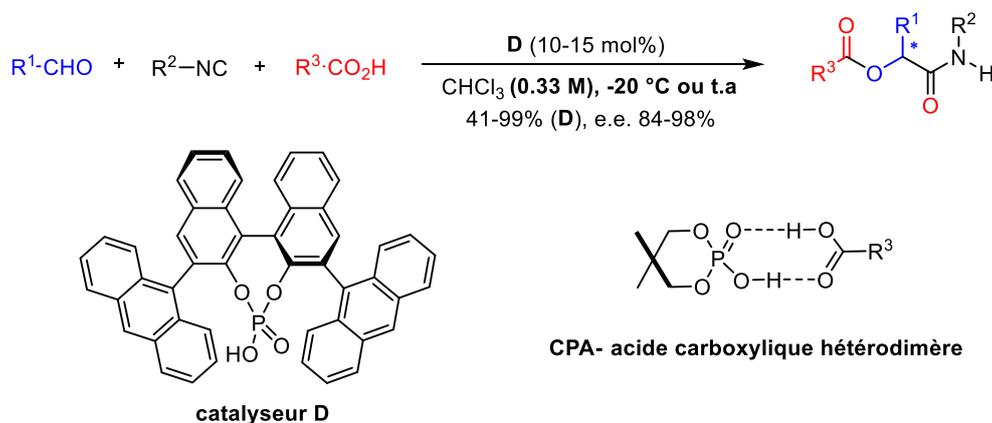


Schéma I-24. Réaction de Passerini organocatalysée à l'acide phosphorique

Ils ont obtenu d'excellents résultats en utilisant un acide phosphorique chiral (CPA, **D**) en quantité catalytique, qui représente de nos jours les meilleures conditions pour une P-3CR

énantiosélective. En se basant sur des précédents dans la littérature,^[39] Liu et Tan suggèrent la formation d'un hétérodimère via des liaisons hydrogène entre le CPA et l'acide carboxylique permettant ainsi d'augmenter d'une part l'acidité de CPA et d'autre part le caractère nucléophile de l'acide carboxylique.

Bien que le contrôle de la diastéréosélectivité semble être moins complexe, il reste encore beaucoup de défis à relever. A l'heure actuelle, la meilleure méthode repose sur l'utilisation de composés carbonyles chiraux en intramoléculaire ou en intermoléculaire. Cependant, quelques exemples montrent l'utilisation d'un acide carboxylique chiral.

En 2014, Krishna *et al.* réalisent des réactions de Passerini-Smiles diastéréosélectives en utilisant des aldéhydes chiraux.^[40] Il a été montré que le diastéréoisomère *anti* est obtenu majoritairement lors de la transformation (**Schéma I-25**).

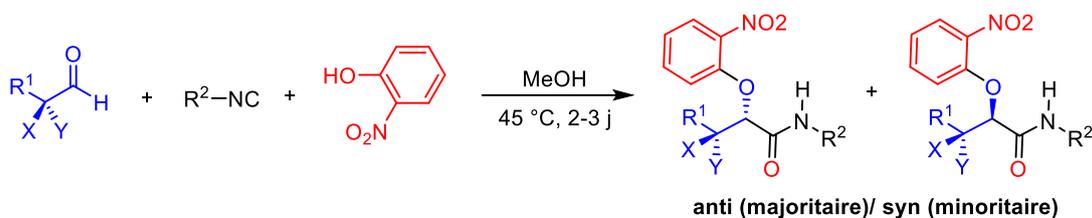


Schéma I-25. Réaction de Passerini-Smiles diastéréosélective

III. Les réactions de Ugi «tronquées» (U-4CR)

Comme dans le cas de la réaction de Passerini, il existe une multitude de variantes de la réaction de Ugi dont les premières datent des années 1960 réalisées par Ivar Ugi lui-même. La diversité des produits synthétisés dépend donc de la capacité à impliquer des composés de nature diverse au cours de la transformation. Dans cette partie, nous avons sélectionné quelques exemples de la littérature afin de montrer l'évolution de la réaction de Ugi au cours des dernières décennies.

III.1. Substitution de l'acide carboxylique dans la réaction de Ugi

En plus des acides carboxyliques usuellement utilisés, beaucoup d'autres dérivés d'acide peuvent être engagés dans la réaction de couplage.

Premièrement, l'utilisation d'acides minéraux en solution permet d'assister une réaction de type U-3CR entre un isonitrile, une amine et un composé carbonyle pour former des carboxamides

α -aminés. Dans ce cas, l'eau est impliquée dans la transformation permettant de former l'imidate, qui par tautomérisation irréversible est converti en amide (**Schéma I-26**).^[41]

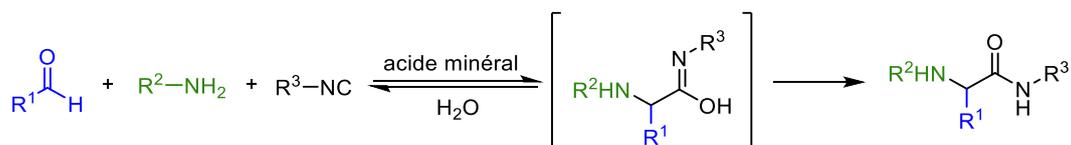


Schéma I-26. Réaction de Ugi catalysée par des acides minéraux

En 1962, Ugi fut le premier à suggérer la possibilité d'engager un acide thiocarboxylique à la place de l'acide carboxylique.^[42] Cependant, c'est Dömling qui présentera pour la première fois le couplage entre le 3-*N*, *N*-(diméthylamino)-2-isocynoacrylate et l'acide thioacétique pour la préparation de thiazoles en un pot (**Schéma I-27**).^[43] Les composés thiocarboxyliques permettent d'accéder à de nouveaux adduits sans modification du mécanisme réactionnel. Comme dans le cas des acides carboxyliques classiques, l'imidoyle formé subit un réarrangement de Mumm. Cependant, ce dernier s'avère sensiblement moins efficace, probablement à cause d'un faible écart énergétique entre l'intermédiaire thioimidate et le produit thioamide final.



Schéma I-27. Couplage de Ugi des acides thiocarboxyliques

Il en est de même pour l'utilisation de sélénure d'hydrogène et d'acide thiosulfurique qui conduisent respectivement à la formation d' α -aminosélénoamides et d' α -aminothioamides (**Schéma I-28**).^[44]



Schéma I-28. Formation d' α -aminosélénoamides et d' α -aminothioamides

D'autres partenaires comme les acides cyanique et thiocyanique ont une réactivité intéressante. La réaction suit un mécanisme réactionnel différent permettant la formation d'iminohydantoïnes et iminothiohydantoïnes via une cyclisation finale irréversible (**Schéma I-29**).^[45]

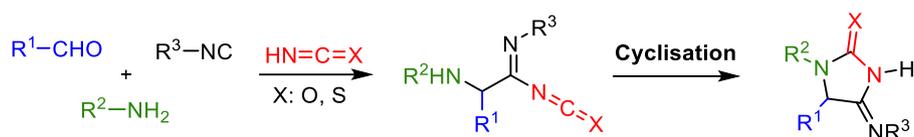


Schéma I-29. Réaction de Ugi pour la formation d'iminohydantoïnes et iminothiohydantoïnes

Comme dans le cas de la réaction de Passerini, l'acide hydrazoïque HN_3 peut être utilisé pour la préparation de tétrazoles via une étape d'électro-cyclisation [1,5] qui remplace le réarrangement de Mumm. Cet acide a une efficacité se rapprochant le plus de celle des acides carboxyliques. Dans les années 2000, Hulme utilise le TMSN_3 comme source d'azote pour synthétiser des tétrazolopipérazines en partant d'isonitriles dérivés d' α -amino acides (**Schéma I-30**).^[46]

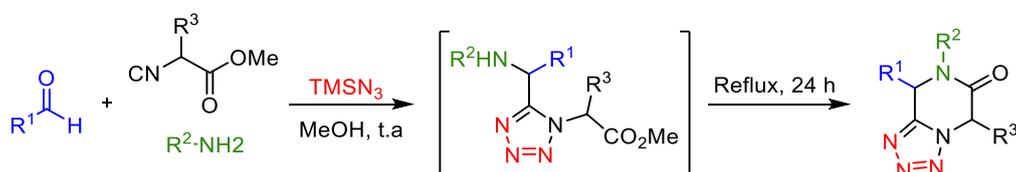


Schéma I-30. Couplage de Ugi au TMSN_3

En 2005, notre laboratoire s'intéresse à l'introduction de dérivés du phénol dans des couplages de type Ugi (**Schéma I-31**).

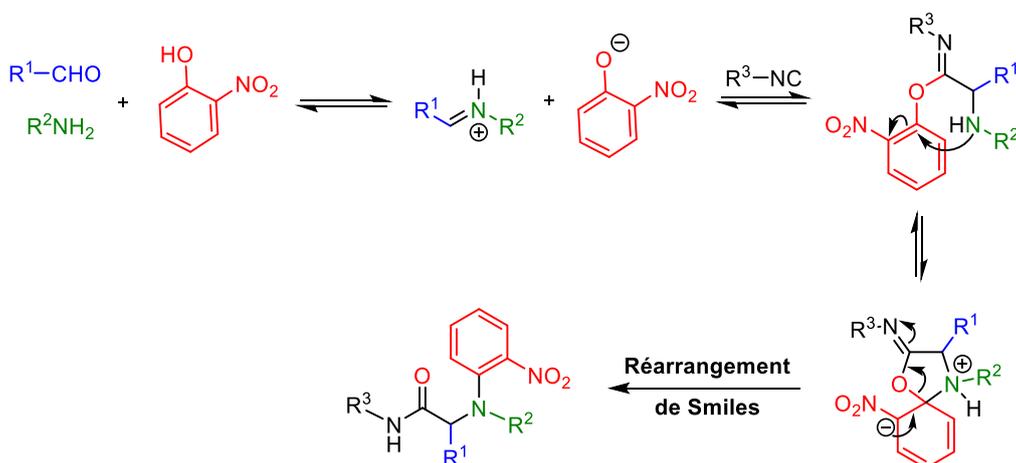


Schéma I-31. Couplage de Ugi-Smiles en utilisant l'*o*-nitrophénol

Ainsi, comme dans les cas précédents, il a été montré qu'un phénol appauvri en électrons de type *o*-nitrophénol ou *p*-nitrophénol peut remplacer le composé acide dans la réaction de couplage, auquel cas un réarrangement de Smiles vient substituer le réarrangement de

Mumm.^[47] L'addition de l'isonitrile sur l'iminium est initiée par l'acidité du phénol due à la présence des groupements électroattracteurs. Le potentiel synthétique du couplage de Ugi-Smiles fut étendu à la préparation de dérivés hétérocycliques azotés ou encore de composés thioamides dont la synthèse est généralement difficile.^{[24], [48]}

III.2. Analogues de l'amine dans la réaction de Ugi

Comme présenté dans partie I.2 (ci-dessus), les amines secondaires classiques conduisent à un transfert final intramoléculaire sur l'azote du groupement imidoyle. Ce transfert étant relativement lent, la présence d'un meilleur nucléophile pourrait conduire à une acylation inter ou intramoléculaire. La faisabilité de cette approche fut étudiée par Tron et ses collègues en 2006.^[49] Ils utilisent une diamine secondaire liée par un espaceur approprié de type pipérazine dans une réaction nommée « Split-Ugi ». Dans ce cas particulier c'est l'azote distal de la diamine qui assure le transfert d'acyle (**Schéma I-32**).

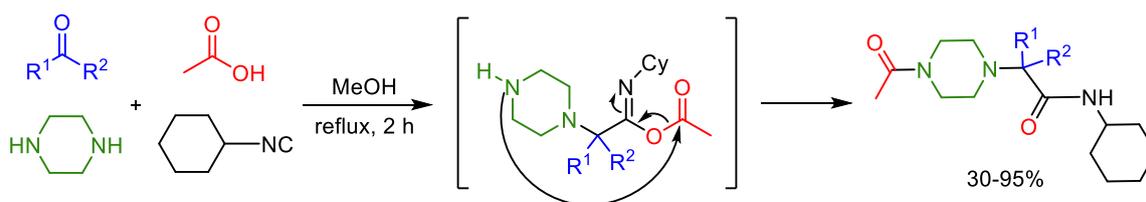


Schéma I-32. Split-Ugi et pipérazines

Une réaction similaire a été présentée peu de temps après par Motherwell mettant en jeu une oxazolidine, un composé dont l'ouverture du cycle se fait relativement facilement pour donner l'ion iminium. L'étape finale de la transformation de Ugi consiste en l'acylation de l'alcool libéré lors de l'ouverture du cycle pour la synthèse d'amino esters (**Schéma I-33**).^[50]

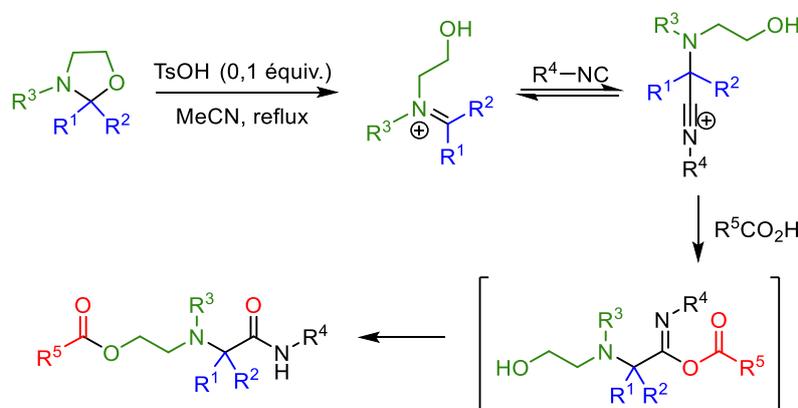


Schéma I-33. Réaction de Ugi et oxazolidines

Un autre dérivé qui a fait l'objet de plusieurs études dans la transformation de Ugi est l'ammoniaque. Cependant, les études montrent que les conditions classiques de couplage conduisent aux adduits désirés avec des rendements modérés à cause de la formation de sous-produits.^[51] Cela a incité notre laboratoire à développer un nouveau protocole menant aux produits de Ugi avec d'excellents rendements qui consiste à utiliser un excès d'ammoniaque sous irradiation aux micro-ondes (**Schéma I-34**).^[52]

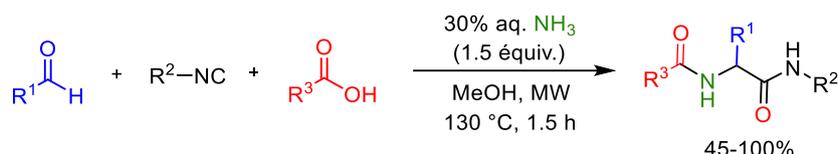


Schéma I-34. Couplage de Ugi à l'ammoniaque

D'autres extensions intéressantes ont été réalisées notamment avec les oximes et les hydroxylamines^[53] pour aboutir à des acides hydroxamiques (**Schéma I-35**), ou encore les hydrazines et les hydrazides^[54].

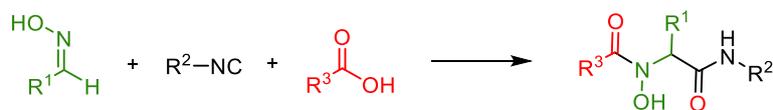


Schéma I-35. Les oximes dans le couplage de Ugi

De même, les hydrazones^[55] et les urées^[56] peuvent être impliquées avec succès dans la réaction de couplage en tant que partenaire amine.

IV. Post-condensation de Passerini et de Ugi

Les réactions multicomposants de type Passerini et Ugi ont connu au cours des dernières décennies une multitude d'applications dans des synthèses ciblées, notamment celles de produits naturels ou dans la préparation de principes actifs pharmaceutiques (API).

Notons que tous les groupements fonctionnels présents dans le milieu n'interviennent pas directement dans le mécanisme réactionnel, permettant ainsi de nombreuses post-modifications que l'on appelle également post condensations. Ces dernières impliquent la transformation des groupements fonctionnels présents sur les dérivés peptidiques issus des réactions de Ugi et de Passerini, proposant ainsi un élargissement de leur champ d'application.

Cette combinaison permet une préparation efficace de composés hétérocycliques, ce qui représente un outil de synthèse important pour la chimie médicinale et l'industrie pharmaceutique.

Ci-après, nous détaillons quelques transformations sélectionnées dans la littérature menant à des composés hétérocycliques et plus particulièrement d'oxindoles, de benzimidazoles et d'autres systèmes polycycliques.

IV.1. Couplages organométalliques

En 2006, Zhu propose une méthodologie très efficace pour la préparation d'oxindoles fonctionnalisés via une réaction intramoléculaire de type Burchwald-Hartwig catalysée au Pd sur des adduits de Ugi (**Schéma I-36**).^[57]

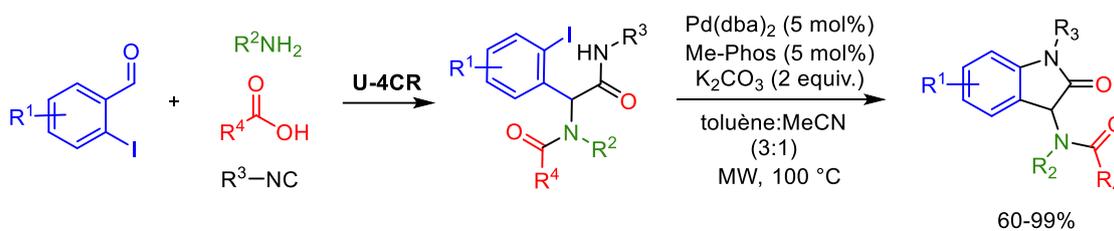


Schéma I-36. N-arylation des adduits de Ugi pour la préparation d'oxindoles

Cette N-arylation utilise comme catalyseur du Pd(dba)₂ et du Me-Phos comme ligand menant à des dérivés d'oxindole avec de très bons rendements.

Le palladium est très utilisé en catalyse organométallique pour la formation sélective de nouvelles liaisons de type carbone-carbone ou carbone-hétéroatome. Il est intéressant de noter que le choix du ligand joue un rôle important : ce dernier représente le paramètre principal qui influence la stéréosélectivité et la régiosélectivité de la transformation. Quelques années plus tard, Zhu et al. ont étudié cette influence et ont démontré que l'utilisation de XPhos mène à la préparation de quinoxalinones tandis que l'utilisation de Binap conduit aux oxindoles (**Schéma I-37**).^[58]

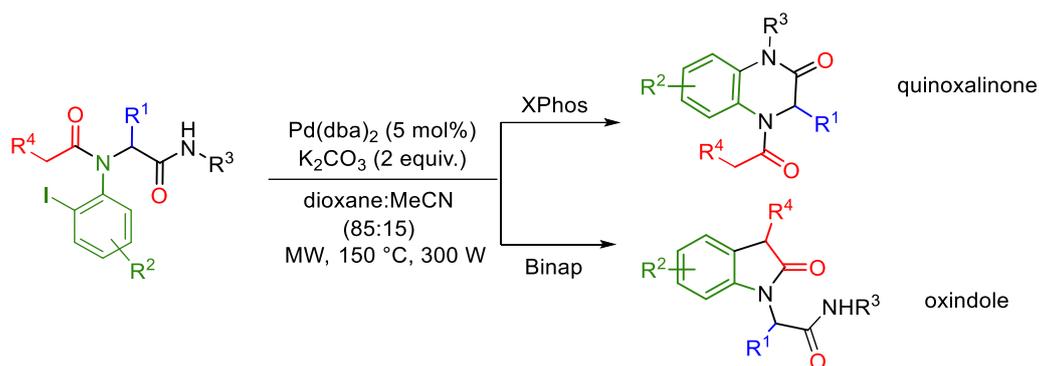


Schéma I-37. Post-condensation de Ugi orientée par le choix du ligand

En 2012 notre laboratoire s'est intéressé à la combinaison de réactions de type Ugi aux post-condensations catalysées au palladium pour la préparation de structures hétérocycliques complexes. Un exemple intéressant est la synthèse de dérivés dihydropyridine à partir d'adduits de Ugi-Smiles préparés en présence de cyclopropylamine et d'hydroxypyridine iodée. Le palladium provoque l'ouverture de l'aminocyclopropane qui se poursuit par un couplage de Heck formant des bicycles hétéro-aromatiques avec de très bons rendements (**Schéma I-38**).^[59]

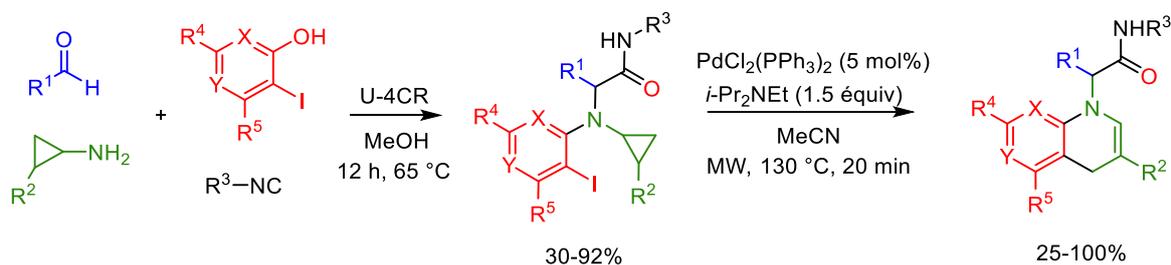


Schéma I-38. Ouverture d'aminocyclopropanes catalysée au palladium pour la synthèse de dérivés dihydropyridine

IV.2. Condensations

Hulme et al. ont développé une stratégie nommée UDC (Ugi/ deBoc/ cyclisation) qui est très utilisée pour la synthèse de composés hétérocycliques azotés. Ils l'ont appliquée par la suite à la préparation de divers composés tels que dihydroquinoxalinoïnes,^[60] benzimidazoles^[61] et quinoxalinoïnes^[62] en partant d'une *o*-aminoaniline protégée par un groupement Boc (**Schéma I-39**).

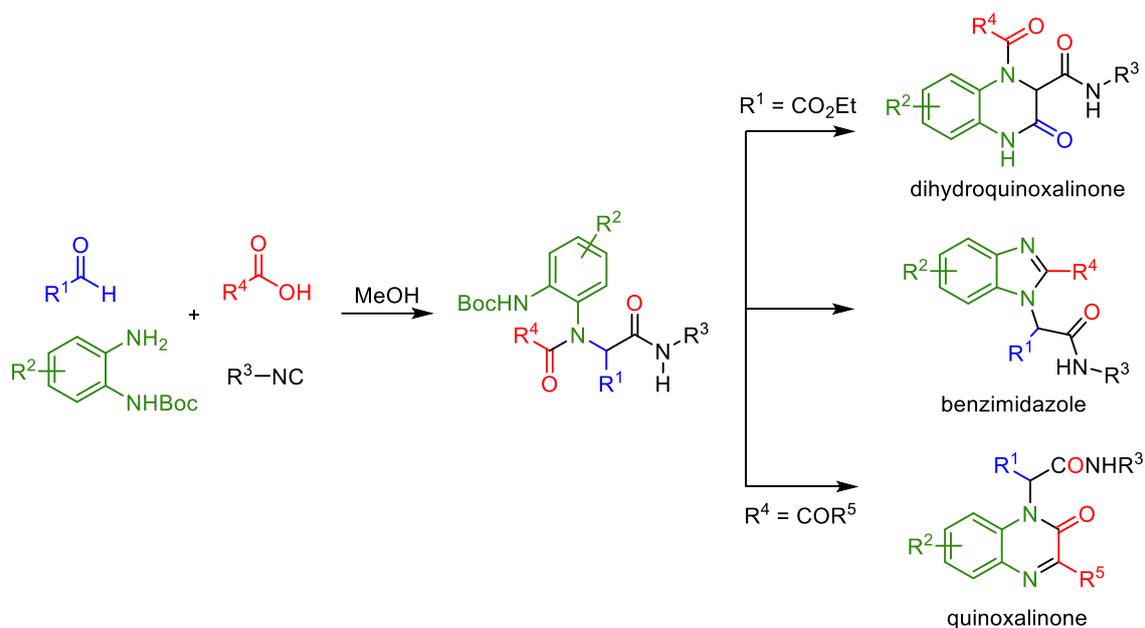


Schéma I-39. Application de la cascade UDC pour la synthèse de composés hétérocycliques

Par la suite, Banfi s'inspire des travaux de Hulme sur la stratégie UDC et décrit une méthode rapide et efficace pour convertir des adduits de Passerini en peptides en partant d'aldéhydes α -amino protégés. Ainsi, une première étape de déprotection est mise en place suivie d'une migration du groupement acyle de type $O \rightarrow N$.^[63] Ce protocole, appelé PADAM (Passerini-Amine Deprotection-Acyl Migration), conduit à la formation de composés contenant des unités d'acide α -hydroxy β -aminé explorés pour leur potentiel inhibiteur des protéases aspartiques (Schéma I-40).^[64]



Schéma I-40. L'approche PADAM

Cette approche fut ensuite utilisée dans des synthèses combinées pour la découverte de nouveaux composés actifs menant à des bibliothèques de peptidomimétiques.

En 2012, Hulme décide de coupler cette même stratégie à une réaction de cyclisation en utilisant un isonitrile aromatique *o*-aminé pour la préparation de benzimidazoles.^[65] Ainsi, après une première étape conduisant à la synthèse de l'adduit de Passerini, suit une étape de déprotection

puis un transfert d'acyle intramoléculaire. Un traitement acide à haute température permet une condensation du dérivé peptidique formé pour obtenir un imidazole (**Schéma I-41**).

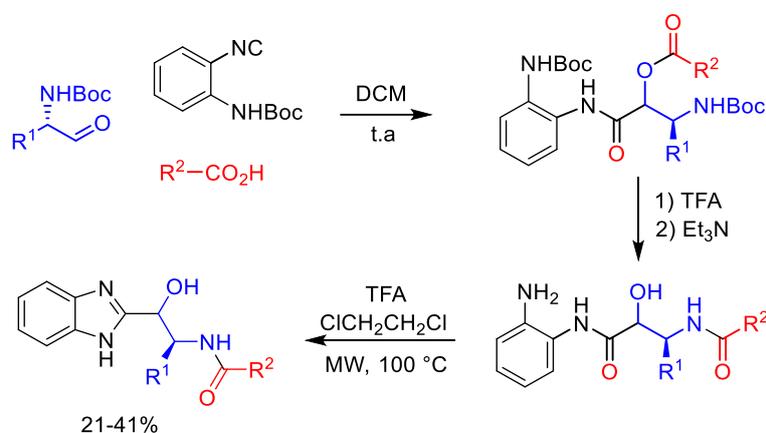


Schéma I-41. Approche PADAM appliquée à la synthèse de benzimidazoles

Notre laboratoire a développé en 2009 une méthodologie pour la synthèse de dérivés de benzimidazole à partir des adduits de Ugi-Smiles déallylés via une hydrogénéolyse du groupement nitro (**Schéma I-42**).^[66] Ces composés hétérocycliques possédant deux atomes d'azote en position 1 et 3, constituent la classe de composés à laquelle appartiennent les médicaments le plus vendu au monde.^[67] Il existe de nombreuses synthèses dans la littérature dont la plupart reposent sur l'utilisation de l'*o*-phénylène diamine en tant que réactif de départ.^[68]

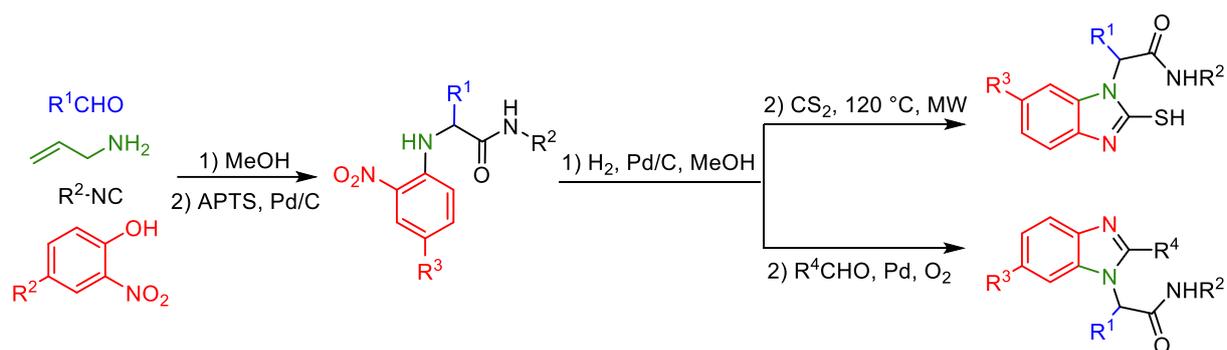


Schéma I-42. Transformations de Ugi-Smiles pour la synthèse de benzimidazoles

IV.3. Cycloadditions

Des réactions de cycloadditions intramoléculaires sont également utilisées pour la synthèse rapide de composés hétérocycliques. Il a été montré que le couplage de la réaction de Diels-Alder à la réaction de Ugi conduit à des systèmes polycycliques avec de très bons rendements.

Dans ses travaux de recherche Paulvannan emploie un dérivé de pyrrole en tant que diène et un acide acrylique comme diénophile afin d'obtenir des tricycles azotés avec une excellente diastéréosélectivité (**Schéma I-43**).^[69]

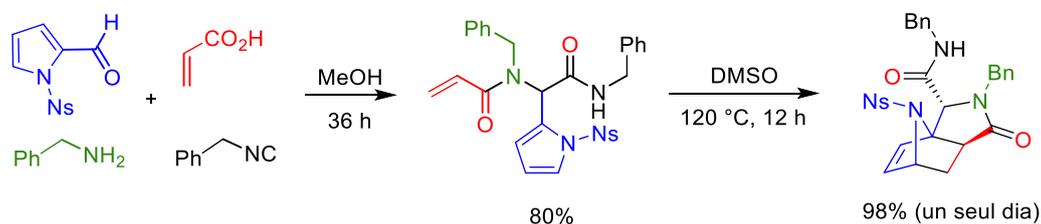


Schéma I-43. Cascade de Ugi/ cycloaddition de Diels-Alder intramolécule

IV.4. Réactions radicalaires

Notre laboratoire a été parmi les premiers à s'intéresser à la mise au point de cascades radicalaires sur des adduits de Ugi. Dans un premier temps, l'étude a porté sur l'utilisation de précurseurs comportant des xanthates pour la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone via des cyclisations radicalaires en utilisant des alcènes^[70] ou encore des alcynes^[71] (**Schéma I-44**) comme accepteurs de radicaux.

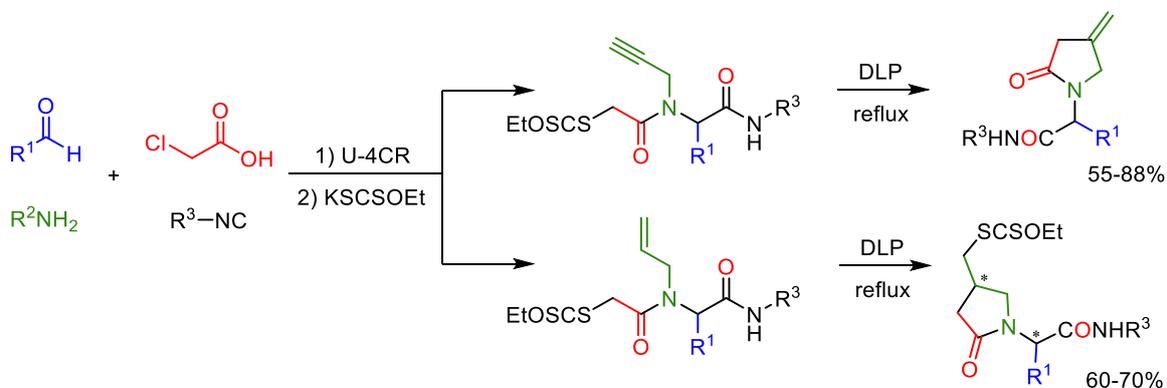


Schéma I-44. Cyclisations radicalaires sur les adduits de Ugi par transfert de xanthate

Dans un deuxième temps, l'objectif a été d'étudier l'employabilité d'un oxydant de type acétate de manganèse (III) ou acétate de cuivre (II) pour la préparation de composés polycycliques.

Nous avons choisi de présenter les cascades radicalaires catalysées au cuivre à partir des adduits de Ugi conduisant à la formation de composés spirocycliques de type spiroindolines (**Schéma I-45**).^[72]

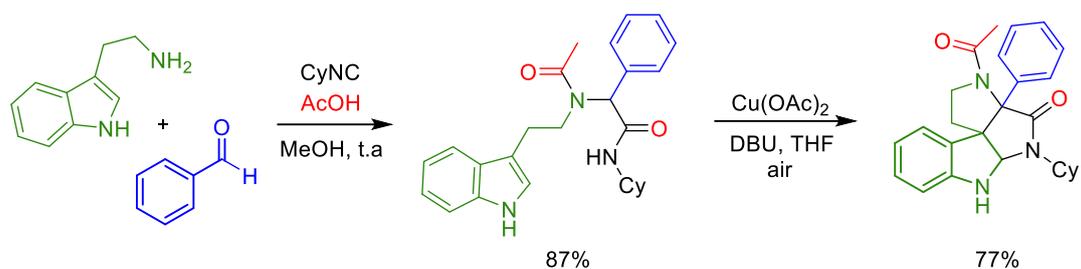


Schéma I-45. Post condensation radicalaire de Ugi catalysée au cuivre

Très récemment, Polindara-García *et al.* se sont intéressés à la synthèse d'isoindolinones polysubstituées via une cyclisation radicalaire à partir d'adduits de Ugi 1,3-dicarbonylés.^[73] Ils ont développé une méthodologie impliquant le persulfate de tétrabutylammonium en tant qu'initiateur ainsi que le TEMPO en tant qu'oxydant, donnant accès à une grande diversité de produits avec d'excellents rendements. Des expériences contrôles ont été réalisées afin de montrer l'importance de la présence d'un couple initiateur/oxydant. Lorsque le persulfate de tétrabutylammonium est remplacé par du $Mn(OAc)_3$, le produit cyclisé est également obtenu avec un bon rendement (Schéma I-46).

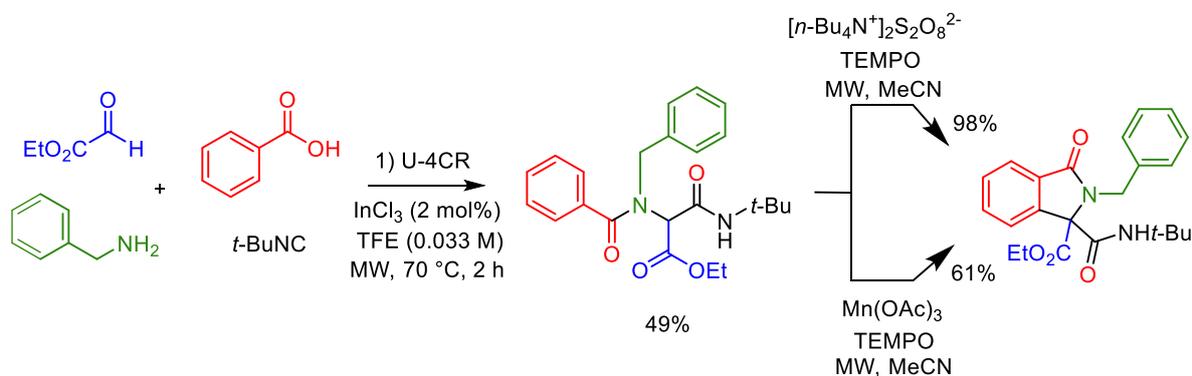


Schéma I-46. Synthèse d'isoindolinones via une cyclisation radicalaire oxydante

V. Conclusion

Pour conclure, les réactions multicomposants des isonitriles ont fait l'objet d'un très grand nombre d'études. Ces dernières permettent la synthèse de molécules complexes en peu d'étapes, représentant un outil de synthèse remarquable pour l'industrie pharmaceutique. En effet, de nombreuses recherches reposent sur la synthèse de composés hétérocycliques ou encore de produits à potentiel pharmaceutique à partir de dérivés faciles d'accès substitués par des groupements fonctionnels variés.

Notre laboratoire étudie depuis longtemps la mise au point de nouvelles réactions impliquant les isonitriles couplées aux transformations de post-condensation. Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressés au développement de nouvelles transformations en cascade aussi bien radicalaires qu'ioniques sur des produits de type Ugi et de Passerini.

VI. Références Bibliographiques

- [1] T. M. Vishwanatha, B. Giepmans, S. K. Goda, A. Dömling, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 5396.
- [2] (a) M. Passerini, L. Simone, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126; (b) M. Passerini, G. Ragni, *Gazz. Chim. Ital.* **1931**, *61*, 964.
- [3] **Conditions sans solvant pour les aldéhydes α,β -insaturés** : (a) N. Narboni, L. El Kaim, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *29*, 4242; (b) A. F. Zahoor, S. Thies, U. Kazmaier, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1299.
- [4] **Réactions de Passerini sans solvant** : (a) D. Koszelewski, W. Szymanski, J. Krysiak, R. Ostaszewski, *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 1120; (b) T. Bousquet, M. Jida, M. Soueidan, R. Deprez-Poulain, F. Agbossou-Niedercorn, L. Pelinski, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 306.
- [5] **Réactions de Passerini dans l'eau** : (a) M. C. Pirrung, K. Das Sarma, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11256; (b) M. M. Hooper, B. DeBoeuf, *J. Chem. Educ.* **2009**, *86*, 1077; (c) M. A. Mironov, M. N. Ivantsova, M. I. Tokareva, V. S. Mokrushin, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3957.
- [6] I. Ugi, R. Meyr, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2229.
- [7] (a) R. Ramozzi, K. Morokuma, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5652; (b) S. Maeda, S. Komagawa, M. Uchiyama, K. Morokuma, *Angew. Chem. Int. Edit.* **2011**, *50*, 644.
- [8] O. Mumm, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 886.
- [9] **Quelques exemples de β -lactames** : (a) A. Basso, L. Banfi, R. Riva, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *10*, 1831; (b) A. Basso, L. Banfi, R. Riva, G. Guanti, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 587; (c) C. Cheibas, M. Cordier, Y. Li, L. El Kaim, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *27*, 4457.
- [10] A. Basso, L. Banfi, A. Galatini, G. Guanti, F. Rastrelli, R. Riva, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4068.
- [11] (a) R. H. Baker, A. H. Schlesinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 1499; (b) R. H. Baker, D. Stanonis, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 699; (c) H. Yu, T. Gai, W. L. Sun, M. S. Zhang, *Chin. Chem. Lett.* **2011**, *22*, 379.
- [12] E. Müller, B. Zech, *Liebigs Ann. Chem.* **1966**, *696*, 72.
- [13] M. Spallarossa, L. Banfi, A. Basso, L. Moni, R. Riva, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2940.
- [14] A. Quelhas, H. Gazzeh, T. Roisnel, Y. Trolez, J. C. Guillemin, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *44*, 6002.
- [15] B. Ganem, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 463.
- [16] (a) I. Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386; (b) I. Ugi, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267.
- [17] A. Madej, D. Paprocki, D. Koszelewski, A. Zadło-Dobrowolska, A. Brzozowska, P. Walde, R. Ostaszewski, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 33344.

- [18] N. Chéron, R. Ramozzi, L. El Kaïm, L. Grimaud, P. Fleurat-Lessard, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1361.
- [19] (a) J.W. McFarland, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2179; (b) G. Opitz, W. Merz, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *652*, 163.
- [20] I. Ugi, R. Meyr, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2229.
- [21] T. Nixey, C. Hulme, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6833.
- [22] A. L. Chandgude, A. Domling, *Green Chem.* **2016**, *18*, 3718.
- [23] L. Banfi, R. Riva, In *Organic Reactions*, **2005**, pp. 1.
- [24] (a) L. El Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5021; (b) L. El Kaim, M. Gizolme, L. Grimaud, J. Oble, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4169.
- [25] (a) E. Martinand-Lurin, A. Dos Santos, E. Robineau, P. Retailleau, P. Dauban, L. Grimaud, L. El Kaïm, *Molecules* **2016**, *21*, 1257. **Revue sur les variantes de la Passerini-Smiles et de la Ugi-Smiles** ; (b) L. El Kaim, L. Grimaud, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *35*, 7749.
- [26] H. Yanai, T. Oguchi, T. Taguchi, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3927.
- [27] A. G. Neo, C. F. Marcos, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3875.
- [28] K. N. Onwukamike, S. Grelier, E. Grau, H. Cramail, M. A. R. Meier, *RSC Adv.* **2018**, *8*, 31490.
- [29] T. Soeta, Y. Kojima, Y. Ukaji, K. Inomata, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4341.
- [30] K. Yang, F. Zhang, T. Fang, C. Li, W. Li, Q. Song, *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 441.
- [31] J. M. Oaksmith, U. Peters, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13606.
- [32] D. Coffinier, L. El Kaïm, L. Grimaud, *Synlett.* **2008**, *8*, 1133.
- [33] Y. Y. Shen, B. Huang, L. W. Zeng, S. L. Cui, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4616.
- [34] U. Kusebauch, B. Beck, K. Messer, E. Herdtweck, A. Dömling, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4021.
- [35] P. R. Andreana, C. C. Liu, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4231.
- [36] (a) S. X. Wang, M. X. Wang, D. X. Wang, J. P. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 388 ; **Revue sur les réactions de Passerini et de Ugi énantiosélectives** ; (b) Q. Wang, D. X. Wang, M. X. Wang, J. P. Zhu, *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1290.
- [37] L. Banfi, A. Basso, C. Lambruschini, L. Moni, R. Riva, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 15445.
- [38] J. Zhang, S.-X. Lin, D.-J. Cheng, X.-Y. Liu, B. Tan, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14039.
- [39] M. R. Monaco, B. Poladura, M. D. de Los Bernardos, M. Leutzsch, R. Goddard, B. List, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 7063.

- [40] P. R. Krishna, G. Dayaker, D. V. Ramana, R. Kunde, *Helv. Chim. Acta.* **2014**, *97*, 1076.
- [41] (a) G. Opitz, W. Mer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *652*, 163; (b) J. Mcfarland, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2179; (c) N. Kreutzkamp, K. Lämmerhirt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 372; (d) L. Weber, *Drug Disc. Today* **1998**, *3*, 379.
- [42] I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *1*, 8.
- [43] S. Heck, A. Dömling, *Synlett.* **2000**, *3*, 424.
- [44] I. Ugi, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267.
- [45] I. Ugi, F. Rosendahl, F. Bodesheim, *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *666*, 54.
- [46] T. Nixey, M. Kelly, C. Hulme, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8729.
- [47] L. El Kaïm, L. Grimaud, J. Oble, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7961.
- [48] A. Barthelon, L. El Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *35*, 5974.
- [49] G. Giovenzana, G. Tron, D. D. Paola, I. Menegotto, T. Pirali, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *118*, 1099.
- [50] L. J. Diorazio, W. B. Motherwell, T. D. Sheppard, R. W. Waller, *Synlett* **2006**, *14*, 2281.
- [51] (a) C. D. Floyd, L. A. Harnett, A. Miller, S. Patel, L. Saroglou, M. Whittaker, *Synlett* **1998**, *6*, 637; (b) U. Kazmaier, C. Hebach, *Synlett* **2003**, *11*, 1591; (c) R. Pick, M. Bauer, U. Kazmaier, C. Hebach, *Synlett* **2005**, *5*, 757; (d) M. J. Thompson, B. Chen, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7084.
- [52] A. Barthelon, L. El Kaïm, M. Gizzi, L. Grimaud, *Synlett* **2010**, *18*, 2784.
- [53] P. Hoffmann, G. Gokel, D. Marquarding, I. Ugi in *Isonitrile Chemistry*, Academic Press, New York - London, **1971**, Vol. 20.
- [54] (a) I. Ugi, F. Bodesheim, *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *666*, 61; (b) G. Zinner, W. Kliegel, *Arch. Pharm.* **1966**, *299*, 746; (c) G. Zinner, W. Bock, *Arch. Pharm.* **1973**, *306*, 94.
- [55] M. Krasavin, E. Bushkova, V. Parchinsky, A. Shumsky, *Synthesis* **2010**, *6*, 933.
- [56] S. Zychlinski, I. Ugi, *Heterocycles* **1998**, *49*, 29.
- [57] F. Bonnaterre, M. Bois-Choussy, J. Zhu, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4351.
- [58] W. Erb, L. Neuville, J. Zhu, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3109.
- [59] A. Dos Santos, L. El Kaïm, L. Grimaud, R. Ramozzi, *Synlett* **2012**, *23*, 438.
- [60] C. Hulme, M. P. Cherrier, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5295.
- [61] P. Tempest, V. Ma, S. Thomas, Z. Hua, M. G. Kelly, C. Hulme, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4959.
- [62] T. Nixey, P. Tempest, C. Hulme, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1637.

- [63] L. Banfi, G. Guanti, R. Riva, *Chem. Commun.* **2000**, 11, 985.
- [64] L. Banfi, A. Basso, G. Guanti, R. Riva, *Mol. Divers.* **2003**, 6, 227.
- [65] A. Y. Shaw, F. Medda, C. Hulme, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1313.
- [66] D. Coffinier, L. El Kaïm, L. Grimaud, *Org. Lett.* **2009**, 11, 995.
- [67] (a) E.J. Martin, R.E. Critchlow, *J. Comb. Chem.* **1999**, 1, 32; (b) D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 893.
- [68] K. Bahrami, M. M. Khodaei, F. Naali, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6835.
- [69] K. Paulvannan, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1207.
- [70] L. El Kaïm, L. Grimaud, L. D. Miranda, E. Vieu, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8259.
- [71] L. El Kaïm, L. Grimaud, L. D. Miranda, E. Vieu, M. A. Cano-Herrera, K. Perez-Labrada, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2489.
- [72] L. El Kaïm, L. Grimaud, X. F. Le Goff, M. Menes-Arzate, L. D. Miranda, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 8145.
- [73] A. Borja-Miranda, F. Valencia-Villegas, J. A. Lujan-Montelongo, L. A. Polindara-Garcia *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 929.

Chapitre II . Post-condensations de la réaction de Ugi via une cascade de cyclisations radicalaires catalysée au Mn(III)

Ce chapitre a fait l'objet d'une publication :

L. El Kaïm, L. Grimaud, M. Vitale, C. Cheibas, E. Vieu épouse Tota, N. Casaretto, *Synlett* **2023**.

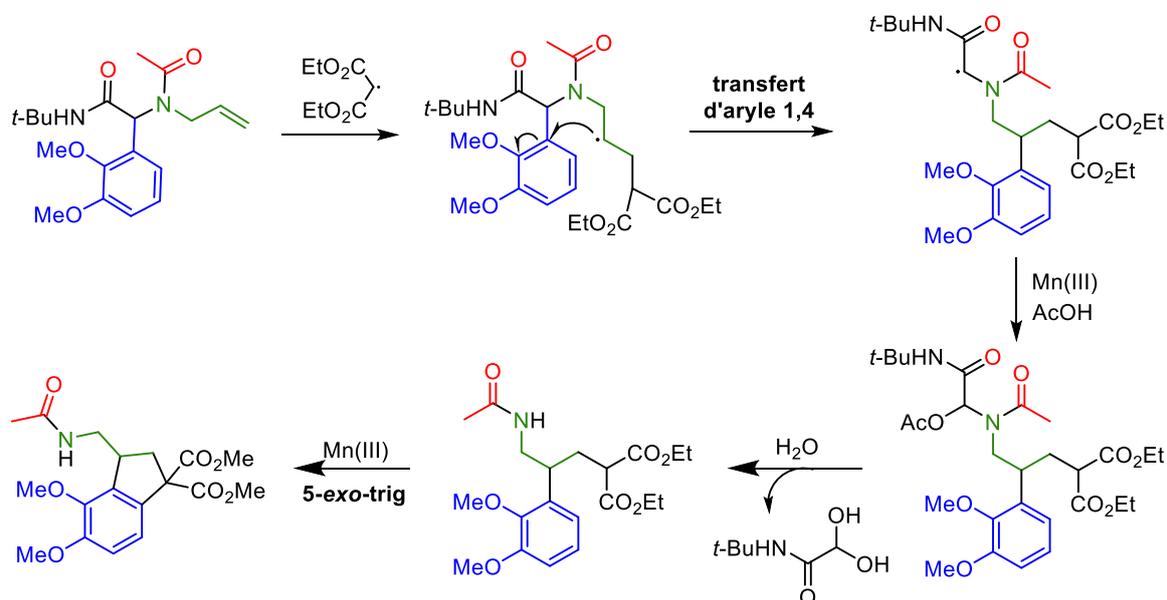
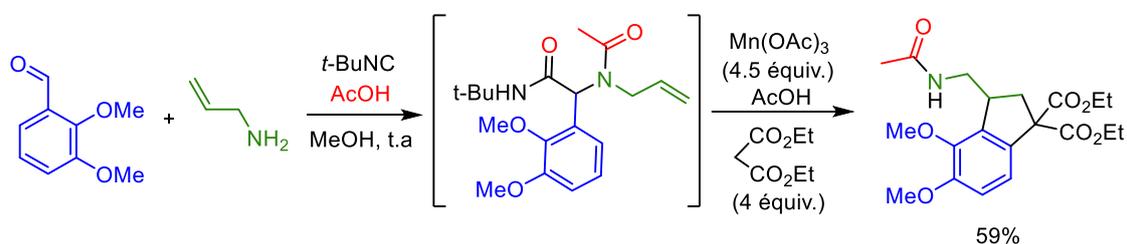
Post-condensations de la réaction de Ugi via une cascade de cyclisations radicalaires catalysée au Mn(III)

I. Chimie radicalaire par oxydo-réduction catalysée au Mn(III) – Bibliographie	45
I.1. Généralités sur la réactivité du Mn(III).....	45
I.2. Les premiers exemples dans la littérature	47
I.3. Utilisation d'un co-oxydant	48
I.4. Exemples d'applications de cyclisations oxydantes à l'acétate de Mn(III) ^[18]	49
I.5. Conclusion	52
II. Application des cyclisations oxydantes par l'acétate de Mn(III) aux adduits de Ugi –	
Résultats expérimentaux	53
II.1. Travaux d'optimisation et réflexions mécanistiques.....	53
II.2. Représentation synthétique de la réaction de Buchner ^[25]	56
II.3. Etude du potentiel synthétique de la cyclisation oxydante	59
II.3.a. L'acide monoéthylester malonique dans les adduits de Ugi	59
II.3.b. Analogues de l'acide malonique dans les adduits de Ugi.....	63
II.4. Quelques essais en catalyse électrochimique	65
II.5. Conclusion	71
III. Références Bibliographiques.....	72

Introduction et objectifs du projet

Les travaux de recherche que nous allons présenter ci-dessous constituent une extension des travaux réalisés par Emilie Vieu durant sa thèse de doctorat.^[1]

Notre laboratoire s'est intéressé en 2007 à la réactivité des adduits de Ugi en présence de malonate de diéthyle et d'acétate de Mn(III) dans l'acide acétique. Il a été montré que le radical malonyl formé peut conduire à des produits cyclisés de type indanes (**Schéma II-1**). La réaction suit un mécanisme complexe (**Schéma II-2**) avec une première étape impliquant l'addition du radical malonyl sur le groupement allyle.^[2]



Dans ce projet, nous nous sommes intéressés à l'introduction d'un composé β -dicarboxylé dans les adduits de Ugi afin d'effectuer des cyclisations oxydantes en présence d'acétate de Mn(III).

Une manière efficace pour la préparation de ce type de produits consiste à utiliser des dérivés de l'acide malonique comme partenaire acide dans la réaction de Ugi (**Schéma II-3**).

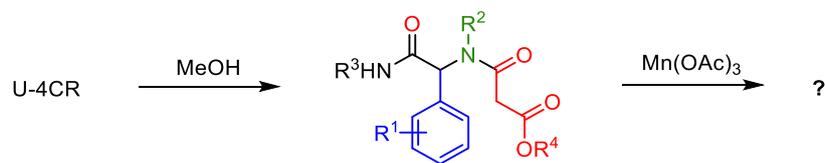


Schéma II-3. Réaction de Ugi et chimie radicalaire au Mn(III)

I. Chimie radicalaire par oxydo-réduction catalysée au Mn(III) – Bibliographie

I.1. Généralités sur la réactivité du Mn(III)

L'acétate de manganèse (III) connu pour ses propriétés oxydantes est largement utilisé en tant que médiateur de réactions radicalaires en synthèse organique. Les oxydations à l'acétate de Mn(III) peuvent être divisées en deux familles :

- Directes : après formation d'un complexe substrat - Mn(III) dans la sphère interne ou externe pour l'oxydation des alcools, des composés aminés et soufrés, des acides carboxyliques et certains composés aromatiques.
- Indirectes : après formation d'un radical intermédiaire suite à l'interaction du Mn(III) avec un composé carbonyle énolisable. C'est une des méthodes la plus utilisée pour générer des radicaux par oxydo-réduction.

Le dihydrate de manganèse (III) est le réactif le plus courant. Très apprécié dans le domaine de la chimie radicalaire de par sa réactivité modérée, il conduit à une grande sélectivité. Il se présente sous forme d'un trimère, avec un oxygène central qui relie trois ions de Mn(III) pontés par des unités acétate.

De manière générale, les réactions radicalaires menées par le $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ nécessitent la présence d'un accepteur et d'un donneur pour la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone. L'accepteur est souvent un composé carbonyle possédant un atome d'hydrogène en position α , utilisé pour la formation du complexe Mn(III)-énolate. Le donneur est un dérivé riche en électrons possédant une insaturation, utilisé pour effectuer un transfert monoélectronique par oxydation au complexe énolate. Les radicaux initiaux étant difficilement oxydables, la présence de groupements électroattracteurs sur l'espèce « donneur » rend l'oxydation des radicaux intermédiaires plus facile.^[3]

Plusieurs investigations mécanistiques ont été réalisées d'abord sur l'oxydation de substrats monocarbonylés. Fristad et Peterson montrent en 1985 que l'étape cinétiquement déterminante lors de l'oxydation de l'acide acétique est la formation de l'énolate de manganèse, une étape irréversible qui induit par la suite la formation du radical carboxyméthyle par transfert d'un électron (**Schéma II-4**).^[4]

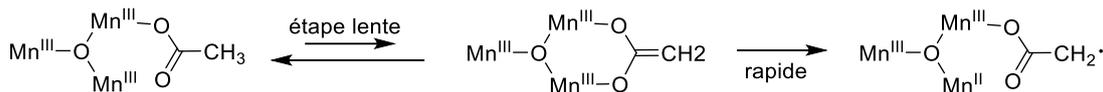


Schéma II-4. Oxydation de l'acide acétique au Mn(III)

Cependant, ils mettent en évidence une différence de pKa et donc de réactivité considérable entre différents substrats. La présence de groupements électroattracteurs facilite l'énolisation des substrats, mais l'étape cinétiquement déterminante dépend tout de même des substituants de l'énol. Prenons par exemple le cas de l'addition des β -cétoesters sur des alcènes inactivés.^[5] Il a été montré que lorsqu'un méthyle est présent en position α du carbonyle, l'étape lente reste l'énolisation et l'étape rapide est le transfert monoélectronique avec perte d'acétate de Mn(II). En effet, le caractère électrodonneur du groupe méthyle entraîne d'une part, la diminution de l'acidité du proton en position α , d'autre part, la stabilisation du radical. Dans ce cas de figure, la cinétique est donc indépendante de la concentration en alcène (Schéma II-5).

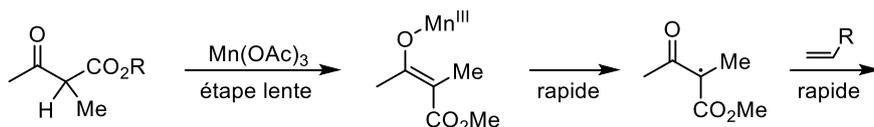


Schéma II-5. Oxydation par le Mn(III) des β -cétoesters α -substitués

Étonnamment, le remplacement du groupement méthyle par un deuxième atome d'hydrogène modifie la réactivité.^[5] Ainsi, l'énolisation devient une étape rapide et réversible tandis que le transfert d'électron est très lent. L'étape cinétiquement déterminante est probablement la formation du complexe énolate de Mn(III) - alcène avec transfert de charge.^[6] Il en résulte donc que la cinétique dépend de la concentration en alcène (Schéma II-6).

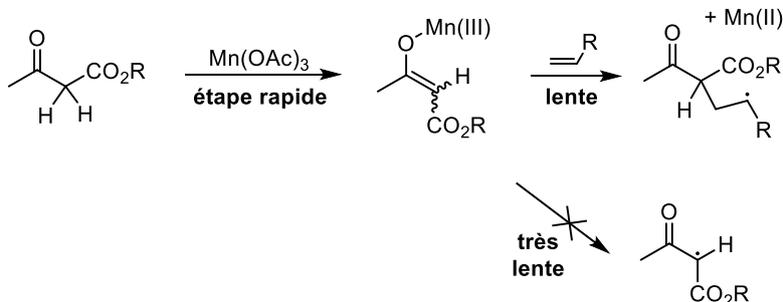


Schéma II-6. Oxydation par le Mn(III) des β -cétoesters non substitués

I.2. Les premiers exemples dans la littérature

Les premiers travaux mettant en jeu l'addition oxydante d'un composé énolisable sur des alcènes datent des années 1968 réalisés par Heiba et Dessau^[7] (**Schéma II-7**) parallèlement aux travaux de Bush et Finkbeiner^[8]. Ces travaux qui décrivent entre autres la formation de γ -lactones, représentent la base des cyclisations radicalaires oxydantes.

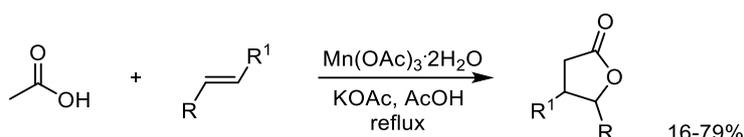


Schéma II-7. Formation de γ -lactones par addition oxydante menée par le Mn(III)

La première étape de la réaction est la perte du proton pour donner l'énolate de Mn(III) qui se poursuit par la perte d'un électron générant le radical carboxyméthyle. Ce dernier s'additionne sur l'oléfine menant à la formation d'un radical intermédiaire secondaire qui après oxydation par le Mn(III) conduit à la formation de γ -lactones (**Schéma II-8**).

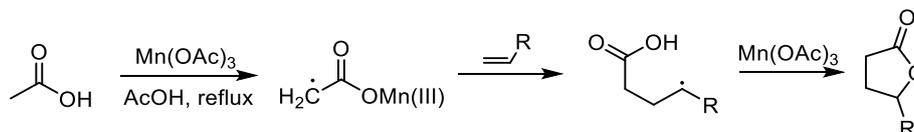


Schéma II-8. Mécanisme réactionnel de l'oxydation au Mn(III)

Les additions oxydantes ont fait l'objet d'un grand nombre d'études au cours des dernières décennies. Il a été montré que des acides α,β insaturés, comme l'acide cinnamique ou l'acide crotonique, ne constituent pas de bons substrats pour les cyclisations oxydantes au Mn(III). En effet, une étape de décarboxylation entraîne la rupture de la liaison α,β , conduisant à la formation de benzaldéhyde et de formaldéhyde à partir de l'acide cinnamique. Cela peut s'expliquer par le fait que le solvant optimal de ces réactions est l'acide acétique, oxydé préférentiellement.^[9]

En 1974 Heiba et Dessau suggèrent la possibilité d'oxyder des β -cétocétates ainsi que d'autres analogues dicarbonylés dans l'acide acétique à des températures plus basses (25-70 °C). Par exemple, l'oxydation de l'acétoacétate d'éthyle par le Mn(III) en présence de styrène conduit à la formation de dihydrofuranes (**Schéma II-9**).^[10]

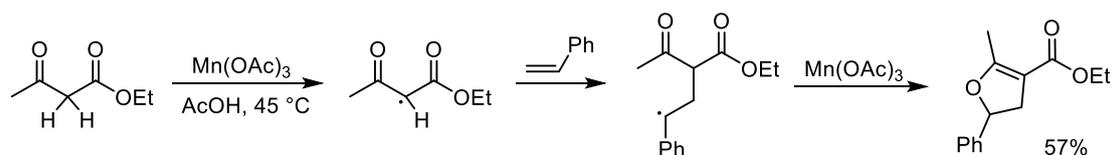


Schéma II-9. Formation de dihydrofuranes par cyclisation oxydante au Mn(III)

L'application du Mn(III) aux cyclisations radicalaires oxydantes fut étudiée initialement dans les années 1980 par Corey, Fristad et Snider. Ainsi, Corey et Kang ont développé en 1984 des cyclisations oxydantes sur des β-cétoacides insaturés.^[11] En 1985, Snider *et al.*^[12] ont décrit la formation de cétones cycliques à partir de β-cétoesters insaturés, tandis que Fristad *et al.*^[13] ont étudié la cyclisation des acides maloniques et cyanoacétiques insaturés. Ces composés constituent des substrats appropriés pour les cyclisations oxydantes à l'acétate Mn(III), car ils sont oxydés plus rapidement que l'acide acétique.

Il a été montré par exemple que la différence de pKa du proton énolisable entre l'acide acétique et l'acide cyanoacétique est telle que ce dernier réagit 4×10^5 fois plus rapidement que l'acide acétique (Schéma II-10).^[14]

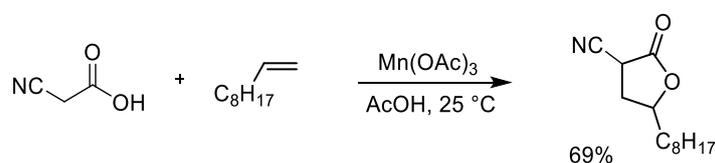


Schéma II-10. Préparation de lactones à partir de l'acide cyanoacétique via le Mn(III)

1.3. Utilisation d'un co-oxydant

Bien que l'acétate de Mn(III) soit un oxydant modéré, il permet l'oxydation rapide de radicaux benzyliques, tertiaires ou secondaires substitués en position γ par un dérivé carboxyle. La présence par exemple d'un groupement carboxyle dans le cas des radicaux secondaires permet de rapprocher le Mn(III) de l'espèce radicalaire. Cependant, les radicaux primaires et secondaires isolés ne sont pas oxydés suffisamment rapidement, conduisant à une réaction radicalaire indésirable d'abstraction d'hydrogène du solvant. Une manière efficace de contourner ce problème est l'utilisation d'un co-oxydant. Dans les années 1960, Kochi a montré la possibilité d'introduire de l'acétate de Cu(II) dans le milieu réactionnel, un oxydant plus faible que le Mn(III), mais capable de réagir plus rapidement avec les radicaux alkyle (environ $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) pour donner des intermédiaires alkyle cuivriques (III).^[15]

Dans une étude comparative, Heiba et Dassau ont montré que l'acétate de Cu(II) est capable d'oxyder les radicaux secondaires environ 350 fois plus vite que l'acétate de Mn(III). Ces deux oxydants peuvent donc être utilisés en synergie, l'un pour générer le radical initial et l'autre pour compléter la séquence, assurant un contrôle cinétique sur l'ensemble du système et donc une sélectivité réactionnelle.^[16]

En 1993, Snider et McCarthy ont montré l'efficacité de cette combinaison Mn(III)/Cu(II) sur des réactions de cyclisation suivies d'élimination réductrice. En effet, ils ont réalisé deux réactions, l'une en présence d'acétate de Cu(II) et la deuxième en l'absence, conduisant à une réactivité différente (**Schéma II-11**).^[17]

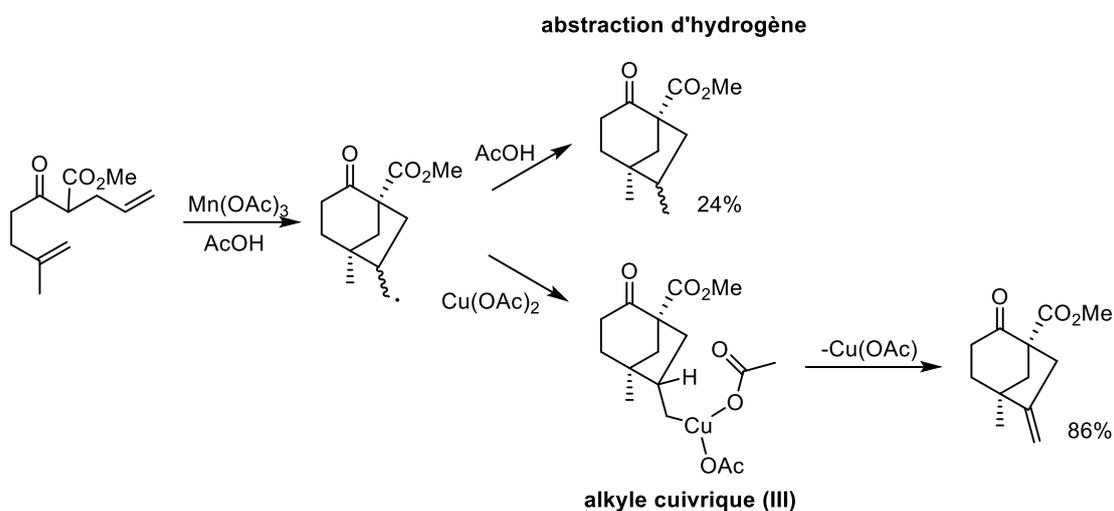


Schéma II-11. Cyclisation oxydante en tandem Mn(III)-Cu(II)

Etant donné que le Cu(II) peut être régénéré par oxydation du Cu(I) libéré à la fin de la transformation via le Mn(III), il est possible d'utiliser une faible quantité de Cu(OAc)₂. Cependant, ce dernier n'est jamais utilisé en quantité catalytique afin d'avoir une concentration suffisante dans le milieu réactionnel et éviter toute réaction secondaire d'abstraction d'hydrogène du solvant.

1.4. Exemples d'applications de cyclisations oxydantes à l'acétate de Mn(III)^[18]

Les oxydations radicalaires permettent de réaliser de manière efficace des cyclisations intramoléculaires conduisant à des molécules complexes fonctionnalisées à partir de précurseurs simples et faciles d'accès.

Une application intéressante de cette approche est la préparation de dérivés d'acide podocarpique décrite par Snider *et al.* en 1985. Ils mettent en place une cascade de cyclisations radicalaires en partant d'un β -cétoster insaturé. L'étape finale qui implique une fermeture de cycle sur le noyau aromatique peut suivre deux chemins réactionnels : soit le radical tertiaire intermédiaire s'additionne sur le noyau aromatique avant d'être oxydé, soit il est converti par oxydation en carbocation et participe par la suite à une réaction de Friedel-Crafts (**Schéma II-12**).^[12]

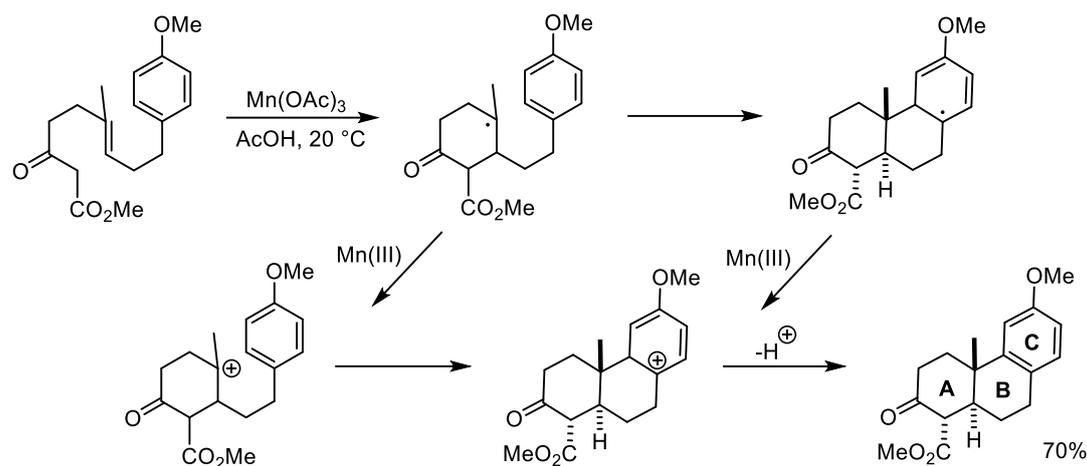


Schéma II-12. Synthèse de dérivés d'acide podocarpique par oxydation au Mn(III)

Ensuite, Snider *et al.* ont développé d'autres cascades radicalaires oxydantes impliquant l'acétate de Mn(III) pour la préparation de structures complexes souvent polycycliques via la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone.^[19] En partant d'une structure simple il est possible de synthétiser par exemple l'isostéviol, un composé ayant des propriétés antibactérienne, anticancéreuse et antituberculeuse via une cascade de quatre cyclisations radicalaires successives menée par un mélange Mn(III)/Cu(II) (**Schéma II-13**).

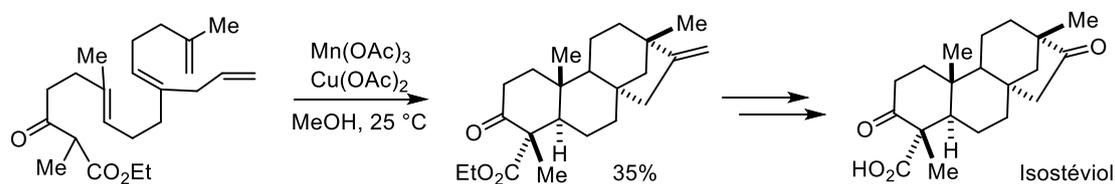


Schéma II-13. Oxydations en cascade par le Mn(III)/Cu(II) (Snider *et al.*)

Citterio *et al.* se sont beaucoup intéressés aux réactions d'oxydation sur des noyaux aromatiques. Dans leurs travaux de recherche, on trouve par exemple la synthèse de

tétrahydronaphtalènes substitués aussi bien par des groupements donneurs que par des groupements attracteurs avec d'excellents rendements (**Schéma II-14**).^[20]

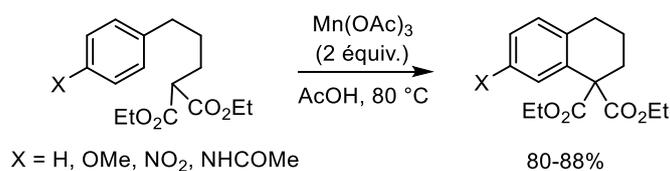


Schéma II-14. Cyclisations radicalaires sur des aromatiques via le Mn(III)

En 2004 Myers propose une méthode générale pour la préparation d'esters 2-hydroxy-1-naphtoïques par cyclisation oxydante de β -cétocesters insaturés (**Schéma II-15**).^[21]

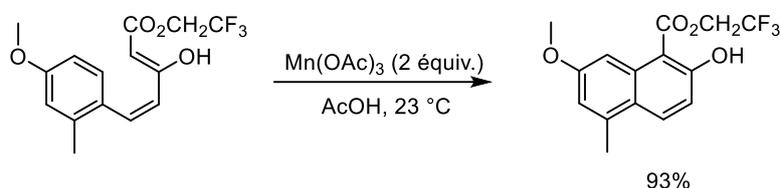


Schéma II-15. Préparation d'esters naphtoïques par cyclisation oxydante

Plus récemment, Nishino *et al.* étudient la réactivité des anilides maloniques en présence d'acétate de Mn(III). La plupart des substrats réagissent selon une cyclisation radicalaire de type *6-endo-trig* (cyclisation en position *ortho*) pour donner des dihydro 2-quinolones. Cependant, ils mettent en évidence une cyclisation plus rare de type *5-exo-trig* (cyclisation *ipso*) pour des substrats possédant des groupements électrodonneurs menant à des 1,4-cyclohexadiènes (**Schéma II-16**).^[22]

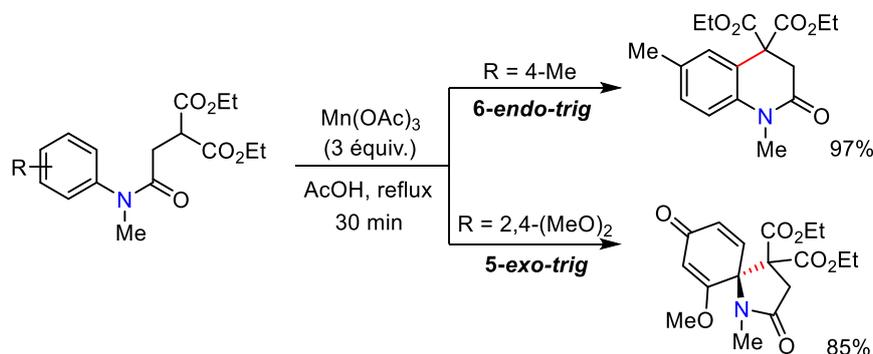


Schéma II-16. Cyclisations oxydantes des anilides via le Mn(III)

I.5. Conclusion

L'acétate de Mn(III) est un oxydant puissant qui a connu des applications très variées dans un grand nombre de transformations impliquant des espèces radicalaires.^{[18], [23]}

Comparé aux systèmes plus traditionnels basés sur l'hydrure de tributylétain, les réactions à base d'acétate de Mn(III) se révèlent beaucoup plus efficaces pour la réalisation de réactions radicalaires intramoléculaires, grâce à la sélectivité de l'oxydation des radicaux intermédiaires par l'acétate de Mn(III). La capacité de moduler cette dernière par l'ajout de Cu(II) augmente encore plus le potentiel de ce système.

Il existe une multitude de réactions radicalaires induites par le Mn(III) aussi bien intramoléculaires qu'intermoléculaires. Nous avons choisi d'élucider dans cette partie seulement quelques exemples de cyclisations radicalaires qui nous permettent de mieux introduire nos travaux de recherche.

II. Application des cyclisations oxydantes par l'acétate de Mn(III) aux adduits de Ugi – Résultats expérimentaux

II.1. Travaux d'optimisation et réflexions mécanistiques

Notre laboratoire s'est intéressé à la réactivité des adduits de Ugi en présence d'un ester malonique et d'acétate de Mn(III). Cette étude a conduit à des produits cyclisés de type indanes en une étape.^[2]

Ces résultats ont conduit par la suite à une nouvelle étude, qui consiste à réaliser des cyclisations en cascade à l'acétate de Mn(III) dans l'acide acétique à partir d'adduits de Ugi substitués par un monoéthylester malonique provenant du composant acide. Les premiers travaux ont été effectués par la Dr. Emilie Vieu durant sa thèse de doctorat.

L'avantage d'utiliser un acide monoéthylester malonique dans ce type de transformations est l'introduction d'un centre ayant deux hydrogènes énolisables, ce qui implique la possibilité d'effectuer deux oxydations successives.

Initialement, cette étude a donné lieu à deux exemples. Le tout premier substrat **II.1-a** a été préparé en utilisant un mélange équimolaire de 2,3-diméthoxybenzaldéhyde, de 2-méthoxyéthylamine, de *t*-butyle isonitrile et d'acide monoéthylester malonique dans des conditions classiques de Ugi (MeOH, t.a.), obtenu avec un rendement de 64%.

Lorsque cet adduit fut engagé dans la réaction de cyclisation oxydante en présence de quatre équivalents de Mn(OAc)₃ dans l'acide acétique à 90 °C, le produit **II.2-a** fut obtenu avec un rendement isolé de 42%, sous forme d'un seul diastéréoisomère. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus précédemment (**Schéma II-17**).

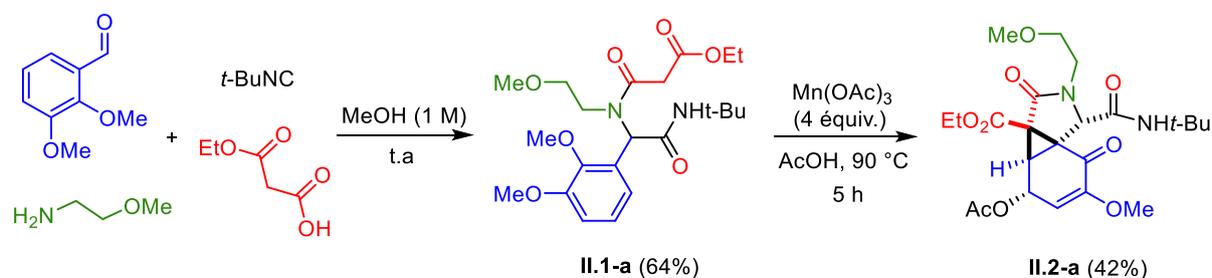


Schéma II-17. Premier exemple de cyclisation oxydante sur un adduit de Ugi

Il a été décidé par la suite de tester différentes conditions oxydantes sur l'adduit **II.1-a** afin d'améliorer les rendements.

Avant de commenter les résultats obtenus sur l'optimisation de cette cascade radicalaire, il est intéressant de rappeler le mécanisme réactionnel proposé pour cette transformation, un processus domino impliquant une spirocyclisation suivie de la formation d'un cyclopropane (**Schéma II-18**).

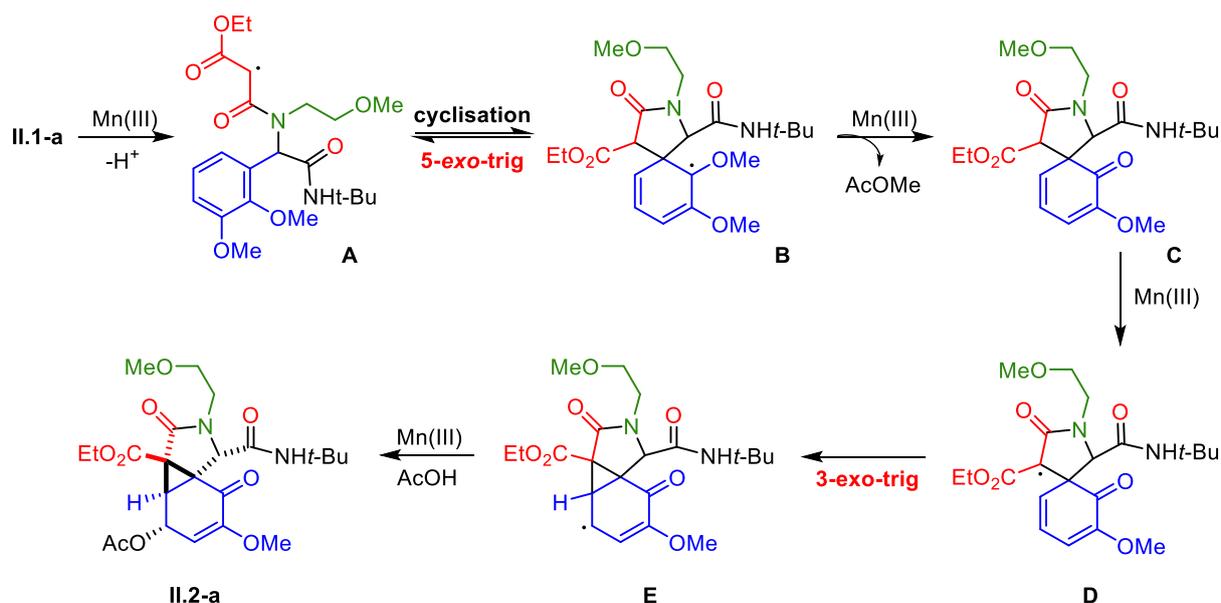


Schéma II-18. Mécanisme envisageable de la cascade radicalaire menée par le Mn(III)

La première étape consiste à oxyder l'adduit de Ugi **II.1-a** en présence de $Mn(OAc)_3$ après formation du tautomère énol conduisant au radical malonyl **A**. Ce dernier peut ensuite s'additionner en position *ipso* sur le cycle aromatique riche en électrons pour donner le radical α -méthoxy **B**. L'intermédiaire **B** est suffisamment riche en électrons pour subir une nouvelle oxydation par le Mn(III) et donc déplacer tout équilibre potentiel entre **A** et **B** pour donner la cétone **C** via la formation d'un intermédiaire cationique.

Suit une deuxième séquence d'énolisation - oxydation de l'intermédiaire **C** via le Mn(III) pour donner le radical malonyl substitué **D** appauvri en électrons. Le bon positionnement du second groupe méthoxy permet de contrebalancer l'effet électroattracteur de la fonction carbonyle nouvellement installée. C'est pourquoi, ce dernier radical électroniquement appauvri peut s'additionner à nouveau sur le cycle aromatique selon une cyclisation de type 3-*exo-trig*

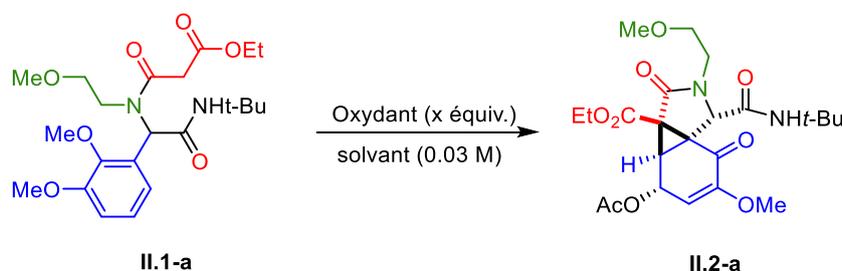
réversible et former l'intermédiaire cyclopropane **E**. Enfin, une dernière oxydation et attaque du solvant donne le produit final **II.2-a**.

La réaction de cyclopropanation de type 3-*exo* par un processus radicalaire est souvent difficile et relativement lente (environ 10^4 s^{-1}) comparé à la vitesse d'ouverture d'un radical cyclopropylcarbinyle (environ 10^8 s^{-1}).^[24] Il est donc nécessaire de retarder la réaction inverse en jouant sur la stabilité du radical grâce aux substituants, ou bien de déplacer l'équilibre en piégeant le radical formé. Etant donné que la transformation de l'intermédiaire radical cyclopropylcarbinyle **E** passe par une étape d'oxydation en carbocation, piégé ensuite par l'acide acétique présent dans le milieu, cela déplace l'équilibre et empêche l'ouverture du cycle.

La formation du composé spiro-tricyclique final implique une oxydation globale à quatre électrons. Il est donc nécessaire d'engager au moins quatre équivalents d'oxydant pour que la transformation puisse avoir lieu.

Nous avons essayé d'optimiser cette cascade en travaillant principalement sur les solvants et le nombre d'équivalents de Mn(OAc)₃ (**Tableau II-1**).

Tableau II-1. Optimisation de la cascade radicalaire



Entée	Oxydant	x équiv.	Conditions	Produits (Rdt%)
1	Cu(OAc) ₂	4	DMF, Cs ₂ CO ₃ (2 équiv.) 60 à 120°C	mélange complexe
2	Mn(OAc) ₃	4	TFE, 90°C	II.1-a
3	Mn(OAc) ₃	4	AcOH/TFA (1/0.5), 90°C	mélange complexe
4	Mn(OAc) ₃	4	TFA, 90°C	mélange complexe
5	Mn(OAc) ₃	4	AcOH, 90°C	II.2-a (42%)
6	Mn(OAc) ₃	5	AcOH, 90°C	II.2-a (55%)
7	Mn(OAc) ₃	6	AcOH, 90°C	II.2-a (48%)

Etant donnée que l'acide acétique n'est pas compatible avec toutes les fonctions chimiques, nous avons voulu le remplacer par d'autres solvants. Différentes conditions ont été testées sur le substrat **II.1-a**. Toutes les réactions ont été réalisées dans des tubes scellés sous atmosphère inerte.

L'acétate de cuivre (II) en tant qu'oxydant en présence de carbonate de césium en tant que base dans le DMF conduit à un mélange complexe lorsque le milieu réactionnel est chauffé jusqu'à 120 °C. Le Cu(II) ne semble pas être un oxydant assez sélectif pour notre substrat, c'est pourquoi il a été décidé de revenir au Mn(OAc)₃. Lorsque l'acide acétique est remplacé par du trifluoroéthanol la transformation n'a pas lieu. D'autre part, un mélange d'acide acétique et d'acide trifluoroacétique (1 :0.4 à 0 :1) conduit à un mélange complexe.

Un milieu acide et plus particulièrement l'acide acétique semble être essentiel pour la cyclisation oxydante de l'adduit **II.1-a**.

Ainsi en gardant l'acide acétique comme solvant et en augmentant la quantité d'acétate de manganèse (III) de 4 à 5 équivalents, un meilleur rendement fut obtenu de 55%. La complexité du produit formé ainsi que la remarquable stéréosélectivité nous semblent satisfaisantes pour pouvoir évaluer le potentiel synthétique de la transformation.

Le squelette carboné du produit formé nous rappelle fortement l'intermédiaire cyclopropane de type Buchner obtenu dans les réactions d'expansion de cycle des composés aromatiques suite à l'addition d'un carbène.

II.2. Représentation synthétique de la réaction de Buchner^[25]

En 1896, Buchner et Curtis décrivent la formation de norcaradiène **II.3** suite à une réaction impliquant l'addition d'un intermédiaire carbénique issu du diazoacétate d'éthyle sur le benzène.^[26] C'est seulement en 1956 que Doering et ses collaborateurs ont caractérisé les produits comme un mélange de cycloheptatriènes **II.5 - II.7** grâce aux techniques de la RMN (**Schéma II-19**).^[27] En effet, suite à une ouverture disrotatoire 6 π réversible du cyclopropane, on observe la formation de l'intermédiaire **II.4** qui après migration d'hydrure 1,5 conduit à un mélange thermodynamique de cycloheptatriènes **II.5 - II.7**.

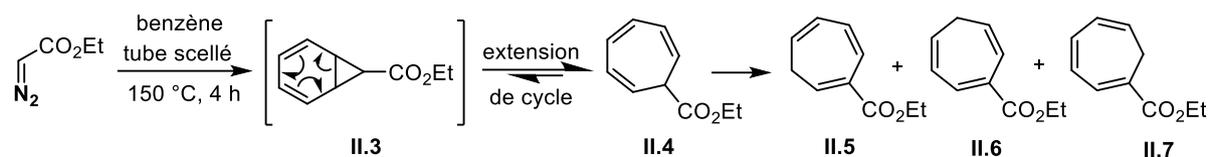


Schéma II-19. Réaction de Buchner

Ces travaux ont ensuite initié un grand nombre d'études portant sur l'équilibre norcaradiène-cycloheptatriène (NCD-CHT).^[28] Ainsi, il a été montré que dans des systèmes peu encombrés, l'équilibre est déplacé vers la formation de cycloheptatriènes.^[29] D'autre part, des facteurs stériques^[30] et électroniques^[31] peuvent influencer cet équilibre et favoriser le norcaradiène. Une illustration de l'influence des contraintes géométriques sur l'équilibre NCD-CHT a été réalisée par Vogel et ses collaborateurs dans les années 70.^[32] Ils ont observé par exemple une prédominance du norcaradiène **II.8** pour les systèmes à dix atomes de carbone et un équilibre déplacé vers le cycloheptatriène **II.11** pour des systèmes analogues à onze atomes de carbone (Schéma II-20).

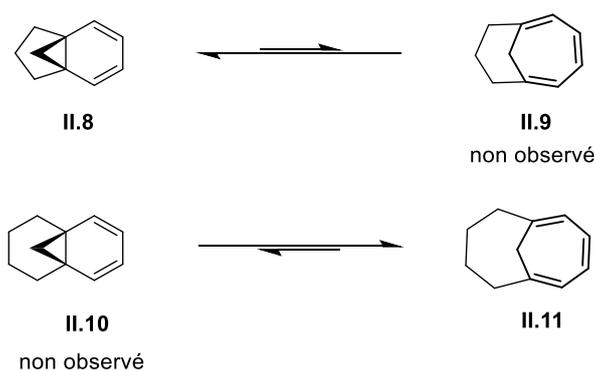


Schéma II-20. l'influence des contraintes géométriques sur l'équilibre NCD-CHT

En 1973, Scott fut le premier à décrire la version intramoléculaire de la réaction de Buchner par une catalyse au CuCl en partant du phényldiazobutane **II.12** avec formation de la dihydroazulenone **II.13** (Schéma II-21).^[33]

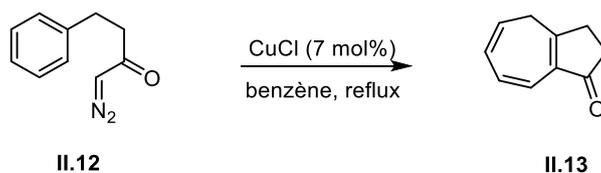


Schéma II-21. Première réaction de Buchner intramoléculaire

Cette transformation passe par des intermédiaires cyclopropane polycycliques qui peuvent être relativement stables. Clarke *et al.* ont montré récemment la possibilité d'isoler ces derniers avec un bon rendement lorsque la réaction de cyclisation est effectuée en utilisant l'oxyde d'argent comme catalyseur (**Schéma II-22**).^[34]

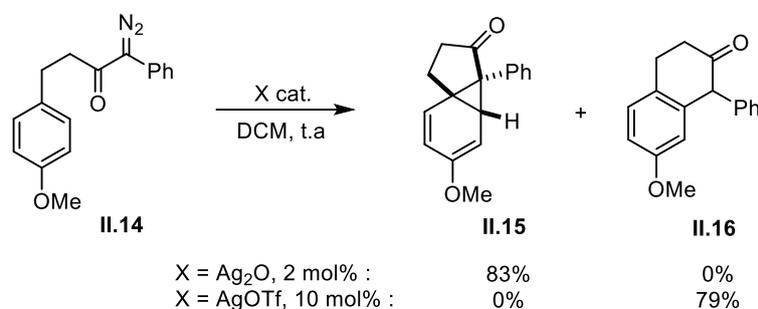


Schéma II-22. L'intermédiaire cyclopropane dans la réaction de Buchner intramoléculaire

La plupart des études menées sur la réaction de Buchner intramoléculaire reposent sur l'utilisation de chaînes carbonées à deux atomes entre l'arène et le groupement α -diazocarbonyl. Cependant, il est possible que la chaîne comporte un hétéroatome comme par exemple l'atome d'oxygène ou encore d'azote.^[35] Nous avons choisi de présenter ici les travaux de Doyle et ses collaborateurs qui ont réalisé la réaction de Buchner intramoléculaire en partant du N-benzyl diazoacétamide **II.17** (**Schéma II-23**) aboutissant aux composés **II.18** et **II.19**.^[36] Notons que l'intermédiaire du produit majoritaire **II.18** se rapproche fortement des composés issus de la cyclisation oxydante que nous étudions.

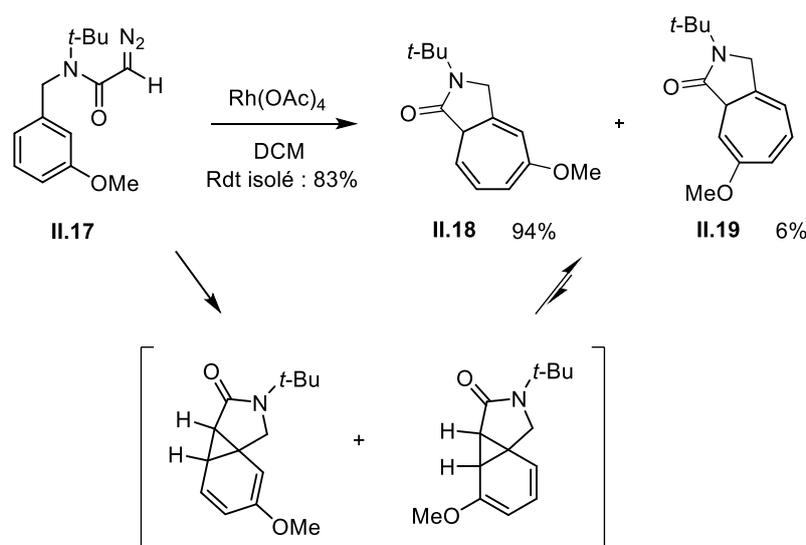


Schéma II-23. Exemple de réaction de Buchner des N-benzyl diazoacétamides

Les études réalisées sur la réaction de Buchner ainsi que les autres travaux évoqués dans la partie I sur la réactivité des dérivés maloniques en présence de Mn(III), démontrent l'intérêt de réaliser des cascades radicalaires à partir d'adduits de Ugi. La complexité des cascades observées est en effet susceptible d'accroître fortement le potentiel de cette transformation à quatre composants.

II.3. Etude du potentiel synthétique de la cyclisation oxydante

II.3.a. L'acide monoéthylester malonique dans les adduits de Ugi

Afin d'évaluer le potentiel synthétique de cette oxydation, nous avons synthétisé dans un premier temps des adduits de Ugi à partir d'acide monoéthylester malonique en faisant varier les composants aldéhyde, amine et isonitrile. L'ensemble des produits obtenus est présenté dans le schéma ci-dessous (**Schéma II-24**).

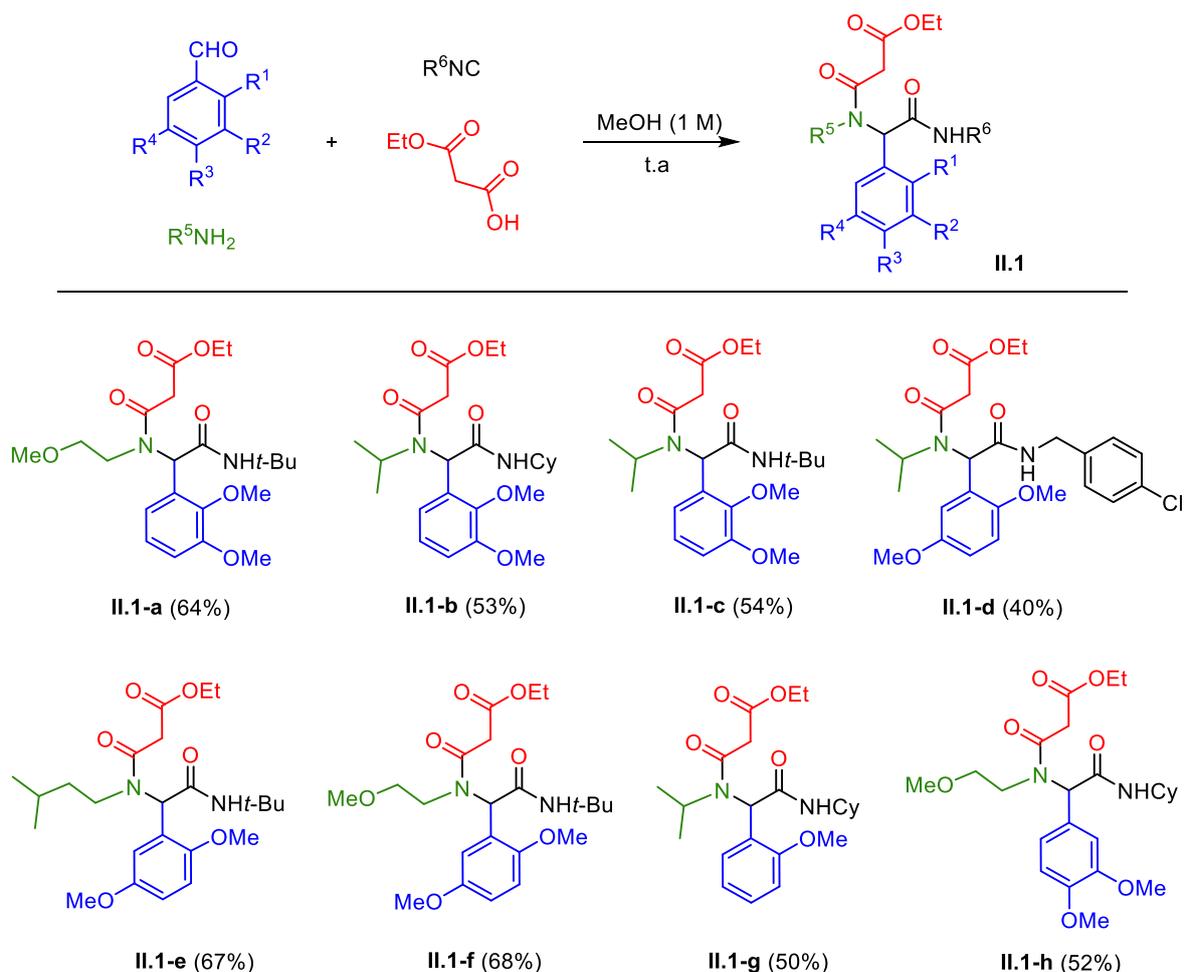


Schéma II-24. Préparation des adduits de Ugi en présence d'acide monoéthylester malonique

Les adduits de Ugi ont été obtenus avec des rendements satisfaisants allant de 40 à 68%. Nous avons testé l'utilisation d'éthanol comme solvant dans la réaction de Ugi afin d'observer s'il nous était possible d'améliorer le rendement du produit **II.1-b**, en évitant toute transestérification potentielle. Aucune trace du produit désiré n'étant observée dans l'éthanol, les conditions initiales furent retenues pour la préparation des réactifs de départ.

Il est intéressant de noter que certains produits de Ugi se présentent sous forme de rotamères, rendant les spectres RMN quelquefois complexes et difficiles à analyser. Cette observation est classique pour les produits de Ugi qui présentent souvent différentes conformations de la fonction amide centrale.

Les adduits synthétisés ont par la suite été engagés dans la réaction de cyclisation oxydante en présence de cinq équivalents de $Mn(OAc)_3$ dans l'acide acétique (0.03 M) en chauffant le milieu réactionnel à 90 °C (pendant quelques heures à une nuit).

Les produits isolés sont présentés dans le schéma ci-dessous (**Schéma II-25**).

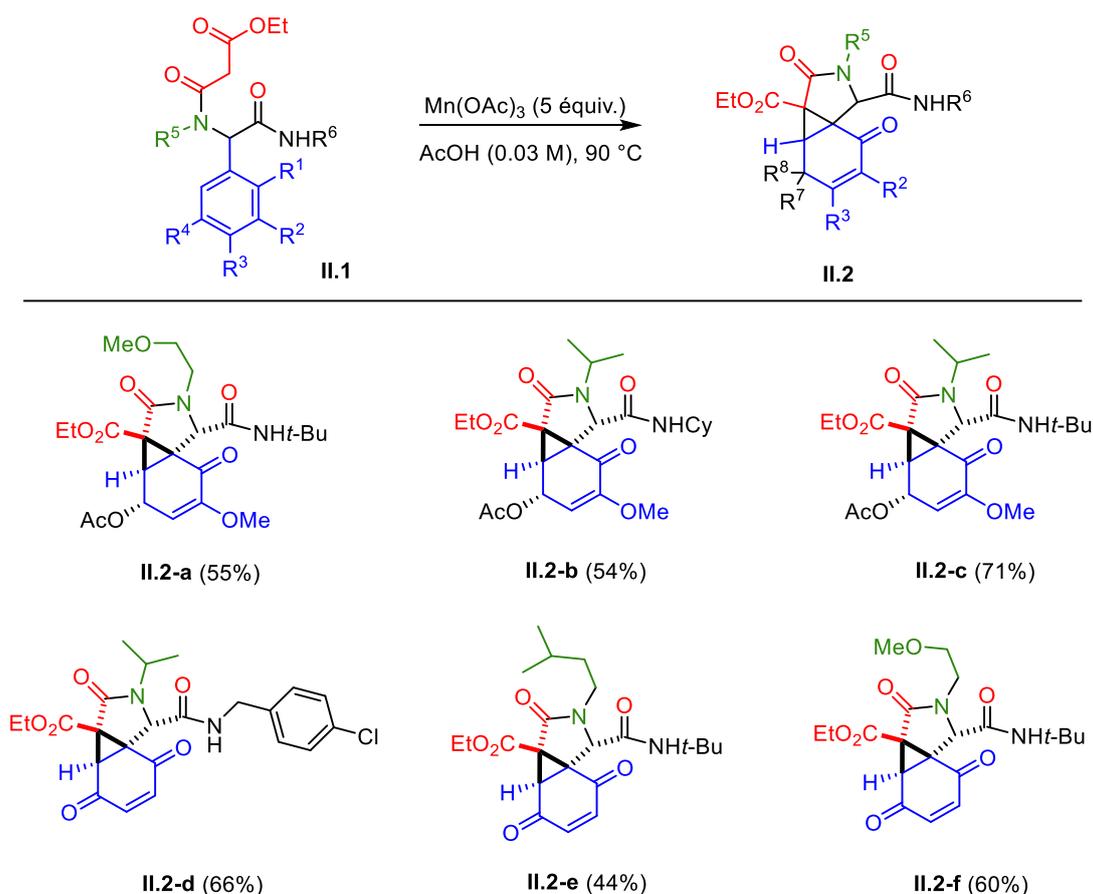


Schéma II-25. Produits cyclisés à partir des adduits de Ugi possédant un malonate d'éthyle

Tous les produits ont été obtenus sous forme d'un seul diastéréoisomère. La structure ainsi que la stéréochimie relative du composé **II.2-b** fut validée par diffraction de rayons X (**Figure II-1**).^[37] Nous proposons la stéréochimie de tous les autres produits par analogie au composé **II.2-b**.

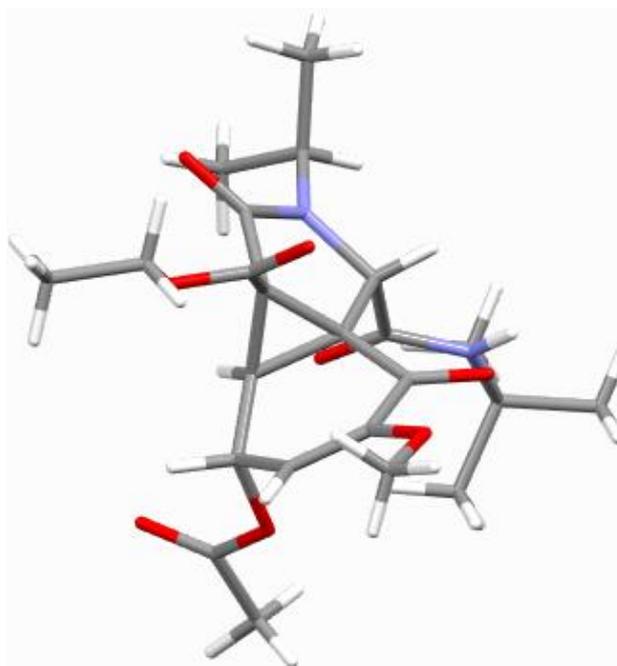


Figure II-1. Structure du produit II.2-b après analyse par diffraction de rayons X

Notons que les adduits de Ugi conduisent à la formation de deux familles de produits avec de bons rendements allant de 44 à 71%. Les adduits 2,3-diméthoxy substitués conduisent à des acétoxycétones **II.2-a**, **II.2-b**, et **II.2-c**, tandis que les adduits 2,5-diméthoxy substitués conduisent à des dicétones α,β -insaturées **II.2-d**, **II.2-e** et **II.2-f**. Les dicétones formées représentent des partenaires intéressants pour d'éventuelles réactions ultérieures de type addition de Michael ou Diels-Alder.

Le mécanisme réactionnel pour la formation des dicétones α,β -insaturées **II.2-d-II.2-f** est proche de celui présenté précédemment. Une première cyclisation du radical β -dicarboxylé en position *ipso* permet la formation de la cyclohexadiénone. Ensuite, suit une cyclisation 3-*exo*-trig du nouveau radical β -dicarboxylé générant le radical intermédiaire **E'**. Ce dernier est suffisamment riche en électrons pour subir une oxydation rapide par le Mn(III) et donc déplacer tout équilibre potentiel entre **D** et **E'** pour donner le produit final **II.2-f** (**Schéma II-26**).

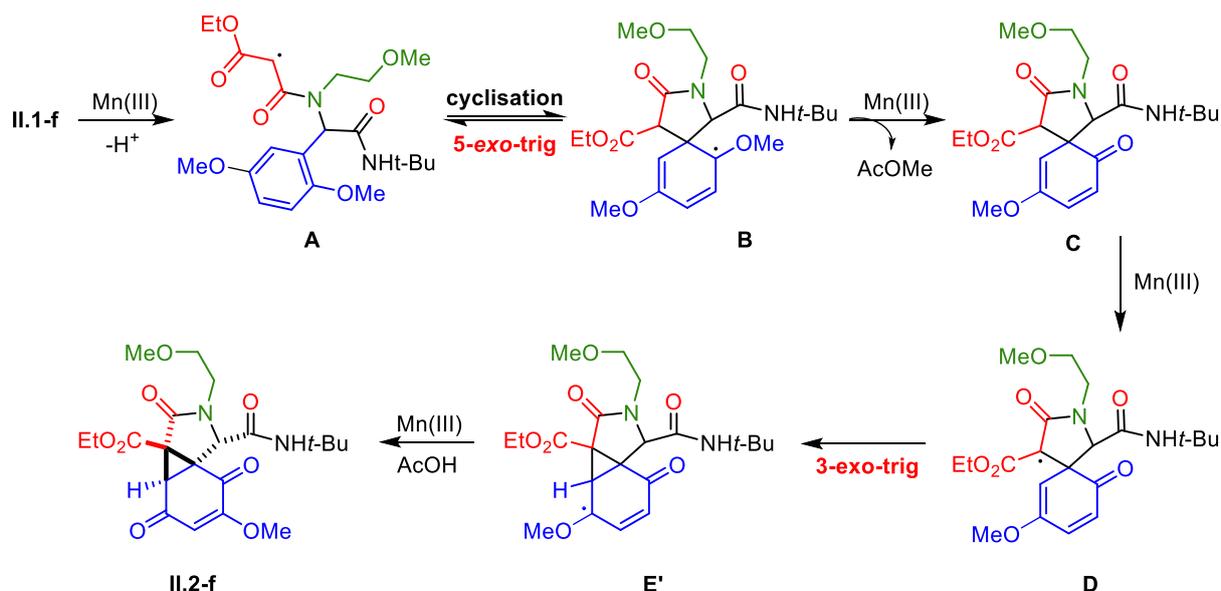


Schéma II-26. Formation de dicétones α,β -insaturées à partir d'adduits de Ugi 2,5-diméthoxy substitués

Il est intéressant d'évaluer l'importance des deux groupements méthoxy sur le noyau aromatique, c'est pourquoi l'adduit de Ugi **II.1-g** fut préparé à partir de 2-méthoxybenzaldéhyde. Lorsque ce dernier est mis en réaction dans les conditions d'oxydation, on observe une dégradation lente du produit de départ sans formation de produit isolable. Dans ce cas, le radical intermédiaire D n'est pas suffisamment riche en électrons pour s'additionner sur un diène appauvri en électrons par la fonction carbonyle. Ce dernier pourrait dimériser en s'oxydant lentement (Schéma II-27).

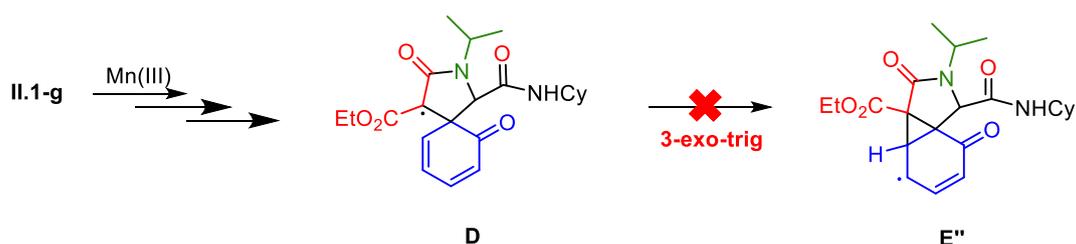


Schéma II-27. Cyclisation oxydante en présence d'un seul groupement méthoxy

De plus, nous avons voulu étudier l'influence du positionnement des deux groupements méthoxy sur le noyau aromatique. La réaction de l'adduit de Ugi **II.1-h** substitué par deux groupements méthoxy en position 3 et 4 conduisit à un mélange complexe.

Il a été montré auparavant que la présence d'un groupement en position *ortho* sur les aldéhydes aromatiques bloque fortement la réactivité de la position peptidique des adduits de Ugi en

milieu basique.^[38] Cela est probablement associé à l'augmentation de la barrière énergétique pour la formation des intermédiaires de type énolate d'amide. Ainsi, lorsque l'on supprime le groupement en position *ortho*, cela crée une compétition pour la formation de l'énol entre le malonamide nécessaire à notre cascade oxydante et la position peptidique. L'oxydation de cette dernière position conduit à des réactions de fragmentation.^[39]

Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus au sein de notre laboratoire pour l'addition oxydante des esters maloniques sur des adduits de Ugi N-allylés.^[2]

II.3.b. Analogues de l'acide malonique dans les adduits de Ugi

Nous avons souhaité par la suite étudier la compatibilité de la cascade oxydante avec des groupements fonctionnels autres que l'ester. Nous avons donc procédé dans un premier temps à la préparation de dérivés de l'acide malonique tels que le N-*tert*-butyle mono amide de l'acide malonique **II.20** et le phosphonate d'éthyle de l'acide malonique **II.21**.

Le composé **II.20** fut préparé via une amidification sélective du diester malonique suivie d'une saponification selon des conditions issues de la littérature (**Schéma II-28**).^[40]

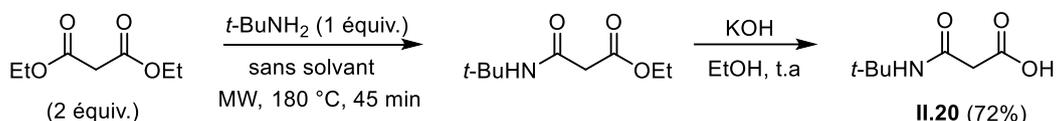


Schéma II-28. Préparation du composé II.20

D'autre part, le composé **II.21** fut obtenu via une saponification de phosphonoacétate de triéthyle, un composé commercial (**Schéma II-29**).

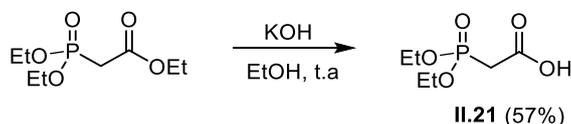


Schéma II-29. Préparation du composé II.21

Ces dérivés de l'acide malonique ainsi que d'autres analogues comme les acides benzyliques *o*- et *p*-nitro substitués ou encore l'acide chloroacétique ont été engagés dans la réaction de Ugi pour la préparation des réactifs de départ. Notons que l'adduit issu de l'acide chloroacétique nous a servi de base pour l'introduction d'une *p*-tolyl sulfone (composé **II.1-m**). Les adduits de Ugi ainsi obtenus sont présentés dans le schéma ci-dessous (**Schéma II-30**).

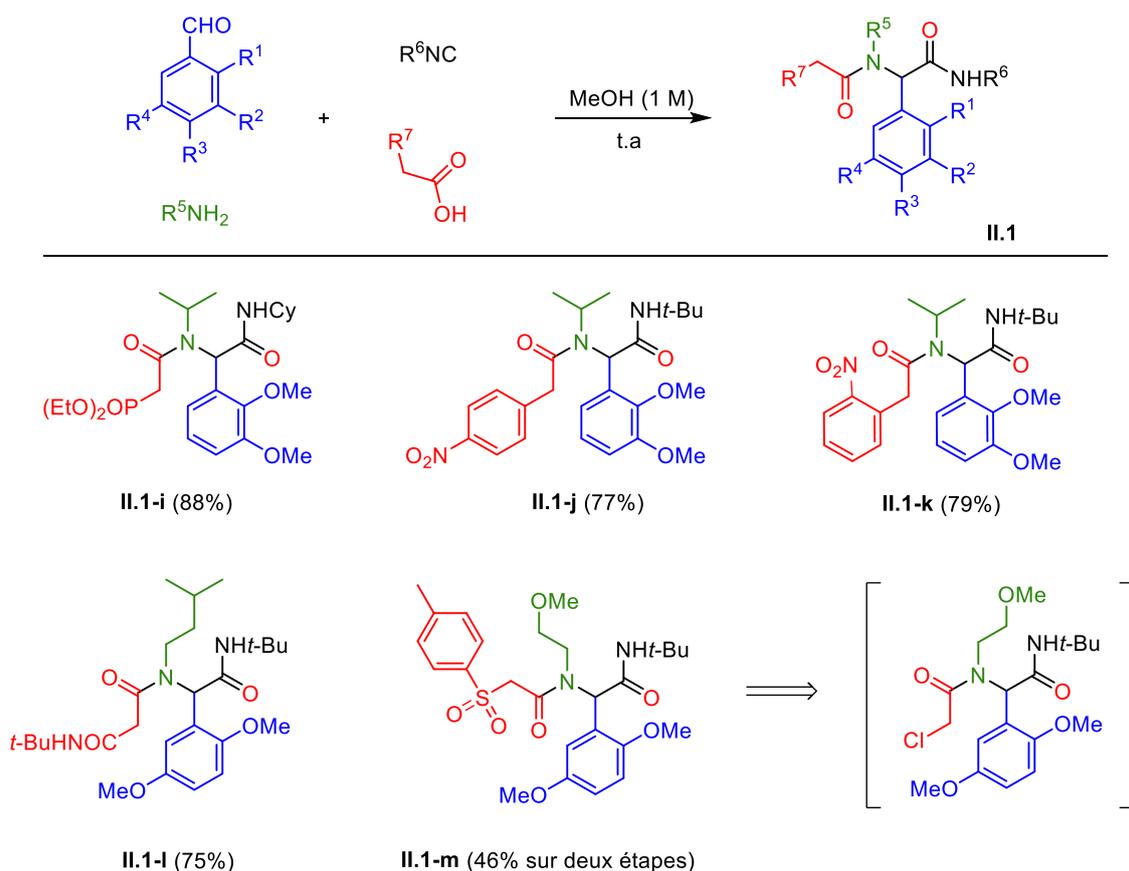


Schéma II-30. Réaction de Ugi avec des analogues de l'acide malonique

Les adduits ont ensuite été mis en réaction dans les conditions d'oxydation optimisées (**Schéma II-31**).

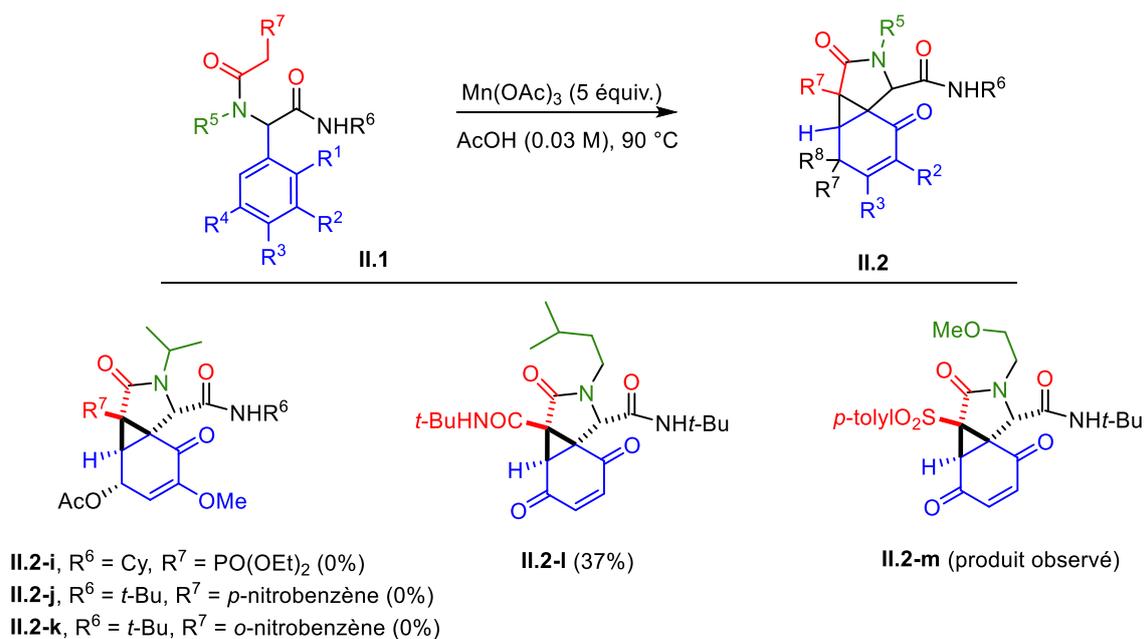


Schéma II-31. Cascade oxydante en présence d'analogues de l'ester

Dans un premier temps, les réactions d'oxydation impliquant les substrats **II.1-i**, **II.1-j** et **II.1-k** conduisirent à des mélanges complexes. La quasi-totalité des travaux présentés dans la littérature sur l'oxydation au Mn(III) reposent sur la présence d'une fonction ester en position α du radical formé.

Lorsque la fonction ester est remplacée par un amide, le produit désiré **II.2-l** est obtenu avec un rendement de 37%. Ce résultat est donc comparable à celui obtenu pour le substrat analogue comportant un ester (**II.2-e**) présenté dans le **Schéma II-25**.

Enfin, la présence d'une sulfone semble restaurer partiellement la réactivité de l'adduit de Ugi **II.1-m** dans les conditions d'oxydation. En effet, le produit désiré **II.2-m** fut observé en ^1H RMN du brut réactionnel avec un rendement estimé d'environ 50%, cependant la formation d'un sous-produit non identifié ayant un R_f très proche a rendu le mélange inséparable.

Avec tous ces résultats obtenus, nous avons souhaité développer la version catalytique de cette cascade oxydante à base de manganèse via un processus électrochimique. Les travaux présentés ci-dessous ont été réalisés au sein du Laboratoire des Biomolécules (LBM) de l'ENS Paris en collaboration avec la Dr. Laurence Grimaud et le Dr. Maxime Vitale.

II.4. Quelques essais en catalyse électrochimique

Pour réaliser les réactions d'électro-oxydation médiées par Mn(III), nous nous sommes inspirés des travaux pionniers de Nishiguchi^[41] et Steckhan^[42] réalisés dans les années 90 sur l'addition de composés acides CH à des systèmes insaturés. Un exemple intéressant est la réaction entre le cyanoacétate d'éthyle et des oléfines non activées présentée dans les travaux de Nishiguchi (**Schéma II-32**). La réaction est réalisée dans des cellules divisées sous l'application d'un courant constant. Seul le mélange de solvants est présent au niveau de la cathode.

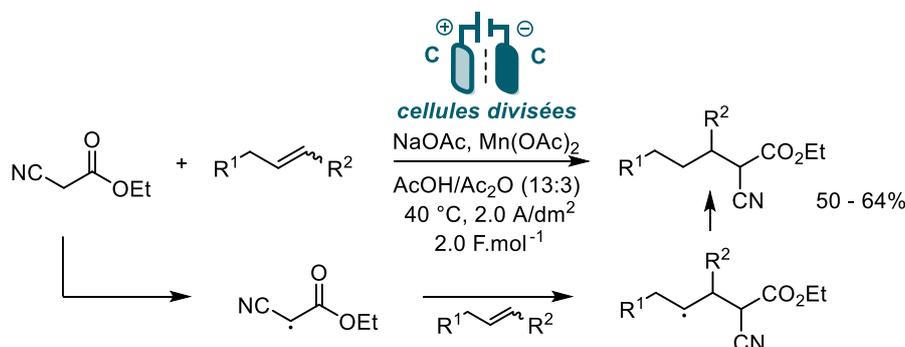


Schéma II-32. Couplage anodique médié par le Mn(III), travaux de Nishiguchi

Plus récemment, Hilt et. al. ont réalisé des travaux sur l'addition de β -cétoesters à des éthers d'énol silylés en présence d'un sel de manganèse.^[43] Ils ont montré la possibilité d'utiliser un solvant organique comme l'acétonitrile en l'absence d'acide acétique en tant que co-solvant (**Schéma II-33**).

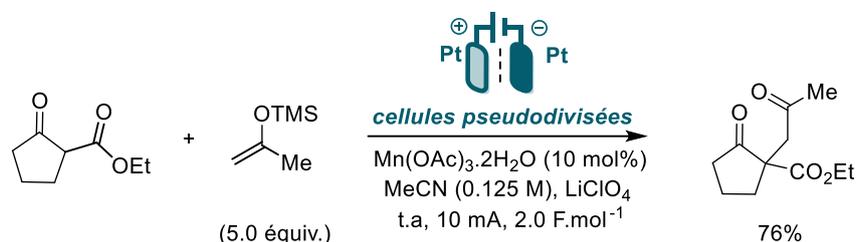


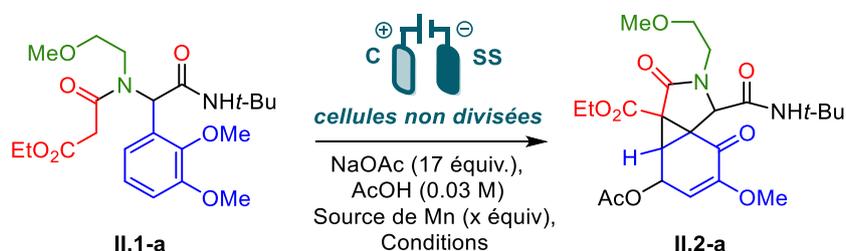
Schéma II-33. Addition de β -cétoesters à des éthers d'énol silylés, travaux de Hilt

La régénération électrochimique du Mn(III) a été largement étudiée. Cependant, son succès reste limité à cause des rendements inférieurs à ceux obtenus dans des conditions stœchiométriques.

Comme dans le cas des travaux évoqués ci-dessus, nous avons souhaité utiliser le $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ en quantité catalytique avec régénération de ce dernier par oxydation anodique de $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ libéré dans le milieu après chaque étape d'oxydation du substrat. Le $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ joue ainsi le rôle de médiateur redox. Pour cela, nous avons testé différentes conditions par électrolyse en mode galvanostatique dans des cellules non divisées.

Notons que tous les essais en catalyse électrochimique ont été réalisés sur le substrat **II.1-a** dans l'acide acétique en présence de NaOAc en tant qu'électrolyte support. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous (**Tableau II-2**).

Tableau II-2. Essais en catalyse électrochimique



Entée	Source de Mn	x	Conditions	II.2-a (Rdt %)
1	$\text{Mn}(\text{OAc})_3$	0.2	90°C, 10 mA, 5.2 F.mol ⁻¹	- ^c
2	$\text{Mn}(\text{OAc})_2$	1	t.a, 2 mA, 5 F.mol ⁻¹	- ^c

3 ^a	Mn(OAc) ₂	1	90°C, 2 mA, 5 F.mol ⁻¹	- ^c
4 ^b	Mn(OAc) ₂	1	90°C, 2 mA, 5 F.mol ⁻¹	- ^c
5	Mn(OAc) ₂	1	90°C, 2 mA, 5 F.mol ⁻¹	- ^c
6	Mn(OAc) ₂	1	90°C, 10 mA, 4 F.mol ⁻¹	- ^c
7	Mn(OAc) ₃	1	90°C, 10 mA, 4 F.mol ⁻¹	- ^c
8	Mn(OAc) ₃	1	90°C, 2 mA, 4 F.mol ⁻¹	traces ^c

a) Anode de Pt. b) Cu(OAc)₂ (0.5 équiv.) en tant que co-catalyseur. c) Dégradation de **II.1-a**.

Le composé **II.1-a** est mis en réaction dans un premier temps à 90°C dans l'acide acétique en présence de 0.2 équiv. de Mn(OAc)₃ en tant que médiateur rédox. L'application d'un courant constant de 10 mA (5.2 F.mol⁻¹) à une cellule électrochimique composée d'une anode en graphite (C) et d'une cathode en acier (SS) conduisit à la dégradation de l'adduit **II.1-a**. Les résultats sont similaires lorsqu'un équivalent de Mn(OAc)₃ ou de Mn(OAc)₂ est utilisé en faisant varier la température (t.a ou 90 °C), la densité de courant ou encore la nature de l'électrode de travail. Cependant, lorsque la réaction est réalisée en présence d'un équivalent de Mn(OAc)₃ dans l'acide acétique sous l'application d'un courant constant de 2 mA à 90 °C (entrée 8), des traces du produit désiré sont mises en évidence en ¹H RMN du brut réactionnel. Une explication à ces observations serait l'électro-oxydation compétitive entre la forme énol et le cycle aromatique riche en électrons conduisant ainsi à la décomposition du substrat de départ.

Afin de confirmer cette hypothèse, nous avons souhaité étudier le potentiel d'oxydation de la forme énol par voltammétrie cyclique (CV).

Quelques généralités sur la voltammétrie cyclique (CV) :

La CV^[44] est une puissante technique électrochimique dans laquelle on enregistre la réponse en courant, résultant d'une variation continue du potentiel de l'électrode de travail à vitesse constante. Couramment employée pour étudier les processus d'oxydation et de réduction des espèces moléculaires, elle permet également l'étude des réactions chimiques initiées par un transfert d'électrons impliquant la catalyse.

Les expériences de voltammétrie cyclique s'effectuent dans des cellules électrochimiques en présence d'un électrolyte support qui diminue la résistance du milieu (**Figure II-2**). En effet, étant donné qu'un transfert de charges survient au cours de la voltammétrie cyclique, la neutralité électrique est maintenue via la migration des ions en solution.

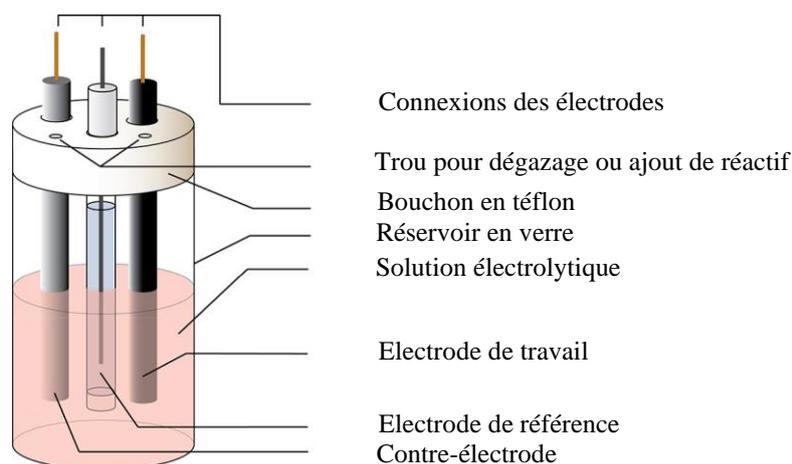


Figure II-2. Représentation d'une cellule électrochimique issue de la revue de Dempsey *et al.*^[44]

Afin d'étudier le potentiel d'oxydation de la forme énol, nous avons synthétisé le composé **II.1-n** en utilisant un mélange équimolaire d'isobutyraldéhyde, de 2-méthoxyéthylamine, de *tert*-butyle isonitrile et d'acide monoéthylester malonique dans des conditions classiques de Ugi (MeOH, t.a), obtenu avec un rendement de 75% (**Schéma II-34**).

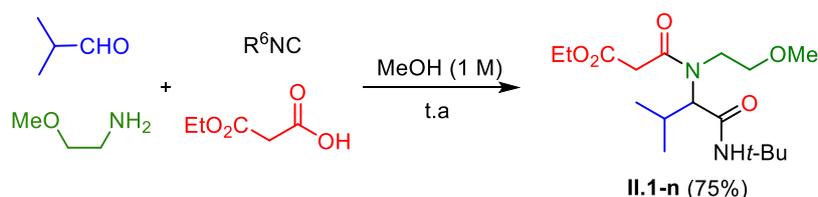


Schéma II-34. Réaction de Ugi pour la préparation du composé **II.1-n**

Toutes les mesure en voltammétrie cyclique ont été effectuées en présence de l'électrode de référence Ag/AgCl (0.3 M NaCl) aussi bien dans des conditions acides que basiques avec une vitesse de balayage de $100 \text{ mV} \cdot \text{s}^{-1}$. Le $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ fut utilisé en tant qu'électrolyte support à une concentration de 0.1 M dans l'acétonitrile. Enfin, le carbone vitreux fut choisi pour l'électrode de travail et le platine (fil) pour la contre-électrode (**Schéma II-35**).

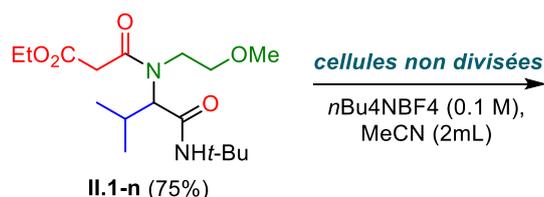


Schéma II-35. Essais en voltammétrie cyclique sur le composé **II.1-n**

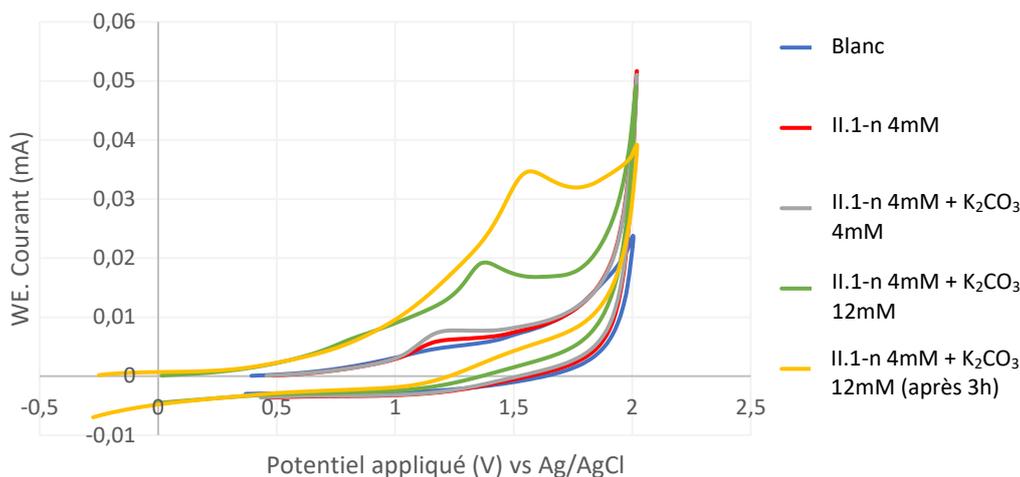


Figure II-3. Voltammogramme cyclique pour l'oxydation de **II.1-n** en présence de K_2CO_3

La **Figure II-3** ci-dessus représente les résultats obtenus en voltammétrie cyclique dans des conditions basiques. Afin de permettre l'oxydation de l'adduit **II.1-n**, le K_2CO_3 conduit à la déprotonation de ce dernier qui peut subir par la suite une oxydation anodique. Nous avons commencé par prendre une mesure de la solution électrolytique afin de nous assurer de l'absence de substances électroactives dans le milieu (courbe bleue). Le substrat ainsi que les autres composants furent ajoutés au fur et à mesure. De plus, chaque mesure a été suivie d'un polissage de l'électrode de travail du fait de la passivation de cette dernière qui pourrait fausser les résultats.

La courbe rouge correspond à l'adduit **II.1-n** présent seul dans le milieu. Nous mettons en évidence une très légère vague d'oxydation autour de 1.15 V. Après ajout d'un équivalent de K_2CO_3 , une faible augmentation de l'intensité du courant (courbe grise) est mise en évidence pour un potentiel appliqué égal à 1.24 V. D'autre part, lorsqu'un large excès de K_2CO_3 est ajouté dans le milieu (courbe verte), l'intensité du courant augmente à 0.019 mA pour un potentiel appliqué égal à 1.38 V. Une nouvelle mesure prise 3 heures après l'ajout de K_2CO_3 (courbe orange) montre une augmentation de la valeur de l'intensité du courant qui passe à 0.034 mA correspondant à un potentiel appliqué de 1.58 V.

Ces résultats nous permettent d'émettre l'hypothèse suivante : le potentiel de pic d'oxydation de la forme énolate de l'adduit **II.1-n** se situe autour de 1.5 V.

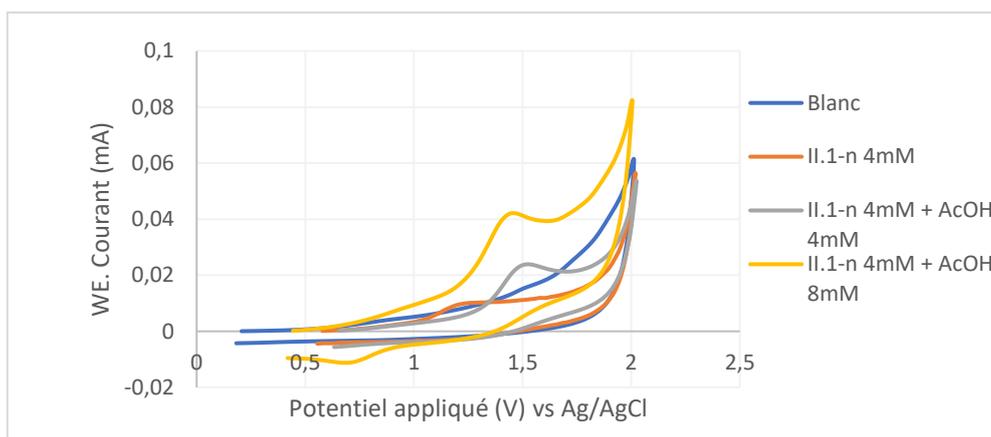


Figure II-4. Voltammogramme cyclique pour l'oxydation de II.1-n en présence d'AcOH

La Figure II-4 regroupe les résultats obtenus en milieu acide. La courbe bleue correspond à la solution électrolytique seule. Lorsque l'adduit **II.1-n** est ajouté dans le milieu, une très légère vague d'oxydation est mise en évidence à un potentiel appliqué de 1.2 V. L'intensité du courant augmente de plus en plus après ajout de 4mM puis de 8mM d'acide acétique pour atteindre une valeur de 0.042 mA à un potentiel appliqué de 1.47 V. Nous pouvons donc émettre l'hypothèse suivante : le potentiel de pic d'oxydation de la forme énol de l'adduit **II.1-n** se situe autour de 1.5 V.

Enfin, nous avons souhaité étudier le potentiel d'oxydation de la forme énol en présence du cycle aromatique substitué par des groupements méthoxy. Pour cela, nous avons choisi le composé **II.1-e** (Schéma II-36).

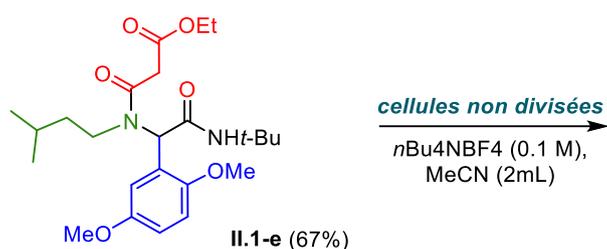


Schéma II-36. Essais en voltammétrie cyclique sur le composé II.1-e

De nouveau, le sel $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ fut utilisé en tant qu'électrolyte support à une concentration de 0.1 M dans l'acétonitrile (courbe bleue). Nous avons décidé d'effectuer les mesures de voltammétrie cyclique dans des conditions acides avec une vitesse de balayage fixée à 100 $\text{mV}\cdot\text{s}^{-1}$. Le choix de l'électrode de référence, de l'électrode de travail ainsi que de la contre-électrode fut le même que précédemment.

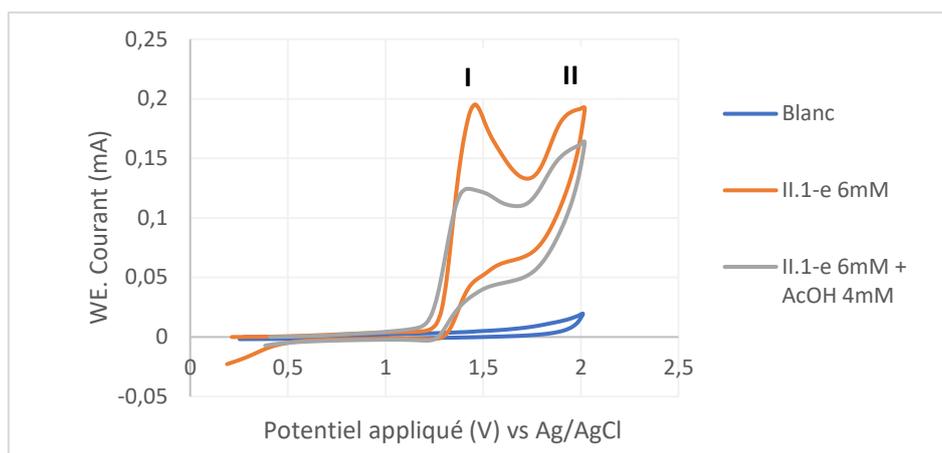


Figure II-5. Voltammogramme cyclique pour l'oxydation de II.1-e en présence de AcOH

Les résultats obtenus sont regroupés dans la **Figure II-5** ci-dessus. La courbe rouge correspond à la mesure prise après ajout de l'adduit **II.1-e** à la solution électrolytique. La présence de deux profils d'oxydation (**I** et **II**) sont mis en évidence, notamment pour un potentiel appliqué de 1.48 V et de 1.92 V. L'ajout de l'acide acétique (courbe grise) entraîne une diminution de l'intensité du courant des deux profils d'oxydation pour les mêmes potentiels appliqués. Lorsque l'on compare ces résultats avec ceux obtenus pour l'adduit **II.1-n** dans les conditions acides, le profil **I** (à 1.48 V) correspond probablement au potentiel de pic d'oxydation de la forme énol de l'adduit **II.1-e**. Il est intéressant de noter que pour les deux substrats nous obtenons un potentiel d'oxydation de la forme énol d'environ 1.5 V. Cette valeur est très proche du potentiel d'oxydo-réduction du couple Mn(III)/Mn(II) qui est de 1.51 V.

II.5. Conclusion

Pour conclure, nous avons réalisé une cascade radicalaire complexe à partir d'adduits de Ugi pour la préparation de composés spiro-tricycliques. La réaction mène avec des excès d'acétate de Mn(III) à la formation de composés de structure proche de ceux observés dans la réaction de Buchner. C'est par ailleurs le seul produit que nous mettons en évidence lors de la cascade oxydante médiée par le Mn(OAc)₃.

Tous les essais effectués en catalyse électrochimique n'ont pas abouti. Après analyse des résultats obtenus, nous supposons que le potentiel d'oxydation des deux espèces potentiellement oxydables comme la fonction énol et le cycle aromatique de l'adduit de Ugi est relativement proche. Cela expliquerait donc la difficulté de contrôler l'oxydation en électrochimie.

III. Références Bibliographiques

- [1] Emilie Vieu. Nouvelles post-condensations radicalaires associées à la réaction de Ugi. Chimie. Ecole Polytechnique X, 2007. Français. pastel-00003375.
- [2] L. El Kaïm, L. Grimaud, E. Vieu, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4171.
- [3] A. S. Demir, M. Emrullahoglu, *Current Organic Synthesis* **2007**, *4*, 223.
- [4] W. E. Fristad, J. R. Peterson, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 10.
- [5] B. B. Snider, J. J. Patricia, S. A. Kates, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2137.
- [6] B. B. Snider, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339.
- [7] E. I. Heiba, R. M. Dessau, W. J. Koehl Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5905.
- [8] J. B. Bush Jr., H. Finkbeiner, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5903.
- [9] (a) R. Devarajan, P. Elayaperumal, T. Balakrishnan, M. Santappa, *Indian J. Chem.* **1979**, *6*, 488; (b) W. J. de Klein, dans *Organic Synthesis by Oxidation with Metal Compounds*, W. J. Mijs, C. R. H. de Jonge, Eds., Plenum: New York, **1986**, pp 261.
- [10] E. I. Heiba, R. M. Dessau, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3456.
- [11] E. J. Corey, M. C. Kang, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5384.
- [12] B. B. Snider, R. M. Mohan, S. A. Kates, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3659.
- [13] A. B. Ernst, W. E. Fristad, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3761.
- [14] W. E. Fristad, J. R. Peterson, A. B. Ernst, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3143.
- [15] (a) J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4855; (b) J. K. Kochi, "Oxidation and Reduction reactions of free radicals and metal complexes" dans *Free Radicals*, **1973**, vol.1, Wiley interscience, New York, pp. 591.
- [16] E. I. Heiba, R. M. Dessau, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 524.
- [17] B. B. Snider, B. A. McCarthy, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6217.
- [18] **Quelques revues sur les réactions radicalaires induites par le Mn(III)** : (a) M. Mondal, U. Bora, *RSC Advances* **2013**, *3*, 18716; (b) B. B. Snider, dans *Manganese Catalysis in Organic Synthesis*, J. B. Sortais, (Ed.), Wiley: London, **2021**, pp. 293.
- [19] (a) B. B. Snider, M. A. Dombroski, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5487; (b) B. B. Snider, J. Y. Kiselgof, B. M. Foxman, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7945.
- [20] A. Citterio, D. Fancelli, C. Finzi, L. Pesce, R. Santi, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2713.
- [21] N. Ji, B. M. Rosen, A.G. Myers, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4551.

- [22] (a) T. Tsubusaki and H. Nishino, *Heterocycl. Commun.* **2009**, *15*, 79; (b) N. Kikue, T. Takahashi, H. Nishino, *Heterocycles* **2015**, *90*, 540; (c) S. Katayama, H. Nishino, *Synthesis* **2019**, *51*, 3277.
- [23] J.-P. Goddard, M. Malacria, C. Ollivier, Dans *Multi-Component Reactions in Molecular Diversity*; Wiley Online Library: Hoboken, NJ, USA, **2020**.
- [24] **Cinétiques de cyclopropanation** : T. A. Halgren, J. D. Roberts, J. H. Horner, F. N. Martinez, C. Tronche, M. Newcomb, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2988.
- [25] Revue : S. E. Reisman, R. R. Nani, S. Levin, *Synlett* **2011**, *17*, 2437.
- [26] (a) E. Buchner, T. Curtius, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 2377; (b) E. Buchner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *29*, 106.
- [27] W. V. E. Doering, G. Laber, R. Vonderwahl, N. F. Chamberlain, R. B. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5448.
- [28] **Revue sur l'équilibre norcaradiène – cycloheptatriène** : (a) G. Maier, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 402; (b) O. A. McNamara, A. R. Maguire, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9.
- [29] (a) M. B. Rubin, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7791; (b) R. Wehner, H. Guenther, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 923.
- [30] E. Ciganek, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1454.
- [31] (a) H. Prinzbach, U. Fischer, R. Cruse, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 251; (b) C. Ganter, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 741.
- [32] E. Vogel, H. D. Roth, W. Wiedeman, H. Gunther, J. Eimer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 759, 1.
- [33] L. T. Scott, *Chem. Commun.* **1973**, *22*, 882.
- [34] A. K. Clarke, W. P. Unsworth, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 5374.
- [35] (a) A. Pusino, A. Saba, V. Rosnati, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4319; (b) C. J. Moody, S. Miah, A. M. Z. Slawin, D. J. Mansfield, I. C. Richards, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, *24*, 4067.
- [36] M. P. Doyle, M. S. Shanklin, H. Q. Pho, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2639.
- [37] Les données cristallographiques pour le composé **-II.2-b** sont enregistrées sous la référence CCDC 2205405 sur le site www.ccdc.cam.ac.uk/data_request_cif.
- [38] (a) A. Zidan, A. M. El-Naggar, N. E. A. Abd El-Sattar, A. K. Ali, L. El Kaim, *Front. Chem.* **2019**, *7*, 20; (b) Y.-M. Yan, M.-L. Wang, Y.-L. Liu, Y.-C. He, *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131389; (c) L. A. Polindara-Garcia, L. D. Miranda, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5408.
- [39] L. El Kaïm, R. Gamez-Montano, L. Grimaud, T. Ibarra-Rivera, *Chem. Commun.* **2008**, *11*, 1350.
- [40] A. Zidan, J. Garrec, M. Cordier, A. M. El Naggar, N. E. A. Abd El-Sattar, A. K. Ali, M. A. Hassan, L. El Kaïm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12179.

- [41] R. Shundo, I. Nishiguchi, Y. Matsubara, T. Hirashima, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 831.
- [42] R. Warsinsky, E. Steckhan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, *14*, 2027.
- [43] J. Strehl, G. Hilt, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5259.
- [44] **Revue sur la voltamétrie cyclique** : N. Elgrishi, K. J. Rountree, B. D. McCarthy, E. S. Rountree, T. T. Eisenhart, J. L. Dempsey, *J. Chem. Educ.* **2018**, *95*, 197.

Chapitre III . Réaction de Passerini-Smiles des phosphonates d'acyle et réarrangements en cascade de type Smiles/Phospha-Brook

Ce chapitre a fait l'objet d'une publication :

C. Cheibas, N. Fincias, N. Casaretto, J. Garrec, L. El Kaïm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202116249.

Réaction de Passerini-Smiles des phosphonates d'acycle et réarrangements en cascades de type Smiles/Phospha-Brook

I. Le réarrangement de Phospha-Brook - Bibliographie	79
II. Les réarrangements de type Smiles – Bibliographie	83
II.1. Le réarrangement de Smiles	83
II.1.a. Généralités	83
II.1.b. Applications du réarrangement de Smiles	86
II.2. Le réarrangement de Truce-Smiles	88
II.3. Conclusion	94
III. Transformations en cascade sur des adduits de Passerini-Smiles	95
III.1. Réaction de Passerini-Smiles des phosphonates d'acycle	95
III.1.a. Préparation des précurseurs en présence du <i>p</i> -nitrophénol	97
III.1.b. Préparation des précurseurs en présence de l' <i>o</i> -nitrophénol.....	104
III.2. Réactivité des adduits de Passerini-Smiles des phosphonates d'acycle en milieu basique.....	105
III.2.a. Etude de la réactivité des adduits <i>p</i> -nitro-substitués.....	105
• Résultats expérimentaux	105
• Etude théorique	112
III.2.b. Etude de la réactivité des adduits <i>o</i> -nitro-substitués.....	115
• Résultats expérimentaux	115
• Réflexions mécanistiques et étude théorique de la nouvelle séquence	120
IV. Extension du potentiel synthétique à des amides peu encombrés.....	124
IV.1. Préparation d' α -cétoamides de départ.....	124
IV.2. Transformation des cétoamides <i>p</i> -nitro-substitués.....	125
V. Applications et conclusion	128
VI. Références Bibliographiques.....	131

Introduction et objectifs du projet

Après avoir étudié les réactions de post-condensation sur les adduits issus de la réaction de Ugi, nous avons souhaité dans un premier temps développer la réaction de Passerini-Smiles des phosphonates d'acyle (**Schéma III-1**).

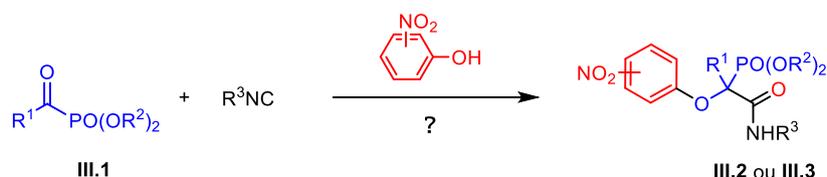


Schéma III-1. Réaction de Passerini-Smiles des phosphonates d'acyle

Notre laboratoire s'est intéressé pendant longtemps aux réactions multicomposants impliquant les isonitriles ainsi qu'au développement de nouvelles séquences de réarrangements en cascade. D'autre part, l'étude de composés phosphorylés dans ce type de transformations a reçu un intérêt particulier au sein de notre groupe. Comme présenté dans le **Chapitre I (II.2)**, des travaux ont été réalisés sur l'introduction de phosphonates d'acyle dans les adduits de Passerini, ainsi que sur la réactivité de ces derniers. Il a été montré que dans des conditions basiques, les adduits de Passerini comportant des α -hydroxyphosphonates peuvent subir un réarrangement de Phospha-Brook conduisant à la formation d'amidophosphates (**Schéma III-2**).^[1]

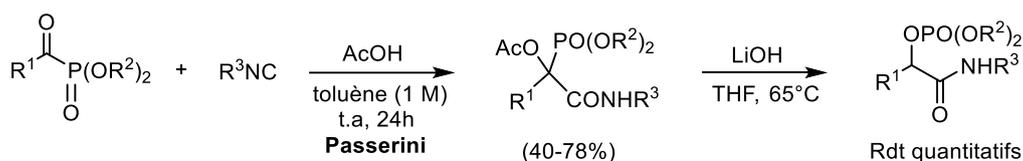


Schéma III-2. Réaction de Passerini couplée au réarrangement de Phospha-Brook pour la préparation d'amidophosphates

Inspirés pas ces travaux, nous avons souhaité développer des nouvelles transformations en cascade impliquant le réarrangement de Phospha-Brook sur les adduits de Passerini-Smiles des phosphonates d'acyle. En effet, les groupements nitro-aryle présents sur les adduits de Passerini-Smiles peuvent être impliqués dans des réarrangements de Smiles. Nous avons souhaité étudier la possibilité de déplacer cet équilibre de transfert du groupement nitro-aryle via le réarrangement de Phospha-Brook.

Lorsque nous avons traité l'adduit **III.3** par une quantité catalytique de base, nous avons eu le plaisir d'observer la formation du composé **III.6** suite à un double transfert du groupement nitro-aryle avec formation d'une liaison C-C (**Schéma III-3**).

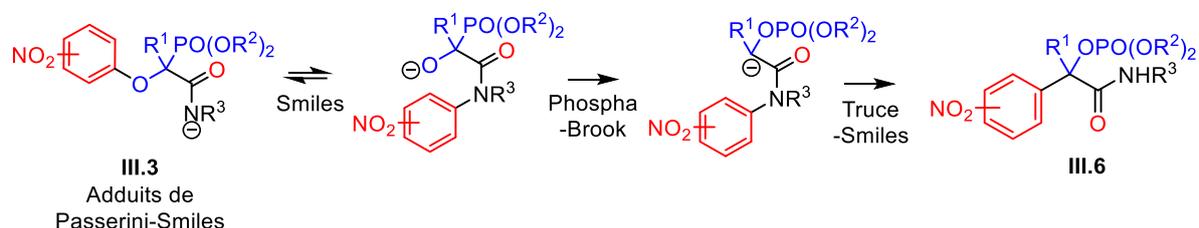


Schéma III-3. Réarrangements en cascade sur des adduits de Passerini-Smiles des phosphonates d'acyle

Les précédents dans la littérature nous permettent de proposer un mécanisme réactionnel qui passe par une cascade de trois réactions, notamment le réarrangement de Smiles, le réarrangement de Phospha-Brook ainsi qu'un rare réarrangement de Truce-Smiles à quatre centres. Ce projet fut réalisé en collaboration avec le Dr. Nicolas Fincias qui s'est intéressé principalement à l'étude théorique de la séquence réactionnelle.

Cette association de réarrangements en cascade permet d'enrichir la gamme de structures obtenues à partir d'adduits issus des réactions multicomposants des isonitriles. Il est intéressant de noter que le groupement phosphate provenant du réarrangement de Phospha-Brook est susceptible d'être utilisé en tant que groupement partant dans des transformations ultérieures.^[2]

Nous allons commencer par effectuer une étude bibliographique du réarrangement de Phospha-Brook et des réarrangements de type Smiles impliquant les cycles de petite taille avant de discuter des résultats obtenus.

I. Le réarrangement de Phospha-Brook - Bibliographie

Le réarrangement de Brook fut découvert pour la première fois en 1958.^[3] C'est une migration intramoléculaire anionique d'un groupe silylé d'un atome de carbone à un atome d'oxygène C→O (Schéma III-4).



Schéma III-4. Migration 1,2 et 1,n de groupement silylé

Bien qu'initialement associé à un réarrangement de type 1,2, tous les transferts 1,n de groupements silylés font référence au réarrangement de Brook.^[4] D'autres variantes ont par la suite été développées impliquant notamment un atome d'azote (C→N)^[5] ou un atome de soufre (C→S)^[6]. Notons qu'un transfert de silane d'un atome d'oxygène à un atome de carbone est appelé réarrangement de rétro-Brook.^[7]

La réversibilité des réarrangements de Brook/rétro-Brook fut démontrée à plusieurs reprises.^[8] Des études mécanistiques suggèrent un processus d'équilibre qui passe par un intermédiaire de silicium pentacoordonné (Schéma III-5).

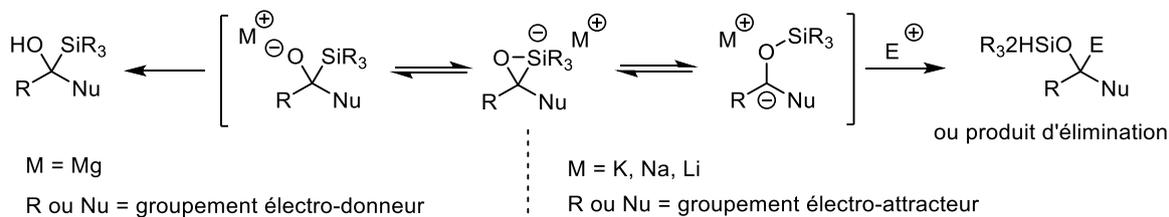


Schéma III-5. Processus d'équilibre de la migration 1,2 du groupement silylé

Lorsque le groupement silylé est remplacé par un groupement phosphonate, nous parlons d'un réarrangement de Phospha-Brook. C'est un réarrangement qui fut observé pour la première fois en 1955 par deux équipes, Barthel *et al.* et Lorenz *et al.* travaillant simultanément sur le même substrat, un insecticide α -hydroxyphosphonate (Schéma III-6).^[9]

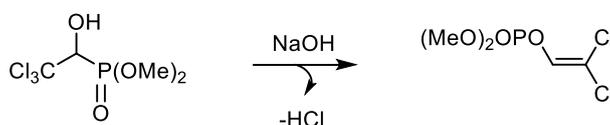


Schéma III-6. Première découverte du réarrangement de Phospha-Brook

La réaction implique la transformation d'un groupement phosphonate en groupement phosphate avec formation d'une liaison O – P. Cette transformation est entraînée d'une part par une augmentation de la stabilité de l'anion transitoire et d'autre part par la force de la liaison O – P créée. Le phosphore est connu pour ses propriétés oxophiles, c'est pourquoi il est intéressant de comparer l'énergie ainsi que la longueur de la liaison du phosphore notamment avec l'oxygène et le carbone :^[10]

- L'énergie de la liaison O – P est de l'ordre de 330 kJ.mol⁻¹. Elle est plus forte que celle de la liaison C – P qui est de l'ordre de 260 kJ.mol⁻¹. La liaison O – P est donc plus stable que la liaison C – P.
- La longueur de la liaison O – P est d'environ 1.63 Å comparé à celle de la liaison C – P qui est de 1.84 Å. Cette dernière est donc plus longue et susceptible de se rompre plus facilement.

Quelques années plus tard, Drysdale *et al.*^[11] ont réalisé le réarrangement de Phospha-Brook en faisant réagir un α -cétophosphonate avec du cyanure comme agent nucléophile pour la formation de nitriles insaturés (**Schéma III-7**). Comme dans le cas du réarrangement de Brook, le mécanisme^[12] repose sur la formation d'un anion sur l'atome d'oxygène avec une migration C→O du phosphore passant par un intermédiaire pentavalent suivie d'une élimination.

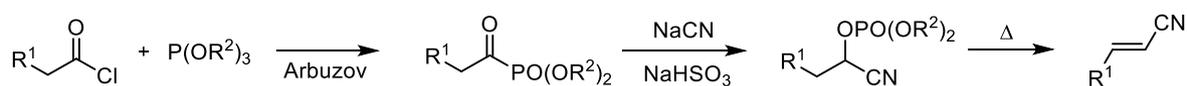


Schéma III-7. Formation de nitriles insaturés via le réarrangement de Phospha-Brook

Il est intéressant de noter que le carbanion formé peut également être piégé par un électrophile (E) permettant ainsi de conserver le phosphate (**Schéma III-8**).

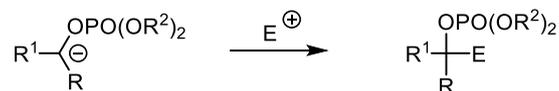


Schéma III-8. Piégeage du carbanion par un électrophile

En 2005, notre laboratoire s'est intéressé à l'introduction de groupements phosphate via une séquence Pudovik^[12]/réarrangement de Phospha-Brook sur des aldéhydes aromatiques

catalysée par le DBU dans un solvant polaire. L'étape finale constitue une protonation du carbanion résultant du réarrangement de Phospha-Brook (**Schéma III-9**).^[13]

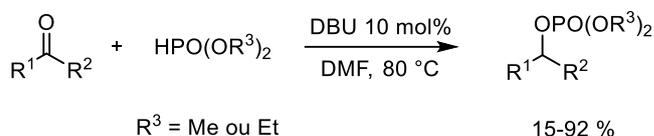


Schéma III-9. Séquence Pudovik – réarrangement de Phospha-Brook

Dans la même période, Demir *et al.* ont réalisé le réarrangement de Phospha-Brook sur des phosphonates d'acyle en présence de différents électrophiles comme des aldéhydes, des cétones ou des α -cyano-esters pour la formation de liaisons C-C.^[14]

Nous avons choisi de présenter dans cette partie le piégeage du carbanion intermédiaire issu du réarrangement de Phospha-Brook par des cétones activées (**Schéma III-10**).

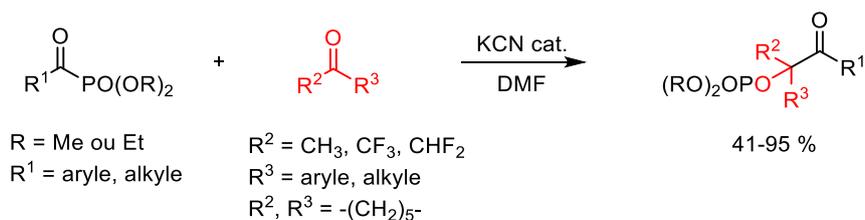


Schéma III-10. Réarrangement de Phospha-Brook avec piégeage du carbanion par une cétone

Le mécanisme implique l'addition d'ions cyanures au phosphonate d'acyle entraînant le réarrangement de Phospha-Brook. Ces derniers sont régénérés à la fin du cycle catalytique après un deuxième transfert du groupe phosphate (**Schéma III-11**).

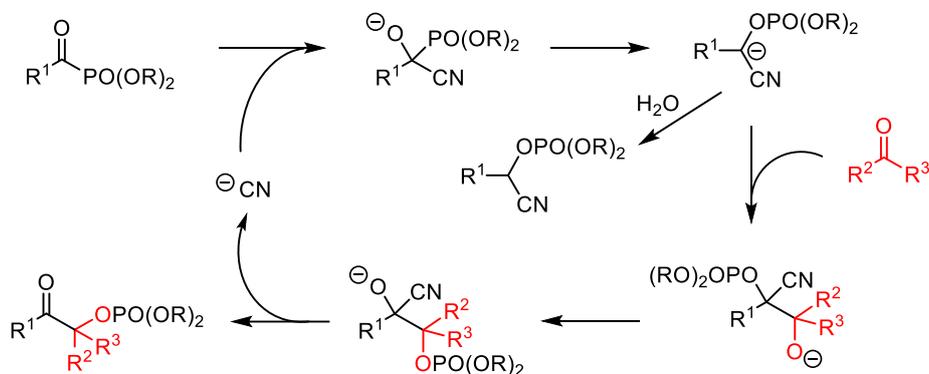


Schéma III-11. Cycle catalytique proposé par Demir *et al.*^[14]

En 2016, Terada *et al.*^[15] ont effectué des travaux de recherche sur la génération d'équivalents d'homoénolates via le réarrangement de Phospha-Brook. La réaction fut réalisée en présence d'une base de Brønsted utilisée en quantité catalytique (**Schéma III-12**).

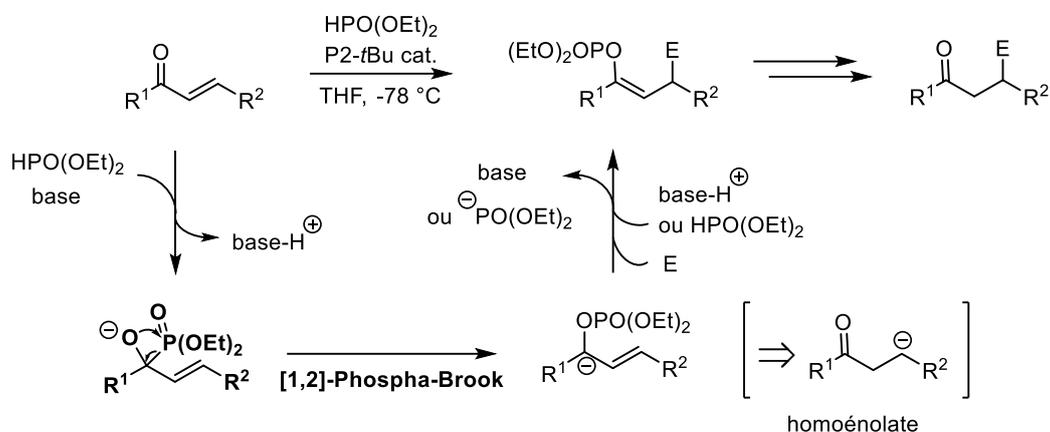


Schéma III-12. Génération d'équivalents d'homoénolates suivie d'un piégeage électrophile

La première séquence Pudovik/Phospha-Brook permet d'inverser la polarité inhérente des cétones α,β -insaturées, une stratégie appelée umpolung. Le carbanion formé réagit en présence d'électrophiles pour la formation de liaisons carbone-carbone.

Plus récemment, la même équipe a mis au point une méthodologie portant sur l'arylation des α -cétoesters impliquant le réarrangement de Phospha-Brook.^[16] La cascade réactionnelle est de nouveau catalysée par une base de Brønsted comportant une dernière étape d'arylation via un processus $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ (**Schéma III-13**). La réaction est limitée à des fluoroarènes appauvris en électrons.

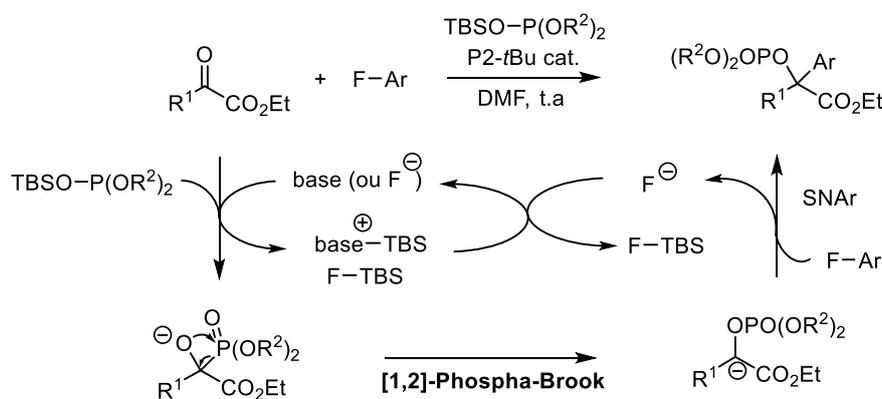


Schéma III-13. Système réactionnel pour l'arylation des α -cétoesters

II. Les réarrangements de type Smiles – Bibliographie

II.1. Le réarrangement de Smiles

II.1.a. Généralités

Les premiers travaux de recherche portant sur le réarrangement de Smiles furent décrits en 1894 par Henriques^[17], puis par Hinsberg^[18] au début du XX^e siècle. Cependant, dans les années 1930, Samuel Smiles fut le premier à déterminer la nature ainsi que les facteurs clés de la transformation. Ses travaux ont donné lieu à toute une série de publications (**Schéma III-14**).^[19] C'est une réaction qui consiste en une substitution nucléophile aromatique (S_NAr) intramoléculaire en présence d'un hétéroatome Y en tant que nucléophile et d'un groupe partant X.

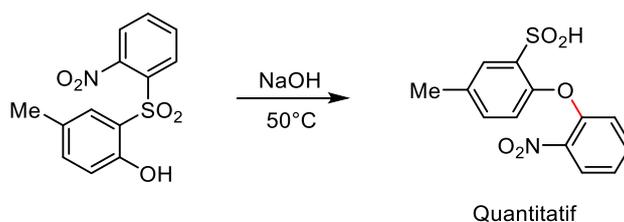


Schéma III-14. Exemple de réarrangement de Smiles

Dans cet exemple réalisé sur la 2-hydroxy-5-méthyl-2'-nitrodiphényl sulfone, le réarrangement de Smiles a lieu entre l'oxygène qui joue le rôle de nucléophile et la sulfone en tant que groupe partant. En effet, l'acide sulfinique étant un mauvais nucléophile, le réarrangement de Smiles est déplacé vers la formation du produit final.

Il est intéressant de noter que le potentiel synthétique ainsi que les limitations de la transformation furent résumés par les éléments suivants :

- l'activation du noyau aromatique
- la remplaçabilité du groupement partant X
- la nucléophilicité de Y
- L'acidité du proton du groupement nucléophile (YH)

Le réarrangement de Smiles fut étendu à une grande variété de groupements X et Y.^[20] Cependant, la transformation implique principalement l'oxygène, l'azote et le soufre. Notons

que tout équilibre potentiel établi au cours de la réaction favorise les dérivés N-aryle comparé aux isomères O- et S-aryle. Cela peut s'expliquer par la différence de l'énergie de dissociation des différentes liaisons C_{aryle}-hétéroatome (Ph-OEt = 76 kcal/mol ; Ph-SO₂Me = 82 kcal/mol ; Ph-SMe = 85.4 kcal/mol et Ph-NMe₂ = 100.6 kcal/mol)^[21], mais aussi par d'autres facteurs comme l'influence du milieu réactionnel ou encore l'importance de la chaîne reliée au groupement aryle.

Le mécanisme de la transformation passe systématiquement par un intermédiaire spirocyclique appelé également intermédiaire de Meisenheimer, dont la stabilité dépend de la nature des groupements électroattracteurs présents sur le noyau aromatique (**Schéma III-15**).

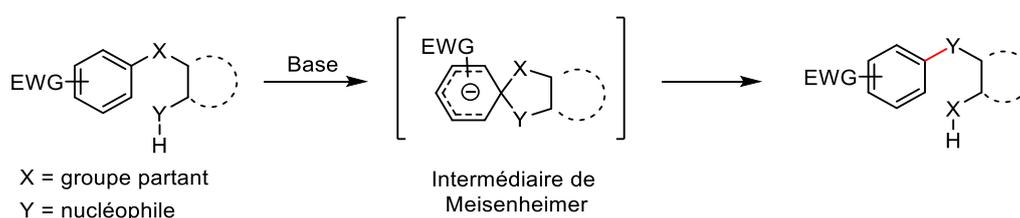
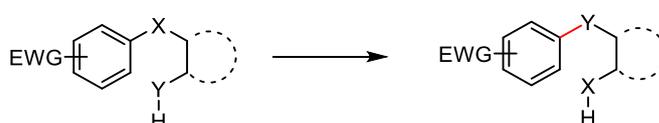


Schéma III-15. Réarrangement de Smiles généralisé

La plupart des transformations impliquent l'activation du noyau aromatique par un groupement nitro en position *ortho* ou *para*, la position méta n'étant pas favorable pour la formation de l'intermédiaire spirocyclique. Toutefois, il a été montré que l'activation du transfert peut se faire aussi bien en présence d'autres groupements comme par exemple le *para*-sulfonyl^[22], le naphtyle^[23], le 2-pyridyle^[24] ou encore les anthraquinones^[25]. D'autre part, les groupements halogénés (Cl, Br, F) ainsi que le groupement trifluorométhyle peuvent activer le transfert du noyau aromatique, néanmoins la présence d'au moins deux substituants est nécessaire pour l'efficacité de la transformation.^[26]

La réaction est réalisée en milieu basique dans un solvant protique polaire de température ambiante à 120 °C. Les amidures font partie des meilleurs nucléophiles pour le réarrangement de Smiles. Le **Tableau III-1** ci-dessous présente les tendances générales de la transformation.

Tableau III-1. Tendances générales sur le réarrangement de Smiles



YH	X
CONHR ou NHCOR	SO ₂ , SO, O
NHR	SO ₂ , O, S, SO
SH	SO ₂ , O
OH	SO ₂

La plupart des réarrangements de Smiles impliquent la formation d'un intermédiaire spirocyclique à cinq chaînons. Cependant, des cycles à six chaînons peuvent également être observés dans des conditions similaires. Nous présentons ci-dessous un exemple de réarrangement de Smiles à six centres avec une compétition de type S_NAr selon les conditions réactionnelles (**Schéma III-16**).^[27]

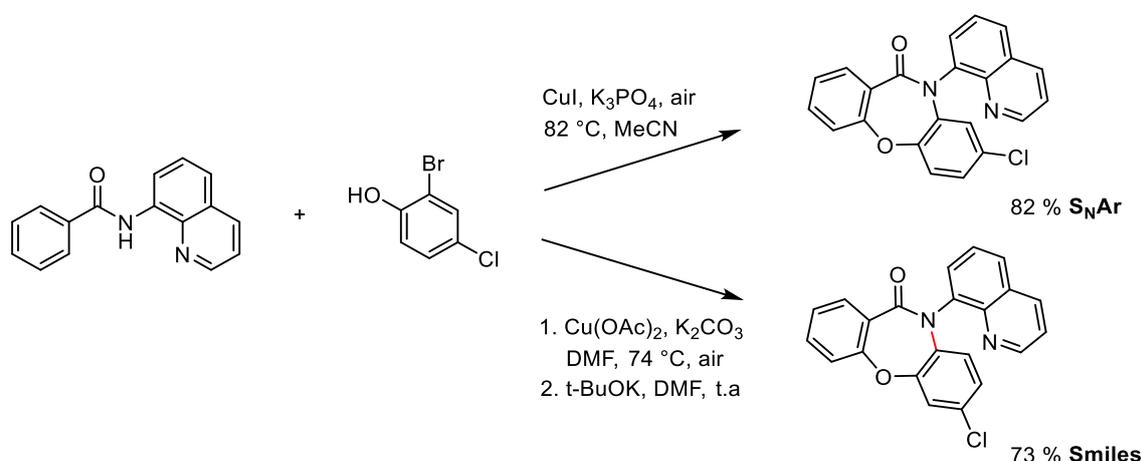


Schéma III-16. Travaux de Zhu et al. sur le contrôle du réarrangement de Smiles

Les transformations qui passent par des intermédiaires spirocycliques de petite taille sont des processus bien connus mettant en jeu des conditions plus dures (haute température) à cause de la formation d'un cycle tendu. C'est notamment le cas des réactions conduisant à des intermédiaire à quatre chaînons connues sous plusieurs noms : le réarrangement de Chapman^[28], la réaction de Schönberg et la réaction de Newman-Kwart^[29] (**Schéma III-17**).

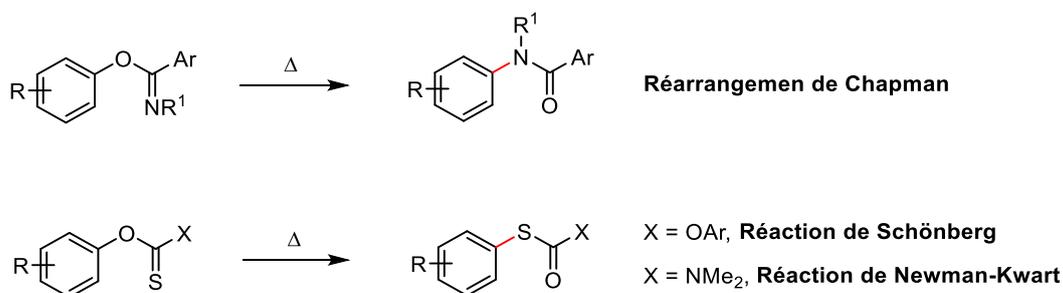


Schéma III-17. Réactions impliquant un intermédiaire spirocyclique à quatre chaînons

Le réarrangement de Smiles a connu un très grand nombre d'applications, notamment pour la formation de structures complexes hétéroaromatiques en très peu d'étapes réactionnelles via des processus multicomposants, domino ou en cascade. Nous allons présenter ci-dessous quelques exemples d'applications dont la liste n'est pas exhaustive.

II.1.b.Applications du réarrangement de Smiles

Comme nous l'avons vu dans le **Chapitre I**, notre laboratoire s'est longuement intéressé aux réactions multicomposants des isonitriles couplées aux réarrangements en cascade. Ainsi, il a été montré que le remplacement de l'acide carboxylique par un nitrophénol dans les réactions classiques de Ugi et de Passerini conduisit à un réarrangement de Smiles final irréversible.^[30] Notons que dans les deux cas le mécanisme passe par la formation de l'intermédiaire de Meisenheimer à cinq chaînons. Le milieu réactionnel est chauffé entre 40 et 110 °C afin de faciliter la formation de l'intermédiaire spirocyclique (**Schéma III-18**).

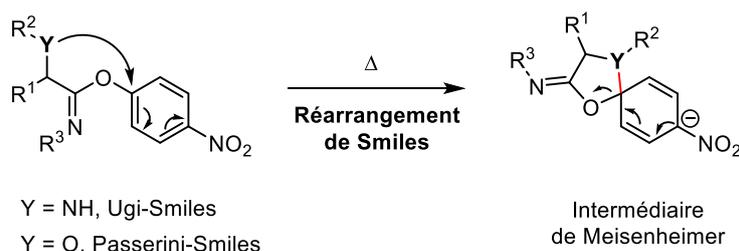


Schéma III-18. Réarrangement de Smiles dans les réactions de Ugi et de Passerini

Ensuite, ces travaux ont contribué au développement d'une nouvelle séquence mettant en jeu un double réarrangement de Smiles pour la synthèse de benzoxazinones (**Schéma III-19**).^[31] La transformation se fait en deux étapes, d'une part la formation de l'adduit de Passerini-Smiles puis un réarrangement de Smiles qui conduit à une étape de cyclisation dans des conditions basiques. La température élevée permet d'assister l'étape de cyclisation finale avec départ du groupement nitro.

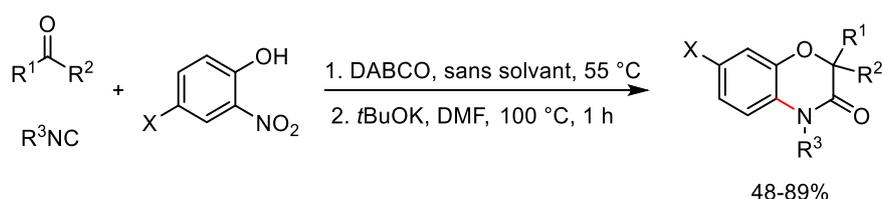


Schéma III-19. Synthèse de benzoxazinones via la cascade Passerini-Smiles-Smiles

D'autre part, la littérature présente un large spectre d'applications du réarrangement de Smiles pour la préparation de composés polycycliques aromatiques via des transformations en cascade impliquant des substitutions nucléophiles.

Un exemple intéressant d'application est la préparation de benzothiazines via une séquence de trois réactions : deux substitutions nucléophiles avec un réarrangement de Smiles intermédiaire présentée par Shin *et al.* en 2008.^[32] Après formation de l'intermédiaire α -thio acétamide, le milieu réactionnel est chauffé aux micro-ondes à 150 °C afin de faciliter le réarrangement de Smiles ainsi que la S_NAr finale (**Schéma III-20**).

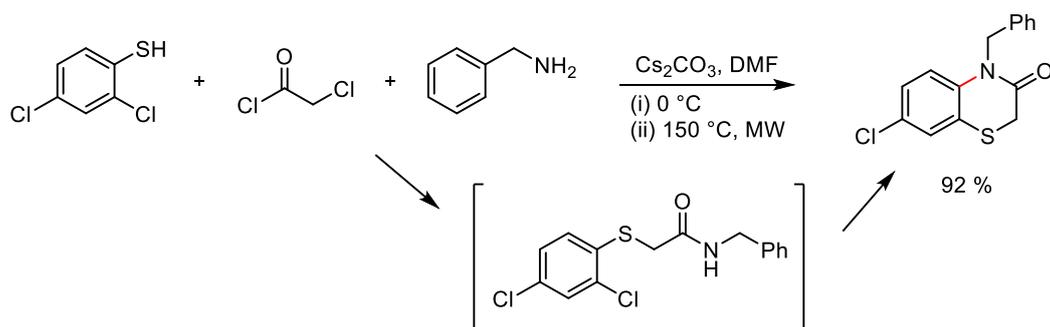


Schéma III-20. Application du réarrangement de Smiles pour la préparation de benzothiazines

Notons que les précurseurs pour le réarrangement de Smiles comportant un groupement S-aryle sont moins courants comparé à ceux comportant un groupement O-aryle.

Bien que ce type de cascade réactionnelle implique souvent une première étape de substitution nucléophile, une méthode plus originale mettant en jeu un processus catalytique au cuivre fut développée. Snieckus *et al.* ont pu observer un réarrangement de Smiles inattendu lors d'une synthèse domino de dibenzoxazépinones tricycliques à partir de dérivés d'amides catalysée au CuI. En effet, lorsque l'on étudie la structure du produit final, un premier couplage d'Ullmann conduit à la formation d'un intermédiaire éther de diaryle qui se poursuit par un réarrangement de Smiles spontané suivi d'une cyclisation (**Schéma III-21**).^[26]

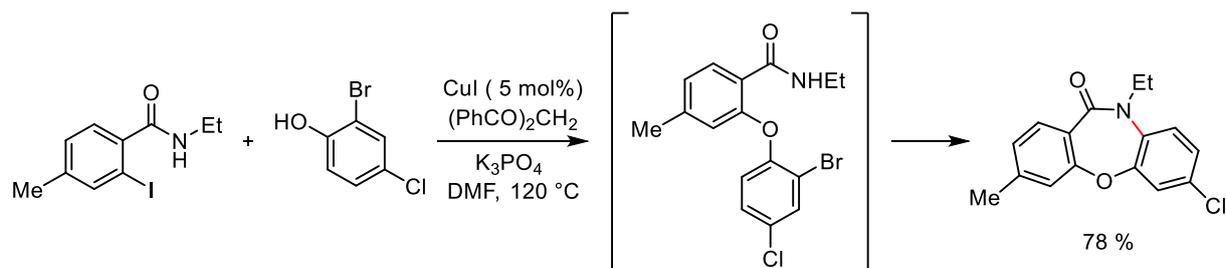


Schéma III-21. Synthèse d'oxazépinones catalysée au cuivre

Puis, dans la même période, Zhang et ses collaborateurs ont décrit la synthèse d'indoles polycycliques impliquant la même séquence réactionnelle (**Schéma III-22**).^[33] Cependant, c'est l'amine qui joue le rôle de nucléophile dans le réarrangement de Smiles.

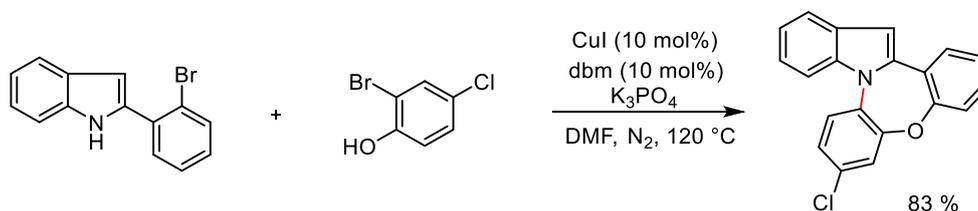


Schéma III-22. Synthèse d'indoles polycycliques via le réarrangement de Smiles

Lors de cette étude, différents phénols *o*-halogénés ont pu être engagés dans la transformation (Cl, Br, I). Il a été montré que la présence d'un seul substituant halogéné est suffisante pour activer la cascade.

Comme présenté ci-dessus, le réarrangement de Smiles implique le transfert d'un groupement aryle d'un hétéroatome à un autre. Cependant, lorsque l'hétéroatome nucléophile est remplacé par un carbanion, nous parlons d'un réarrangement de Truce-Smiles.

II.2. Le réarrangement de Truce-Smiles

Le premier réarrangement mettant en jeu un transfert d'aryle sur un atome de carbone fut décrit par Dohmori et ses collaborateurs au début des années 50.^[34] Cependant, c'est seulement en 1958 que William Truce a reconnu cette transformation comme étant une variante du réarrangement de Smiles lorsqu'il étudiait la réactivité des carbanions benzyliques en présence d'une base lithiée (*n*-BuLi) sur des sulfones d'aryle (**Schéma III-23**).^[35]

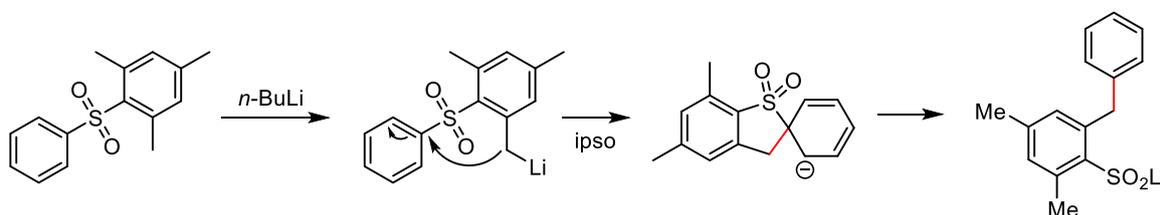


Schéma III-23. Premiers travaux sur le réarrangement de Truce-Smiles

Comme présenté dans le schéma ci-dessus, le réarrangement de Truce-Smiles est une réaction de type S_NAr intramoléculaire s'effectuant en deux étapes : d'une part l'addition du carbanion en position ipso du cycle aromatique, d'autre part l'élimination du groupement partant avec

régénération de l'aromaticité. Des expériences contrôle ont été réalisées d'abord par Dohmori^[36], puis par Wood^[37] (**Schéma III-24**), permettant de valider le mécanisme réactionnel de la transformation.

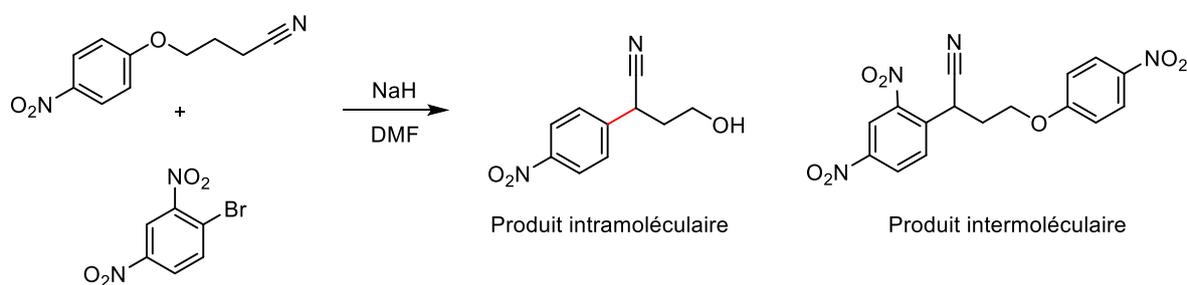


Schéma III-24. Expérience contrôle pour la validation du mécanisme réactionnel (Wood)

Le schéma ci-dessus étudie la mise en compétition de deux types de réactivités : intramoléculaire et intermoléculaire. Il est considéré que les deux composés présents dans le milieu ont une réactivité similaire à l'égard de la substitution nucléophile aromatique. Etant donné que seul le produit intramoléculaire fut obtenu lors de la réaction, cette expérience permet de valider le mécanisme du réarrangement de Truce-Smiles, qui passe par une S_NAr intramoléculaire.

Contrairement au réarrangement de Smiles, ce dernier ne nécessite pas la présence d'un groupement fortement électroattracteur pour activer la migration du cycle aromatique.^[38] L'un des éléments moteurs de cette transformation est la formation d'un hétéro-anion plus stable en énergie comparé au carbanion de départ entraînant ainsi un gain thermodynamique. Cependant, la cinétique de la réaction est fortement dépendante de la stabilité relative de l'anion généré lors de la formation de l'intermédiaire de Meisenheimer. Des travaux de recherche réalisés par Dohmori ont permis d'étudier la variation de la cinétique sur différents sulfonamides substitués. Ainsi, il a été montré que cette dernière est accélérée avec l'augmentation du caractère électroattracteur du groupement fonctionnel présent sur le cycle aromatique.^[39]

Truce a développé plusieurs transformations mettant en jeu des sulfones *o*-méthyl diaryle pour la préparation d'acides aryle-sulfoniques avec de bons rendements.^[40] Il a montré également la possibilité de réaliser le réarrangement dans des conditions plus douces, notamment en présence de *tert*-butylate de potassium dans le DMSO, impliquant la migration de naphthalène (**Schéma III-25**).^[41]

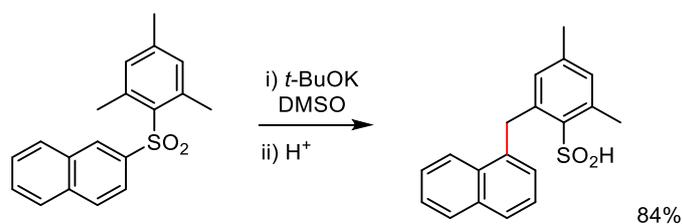


Schéma III-25. Exemple de migration de naphthalène en présence de *t*-BuOK

Dès lors, plusieurs études ont été réalisées sur le réarrangement de Truce-Smiles, mais ce dernier est resté majoritairement limité aux transferts de type 1,4 passant par un intermédiaire spiro-pentacyclique. En effet, c'est une réaction nécessitant souvent la présence d'un unique site acide situé à proximité d'un noyau aromatique suffisamment activé pour être impliqué dans la transformation.

Quelques années après la découverte du réarrangement, Truce et ses collaborateurs ont travaillé sur la réactivité des méthyl-naphtyl-phenylsulfones dans des conditions basiques.^[42] Ils ont ainsi observé le fait que la position relative du groupe méthyle par rapport au groupement sulfonyle a une influence sur l'efficacité du réarrangement. En effet, lorsque le groupe méthyle se situe en position 1, la transformation passe par un intermédiaire spirocyclopentane, conduisant à une conversion de 90% avec un très bon rendement de 89%. Cependant, dans le cas du dérivé 8-méthyle substitué, un intermédiaire spirocyclohexane se forme aboutissant à une conversion de seulement 55% et un rendement de 24%. Cette différence de réactivité fut expliquée par la gêne stérique occasionnée par le groupement naphthyle, mais aussi par la taille du cycle de l'intermédiaire de Meisenheimer formé (Schéma III-26).

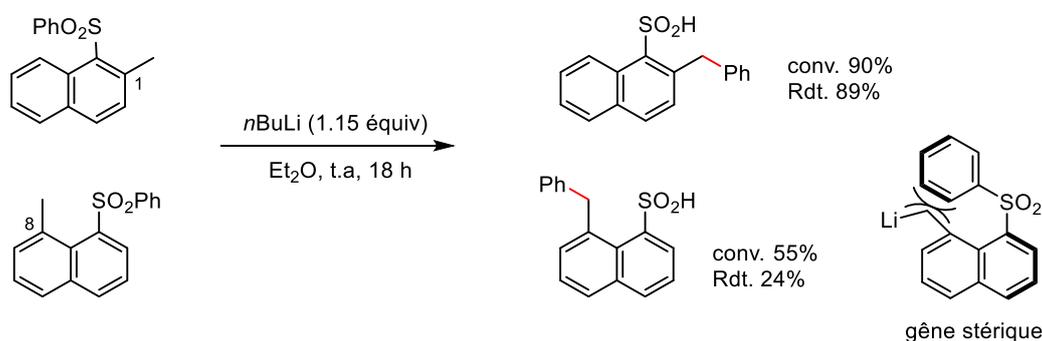


Schéma III-26. Premier réarrangement de Truce-Smiles 1,5 et considérations mécanistiques

Plus récemment, Mitchell et Barvian^[43] ont montré la possibilité d'impliquer les céto-énolates dans un réarrangement de Truce-Smiles 1,5 conduisant à des acétophénone α -arylés (Schéma III-27).

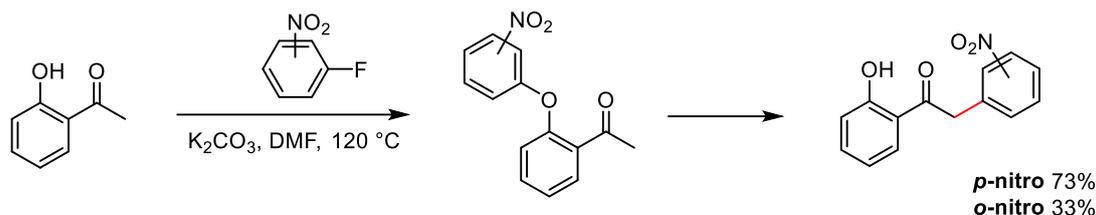


Schéma III-27. Arylation de 2-phénoxy-acétophénone impliquant le réarrangement de Truce-Smiles, travaux de Mitchell et Barvian

Puis, quelques années plus tard, Snape^[44] a pu réaliser cette même réaction à température ambiante dans le DMSO en effectuant une étude plus approfondie de la portée synthétique de la transformation. Il a montré ainsi que les conditions sont compatibles uniquement avec des composés *o*-nitro substitués. Les produits issus de la transformation ont été utilisés comme intermédiaires clés pour la préparation d'indoles fonctionnalisés en seulement deux étapes (**Schéma III-28**).

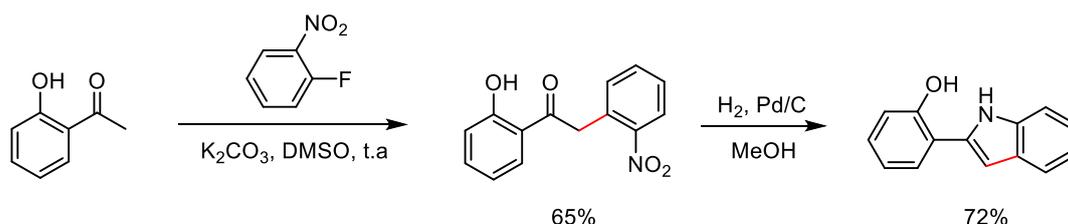


Schéma III-28. Travaux de Snape sur le réarrangement de 1,5 Truce-Smiles

Cette α -arylation des aryle-cétones a ensuite fait l'objet de plusieurs études. Ma et ses collaborateurs ont notamment évalué la portée synthétique de la transformation en présence d'autres groupements fonctionnels tels que les hétéroaromatiques, le nitrile, le trifluorométhyle ou encore des halogénés dans des conditions douces (**Schéma III-29**).^[45]

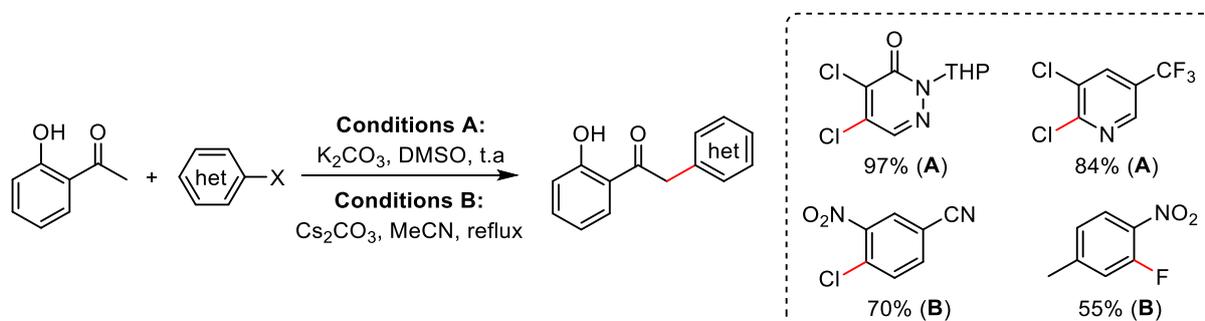


Schéma III-29. Cascade S_NAr -Truce-Smiles, travaux de Ma

Les réarrangements de type 1,3 et 1,2 passant par des intermédiaires spirocycliques tendus, respectivement à quatre chaînons et à trois chaînons, sont beaucoup moins fréquents. Le nombre d'exemples étant très limité, aucune tendance n'a été mise en évidence permettant d'anticiper la faisabilité d'une telle transformation.

En 1999, Wilson et ses collaborateurs ont observé pour la première fois un transfert d'aryle de type S→C (sulfonamide-énolate) passant par un intermédiaire spiro-cyclobutane. La réaction fut réalisée à température ambiante dans le dioxane conduisant à des esters d'acides aminés α-arylés. L'étude montre que les aryles *p*-nitro substitués sont plus réactifs comparé aux aryles *o*-nitro substitués (**Schéma III-30**).^[46]

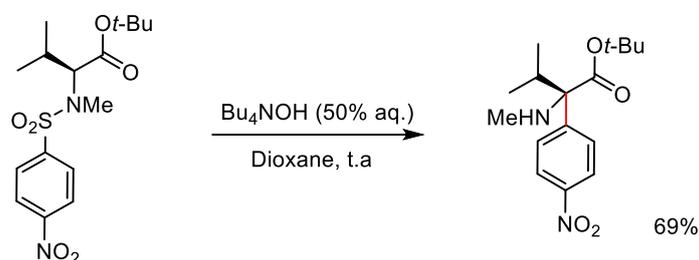


Schéma III-30. Migration d'aryle impliquant une désulfonation

Plus récemment, Kündig décrit le réarrangement de Truce-Smiles 1,3 survenu spontanément lors d'une investigation d'un processus catalytique impliquant des métaux de transition.^[47] La transformation passe par un intermédiaire de Meisenheimer cyclobutane avec transfert d'hétérocycle azoté de type N→C (amide-énolate), suivi d'une cyclisation de type $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ conduisant à des oxindoles (**Schéma III-31**).

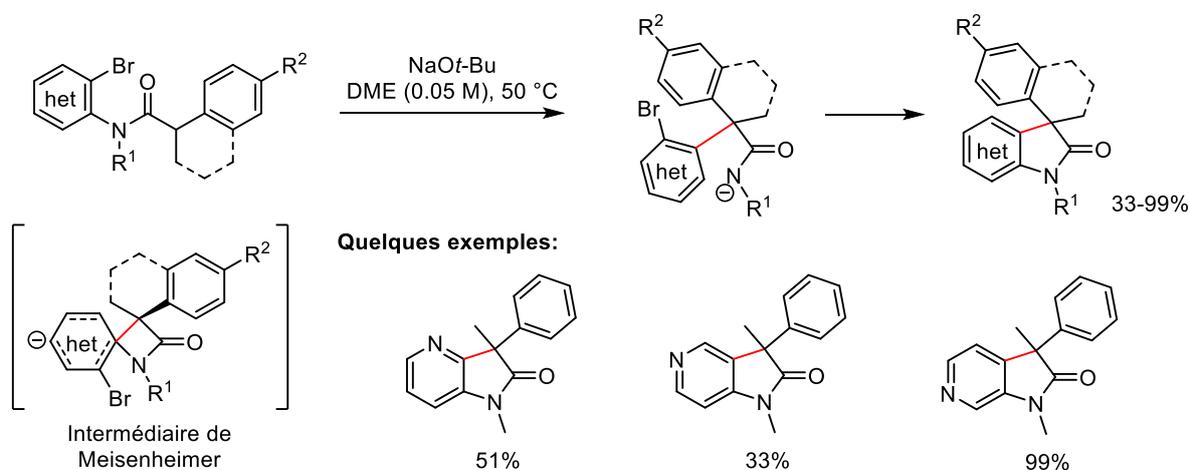


Schéma III-31. Cascade Truce-Smiles - $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ pour la synthèse d'oxindoles

Les rendements obtenus pour les différents substrats montrent l'importance du positionnement de l'hétéroatome au niveau du cycle aromatique pour l'activation mais aussi pour la stabilisation de l'intermédiaire spirocyclique lors du réarrangement de Truce-Smiles. Cependant, les travaux évoqués ci-dessus ne nous permettent pas d'apporter une tendance générale pour un tel réarrangement. En effet, la faisabilité de ce dernier varie avec les conditions réactionnelles, la taille du cycle et enfin le positionnement du groupement électroattracteur.

En 2011, notre laboratoire fut parmi les premiers à mettre en place un réarrangement de Truce-Smiles 1,2 sur des adduits de Ugi-Smiles.^[48] En effet, après avoir traité ce type d'adduits par du DBU dans différents solvants à une température de 60 °C, il a été possible d'isoler deux types d'hétérocycles : des isoindolinones et des isoquinolinones. Après étude du mécanisme réactionnel, il a été proposé que ce dernier passe par une étape de trans-amidification impliquant un réarrangement de type Truce-Smiles à trois centres. Notons que ce dernier peut avoir lieu avant ou après l'étape de cyclisation en fonction de l'hétérocycle formé (**Schéma III-32**).

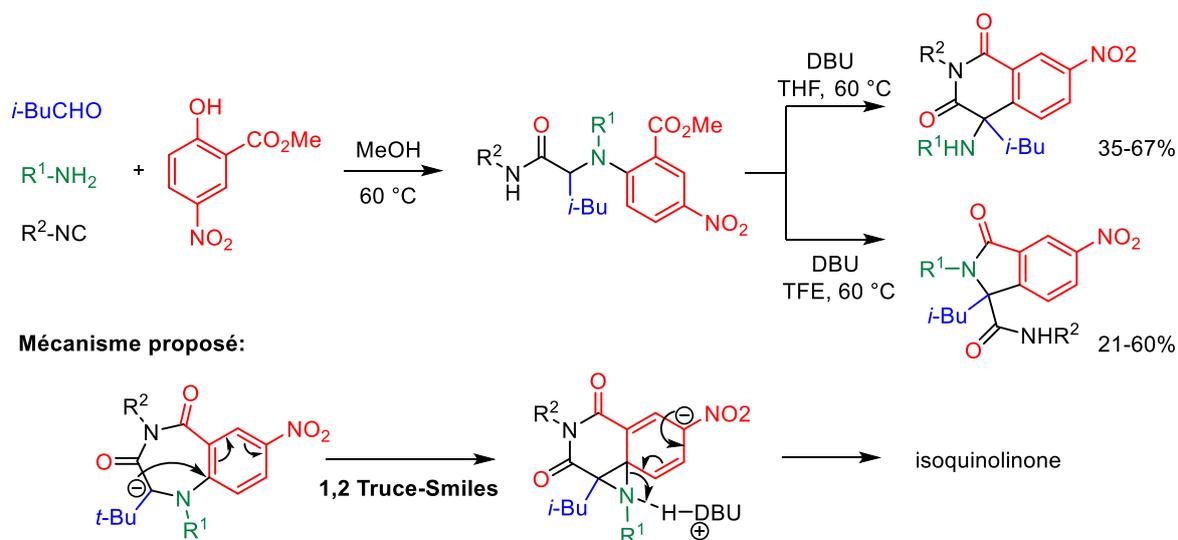


Schéma III-32. Synthèse d'hétérocycles via le réarrangement de 1,2 Truce-Smiles

II.3. Conclusion

Pour conclure, le réarrangement de Truce-Smiles conduit à la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone (C-C), une étape importante pour la formation de squelette carboné complexe. Comparé aux réarrangements de Smiles, la réactivité des substrats semble moins prévisible, ce qui explique probablement le nombre d'études plus faible.

Nous avons donc souhaité profiter de ce nouveau réarrangement de Truce-Smiles observé à partir d'adduits de Passerini-Smiles pour obtenir plus de données sur les facteurs favorisant les transformations passant par des cycles tendus. Afin de compléter l'étude expérimentale et d'apporter des informations complémentaires sur le mécanisme ainsi que sur la relation structure-réactivité de ces adduits, le Dr. Nicolas Fincias a réalisé une étude théorique par des méthodes de DFT.

III. Transformations en cascade sur des adduits de Passerini-Smiles

III.1. Réaction de Passerini-Smiles des phosphonates d'acyle

Dans le cadre de ces travaux de recherche, nous nous sommes intéressés à la réactivité des phosphonates d'acyle **III.1** comme dérivés carbonylés, dans la réaction de Passerini-Smiles. L'obtention de ces derniers se fait de manière quantitative et quasi-instantanée, en présence d'un mélange équimolaire d'un chlorure d'acyle et d'un phosphite de trialkyle à température ambiante et sans solvant (**Schéma III-33**).^[49]

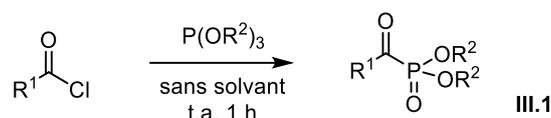


Schéma III-33. Réaction de Michaelis-Arbuzov pour la préparation des phosphonates d'acyle

La plupart des phosphonates d'acyle **III.1** ont été préparés et utilisés sans étape de purification dans le couplage de Passerini-Smiles.

Comme présenté dans le **Chapitre I**, les phosphonates d'acyle ont fait l'objet d'une étude au sein du laboratoire, en tant que réactifs dans la réaction de Passerini.^[50] Il a été montré que la réaction est compatible avec des phosphonates d'acyle (méthyle, éthyle et isopropyle) aussi bien aliphatique qu'aromatiques conduisant à des bons rendements de 40 à 78% (**Schéma III-34**).

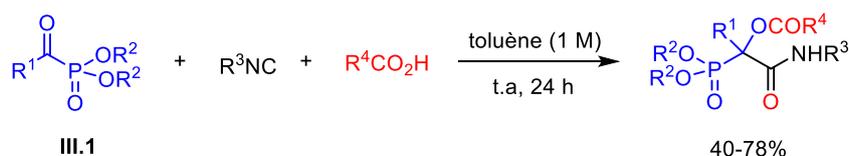
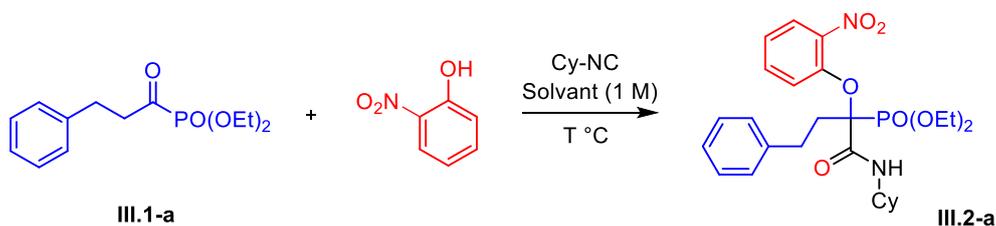


Schéma III-34. Réaction de Passerini des phosphonates d'acyle

Dans la même période, des investigations ont été réalisées sur le couplage de Passerini-Smiles impliquant les phosphonates d'acyle aliphatiques, mais l'étude s'est avérée problématique. Ce projet fut démarré par le Dr. Didier Coffinier durant sa thèse de doctorat. En effet, différentes conditions réactionnelles ont été testées en présence d'un mélange équimolaire des trois composants : le phosphonate d'acyle **III.1-a**, le cyclohexyle isonitrile ainsi que l'*o*-nitrophénol dans différents solvants à une concentration 1 M (**Tableau III-2**). Cependant, tous les essais ont abouti à des faibles rendements de l'adduit **III.2-a**, estimés entre 30 et 35%, couplés à des difficultés de séparation.^[51]

Tableau III-2. Résultats préliminaires du couplage de Passerini-Smiles avec un phosphonate d'acyle



Entée	Solvant	Température (°C)
1	toluène	t.a
2	toluène	80
3	toluène	Reflux
4	THF	t.a
5	DCM	t.a
6	DCE	Reflux

Des résultats similaires ont été obtenus lorsque le *p*-nitrophénol fut engagé dans la transformation, avec un rendement isolé en produit de couplage attendu **III.3-a** de seulement 18%, lorsque la réaction a été réalisée dans le toluène à 80°C ou dans le THF à t.a.

Des années plus tard, nous avons souhaité reprendre l'étude, suite notamment à la mise au point de nouvelles conditions plus reproductibles pour les couplages de type Passerini-Smiles. Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la réactivité des phosphonates d'acyle aliphatiques. Ainsi, afin de réaliser l'optimisation de la transformation, nous nous sommes basés sur les résultats préliminaires présentés dans le **Tableau III-2**, ainsi que sur d'autres résultats obtenus au sein du laboratoire sur le couplage de Passerini-Smiles impliquant les cétones (**Schéma III-35**)^[52].

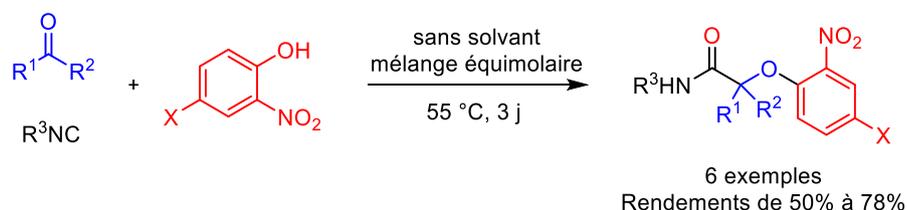
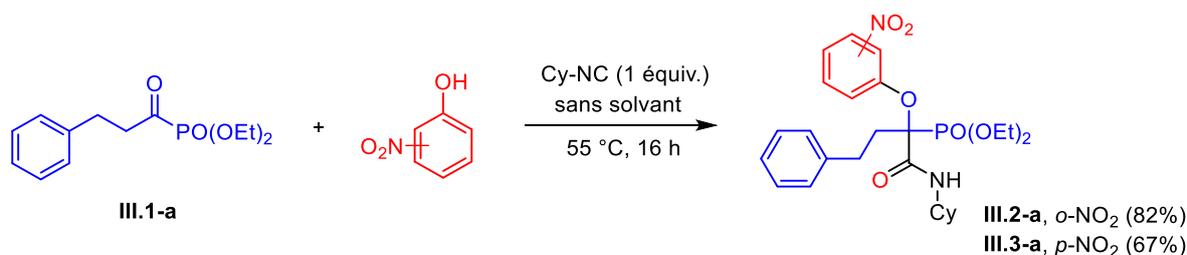


Schéma III-35. Couplage de Passerini-Smiles avec les cétones

Les premiers essais ont été effectués en présence d'un mélange équimolaire de phosphonate d'acyle **III.1-a**, de cyclohexyle isonitrile ainsi que d'*o*-nitrophénol dans des conditions sans

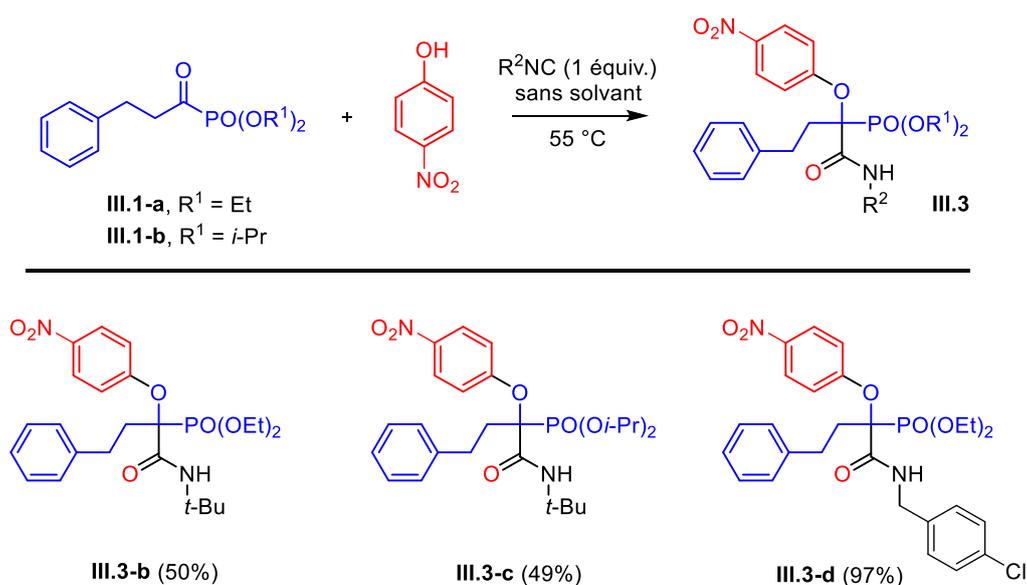
solvant. Le mélange réactionnel a été mis sous agitation à 55 °C pendant 16 h. À notre grande surprise, le produit de couplage **III.2-a** fut isolé avec un très bon rendement de 82%. Lorsque l'*o*-nitrophénol fut remplacé par le *p*-nitrophénol, le produit désiré **III.3-a** fut obtenu avec un rendement isolé de 67% (**Schéma III-36**). Les premiers résultats semblent être en accord avec la littérature.^[53] En effet, il a été montré qu'habituellement le *p*-nitrophénol donne de moins bons rendements comparés à l'*o*-nitrophénol dans le couplage de Passerini-Smiles.



Nous présenterons dans un premier temps les résultats obtenus avec le *p*-nitrophénol avant d'aborder le comportement des adduits issus de l'*o*-nitrophénol.

III.1.a. Préparation des précurseurs en présence du *p*-nitrophénol

Nous avons souhaité étudier le potentiel synthétique de la réaction, en présence de phosphonates d'acyle aliphatiques, en faisant varier le substituant alkyle du phosphonate et l'isonitrile. Les résultats ainsi obtenus sont résumés dans le **Schéma III-37** ci-dessous.

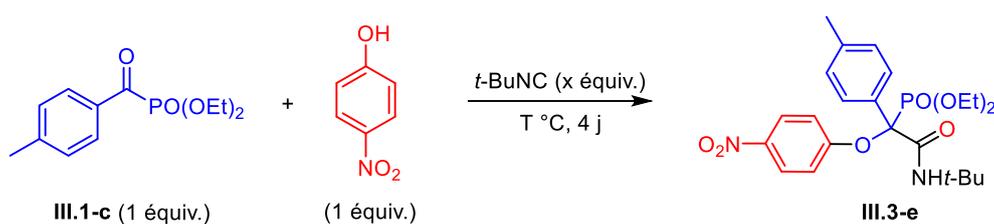


La réaction en présence de *tert*-butyle isonitrile, de phosphonate d'acyle **III.1-a** et de *p*-nitrophénol s'est avérée beaucoup plus lente (4 jours au lieu de 16 h), aboutissant au produit désiré **III.3-b** avec un rendement isolé de 50%. Un résultat similaire fut obtenu pour l'adduit **III.3-c**, lorsqu'un phosphonate d'acyle plus encombré **III.1-b** fut engagé dans la réaction. Cette différence de réactivité peut s'expliquer par l'encombrement stérique du groupe *tert*-butyle. D'autre part, la présence d'un isonitrile moins encombré, comme le 4-chlorobenzyle isonitrile, conduit après 20 h à l'adduit **III.3-d** avec un rendement quasi-quantitatif. Notons que ces résultats sont en accord avec la réactivité observée au sein de notre équipe sur les réactions de Passerini-Smiles.

D'autre part, nous avons souhaité étudier la compatibilité des phosphonates d'acyle aromatiques avec ce couplage de Passerini-Smiles. Ainsi, le phosphonate d'acyle **III.1-c** fut sélectionné pour réaliser le premier essai, en présence d'un mélange équimolaire de *p*-nitrophénol et de *tert*-butyle isonitrile dans des conditions sans solvant. Après avoir laissé le milieu réactionnel sous agitation à 55°C pendant 4 jours, le produit de couplage **III.3-e** fut isolé avec un rendement de 35% (sur une conversion de 45%). Afin d'accélérer la vitesse de la transformation, des travaux d'optimisation ont été effectués, en modifiant légèrement les conditions réactionnelles. Un temps optimal de 4 jours fut choisi pour l'ensemble des essais.

Les résultats obtenus sont présentés dans le **Tableau III-3** ci-dessous.

Tableau III-3. Optimisation du couplage de Passerini-Smiles des phosphonates d'acyle aromatiques



Entée	<i>t</i> -BuNC	Conditions	Température (°C)	Rdt%
1	1 équiv.	sans solvant	55	35% ^a
2	1.5 équiv.	THF (5 M)	55	43% ^b
3	1.5 équiv.	THF (5 M)	70	37% ^b
4	3 équiv.	sans solvant	55	70% ^b

a) Rendement isolé. b) Rendement RMN estimé en présence de 1,3,5-triméthoxybenzène en tant qu'étalon standard.

Les réactions de Passerini étant usuellement réalisée dans des solvants aprotiques peu polaires à des fortes concentrations, il a été décidé d'effectuer des essais en présence d'une faible quantité de THF (5 M), afin de jouer sur la solubilité ainsi que la viscosité du milieu réactionnel. De plus, étant donné que le *tert*-butyle isonitrile est légèrement volatil, sa quantité fut augmentée à 1.5 équivalents par rapport aux deux autres réactifs limitants. Lorsque la réaction est conduite à 55 °C ou à 70 °C (entrées 2 et 3), des rendements similaires sont obtenus autour de 40%. Avec ces résultats mitigés, nous décidons de revenir aux conditions initiales sans solvant en augmentant la quantité de *tert*-butyle isonitrile à 3 équivalents (entrée 4). Une conversion totale des réactifs limitants est alors atteinte avec un rendement estimé de 70%.

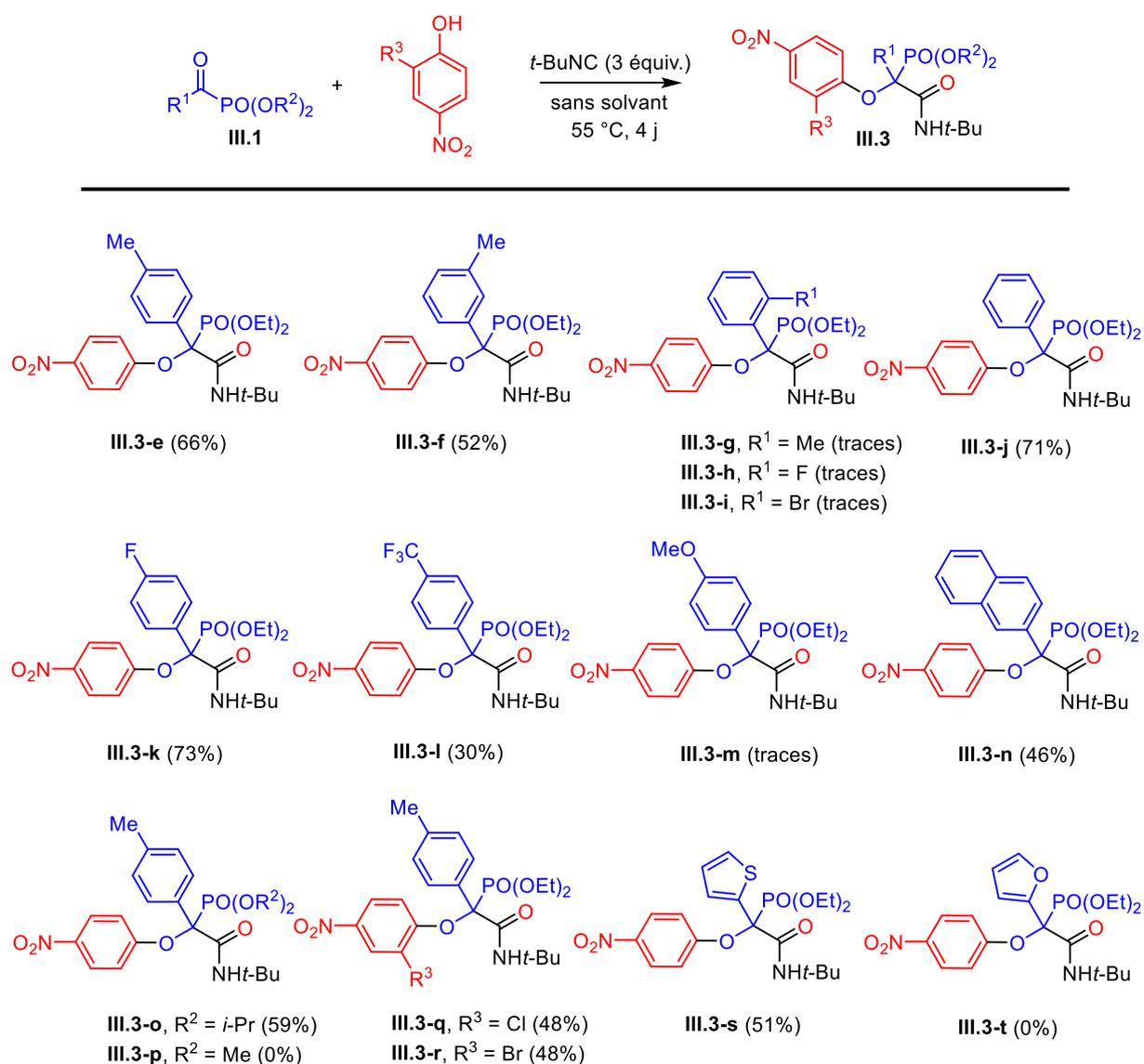


Schéma III-38. Portée synthétique en présence de *tert*-butyle isonitrile et de dérivés du *p*-nitrophénol

Ainsi, avec ces conditions optimisées, il a été décidé d'évaluer la portée synthétique du couplage en présence de *tert*-butyle isonitrile et de dérivés du *p*-nitrophénol (Schéma III-38).

Plusieurs amidophosphonates ont été obtenus avec des bons rendements allant de 30% à 73%. En premier lieu, on notera que la position du substituant R¹ au niveau du cycle aromatique du phosphonate d'acyle semble avoir un rôle important dans les rendements obtenus : *para* > *mé*ta > *ortho*. Ainsi, lorsque le phosphonate d'acyle *p*-toluoyloyle III.1-c est remplacé par un phosphonate d'acyle *m*-toluoyloyle III.1-d, le rendement isolé passe de 66% pour le produit III.3-e à 52% pour le produit III.3-f. De plus, seulement des traces du produit de couplage III.3-g furent observées en présence du phosphonate d'acyle *o*-toluoyloyle III.1-e. D'autres essais impliquant le phosphonate d'acyle *o*-fluoro-substitué III.1-f ou *o*-bromo-substitué III.1-g se sont avérés infructueux. Cet échec pourrait s'expliquer par l'encombrement stérique des substituants en *ortho* qui rend difficile l'approche de l'isonitrile sur le dérivé carbonylé.

Afin d'avoir une meilleure visibilité sur le spectre des groupements tolérés dans une telle transformation, plusieurs phosphonates d'acyle aromatiques *para*-substitués par des groupements attracteurs et donneurs ont été préparés.

Les résultats obtenus appellent plusieurs commentaires. Premièrement, le phosphonate d'acyle *p*-fluoro-benzoyloyle III.1-i conduit au produit III.3-k avec un très bon rendement de 73%. D'autre part, la présence d'un groupement trifluorométhyle III.1-j diminue drastiquement le rendement de la transformation (voir produit III.3-l), conduisant à la formation d'un sous-produit non identifié comportant un groupe phosphate. Nous pensons que l'électronégativité du groupe CF₃ est à l'origine d'une compétition entre le réarrangement de Smiles attendu et celui de Phospha-Brook facilité par une plus grande stabilisation de la charge négative après migration du phosphonate au niveau de l'intermédiaire A (Schéma III-39).

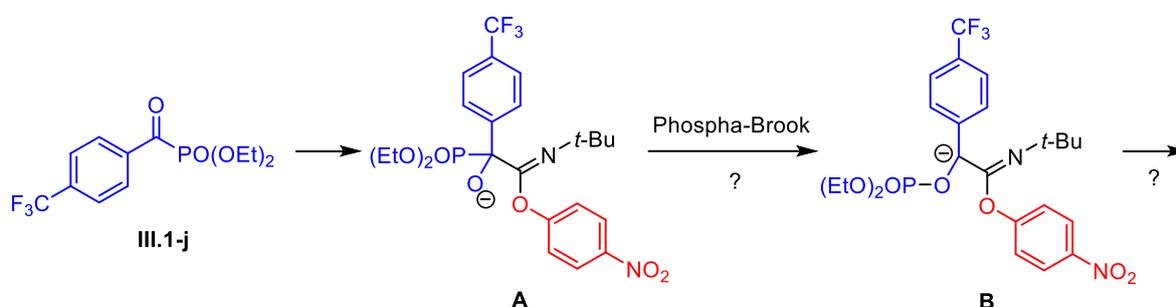


Schéma III-39. Le groupement trifluorométhyle – compétition entre réarrangement de Smiles et réarrangement de Phospha-Brook

Enfin, lorsque le phosphonate d'acyle est substitué par un groupe *p*-méthoxy **III.1-k**, le couplage se fait difficilement à cause de l'électrophilicité réduite de ce dernier. Une très faible quantité du produit désiré **III.3-m** a été mise en évidence par spectroscopie RMN, cependant la séparation des-produits formés fut un échec.

En deuxième lieu, on notera que la nature des substituants alkyles du phosphonate suit une tendance de réactivité inversée $\text{Et} > i\text{-Pr} > \text{Me}$, comparé à celle mise en évidence pour la réaction de Passerini des phosphonates d'acyle^[50], à savoir, $\text{Me} > i\text{-Pr} > \text{Et}$. Ainsi, la présence d'un substituant isopropyle **III.1-l** conduit au produit **III.3-o** avec un rendement de 59%, légèrement inférieur à celui obtenu pour le composé **III.3-e**. Cependant, le phosphonate substitué par un méthyle **III.1-m** n'autorise aucun couplage.

Deux dérivés du *p*-nitrophénol ont été utilisés. Le 2-cholo-4-nitrophénol (produit **III.3-q**) et le 2-bromo-4-nitrophénol (produit **III.3-r**) donnent des résultats similaires. La présence d'un substituant en position *ortho* semble défavoriser le couplage, affichant un rendement moindre comparé au produit **III.3-e**. Cette observation s'explique par l'encombrement stérique.

Enfin, des phosphonates d'acyle hétérocycliques ont été testés. La présence d'un groupe thiophène (**III.1-n**) conduisit à l'adduit **III.3-s** avec un rendement de 51%. Cependant, lorsque ce dernier est remplacé par un groupe furane (**III.1-o**), la réaction de couplage n'est plus observée.

Une amélioration significative du rendement des dérivés aliphatiques fut également observée, notamment pour le composé **III.3-b** avec un rendement isolé de 64%. Le composé **III.3-u**, comportant un groupe *tert*-butyle issu du phosphonate d'acyle **III.1-p**, fut obtenu avec un rendement moindre à cause de l'encombrement stérique de ce dernier (**Schéma III-40**).

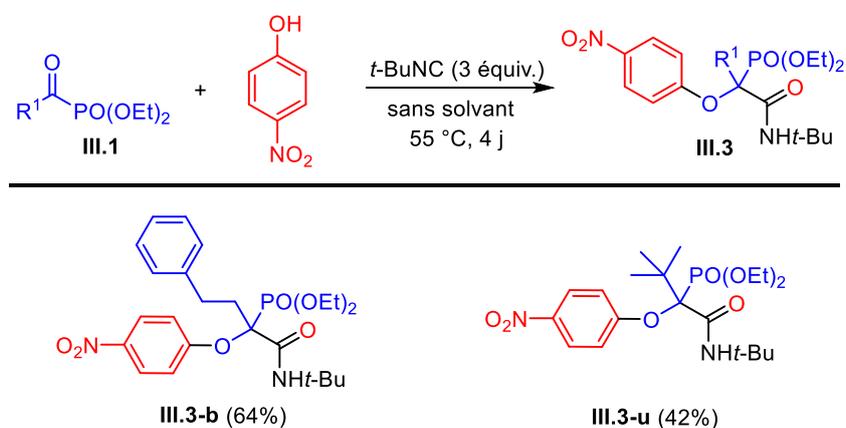
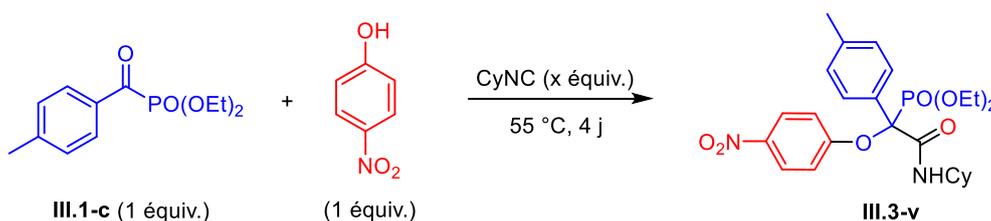


Schéma III-40. Réactivité des phosphonates d'acyle aliphatiques dans les conditions optimisées

Les résultats probants du couplage de Passerini-Smiles avec les phosphonates d'acyle et le *tert*-butyle isonitrile incitent à étudier la portée synthétique de ce dernier en présence d'autres isonitriles, notamment du cyclohexyle isonitrile ou du 4-méthoxybenzyle isonitrile.

Au phosphonate d'acyle **III.1-c** furent ajoutés un équivalent de *p*-nitrophénol et trois équivalents de cyclohexyle isonitrile. Le milieu réactionnel a été mis sous agitation à 55 °C pendant 4 jours, aboutissant au produit de couplage **III.3-v** avec un rendement isolé de 69%. La difficulté de préparation des isonitriles, ainsi que les réactions secondaires induites par ces derniers comme la double addition voire l'oligomérisation, nous incitent à utiliser une quantité moins importante d'isonitrile. L'idée fut donc de réaliser une optimisation rapide du couplage, en reprenant les conditions testées précédemment (**Tableau III-3**). La réaction réalisée en présence d'un équivalent de phosphonate d'acyle **III.1-c**, d'un équivalent de *p*-nitrophénol et de 1.5 équivalents de cyclohexyle isonitrile dans le THF (5 M) à 55 °C a donné un meilleur rendement isolé de 78% (**Tableau III-4**). Dans le cas du *tert*-butyle isonitrile, il est probable que les 3 équivalents sont nécessaires à cause de la volatilité de ce dernier.

Tableau III-4. Optimisation du couplage en présence de cyclohexyle isonitrile



Entée	CyNC	Conditions	Rdt% ^a
1	3 equiv.	sans solvant	69%
2	1.5 equiv.	THF (5 M)	78%

a) Rendement isolé.

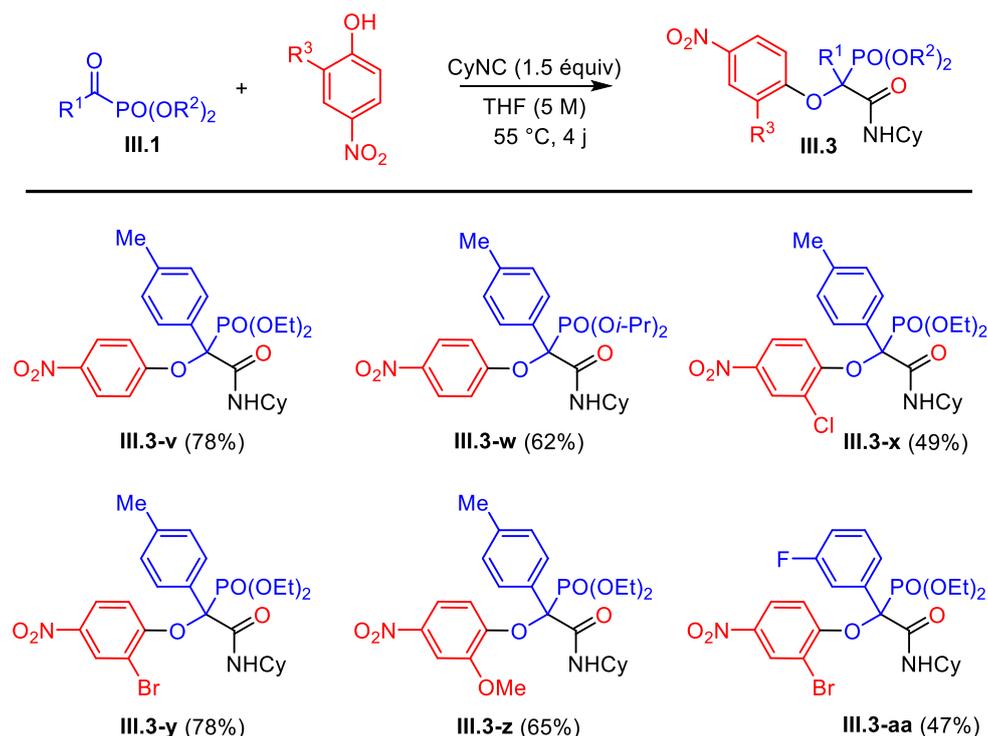
Nous avons donc retenu les conditions de l'entrée 2 pour l'étude du potentiel synthétique en présence de cyclohexyle isonitrile.

Les résultats obtenus sont présentés dans le **Schéma III-41**.

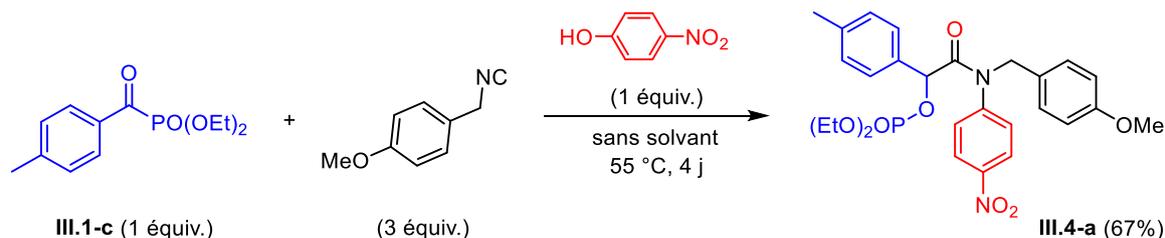
De nouveau, la nature des substituants alkyles du phosphonate semble avoir un rôle important dans les rendements obtenus. La transformation suit la même tendance de réactivité que celle mise en évidence précédemment, donnant un rendement moindre pour le dérivé isopropyle **III.3-w**.

Parmi les différents dérivés du *p*-nitrophénol utilisés, le 2-chloro-4-nitrophénol (produit **III.3-x**) donne le moins bon résultat. Le 2-bromo-4-nitrophénol conduit à l'adduit de Passerini-Smiles **III.3-y** avec un très bon rendement de 78%. De plus, le produit **III.3-z** issu du 2-méthoxy-4-nitrophénol fut obtenu avec un bon rendement, malgré l'effet électrodonneur du substituant méthoxy qui affaiblit l'effet du groupe nitro nécessaire au réarrangement de Smiles.

Enfin, la présence d'un substituant fluoré en position *mé*ta du phosphonate d'acyle **III.1-q** semble défavoriser le couplage, affichant un rendement moindre comparé au produit **III.3-y**.



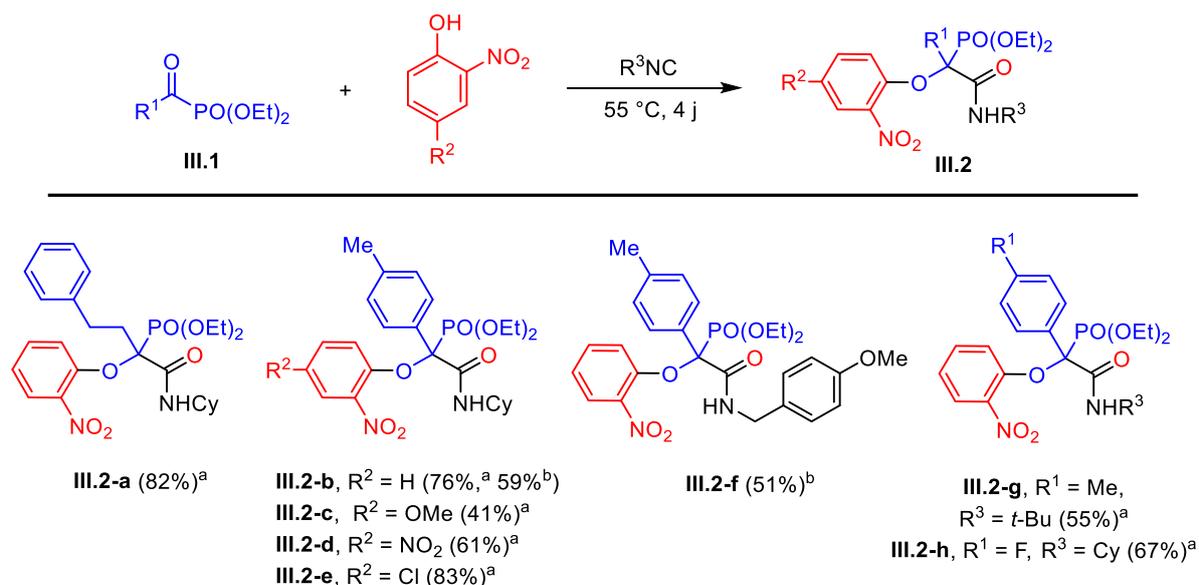
Notons que le couplage avec le 4-méthoxybenzyle isonitrile dans les conditions sans solvant a abouti uniquement au composé **III.4-a** (Schéma III-42). La formation de ce composé sera commentée plus largement sur la partie suivante de l'étude.



Nous nous sommes focalisés par la suite sur les dérivés issus de l'*o*-nitrophénol.

III.1.b. Préparation des précurseurs en présence de l'*o*-nitrophénol

Différents amidophosphonates ont été synthétisée à partir de dérivés de l'*o*-nitrophénol et de différents isonitriles dans les conditions optimisées (3 équivalents d'isonitrile, sans solvant) (**Schéma III-43**).



- (a) Réaction réalisée en présence d'un équivalent de **III.1** et d'*o*-nitrophénol et de 3 équivalents d'isonitrile.
 (b) Réaction réalisée dans le THF (5 M) en présence d'un équivalent de **III.1** et d'*o*-nitrophénol et de 1.5 équivalents d'isonitrile.

Schéma III-43. Portée synthétique en présence de dérivés de l'*o*-nitrophénol

Tout d'abord, il est intéressant de noter que contrairement aux dérivés du *p*-nitrophénol, le couplage en présence de cyclohexyle isonitrile a donné de meilleurs résultats en présence de 3 équivalents de ce dernier (voire produit **III.2-b**). C'est pourquoi, nous avons retenu les conditions sans solvant et en présence de 3 équivalents d'isonitrile pour la suite de l'étude.

L'adduit **III.2-a** fut obtenu avec le même rendement que lors des premiers essais d'optimisation (voir **Schéma III-36**).

La présence d'un groupement méthoxy au niveau du nitrophénol diminue le rendement de la transformation (produit **III.2-c**). En effet, comme observé précédemment, le groupement méthoxy défavorise le réarrangement de Smiles de par son effet électrodonneur.

Enfin, la présence de *tert*-butyle isonitrile entraîne une baisse du rendement pour le composé **III-2-g** comparé au produit **III-2-b**.

Il est important de noter que d'autres partenaires potentiels de la réaction de Passerini-Smiles essayés, comme les thio-nitrophénols et les hydroxy-pyridines (respectivement la 2- et la 4-), n'ont pas donné de produit de couplage avec les phosphonates d'acyle.

Après avoir synthétisé une variété de réactifs de départ, nous avons souhaité étudier la réactivité de ces derniers en milieu basique, afin de développer une nouvelle cascade réactionnelle impliquant des réarrangements de type Smiles et Phospha-Brook.

III.2. Réactivité des adduits de Passerini-Smiles des phosphonates d'acyle en milieu basique

Nous avons réalisé les premiers essais sur les adduits issus du *p*-nitrophénol.

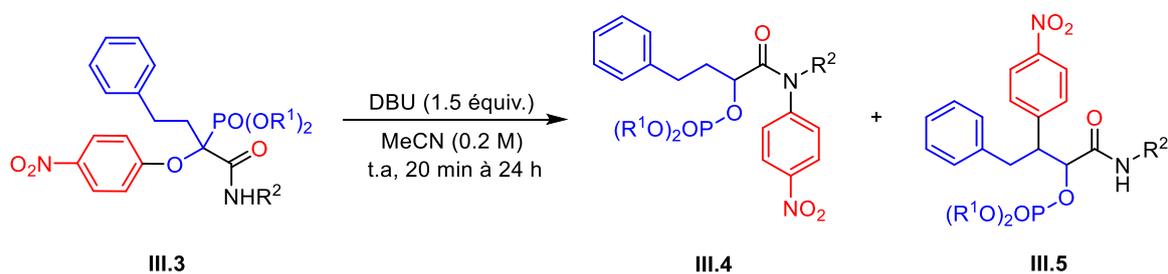
III.2.a. Etude de la réactivité des adduits *p*-nitro-substitués

- Résultats expérimentaux

Dans un premier temps, nous avons choisi de traiter les produits de couplage issus des phosphonates d'acyle aliphatiques en présence de DBU dans l'acétonitrile.

L'adduit **III.3-a** fut mis sous agitation à température ambiante en présence de 1.5 équivalents de DBU dans l'acétonitrile (0.2 M) pendant 20 min. Cette transformation conduisit au produit **III.4-b** avec un rendement de 48%. La formation du produit **III.5-a** fut également observée sur le spectre RMN du brut réactionnel. Cette même réaction réalisée à partir de l'adduit **III.3-b**, conduit à un mélange de trois composés. Ainsi, après 24 heures, le produit **III.4-c** fut isolé avec un rendement de 37%. Un mélange des deux autres produits fut également isolé, dont le composé identifié **III.5-b**, obtenu avec un rendement estimé de 28%, se présentant sous forme de deux diastéréomères (d.r. : 1 :0.4). Enfin, la réaction impliquant l'adduit **III.3-c** conduisit après 2 heures à température ambiante à l'unique produit **III.5-c** avec un rendement isolé de 46%, se présentant sous forme de deux diastéréomères (d.r. : 1 :0.45). L'ensemble des résultats obtenus est présenté dans le **Tableau III-5**.

Tableau III-5. Réactivité des adduits de couplage issus des phosphonates d'acyle aliphatiques en milieu basique



Entée	Produit III.4 (Rdt%) ^a	Produit III.5 (Rdt%) ^a
III.3-a, R ¹ = Et, R ² = Cy	III.4-b (48%)	III.5-a (observé)
III.3-b, R ¹ = Et, R ² = <i>t</i> -Bu	III.4-c (37%)	III.5-b (28%) ^b
III.3-c, R ¹ = <i>i</i> -Pr, R ² = <i>t</i> -Bu	-	III.5-c (46%)

a) Rendement isolé. b) Rendement RMN estimé.

La stéréochimie ainsi que la structure du composé **III.5-c** fut validée par diffraction de rayons X (**Figure III-1**).

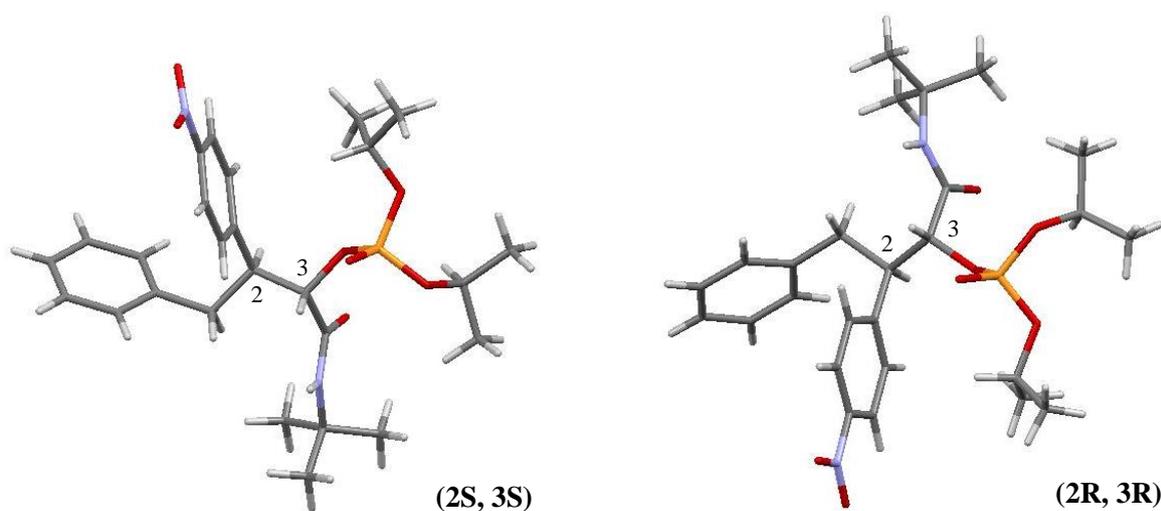


Figure III-1. Structure du produit III.5-c après analyse par diffraction de rayons X

Il est intéressant de noter que la substitution du phosphonate et de l'amide ont une forte influence sur la réactivité des adduits en milieu basique. Le mécanisme de formation de ces produits peut s'expliquer par une séquence de plusieurs réarrangements (**Schéma III-44**).

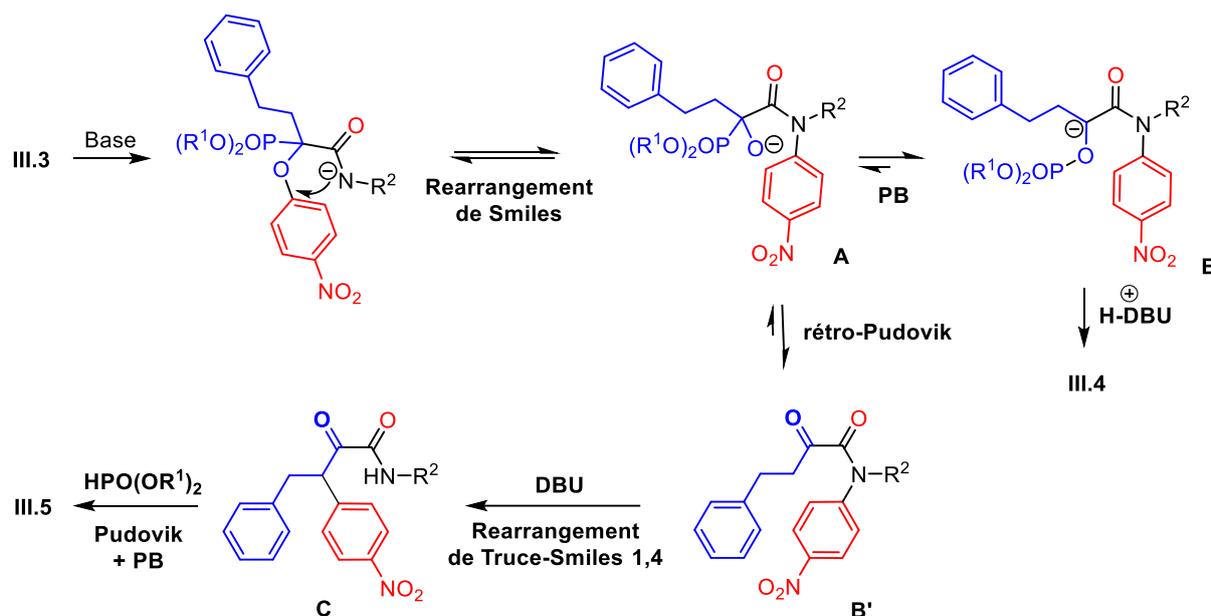


Schéma III-44. Mécanisme proposé pour la formation des produits III.4 et III.5

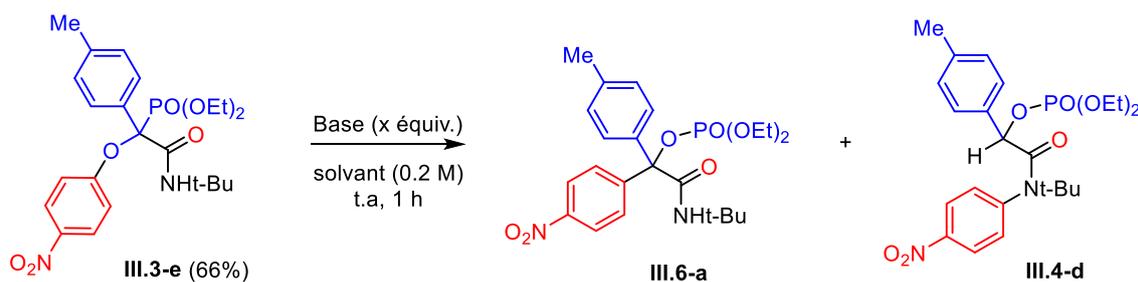
En effet, l'adduit de Passerini-Smiles subit une déprotonation de la fonction amide en milieu basique, conduisant ainsi au réarrangement de Smiles avec formation de l'intermédiaire **A**. Ce dernier se réarrange par la réaction de Phospha-Brook aboutissant à l'intermédiaire **B**, qui après reprotonation donne le produit **III.4**. Cependant, il se peut que le réarrangement de Phospha-Brook soit en compétition avec une réaction de rétro-Pudovik, conduisant ainsi à la formation de l'intermédiaire α -cétoamide **B'**. Une déprotonation de ce dernier par le DBU peut entraîner un réarrangement de Truce-Smiles à cinq centres, suivi de la réaction de Pudovik et un réarrangement de Phospha-Brook donnant le produit **III.5**.

Ce mécanisme n'est qu'une supposition après analyse des résultats expérimentaux. Aucune étude théorique n'a été réalisée pour la validation de ce dernier.

Afin de faciliter le réarrangement de Phospha-Brook et limiter la protonation intermédiaire, nous avons choisi de travailler par la suite avec les adduits issus des phosphonates d'acyle aromatiques.

L'adduit **III.3-e** fut choisi pour réaliser les premiers essais (entrées 1 et 2), puis l'optimisation de la séquence réactionnelle. Ainsi, plusieurs conditions ont été testées en présence de différentes bases et solvants (**Tableau III-6**).

Tableau III-6. Tableau d'optimisation de la cascade réactionnelle



Entée	Base (x équiv.)	Solvant	III.6-a (Rdt%) ^a	III.4-d (Rdt%) ^a	III.3-e (Rdt%) ^a
1	DBU (1.5)	MeCN	-	75% ^b	-
2	Cs ₂ CO ₃ (1.5)	MeCN	81%	-	-
3	Cs ₂ CO ₃ (0.5)	THF	58%	27%	13%
4	Cs ₂ CO ₃ (0.5)	toluène	-	-	87%
5	Cs ₂ CO ₃ (0.5)	EtOH	48%	29%	-
6	Cs ₂ CO ₃ (0.5)	DMSO	83%	-	-
7	Cs ₂ CO ₃ (0.5)	MeCN	97% (95% ^b)	-	-
8	<i>t</i> -BuOK (0.5)	MeCN	78%	-	-
9	NaH (0.5)	MeCN	55%	-	-
10	Cs ₂ CO ₃ (0.2)	MeCN	90%	-	-

a) Rendement RMN en présence de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon standard. b) Rendement isolé.

Après avoir testé les conditions précédentes, à savoir 1.5 équivalents de DBU dans l'acétonitrile (0.2 M) conduisant au produit **III.4-d**, nous avons remplacé le DBU par du Cs₂CO₃ (entrée 2). Ainsi, nous avons pu observer la formation de l' α -hydroxy-diarylamide phosphorylé **III.6-a** avec un rendement estimé de 81%. Une première analyse du mécanisme suggère qu'une quantité catalytique de base doit suffire pour obtenir la cascade. Ainsi, nous sommes passés à une quantité substœchiométrique de CsCO₃ (entrées 3-7), en étudiant l'influence du solvant sur la transformation. L'utilisation d'un solvant aprotique polaire comme le THF, le DMSO ou le MeCN semble favoriser la formation du produit **III.6-a** avec des rendements compris entre 58 et 97%. D'autre part, lorsque la réaction a été effectuée dans un solvant protique polaire comme l'EtOH, le produit **III.6-a** fut obtenu avec un moins bon rendement de 48%. Enfin, lorsque le toluène a été choisi comme solvant, le produit de départ n'est pas consommé. La faible polarité du solvant couplée à une faible solubilité du carbonate de césium à température ambiante peut expliquer cette dernière observation.

Dans un second temps nous avons souhaité étudier l'effet de la base, en choisissant des bases plus fortes comme le *t*-BuOK et le NaH (entrées 8 et 9). Dans les deux cas de figure la réaction conduit à la formation du produit **III.6-a** avec des rendements respectifs de 78 et 55%.

Enfin, l'effet catalytique de la base a été évalué : en présence de 0.2 équivalents de CsCO₃ l' α -hydroxy-diarylamide phosphorylé **III.6-a** a été obtenu avec un rendement de 90%.

Cette transformation correspond formellement à une migration de l'oxygène sur le groupe phosphonate conduisant à la formation d'une liaison C-C. Son mécanisme peut s'expliquer par une cascade de trois réactions : le réarrangement de 1,4 Smiles qui implique donc la migration du groupe nitroaryle sur l'azote de l'amide après déprotonation de ce dernier avec formation de l'intermédiaire de Meisenheimer à cinq centres. Ce réarrangement est suivi par une réaction de Phospha-Brook. Enfin le réarrangement de Truce-Smiles 1,3 passant par un intermédiaire spirocyclique à quatre centres vient finaliser la séquence (**Schéma III-45**).

Le composé **III.4-d** obtenu lors des travaux d'optimisation correspond donc à la forme protonée de l'intermédiaire issu du réarrangement de Phospha-Brook. Nous avons montré que cette protonation est irréversible dans les conditions de la réaction. En effet, lorsque le composé **III.4-d** est engagé dans les conditions optimisées de la réaction, aucune transformation n'est observée. De même, l'utilisation de bases plus fortes comme le NaH ou le KHMDS ne nous ont pas permis d'observer de transfert.

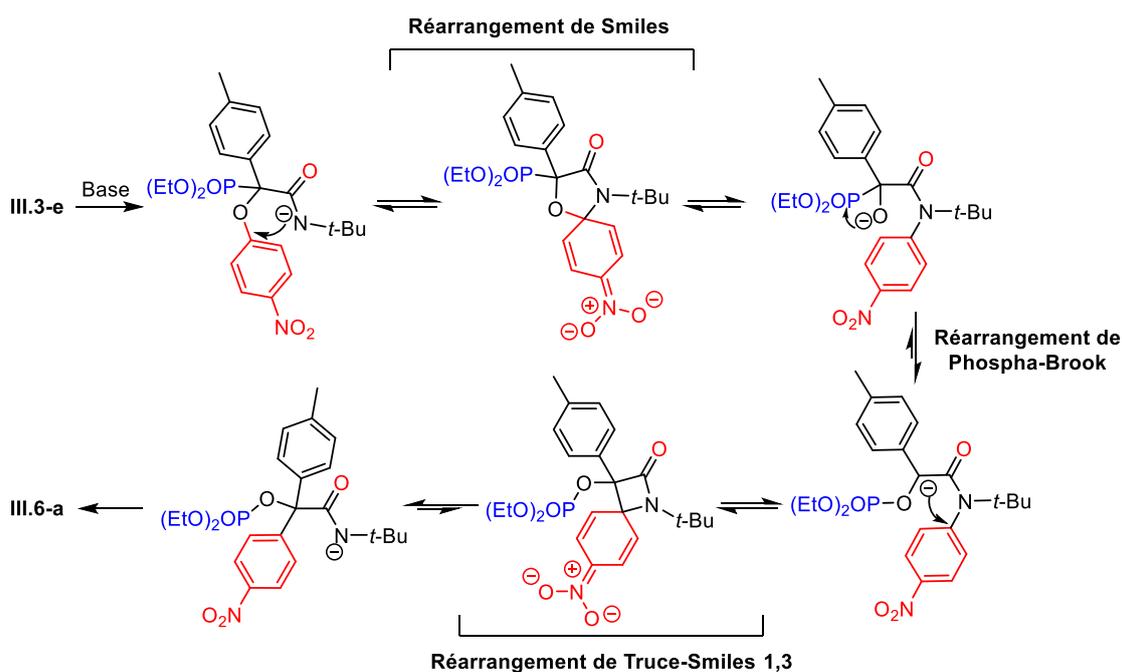
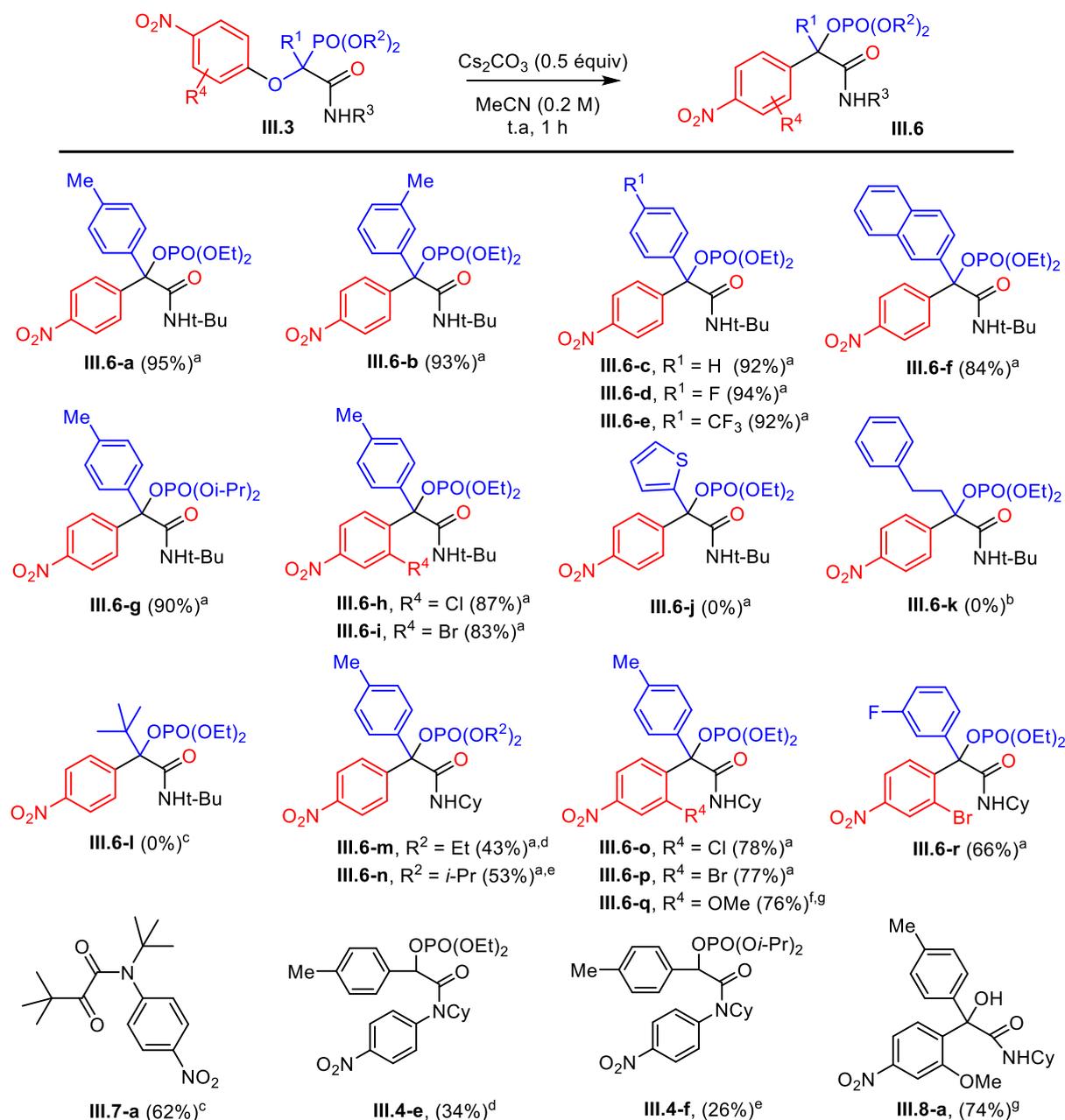


Schéma III-45. Mécanisme proposé pour la séquence réactionnelle

Avec ces conditions optimisées, nous avons évalué la portée synthétique de la transformation en utilisant les différents adduits de Passerini-Smiles préparés (**Schéma III-46**).



a) Rendement isolé. b) Mélange complexe. c) **III.7-a**, le seul produit formé. d) **III.4-e** isolé comme sous-produit. e) **III.4-f** isolé comme sous-produit. f) Rendement RMN en présence de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon standard. g) Seul le produit **III.8-a** fut isolé.

Schéma III-46. Amidophosphates synthétisés à partir d'adduits de Passerini-Smiles

Les résultats obtenus montrent l'importance du groupement aryle en position α de la fonction amide. Les adduits de Passerini-Smiles **III.3-b** et **III.3-u** préparés à partir de phosphonates d'acyle aliphatiques n'ont pas abouti aux amidophosphonates attendus, respectivement **III.6-k**

et **III.6-l**. L'adduit **III.3-b** a conduit à un mélange complexe après 24 h. Notons que dans le cas de l'adduit **III.3-u**, seule la formation du cétoamide **III.7-a** est observée. Ce résultat s'explique par un échec de la réaction de Phospha-Brook, en lien avec une stabilisation moins importante de l'intermédiaire énoate d'amide et un encombrement stérique de l'alcoolate qui favorise une réaction de retro-Pudovik.

D'autre part, l'encombrement stérique autour des centres réactifs semble avoir un effet bénéfique sur la réactivité. En effet, les substrats possédant un groupement N-*t*-butyle donnent de meilleurs résultats comparés aux substrats substitués par un cyclohexyle. Ainsi, en faisant réagir l'adduits **III.3-v**, la formation du produit **III.6-m** est observée avec un moins bon rendement, accompagnée par la formation du N-Aryle amide **III.4-e**. Ce réarrangement de Truce-Smiles moins efficace peut s'expliquer par l'absence d'un effet Thorpe-Ingold qui favorise le dérivé spirocyclique tendu dans le cas des composés N-*t*-butyle.

Enfin, l'augmentation de l'encombrement stérique, avec d'une part le remplacement du diéthyle phosphonate par un diisopropyle phosphonate (produit **III.6-n**), et d'autre part l'introduction d'un substituant en *ortho* (produits **III.6-o**, **III.6-p**, **III.6-q**), conduit à des meilleurs rendements pour les amides N-cyclohexyle, observation compatible avec l'effet Thorpe-Ingold proposé ci-dessus. Dans le cas de l'adduit **III.3-z**, seul le produit **III.8-a** fut isolé avec un rendement de 74%.

- Etude théorique

Afin de mieux comprendre cette transformation, le Dr. Nicolas Fincias a réalisé durant sa thèse de doctorat une étude mécanistique en modélisant cette séquence réactionnelle sur le substrat modèle **A**, en utilisant la fonctionnelle M06-2X/6-31-G(d,p) (**Figure III-2**).

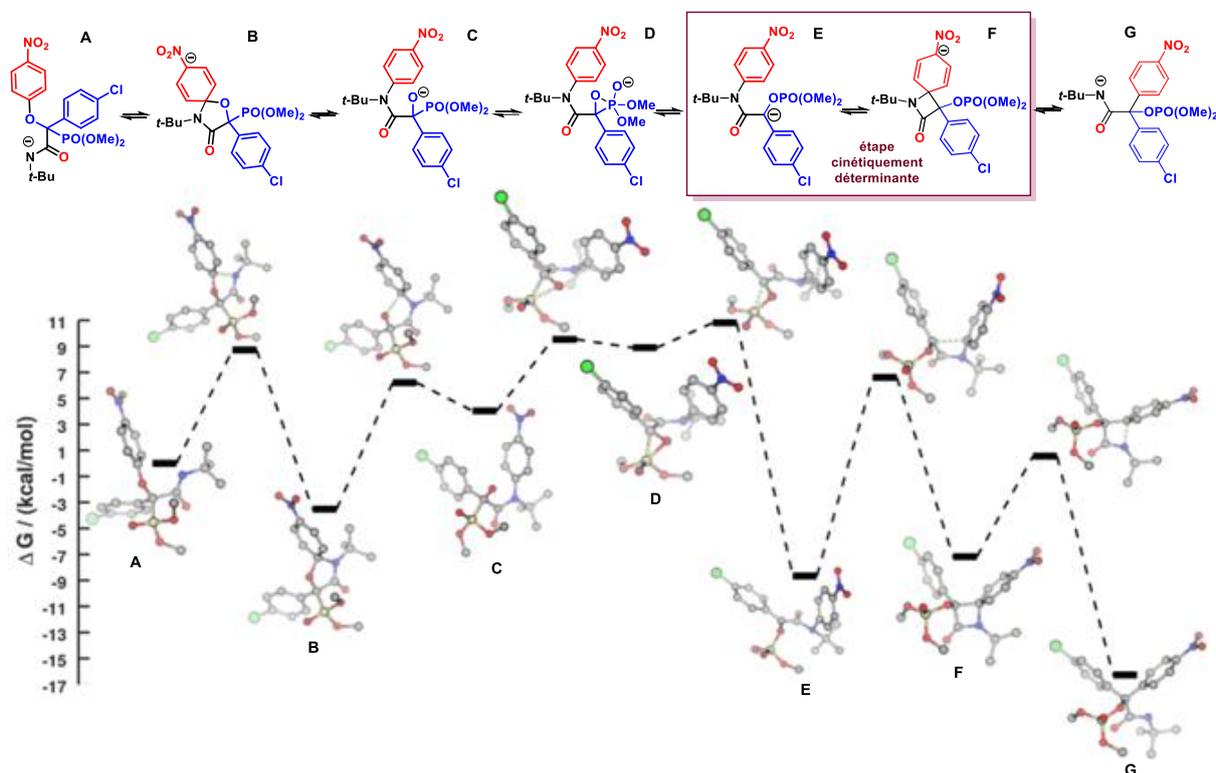


Figure III-2. Chemin réactionnel modélisé

Le profil énergétique résultant de cette étude montre une transformation thermodynamiquement favorable avec une diminution globale de l'énergie libre de 17 kcal.mol⁻¹.

La première étape conduit à la formation de l'intermédiaire de Meisenheimer spirocyclique **B**, entraînant un gain énergétique de 4 kcal.mol⁻¹. Cet intermédiaire fragmente ensuite donnant l'alcoolate **C** qui se réarrange en énolate d'amide **E** par une réaction de Phospha-Brook. Il est intéressant de noter que le réarrangement de Phospha-Brook s'effectue en deux étapes élémentaires : d'une par l'attaque de l'alcoolate sur le phosphonate générant un intermédiaire pentavalent **D**, d'autre part une étape de fragmentation aboutissant à l'intermédiaire **E**. Lorsque l'on compare les énergies des différents intermédiaires, on constate que l'intermédiaire **C** est plus haut en énergie comparé à l'anion **B** de départ, ce qui impliquerai une transformation défavorable d'un point de vue thermodynamique. Cependant, les faibles enthalpies libres d'activation du réarrangement de Phospha-Brook jouent sur la cinétique de ce dernier,

permettant ainsi de déplacer l'équilibre vers la formation de l'intermédiaire **E** avec un gain énergétique global de 8 kcal.mol⁻¹.

La dernière réaction de la séquence est le réarrangement de Truce-Smiles qui s'effectue également en deux étapes élémentaires. La première étape, associée à la formation de l'intermédiaire de Meisenheimer spirocyclique à quatre centres **F**, peut être identifiée comme l'étape cinétiquement déterminante de la séquence avec une enthalpie libre d'activation d'environ 15 kcal.mol⁻¹. La deuxième étape constitue l'ouverture du cycle à quatre chaînons conduisant à l'intermédiaire final **G**.

Dans un deuxième temps, nous avons souhaité étudier la relation structure-réactivité de ces adduits. Ainsi, le réarrangement de Truce-Smiles fut modélisé pour toute une série d'énolates d'amides **I-VI** présentant différents substituants sur l'amide, le nitroarène et sur le dérivé phosphorylé, tout en comparant l'énergie des deux étapes élémentaires (**Figure III-3**).

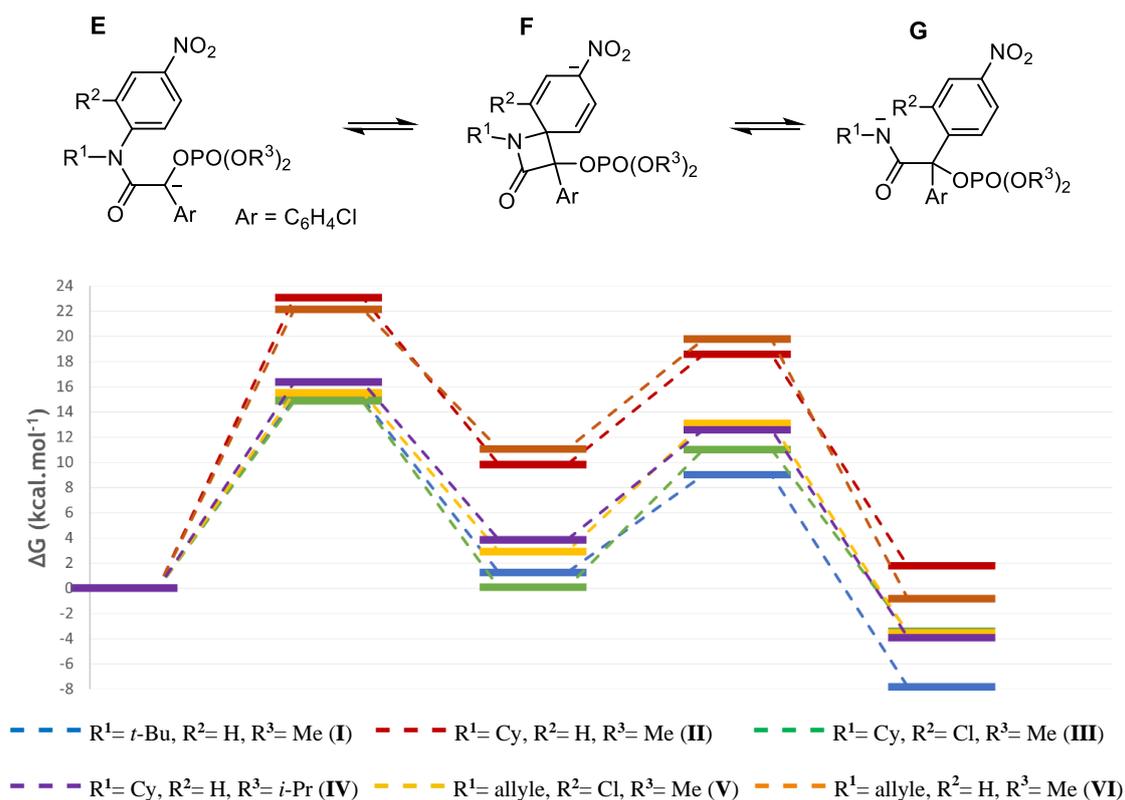


Figure III-3. Profils énergétiques associés au réarrangement de Truce-Smiles pour les substrats modèle

Tout d'abord nous constatons que l'ensemble des barrières énergétiques sont inférieures à 25 kcal.mol⁻¹. Cette observation suggère le fait que la transformation est cinétiquement favorable à température ambiante, ce qui est en accord avec nos observations expérimentales. Il est

intéressant de remarquer que les composés **II** (profil rouge) et **VI** (profil orange) ont une barrière d'activation de 24 et 22 kcal.mol⁻¹ respectivement pour l'étape cinétiquement déterminante, contrairement aux autres composés avec une barrière énergétique comprise entre 14 et 16,5 kcal.mol⁻¹. Ces résultats sont cohérents avec nos observations, à savoir, les composés **III.6-j** et **III.6-k** qui ne possèdent pas de substituant en *ortho* furent obtenus avec des rendements autour de 50%.

D'autre part, la géométrie de ces composés fut analysée. En effet, les variations énergétiques mises en évidence lors de la formation de l'intermédiaire spirocyclique **F** peuvent être corrélées à l'orientation du nitroarène par rapport au carbanion. Cette dernière est surtout caractérisée par l'angle dièdre θ . Notons que des changements importants ont été observés au niveau de l'angle dièdre θ , associé à la rotation de la liaison N-Aryle de l'intermédiaire **E** avant le réarrangement de Truce-Smiles (**Schéma III-47**).

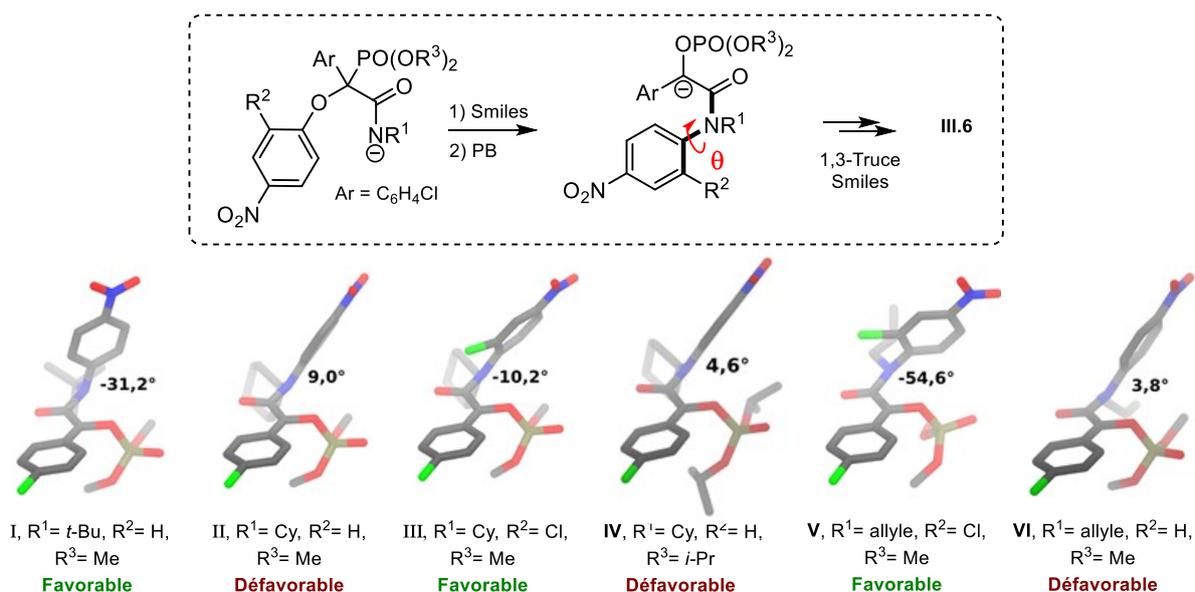
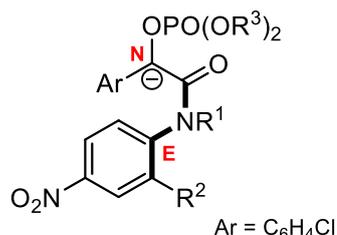


Schéma III-47. Géométries obtenues pour les substrats modèle

Bien que le groupement cyclohexyle conduit à un angle moins favorable pour l'interaction du carbanion avec les orbitales π du nitroarène ($\theta = 9^\circ$ contre -31° pour le groupement N-*t*-butyle), une meilleure géométrie est atteinte lorsqu'un substituant est présent en position *ortho*. Le remplacement du groupement cyclohexyle par un groupement allyle (avec un moindre effet stérique) devrait augmenter encore plus cet effet.

Enfin, la distance entre les deux atomes de carbone, électrophile (C_E) et nucléophile (C_N), fut étudiée pour les différents composés modèle (**Schéma III-48**).



I, R ¹ = <i>t</i> -Bu, R ² = H, R ³ = Me, Distance C _N - C _E = 2.97 Å
II, R ¹ = Cy, R ² = H, R ³ = Me, Distance C _N - C _E = 3.12 Å
III, R ¹ = Cy, R ² = Cl, R ³ = Me, Distance C _N - C _E = 3.13 Å
IV, R ¹ = Cy, R ² = H, R ³ = <i>i</i> -Pr, Distance C _N - C _E = 3.11 Å
V, R ¹ = allyle, R ² = Cl, R ³ = Me, Distance C _N - C _E = 2.91 Å
VI, R ¹ = allyle, R ² = H, R ³ = Me, Distance C _N - C _E = 3.10 Å

Schéma III-48. Variations de la distance C_N – C_E pour les différents substrats modèle

Nous mettons en évidence des faibles variations de la distance C_N – C_E, lorsque l'on augmente la taille des différents substituants sur l'amide, le groupement phosphate ou en position *ortho* du nitroarène. Cette observation indique donc que les différences de réactivité observées ne sont pas contrôlées par un effet Thorpe-Ingold.

Pour conclure, l'efficacité du réarrangement est contrôlée par l'organisation conformationnelle, permettant une meilleure interaction en présence d'un substituant en *ortho*, qui entraîne la rotation du nitroarène autour de la liaison N – C_E.

Une fois cette étude réalisée, nous nous sommes intéressés à la réactivité des adduits de Passerini-Smiles issus des dérivés de l'*o*-nitrophénol.

III.2.b. Etude de la réactivité des adduits *o*-nitro-substitués

- Résultats expérimentaux

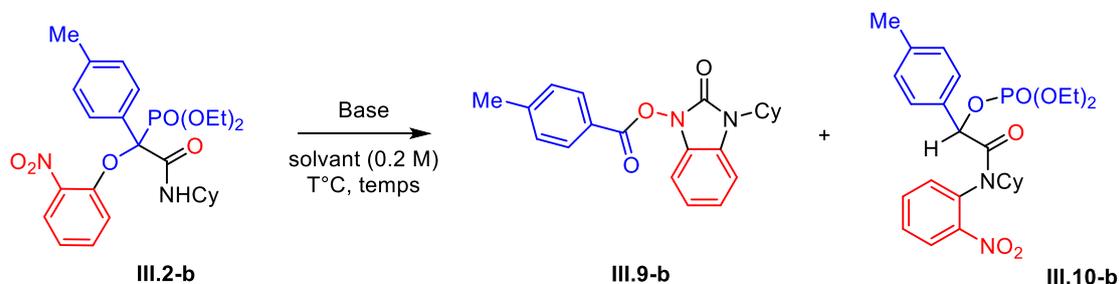
Des études ont montré que le réarrangement de Smiles est plus efficace en présence d'*o*-nitrophénols comparé aux *p*-nitrophénols.^[55] D'autre part, nous venons de montrer que la séquence Smiles-PB-Truce-Smiles est compatible avec une substitution en *ortho* conduisant à des amidophosphonates. Cependant, nous avons mis en évidence une réactivité complètement différente et plus complexe pour les dérivés de l'*o*-nitrophénol.

Nous avons choisi l'adduit **III.2-b** pour réaliser les premiers essais. Ainsi, lorsque ce dernier fut traité dans les conditions optimales de la cascade Smiles-PB-Truce-Smiles, à savoir, 0.5 équivalents de Cs₂CO₃ dans l'acétonitrile (0.2 M) à température ambiante, la formation de la benzimidazolone **III.9-b** a été observée avec un rendement estimé de 34% et une conversion d'environ 50%.

Nous avons réalisé par la suite une optimisation de cette transformation, tout en étudiant l'influence du solvant, de la base, du temps de réaction et de la température.

Les résultats obtenus sont présentés dans le **Tableau III-7**.

Tableau III-7. Optimisation de la nouvelle séquence réactionnelle



Entée	Base (x équiv.)	Solvant	Temps et T°C	III.9-b ^a	III.10-b ^a	III.2-b ^a
1	Cs ₂ CO ₃ (0.5)	MeCN	3 h, t.a	34%	-	49%
2	Cs ₂ CO ₃ (0.5)	MeCN	18 h, t.a	40%	-	40%
3	Cs ₂ CO ₃ (1.1)	MeCN	3 h, t.a	50%	-	48%
4	Cs ₂ CO ₃ (1.1)	THF	3 h, t.a	44%	7%	15%
5	Cs ₂ CO ₃ (1.1)	EtOH	3 h, t.a	31%	-	-
6	Cs ₂ CO ₃ (1.1)	DMF	3 h, t.a	60%	-	-
7	Cs ₂ CO ₃ (1.1)	DMSO	3 h, t.a	48%	-	-
8	<i>t</i> -BuOK (1.1)	MeCN	3 h, t.a	56%	-	-
9	DBU (1.1)	MeCN	3 h, t.a	30%	22%	-
10	Cs ₂ CO ₃ (1.1)	MeCN	12 h, t.a	quant.	-	-
11	Cs ₂ CO ₃ (1.1)	MeCN	3 h, 50 °C	56%	-	-

a) Rendement RMN estimé en présence de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon standard.

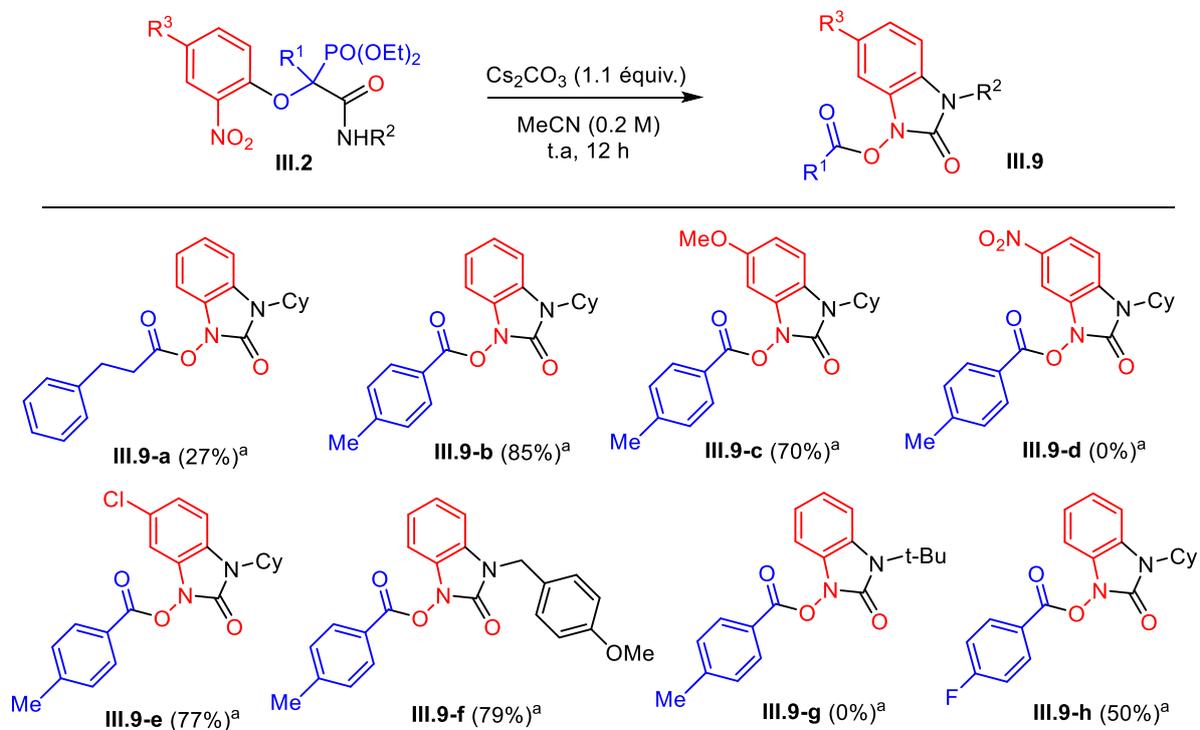
Dans un premier temps, notons que la réaction est beaucoup plus lente contrairement à la cascade précédente qui fut terminée au bout d'une heure. Après une nuit (entrée 2), une conversion de 60% du réactif de départ a été observée, avec un rendement estimé de 40% pour le produit **III.9-b**. La grande quantité de réactif de départ restant, ainsi que la perte du groupement phosphate au cours de la réaction impliquent la nécessité d'utiliser une quantité plus importante de base afin d'avoir une conversion totale. Nous avons donc augmenté la quantité de Cs₂CO₃ à 1.1 équivalents pour la suite de l'optimisation.

L'influence du solvant a ensuite été analysée. Il est intéressant de noter que le meilleur ratio rendement : conversion (1 : 1) fut obtenu dans l'acétonitrile. Comme observé précédemment, le THF conduit à la formation d'une faible quantité du composé **III.10-b**, correspondant à la forme protonée de l'intermédiaire issu du réarrangement de Phospha-Brook.

D'autre part, l'effet de la base a été étudié. Nous constatons qu'une base plus forte comme le *t*-BuOK donne un moins bon résultat, avec une conversion totale et un rendement estimé de 56% pour le produit **III.9-b** (entrée 8). En présence de DBU la transformation est moins efficace, conduisant à la formation du produit **III.9-b** et du produit **III.10-b** avec des faibles rendements (entrée 9).

Il a donc été décidé de réaliser la réaction en présence de 1.1 équivalents de Cs₂CO₃ dans l'acétonitrile (0.2 M), en rallongeant le temps de la réaction jusqu'à 12 h. Ces conditions ont permis d'obtenir le produit **III.9-b** avec un rendement estimé quantitatif. Nous constatons que le Cs₂CO₃ et l'acétonitrile restent la meilleure combinaison pour cette nouvelle transformation.

Ces conditions optimisées ont par la suite été utilisées pour évaluer la portée synthétique de la transformation sur les différents adduits de Passerini-Smiles synthétisés (**Schéma III-49**).



a) Rendement isolé.

Schéma III-49. Synthèse de benzimidazolones à partir d'adduits de Passerini-Smiles

Premièrement, cette nouvelle cascade n'est pas observée en présence de N-*t*-butyle amides comme réactifs de départ contrairement à la séquence Smiles-PB-Truce-Smiles. D'autre part, des adduits substitués par des groupements moins encombrés, comme le cyclohexyle ou le benzyle semblent être des bons substrats.

Nous mettons en évidence un faible rendement de 27% pour la formation du produit **III.9-a**. Etant donné que le réactif de départ **III.2-a** comporte un substituant aliphatique en position α de la fonction amide, cette observation peut s'expliquer par un réarrangement de Phospha-Brook moins efficace comme nous avons pu l'observer sur les composés *p*-nitro-substitués.

D'autre part, le produit **III.9-b** fut isolé avec un rendement de 85% après purification sur colonne. Cette baisse du rendement de 15% entre le rendement estimé et rendement isolé peut être expliquée par l'instabilité des produits cyclisés. En effet, lorsque les benzimidazolones **III.9** ont été stockées à température ambiante après purification, un réarrangement de type Bamberger^[56] a été observé sur ces dernières, donnant un mélange de plusieurs isomères (**Schéma III-50**).

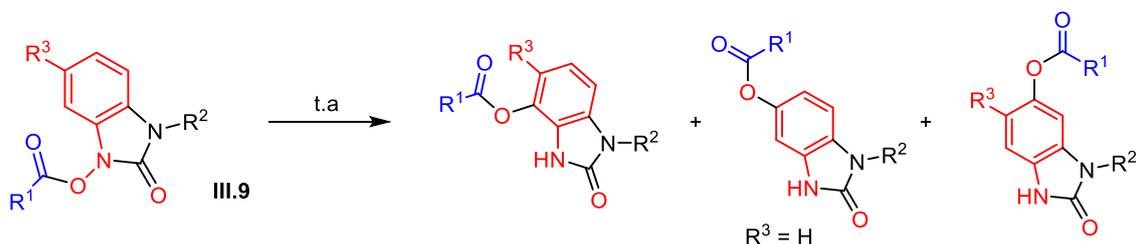


Schéma III-50. Réarrangement de type Bamberger

Notons que la présence d'un groupement méthoxy en position *para* conduit au produit **III.9-c** avec un très bon rendement de 70%. Un résultat similaire fut obtenu lorsque le groupement méthoxy fut remplacé par un chlore (**III.9-e**). Cependant, la présence d'un deuxième groupement nitro a donné un mélange complexe, et aucune trace du produit attendu **III.9-d** n'a été observée. Enfin, lorsque le noyau aromatique du phosphonate d'acyle est substitué par un groupement électroattracteur comme le fluor, une diminution considérable du rendement obtenu pour le produit **III.9-h** a été mise en évidence.

La structure de ces produits impliquant une cascade complexe a été validée par diffraction de rayons X (**Figure III-4**).

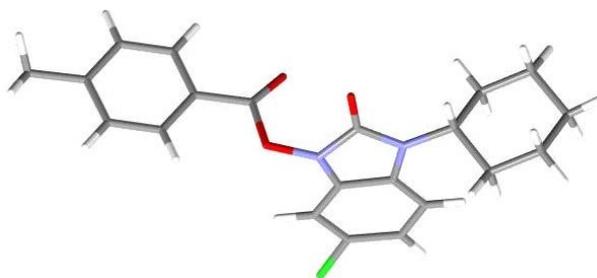


Figure III-4. Structure du produit III.9-e après analyse par diffraction de rayons X^[57]

La structure des benzimidazolones **III.9**, ainsi que la formation du phosphate **III.10-b** lors de l'optimisation de la réaction nous permettent d'émettre l'hypothèse suivante : l'énolate d'amide associé au produit **III.10-b** constitue un intermédiaire réactionnel de cette cascade. Ainsi, si un tel intermédiaire existe, cela impliquerait l'élimination du groupe phosphate au cours de la transformation ainsi qu'une réduction partielle du groupement nitro avec formation d'une liaison C-N.

Avant de proposer un mécanisme possible pour cette séquence réactionnelle, nous avons cherché des précédents dans la littérature décrivant l'interaction intramoléculaire d'un nitroarène avec un anion. Cette recherche nous a conduit dans un premier temps aux travaux de Tennant et Smith qui ont étudié la formation de N-hydroxy-benzimidazolones à partir de N-cyanométhyle-2-nitroanilines (**Schéma III-51**).^[58] Un mécanisme réactionnel fut proposé, impliquant la formation d'un intermédiaire cyclique à six chaînons conduisant à un processus redox formel avec conversion du groupe nitro en nitroso.

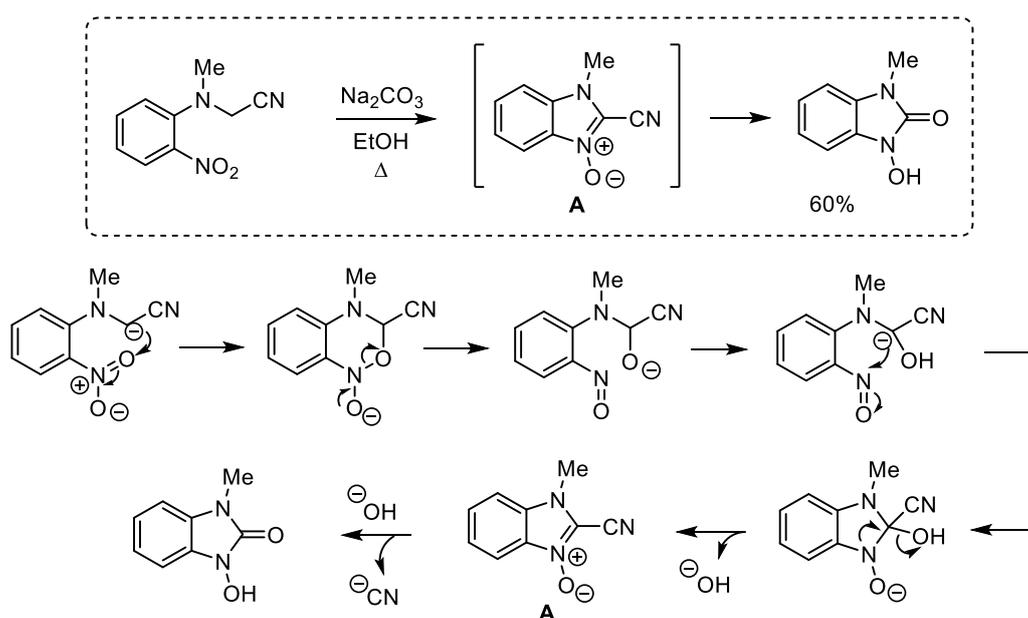


Schéma III-51. Synthèse de N-hydroxy-benzimidazolones - mécanisme proposé

Plus récemment, Yokoshima et ses collaborateurs ont observé la formation d'un mélange nitrone/N-hydroxy-indolinone suite à une addition intramoléculaire d'énolates de cétone sur un nitrobenzène. Ils ont proposé un mécanisme qui passe par la formation d'un intermédiaire nitroso issu de l'addition de l'énolate sur l'oxygène du nitro, suivie d'une fragmentation de ce dernier (Schéma III-52).^[59]

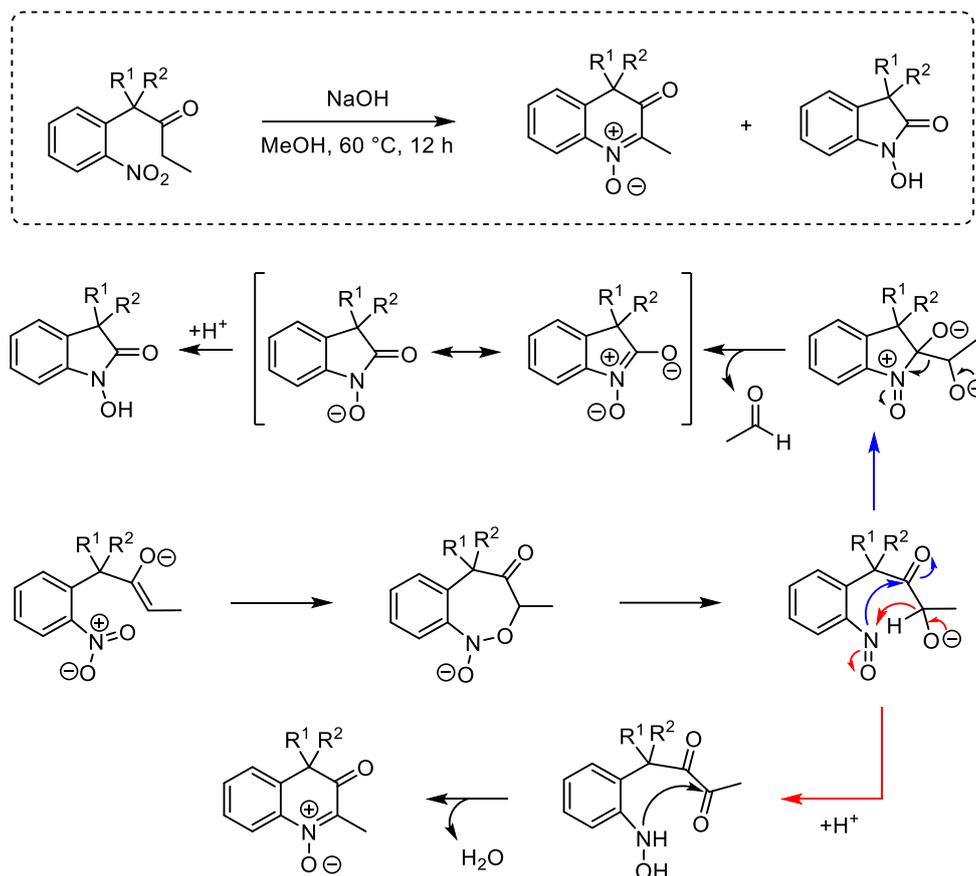


Schéma III-52. Travaux de Yokoshima

Même si notre transformation semble être beaucoup plus complexe, la structure du produit final, ainsi que les précédents suggèrent la formation d'un intermédiaire nitroso. Ces éléments nous permettent d'imaginer plusieurs chemins réactionnels impliquant la formation d'un intermédiaire nitroso.

- **Réflexions mécanistiques et étude théorique de la nouvelle séquence**

Les deux premières étapes de cette nouvelle cascade semblent être les mêmes que précédemment, à savoir le réarrangement de Smiles et la migration du phosphonate via la réaction de Phospha-Brook donnant l'intermédiaire **A**. Seules les dernières étapes de la

séquence changent, impliquant d'une part la réduction du groupe nitro en nitroso et d'autre part la cyclisation de ce dernier suivie d'une migration du groupement benzoyle.

Il est possible d'envisager deux voies d'accès au groupe nitroso en partant de l'intermédiaire énolate d'amide **A** (Schéma III-53).

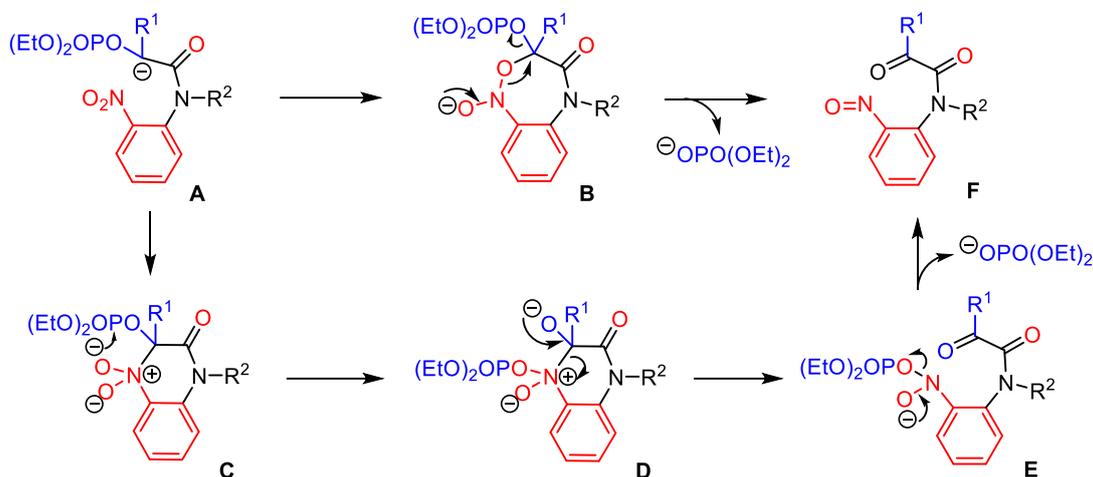


Schéma III-53. Deux voies d'accès au dérivé nitroso à partir de l'énolate d'amide **A**

Ainsi, la première voie impliquerait l'attaque de l'énolate sur l'atome d'oxygène du groupe nitro, conduisant à la formation d'un cycle à sept chaînons (intermédiaire **B**). Suit une étape de fragmentation avec libération de phosphate dans le milieu et formation du dérivé nitroso **F**.

Il est possible d'envisager également l'attaque de l'énolate sur l'atome d'azote du groupe nitro, menant à l'intermédiaire cyclique **C** à six chaînons. Ce dernier se réarrange par la suite donnant l'intermédiaire nitroso **F** avec de nouveau libération d'anion phosphate dans le milieu.

L'étape finale de conversion de l'intermédiaire **F** en produit **III.9** semble être plus problématique. En effet, cette dernière correspond à une métathèse formelle de type σ - π qui conduit à l'insertion du groupe nitroso dans la liaison C-C du cétoamide. A notre connaissance, ce type de réaction n'a pas de précédents dans la littérature. Il est à noter tout de même qu'une série de fragmentations de composés α -dicarbonylé fut développée par différentes équipes.^[60] Cependant, ces dernières ne nous permettent pas d'expliquer la fragmentation que nous observons.

Avec tous ces éléments, nous avons proposé un mécanisme possible pour la conversion de l'intermédiaire **F** en benzimidazolone (Schéma III-54). Ainsi, après une première étape de cyclisation du groupe nitroso sur le carbonyle de la fonction amide donnant l'intermédiaire **F'**,

deux voies sont envisageables : un transfert 1,3 du groupe benzoyle sur l'oxygène du nitroso menant directement au produit final **III.9**, ou un double transfert de type 1,2 du groupe benzoyle.

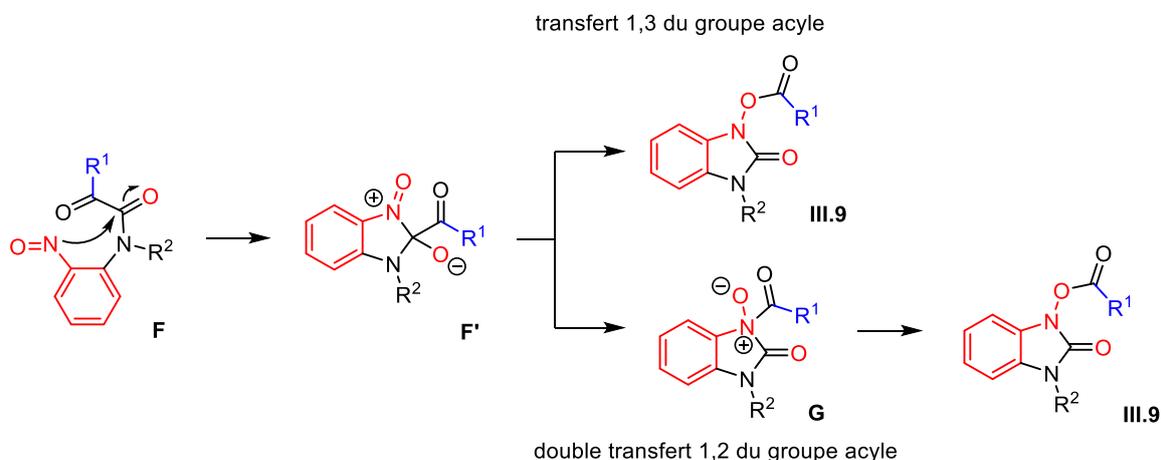


Schéma III-54. Mécanisme proposé pour la formation des benzimidazolones

Afin de donner une séquence raisonnable, le Dr. Nicolas Fincias a de nouveau réalisé une étude mécanistique en modélisant cette séquence sur le substrat modèle **A**, en utilisant la fonctionnelle M06-2X/6-31-G(d,p) (**Figure III-5**).

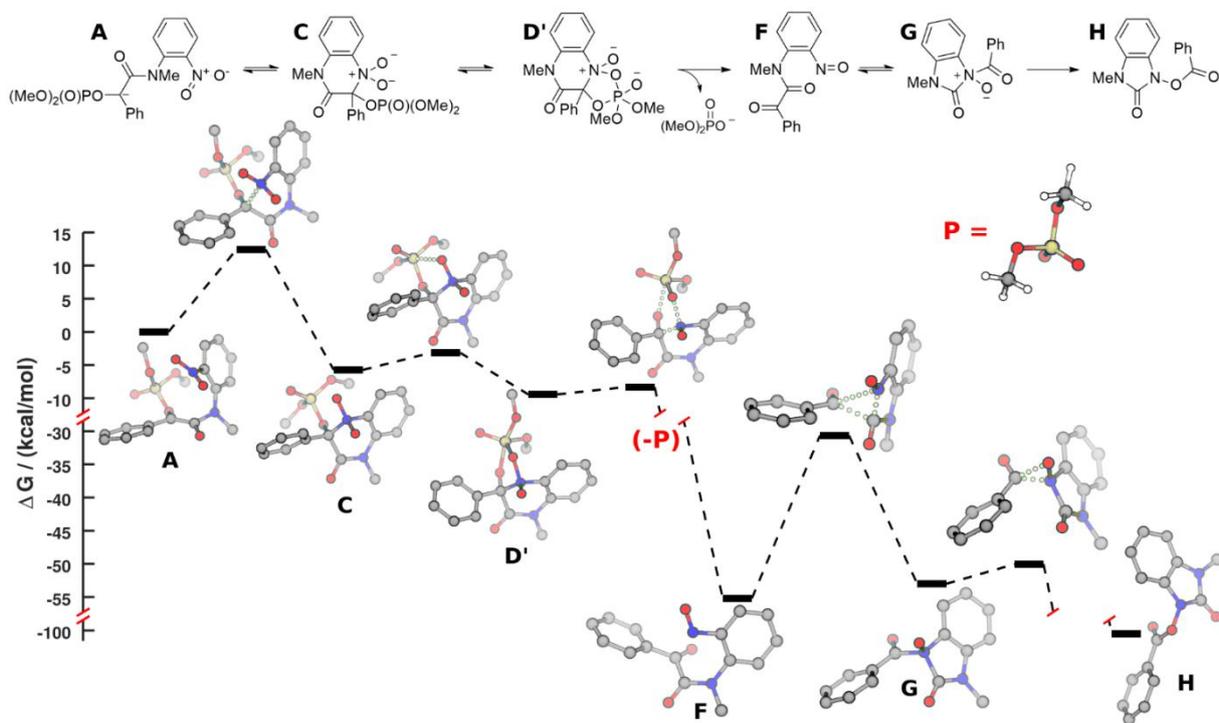


Figure III-5. Chemin réactionnel modélisé pour la transformation des adduits de Passerini-Smiles en benzimidazolones

Il est à noter qu'aucun minima énergétique n'a pu être atteint pour l'intermédiaire **B'**. Seule l'ouverture du cycle a été observée, ce qui implique que ce dernier est trop instable et ne constitue pas un intermédiaire pour la séquence.

D'autre part, l'intermédiaire **C** a pu être obtenu avec un gain énergétique de 5 kcal.mol⁻¹ comparé à l'énolate d'amide **A**. Cette première étape se fait avec une barrière énergétique favorable d'environ 12 kcal.mol⁻¹. Notons que la formation de l'intermédiaire nitroso **F** à partir de **C** semble être un processus thermodynamiquement très favorable passant par une séquence de deux étapes, avec d'une part la formation d'un intermédiaire phosphorylé pentavalent **D'** et d'autre part une étape de fragmentation avec libération d'anion phosphate. Cette deuxième étape entraîne une diminution considérable de l'énergie libre, ce qui peut être expliqué en partie par le gain entropique associé au départ du phosphate.

Enfin, la conversion de l'intermédiaire **F** en produit final **H** correspond à une séquence de deux étapes. La première étape implique l'insertion de l'azote du groupe nitroso dans la liaison C-C du cétoamide. C'est une étape concertée avec une barrière énergétique de 25 kcal.mol⁻¹. Cela implique que transformation est cinétiquement favorable à température ambiante. La deuxième étape correspond à une migration de type 1,2 du groupe benzoyle formant ainsi le produit **H**.

Tout d'abord, les résultats obtenus sur les deux cascades réactionnelles nous ont permis de comprendre l'influence des substituants sur la réactivité des différents substrats. D'autre part, l'étude théorique réalisée par le Dr. Fincias nous a conduit à proposer des chemins réactionnels raisonnables avec des niveaux énergétiques plausibles pour les conditions expérimentales utilisées.

Ainsi, en nous inspirant des résultats obtenus, nous avons souhaité étendre le potentiel synthétique de ces transformations à d'autres substrats plus faciles d'accès comme les N-Aryle-cétoamides en présence d'un phosphite de dialkyle.

En effet, la transformation mettant en jeu des cétones avec un phosphite est connue sous le nom de réaction de Pudovik^[12], conduisant à la formation d' α -hydroxy-phosphonates. Par analogie aux transformations précédentes, cette dernière devrait être suivie du réarrangement de Phospha-Brook avec formation de l'intermédiaire énolate d'amide (**Schéma III-55**).

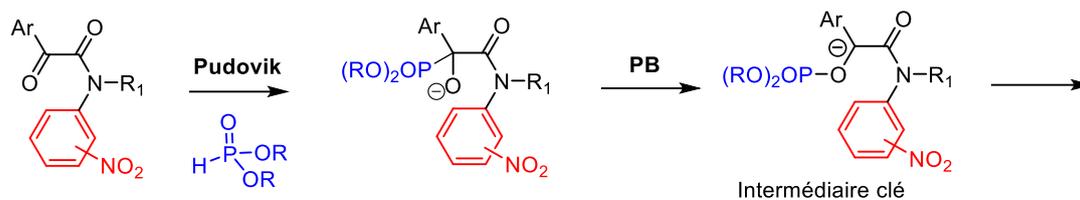


Schéma III-55. Extension du potentiel synthétique

IV. Extension du potentiel synthétique à des amides peu encombrés

IV.1. Préparation d'α-cétoamides de départ

Nous avons donc commencé par la préparation des substrats de départ selon le chemin réactionnel suivant, en nous basant sur des conditions décrites dans la littérature (**Schéma III-56**).^[61]

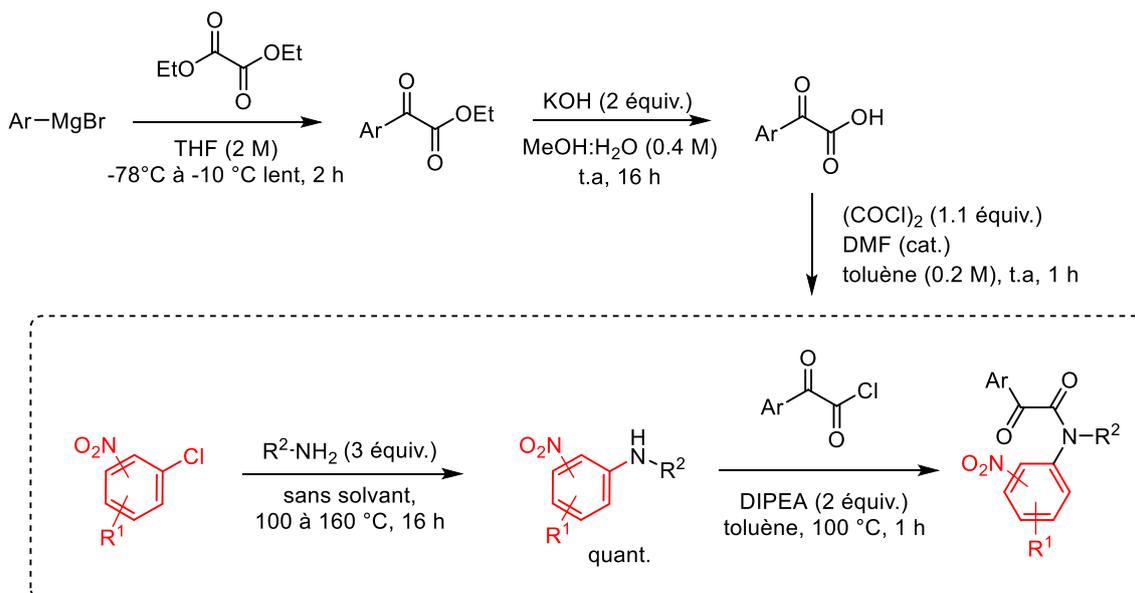


Schéma III-56. Préparation des α-cétoamides

Ainsi, une série d'α-cétoamides fut synthétisée à partir de différents nitroarènes. Les résultats obtenus sont présentés dans le **Schéma III-57**.

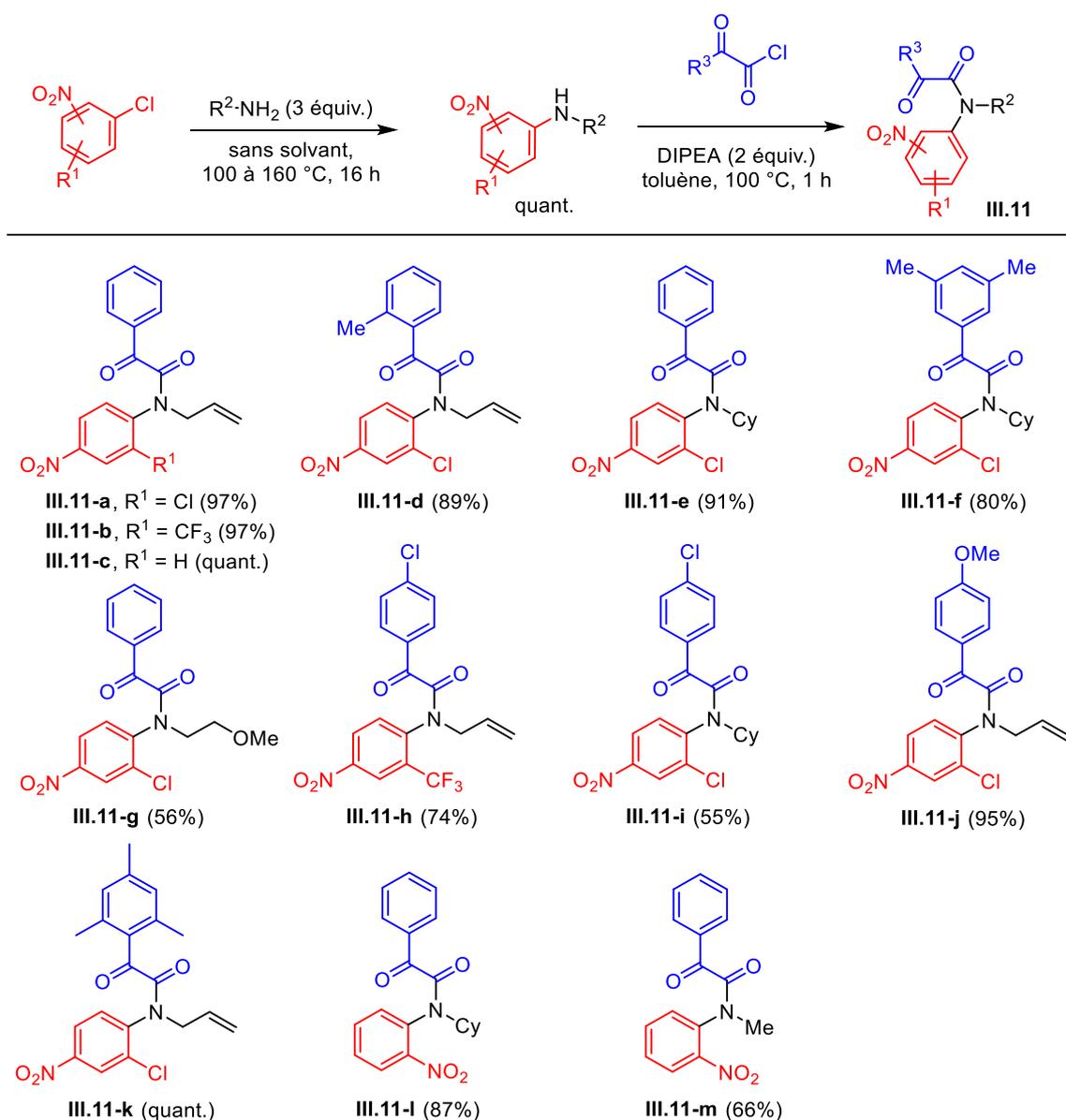


Schéma III-57. Différents α -cétoamides synthétisés

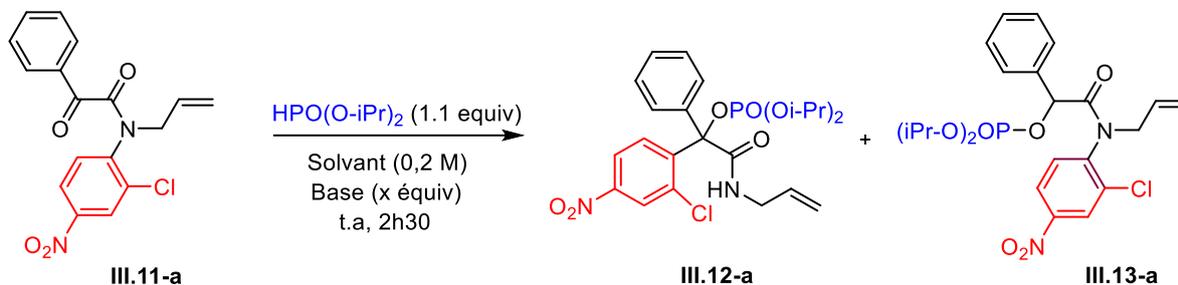
Il est à noter que des amines hétérocycliques comme la N-cyclohexylpyridin-2-amine ont abouti à des mélanges complexes.

IV.2. Transformation des cétoamides *p*-nitro-substitués

Les α -cétoamides *p*-nitro-substitués ont ensuite été engagés dans les conditions de la séquence précédente, à savoir 0.5 équivalents de Cs₂CO₃ dans l'acétonitrile (0.2 M). Une nouvelle cascade réactionnelle fut observée impliquant la réaction de Pudovik suivie de la séquence PB-Truce-Smiles. Des travaux d'optimisation ont par la suite été effectués avant d'étudier la portée

synthétique de la transformation. Les résultats ainsi obtenus sont résumés dans le tableau ci-dessous (**Tableau III-8**).

Tableau III-8. Travaux d'optimisation

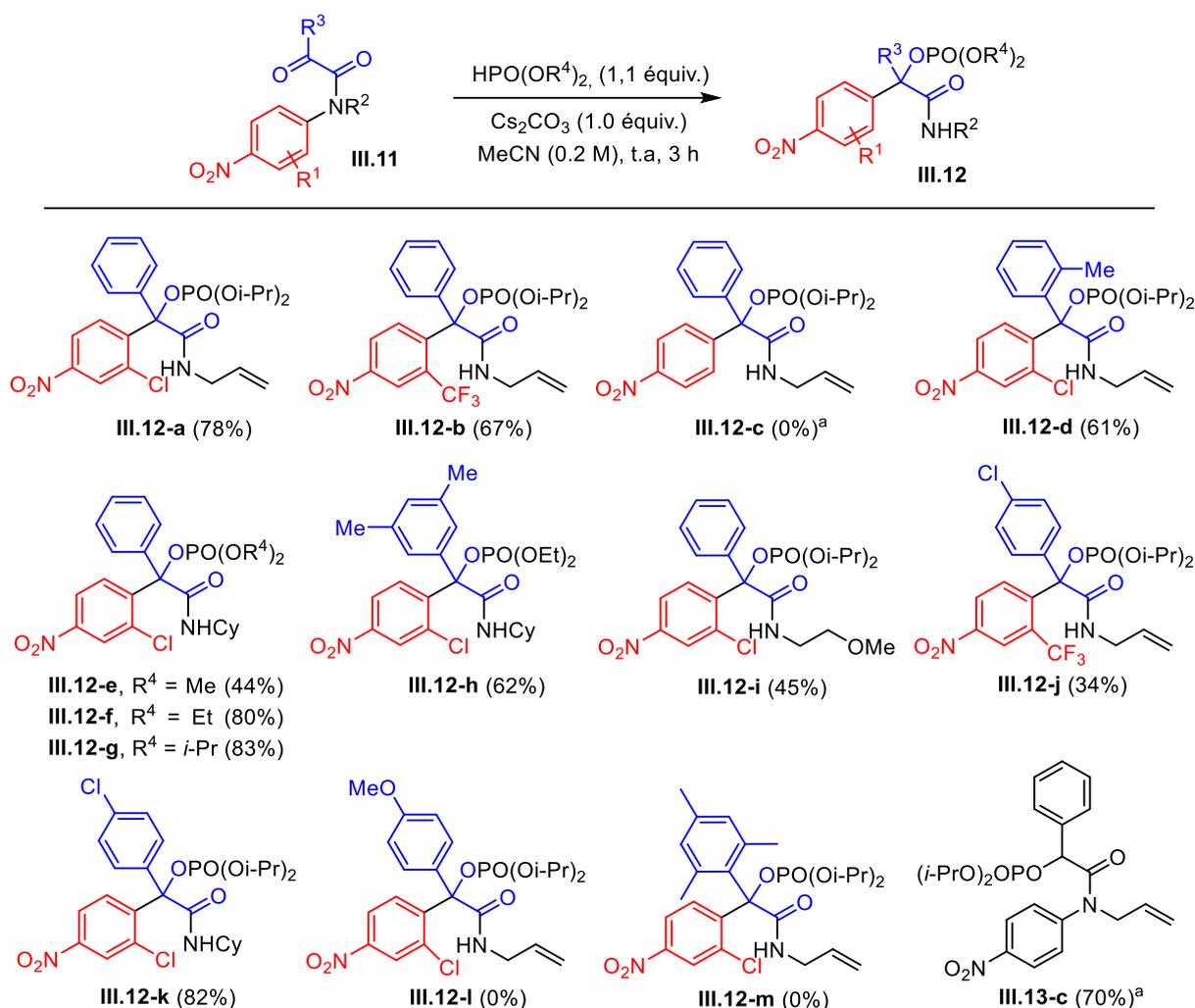


Entée	Base (x équiv.)	Solvant	III.11-a ^a	III.12-a ^a	III.13-a ^a
1 ^b	Cs ₂ CO ₃ (0.5)	MeCN	20%	75% ^b	traces
2	Cs ₂ CO ₃ (0.5)	Sans solvant	Pas de réaction	-	-
3	Cs ₂ CO ₃ (0.5)	toluène	56%	traces	32%
4	Cs ₂ CO ₃ (0.5)	THF	-	-	92%
5	Cs ₂ CO ₃ (0.5)	EtOH	-	-	60%
6	Cs ₂ CO ₃ (0.5)	DMSO	57%	12%	-
7	<i>t</i> -BuOK (0.5)	MeCN	-	65%	20%
8	NaH (0.5)	MeCN	-	15%	32%
9	DBU (0.5)	MeCN	-	-	83%
10	KHMDS (0.5)	MeCN	-	33%	56%
11	Cs ₂ CO ₃ (0.2)	MeCN	92%	traces	-
12	Cs ₂ CO ₃ (1.0)	MeCN	-	81%	traces

a) Rendement RMN estimé en présence de 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon standard. b) Pas de changements après 24h.

Dans un premier temps, il a été décidé de faire varier le solvant. Notons que l'acétonitrile reste le meilleur solvant pour ce type de transformation en cascade, conduisant au produit **III.12-a** avec un rendement estimé de 75% (sur une conversion de 80%) après 3 heures à température ambiante. Dans un second temps, la réaction fut réalisée en présence de différentes bases tout en gardant l'acétonitrile comme solvant. Au vu des résultats obtenus, il s'avère que la meilleure combinaison reste le Cs₂CO₃ dans l'acétonitrile. Cependant, afin d'avoir une conversion totale de l' α -cétoamide **III.11-a** et donc un meilleur rendement du produit attendu, il a été décidé d'utiliser une quantité stœchiométrique de base. Ainsi, les conditions de l'entrée 12 furent retenues pour la suite de l'étude.

Les différents amidophosphates obtenus sont présentés dans le **Schéma III-58**.



a) III.13-c, seul produit formé.

Schéma III-58. Potentiel synthétique de la nouvelle séquence

Cette nouvelle voie nous donne accès à des amides diarylés de manière relativement simple, notamment pour les amines à faible point d'ébullition pour lesquelles la préparation d'isonitrile n'est pas aisée (butyle, allyle amine..).

Nous constatons que le réarrangement de Truce-Smiles à quatre centres ne peut pas aboutir en l'absence de substitution en *ortho* pour les amides faiblement encombrés, c'est notamment le cas du composé III.11-c. Cette observation est en accord avec l'étude théorique réalisée par le Dr. Fincias.

D'autre part, le phosphite de diméthyle semble être moins efficace comparé au phosphite de diéthyle ou encore de diisopropyle.

Enfin, cette séquence nous a permis d'étendre le potentiel synthétique du réarrangement de Truce-Smiles à des substrats qui ne sont pas compatibles avec la réaction de Passerini-Smiles, notamment les composés substitués en position *ortho* du deuxième noyau aromatique.

V. Applications et conclusion

Les deux familles de produits synthétisés ont pu être valorisés dans des nouvelles transformations. Ainsi, nous avons pu préparer des hydroxybenzimidazolones et des hydroxy indolones en une étape réactionnelle.

Lorsque les amidophosphates ont été traités par de l'acide triflique dans le DCM, nous avons pu observer la formation d'hydroxy indolones via une réaction de type aza-Nazarov oxydante (**Schéma III-59**). Ces conditions sont généralement utilisées pour la préparation de fluorènes à partir de substrats possédant deux noyaux aromatiques sur le même carbone. Cependant, la présence d'un groupement nitro sur l'un des cycles aromatiques semble influencer la réactivité. En effet, la formation du fluorène est empêchée par la conjugaison du nitroarène avec le cation benzylique formé après départ du groupement phosphate. D'autre part, la rotation du groupement nitroarène supprime la conjugaison de ce dernier avec l'espèce cationique permettant ainsi à l'amide de réagir, conduisant à la formation d'indolones.

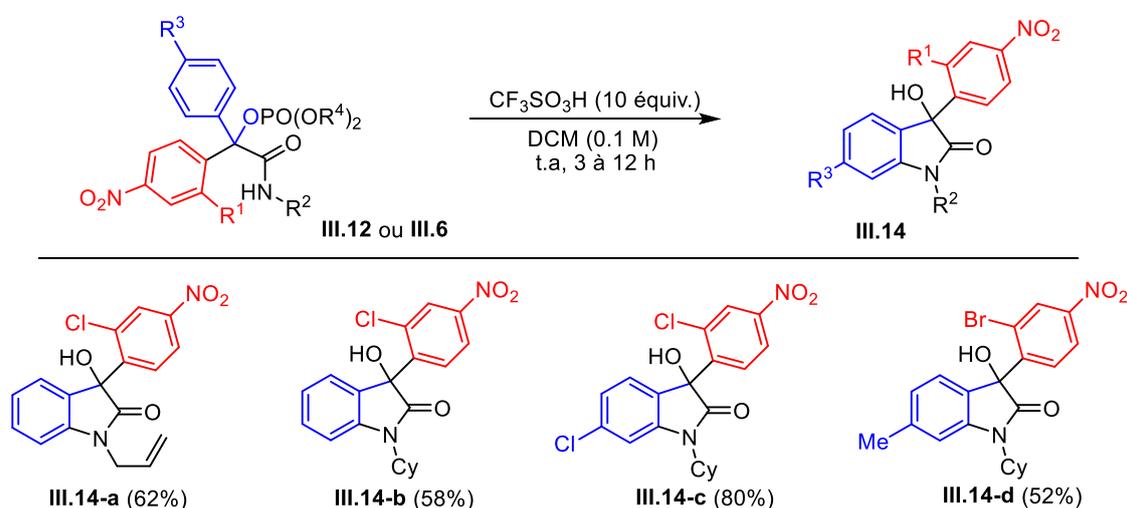


Schéma III-59. Synthèse d'hydroxy indolones à partir d'amidophosphates

Ci-dessous nous présentons un mécanisme possible pour la transformation d'amidophosphates en hydroxy indolones (**Schéma III-60**).

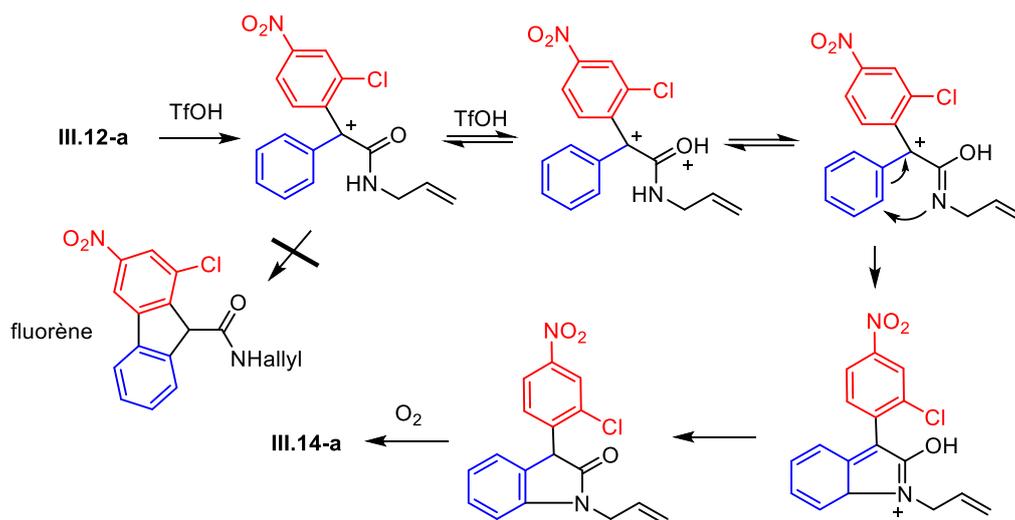


Schéma III-60. Mécanisme possible pour la formation d'hydroxy indolones

Dans un deuxième temps, nous nous sommes inspirés des réactions décrites dans la littérature mettant en jeu la migration de groupe acétoxy afin de préparer des hydroxybenzimidazolones à partir des composés III.9 (Schéma III-61).

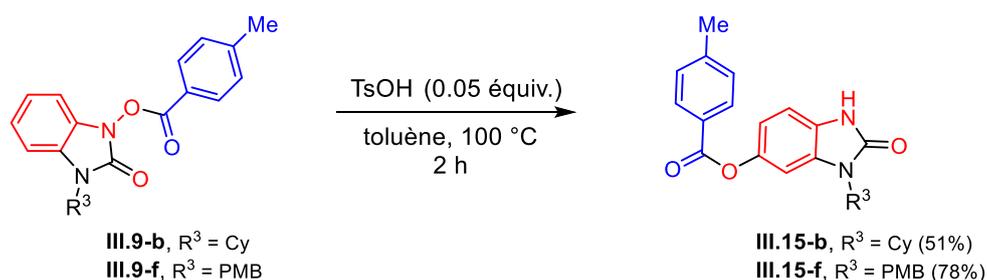


Schéma III-61. Synthèse d'hydroxybenzimidazolones

La structure de ces composés fut validée par diffraction de rayons X (Figure III-6).

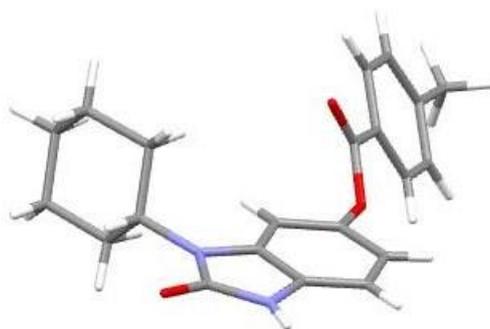


Figure III-6. Structure du produit III.15-b après analyse par diffraction de rayons X^[62]

En conclusion, ce projet de recherche nous a permis de développer des nouvelles cascades complexes impliquant réarrangements de Smiles, Phospha-Brook et de Truce-Smiles. Nous

avons pu montrer que le réarrangement de Truce-Smiles qui a peu de précédents dans la littérature peut être effectué à température ambiante dans des conditions assez douces et avec de très bons rendements. De plus, une cascade particulièrement complexe a été observée à partir de composés *o*-nitro substitués avec formation de benzimidazolones, une séquence qui à notre connaissance n'a pas de précédents dans la littérature.

Nous avons réussi à étendre le potentiel synthétique des réarrangements de Truce-Smiles impliquant des cycles à quatre chaînons. Les cascades effectuées sur des adduits de Passerini-Smiles ont pu être étendues à des substrats plus faciles d'accès comme les α -cétoamides. Cependant, nous n'avons pas pu développer d'avantage la cascade menant à la formation de benzimidazolones à partir d' α -cétoamides *o*-nitro-substitués. Les quelques essais effectués se sont néanmoins avérés encourageants (**Schéma III-62**).

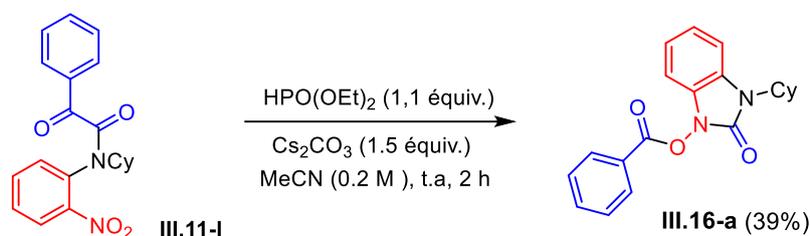


Schéma III-62. Synthèse de benzimidazolones à partir d' α -cétoamides - premier essai

VI. Références Bibliographiques

- [1] D. Coffinier, L. El Kaïm, L. Grimaud, *Synlett* **2008**, 8, 1133.
- [2] (a) R. A. Laskar, N. Yoshikai, *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 13172; (b) B. V. Rokade, P. J. Guiry, *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 6172.
- [3] A. G. Brook, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 1886.
- [4] (a) E. Schaumann, A. Kirschning, *Synlett* **2007**, 2, 177; **Revue sur le réarrangement de Brook des silanes** : (b) A. G. Brook, *Acc. Chem. Res.* **1974**, 7, 77; (c) W. H. Moser, *Tetrahedron* **2001**, 57, 2065.
- [5] (a) A. G. Brook, J. M. Duff, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 4692; (b) T. Honda, M. Mori, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1196.
- [6] (a) K. Takeda, K. Sumi, S. Hagiwara, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 611, 449; (b) T. Kawashima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, 76, 471.
- [7] R. J. Linderman, A. Ghannam, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2392.
- [8] (a) X. Jiang, W. F. Bailey, *Organometallics* **1995**, 14, 5704; (b) Z. Song, Z. Lei, L. Gao, X. Wu, L. Li, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5298.
- [9] (a) W. F. Barthel, B. H. Alexander, P. A. Giang, S. A. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 2424; (b) W. Lorenz, A. Henglein, G. Schrader, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 2554.
- [10] T. L. Cottrell, "The Strengths of Chemical Bonds," 2nd ed., Butterworths, London, **1958**.
- [11] L. A. R. Hall, C. W. Stephens, J. J. Drysdale, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1768.
- [12] A. N. Pudovik, I. V. Konovalova, *Synthesis* **1979**, 2, 81.
- [13] L. El Kaïm, L. Gaultier, L. Grimaud, A. Dos Santos, *Synlett* **2005**, 15, 2335.
- [14] (a) A. S. Demir, Ö. Reis, A. Ç. Iğdir, I. Esiringü, S. Eymur, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10584; (b) A. S. Demir, B. Reis, Ö. Reis, S. Eymür, M. Göllü, S. Tural, G. Saglam, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7439; (c) A. S. Demir, I. Esiringü, M. Göllü, Ö. Reis, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2197.
- [15] A. Kondoh, T. Aoki, M. Terada, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 2769.
- [16] A. Kondoh, T. Aoki, M. Terada, *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 13110.
- [17] R. Henriques, *Ber. Dtsch. Chem.* **1894**, 27, 2993.
- [18] (a) O. Hinsberg, *J. Prakt. Chem.* **1914**, 90, 345; (b) O. Hinsberg, *J. Prakt. Chem.* **1916**, 93, 277.
- [19] (a) L. A. Warren, S. Smiles, *J. Chem. Soc.* **1930**, 1327 ; (b) A. Levi, L. A. Warren, S. Smiles *J. Chem. Soc.*, **1933**, 1490 ; (c) L. A. Warren, S. Smiles, *J. Chem. Soc.* **1930**, 956 ; (d) L. A. Warren S. Smiles, *J. Chem. Soc.* **1932**, 2774 ; (e) W. J. Evans, S. Smiles, *J. Chem. Soc.* **1935**, 181 ; (f) C. S. McClement, S. Smiles, *J. Chem. Soc.* **1937**, 1016.

- [20] **Quelques revues sur le réarrangement de Smiles :** (a) W. E. Truce, E. M. Kreider, W. W. Brand, *Org. React.* **1970**, *18*, 99; (b) S. Xia, L.-Y. Wang, H. Zuo, Z.-B. Li, *Curr. Org. Synth.* **2013**, *10*, 935; (c) L. El Kaïm, L. Grimaud in *Molecular rearrangements in Organic Synthesis*, (ed. C. Rojas), Wiley-VCH, Weinheim, **2015**, chap. 19, pp. 627; (d) C. M. Holden, M. F. Greany, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 8992.
- [21] (a) D. F. McMillen, D. M. Golden, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1982**, *33*, 493; (b) J. B. Pedley, R. D. Naylor, S. P. Kirby, *Thermochemical Data of Organic Compounds*, 2nd ed., Chapman and Hall: New York, **1986**.
- [22] L. A. Warren, S. Smiles, *J. Chem. Soc.* **1932**, 1040.
- [23] L. A. Warren, S. Smiles, *J. Chem. Soc.* **1931**, 914.
- [24] (a) O. R. Rodig, R. E. Collier, R. K. Schlatzer, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2652; (b) O. R. Rodig, R. E. Collier, R. K. Schlatzer, *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 116.
- [25] F. Galbraith, S. Smiles, *J. Chem. Soc.* **1935**, 1234.
- [26] (a) M. O. Kitching, T. E. Hurst, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2925; (b) P. Sang, M. Yu, H. Tu, J. Zou, Y. Zhang, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 701.
- [27] Y. Zhou, J. Zhu, B. Li, Y. Zhang, J. Feng, A. Hall, J. Shi, W. Zhu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 380.
- [28] J. W. Schulenberg, S. Archer in *The Chapman Rearrangement in Organic Reactions*, (ed. A. C. Cope), John Wiley & Sons, Inc., **1965**, Vol. 14, pp. 1.
- [29] (a) G. C. Lloyd-Jones, J. D. Moseley, J. S. Renny, *Synthesis* **2008**, *5*, 661; (b) J. N. Harvey, J. Jover, G. C. Lloyd-Jones, J. D. Moseley, P. Murray, J. S. Renny, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7612.
- [30] (a) L. El Kaïm, L. Grimaud, J. Oble, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7961; (b) L. El Kaïm, L. Grimaud, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *35*, 7749.
- [31] E. Martinand-Lurin, A. Dos Santos, L. El Kaïm, L. Grimaud, P. Retailleau, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2214.
- [32] H. Zuo, Z.-B. Li, F.-K. Ren, J. R. Falck, M. Lijuan, C. Ahn, D.-S Shin, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9669.
- [33] P. Sang, M. Yu, H. Tu, J. Zou, Y. Zhang, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 701.
- [34] (a) T. Naito, R. Dohmori, O. Nagase, *Yakugaku Zasshi* **1954**, *74*, 593 ; (b) T. Naito, R. Dohmori, M. Sano, *Yakugaku Zasshi* **1954**, *74*, 596.
- [35] (a) W. E. Truce, W. J. Ray, O. L. Norman, D. B. Eickemeyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3625; (b) W. E. Truce, W. J. Ray, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 481.
- [36] T. Naito, R. Dohmori, M. Shimoda, *Pharm. Bull.* **1955**, *3*, 34.
- [37] J. R. Kosowan, Z. W'Giorgis, R. Grewal, T. E. Wood, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6754.

- [38] (a) W. E. Truce, E. J. Madaj Jr., *J. Sulfur Chem.* **1983**, 7, 259; (b) R. Abrams, M. H. Jesani, A. Browning, J. Clayden, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 11272.
- [39] R. Dohmori, *Chem. Pharm. Bull.* **1964**, 12, 601.
- [40] (a) W. E. Truce, D. C. Hampton, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2276; (b) W. E. Truce, B. VanGemert, W. W. Brand, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 101.
- [41] W. E. Truce, C. R. Robbins, E. M. Kreider, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 4027.
- [42] W. E. Truce, D. C. Hampton, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2276.
- [43] L. H. Mitchell, N. C. Barvian, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5669.
- [44] T. J. Snape, *Synlett* **2008**, 17, 2689.
- [45] Y. Liu, X. Zhang, Y. Ma, C. Ma, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 402.
- [46] M. W. Wilson, S. E. Ault-Justus, J. C. Hodges, J. R. Rubin, *Tetrahedron* **1999**, 55, 1647.
- [47] C. Dey, D. Katayev, K. E. O. Ylijoki, E. P. Kündig, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 10957.
- [48] L. El Kaim, L. Grimaud, X. F. Le Goff, A. Schiltz, *Org. Lett.* **2011**, 13, 534.
- [49] P. Savignac, B. Iorga in *Modern Phosphonate Chemistry*, CRC Press. Inc, **2005**.
- [50] D. Coffinier, L. El Kaïm, L. Grimaud, *Synlett.* **2008**, 8, 1133.
- [51] Didier Coffinier. Nouvelles réactions multicomposants avec des isonitriles. Chimie. Ecole Polytechnique X. 2010. Pastel-00559733.
- [52] E. Martinand-Lurin, A. Dos Santos, L. El Kaïm, L. Grimaud, P. Retailleau, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 2214.
- [53] L. El Kaim, M. Gizolme, L. Grimaud, J. Oble, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4169.
- [54] Nicolas Fincias Aguilera. Interactions d'espèces anioniques avec des insaturations C-C : études de réactions de cyclisation et développement de nouvelles réactions de fonctionnalisation catalysées au cuivre. Chimie. Ecole Polytechnique X, 2022. Français.
- [55] (a) R. R. Bishop, E. A. S. Cavell, N. B. Chapman, *J. Chem. Soc.* **1952**, 437; (b) M. F. Hawthorne, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 6358; (c) J. F. Bunnett, R. J. Morath, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 5051; (d) N. Chéron, L. El Kaim, L. Grimaud, P. Fleurat-Lessard, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 14929.
- [56] **Exemples de réarrangements de type Bamberger sur des dérivés N-arylhdroxylamine :** (a) A. Porzelle, M. D. Woodrow, N. C. O. Tomkinson, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 30, 5135; (b) B. Yang, M. J. Miller, *Org. Lett.* **2010**, 12, 392; (c) I. Nakamura, T. Jo, Y. Ishida, H. Tashiro, M. Terada, *Org. Lett.* **2017**, 18, 3059; (d) W.-Y. Fang, G.-F. Zha, C. Zhao, H.-L. Qin, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 6273; (e) H.-Y. Chuang, M. Schupp, R. Meyrelles, B. Maryasin, N. Maulide, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 13778.

- [57] Les données cristallographiques pour le composé **III.9-e** sont enregistrées sous la référence CCDC 2123734 sur le site www.ccdc.cam.ac.uk/data_request_cif.
- [58] (a) P. A. Collins Cafiero, C. S. French, M. D. McFarlane, R. K. Mackie, D. M. Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 7, 1375; (b) D. B. Livingstone, G. Tennant, *J. C. S. Chem. Comm.* **1973**, 3, 96.
- [59] H. Shimizu, K. Yoshinaga, S. Yokoshima, *Org. Lett.* **2021**, 23, 2704.
- [60] **Exemples de fragmentations d' α -dicétones** : (a) T. Kondo, A. Nakamura, T. Okada, N. Suzuki, K. Wada, T. Mitsudo, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6319; (b) O. Bortolini, G. Fantin, M. Fogagnolo, P. P. Giovannini, V. Venturi, S. Pacifico, A. Massi, *Tetrahedron* **2011**, 67, 8110; (c) N. Singh, K. Banert, *New J. Chem.* **2017**, 41, 1897. **Exemples de fragmentations de cétoamides** : (d) C. Palomo, J. M. Aizpurua, I. Ganboa, F. Carreaux, C. Cuevas, E. Maneiro, J. M. Ontoria, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3123; (e) G. G. Jacob Mosier, R. G. Lawton, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6953; (f) P. Qian, J. Liu, Y. Zhang, Z. Wang, *J. Org. Chem.* **2021**, 22, 16008.
- [61] **Exemples d'acylation de nitroanilines avec des chlorures d'acyle** : (a) J.-L. Débieux, A. Cosandey, C. Helgen, C. G. Bochet, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 13, 2073; (b) M. North, F. Pizzato, *Lett. Org. Chem.* **2009**, 6, 552; (c) K. Tsuboi, D. A. Bachovchin, A. E. Speers, T. P. Spicer, V. Fernandez-Vega, P. Hodder, H. Rosen, B. F. Cravatt, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 16605.
- [62] Les données cristallographiques pour le composé **III.15-b** sont enregistrées sous la référence CCDC 2123733 sur le site www.ccdc.cam.ac.uk/data_request_cif.

Chapitre IV . Partie expérimentale

Partie expérimentale

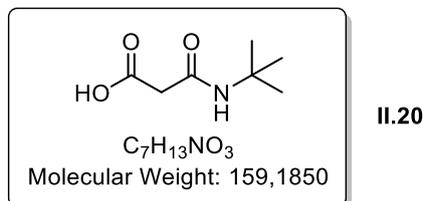
I. Partie expérimentale du Chapitre II – Cyclisations oxydantes par le Mn(III).....	138
I.1. Préparation des adduits de Ugi	139
I.2. Cyclisations en présence d'acétate de Mn(III)	152
II. Partie expérimentale du Chapitre III	157
II.1. Préparation des adduits de Passerini-Smiles	157
II.2. Cascade Smiles-PB-Truce-Smiles	183
II.3. Synthèse de benzimidazolones	200
II.4. Synthèse d' α -cétoamides.....	205
II.5. Cascade Pudovik-PB-Truce-Smiles	217
II.6. Applications.....	226
III. Références bibliographiques.....	232

General considerations

All commercial materials were used without further purification. All reactions requiring anhydrous conditions were carried out in dried reaction flask under argon atmosphere with dry solvents. The abbreviation “rt” refers to reactions carried out approximately at 21 °C. Reactions were followed by thin-layer chromatography (TLC) performed using precoated plates of silica 60 F254, U.V light as a visualizing agent and KMnO₄ or Vanillin stain with heat as developing agent. Column chromatography was carried out on silica gel (40-63 μm). Dryings were performed with MgSO₄. Concentration refers to the removal of volatile solvents via distillation using a rotary evaporator followed by residual solvent removal under vacuum. NMR spectra were recorded at 298 K on a Bruker Avance 400 MHz or 300 MHz spectrometer, using CDCl₃ or CD₃OD as solvent. ¹H NMR spectra were recorded at 400 MHz and ¹³C NMR spectra were recorded at 100.6 MHz. Residual solvent peaks were used as an internal reference. ³¹P NMR spectra were recorded at 162 MHz or 120 MHz and triphenylphosphine was used as an internal reference. All ³¹P NMR experiments were done by using a composite pulse decoupling sequence. Chemical shifts are expressed in ppm. Coupling constants (J) are quoted in hertz (Hz), data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, bs = broad singlet, d = doublet, t = triplet, dd = doublet of doublets, ddd = doublet of doublets of doublets, dt = doublet of triplets, dtt = doublet of triplets of triplets, q = quartet, m = multiplet), coupling constant (Hz), integration. IR spectra were performed on a Perkin-Elmer FT 1600 spectrometer with wavenumbers in cm⁻¹ and only peaks of interest are reported. High-Resolution Mass spectra (HRMS) were carried out with tims-TOF mass spectrometer. Electrospray source has been used in positive mode. Melting points (m.p.) were determined on a Stuart SMP3 apparatus and were left uncorrected.

I. Partie expérimentale du Chapitre II – Cyclisations oxydantes par le Mn(III)

3-(tert-butylamino)-3-oxopropanoic acid



Procedure according to a modified protocol from the literature.^[1]

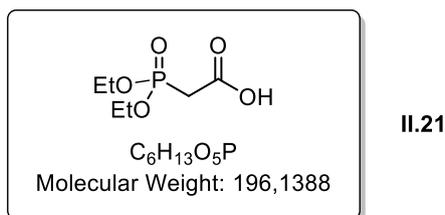
A mixture of 1.0 equiv of tert-butyl amine (32 mmol) and 2.0 equiv of diethyl malonate (64 mmol) was heated without solvent at 180 °C for 45 min under microwave irradiations using Anton Paar Monowave 300 (150W). The reaction mixture was filtered on a small amount of silica gel to afford the ethyl 3-(tert-butylamino)-3-oxopropanoate which was then added to a solution of KOH (38.4 mmol, 1.2 equiv.) in EtOH (0.4 M) at *rt*. After 60 h of stirring, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was extracted two times with EA to remove the residues of malonic acid diamide. The aqueous phase was dissolved in 1M HCl (pH = 2) and extracted three times with EA. The organic extracts were washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated in vacuo to give the desired product in 72% yield (3.27g, 20.5 mmol) as white solid.

m.p. = 72-74 °C.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12.46 (bs, 1H), 6.84 (bs, 1H), 3.26 (s, 2H), 1.36 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 170.2, 168.2, 52.6, 39.0, 28.6 (3C).

2-(diethoxyphosphoryl)acetic acid



Triethyl phosphonoacetate was added to a solution of KOH (30.0 mmol, 1.5 equiv.) in EtOH (0.4 M) at *rt*. After 60 h of stirring, the solvent was removed under reduced pressure and the

residue was extracted two times with EA. The aqueous phase was dissolved in 1M HCl (pH = 2) and extracted three times with EA. The organic extracts were washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo to give the desired product in 57% yield (2.22 g, 11.3 mmol) as transparent solution.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.24 (bs, 1H), 4.24-4.17 (m, 4H), 3.01 (d, *J*_{H-H} = 21.8 Hz, 2H), 1.34 (t, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, 6H).

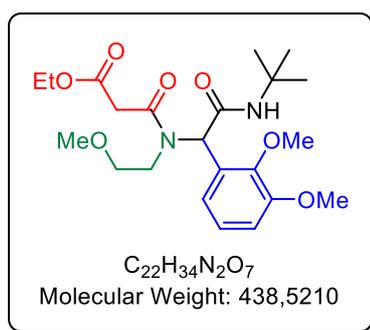
³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃), * = minor rotamer: δ 22.4*, 21.5.

I.1. Préparation des adduits de Ugi

General procedure A:

To a solution of aldehyde (3.0 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (3 mL) were added successively amine (3.0 mmol, 1.0 equiv.), acid (3.0 mmol, 1.0 equiv.) and isocyanide (3.0 mmol, 1.0 equiv.). The resulting mixture was stirred at *rt* for 16 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel to afford Ugi adduct.

Ethyl 3-((2-(*tert*-butylamino)-1-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-oxoethyl)(2-methoxyethyl)amino-3-oxopropanate



II.1-a

Synthesized according to general procedure **A**, using 2,3-dimethoxy-benzaldehyde (499 mg, 3.0 mmol), 2-methoxyethylamine (0.263 mL, 3.0 mmol) malonic acid monoethyl ester (0.369 mL, 3.0 mmol) and *t*-butyl isocyanide (0.341 mL, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 70:30 to 100:0) gave the desired product in 64% isolated yield (834 mg, 1.9 mmol) as white solid.

m.p. = 122-124 °C.

R_f (Et₂O) = 0.4.

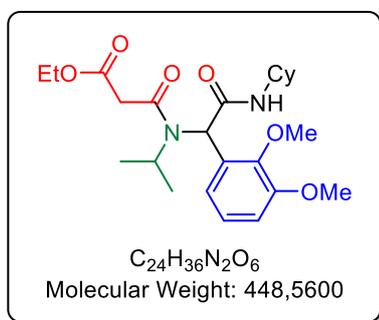
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), * = minor rotamer: δ 7.16* (s, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H, 2H*), 6.90-6.86 (m, 1H, 1H*), 6.78 (dd, $J_{H-H} = 7.7$ Hz, $J_{H-H} = 0.7$ Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.52* (s, 1H), 4.19-4.11 (m, 2H, 2H*), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81* (s, 3H), 3.80* (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.68-3.62* (m, 1H), 3.53-3.46 (m, 2H, 2H*), 3.41 (dd, $J_{H-H} = 7.1$ Hz, $J_{H-H} = 4.9$ Hz, 1H), 3.38-3.34* (m, 1H), 3.29-3.22* (m, 2H), 3.25* (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.07 (dd, $J_{H-H} = 10.1$ Hz, $J_{H-H} = 4.9$ Hz, 1H), 2.81 (ddd, $J_{H-H} = 10.1$ Hz, $J_{H-H} = 7.1$ Hz, $J_{H-H} = 4.9$ Hz, 1H), 1.37* (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 1.23 (t, $J_{H-H} = 7.1$ Hz, 3H, 3H*).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), * = minor rotamer: δ 168.7, 168.6, 168.5*, 168.4*, 167.7*, 167.6, 152.7, 152.4*, 148.2, 147.7*, 129.5, 128.6*, 124.0, 123.9*, 122.6, 120.9*, 113.3*, 112.9, 70.9, 69.5*, 62.4*, 61.4 (1C, 1C*), 60.5 (1C, 1C*), 58.9, 58.5*, 58.2, 55.8 (1C, 1C*), 51.6*, 51.4, 46.4, 45.2*, 41.9*, 41.5, 28.7 (3C), 28.6* (3C), 14.1 (1C, 1C*).

HRMS: m/z calculated for C₂₂H₃₅N₂O₇⁺: 439.2439, found: 439.2424.

I.R. (thin film): ν 3335, 2952, 1746, 1656, 1477, 1307, 1273, 1231, 1045, 886 and 752 cm⁻¹.

Ethyl 3-((2-(cyclohexylamino)-1-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-oxoethyl)(isopropyl)amino)-3-oxopropanoate



II.1-b

Synthesized according to general procedure **A**, using 2,3-dimethoxy-benzaldehyde (499 mg, 3.0 mmol), isopropylamine (0.26 mL, 3.0 mmol), malonic acid monoethyl ester (0.369 mL, 3.0 mmol) and cyclohexyl isocyanide (0.350 mL, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 60:40 to 100:0) gave the desired product in 53 % isolated yield (714 mg, 1.59 mmol) as white solid.

m.p. = 122-124 °C.

R_f (Et₂O) = 0.38.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.23 (dd, $J_{H-H} = 8.0$ Hz, $J_{H-H} = 1.3$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J_{H-H} = 8.0$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J_{H-H} = 8.0$ Hz, $J_{H-H} = 1.3$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J_{H-H} = 7.8$ Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.21-4.15 (m, 2H),

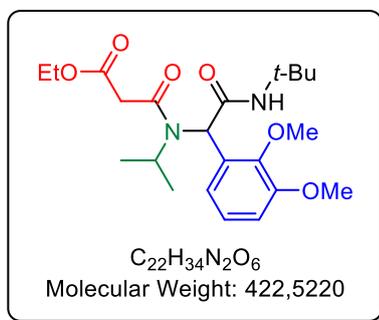
3.98 (dt, $J_{\text{H-H}} = 13.3$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 6.6$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.62 (d, $J_{\text{H-H}} = 15.9$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J_{\text{H-H}} = 15.9$ Hz, 1H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 1H), 1.60-1.48 (m, 3H), 1.40 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.6$ Hz, 3H), 1.29-1.21 (m, 2H), 1.25 (t, $J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 3H), 1.06-0.95 (m, 3H), 0.89 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.6$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 168.9, 168.0, 166.2, 152.2, 146.5, 131.1, 124.5, 121.3, 112.5, 61.6, 60.8, 55.8, 55.4, 51.1, 48.8, 42.5, 32.9, 32.7, 25.6, 24.9, 24.8, 21.1, 20.8, 14.2.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_6^+$: 449.2646, found: 449.2641.

I.R. (thin film): ν 3304, 2936, 1740, 1652, 1274 and 1078 cm^{-1} .

Ethyl 3-((2-(tert-butylamino)-1-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-oxoethyl)(isopropylamino)-3-oxopropanoate



II.1-c

Synthesized according to general procedure A, using 2,3-dimethoxy-benzaldehyde (499 mg, 3.0 mmol), isopropylamine (0.26 mL, 3.0 mmol), malonic acid monoethyl ester (0.369 mL, 3.0 mmol) and t-butyl isocyanide (0.341 mL, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography using (Et_2O :PE, 80:20 to 100:0) gave the desired product in 54% isolated yield (692 mg, 1.6 mmol) as white solid.

m.p. = 108-110 $^\circ\text{C}$.

R_f (Et_2O) = 0.36.

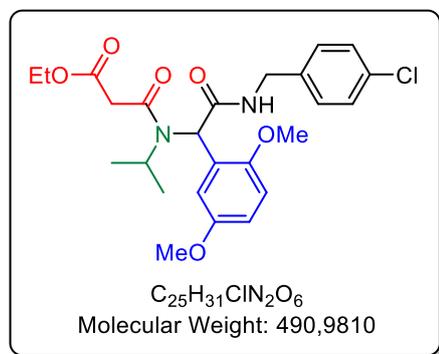
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.20 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 0.9$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.22-4.14 (m, 2H), 3.97 (dt, $J_{\text{H-H}} = 13.2$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 6.6$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.62 (d, $J_{\text{H-H}} = 15.9$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J_{\text{H-H}} = 15.9$ Hz, 1H), 1.40 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.6$ Hz, 3H), 1.25 (t, $J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz, 3H), 1.23 (s, 9H), 0.87 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.6$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 169.0, 168.0, 166.1, 152.1, 146.4, 131.4, 124.5, 121.0, 112.4, 61.6, 60.8, 56.2, 55.8, 51.4, 51.0, 42.5, 28.6 (3C), 21.1, 20.9, 14.2.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_6^+$: 423.2490, found: 423.2483.

I.R. (thin film): ν 3323, 2965, 1738, 1685, 1652, 1513, 1479, 1365, 1277, 1225, 1037 and 751 cm^{-1} .

Ethyl 3-((2-((4-chlorobenzyl)amino)-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-oxoethyl)(isopropyl)amino)-3-oxopropanoate



II.1-d

Synthesized according to general procedure **A**, using 2,5-dimethoxy-benzaldehyde (499 mg, 3.0 mmol), isopropylamine (0.26 mL, 3.0 mmol), malonic acid monoethyl ester (0.369 mL, 3.0 mmol) and 4-chlorobenzyl isocyanide (455 mg, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography using (Et_2O :PE, 70:30 to 100:0) gave the desired product in 40% isolated yield (590 mg, 1.2 mmol) as orange solid.

m.p. = 40-42 °C.

R_f (Et_2O) = 0.26.

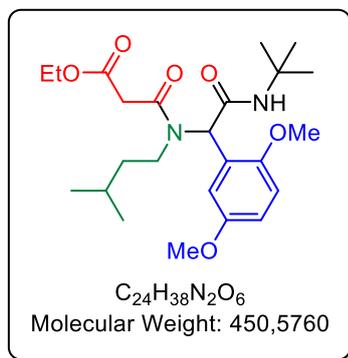
¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.23-7.21 (m, 3H), 7.17 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.6$ Hz, 2H), 6.81-6.76 (m, 2H), 5.88 (t, $J_{\text{H-H}} = 5.9$ Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.50 (dd, $J_{\text{H-H}} = 15.4$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 6.6$ Hz, 1H), 4.25-4.18 (m, 3H), 4.02 (dt, $J_{\text{H-H}} = 13.2$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 6.6$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (d, $J_{\text{H-H}} = 16.0$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J_{\text{H-H}} = 16.0$ Hz, 1H), 1.42 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.6$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.6$ Hz, 3H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 169.4, 168.0, 166.3, 154.1, 150.4, 137.3, 132.8, 128.8 (2C), 128.6 (2C), 125.5, 115.2, 114.8, 111.3, 61.7, 55.8 (2C), 55.4, 51.2, 42.9, 42.3, 20.9 (2C), 14.2.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{NaO}_6^+$: 513.1763, found: 513.1753.

I.R. (thin film): ν 3347, 2959, 1734, 1676, 1645, 1494, 1444, 1280, 1218, 1042, 807 and 711 cm^{-1} .

Ethyl 3-((2-(tert-butylamino)-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-oxoethyl)(isopentyl)amino)-3-oxopropanoate



II.1-e

Synthesized according to general procedure **A**, using 2,5-dimethoxy-benzaldehyde (499 mg, 3.0 mmol), isopentylamine (0.348 mL, 3.0 mmol), malonic acid monoethyl ester (0.369 mL, 3.0 mmol) and *t*-butyl isocyanide (0.341 mL, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:DCM, 3:97 to 10:90) gave the desired product in 67% isolated yield (910 mg, 2.0 mmol) as yellow solid.

m.p. = 102-104 °C.

R_f (Et₂O/DCM, 2:8) = 0.34.

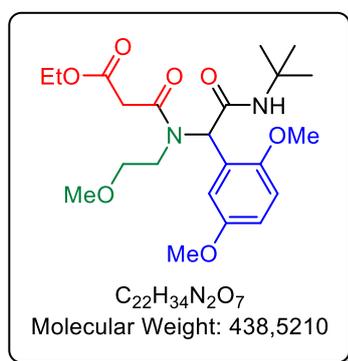
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), * = minor rotamer: δ 6.98 (d, *J*_{H-H} = 2.9 Hz, 1H), 6.82* (d, *J*_{H-H} = 2.9 Hz, 1H), 6.80 (d, *J*_{H-H} = 2.9 Hz, 1H), 6.78-6.75 (m, 1H, 2H*), 6.14* (s, 1H), 5.91 (s, 2H), 5.48* (s, 1H), 4.19-4.12 (m, 2H, 2H*), 3.73* (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 3H, 3H*), 3.61* (d, *J*_{H-H} = 15.6 Hz, 1H), 3.49 (d, *J*_{H-H} = 15.6 Hz, 1H), 3.41 (d, *J*_{H-H} = 15.6 Hz, 1H, 2H*), 3.28-3.13 (m, 2H, 1H*), 1.34* (s, 9H), 1.30 (s, 9H), 1.28-1.20 (m, 2H, 2H*), 1.24 (t, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, 3H, 3H*), 0.85-0.76 (m, 1H, 1H*), 0.69* (d, *J*_{H-H} = 6.3 Hz, 3H), 0.68 (d, *J*_{H-H} = 6.3 Hz, 3H), 0.65* (d, *J*_{H-H} = 6.5 Hz, 3H), 0.61 (d, *J*_{H-H} = 6.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃), * = minor rotamer: δ 168.8, 168.5*, 168.2, 167.6*, 166.5, 166.4*, 153.6 (1C, 1C*), 152.3, 151.8*, 124.8*, 124.6, 116.4, 115.6*, 114.8, 114.0*, 111.6, 111.4*, 61.6*, 61.5, 61.1*, 58.3, 55.9, 55.8 (1C, 2C*), 51.7*, 51.4, 45.7, 44.3*, 41.8*, 41.4, 38.2, 36.1*, 28.6 (3C, 3C*), 26.5*, 26.2, 22.4*, 22.3, 22.2*, 22.0, 14.2 (1C, 1C*).

HRMS: *m/z* calculated for C₂₄H₃₉N₂O₆⁺: 451.2803, found: 451.2795.

I.R. (thin film): ν 3326, 2953, 1740, 1641, 1499, 1365, 1224, 1039, 809 and 731 cm⁻¹.

Ethyl 3-((2-(tert-butylamino)-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-oxoethyl)(2-methoxyethyl)amino)-3-oxopropanoate



II.1-f

Synthesized according to general procedure **A**, using 2,5-dimethoxy-benzaldehyde (499 mg, 3.0 mmol), 2-methoxyethylamine (0.263 mL, 3.0 mmol) malonic acid monoethyl ester (0.369 mL, 3.0 mmol) and *t*-butyl isocyanide (0.341 mL, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:DCM, 5:95 to 20:80) gave the desired product in 68% isolated yield (900 mg, 2.0 mmol) as yellow oil.

R_f (Et₂O) = 0.32.

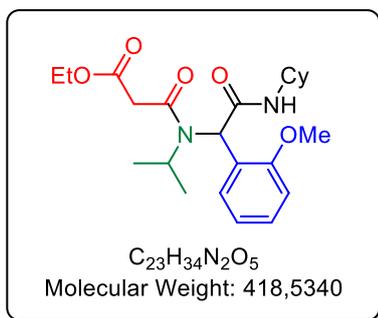
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), * = minor rotamer: δ 7.28* (s, 1H), 6.99 (d, *J*_{H-H} = 2.8 Hz, 1H), 6.84* (d, *J*_{H-H} = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (d, *J*_{H-H} = 2.8 Hz, 1H), 6.80 (d, *J*_{H-H} = 2.1 Hz, 1H), 6.78 (m, 2H*), 6.18 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.47* (s, 1H), 4.19 (q, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, 2H, 2H*), 3.74 (s, 3H, 3H*), 3.73 (s, 3H, 3H*), 3.70* (d, *J*_{H-H} = 5.6 Hz, 1H), 3.57-3.54 (m, 2H, 1H*), 3.52-3.47 (m, 1H), 3.44-3.33 (m, 1H, 2H*), 3.27* (s, 3H), 3.24-3.19 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.15-3.11* (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 1H), 1.40* (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 1.27* (t, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, 3H), 1.26 (t, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃), * = minor rotamer: δ 168.9*, 168.8, 168.6, 168.5*, 167.8*, 167.7, 153.7, 153.6*, 152.4, 152.0*, 124.8, 124.4*, 116.7, 115.8*, 114.9, 114.4*, 111.9, 111.5*, 71.1, 69.6*, 62.5*, 61.5, 59.0, 58.8 (1C, 1C*), 58.5*, 56.1, 56.0*, 55.8 (1C, 1C*), 51.7*, 51.5, 46.6, 44.9*, 42.1*, 41.6, 28.7 (3C, 3C*), 14.2 (1C, 1C*).

HRMS: *m/z* calculated for C₂₂H₃₅N₂O₇⁺: 439.2439, found: 439.2434.

I.R. (thin film): ν 3333, 2955, 1740, 1652, 1499, 1365, 1223, 1114, 1038, 811 and 718 cm⁻¹.

Ethyl 3-((2-(cyclohexylamino)-1-(2-methoxyphenyl)-2-oxoethyl)isopropylamino)-3-oxopropanoate



II.1-g

Synthesized according to general procedure **A**, using 2-methoxybenzaldehyde (409 mg, 3.0 mmol), isopropylamine (0.26 mL, 3.0 mmol), malonic acid monoethyl ester (0.369 mL, 3.0 mmol) and cyclohexyl isocyanide (0.350 mL, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 60:40 to 100:0) gave the desired product in 50% isolated yield (628mg, 1.5 mmol) as white solid.

m.p. = 103-105 °C.

R_f (PE/Et₂O, 2:8) = 0.21.

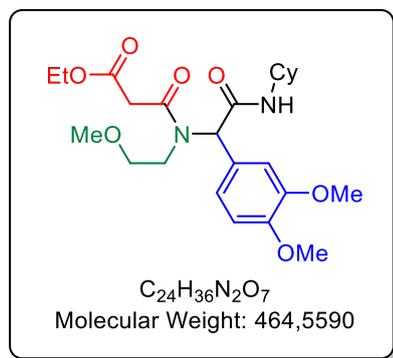
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (d, *J*_{H-H} = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (t, *J*_{H-H} = 7.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J*_{H-H} = 8.2 Hz, *J*_{H-H} = 7.7 Hz, 1H), 6.88 (d, *J*_{H-H} = 8.2 Hz, 1H), 5.40 (d, *J*_{H-H} = 8.2 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.25-4.17 (m, 2H), 4.01 (dt, *J*_{H-H} = 13.1 Hz, *J*_{H-H} = 6.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75-3.72 (m, 1H), 3.66 (d, *J*_{H-H} = 16.0 Hz, 1H), 3.46 (d, *J*_{H-H} = 16.0 Hz, 1H), 1.84 (d, *J*_{H-H} = 10.6 Hz, 1H), 1.74 (d, *J*_{H-H} = 10.6 Hz, 1H), 1.56-1.48 (m, 4H), 1.41 (d, *J*_{H-H} = 6.4 Hz, 3H), 1.30-1.25 (m, 1H), 1.28 (t, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, 3H), 1.07-0.94 (m, 3H), 0.90 (d, *J*_{H-H} = 6.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 168.5, 168.1, 166.2, 156.5, 129.7, 129.5, 124.9, 121.3, 110.3, 61.6, 55.8, 55.4, 51.1, 48.4, 42.5, 32.8, 32.6, 25.6, 24.8, 24.7, 21.0, 20.9, 14.3.

HRMS: *m/z* calculated for C₂₃H₃₅N₂O₅⁺: 419.2540, found: 419.2530.

I.R. (thin film): ν 3297, 2929, 2853, 1739, 1650, 1491, 1446, 1247, 1028 and 756 cm⁻¹

Ethyl 3-((2-(cyclohexylamino)-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxoethyl)(2-methoxyethyl)amino)-3-oxopropanoate



II.1-h

Synthesized according to general procedure **A**, using 3,4-dimethoxy-benzaldehyde (499 mg, 3.0 mmol), 2-methoxyethylamine (0.263 mL, 3.0 mmol) malonic acid monoethyl ester (0.369 mL, 3.0 mmol) and cyclohexyl isocyanide (0.350 mL, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography using (EA:PE, 50:50 to 80:20) gave the desired product in 52% isolated yield (726 mg, 1.6 mmol) as white solid.

m.p. = 168-170 °C.

R_f (EA:PE, 6:4) = 0.24.

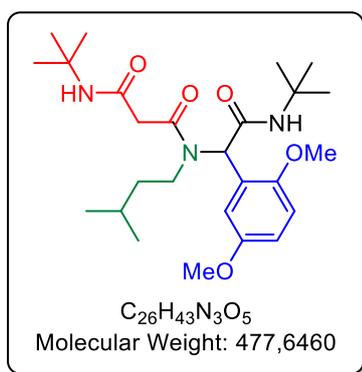
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), * = minor rotamer: δ 7.76* (d, *J*_{H-H} = 7.8 Hz, 1H), 6.95-6.94 (m, 1H, 3H*), 6.84-6.82 (m, 2H), 6.41 (d, *J*_{H-H} = 7.8 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.42* (s, 1H), 4.20 (q, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, 2H, 2H*), 3.87 (s, 3H, 3H*), 3.87-3.83 (m, 1H, 2H*), 3.85 (d, *J*_{H-H} = 1.6 Hz, 3H, 3H*), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.61 (d, *J*_{H-H} = 16.2 Hz, 1H), 3.55* (d, *J*_{H-H} = 16.1 Hz, 1H), 3.45-3.44 (m, 2H, 1H*), 3.40 (d, *J*_{H-H} = 16.5 Hz, 1H*), 3.35* (s, 3H), 3.35-3.29* (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.17-3.12 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H*), 2.88-2.82 (m, 1H), 1.92-1.91 (m, 2H, 2H*), 1.78-1.68 (m, 2H, 2H*), 1.61-1.58 (m, 1H, 1H*), 1.42-1.32 (m, 2H, 2H*), 1.28 (dt, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, *J*_{H-H} = 1.8 Hz, 3H, 3H*), 1.23-1.09 (m, 3H, 3H*).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃), * = minor rotamer: δ 168.8 (1C*, 1C), 168.4 (1C, 1C*), 168.2, 167.8*, 149.3*, 149.2, 127.7, 126.7*, 122.3, 121.7*, 113.0, 112.5*, 111.3*, 111.1, 71.1, 69.9*, 66.8*, 62.2, 61.7*, 61.6, 59.1, 58.6*, 56.1 (1C, 1C*), 56.0 (1C, 1C*), 48.7 (1C*, 1C), 46.6, 45.2*, 42.0*, 41.6, 33.4*, 33.2*, 33.1, 32.8, 25.6 (2C, 2C*), 25.2 (2C*), 25.0 (2C), 14.2 (1C, 1C*).

HRMS: *m/z* calculated for C₂₄H₃₇N₂O₇⁺: 465.2595, found: 465.2599.

I.R. (thin film): ν 3265, 2925, 2852, 1741, 1643, 1517, 1464, 1428, 1249, 1145, 1118, 1026 and 747 cm⁻¹.

N1-(tert-butyl)-N3-(2-(tert-butylamino)-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-oxoethyl)-N3-isopentylmalonamide



II.1-I

Synthesized according to general procedure **A**, using 2,5-dimethoxy-benzaldehyde (499 mg, 3.0 mmol), isopentylamine (0.348 mL, 3.0 mmol), malonic acid mono-*tert*-butyl amide (478 mg, 3.0 mmol) and *tert*-butyl isocyanide (0.341 mL, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography using (EA:PE, 80:20 to 100:0) gave the desired product in 75% isolated yield (1.07 g, 2.25 mmol) as white solid.

m.p. = 171-173 °C.

R_f (EA/PE, 8:2) = 0.59.

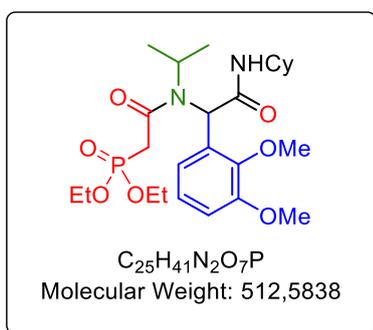
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), * = minor rotamer: δ 7.40* (bs, 1H), 7.30 (bs, 1H), 6.94 (d, *J*_{H-H} = 3.0 Hz, 1H), 6.87* (d, *J*_{H-H} = 3.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J*_{H-H} = 3.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.79-6.78 (m, 2H*), 6.75* (bs, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.78* (s, 1H), 5.65 (bs, 1H), 3.74 (s, 3H, 3H*), 3.72 (s, 3H), 3.71* (s, 3H), 3.44-3.33 (m, 2H, 1H*), 3.26-3.21 (m, 2H, 3H*), 1.37-1.28 (m, 2H, 1H*), 1.35 (s, 9H, 9H*), 1.32* (s, 9H), 1.31 (s, 9H), 1.27-1.19 (m, 1H, 2H*), 0.70* (d, *J*_{H-H} = 6.5 Hz, 3H), 0.67 (d, *J*_{H-H} = 6.5 Hz, 3H), 0.65* (d, *J*_{H-H} = 6.5 Hz, 3H), 0.58 (d, *J*_{H-H} = 6.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃), * = minor rotamer: δ 169.3, 169.1, 168.5*, 168.0*, 166.1*, 165.5, 153.7 (1C, 1C*), 152.3, 151.8*, 125.2*, 124.2, 116.6, 115.3*, 115.1, 114.1*, 111.6, 111.4*, 60.3*, 58.0, 55.9 (2C), 55.8 (2C*), 51.6 (1C, 1C*), 51.4 (1C, 1C*), 45.8, 44.3*, 42.7, 42.2*, 38.2, 36.2*, 28.7 (6C, 6C*), 26.5*, 26.1, 22.5*, 22.4, 22.3*, 22.0.

HRMS: *m/z* calculated for C₂₆H₄₄N₃O₅⁺: 478.3275, found: 478.3268.

I.R. (thin film): ν 3306, 2958, 1646, 1545, 1500, 1456, 1364, 1224, 1050 and 807 cm⁻¹

Ethyl phosphenate compound with N-(2-(cyclohexylamino)-1-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-oxoethyl)-N-isopropylbutyramide (1:1)



II.1-i

Synthesized according to general procedure **A**, using 2,3-dimethoxy-benzaldehyde (499 mg, 3.0 mmol), isopropylamine (0.26 mL, 3.0 mmol), 2-(diethoxyphosphoryl)acetic acid (588 mg, 3.0 mmol) and cyclohexyl isocyanide (0.350 mL, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography using (EA:PE, 80:20 to 100:0) gave the desired product in 88 % isolated yield (1.35 g, 3.63 mmol) as yellow oil as a mixture of two rotamers (1:0.6).

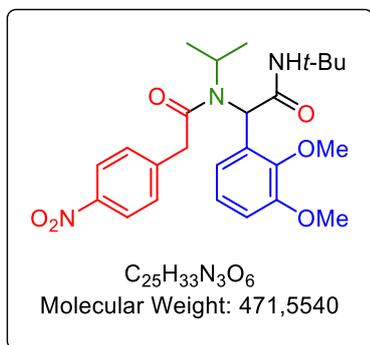
R_f (EA) = 0.33.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), * = minor rotamer: δ 8.37* (d, *J*_{H-H} = 6.7 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J*_{H-H} = 8.0 Hz, *J*_{H-H} = 1.3 Hz, 1H), 7.23* (dd, *J*_{H-H} = 8.0 Hz, *J*_{H-H} = 1.3 Hz, 1H), 7.14* (t, *J*_{H-H} = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (t, *J*_{H-H} = 8.0 Hz, 1H), 6.95* (dd, *J*_{H-H} = 8.0 Hz, *J*_{H-H} = 1.3 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J*_{H-H} = 8.0 Hz, *J*_{H-H} = 1.3 Hz, 1H), 5.98* (s, 1H), 5.43 (d, *J*_{H-H} = 8.2 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.27-4.15 (m, 5H, 5H*), 3.92 (s, 6H), 3.90* (s, 3H), 3.86* (s, 3H), 3.82-3.72 (m, 1H, 1H*), 3.49* (dd, *J*_{H-P} = 19.4 Hz, *J*_{H-H} = 14.1 Hz, 1H), 3.31 (dd, *J*_{H-P} = 20.8 Hz, *J*_{H-H} = 14.5 Hz, 1H), 3.08 (dd, *J*_{H-P} = 23.3 Hz, *J*_{H-H} = 14.5 Hz, 1H), 2.80* (dd, *J*_{H-P} = 24.6 Hz, *J*_{H-H} = 14.1 Hz, 1H), 1.96-1.75 (m, 4H, 4H*), 1.66-1.55 (m, 2H, 2H*), 1.45 (d, *J*_{H-H} = 6.6 Hz, 3H, 3H*), 1.43-1.34 (m, 3H, 9H*), 1.29 (t, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, 3H), 1.14-1.01 (m, 4H, 4H*), 0.99 (d, *J*_{H-H} = 6.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) * = minor rotamer: δ 168.9, 167.5*, 165.14 (d, *J*_{C-P} = 6.3 Hz, 1C), 164.8* (d, *J*_{C-P} = 5.3 Hz, 1C), 152.4*, 152.2, 146.5, 146.3*, 131.2, 130.4*, 124.4, 124.2*, 121.3, 121.0*, 112.4, 112.3*, 63.8* (d, *J*_{C-P} = 6.4 Hz, 1C), 62.3 (d, *J*_{C-P} = 6.4 Hz, 2C), 62.4* (d, *J*_{C-P} = 6.4 Hz, 1C), 60.8, 60.5*, 59.7*, 55.8*, 55.8, 55.5, 51.2, 50.3*, 48.9, 48.6*, 35.5* (d, *J*_{C-P} = 127.1 Hz, 1C), 34.6 (d, *J*_{C-P} = 131.9 Hz, 1C), 32.9*, 32.9, 32.7, 32.6*, 25.6, 25.6*, 25.0, 25.0*, 24.9, 24.8*, 21.2*, 21.1, 20.7, 20.5*, 16.5 (d, *J*_{C-P} = 6.2 Hz, 2C, 2C*).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃), * = minor rotamer: δ 22.4*, 21.5.

N-(tert-butyl)-2-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-(N-isopropyl-2-(4-nitrophenyl)acetamido)acetamide



II.1-j

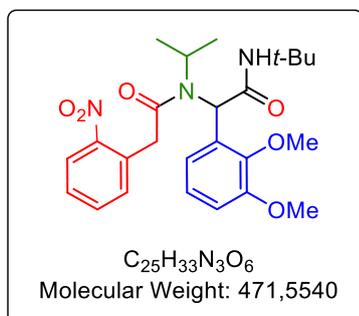
Synthesized according to general procedure A, using 2,3-dimethoxy-benzaldehyde (499 mg, 3.0 mmol), isopropylamine (0.26 mL, 3.0 mmol), 4-nitrophenylacetic acid (543 mg, 3.0 mmol) and t-butyl isocyanide (0.341 mL, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 60:40 to 100:0) gave the desired product in 77% isolated yield (1.09 g, 2.31 mmol) as white solid.

R_f (Et₂O) = 0.45.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (d, *J*_{H-H} = 8.6 Hz, 2H), 7.46 (d, *J*_{H-H} = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (d, *J*_{H-H} = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, *J*_{H-H} = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, *J*_{H-H} = 8.0 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.32 (d, *J*_{H-H} = 6.4 Hz, 3H), 1.21 (s, 9H), 0.81 (d, *J*_{H-H} = 6.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 169.8, 168.9, 152.2, 146.9, 146.4, 143.1, 131.7, 130.1 (2C), 124.6, 123.7 (2C), 120.6, 112.5, 60.8, 55.8, 55.7, 51.3, 50.4, 41.2, 28.6 (3C), 21.3, 20.8.

N-(tert-butyl)-2-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-(N-isopropyl-2-(2-nitrophenyl)acetamido)acetamide



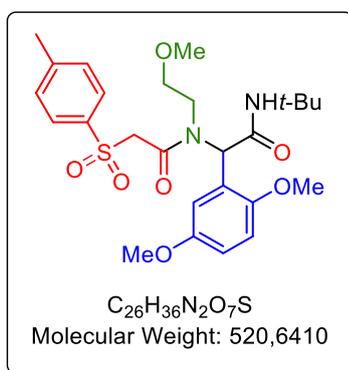
II.1-k

Synthesized according to general procedure A, using 2,3-dimethoxy-benzaldehyde (499 mg, 3.0 mmol), isopropylamine (0.26 mL, 3.0 mmol), 2-nitrophenylacetic acid (543 mg, 3.0 mmol) and *t*-butyl isocyanide (0.341 mL, 3.0 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 80:20 to 100:0) gave the desired product in 79% isolated yield (1.11 g, 2.35 mmol) as white solid as a mixture of two rotamers (1:0.3).

R_f (Et₂O) = 0.5.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) * = minor rotamer: δ 8.17* (d, *J*_{H-H} = 8.1 Hz, 1H), 8.13 (d, *J*_{H-H} = 8.1 Hz, 1H), 7.63 (t, *J*_{H-H} = 7.2 Hz, 1H, 1H*), 7.48 (d, *J*_{H-H} = 7.5 Hz, 2H, 1H*), 7.40* (d, *J*_{H-H} = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (d, *J*_{H-H} = 7.8 Hz, 1H), 7.12* (d, *J*_{H-H} = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (t, *J*_{H-H} = 8.0 Hz, 1H), 6.99* (d, *J*_{H-H} = 7.8 Hz, 2H), 6.92 (d, *J*_{H-H} = 8.0 Hz, 1H), 6.70* (s, 1H), 5.86* (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.46* (d, *J*_{H-H} = 16.0 Hz, 1H), 4.36 (d, *J*_{H-H} = 16.1 Hz, 1H), 4.33-4.28 (m, 1H), 4.07* (d, *J*_{H-H} = 15.9 Hz, 1H), 4.05 (d, *J*_{H-H} = 16.3 Hz, 1H), 4.01* (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.92 (s, 3H, 3H*), 3.59-3.52* (m, 1H), 1.54* (s, 9H), 1.53 (d, *J*_{H-H} = 6.4 Hz, 3H, 3H*), 1.26 (s, 9H), 1.06 (d, *J*_{H-H} = 6.6 Hz, 3H), 0.77* (d, *J*_{H-H} = 6.3 Hz, 3H).

N-(tert-butyl)-2-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-(N-(2-methoxyethyl)-2-tosylacetamido)acetamide



II.1-m

Synthesized according to general procedure A, using 2,5-dimethoxy-benzaldehyde (499 mg, 3.0 mmol), 2-methoxyethylamine (0.263 mL, 3.0 mmol) chloroacetic acid (295 mg, 3.0 mmol) and *t*-butyl isocyanide (0.341 mL, 3.0 mmol). To the resulting Ugi adduct diluted in a mixture of dioxane:H₂O (1:1) was added sodium *p*-toluenesulfinate (882 mg, 4.7 mmol). The resulting mixture was stirred at 100 °C overnight. The product was extracted with EA, the organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 80:20 to 100:0) gave the desired product **II.1-m** in 46% isolated yield (725 mg, 1.39 mmol) as yellow oil as a mixture of two rotamers (1:0.4).

R_f (Et₂O) = 0.34.

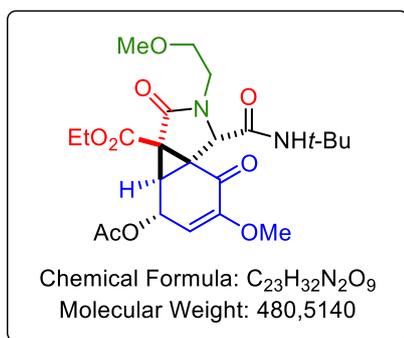
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), * = minor rotamer: δ 7.82* (d, $J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz, 2H), 7.36* (d, $J_{\text{H-H}} = 8.1$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.1$ Hz, 2H), 6.95-6.80 (m, 3H, 3H*), 6.10 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.72* (s, 1H), 5.45* (s, 1H), 4.73 (d, $J_{\text{H-H}} = 14.2$ Hz, 1H), 4.56* (d, $J_{\text{H-H}} = 14.3$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J_{\text{H-H}} = 14.2$ Hz, 1H, 1H*), 4.11 (td, $J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 3.6$ Hz, 1H, 1H*), 3.97 (td, $J_{\text{H-H}} = 14.6$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 3.5$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76* (s, 3H), 3.74* (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.58 (td, $J_{\text{H-H}} = 9.8$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 3.1$ Hz, 1H), 3.47-3.41 (m, 2H*), 3.23* (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.91-2.82 (m, 1H, 1H*), 2.45 (s, 3H*), 2.43 (s, 3H), 1.43* (s, 9H), 1.37 (s, 9H).

1.2. Cyclisations en présence d'acétate de Mn(III)

General procedure B :

To a solution of Ugi adduct **II.1** (0.2 mmol, 1.0 equiv.) in acetic acid (0.03 M) was added $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (276 mg, 1.0 mmol, 5.0 equiv.) under argon, and the resulting solution was stirred at 90°C for several hours (3 h to overnight) until the dark brown color of Mn(III) acetate had disappeared. The solvent was removed under reduced pressure and the crude mixture was filtered on a small amount of silica gel to remove residues of Mn, then purified by flash chromatography on silica gel to afford a pure product **II.2**.

Ethyl 4-acetoxy-1-(tert-butylcarbamoyl)-6-methoxy-2-(2-methoxyethyl)-3,7-dioxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H-benzo[1,3]cyclopropa[1,2-c]pyrrole-3a(3bH)-carboxylate



II.2-a

Synthesized according to general procedure **B**, using Ugi adduct **II.1-a** (88 mg, 0.2 mmol). Purification by flash chromatography using (Et_2O :PE, 90:10 to 100:0) gave the desired product in 55% isolated yield (53 mg, 0.11 mmol) as yellow oil.

R_f (Et_2O) = 0.25.

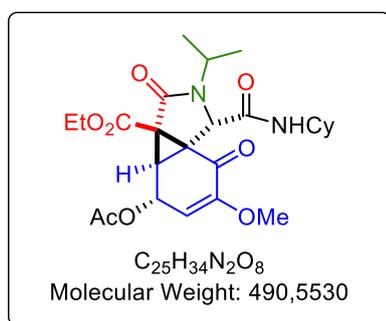
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.95 (dd, $J_{\text{H-H}} = 6.1$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 0.8$ Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.55 (dd, $J_{\text{H-H}} = 6.1$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.7$ Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.20-4.09 (m, 2H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.52-3.47 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.21 (ddd, $J_{\text{H-H}} = 14.7$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 8.8$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 3.5$ Hz, 1H), 2.66 (t, $J_{\text{H-H}} = 1.2$ Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.32 (s, 9H), 1.21 (t, $J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 185.7, 169.9, 166.8, 166.0, 162.4, 153.3, 106.8, 70.7, 63.4, 62.7, 58.8, 58.5, 55.7, 51.8, 47.2, 41.9, 41.0, 30.6, 28.7 (3C), 20.9, 14.0.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_9^+$: 481.2181, found: 481.2178.

I.R. (thin film): ν 3349, 2971, 1738, 1693, 1221 and 1092 cm^{-1} .

Ethyl 4-acetoxy-1-(cyclohexylcarbamoyl)-2-isopropyl-6-methoxy-3,7-dioxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H-benzo[1,3]cyclopropa[1,2-c]pyrrole-3a(3bH)-carboxylate



II.2-b

Synthesized according to general procedure **B**, using Ugi adduct **II.1-b** (90 mg, 0.2 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 70:30 to 80:20) gave the desired product in 54% isolated yield (53 mg, 0.11 mmol) as yellow solid.

m.p. = 172-175 °C.

R_f (Et₂O) = 0.46.

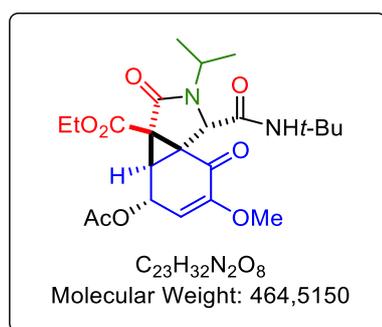
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.93 (d, *J*_{H-H} = 6.1 Hz, 1H), 5.85 (d, *J*_{H-H} = 8.0 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J*_{H-H} = 6.1 Hz, *J*_{H-H} = 1.7 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.21-4.06 (m, 2H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.76 (s, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.89-1.83 (m, 2H), 1.73-1.69 (m, 1H), 1.59-1.55 (m, 2H), 1.38-1.28 (m, 3H), 1.32 (d, *J*_{H-H} = 6.9 Hz, 3H), 1.25 (d, *J*_{H-H} = 6.9 Hz, 3H), 1.20 (t, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, 3H), 1.17-1.14 (m, 1H), 1.09-1.00 (m, 1H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 185.7, 169.8, 166.6, 166.4, 162.3, 153.1, 106.8, 63.4, 62.6, 57.3, 55.6, 48.7, 47.9, 47.5, 41.2, 32.6, 32.3, 31.0, 25.4, 24.7, 24.4, 20.9, 19.9, 18.8, 13.9.

HRMS: *m/z* calculated for C₂₅H₃₅N₂O₈⁺: 491.2388, found: 491.2395.

I.R. (thin film): ν 2932, 1741, 1690, 1633, 1531, 1368, 1220, 1083 and 1014 cm⁻¹.

Ethyl 4-acetoxy-1-(tert-butylcarbamoyl)-2-isopropyl-6-methoxy-3,7-dioxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H-benzo[1,3]cyclopropa[1,2-c]pyrrole-3a(3bH)-carboxylate



II.2-c

Synthesized according to general procedure **B**, using Ugi adduct **II.1-c** (85 mg, 0.2 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 70:30 to 80:20) gave the desired product in 71% isolated yield (66 mg, 0.14 mmol) as yellow solid.

m.p. = 153-155 °C.

R_f (Et₂O) = 0.47.

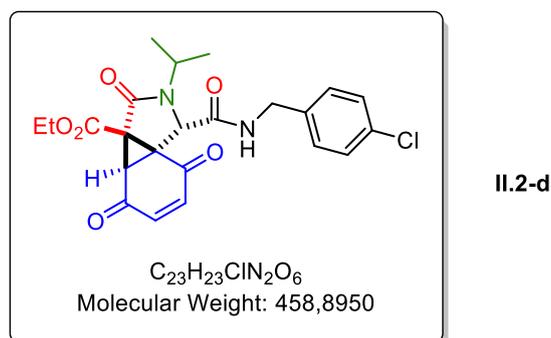
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.96-5.94 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.56 (dd, *J*_{H-H} = 6.3 Hz, *J*_{H-H} = 1.8 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.22-4.07 (m, 2H), 3.82 (dt, *J*_{H-H} = 13.6 Hz, *J*_{H-H} = 6.8 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.80 (t, *J*_{H-H} = 1.4 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.31 (d, *J*_{H-H} = 6.9 Hz, 3H), 1.25 (d, *J*_{H-H} = 6.9 Hz, 3H), 1.21 (t, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 185.8, 169.8, 166.6 (2C), 162.4, 153.2, 106.9, 63.4, 62.7, 57.4, 55.7, 51.8, 47.9, 47.3, 41.3, 30.9, 28.5 (3C), 20.9, 20.1, 18.9, 14.0.

HRMS: *m/z* calculated for C₂₃H₃₃N₂O₈⁺: 465.2231, found: 465.2228.

I.R. (thin film): ν 2981, 1742, 1693 and 1222 cm⁻¹.

Ethyl 1-((4-chlorobenzyl)carbamoyl)-2-isopropyl-3,4,7-trioxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H-benzo[1,3]cyclopropa[1,2-c]pyrrole-3a(3bH)-carboxylate



Synthesized according to general procedure **B**, using Ugi adduct **II.1-d** (98 mg, 0.2 mmol). Purification by flash chromatography using (EA:PE, 30:70 to 40:60) gave the desired product in 66% isolated yield (61 mg, 0.13 mmol) as yellow oil.

R_f (EA:PE, 5:5) = 0.48.

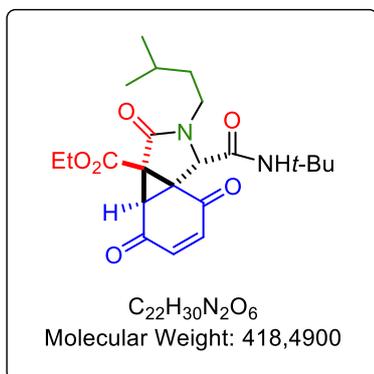
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.24 (d, *J*_{H-H} = 8.5 Hz, 2H), 7.09 (d, *J*_{H-H} = 8.5 Hz, 2H), 6.56 (d, *J*_{H-H} = 1.3 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.38 (t, *J*_{H-H} = 6.0 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.36 (d, *J*_{H-H} = 6.1 Hz, 2H), 4.19 (dt, *J*_{H-H} = 10.8 Hz, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, *J*_{H-H} = 3.7 Hz, 2H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.33 (d, *J*_{H-H} = 1.1 Hz, 1H), 1.28 (d, *J*_{H-H} = 6.9 Hz, 3H), 1.23 (d, *J*_{H-H} = 6.9 Hz, 3H), 1.21 (t, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 189.1, 187.0, 167.0, 165.4, 162.1, 139.8, 136.4, 136.1, 133.8, 129.1 (2C), 129.0 (2C), 63.5, 57.1, 50.6, 47.4, 43.2 (2C), 35.8, 20.1, 18.9, 14.1.

HRMS: *m/z* calculated for C₂₃H₂₄ClN₂O₆⁺: 459.1317, found: 459.1311.

I.R. (thin film): ν 3333, 2980, 1739, 1680, 1531, 1407, 1277, 1213, 1089, 1015, 807 and 736 cm⁻¹.

Ethyl 1-(tert-butylcarbamoyl)-2-isopentyl-3,4,7-trioxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H-benzo[1,3]cyclopropa[1,2-c]pyrrole-3a(3bH)-carboxylate



II.2-e

Synthesized according to general procedure **B**, using Ugi adduct **II.1-e** (90 mg, 0.2 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 50:50) gave the desired product in 44% isolated yield (37 mg, 0.09 mmol) as yellow solid.

m.p. = 120-123 °C.

R_f (Et₂O:PE, 9:1) = 0.67.

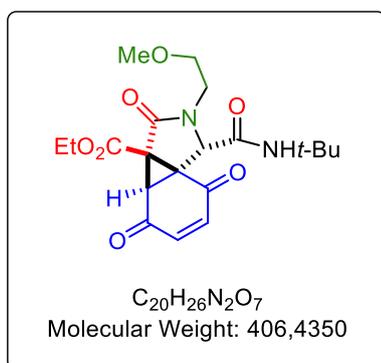
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.61 (s, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.19 (q, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, 2H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.64 (ddd, *J*_{H-H} = 14.0 Hz, *J*_{H-H} = 9.9 Hz, *J*_{H-H} = 6.8 Hz, 1H), 3.28 (s, 1H), 2.95-2.88 (m, 1H), 1.58-1.51 (m, 1H), 1.43-1.36 (m, 2H), 1.28 (s, 9H), 1.21 (t, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, 3H), 0.90 (t, *J*_{H-H} = 6.7 Hz, 6H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 189.2, 187.2, 165.3, 164.9, 162.2, 140.1, 136.5, 63.4, 57.2, 52.3, 50.2, 43.2, 40.5, 35.5, 35.2, 28.7 (3C), 26.2, 22.7, 22.3, 14.1.

HRMS: *m/z* calculated for C₂₂H₃₁N₂O₆⁺: 419.2177, found: 419.2178.

I.R. (thin film): ν 3349, 2955, 1742, 1684, 1536, 1458, 1214, 1080, 1017 and 867 cm⁻¹.

Ethyl 1-(tert-butylcarbamoyl)-2-(2-methoxyethyl)-3,4,7-trioxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H-benzo[1,3]cyclopropa[1,2-c]pyrrole-3a(3bH)-carboxylate



II.2-f

Synthesized according to general procedure **B**, using Ugi adduct **II.1-f** (88 mg, 0.2 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 80:20 to 100:0) gave the desired product in 60% isolated yield (49 mg, 0.12 mmol) as yellow oil.

R_f (Et₂O:PE, 9:1) = 0.36.

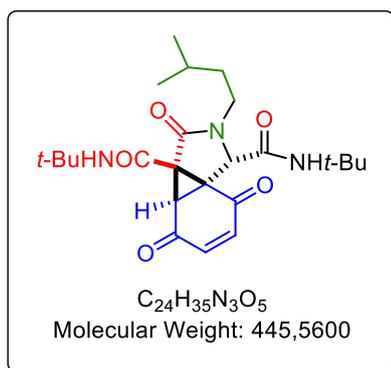
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.61 (s, 1H), 6.60 (d, *J*_{H-H} = 1.4 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.21 (q, *J*_{H-H} = 6.5 Hz, 2H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.23 (d, *J*_{H-H} = 1.1 Hz, 1H), 3.14 (ddd, *J*_{H-H} = 14.9 Hz, *J*_{H-H} = 8.7 Hz, *J*_{H-H} = 3.5 Hz, 1H), 1.29 (s, 9H), 1.23 (t, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 188.8, 187.3, 165.8, 165.1, 162.3, 139.9, 136.8, 71.2, 63.4, 58.9 (2C), 52.1, 49.7, 43.0, 41.9, 35.3, 28.7 (3C), 14.1.

HRMS: *m/z* calculated for C₂₀H₂₇N₂O₇⁺: 407.1813, found: 407.1801.

I.R. (thin film): ν 3355, 2973, 1741, 1685, 1534, 1271, 1216, 1085, 1015 and 869 cm⁻¹.

N1,N3a-di-*tert*-butyl-2-isopentyl-3,4,7-trioxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H-benzo[1,3]cyclopropa[1,2-c]pyrrole-1,3a(3bH)-dicarboxamide



II.2-I

Synthesized according to general procedure **B**, using Ugi adduct **II.1-I** (96 mg, 0.2 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 50:50) gave the desired product in 37% isolated yield (33 mg, 0.07 mmol) as orange oil.

R_f (Et₂O:PE, 6:4) = 0.39.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (s, 1H), 6.83 (d, *J*_{H-H} = 10.5 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J*_{H-H} = 10.5 Hz, *J*_{H-H} = 1.7 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 3.60 (ddd, *J*_{H-H} = 14.0 Hz, *J*_{H-H} = 9.5 Hz, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J*_{H-H} = 1.7 Hz, *J*_{H-H} = 0.4 Hz, 1H), 2.91 (ddd, *J*_{H-H} = 14.0 Hz, *J*_{H-H} = 9.1 Hz, *J*_{H-H} = 6.4 Hz, 1H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.44-1.36 (m, 2H), 1.28 (s, 18H), 0.90 (t, *J*_{H-H} = 6.5 Hz, 6H).

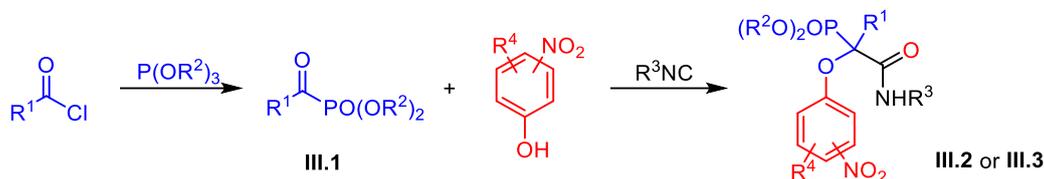
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 190.3, 188.2, 167.8, 165.3, 159.8, 140.6, 138.9, 57.9, 52.5, 52.3, 50.8, 40.8, 40.6, 36.9, 35.6, 28.7 (3C), 28.6 (3C), 26.3, 22.6, 22.4.

HRMS: *m/z* calculated for C₂₄H₃₆N₃O₅⁺: 446.2649, found: 446.2641.

I.R. (thin film): ν 3349, 2961, 1683, 1540, 1366 and 1222 cm⁻¹.

II. Partie expérimentale du Chapitre III

II.1. Préparation des adduits de Passerini-Smiles



To the acyl chloride (2.0 mmol, 1.0 equiv.) was added neat trialkyl phosphite (2.0 mmol, 1.0 equiv.) dropwise, and the mixture was stirred at *rt* for 3 h. The corresponding ketophosphonate **III.1** was used without further purification or after short filtration on silica gel.

General procedure A:

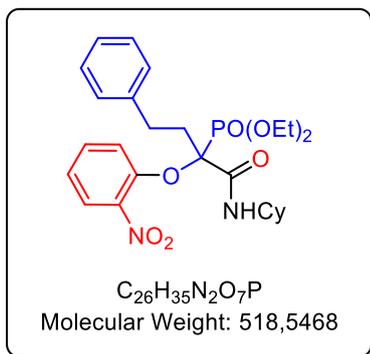
To 1.0 equiv. of ketophosphonate **III.1** (2.0 mmol) were added successively 1.0 equiv. of nitrophenol (2.0 mmol) and 1.0 equiv. of isocyanide (2.0 mmol) under an inert atmosphere. The resulting mixture was stirred neat at 55 °C for four days. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel to afford Passerini-Smiles product.

General procedure B:

To 1.0 equiv. of ketophosphonate **III.1** (2.0 mmol) were added successively 1.0 equiv. of nitrophenol (2.0 mmol) and 3.0 equiv. of isocyanide (6.0 mmol) under an inert atmosphere. The resulting mixture was stirred neat at 55 °C for four days. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel to afford Passerini-Smiles product.

General procedure C:

To 1.0 equiv. of ketophosphonate **III.1** (2.0 mmol) in THF (5 M) were added successively 1.0 equiv. of nitrophenol (2.0 mmol) and 1.5 equiv. of isocyanide (3.0 mmol) under an inert atmosphere. The resulting mixture was stirred at 55 °C for four days. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel to afford Passerini-Smiles product.

Diethyl (1-(cyclohexylamino)-2-(2-nitrophenoxy)-1-oxo-4-phenylbutan-2-yl)phosphonate

III.2-a

Synthesized according to general procedure **B**, using diethyl (3-phenylpropanoyl)phosphonate **III.1-a** (541 mg, 2 mmol), 2-nitrophenol (280 mg, 2mmol) and cyclohexyl isocyanide (0.750 mL, 6 mmol). Purification by flash chromatography using (EA:PE, 30:70 to 50:50) gave the desired product in 82% isolated yield (855 mg, 1.65 mmol) as yellow oil.

R_f (EA:PE, 4:6) = 0.37.

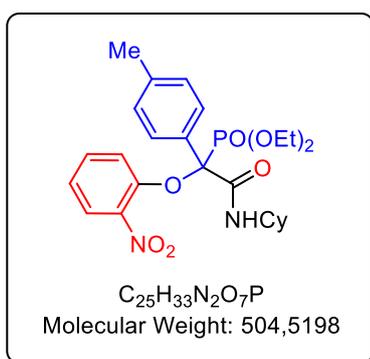
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.03 (dd, $J_{H-H} = 8.6$ Hz, $J_{H-P} = 0.8$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J_{H-H} = 8.2$ Hz, $J_{H-P} = 1.7$ Hz, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 3H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.90-6.88 (m, 2H), 4.22-4.12 (m, 4H), 3.90-3.80 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.74-2.62 (m, 1H), 2.56-2.49 (m, 1H), 2.35-2.28 (m, 1H), 1.97-1.94 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 5H), 1.31 (td, $J_{H-H} = 7.1$ Hz, $J_{H-P} = 0.5$ Hz, 3H), 1.26 (td, $J_{H-H} = 7.0$ Hz, $J_{H-P} = 0.5$ Hz, 3H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 165.8 (d, $J_{C-P} = 0.4$ Hz), 148.6 (d, $J_{C-P} = 1.9$ Hz), 141.8, 140.4, 134.1, 128.5 (2C), 128.4 (2C), 126.3, 126.0, 123.1, 122.0, 88.4 (d, $J_{C-P} = 154.7$ Hz), 64.4 (d, $J_{C-P} = 7.3$ Hz), 64.1 (d, $J_{C-P} = 7.1$ Hz), 49.0, 33.3 (d, $J_{C-P} = 2.4$ Hz), 32.9, 32.7, 29.1 (d, $J_{C-P} = 11.8$ Hz), 25.5, 24.9 (2C), 16.5 (d, $J_{C-P} = 5.7$ Hz), 16.4 (d, $J_{C-P} = 5.6$ Hz).

³¹P NMR (120 MHz, CDCl₃): δ 16.1.

HRMS: m/z calculated for C₂₆H₃₆N₂O₇P⁺: 519.2255, found: 519.2232.

I.R. (thin film): ν 3396, 2930, 2854, 1680, 1602, 1522, 1350, 1250, 1018, 973 and 748 cm⁻¹.

Diethyl (2-(cyclohexylamino)-1-(2-nitrophenoxy)-2-oxo-1-(*p*-tolyl)ethyl)phosphonate

III.2-b

Synthesized according to general procedure **B**, using diethyl (4-methylbenzoyl)phosphonate **III.1-c** (512 mg, 2 mmol), 2-nitrophenol (280 mg, 2mmol) and cyclohexyl isocyanide (0.750 mL, 6 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 40:60 to 50:50) gave the desired product in 76% isolated yield (770 mg, 1.53 mmol) as yellow solid.

m.p. = 81-83 °C.

R_f (Et₂O:PE, 7:3) = 0.4.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (dd, $J_{H-H} = 8.1$ Hz, $J_{H-P} = 1.6$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J_{H-H} = 8.4$ Hz, $J_{H-P} = 1.9$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J_{H-H} = 8.5$ Hz, 1H), 7.21 (ddd, $J_{H-H} = 8.6$ Hz, $J_{H-H} = 8.1$ Hz, $J_{H-P} = 1.7$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J_{H-H} = 8.4$ Hz, 2H), 7.05 (dd, $J_{H-H} = 8.6$ Hz, $J_{H-P} = 0.8$ Hz, 1H), 7.00 (td, $J_{H-H} = 8.1$ Hz, $J_{H-P} = 0.9$ Hz, 1H), 4.25-4.14 (m, 2H), 4.13-3.99 (m, 2H), 3.80-3.71 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.69-1.66 (m, 1H), 1.53-1.51 (m, 3H), 1.35-1.17 (m, 3H), 1.29 (t, $J_{H-H} = 7.1$ Hz, 3H), 1.25 (t, $J_{H-H} = 7.1$ Hz, 3H), 1.15-1.11 (m, 1H), 0.99-0.90 (m, 1H).

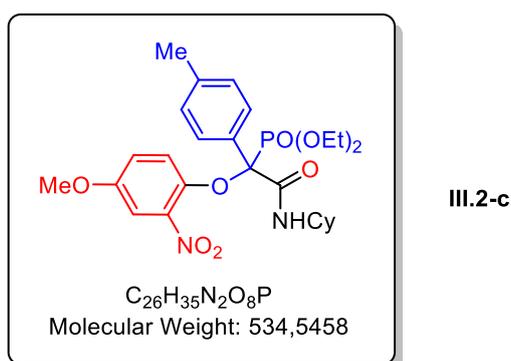
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 164.7 (d, $J_{C-P} = 0.9$ Hz), 148.2 (d, $J_{C-P} = 9.8$ Hz), 141.6, 138.7 (d, $J_{C-P} = 2.3$ Hz), 133.0, 129.5 (d, $J_{C-P} = 2.2$ Hz), 128.9, 128.9, 128.6, 128.5, 124.9, 122.3, 121.0, 87.3 (d, $J_{C-P} = 158.9$ Hz), 64.8 (d, $J_{C-P} = 7.4$ Hz), 64.7 (d, $J_{C-P} = 7.2$ Hz), 48.7, 32.4, 32.3, 25.4, 24.6, 24.5, 21.2, 16.5 (d, $J_{C-P} = 5.7$ Hz), 16.4 (d, $J_{C-P} = 5.7$ Hz).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 13.9.

HRMS: m/z calculated for C₂₅H₃₄N₂O₇P⁺: 505.2098, found: 505.2078.

I.R. (thin film): ν 3391, 2930, 2854, 1687, 1526, 1355, 1258, 1235, 1021, 977, 811 and 745 cm⁻¹.

Diethyl (2-(cyclohexylamino)-1-(4-methoxy-2-nitrophenoxy)-2-oxo-1-(*p*-tolyl)ethyl)phosphonate



Synthesized according to general procedure **B**, using diethyl (4-methylbenzoyl)phosphonate **III.1-c** (512 mg, 2 mmol), 4-methoxy-2-nitrophenol (338 mg, 2mmol) and cyclohexyl isocyanide (0.750 mL, 6 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 60:40) gave the desired product in 41% isolated yield (437 mg, 0.82 mmol) as orange oil.

R_f (Et₂O:PE, 5:5) = 0.2.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.50 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz, $J_{\text{H-P}} = 1.8$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.2$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J_{\text{H-H}} = 3.1$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J_{\text{H-H}} = 9.4$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz, 2H), 6.77 (dd, $J_{\text{H-H}} = 9.4$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 3.1$ Hz, 1H), 4.23-4.04 (m, 4H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.89-1.87 (m, 1H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.61-1.53 (m, 2H), 1.39 – 1.17 (m, 4H), 1.27 (t, $J_{\text{H-H}} = 7.0$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 3H), 1.09-1.00 (m, 1H).

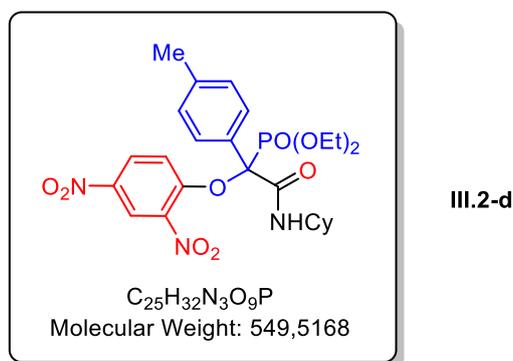
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 165.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.2$ Hz), 154.2, 142.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 8.2$ Hz), 141.9, 138.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.1$ Hz), 129.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.4$ Hz), 128.9, 128.9, 128.8, 128.7, 122.9, 119.3, 109.2, 87.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 160.1$ Hz), 64.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.5$ Hz), 64.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.1$ Hz), 56.0, 48.7, 32.5 (2C), 25.5, 24.7, 24.6, 21.3, 16.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.7$ Hz, 2C).

³¹P NMR (120 MHz, CDCl₃): δ 14.1.

HRMS: m/z calculated for C₂₆H₃₆N₂O₈P⁺: 535.2204, found: 535.2189.

I.R. (thin film): ν 2931, 2854, 1684, 1530, 1496, 1258, 1215, 1033, 976, 810 and 750 cm⁻¹.

Diethyl (2-(cyclohexylamino)-1-(2,4-dinitrophenoxy)-2-oxo-1-(*p*-tolyl)ethyl)phosphonate



Synthesized according to general procedure **B**, using diethyl (4-methylbenzoyl)phosphonate **III.1-c** (512 mg, 2 mmol), 2,4-dinitrophenol (511 mg, 2mmol) and cyclohexyl isocyanide (0.750 mL, 6 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 50:50 to 60:40) gave the desired product in 61% isolated yield (671 mg, 1.22 mmol) as orange solid.

m.p. = 57-59 °C.

R_f (Et₂O:PE, 7:3) = 0.21.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.65 (d, $J_{\text{H-H}} = 2.8$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J_{\text{H-H}} = 9.5$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 2.8$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.4$ Hz, $J_{\text{H-P}} = 1.8$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.4$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J_{\text{H-H}} = 9.5$ Hz, 1H), 4.30-4.18 (m, 2H), 4.16-4.03 (m, 2H), 3.88-3.79 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.74-1.72 (m, 2H), 1.66-1.58 (m, 3H), 1.38-1.26 (m, 3H), 1.33 (t, $J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 3H), 1.14-1.11 (m, 1H).

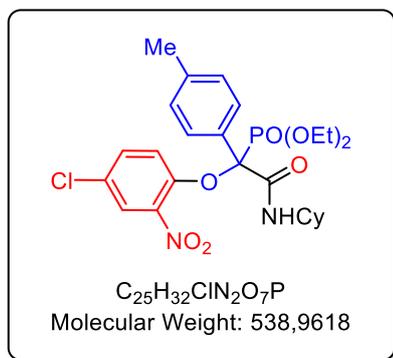
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 164.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.6$ Hz), 153.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.6$ Hz), 141.0, 140.5, 139.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.1$ Hz), 129.4 (2C), 128.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.2$ Hz), 128.1, 128.0, 127.1, 121.6, 120.9, 88.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 159.0$ Hz), 65.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.8$ Hz), 65.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.4$ Hz), 48.9, 32.4, 32.3, 25.3, 24.5, 24.4, 21.1, 16.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.3$ Hz, 2C).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 13.3.

HRMS: m/z calculated for $C_{25}H_{33}N_3O_9P^+$: 550.1949, found: 550.1951.

I.R. (thin film): ν 3401, 2930, 2855, 1686, 1603, 1527, 1345, 1271, 1020, 978, 834 and 742 cm^{-1} .

Diethyl (1-(4-chloro-2-nitrophenoxy)-2-(cyclohexylamino)-2-oxo-1-(*p*-tolyl)ethyl)phosphonate



III.2-e

Synthesized according to general procedure **B**, using diethyl (4-methylbenzoyl)phosphonate **III.1-c** (512 mg, 2 mmol), 4-chloro-2-nitrophenol (347 mg, 2mmol) and cyclohexyl isocyanide (0.750 mL, 6 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 50:50) gave the desired product in 83% isolated yield (900 mg, 1.67 mmol) as brown solid.

m.p. = 97-99 °C.

R_f (Et₂O:PE, 7:3) = 0.41.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (d, J_{H-H} = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J_{H-H} = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J_{H-H} = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J_{H-H} = 9.3 Hz, J_{H-H} = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J_{H-H} = 8.2 Hz, 2H), 7.07 (d, J_{H-H} = 9.3 Hz, 1H), 4.25-4.02 (m, 4H), 3.82-3.75 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.72-1.54 (m, 4H), 1.37-1.33 (m, 1H), 1.31-1.25 (m, 8H), 1.21-1.16 (m, 1H), 1.10-1.01 (m, 1H).

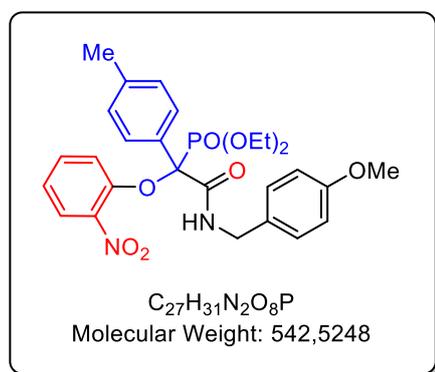
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 164.7, 147.0 (d, J_{C-P} = 9.0 Hz), 141.7, 139.1 (d, J_{C-P} = 2.0 Hz), 132.8, 129.3 (d, J_{C-P} = 1.8 Hz), 129.1 (2C), 128.6, 128.5, 127.4, 124.8, 122.7, 87.8 (d, J_{C-P} = 159.6 Hz), 65.0 (d, J_{C-P} = 7.5 Hz), 64.8 (d, J_{C-P} = 7.2 Hz), 48.8, 32.5, 32.4, 25.5, 24.7, 24.6, 21.2, 16.4 (d, J_{C-P} = 5.7 Hz, 2C).

³¹P NMR (120 MHz, CDCl₃): δ 13.7.

HRMS: m/z calculated for $C_{25}H_{33}ClN_2O_7P^+$: 539.1708, found: 539.1694.

I.R. (thin film): ν 2930, 2855, 1686, 1532, 1480, 1259, 1022, 978, 811 and 758 cm^{-1} .

Diethyl (2-((4-methoxybenzyl)amino)-1-(2-nitrophenoxy)-2-oxo-1-(*p*-tolyl)ethyl)phosphonate



III.2-f

Synthesized according to general procedure C, using diethyl (4-methylbenzoyl)phosphonate **III.1-c** (512 mg, 2 mmol), 2-nitrophenol (280 mg, 2mmol) and 4-methoxybenzylisocyanide (441 mg, 3 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 50:50 to 90:10) gave the desired product in 51% isolated yield (549 mg, 1.01 mmol) as orange solid.

m.p. = 68-70 °C.

R_f (Et₂O:PE, 7:3) = 0.22.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (dd, *J*_{H-H} = 8.1 Hz, *J*_{H-P} = 1.7 Hz, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.56 (dd, *J*_{H-H} = 8.4 Hz, *J*_{H-P} = 2.0 Hz, 2H), 7.17-7.12 (m, 3H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.98 (td, *J*_{H-H} = 8.5 Hz, *J*_{H-P} = 1.1 Hz, 1H), 6.95 (td, *J*_{H-H} = 8.5 Hz, *J*_{H-P} = 1.0 Hz, 1H), 6.74-6.71 (m, 2H), 4.38 (d, *J*_{H-H} = 5.9 Hz, 2H), 4.24-3.99 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.25 (td, *J*_{H-H} = 7.0 Hz, *J*_{H-P} = 0.4 Hz, 3H), 1.20 (td, *J*_{H-H} = 7.0 Hz, *J*_{H-P} = 0.4 Hz, 3H).

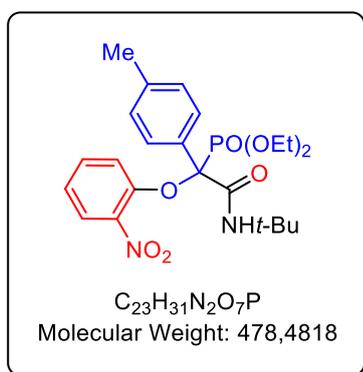
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 165.8 (d, *J*_{C-P} = 1.2 Hz), 158.9, 148.2, 148.1, 141.3, 138.8 (d, *J*_{C-P} = 2.6 Hz), 133.1, 129.7, 129.2 (2C), 128.9 (2C), 128.6, 128.5, 125.1, 122.2, 120.6, 113.9 (2C), 87.0 (d, *J*_{C-P} = 158.3 Hz), 65.0 (d, *J*_{C-P} = 7.4 Hz), 64.7 (d, *J*_{C-P} = 7.3 Hz), 55.4 (d, *J*_{C-P} = 4.2 Hz), 43.5, 21.3, 16.4 (d, *J*_{C-P} = 5.7 Hz), 16.4 (d, *J*_{C-P} = 5.5 Hz).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 13.8.

HRMS: *m/z* calculated for C₂₇H₃₂N₂O₈P⁺: 543.1891, found: 543.1876.

I.R. (thin film): ν 3398, 2982, 2931, 1686, 1526, 1512, 1244, 1020, 977, 823 and 745 cm⁻¹.

Diethyl (2-(*tert*-butylamino)-1-(3-fluorophenyl)-1-(2-nitrophenoxy)-2-oxoethyl)phosphonate



III.2-g

Synthesized according to general procedure **B**, using diethyl (4-methylbenzoyl)phosphonate **III.1-c** (512 mg, 2 mmol), 2-nitrophenol (280 mg, 2mmol) and *t*-butyl isocyanide (0.680 mL, 6 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 50:50 to 80:20) gave the desired product in 55% isolated yield (525 mg, 1.1 mmol) as white solid.

m.p. = 78-80 °C.

R_f (Et₂O:PE, 7:3) = 0.35.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.73 (dd, *J*_{H-H} = 8.1 Hz, *J*_{H-P} = 1.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J*_{H-H} = 8.4 Hz, *J*_{H-P} = 2.0 Hz, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.14 (d, *J*_{H-H} = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (dd, *J*_{H-H} = 8.6 Hz, *J*_{H-P} = 1.0 Hz, 1H), 7.02 (td, *J*_{H-H} = 8.1 Hz, *J*_{H-P} = 1.1 Hz, 1H), 4.26-4.15 (m, 2H), 4.12-3.98 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.30 (td, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, *J*_{H-P} = 0.4 Hz, 3H), 1.26 (td, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, *J*_{H-P} = 0.4 Hz, 3H), 1.23 (s, 9H).

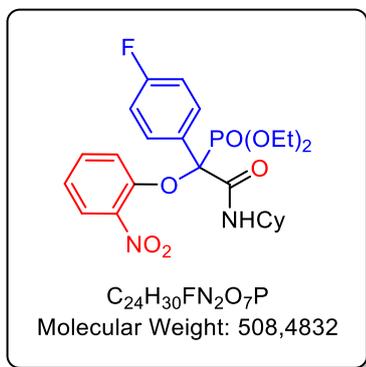
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 164.4 (d, *J*_{C-P} = 1.1 Hz), 148.3 (d, *J*_{C-P} = 10.4 Hz), 141.6, 138.6 (d, *J*_{C-P} = 2.7 Hz), 132.9, 129.6 (d, *J*_{C-P} = 2.4 Hz), 128.8 (2C), 128.6, 128.5, 124.8, 122.3, 121.0, 87.6 (d, *J*_{C-P} = 158.2 Hz), 64.8 (d, *J*_{C-P} = 7.3 Hz), 64.6 (d, *J*_{C-P} = 7.2 Hz), 51.9, 28.3 (3C), 21.3, 16.5 (d, *J*_{C-P} = 5.8 Hz), 16.5 (d, *J*_{C-P} = 5.8 Hz).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 14.1.

HRMS: *m/z* calculated for C₂₃H₃₂N₂O₇P⁺: 479.1942, found: 479.1936.

I.R. (thin film): ν 3393, 2976, 1691, 1527, 1362, 1275, 1232, 1023, 975, 861 and 745 cm⁻¹.

Diethyl (2-(cyclohexylamino)-1-(4-fluorophenyl)-1-(2-nitrophenoxy)-2-oxoethyl)phosphonate



III.2-h

Synthesized according to general procedure **B**, using diethyl (4-fluorobenzoyl)phosphonate **III.1-i** (520 mg, 2 mmol), 2-nitrophenol (280 mg, 2mmol) and cyclohexyl isocyanide (0.750 mL, 6 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 50:50 to 60:40) gave the desired product in 67% isolated yield (688 mg, 1.35 mmol) as orange oil.

R_f (Et₂O:PE, 7:3) = 0.23.

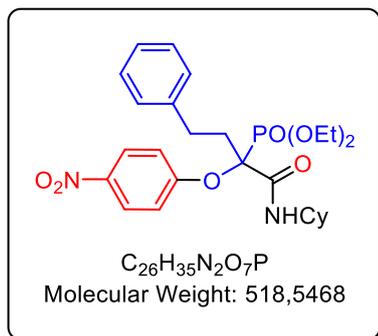
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (dd, *J*_{H-H} = 8.1 Hz, *J*_{H-P} = 1.7 Hz, 1H), 7.70 (ddd, *J*_{H-H} = 9.1 Hz, *J*_{H-F} = 5.2 Hz, *J*_{H-P} = 2.1 Hz, 2H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.06-7.00 (m, 3H), 6.98 (dd, *J*_{H-H} = 8.6 Hz, *J*_{H-P} = 1.0 Hz, 1H), 4.26-4.14 (m, 2H), 4.13-3.99 (m, 2H), 3.79-3.71 (m, 1H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.54-1.48 (m, 3H), 1.38-1.24 (m, 2H), 1.30 (t, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (t, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, 3H), 1.21-1.12 (m, 2H), 0.93-0.85 (m, 1H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 164.3, 162.9 (dd, *J*_{C-F} = 249.0 Hz, *J*_{C-P} = 2.8 Hz), 147.9 (d, *J*_{C-P} = 10.8 Hz), 141.6, 133.1, 130.8 (dd, *J*_{C-F} = 8.2 Hz, *J*_{C-P} = 5.0 Hz, 2C), 128.4 (t, *J* = 3.0 Hz), 125.1, 122.6, 120.5, 115.1 (dd, *J*_{C-F} = 21.6 Hz, *J*_{C-P} = 2.0 Hz, 2C), 86.6 (d, *J*_{C-P} = 158.5 Hz), 65.0 (d, *J*_{C-P} = 7.4 Hz), 64.8 (d, *J*_{C-P} = 7.1 Hz), 48.8, 32.4, 32.3, 25.4, 24.6, 24.5, 16.5 (d, *J*_{C-P} = 5.8 Hz), 16.5 (d, *J*_{C-P} = 5.7 Hz).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 13.5 (d, *J*_{P-F} = 4.0 Hz).

HRMS: *m/z* calculated for C₂₄H₃₁FN₂O₇P⁺: 509.1847, found: 509.1831.

I.R. (thin film): ν 3387, 2931, 2855, 1687, 1603, 1527, 1507, 1355, 1259, 1232, 1164, 1017, 978, 836 and 745 cm⁻¹.

Diethyl (1-(cyclohexylamino)-2-(4-nitrophenoxy)-1-oxo-4-phenylbutan-2-yl)phosphonate

III.3-a

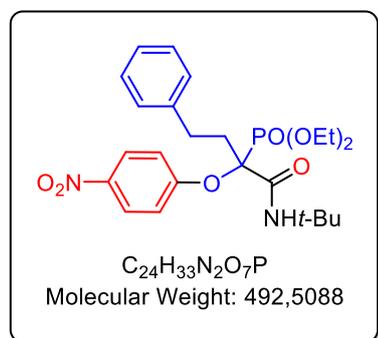
Synthesized according to general procedure **A**, using diethyl (3-phenylpropanoyl)phosphonate **III.1-a** (541 mg, 2 mmol), 4-nitrophenol (281 mg, 2mmol) and cyclohexyl isocyanide (0.250 mL, 2 mmol). Purification by flash chromatography using (EA:PE, 20:80 to 50:50) gave the desired product in 67% isolated yield (697 mg, 1.34 mmol) as white solid.

R_f (EA:PE, 4:6) = 0.3.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.19 (d, *J*_{H-H} = 9.3 Hz, 2H), 7.26 (d, *J*_{H-H} = 9.3 Hz, 2H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.00 (d, *J*_{H-H} = 8.3 Hz, 2H), 6.70 (d, *J*_{H-H} = 8.3 Hz, 1H), 4.30-4.19 (m, 4H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.86-2.47 (m, 4H), 1.94-1.56 (m, 6H), 1.35 (t, *J*_{H-H} = 7.0 Hz, 3H), 1.34 (t, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, 3H), 1.26-1.05 (m, 4H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 165.9 (d, *J*_{C-P} = 3.2 Hz), 160.3 (d, *J*_{C-P} = 9.1 Hz), 143.0, 140.9, 128.6 (2C), 128.4 (2C), 126.3, 125.5 (2C), 119.2 (2C), 85.7 (d, *J*_{C-P} = 157.6 Hz), 64.3 (d, *J*_{C-P} = 7.5 Hz), 64.2 (d, *J*_{C-P} = 7.6 Hz), 48.8, 34.1, 32.9, 32.7, 29.7 (d, *J*_{C-P} = 5.9 Hz), 25.5, 24.7, 24.7, 16.6 (d, *J*_{C-P} = 5.6 Hz, 2C).

³¹P NMR (120 MHz, CDCl₃): δ 17.5.

Diethyl (1-(*tert*-butylamino)-2-(4-nitrophenoxy)-1-oxo-4-phenylbutan-2-yl)phosphonate

III.3-b

Synthesized according to general procedure **B**, using diethyl (3-phenylpropanoyl)phosphonate **III.1-a** (541 mg, 2 mmol), 4-nitrophenol (281 mg, 2mmol) and *t*-butyl isocyanide (0.680 mL, 6

mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 60:40 to 80:20) gave the desired product in 64% isolated yield (626 mg, 1.27 mmol) as white solid.

m.p. = 96-98 °C.

R_f (Et₂O:PE, 7:3) = 0.26.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.19 (d, *J*_{H-H} = 9.2 Hz, 2H), 7.25 (d, *J*_{H-H} = 9.2 Hz, 2H), 7.20 (td, *J*_{H-H} = 7.3 Hz, *J*_{H-H} = 1.3 Hz, 2H), 7.14 (tt, *J*_{H-H} = 7.3 Hz, *J*_{H-H} = 1.3 Hz, 1H), 6.99 (td, *J*_{H-H} = 7.3 Hz, *J*_{H-H} = 1.3 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.32-4.20 (m, 4H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.73-2.62 (m, 1H), 2.61-2.47 (m, 2H), 1.35 (tt, *J*_{H-H} = 7.9 Hz, *J*_{H-P} = 0.5 Hz, 6H), 1.35 (s, 9H).

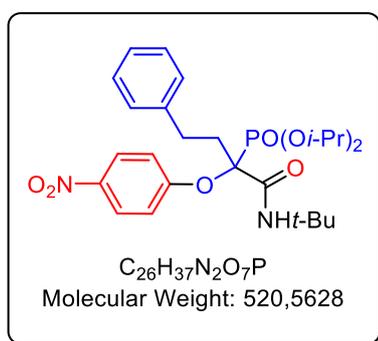
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 165.7 (d, *J*_{C-P} = 2.9 Hz), 160.3 (d, *J*_{C-P} = 9.6 Hz), 143.0, 140.9, 128.6 (2C), 128.3 (2C), 126.2, 125.5 (2C), 119.0 (2C), 85.7 (d, *J*_{C-P} = 157.5 Hz), 64.2 (d, *J*_{C-P} = 7.0 Hz), 64.2 (d, *J*_{C-P} = 6.9 Hz), 52.1, 33.7, 29.7 (d, *J*_{C-P} = 5.7 Hz), 28.4 (3C), 16.6 (d, *J*_{C-P} = 5.6 Hz), 16.6 (d, *J*_{C-P} = 5.7 Hz).

³¹P NMR (120 MHz, CDCl₃): δ 17.8.

HRMS: *m/z* calculated for C₂₄H₃₄N₂O₇P⁺: 493.2098, found: 493.2077.

I.R. (thin film): ν 3429, 2975, 1687, 1590, 1517, 1492, 1343, 1227, 1018, 973 and 751 cm⁻¹.

Diisopropyl (1-(*tert*-butylamino)-2-(4-nitrophenoxy)-1-oxo-4-phenylbutan-2-yl)phosphonate



III.3-c

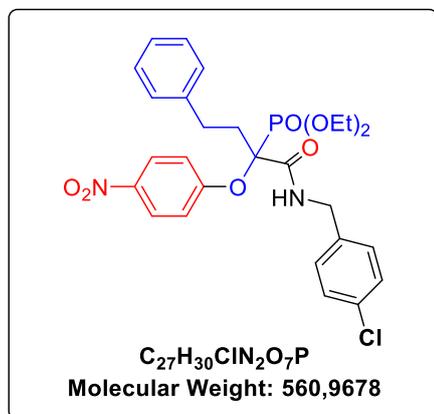
Synthesized according to general procedure **A**, using diisopropyl (3-phenylpropanoyl)phosphonate **III.1-b** (597 mg, 2 mmol), 4-nitrophenol (281 mg, 2mmol) and *t*-butyl isocyanide (0.227 mL, 2 mmol). Purification by flash chromatography using (EA:PE, 05:95 to 30:70) gave the desired product in 49% isolated yield (510 mg, 0.98 mmol) as orange solid.

R_f (EA:PE, 7:3) = 0.33.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.18 (d, *J*_{H-H} = 9.3 Hz, 2H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.20 (d, *J*_{H-H} = 9.3 Hz, 2H), 7.14 (tt, *J*_{H-H} = 7.3 Hz, *J*_{H-H} = 1.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J*_{H-H} = 7.3 Hz, *J*_{H-H} = 1.4 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.92-4.83 (m, 2H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.68-2.46 (m, 3H), 1.39 (t, *J*_{H-P} = 7.5 Hz, 6H), 1.37 (t, *J*_{H-H} = 6.3 Hz, 6H), 1.32 (s, 9H).

^{31}P NMR (120 MHz, CDCl_3): δ 16.2.

Diethyl (1-((4-chlorobenzyl)amino)-2-(4-nitrophenoxy)-1-oxo-4-phenylbutan-2-yl)phosphonate



III.3-d

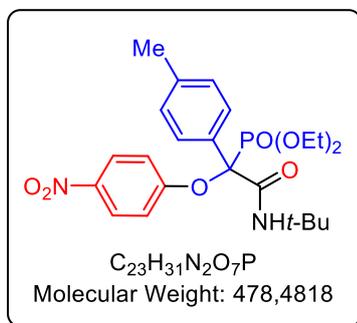
Synthesized according to general procedure **A**, using diethyl (3-phenylpropanoyl)phosphonate **III.1-a** (541 mg, 2 mmol), 4-nitrophenol (281 mg, 2mmol) and *p*-chlorobenzyl isocyanide (0.303 mg, 2 mmol). Purification by flash chromatography using ($\text{Et}_2\text{O}:\text{PE}$, 60:40 to 100:0) gave the desired product in 97% isolated yield (915 mg, 1.94 mmol) as yellow solid.

R_f ($\text{Et}_2\text{O}:\text{PE}$, 8:2) = 0.24.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.16 (d, $J_{\text{H-H}} = 9.3$ Hz, 2H), 7.29-7.24 (m, 5H), 7.22-7.20 (m, 4H), 7.16 (dt, $J_{\text{H-H}} = 5.1$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 2.1$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.5$ Hz, 2H), 4.45 (dd, $J_{\text{H-H}} = 14.9$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 6.4$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J_{\text{H-H}} = 14.9$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 5.7$ Hz, 1H), 4.29-4.07 (m, 4H), 2.78-2.44 (m, 4H), 1.33 (t, $J_{\text{H-P}} = 6.8$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J_{\text{H-H}} = 6.8$ Hz, 3H).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ 17.2.

Diethyl (2-(*tert*-butylamino)-1-(4-nitrophenoxy)-2-oxo-1-(*p*-tolyl)ethyl)phosphonate



III.3-e

Synthesized according to general procedure **B**, using diethyl (4-methylbenzoyl)phosphonate **III.1-c** (512 mg, 2 mmol), 4-nitrophenol (281 mg, 2mmol) and *t*-butyl isocyanide (0.680 mL, 6

mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 40:60 to 100:0) gave the desired product in 66% isolated yield (632 mg, 1.32 mmol) as orange solid.

m.p. = 100-105 °C.

R_f (Et₂O:PE, 7:3) = 0.24.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (d, *J*_{H-H} = 9.3 Hz, 2H), 7.50 (dd, *J*_{H-H} = 8.5 Hz, *J*_{H-P} = 2.3 Hz, 2H), 7.13 (d, *J*_{H-H} = 8.6 Hz, 2H), 6.94 (d, *J*_{H-H} = 9.3 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.17-4.09 (m, 4H), 2.32 (d, *J*_{H-P} = 1.8 Hz, 3H), 1.30 (td, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, *J*_{H-P} = 0.6 Hz, 3H), 1.26 (td, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, *J*_{H-P} = 0.6 Hz, 3H), 1.24 (s, 9H).

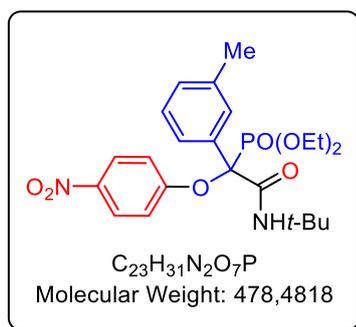
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 163.9 (d, *J*_{C-P} = 1.3 Hz), 160.4 (d, *J*_{C-P} = 14.4 Hz), 142.5, 138.6 (d, *J*_{C-P} = 3.2 Hz), 128.8, 128.7, 128.6 (d, *J*_{C-P} = 4.5 Hz, 2C), 128.3 (d, *J*_{C-P} = 4.9 Hz), 125.2 (2C), 118.3 (2C), 86.0 (d, *J*_{C-P} = 157.4 Hz), 65.0 (d, *J*_{C-P} = 7.2 Hz), 64.8 (d, *J*_{C-P} = 7.3 Hz), 52.1, 28.4 (3C), 21.2 (d, *J*_{C-P} = 0.7 Hz), 16.5 (d, *J*_{C-P} = 5.4 Hz), 16.5 (d, *J*_{C-P} = 5.5 Hz).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 15.1.

HRMS: *m/z* calculated for C₂₃H₃₂N₂O₇P: 479.1942, found: 479.1953.

I.R. (thin film): ν 2977, 1692, 1590, 1517, 1491, 1343, 1231 and 1029 cm⁻¹.

Diethyl (2-(*tert*-butylamino)-1-(4-nitrophenoxy)-2-oxo-1-(*m*-tolyl)ethyl)phosphonate



III.3-f

Synthesized according to general procedure **B**, using diethyl (3-methylbenzoyl)phosphonate **III.1-d** (512 mg, 2 mmol), 4-nitrophenol (281 mg, 2mmol) and *t*-butyl isocyanide (0.680 mL, 6 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 50:50 to 90:10) gave the desired product in 52% isolated yield (501 mg, 1.05 mmol) as orange solid.

m.p. = 94-98 °C.

R_f (Et₂O:PE, 7:3) = 0.39.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (d, *J*_{H-H} = 9.3 Hz, 2H), 7.49 (d, *J*_{H-H} = 0.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*_{H-H} = 7.4 Hz, 1H), 7.20 (t, *J*_{H-H} = 7.4 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*_{H-H} = 7.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*_{H-H} = 9.3 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.16-4.04 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.29 (t, *J*_{H-H} = 6.9 Hz, 3H), 1.26 (t, *J*_{H-H} = 6.7 Hz, 3H), 1.23 (s, 9H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 163.9 (d, *J*_{C-P} = 1.2 Hz), 160.4 (d, *J*_{C-P} = 14.1 Hz), 142.6, 137.6 (d, *J*_{C-P} = 2.8 Hz), 131.4 (d, *J*_{C-P} = 4.7 Hz), 129.4 (2C), 127.9, 125.6 (d, *J*_{C-P} = 3.5 Hz), 125.2 (2C), 118.3 (2C),

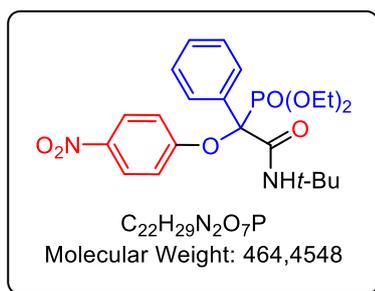
86.1 (d, $J_{C-P} = 156.6$ Hz), 65.0 (d, $J_{C-P} = 7.3$ Hz), 64.8 (d, $J_{C-P} = 7.3$ Hz), 52.1, 28.4 (3C), 21.8, 16.5 (d, $J_{C-P} = 5.1$ Hz), 16.4 (d, $J_{C-P} = 5.6$ Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ 15.0.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}$: 479.1942, found: 479.1950.

I.R. (thin film): ν 2964, 1693, 1590, 1518, 1491, 1343, 1232 and 1031 cm^{-1} .

Diethyl (2-(*tert*-butylamino)-1-(4-nitrophenoxy)-2-oxo-1-phenylethyl)phosphonate



III.3-j

Synthesized according to general procedure **B**, using diethyl benzoylphosphonate **III.1-h** (484 mg, 2 mmol), 4-nitrophenol (281 mg, 2mmol) and *t*-butyl isocyanide (0.680 mL, 6 mmol). Purification by flash chromatography using ($\text{Et}_2\text{O}:\text{PE}$, 50:50 to 80:20) gave the desired product in 71% isolated yield (657 mg, 1.41 mmol) as orange solid.

m.p. = 83-86 °C.

R_f ($\text{Et}_2\text{O}:\text{PE}$, 7:3) = 0.32.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.04 (d, $J_{H-H} = 9.3$ Hz, 2H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 3H), 6.95 (d, $J_{H-H} = 9.3$ Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.15-4.04 (m, 4H), 1.28 (td, $J_{H-H} = 7.1$ Hz, $J_{H-P} = 0.6$ Hz, 3H), 1.24 (td, $J_{H-H} = 7.1$ Hz, $J_{H-P} = 0.6$ Hz, 3H), 1.22 (s, 9H).

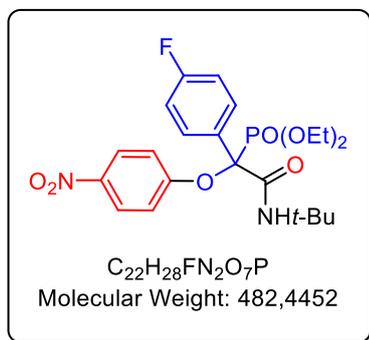
^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 163.7 (d, $J_{C-P} = 1.0$ Hz), 160.3 (d, $J_{C-P} = 14.4$ Hz), 142.6, 131.4 (d, $J_{C-P} = 4.8$ Hz), 128.7 (2C), 128.6 (2C), 127.9, 125.2 (2C), 118.2 (2C), 86.0 (d, $J_{C-P} = 156.6$ Hz), 65.0 (d, $J_{C-P} = 7.3$ Hz), 64.8 (d, $J_{C-P} = 7.2$ Hz), 52.1, 28.3 (3C), 16.5 (d, $J_{C-P} = 5.5$ Hz), 16.4 (d, $J_{C-P} = 5.7$ Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ 14.8.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}$: 465.1785, found: 465.1794.

I.R. (thin film): ν 2977, 1693, 1590, 1518, 1491, 1343, 1231 and 1029 cm^{-1} .

Diethyl (2-(*tert*-butylamino)-1-(4-fluorophenyl)-1-(4-nitrophenoxy)-2-oxoethyl)phosphonate



III.3-k

Synthesized according to general procedure **B**, using diethyl (4-fluorobenzoyl)phosphonate **III.1-i** (520 mg, 2 mmol), 4-nitrophenol (281 mg, 2mmol) and *t*-butyl isocyanide (0.680 mL, 6 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 50:50 to 90:10) gave the desired product in 73% isolated yield (707 mg, 1.47 mmol) as yellow solid.

m.p. = 82-85 °C.

R_f (Et₂O:PE, 7:3) = 0.31.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.07 (d, $J_{H-H} = 9.3$ Hz, 2H), 7.56 (ddd, $J_{H-H} = 9.1$ Hz, $J_{H-F} = 5.2$ Hz, $J_{H-P} = 2.4$ Hz, 2H), 7.02 (dd, $J_{H-H} = 9.1$ Hz, $J_{H-F} = 8.5$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J_{H-H} = 9.3$ Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.18-4.08 (m, 4H), 1.30 (td, $J_{H-H} = 7.1$ Hz, $J_{H-P} = 0.6$ Hz, 3H), 1.26 (td, $J_{H-H} = 7.1$ Hz, $J_{H-P} = 0.6$ Hz, 3H), 1.21 (s, 9H).

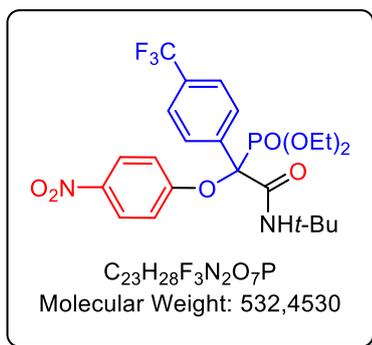
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 163.6, 162.7 (dd, $J_{C-F} = 248.9$ Hz, $J_{C-P} = 3.4$ Hz), 160.0 (d, $J_{C-P} = 14.7$ Hz), 142.7, 130.7 (dd, $J_{C-F} = 8.2$ Hz, $J_{C-P} = 4.4$ Hz, 2C), 127.1 (dd, $J_{C-P} = 4.8$ Hz, $J_{C-F} = 3.4$ Hz), 125.3 (2C), 118.1 (2C), 114.9 (dd, $J_{C-F} = 21.5$ Hz, $J_{C-F} = 2.7$ Hz, 2C), 85.4 (d, $J_{C-P} = 157.6$ Hz), 65.0 (d, $J_{C-P} = 7.3$ Hz), 64.8 (d, $J_{C-P} = 7.3$ Hz), 52.2, 28.2 (3C), 16.5 (d, $J_{C-P} = 5.2$ Hz), 16.4 (d, $J_{C-P} = 5.3$ Hz).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 14.6 (d, $J_{P-F} = 5.0$ Hz).

HRMS: m/z calculated for C₂₂H₂₉FN₂O₇P: 483.1691, found: 483.1700.

I.R. (thin film): ν 2960, 1692, 1590, 1507, 1492, 1344, 1227, 1027 and 862 cm⁻¹.

Diethyl (2-(*tert*-butylamino)-1-(4-nitrophenoxy)-2-oxo-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethyl)phosphonate



III.3-l

Synthesized according to general procedure **B**, using diethyl (4-(trifluoromethyl)benzoyl)phosphonate **III.1-j** (620 mg, 2 mmol), 4-nitrophenol (281 mg, 2mmol) and *t*-butyl isocyanide (0.680 mL, 6 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 70:30 to 80:20) gave the desired product in 30% isolated yield (322 mg, 0.6 mmol) as orange solid.

m.p. = 118-122 °C.

R_f (Et₂O:PE, 9:1) = 0.32.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (d, *J*_{H-H} = 9.3 Hz, 2H), 7.76 (dd, *J*_{H-H} = 8.5 Hz, *J*_{H-P} = 1.7 Hz, 2H), 7.59 (d, *J*_{H-H} = 8.5 Hz, 2H), 6.94 (d, *J*_{H-H} = 9.3 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.21-4.12 (m, 4H), 1.32 (t, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, 3H), 1.27 (t, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, 3H), 1.20 (s, 9H).

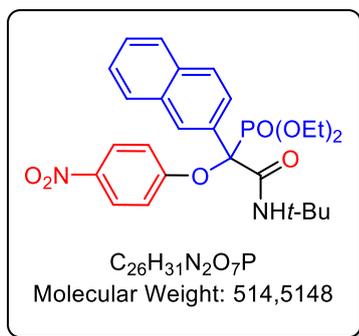
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 163.1, 159.8 (d, *J*_{C-P} = 14.8 Hz), 142.9, 135.7 (dd apparent, *J*_{C-P} = 4.7 Hz, *J*_{C-F} = 0.9 Hz), 130.5 (qd, *J*_{C-F} = 32.6 Hz, *J*_{C-P} = 3.3 Hz), 129.2 (d, *J*_{C-P} = 4.2 Hz, 2C), 125.5 (2C), 124.6 (qd, *J*_{C-F} = 3.4 Hz, *J*_{C-P} = 3.3 Hz, 2C), 124.0 (q, *J*_{C-F} = 272.2 Hz), 117.9 (2C), 85.5 (d, *J*_{C-P} = 155.5 Hz), 65.2 (d, *J*_{C-P} = 7.2 Hz), 64.9 (d, *J*_{C-P} = 7.2 Hz), 52.3, 28.2 (3C), 16.5 (d, *J*_{C-P} = 5.6 Hz), 16.4 (d, *J*_{C-P} = 5.9 Hz).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 14.2 (d, *J*_{P-F} = 1.6 Hz).

HRMS: *m/z* calculated for C₂₃H₂₉F₃N₂O₇P: 533.1659, found: 533.1668.

I.R. (thin film): ν 2979, 1694, 1591, 1520, 1344, 1325, 1228, 1168, 1123, 1071, 1033, 1018 and 863 cm⁻¹.

Diethyl (2-(*tert*-butylamino)-1-(naphthalen-2-yl)-1-(4-nitrophenoxy)-2-oxoethyl)phosphonate



III.3-n

Synthesized according to general procedure **B**, using diethyl (2-naphthoyl)phosphonate **III.1-1** (292 mg, 1 mmol), 4-nitrophenol (141 mg, 1mmol) and *t*-butyl isocyanide (0.340 mL, 3 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 50:50 to 80:20) gave the desired product in 46% isolated yield (238 mg, 0.46 mmol) as yellow solid.

m.p. = 139-141 °C.

Rf (Et₂O:PE, 7:3) = 0.27.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.25 (s, 1H), 8.05 (d, *J*_{H-H} = 9.3 Hz, 2H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.79 (d, *J*_{H-H} = 9.0 Hz, 1H), 7.66 (dt, *J*_{H-H} = 8.8 Hz, *J*_{H-H} = 1.7 Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.01 (d, *J*_{H-H} = 9.3 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 4.18-4.07 (m, 4H), 1.29 (t, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.24 (t, *J*_{H-H} = 7.2 Hz, 3H).

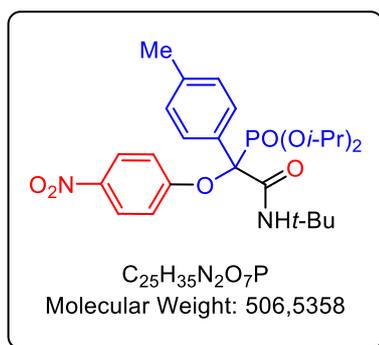
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 163.9 (d, *J*_{C-P} = 0.8 Hz), 160.3 (d, *J*_{C-P} = 14.4 Hz), 142.6, 133.0 (d, *J*_{C-P} = 2.2 Hz), 132.7 (d, *J*_{C-P} = 2.9 Hz), 129.0 (d, *J*_{C-P} = 5.2 Hz), 128.7 (2C), 127.6, 127.4, 127.0, 126.4, 125.7 (d, *J*_{C-P} = 3.1 Hz), 125.3 (2C), 118.3 (2C), 86.0 (d, *J*_{C-P} = 156.7 Hz), 65.0 (d, *J*_{C-P} = 7.2 Hz), 64.8 (d, *J*_{C-P} = 7.2 Hz), 52.2, 28.3 (3C), 16.5 (d, *J*_{C-P} = 5.5 Hz), 16.5 (d, *J*_{C-P} = 5.7 Hz).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 14.8.

HRMS: *m/z* calculated for C₂₆H₃₁N₂NaO₇P: 537.1761, found: 537.1774.

I.R. (thin film): ν 2965, 1692, 1590, 1518, 1343, 1231, 1035, 750 and 642 cm⁻¹.

N-(*tert*-butyl)-2-(diisopropylphosphoryl)-2-(4-nitrophenoxy)-2-(*p*-tolyl)acetamide



III.3-o

Synthesized according to general procedure **B**, using diisopropyl (4-methylbenzoyl)phosphonate **III.1-m** (569 mg, 2 mmol), 4-nitrophenol (281 mg, 2mmol) and *t*-butyl isocyanide (0.680 mL, 6 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 50:50 to 70:30) gave the desired product in 59% isolated yield (594 mg, 1.17 mmol) as orange solid.

m.p. = 133-135 °C.

R_f (Et₂O:PE, 7:3) = 0.39.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (d, *J*_{H-H} = 9.3 Hz, 2H), 7.46 (dd, *J*_{H-H} = 8.5 Hz, *J*_{H-P} = 2.3 Hz, 2H), 7.11 (d, *J*_{H-H} = 8.5 Hz, 2H), 6.93 (d, *J*_{H-H} = 9.3 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.80 (dq, *J*_{H-P} = 12.6 Hz, *J*_{H-H} = 6.3 Hz, 1H), 4.71 (dq, *J*_{H-P} = 12.6 Hz, *J*_{H-H} = 6.3 Hz, 1H), 2.32 (d, *J*_{H-H} = 1.8 Hz, 3H), 1.33 (d, *J*_{H-H} = 6.2 Hz, 3H), 1.30 (d, *J*_{H-H} = 6.2 Hz, 3H), 1.28 (d, *J*_{H-H} = 6.2 Hz, 3H), 1.27 (d, *J*_{H-H} = 6.2 Hz, 3H), 1.22 (s, 9H).

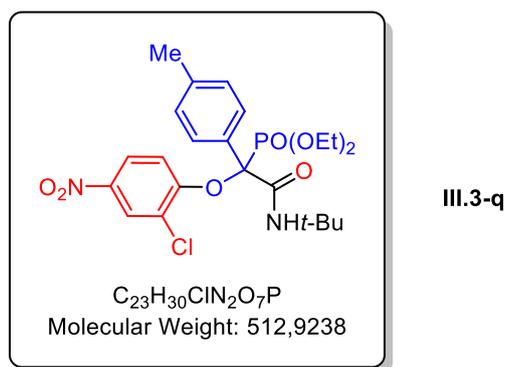
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 163.9 (d, *J*_{C-P} = 1.0 Hz), 160.7 (d, *J*_{C-P} = 15.3 Hz), 142.4, 138.3 (d, *J*_{C-P} = 3.3 Hz), 128.9, 128.8, 128.5 (2C), 128.2 (d, *J*_{C-P} = 4.9 Hz), 125.2 (2C), 118.2 (2C), 86.0 (d, *J*_{C-P} = 159.4 Hz), 73.9 (d, *J*_{C-P} = 7.4 Hz), 73.8 (d, *J*_{C-P} = 7.5 Hz), 52.0, 28.3 (3C), 24.3 (d, *J*_{C-P} = 3.0 Hz), 24.2 (d, *J*_{C-P} = 3.2 Hz), 23.7 (d, *J*_{C-P} = 5.8 Hz, 2C), 21.2 (d, *J*_{C-P} = 0.6 Hz).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 13.7.

HRMS: *m/z* calculated for C₂₅H₃₆N₂O₇P: 507.2255, found: 507.2266.

I.R. (thin film): ν 2977, 1693, 1591, 1518, 1343, 1232, 1107, 1001 and 646 cm⁻¹.

Diethyl (2-(*tert*-butylamino)-1-(2-chloro-4-nitrophenoxy)-2-oxo-1-(*p*-tolyl)ethyl)phosphonate



Synthesized according to general procedure **B**, using diethyl (4-methylbenzoyl)phosphonate **III.1-c** (512 mg, 2 mmol), 2-chloro-4-nitrophenol (358 mg, 2mmol) and *t*-butyl isocyanide (0.680 mL, 6 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 50:50) gave the desired product in 48% isolated yield (492 mg, 0.96 mmol) as orange solid.

m.p. = 85-87 °C.

R_f (Et₂O:PE, 7:3) = 0.47.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.28 (d, $J_{\text{H-H}} = 2.8$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J_{\text{H-H}} = 9.3$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 2.8$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.4$ Hz, $J_{\text{H-P}} = 2.0$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.4$ Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.94 (d, $J_{\text{H-H}} = 9.3$ Hz, 1H), 4.33-4.21 (m, 2H), 4.17-4.07 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.30 (td, $J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{H-P}} = 0.6$ Hz, 3H), 1.30 (td, $J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{H-P}} = 0.5$ Hz, 3H), 1.28 (s, 9H).

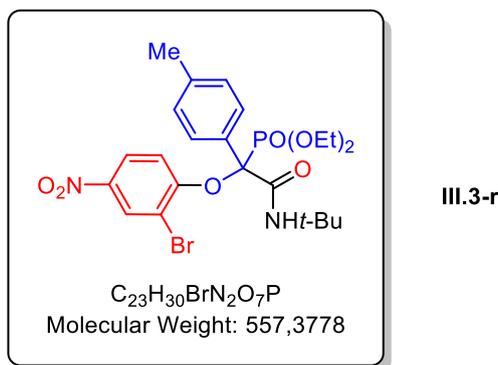
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 164.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.0$ Hz), 156.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 11.0$ Hz), 142.2, 139.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.7$ Hz), 129.0 (2C), 128.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.4$ Hz), 128.4, 128.3, 125.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.3$ Hz), 124.9, 122.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.4$ Hz), 119.2, 87.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 158.6$ Hz), 65.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.3$ Hz), 64.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.2$ Hz), 52.2, 28.3 (3C), 21.2, 16.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz), 16.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.0$ Hz).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 14.3.

HRMS: m/z calculated for C₂₃H₃₁ClN₂O₇P: 513.1552, found: 513.1565.

I.R. (thin film): ν 2967, 1693, 1583, 1521, 1478, 1345, 1269, 1241, 1036, 895, 743 and 644 cm⁻¹.

Diethyl (1-(2-bromo-4-nitrophenoxy)-2-(*tert*-butylamino)-2-oxo-1-(*p*-tolyl)ethyl)phosphonate



Synthesized according to general procedure **B**, using diethyl (4-methylbenzoyl)phosphonate **III.1-c** (512 mg, 2 mmol), 2-bromo-4-nitrophenol (436 mg, 2mmol) and *t*-butyl isocyanide (0.680 mL, 6 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 20:80 to 30:70) gave the desired product in 48% isolated yield (530 mg, 0.95 mmol) as white solid.

m.p. = 150-151.5 °C.

R_f (Et₂O:PE, 7:3) = 0.39.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.46 (d, $J_{\text{H-H}} = 2.8$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J_{\text{H-H}} = 9.3$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 2.8$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.4$ Hz, $J_{\text{H-P}} = 2.1$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.4$ Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.90 (d, $J_{\text{H-H}} = 9.3$ Hz, 1H), 4.34-4.22 (m, 2H), 4.17-4.07 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.31 (t, $J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 3H), 1.27 (s, 9H).

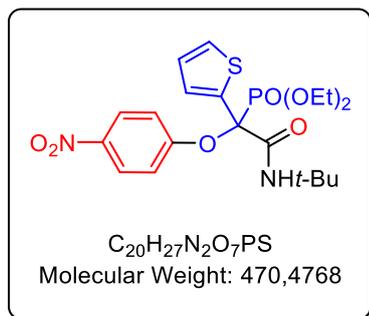
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 163.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.0$ Hz), 157.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 11.2$ Hz), 142.5, 139.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.8$ Hz), 129.0 (2C), 128.8, 128.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.4$ Hz), 128.4 (2C), 123.4, 118.8, 113.5, 87.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 157.8$ Hz), 65.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.2$ Hz), 64.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.1$ Hz), 52.2, 28.4 (3C), 21.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 0.4$ Hz), 16.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.8$ Hz), 16.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.8$ Hz).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 14.4.

HRMS: m/z calculated for $C_{23}H_{31}BrN_2O_7P^+$: 557.1047, found: 557.1026.

I.R. (thin film): ν 3411, 2976, 2929, 1693, 1581, 1519, 1473, 1343, 1265, 1239, 1040, 1021, 977 and 744 cm^{-1} .

Diethyl (2-(*tert*-butylamino)-1-(4-nitrophenoxy)-2-oxo-1-(thiophen-2-yl)ethyl)phosphonate



III.3-s

Synthesized according to general procedure **B**, using diethyl (thiophene-2-carbonyl) phosphonate **III.1-n** (496 mg, 2 mmol), 4-nitrophenol (281 mg, 2mmol) and *t*-butyl isocyanide (0.680 mL, 6 mmol). Purification by flash chromatography using (EA:PE, 20:80 to 50:50) gave the desired product in 51% isolated yield (480 mg, 1.02 mmol) as brown oil.

R_f (EA:PE, 5:5) = 0.34.

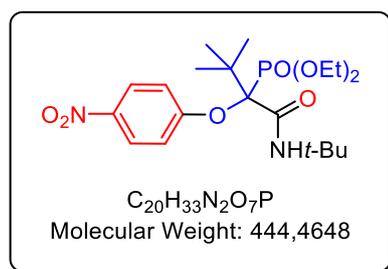
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03 (d, $J_{H-H} = 9.3$ Hz, 2H), 7.35 (ddd, $J_{H-H} = 5.1$ Hz, $J_{H-H} = 2.1$ Hz, $J_{H-H} = 1.3$ Hz, 1H), 7.08 (td, $J_{H-H} = 3.7$ Hz, $J_{H-P} = 1.3$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J_{H-H} = 5.1$ Hz, $J_{H-H} = 3.7$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J_{H-H} = 9.3$ Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 4.21-4.06 (m, 4H), 1.31 (t, $J_{H-H} = 7.1$ Hz, 6H), 1.27 (s, 9H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 164.1, 159.6 (d, $J_{C-P} = 15.2$ Hz), 142.7, 132.3 (d, $J_{C-P} = 6.1$ Hz), 129.9, 129.0, 126.2 (d, $J_{C-P} = 1.9$ Hz), 125.2 (d, $J_{C-P} = 3.6$ Hz, 2C), 118.0 (2C), 84.4 (d, $J_{C-P} = 161.3$ Hz), 65.4 (d, $J_{C-P} = 7.2$ Hz), 65.1 (d, $J_{C-P} = 7.2$ Hz), 52.4, 28.3 (3C), 16.6 (d, $J_{C-P} = 5.5$ Hz), 16.5 (d, $J_{C-P} = 5.9$ Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ 12.8.

HRMS: m/z calculated for $C_{20}H_{27}N_2NaO_7PS^+$: 493.1169, found: 493.1180.

Diethyl (1-(*tert*-butylamino)-3,3-dimethyl-2-(4-nitrophenoxy)-1-oxobutan-2-yl)phosphonate



III.3-u

Synthesized according to general procedure **B**, using diethyl pivaloylphosphonate **III.1-p** (444 mg, 2 mmol), 4-nitrophenol (281 mg, 2mmol) and *t*-butyl isocyanide (0.680 mL, 6 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 20:80 to 70:30) gave the desired product in 42% isolated yield (370 mg, 0.83 mmol) as orange solid.

m.p. = 74-76 °C.

R_f (Et₂O:PE, 7:3) = 0.39.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.12 (d, *J*_{H-H} = 9.3 Hz, 2H), 7.22 (d, *J*_{H-H} = 9.3 Hz, 2H), 5.93 (s, 1H), 4.26-4.09 (m, 2H), 4.03-3.93 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.29 (s, 9H), 1.21 (t, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, 3H), 1.05 (t, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, 3H).

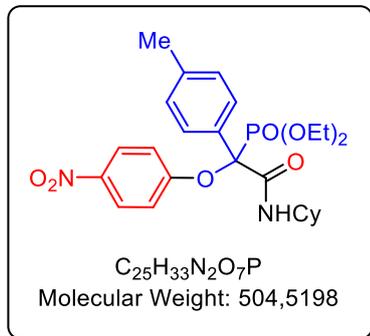
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 165.5 (d, *J*_{C-P} = 9.4 Hz), 161.8, 142.5, 124.6 (2C), 119.6 (2C), 91.9 (d, *J*_{C-P} = 153.0 Hz), 64.2 (d, *J*_{C-P} = 7.2 Hz), 61.9 (d, *J*_{C-P} = 7.4 Hz), 52.3, 40.7 (d, *J*_{C-P} = 0.4 Hz), 28.7 (3C), 27.0 (d, *J*_{C-P} = 4.2 Hz, 3C), 16.5 (d, *J*_{C-P} = 6.1 Hz), 16.2-16.1 (m).

³¹P NMR (120 MHz, CDCl₃): δ 18.4.

HRMS: *m/z* calculated for C₂₀H₃₄N₂O₇P: 445.2098, found: 445.2109.

I.R. (thin film): ν 3414, 2971, 2932, 1676, 1588, 1512, 1490, 1455, 1341, 1244, 1215, 1022, 963, 863, 861 and 753 cm⁻¹.

Diethyl (2-(cyclohexylamino)-1-(4-nitrophenoxy)-2-oxo-1-(*p*-tolyl)ethyl)phosphonate



III.3-v

Synthesized according to general procedure **C**, using diethyl (4-methylbenzoyl)phosphonate **III.1-c** (512 mg, 2 mmol), 4-nitrophenol (281 mg, 2mmol) and cyclohexyl isocyanide (0.375 mL, 3 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 40:60 to 100:0) gave the desired product in 78% isolated yield (790 mg, 1.6 mmol) as yellow solid.

m.p. = 93-95 °C.

R_f (Et₂O:PE, 7:3) = 0.17.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.04 (d, *J*_{H-H} = 9.3 Hz, 2H), 7.54 (dd, *J*_{H-H} = 8.4 Hz, *J*_{H-P} = 2.1 Hz, 2H), 7.13 (d, *J*_{H-H} = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (d, *J*_{H-H} = 9.3 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 4.17-4.04 (m, 4H), 3.85-3.76 (m, 1H), 2.33 (d, *J*_{H-H} = 1.5 Hz, 3H), 1.93-1.89 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.55-1.49 (m, 3H), 1.41-1.19 (m, 3H), 1.29 (t, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, 3H), 1.27 (t, *J*_{H-H} = 7.4 Hz, 3H), 1.17-1.08 (m, 1H), 0.93-0.83 (m, 1H).

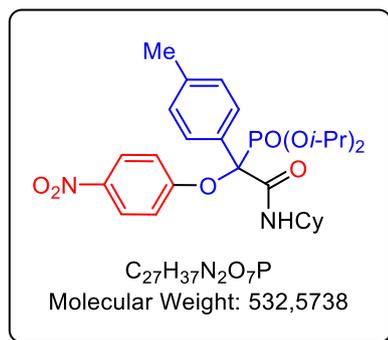
^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 164.1, 160.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 14.1$ Hz), 142.5, 138.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.2$ Hz), 128.8 (2C), 128.6 (2C), 128.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz), 125.2 (2C), 118.4 (2C), 85.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 157.8$ Hz), 65.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.3$ Hz), 64.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.2$ Hz), 48.9, 32.5, 32.4, 25.5, 24.5 (2C), 21.2, 16.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz, 2C).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ 14.8.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}^+$: 505.2098, found: 505.2088.

I.R. (thin film): ν 2931, 2855, 1683, 1590, 1516, 1491, 1342, 1257, 1230, 1022, 974, 863 and 751 cm^{-1} .

N-cyclohexyl-2-(diisopropylphosphoryl)-2-(4-nitrophenoxy)-2-(*p*-tolyl)acetamide



III.3-w

Synthesized according to general procedure **C**, using diisopropyl (4-methylbenzoyl)phosphonate **III.1-m** (569 mg, 2 mmol), 4-nitrophenol (281 mg, 2mmol) and cyclohexyl isocyanide (0.375 mL, 3 mmol). Purification by flash chromatography using ($\text{Et}_2\text{O}:\text{PE}$, 60:40 to 80:20) gave the desired product in 62% isolated yield (664 mg, 1.25 mmol) as yellow solid.

m.p. = 123-125 °C.

R_f ($\text{Et}_2\text{O}:\text{PE}$, 8:2) = 0.26.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.02 (d, $J_{\text{H-H}} = 9.3$ Hz, 2H), 7.49 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.5$ Hz, $J_{\text{H-P}} = 2.3$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.2$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.1$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J_{\text{H-H}} = 9.3$ Hz, 2H), 4.77 (dq, $J_{\text{H-P}} = 12.4$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 6.2$ Hz, 1H), 4.69 (dq, $J_{\text{H-P}} = 12.5$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 6.2$ Hz, 1H), 3.82-3.73 (m, 1H), 2.31 (d, $J_{\text{H-H}} = 1.7$ Hz, 3H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.69-1.64 (m, 1H), 1.53-1.47 (m, 3H), 1.39-1.32 (m, 1H), 1.30 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.2$ Hz, 3H), 1.28 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.2$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.2$ Hz, 6H), 1.24-1.18 (m, 2H), 1.16-1.10 (m, 1H), 0.90-0.81 (m, 1H).

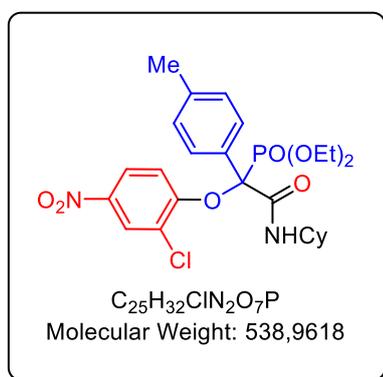
^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 164.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.3$ Hz), 160.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 14.9$ Hz), 142.4, 138.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.2$ Hz), 128.8 (2C), 128.5 (2C), 128.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz), 125.2 (2C), 118.2 (2C), 85.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 159.8$ Hz), 74.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.5$ Hz), 73.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.6$ Hz), 48.7, 32.4 (2C), 25.4, 24.6, 24.4, 24.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.0$ Hz, 2C), 23.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.8$ Hz, 2C), 21.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 0.5$ Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ 13.4.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}^+$: 533.2411, found: 533.2394.

I.R. (thin film): ν 2980, 2931, 2855, 1687, 1590, 1516, 1491, 1342, 1256, 1229, 1104, 993, 862, 850 and 752 cm^{-1} .

Diethyl (1-(2-chloro-4-nitrophenoxy)-2-(cyclohexylamino)-2-oxo-1-(p-tolyl)ethyl)phosphonate



III.3-x

Synthesized according to general procedure **C**, using diethyl (4-methylbenzoyl)phosphonate **III.1-c** (512 mg, 2 mmol), 2-chloro-4-nitrophenol (347 mg, 2mmol) and cyclohexyl isocyanide (0.375 mL, 3 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 40:60) gave the desired product in 49% isolated yield (534 mg, 1.0 mmol) as yellow solid.

m.p. = 118-120 °C.

R_f (Et₂O:PE, 7:3) = 0.42.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.24 (d, *J*_{H-H} = 2.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J*_{H-H} = 9.3 Hz, *J*_{H-H} = 2.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J*_{H-H} = 8.4 Hz, *J*_{H-P} = 2.0 Hz, 2H), 7.19 (d, *J*_{H-H} = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*_{H-H} = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (d, *J*_{H-H} = 9.3 Hz, 1H), 4.30-4.18 (m, 2H), 4.16-4.05 (m, 2H), 3.85-3.76 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.70-1.52 (m, 4H), 1.37-1.23 (m, 3H), 1.28 (td, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, *J*_{H-P} = 0.4 Hz, 3H), 1.27 (td, *J*_{H-H} = 7.0 Hz, *J*_{H-P} = 0.4 Hz, 3H), 1.19-1.09 (m, 1H), 1.04-0.95 (m, 1H).

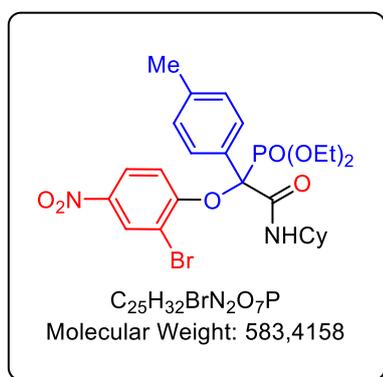
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 164.2 (d, *J*_{C-P} = 2.1 Hz), 156.0 (d, *J*_{C-P} = 10.8 Hz), 142.1, 139.0 (d, *J*_{C-P} = 2.7 Hz), 129.0 (2C), 128.6 (d, *J*_{C-P} = 3.5 Hz), 128.3 (2C), 125.6 (d, *J*_{C-P} = 4.4 Hz), 124.8, 122.5 (d, *J*_{C-P} = 2.9 Hz), 119.1, 87.2 (d, *J*_{C-P} = 158.9 Hz), 65.1 (d, *J*_{C-P} = 7.3 Hz), 64.9 (d, *J*_{C-P} = 7.1 Hz), 48.7 (d, *J*_{C-P} = 3.0 Hz), 32.4, 32.3, 25.4, 24.5, 24.4, 21.1, 16.4 (d, *J*_{C-P} = 5.6 Hz), 16.4 (d, *J*_{C-P} = 5.7 Hz).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 14.1.

HRMS: *m/z* calculated for C₂₅H₃₃ClN₂O₇P: 539.1708, found: 539.1719.

I.R. (thin film): ν 3331, 2929, 1685, 1583, 1520, 1478, 1346, 1267, 1036, 890 and 743 cm⁻¹.

diethyl (1-(2-bromo-4-nitrophenoxy)-2-(cyclohexylamino)-2-oxo-1-(*p*-tolyl)ethyl)phosphonate



III.3-y

Synthesized according to general procedure **C**, using diethyl (4-methylbenzoyl)phosphonate **III.1-c** (512 mg, 2 mmol), 2-bromo-4-nitrophenol (445 mg, 2mmol) and cyclohexyl isocyanide (0.375 mL, 3 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 40:60 to 70:30) gave the desired product in 78% isolated yield (900 mg, 1.54 mmol) as yellow solid.

m.p. = 81-83 °C.

R_f (Et₂O:PE, 7:3) = 0.34.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.40 (d, *J*_{H-H} = 2.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J*_{H-H} = 9.3 Hz, *J*_{H-H} = 2.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J*_{H-H} = 8.4 Hz, *J*_{H-P} = 2.0 Hz, 2H), 7.14 (d, *J*_{H-H} = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*_{H-H} = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (d, *J*_{H-H} = 9.3 Hz, 1H), 4.30-4.18 (m, 2H), 4.14-4.04 (m, 2H), 3.83-3.74 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.69-1.64 (m, 1H), 1.60-1.56 (m, 1H), 1.53-1.49 (m, 2H), 1.38 – 1.20 (m, 3H), 1.27 (td, *J*_{H-H} = 7.3 Hz, *J*_{H-P} = 0.6 Hz, 3H), 1.26 (td, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, *J*_{H-P} = 0.6 Hz, 3H), 1.18-1.12 (m, 1H), 1.02-0.93 (m, 1H).

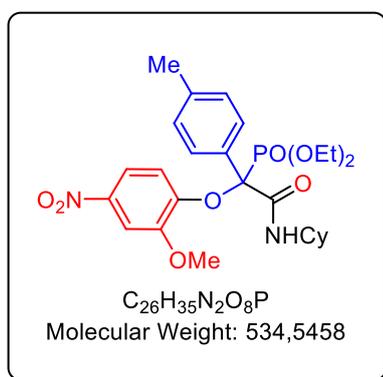
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 164.0 (d, *J*_{C-P} = 2.1 Hz), 156.9 (d, *J*_{C-P} = 10.9 Hz), 142.3, 138.9 (d, *J*_{C-P} = 2.7 Hz), 128.9 (2C), 128.7, 128.6 (d, *J*_{C-P} = 3.5 Hz), 128.3, 128.2, 123.2, 118.7, 113.3, 87.2 (d, *J*_{C-P} = 158.4 Hz), 65.0 (d, *J*_{C-P} = 7.2 Hz), 64.8 (d, *J*_{C-P} = 7.2 Hz), 48.6, 32.3 (2C), 25.3, 24.4, 24.3, 21.1, 16.4 (d, *J*_{C-P} = 5.9 Hz), 16.3 (d, *J*_{C-P} = 5.9 Hz).

³¹P NMR (120 MHz, CDCl₃): δ 14.0.

HRMS: *m/z* calculated for C₂₅H₃₃BrN₂O₇P⁺: 583.1203, found: 583.1181.

I.R. (thin film): ν 2930, 2855, 1687, 1581, 1520, 1474, 1344, 1266, 1239, 1040, 1022, 976, 891 and 744 cm⁻¹.

Diethyl (2-(cyclohexylamino)-1-(2-methoxy-4-nitrophenoxy)-2-oxo-1-(*p*-tolyl)ethyl)phosphonate



III.3-z

Synthesized according to general procedure **C**, using diethyl (4-methylbenzoyl)phosphonate **III.1-c** (512 mg, 2 mmol), 2-methoxy-4-nitrophenol (349 mg, 2mmol) and cyclohexyl isocyanide (0.375 mL, 3 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 40:60 to 90:10) gave the desired product in 65% isolated yield (700 mg, 1.31 mmol) as orange solid.

m.p. = 99-101 °C.

R_f (Et₂O:PE, 80:20) = 0.21.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.58 (d, *J*_{H-H} = 2.3 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*_{H-H} = 9.0 Hz, 1H, NH), 7.43 (d, *J*_{H-H} = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, *J*_{H-H} = 9.0 Hz, 1H), 6.99 (d, *J*_{H-H} = 8.0 Hz, 2H), 4.28-4.15 (m, 4H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.96-1.94 (m, 1H), 1.81-1.79 (m, 1H), 1.72-1.56 (m, 3H), 1.38-1.05 (m, 5H), 1.28 (t, *J*_{H-H} = 7.3 Hz, 3H), 1.26 (t, *J*_{H-H} = 7.4 Hz, 3H).

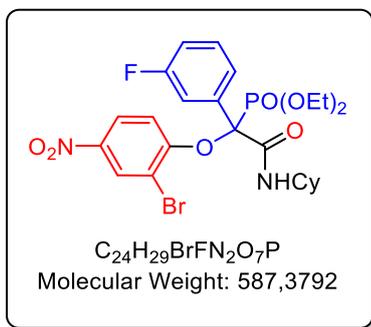
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 165.8 (d, *J*_{C-P} = 1.4 Hz), 151.2, 149.4 (d, *J*_{C-P} = 7.2 Hz), 143.2, 139.1 (2C), 129.2 (2C), 128.7 (2C), 121.3, 116.3, 106.5, 87.9 (d, *J*_{C-P} = 163.9 Hz), 64.7 (d, *J*_{C-P} = 7.5 Hz), 64.6 (d, *J*_{C-P} = 7.0 Hz), 56.0, 48.4, 32.8, 32.7, 25.5, 24.6 (2C), 21.1, 16.4 (d, *J*_{C-P} = 5.7 Hz), 16.4 (d, *J*_{C-P} = 5.5 Hz).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 14.7.

HRMS: *m/z* calculated for C₂₆H₃₆N₂O₈P: 535.2204, found: 535.2211.

I.R. (thin film): ν 3390, 2929, 2855, 1678, 1518, 1497, 1343, 1261, 1023, 973, 801 and 741 cm⁻¹

Diethyl (1-(2-bromo-4-nitrophenoxy)-2-(cyclohexylamino)-1-(3-fluorophenyl)-2-oxoethyl)phosphonate



III.3-aa

Synthesized according to general procedure **C**, using diethyl (3-fluorobenzoyl)phosphonate **III.1-q** (520 mg, 2 mmol), 2-bromo-4-nitrophenol (445 mg, 2mmol) and cyclohexyl isocyanide (0.375 mL, 3 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:DCM, 2:98 to 4:96) gave the desired product in 47% isolated yield (553 mg, 0.94 mmol) as yellow solid.

m.p. = 105-107 °C.

R_f (Et₂O:DCM, 2:98) = 0.32.

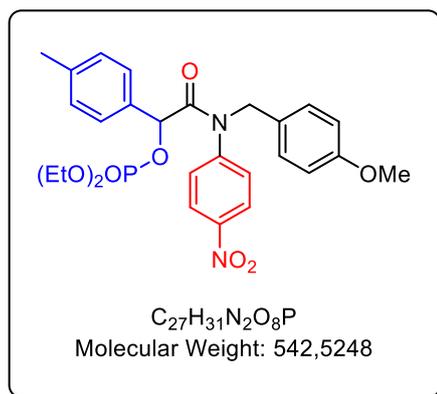
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.45 (d, *J*_{H-H} = 2.7 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J*_{H-H} = 9.3 Hz, *J*_{H-H} = 2.7 Hz, 1H), 7.44 (dq apparent, *J* = 10.5 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.30 (td, *J*_{H-H} = 8.1 Hz, *J*_{H-F} = 5.9 Hz, 1H), 7.07 (d, *J*_{H-H} = 8.4 Hz, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.82 (d, *J*_{H-H} = 9.3 Hz, 1H), 4.32-4.21 (m, 2H), 4.16-4.06 (m, 2H), 3.81-3.72 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.54-1.50 (m, 3H), 1.36-1.22 (m, 3H), 1.29 (td, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, *J*_{H-P} = 0.7 Hz, 3H), 1.27 (td, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, *J*_{H-P} = 0.7 Hz, 3H), 1.20-1.11 (m, 1H), 0.96-0.88 (m, 1H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 163.3 (d, *J*_{C-P} = 1.4 Hz), 162.3 (dd, *J*_{C-F} = 246.0 Hz, *J*_{C-P} = 2.6 Hz), 156.5 (d, *J*_{C-P} = 11.5 Hz), 142.6, 134.3 (dd, *J*_{C-F} = 7.7 Hz, *J*_{C-P} = 3.8 Hz), 129.5 (dd, *J*_{C-F} = 8.1 Hz, *J*_{C-P} = 2.4 Hz), 128.9, 123.9 (dd, *J*_{C-P} = 4.4 Hz, *J*_{C-F} = 3.2 Hz), 123.3, 118.0, 116.0 (dd, *J*_{C-F} = 24.7 Hz, *J*_{C-P} = 4.5 Hz), 115.9 (dd, *J*_{C-F} = 21.0 Hz, *J*_{C-P} = 2.7 Hz), 113.2, 86.4 (dd, *J*_{C-P} = 156.9 Hz, *J*_{C-F} = 1.9 Hz), 65.2 (d, *J*_{C-P} = 7.2 Hz), 64.9 (d, *J*_{C-P} = 7.2 Hz), 48.8, 32.2 (2C), 25.3, 24.4, 24.2, 16.4 (d, *J*_{C-P} = 5.7 Hz), 16.3 (d, *J*_{C-P} = 5.7 Hz).

³¹P NMR (120 MHz, CDCl₃): δ 13.4 (d, *J*_{P-F} = 1.1 Hz).

HRMS: *m/z* calculated for C₂₄H₃₀BrFN₂O₇P⁺: 587.0953, found: 587.0946.

I.R. (thin film): ν 2930, 2855, 1689, 1584, 1522, 1477, 1345, 1255, 1154, 1032, 890, 790 and 745 cm⁻¹.

Diethyl (2-((4-methoxybenzyl)(4-nitrophenyl)amino)-2-oxo-1-(*p*-tolyl)ethyl) phosphate

III.4-a

Synthesized according to general procedure **B**, using diethyl (4-methylbenzoyl)phosphonate **III.1-c** (512 mg, 2 mmol), 4-nitrophenol (281 mg, 2mmol) and 4-methoxybenzylisocyanide (882 mg, 6 mmol). Purification by flash chromatography using (EA:PE, 10:90 to 60:40) gave the compound **III.4-a** in 67% isolated yield (722 mg, 1.33 mmol) as orange oil.

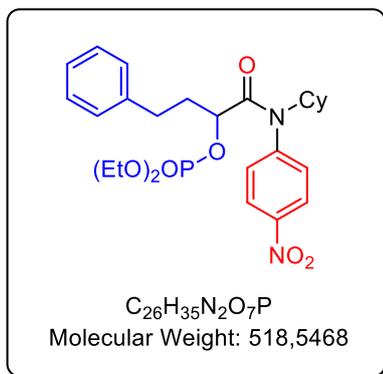
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.08 (d, *J*_{H-H} = 8.9 Hz, 2H), 7.06 (d, *J*_{H-H} = 7.9 Hz, 2H), 7.01-6.98 (m, 6H), 6.73 (d, *J*_{H-H} = 8.6 Hz, 2H), 5.58 (d, *J*_{H-P} = 6.2 Hz, 1H), 4.88 (d, *J*_{H-P} = 14.5 Hz, 1H), 4.76 (d, *J*_{H-P} = 14.5 Hz, 1H), 4.32-4.22 (m, 2H), 3.86 (p, *J*_{H-P} = 7.2 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.37 (t, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, 3H), 1.12 (t, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 167.8 (d, *J*_{C-P} = 3.1 Hz), 159.3, 147.2, 146.3, 139.7, 131.6 (d, *J*_{C-P} = 7.7 Hz), 130.3 (2C), 130.0 (2C), 129.6 (2C), 128.0 (2C), 128.0 (C_q), 124.8 (2C), 114.0 (2C), 75.7 (d, *J*_{C-P} = 4.2 Hz), 64.6 (d, *J*_{C-P} = 6.0 Hz), 64.0 (d, *J*_{C-P} = 6.2 Hz), 55.3 (d, *J*_{C-P} = 3.7 Hz), 53.0, 21.3, 16.2 (d, *J*_{C-P} = 8.2 Hz), 15.9 (d, *J*_{C-P} = 7.9 Hz).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ -1.8.

II.2. Cascade Smiles-PB-Truce-Smiles

1-(cyclohexyl(4-nitrophenyl)amino)-1-oxo-4-phenylbutan-2-yl diethyl phosphate



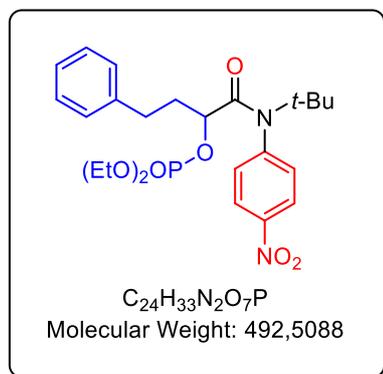
III.4-b

To a solution of Passerini-Smiles adduct **III.3-a** (50 mg, 0.1 mmol) in acetonitrile (0.2 M) was added DBU (22 μ L, 0.15 mmol), and the resulting solution was stirred at *rt* for 20 min. The mixture was extracted with DCM (2 x 10 mL). The organic phase was dried over $MgSO_4$, concentrated under reduced pressure and the crude residue was purified by flash chromatography on silica gel to yield the Phospha-Brook product **III.4-b** (24 mg, 48% yield).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.10 (d, $J_{H-H} = 6.6$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J_{H-H} = 6.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J_{H-H} = 6.6$ Hz, 1H), 7.10-7.04 (m, 3H), 6.94-6.89 (m, 3H), 4.58-4.52 (m, 1H), 4.28-4.22 (m, 3H), 4.15-4.07 (m, 2H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.50-2.43 (m, 1H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.80-1.54 (m, 7H), 1.37 (td, $J_{H-H} = 7.1$ Hz, $J_{H-H} = 0.9$ Hz, 3H), 1.33 (td, $J_{H-H} = 7.1$ Hz, $J_{H-H} = 0.8$ Hz, 3H), 1.00-0.80 (m, 4H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 168.9, 147.4, 143.3, 140.0, 132.2, 130.5, 128.7 (2C), 128.5 (2C), 126.2, 124.7, 124.3, 72.3 (d, $J_{C-P} = 5.0$ Hz), 64.5 (d, $J_{C-P} = 5.9$ Hz), 64.1 (d, $J_{C-P} = 6.1$ Hz), 55.1, 34.9 ($J_{C-P} = 9.5$ Hz), 31.9, 30.9, 30.8, 25.8, 25.6, 25.3, 16.3 (d, $J_{C-P} = 7.0$ Hz), 16.2 (d, $J_{C-P} = 7.3$ Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$): δ -1.1.

1-(*tert*-butyl(4-nitrophenyl)amino)-1-oxo-4-phenylbutan-2-yl diethyl phosphate

III.4-c

To a solution of Passerini-Smiles adduct **III.3-b** (50 mg, 0.1 mmol) in acetonitrile (0.2 M) was added DBU (22 μ L, 0.15 mmol), and the resulting solution was stirred at *rt* for 24 h. The mixture was extracted with DCM (2 x 10 mL). The organic phase was dried over MgSO_4 , concentrated under reduced pressure and the crude residue was purified by flash chromatography on silica gel to yield the Phospha-Brook product **III.4-c** (18 mg, 37% yield) as transparent oil.

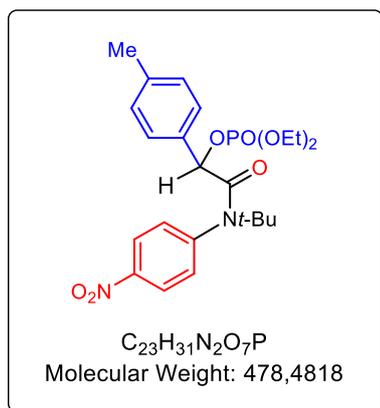
R_f ($\text{Et}_2\text{O}:\text{PE}$, 80:20) = 0.32.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.09 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.7$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 2.7$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.6$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 2.7$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.7$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 2.2$ Hz, 1H), 7.11-7.04 (m, 3H), 6.91-6.88 (m, 3H), 4.23 (p, $J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 2H), 4.17-4.06 (m, 3H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.37 (td, $J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.0$ Hz, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.2 (td, $J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.0$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 169.5, 147.2, 145.7, 140.1, 131.8, 130.5, 128.7 (2C), 128.5 (2C), 126.3, 124.6, 124.1, 73.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.8$ Hz), 64.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz), 64.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz), 59.6, 34.8 ($J_{\text{C-P}} = 9.6$ Hz), 30.8, 29.1 (3C), 16.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.8$ Hz), 16.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.2$ Hz).

$^{31}\text{P NMR}$ (162 MHz, CDCl_3): δ -1.1.

2-(*tert*-butyl(4-nitrophenyl)amino)-2-oxo-1-(*p*-tolyl)ethyl diethyl phosphate



III.4-d

To a solution of Passerini-Smiles adduct **III.3-e** (96 mg, 0.2 mmol) in acetonitrile (0.2 M) was added DBU (15 μ L, 0.1 mmol), and the resulting solution was stirred at *rt* for one hour. The mixture was extracted with DCM (2 x 10 mL). The organic phase was dried over MgSO_4 , concentrated under reduced pressure and the crude residue was purified by flash chromatography on silica gel to yield the Phospha-Brook product **III.4-d** (72 mg, 75% yield) as yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.30 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.6$ Hz, $J_{\text{H-P}} = 2.5$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.6$ Hz, $J_{\text{H-P}} = 2.5$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.6$ Hz, $J_{\text{H-P}} = 2.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.1$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.1$ Hz, 2H), 6.55 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.6$ Hz, $J_{\text{H-P}} = 2.0$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J_{\text{H-P}} = 7.2$ Hz, 1H), 4.29-4.18 (m, 2H), 3.85-3.78 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.36 (td, $J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{H-P}} = 1.0$ Hz, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.10 (td, $J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{H-P}} = 0.9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 167.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.1$ Hz), 147.5, 145.7, 139.6, 132.6, 131.9, 131.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.6$ Hz), 129.6 (2C), 128.5 (2C), 124.8, 123.5, 76.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.3$ Hz), 64.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.0$ Hz), 63.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.2$ Hz), 59.9, 29.0 (3C), 21.4, 16.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.3$ Hz), 15.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.1$ Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ -1.8.

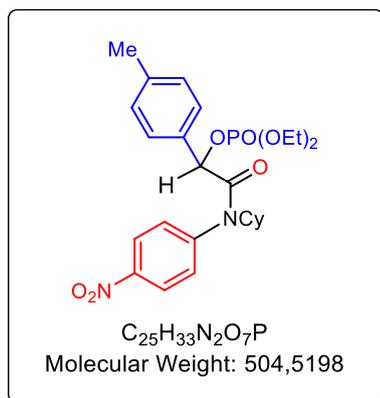
HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{NaO}_7\text{P}^+$: 501.1761, found: 501.1752.

I.R. (thin film): ν 2979, 2929, 1682, 1524, 1347, 1272, 1028, 966 and 736 cm^{-1} .

General procedure D:

To a solution of Passerini-Smiles adduct **III.3** (0.2 mmol, 1.0 equiv.) in acetonitrile (0.2 M) was added Cs_2CO_3 (34 mg, 0.1 mmol, 0.5 equiv.), and the resulting solution was stirred at *rt* for one hour. The reaction mixture was filtered on cotton and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel to afford a pure product.

2-(cyclohexyl(4-nitrophenyl)amino)-2-oxo-1-(*p*-tolyl)ethyl diethyl phosphate



III.4-e

Obtained according to general procedure **D**, using Passerini-Smiles adduct **III.3-v** (101 mg, 0.2 mmol). Purification by flash chromatography using (Et_2O :DCM, 2:98 to 10:90) gave the product in 34% isolated yield (34 mg, 0.067 mmol) as orange solid.

m.p. = 126-128 $^\circ\text{C}$.

R_f (Et_2O :DCM, 2:98) = 0.32.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.30 (d, $J_{\text{H-H}} = 5.7$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J_{\text{H-H}} = 5.7$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J_{\text{H-H}} = 5.7$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J_{\text{H-H}} = 7.7$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J_{\text{H-H}} = 7.7$ Hz, 2H), 6.61 (d, $J_{\text{H-H}} = 5.7$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J_{\text{H-P}} = 6.0$ Hz, 1H), 4.64-4.58 (m, 1H), 4.29-4.19 (m, 2H), 3.86-3.79 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.82-1.67 (m, 4H), 1.57-1.53 (m, 1H), 1.41-1.29 (m, 2H), 1.35 (td, $J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{H-P}} = 0.9$ Hz, 3H), 1.10 (td, $J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{H-P}} = 0.9$ Hz, 3H), 0.96-0.79 (m, 3H).

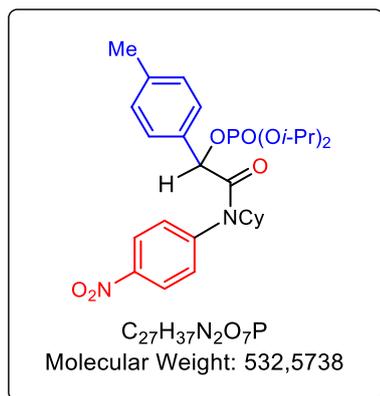
^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 167.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.1$ Hz), 147.7, 143.5, 139.7, 132.3 (2C), 131.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.7$ Hz), 129.6 (2C), 128.3 (2C), 124.8, 123.8, 76.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.0$ Hz), 64.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.0$ Hz), 63.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.3$ Hz), 55.5, 31.7, 31.1, 25.7 (2C), 25.3, 21.4, 16.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.2$ Hz), 15.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.1$ Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ -1.9.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}^+$: 505.2098, found: 505.2099.

I.R. (thin film): ν 2931, 2857, 1676, 1591, 1523, 1345, 1266, 1025, 971, 902, 723 and 708 cm^{-1} .

2-(cyclohexyl(4-nitrophenyl)amino)-2-oxo-1-(*p*-tolyl)ethyl diisopropyl phosphate



III.4-f

Obtained according to general procedure **D**, using Passerini-Smiles adduct **III.3-w** (107 mg, 0.2 mmol). Purification by flash chromatography using ($\text{Et}_2\text{O}:\text{DCM}$, 2:98) gave the product in 26% isolated yield (28 mg, 0.05 mmol) as transparent oil.

R_f ($\text{Et}_2\text{O}:\text{DCM}$, 2:98) = 0.33.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.30 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.0$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J_{\text{H-H}} = 7.7$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J_{\text{H-H}} = 7.7$ Hz, 2H), 6.63 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.0$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J_{\text{H-P}} = 6.0$ Hz, 1H), 4.83 (dq, $J_{\text{H-P}} = 12.6$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 6.2$ Hz, 1H), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.33 (dq, $J_{\text{H-P}} = 12.6$, $J_{\text{H-H}} = 6.2$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.89-1.66 (m, 6H), 1.55 (d, $J_{\text{H-H}} = 12.8$ Hz, 1H), 1.36 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.2$ Hz, 6H), 1.09 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.2$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.2$ Hz, 3H), 0.95-0.82 (m, 3H).

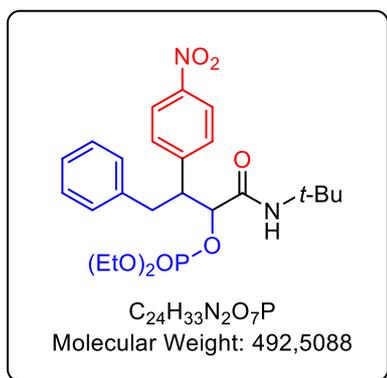
^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 167.1, 147.6, 143.7, 139.5, 132.4 (2C), 132.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.7$ Hz), 129.5 (2C), 128.2 (2C), 124.7, 123.7, 75.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.0$ Hz), 73.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.2$ Hz), 72.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.2$ Hz), 55.4, 31.7, 31.1, 25.7 (2C), 25.3, 23.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz), 23.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz), 23.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz), 21.4.

^{31}P NMR (120 MHz, CDCl_3): δ -3.5.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}^+$: 533.2411, found: 533.2400.

I.R. (thin film): ν 2933, 1678, 1591, 1524, 1493, 1346, 1267, 1005, 909 and 862 cm^{-1} .

1-(*tert*-butylamino)-3-(4-nitrophenyl)-1-oxo-4-phenylbutan-2-yl diethyl phosphate



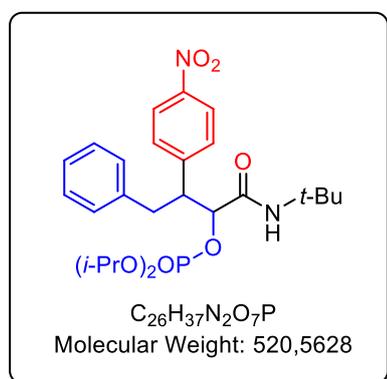
III.5-b

To a solution of Passerini-Smiles adduct **III.3-b** (50 mg, 0.1 mmol) in acetonitrile (0.2 M) was added DBU (22 μ L, 0.15 mmol), and the resulting solution was stirred at *rt* for 24 h. The mixture was extracted with DCM (2 x 10 mL). The organic phase was dried over $MgSO_4$, concentrated under reduced pressure and the crude residue was purified by flash chromatography on silica gel to afford the compound **III.5-b** as a mixture of two diastereomers.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), * = minor diastereomer: δ 8.11* (d, $J_{H-H} = 8.8$ Hz, 2H), 8.09 (d, $J_{H-H} = 8.8$ Hz, 2H), 7.44* (d, $J_{H-H} = 8.8$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J_{H-H} = 8.8$ Hz, 2H), 7.21-7.18 (m, 2H, 3H*), 7.15-7.09 (m, 3H, 2H*), 6.15* (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.88 (dd, $J_{H-H} = 8.9$ Hz, $J_{H-P} = 3.2$ Hz, 1H), 4.75* (dd, $J_{H-H} = 8.9$ Hz, $J_{H-P} = 3.8$ Hz, 1H), 4.21-4.11 (m, 4H, 2H*), 4.06-3.99* (m, 2H), 3.82 (dq, $J_{H-H} = 6.1$ Hz, $J_{H-H} = 2.8$ Hz, 1H), 3.76* (dq, $J_{H-H} = 6.0$ Hz, $J_{H-H} = 3.5$ Hz, 1H), 3.36* (dd, $J_{H-H} = 14.0$ Hz, $J_{H-H} = 6.2$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J_{H-H} = 14.0$ Hz, $J_{H-H} = 6.4$ Hz, 1H), 3.11* (dd, $J_{H-H} = 14.0$ Hz, $J_{H-H} = 8.9$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J_{H-H} = 13.9$ Hz, $J_{H-H} = 9.1$ Hz, 1H), 1.39-1.34 (m, 6H, 6H*), 1.25* (s, 9H), 1.11 (s, 9H).

^{31}P NMR (120 MHz, $CDCl_3$): δ -1.5, -2.1.

1-(*tert*-butylamino)-3-(4-nitrophenyl)-1-oxo-4-phenylbutan-2-yl diisopropyl phosphate



III.5-c

To a solution of Passerini-Smiles adduct **III.3-c** (50 mg, 0.1 mmol) in acetonitrile (0.2 M) was added DBU (22 μ L, 0.15 mmol), and the resulting solution was stirred at *rt* for 2 h. The mixture

was extracted with DCM (2 x 10 mL). The organic phase was dried over MgSO₄, concentrated under reduced pressure and the crude residue was purified by flash chromatography on silica gel to yield the compound **III.5-c** (23 mg, 46% yield) as orange oil as a mixture of two diastereomers (1 : 0.45).

R_f (Et₂O:PE, 7:3) = 0.26.

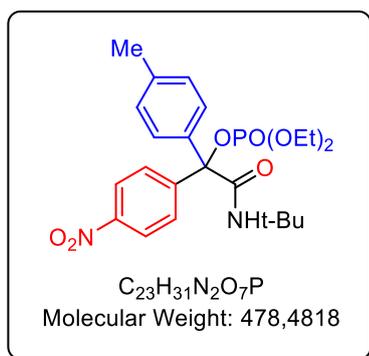
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), * = minor diastereomer: δ 8.10* (d, *J*_{H-H} = 9.6 Hz, 2H), 8.07 (d, *J*_{H-H} = 8.9 Hz, 2H), 7.44* (d, *J*_{H-H} = 8.8 Hz, 2H), 7.39 (d, *J*_{H-H} = 8.8 Hz, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H, 3H*), 7.14-7.10 (m, 3H, 2H*), 6.18* (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.87 (dd, *J*_{H-H} = 9.0 Hz, *J*_{H-P} = 2.9 Hz, 1H), 4.76-4.66 (m, 2H, 2H*), 4.64-4.53* (m, 1H), 3.83 (dq, *J*_{H-H} = 6.2 Hz, *J*_{H-H} = 2.9 Hz, 1H), 3.76* (dq, *J*_{H-H} = 6.0 Hz, *J*_{H-H} = 3.5 Hz, 1H), 3.39* (dd, *J*_{H-H} = 14.0 Hz, *J*_{H-H} = 6.2 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J*_{H-H} = 13.9 Hz, *J*_{H-H} = 6.5 Hz, 1H), 3.12 (dd, *J*_{H-H} = 14.2 Hz, *J*_{H-H} = 5.2 Hz, 1H), 3.09* (dd, *J*_{H-H} = 14.1 Hz, *J*_{H-H} = 5.3 Hz, 1H), 1.37-1.34 (m, 9H, 9H*), 1.32 (d, *J*_{H-H} = 6.2 Hz, 3H, 3H*), 1.25* (s, 9H), 1.11 (s, 9H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃), * = minor diastereomer: δ 167.4 (d, *J*_{C-P} = 2.2 Hz), 167.1* (d, *J*_{C-P} = 4.0 Hz), 147.2*, 147.1, 147.0*, 146.3, 138.7*, 138.4, 130.6 (2C), 130.3* (2C), 129.3* (2C), 129.2 (2C), 128.6 (2C), 128.6* (2C), 126.7, 126.5*, 123.3* (2C), 123.1 (2C), 79.6 (d, *J*_{C-P} = 7.1 Hz), 79.5* (d, *J*_{C-P} = 7.3 Hz), 73.8 (d, *J*_{C-P} = 6.4 Hz, 2C), 72.2* (d, *J*_{C-P} = 5.9 Hz, 2C), 51.6*, 51.4, 50.3* (d, *J*_{C-P} = 4.5 Hz), 49.5 (d, *J*_{C-P} = 5.3 Hz), 38.0, 36.0*, 28.6* (3C), 28.4 (3C), 24.0* (d, *J*_{C-P} = 4.4 Hz, 2C), 24.0* (d, *J*_{C-P} = 5.0 Hz, 2C), 23.8 (d, *J*_{C-P} = 4.7 Hz, 2C), 23.8 (d, *J*_{C-P} = 4.9 Hz, 2C).

³¹P NMR (120 MHz, CDCl₃): δ -3.0, -3.8.

HRMS: *m/z* calculated for C₂₆H₃₈N₂O₇P⁺: 521.2395, found: 521.2411.

2-(*tert*-butylamino)-1-(4-nitrophenyl)-2-oxo-1-(*p*-tolyl)ethyl diethyl phosphate



III.6-a

Synthesized according to general procedure **D**, using Passerini-Smiles adduct **III.3-e** (96 mg, 0.2 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 50:50 to 70:30) gave the desired product in 95% isolated yield (91 mg, 0.19 mmol) as yellow oil.

R_f (Et₂O:PE, 7:3) = 0.29.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.10 (d, *J*_{H-H} = 9.1 Hz, 2H), 7.61 (d, *J*_{H-H} = 9.1 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (d, *J*_{H-H} = 8.1 Hz, 2H), 7.09 (d, *J*_{H-H} = 8.1 Hz, 2H), 3.91-3.66 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.14 (td, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, *J*_{H-P} = 1.1 Hz, 3H), 1.09 (td, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, *J*_{H-P} = 1.1 Hz, 3H).

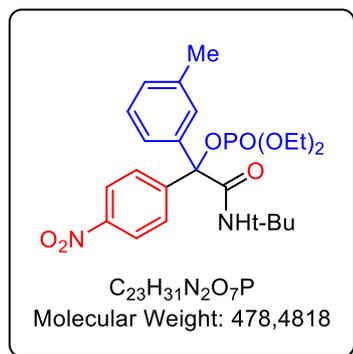
^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 167.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.1$ Hz), 146.6, 146.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.4$ Hz), 138.4, 134.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.5$ Hz), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 127.8 (2C), 121.6 (2C), 88.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.9$ Hz), 63.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz), 63.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.0$ Hz), 51.0, 27.5 (3C), 20.2, 15.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.7$ Hz, 2C).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ -5.9.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}^+$: 479.1942, found: 479.1934.

I.R. (thin film): ν 2978, 1686, 1521, 1348, 1275, 1027, 999, 808 and 734 cm^{-1} .

2-(*tert*-butylamino)-1-(4-nitrophenyl)-2-oxo-1-(*m*-tolyl)ethyl diethyl phosphate



III.6-b

Synthesized according to general procedure **D**, using Passerini-Smiles adduct **III.3-f** (96 mg, 0.2 mmol). Purification by flash chromatography using ($\text{Et}_2\text{O}:\text{PE}$, 50:50) gave the desired product in 93% isolated yield (89 mg, 0.186 mmol) as orange oil.

R_f ($\text{Et}_2\text{O}:\text{PE}$, 7:3) = 0.38.

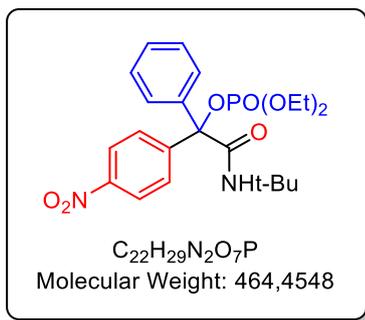
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.16 (d, $J_{\text{H-H}} = 9.1$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J_{\text{H-H}} = 9.1$ Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.23 (d, $J_{\text{H-H}} = 7.7$ Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 3H), 3.97-3.71 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.19 (td, $J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{H-P}} = 1.0$ Hz, 3H), 1.15 (td, $J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{H-P}} = 1.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 168.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.9$ Hz), 147.6, 147.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.4$ Hz), 138.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.6$ Hz), 137.7, 130.1, 130.0, 129.6 (2C), 128.0, 126.5, 122.6 (2C), 89.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 8.0$ Hz), 64.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.8$ Hz), 64.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.0$ Hz), 52.1, 28.5 (3C), 21.6, 16.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.7$ Hz), 16.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.7$ Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ -5.9.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}$: 479.1942, found: 479.1953.

I.R. (thin film): ν 2976, 1685, 1521, 1349, 1278, 1024 and 733 cm^{-1} .

2-(tert-butylamino)-1-(4-nitrophenyl)-2-oxo-1-phenylethyl diethyl phosphate

III.6-c

Synthesized according to general procedure **D**, using Passerini-Smiles adduct **III.3-j** (93 mg, 0.2 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 50:50) gave the desired product in 92% isolated yield (86 mg, 0.185 mmol) as orange oil.

R_f (Et₂O:PE, 7:3) = 0.26.

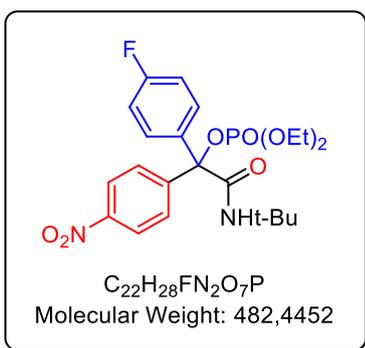
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.16 (d, *J*_{H-H} = 9.1 Hz, 2H), 7.67 (d, *J*_{H-H} = 9.1 Hz, 2H), 7.40-7.34 (m, 6H), 3.96-3.70 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.19 (td, *J*_{H-H} = 7.2 Hz, *J*_{H-P} = 1.2 Hz, 3H), 1.15 (td, *J*_{H-H} = 7.2 Hz, *J*_{H-P} = 1.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 168.0 (d, *J*_{C-P} = 4.1 Hz), 147.7, 147.1 (d, *J*_{C-P} = 5.3 Hz), 138.5 (d, *J*_{C-P} = 3.6 Hz), 129.6 (2C), 129.5 (2C), 129.4, 128.1 (2C), 122.7 (2C), 89.4 (d, *J*_{C-P} = 8.0 Hz), 64.3 (d, *J*_{C-P} = 5.9 Hz), 64.2 (d, *J*_{C-P} = 6.0 Hz), 52.1, 28.5 (3C), 16.1 (d, *J*_{C-P} = 6.9 Hz), 16.0 (d, *J*_{C-P} = 6.2 Hz).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ -6.0.

HRMS: *m/z* calculated for C₂₂H₃₀N₂O₇P⁺: 465.1785, found: 465.1794.

I.R. (thin film): ν 3435, 2976, 1684, 1519, 1348, 1277, 1022, 1001, 964 and 699 cm⁻¹

2-(tert-butylamino)-1-(4-fluorophenyl)-1-(4-nitrophenyl)-2-oxoethyl diethyl phosphate

III.6-d

Synthesized according to general procedure **D**, using Passerini-Smiles adduct **III.3-k** (97 mg, 0.2 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 50:50 to 70:30) gave the desired product in 94% isolated yield (91 mg, 0.189 mmol) as yellow oil.

R_f (Et₂O:PE, 7:3) = 0.33.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.16 (d, J_{H-H} = 9.0 Hz, 2H), 7.66 (d, J_{H-H} = 9.0 Hz, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.02 (t apparent, J = 8.7 Hz, 2H), 3.97-3.76 (m, 4H), 1.37 (s, 9H), 1.19 (td, J_{H-H} = 7.1 Hz, J_{H-P} = 1.0 Hz, 3H), 1.16 (td, J_{H-H} = 7.1 Hz, J_{H-P} = 1.0 Hz, 3H).

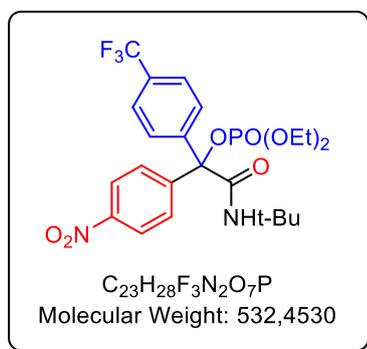
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 167.8 (d, J_{C-P} = 4.1 Hz), 163.0 (d, J_{C-F} = 250.0 Hz), 147.7, 146.8 (d, J_{C-P} = 5.3 Hz), 134.4 (t, J = 3.4 Hz), 131.8 (d, J_{C-F} = 8.2 Hz, 2C), 129.4 (2C), 122.8 (2C), 115.0 (d, J_{C-F} = 21.7 Hz, 2C), 88.7 (d, J_{C-P} = 7.9 Hz), 64.3 (d, J_{C-P} = 6.2 Hz, 2C), 52.1, 28.4 (3C), 16.1 (d, J_{C-P} = 6.7 Hz), 16.0 (d, J_{C-P} = 6.7 Hz).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ -5.9.

HRMS: m/z calculated for C₂₂H₂₉FN₂O₇P: 483.1691, found: 483.1701.

I.R. (thin film): ν 3435, 2977, 1684, 1520, 1509, 1348, 1229, 1021, 997, 963, 818 and 736 cm⁻¹.

2-(*tert*-butylamino)-1-(4-nitrophenyl)-2-oxo-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethyl diethyl phosphate



III.6-e

Synthesized according to general procedure **D**, using Passerini-Smiles adduct **III.3-1** (106 mg, 0.2 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 50:50 to 70:30) gave the desired product in 92% isolated yield (98 mg, 0.184 mmol) as orange solid.

m.p. = 90-92 °C.

R_f (Et₂O:PE, 7:3) = 0.35.

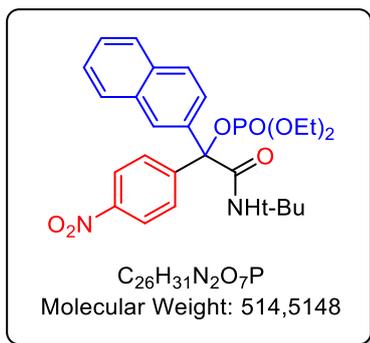
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.18 (d, J_{H-H} = 9.1 Hz, 2H), 7.65 (d, J_{H-H} = 9.1 Hz, 2H), 7.61 (d, J_{H-H} = 8.5 Hz, 2H), 7.55 (d, J_{H-H} = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 3.97-3.78 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.18 (td, J_{H-H} = 7.0 Hz, J_{H-P} = 1.0 Hz, 3H), 1.16 (td, J_{H-H} = 7.0 Hz, J_{H-P} = 1.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 167.5 (d, J_{H-P} = 4.0 Hz), 147.9, 146.1 (d, J_{C-P} = 4.7 Hz), 142.5 (dd apparent, J_{C-P} = 3.9 Hz, J_{C-F} = 1.1 Hz), 131.3 (q, J_{C-F} = 32.7 Hz), 129.9 (2C), 129.6 (2C), 125.0 (q, J_{C-F} = 3.6 Hz, 2C), 123.9 (q, J_{C-F} = 272.4 Hz), 123.1-122.8 (m, 2C), 88.4 (d, J_{C-P} = 7.9 Hz), 64.5 (d, J_{C-P} = 5.9 Hz), 64.4 (d, J_{C-P} = 5.8 Hz), 52.3, 28.5 (3C), 16.1-16.0 (m, 2C).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ -5.9.

HRMS: m/z calculated for C₂₃H₂₉F₃N₂O₇P: 533.1659, found: 533.1667.

I.R. (thin film): ν 2980, 1687, 1523, 1350, 1326, 1281, 1126, 1026, 999, 853, 819 and 734 cm⁻¹.

2-(tert-butylamino)-1-(naphthalen-2-yl)-1-(4-nitrophenyl)-2-oxoethyl diethyl phosphate

III.6-f

Synthesized according to general procedure **D**, using Passerini-Smiles adduct **III.3-n** (103 mg, 0.2 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 50:50 to 60:40) gave the desired product in 84% isolated yield (86 mg, 0.167 mmol) as orange oil.

R_f (Et₂O:PE, 7:3) = 0.30.

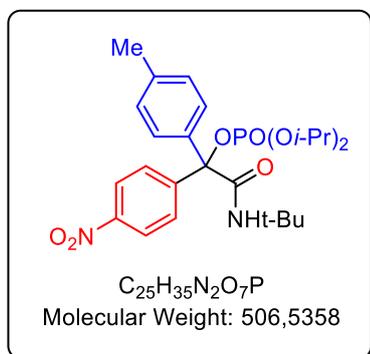
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.19 (d, J_{H-H} = 9.0 Hz, 2H), 7.96 (d, J_{H-H} = 1.8 Hz, 1H), 7.84-7.80 (m, 3H), 7.71 (d, J_{H-H} = 9.0 Hz, 2H), 7.54-7.49 (m, 3H), 7.42 (dd, J_{H-H} = 8.7 Hz, J_{H-H} = 1.8 Hz, 1H), 3.96-3.65 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.16 (td, J_{H-H} = 7.1 Hz, J_{H-P} = 1.0 Hz, 3H), 1.08 (td, J_{H-H} = 7.1 Hz, J_{H-P} = 1.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 167.9 (d, J_{C-P} = 3.7 Hz), 147.7, 147.0 (d, J_{C-P} = 5.4 Hz), 135.8 (d, J_{C-P} = 3.8 Hz), 133.3, 132.4, 129.8 (2C), 128.8 (d, J_{C-P} = 2.2 Hz), 128.7, 127.8, 127.6, 127.3, 126.6, 126.4, 122.7 (2C), 89.5 (d, J_{C-P} = 8.0 Hz), 64.3 (d, J_{C-P} = 5.9 Hz), 64.2 (d, J_{C-P} = 6.0 Hz), 52.2, 28.5 (3C), 16.0 (d, J_{C-P} = 7.1 Hz), 15.9 (d, J_{C-P} = 7.2 Hz).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ -5.8.

HRMS: m/z calculated for C₂₆H₃₂N₂O₇P: 515.1942, found: 515.1949.

I.R. (thin film): ν 3355, 2977, 1659, 1519, 1347, 1223, 1033, 817 and 751 cm⁻¹.

2-(tert-butylamino)-1-(4-nitrophenyl)-2-oxo-1-(p-tolyl)ethyl diisopropyl phosphate

III.6-g

Synthesized according to general procedure **D**, using Passerini-Smiles adduct **III.3-o** (101 mg, 0.2 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 50:50) gave the desired product in 90% isolated yield (91 mg, 0.18 mmol) as orange solid.

m.p. = 40-42 °C.

R_f (Et₂O:PE, 7:3) = 0.52.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.14 (d, *J*_{H-H} = 9.1 Hz, 2H), 7.66 (d, *J*_{H-H} = 9.1 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.26 (d, *J*_{H-H} = 8.1 Hz, 2H), 7.13 (d, *J*_{H-H} = 8.1 Hz, 2H), 4.45 (dq, *J*_{H-P} = 12.5 Hz, *J*_{H-H} = 6.2 Hz, 2H), 4.39 (dq, *J*_{H-P} = 12.5 Hz, *J*_{H-H} = 6.2 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.23 (d, *J*_{H-H} = 6.2 Hz, 3H), 1.20 (d, *J*_{H-H} = 6.2 Hz, 3H), 1.17 (d, *J*_{H-H} = 6.2 Hz, 3H), 1.11 (d, *J*_{H-H} = 6.2 Hz, 3H).

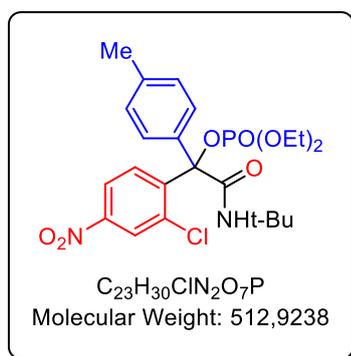
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 168.3 (d, *J*_{C-P} = 3.9 Hz), 147.6, 147.5, 139.2, 135.7 (d, *J*_{C-P} = 3.6 Hz), 129.7 (2C), 129.4 (2C), 128.7 (2C), 122.5 (2C), 89.5 (d, *J*_{C-P} = 8.3 Hz), 73.2 (d, *J* = 6.0 Hz), 73.1 (d, *J* = 6.0 Hz), 52.0, 28.5 (3C), 23.6 (d, *J*_{C-P} = 4.9 Hz, 2C), 23.5 (d, *J*_{C-P} = 4.6 Hz, 2C), 21.2.

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ -7.5.

HRMS: *m/z* calculated for C₂₅H₃₆N₂O₇P: 507.2255, found: 507.2264.

I.R. (thin film): ν 3436, 2977, 1685, 1520, 1348, 1274, 996, 852 and 734 cm⁻¹.

2-(*tert*-butylamino)-1-(2-chloro-4-nitrophenyl)-2-oxo-1-(*p*-tolyl)ethyl diethyl phosphate



III.6-h

Synthesized according to general procedure **D**, using Passerini-Smiles adduct **III.3-q** (103 mg, 0.2 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 50:50 to 60:40) gave the desired product in 87% isolated yield (90 mg, 0.175 mmol) as orange oil.

R_f (Et₂O:PE, 7:3) = 0.42.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.24 (d, *J*_{H-H} = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J*_{H-H} = 8.8 Hz, *J*_{H-H} = 2.4 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.42 (d, *J*_{H-H} = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, *J*_{H-H} = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*_{H-H} = 8.1 Hz, 2H), 4.10-4.01 (m, 2H), 3.95-3.79 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.25 (td, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, *J*_{H-P} = 1.1 Hz, 3H), 1.16 (td, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, *J*_{H-P} = 1.1 Hz, 3H).

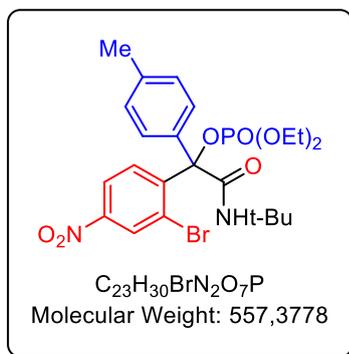
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 167.6 (d, *J*_{C-P} = 5.7 Hz), 148.0, 144.4 (d, *J*_{C-P} = 4.9 Hz), 139.0, 137.0, 134.1 (d, *J*_{C-P} = 2.3 Hz), 133.8, 128.9 (2C), 127.8 (2C), 125.9 (d, *J* = 2.1 Hz), 120.4, 89.4 (d, *J*_{C-P} = 9.0 Hz), 64.5 (d, *J*_{C-P} = 5.9 Hz), 64.3 (d, *J*_{C-P} = 6.0 Hz), 52.0, 28.3 (3C), 21.2, 16.1 (d, *J*_{C-P} = 7.4 Hz), 16.0 (d, *J*_{C-P} = 7.2 Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ -6.1.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_7\text{P}$: 513.1552, found: 513.1563.

I.R. (thin film): ν 3435, 3261, 2967, 1684, 1523, 1350, 1274, 1225, 1024, 998, 807 and 739 cm^{-1} .

1-(2-bromo-4-nitrophenyl)-2-(*tert*-butylamino)-2-oxo-1-(*p*-tolyl)ethyl diethyl phosphate



III.6-i

Synthesized according to general procedure **D**, using Passerini-Smiles adduct **III.3-r** (112 mg, 0.2 mmol). Purification by flash chromatography using ($\text{Et}_2\text{O}:\text{PE}$, 40:60 to 50:50) gave the desired product in 83% isolated yield (93 mg, 0.167 mmol) as yellow oil.

R_f ($\text{Et}_2\text{O}:\text{PE}$, 7:3) = 0.43.

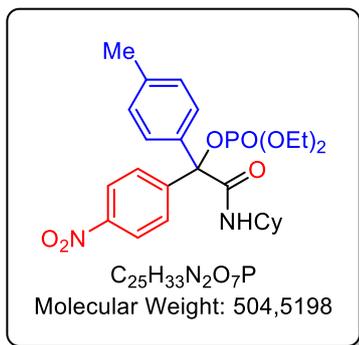
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.44 (d, $J_{\text{H-H}} = 2.4\text{ Hz}$, 1H), 8.00 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.8\text{ Hz}$, $J_{\text{H-H}} = 2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 3H), 7.19 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.1\text{ Hz}$, 2H), 4.11-4.01 (m, 2H), 3.96-3.79 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.25 (td, $J_{\text{H-H}} = 7.1\text{ Hz}$, $J_{\text{H-P}} = 1.1\text{ Hz}$, 3H), 1.17 (td, $J_{\text{H-H}} = 7.1\text{ Hz}$, $J_{\text{H-P}} = 1.0\text{ Hz}$, 3H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 167.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.6\text{ Hz}$), 147.7, 146.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.5\text{ Hz}$), 139.0, 134.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.8\text{ Hz}$), 133.8, 129.5, 128.9 (2C), 128.1 (2C), 125.6, 120.9, 90.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 8.8\text{ Hz}$), 64.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9\text{ Hz}$), 64.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.1\text{ Hz}$), 52.1, 28.4 (3C), 21.2, 16.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.4\text{ Hz}$), 16.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.0\text{ Hz}$).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ -6.0.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{BrN}_2\text{O}_7\text{P}^+$: 557.1047, found: 557.1037.

I.R. (thin film): ν 3436, 3261, 3079, 2976, 1680, 1525, 1347, 1274, 1225, 1024, 996, 806 and 740 cm^{-1} .

2-(cyclohexylamino)-1-(4-nitrophenyl)-2-oxo-1-(*p*-tolyl)ethyl diethyl phosphate

III.6-m

Synthesized according to general procedure **D**, using Passerini-Smiles adduct **III.3-v** (101 mg, 0.2 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:DCM, 2:98 to 10:90) gave the desired product in 43% isolated yield (43 mg, 0.085 mmol) as yellow oil.

R_f (Et₂O:DCM, 2:98) = 0.6.

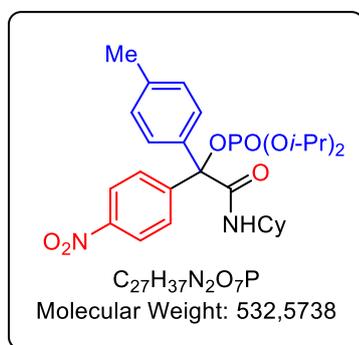
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.16 (d, *J*_{H-H} = 9.1 Hz, 2H), 7.69 (d, *J*_{H-H} = 9.1 Hz, 2H), 7.43 (d, *J*_{H-H} = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J*_{H-H} = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, *J*_{H-H} = 8.0 Hz, 2H), 3.97-3.71 (m, 5H), 2.35 (s, 3H), 2.01-1.98 (m, 1H), 1.87-1.83 (m, 1H), 1.76-1.68 (m, 3H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.40-1.24 (m, 4H), 1.19 (td, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, *J*_{H-P} = 1.1 Hz, 3H), 1.15 (td, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, *J*_{H-P} = 1.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 168.2 (d, *J*_{C-P} = 4.3 Hz), 147.7, 147.1 (d, *J*_{C-P} = 5.3 Hz), 139.5, 135.4 (d, *J*_{C-P} = 3.4 Hz), 129.6 (2C), 129.5 (2C), 128.8 (2C), 122.6 (2C), 89.5 (d, *J*_{C-P} = 7.9 Hz), 64.3 (d, *J*_{C-P} = 6.3 Hz), 64.2 (d, *J*_{C-P} = 6.6 Hz), 49.1, 32.8, 32.7, 25.5, 24.7 (2C), 21.3, 16.1 (d, *J*_{C-P} = 6.8 Hz), 16.0 (d, *J*_{C-P} = 6.8 Hz).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ -5.9.

HRMS: *m/z* calculated for C₂₅H₃₄N₂O₇P⁺: 505.2098, found: 505.2099.

I.R. (thin film): ν 2931, 2856, 1678, 1606, 1519, 1450, 1348, 1269, 1028, 966, 853, 812 and 740 cm⁻¹.

2-(cyclohexylamino)-1-(4-nitrophenyl)-2-oxo-1-(*p*-tolyl)ethyl diisopropyl phosphate

III.6-n

Synthesized according to general procedure **D**, using Passerini-Smiles adduct **III.3-w** (107 mg, 0.2 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:DCM, 2:98) gave the desired product in 53% isolated yield (57 mg, 0.107 mmol) as orange oil.

R_f (Et₂O:DCM, 2:98) = 0.64.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (d, *J*_{H-H} = 9.0 Hz, 2H), 7.69 (d, *J*_{H-H} = 9.0 Hz, 2H), 7.54 (d, *J*_{H-H} = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (d, *J*_{H-H} = 8.1 Hz, 2H), 7.14 (d, *J*_{H-H} = 8.1 Hz, 2H), 4.46 (dq, *J*_{H-P} = 12.6 Hz, *J*_{H-H} = 6.3 Hz, 1H), 4.40 (dq, *J*_{H-P} = 12.6 Hz, *J*_{H-H} = 6.3 Hz, 1H), 3.83-3.74 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.01-1.98 (m, 1H), 1.89-1.85 (m, 1H), 1.76-1.69 (m, 3H), 1.63-1.58 (m, 1H), 1.40-1.24 (m, 4H), 1.22 (d, *J*_{H-H} = 6.2 Hz, 3H), 1.19 (d, *J*_{H-H} = 6.2 Hz, 3H), 1.18 (d, *J*_{H-H} = 6.2 Hz, 3H), 1.11 (d, *J*_{H-H} = 6.2 Hz, 3H).

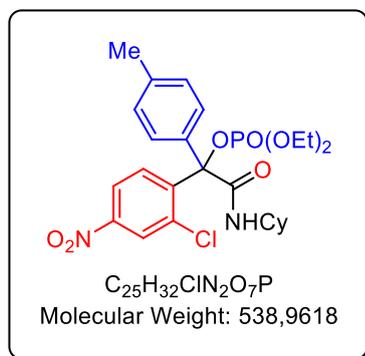
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 168.4 (d, *J*_{C-P} = 4.2 Hz), 147.6, 147.4 (d, *J*_{C-P} = 5.3 Hz), 139.3, 135.6 (d, *J*_{C-P} = 3.6 Hz), 129.8 (2C), 129.5 (2C), 128.7 (2C), 122.6 (2C), 89.6 (d, *J*_{C-P} = 8.3 Hz), 73.3 (d, *J* = 6.0 Hz), 73.2 (d, *J* = 6.4 Hz), 49.1, 32.9, 32.8, 25.5, 24.8, 23.7 (d, *J*_{C-P} = 4.8 Hz, 2C), 23.6 (d, *J*_{C-P} = 5.7 Hz, 2C), 23.5, 21.3.

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ -7.5.

HRMS: *m/z* calculated for C₂₇H₃₈N₂O₇P⁺: 533.2411, found: 533.2402.

I.R. (thin film): ν 2980, 2932, 2856, 1678, 1521, 1451, 1348, 1266, 1178, 1106, 1000, 852, 809 and 740 cm⁻¹.

1-(2-chloro-4-nitrophenyl)-2-(cyclohexylamino)-2-oxo-1-(*p*-tolyl)ethyl diethyl phosphate



III.6-o

Synthesized according to general procedure **D**, using Passerini-Smiles adduct **III.3-x** (108 mg, 0.2 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 50:50 to 60:40) gave the desired product in 78% isolated yield (84 mg, 0.156 mmol) as yellow solid.

m.p. = 79-81 °C.

R_f (Et₂O:PE, 7:3) = 0.45.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (d, *J*_{H-H} = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J*_{H-H} = 8.8 Hz, *J*_{H-H} = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*_{H-H} = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.41 (d, *J*_{H-H} = 8.1 Hz, 2H), 7.18 (d, *J*_{H-H} = 8.1 Hz, 2H), 4.08-3.98 (m, 2H), 3.95-3.79 (m, 2H), 3.78-3.71 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.76-1.56 (m, 5H), 1.38-1.28 (m, 4H), 1.23 (td, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, *J*_{H-P} = 1.1 Hz, 3H), 1.15 (td, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, *J*_{H-P} = 1.0 Hz, 3H).

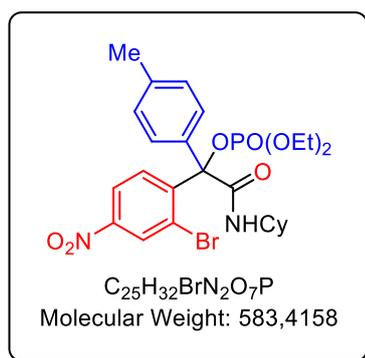
^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 167.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.1$ Hz), 148.1, 143.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.2$ Hz), 138.9, 137.2, 134.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.8$ Hz), 133.9, 128.9 (2C), 127.6 (2C), 125.9 (d, $J = 3.6$ Hz), 120.4, 89.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 8.9$ Hz), 64.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz), 64.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz), 48.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.6$ Hz), 32.6, 32.5, 25.5, 24.8 (2C), 21.2, 16.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.3$ Hz), 16.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.9$ Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ -6.1.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_7\text{P}^+$: 539.1708, found: 539.1715.

I.R. (thin film): ν 2930, 2856, 1679, 1523, 1349, 1269, 1027, 899, 809, 775 and 742 cm^{-1} .

1-(2-bromo-4-nitrophenyl)-2-(cyclohexylamino)-2-oxo-1-(*p*-tolyl)ethyl diethyl phosphate



III.6-p

Synthesized according to general procedure **D**, using Passerini-Smiles adduct **III.3-y** (117 mg, 0.2 mmol). Purification by flash chromatography using ($\text{Et}_2\text{O}:\text{PE}$, 50:50 to 60:40) gave the desired product in 77% isolated yield (90 mg, 0.154 mmol) as yellow solid.

m.p. = 124-126 °C.

R_f ($\text{Et}_2\text{O}:\text{PE}$, 7:3) = 0.32.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.46 (d, $J_{\text{H-H}} = 2.4$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.8$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 2.4$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J_{\text{H-H}} = 7.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.2$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.2$ Hz, 2H), 4.10-3.99 (m, 2H), 3.97-3.82 (m, 2H), 3.81-3.73 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.04-2.02 (m, 1H), 1.80-1.57 (m, 4H), 1.42-1.26 (m, 4H), 1.24 (td, $J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{H-P}} = 1.0$ Hz, 3H), 1.18 (td, $J_{\text{H-H}} = 7.0$ Hz, $J_{\text{H-P}} = 0.9$ Hz, 3H), 0.89-0.82 (m, 1H).

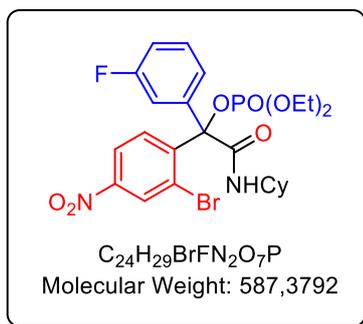
^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 167.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz), 147.8, 145.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.7$ Hz), 139.0, 134.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.3$ Hz), 134.0, 129.5, 128.9 (2C), 127.9 (2C), 125.8, 120.9, 90.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 8.7$ Hz), 64.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz), 64.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.0$ Hz), 49.0, 32.5 (2C), 25.5, 24.7 (2C), 21.2, 16.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.4$ Hz), 16.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.0$ Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ -6.0.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{BrN}_2\text{O}_7\text{P}^+$: 583.1203, found: 583.1196.

I.R. (thin film): ν 3254, 2930, 2855, 1675, 1525, 1349, 1274, 1026, 995, 966, 808 and 773 cm^{-1} .

1-(2-bromo-4-nitrophenyl)-2-(cyclohexylamino)-1-(3-fluorophenyl)-2-oxoethyl diethyl phosphate



III.6-r

Synthesized according to general procedure **D**, using Passerini-Smiles adduct **III.3-aa** (134 mg, 0.2 mmol). The reaction mixture was stirred at *rt* overnight. Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 50:50) gave the desired product in 66% isolated yield (88 mg, 0.15 mmol) as yellow oil.

R_f (Et₂O:PE, 7:3) = 0.41.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.39 (d, *J*_{H-H} = 2.3 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J*_{H-H} = 8.8 Hz, *J*_{H-H} = 2.3 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*_{H-H} = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*_{H-H} = 7.7 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J*_{H-F} = 14.7 Hz, *J*_{H-H} = 6.8 Hz, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 1H), 4.02-3.82 (m, 4H), 3.73-3.66 (m, 1H), 1.98-1.96 (m, 1H), 1.70-1.52 (m, 5H), 1.36-1.20 (m, 4H), 1.16 (t, *J*_{H-H} = 7.0 Hz, 3H), 1.16 (td, *J*_{H-H} = 7.0 Hz, *J*_{H-P} = 1.0 Hz, 3H).

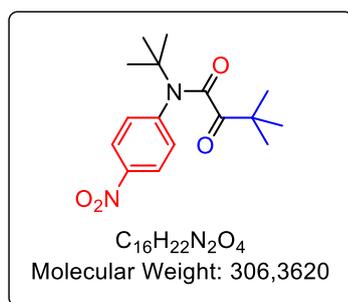
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 167.2 (d, *J*_{C-P} = 4.9 Hz), 162.5 (d, *J*_{C-F} = 246.5 Hz), 148.0, 144.4 (d, *J*_{C-P} = 3.7 Hz), 140.6 (dd, *J*_{C-F} = 7.3 Hz, *J*_{C-P} = 4.4 Hz), 134.2, 129.8, 129.7, 126.1, 123.5 (d, *J*_{C-F} = 2.8 Hz), 121.1, 116.0 (d, *J*_{C-F} = 21.0 Hz), 115.1 (d, *J*_{C-F} = 24.3 Hz), 89.2 (dd, *J*_{C-P} = 8.5 Hz, *J*_{C-F} = 1.6 Hz), 64.8 (d, *J*_{C-P} = 5.7 Hz), 64.8 (d, *J*_{C-P} = 5.8 Hz), 49.2, 32.6, 32.5, 25.6, 24.8, 24.7, 16.1 (d, *J*_{C-P} = 7.2 Hz), 16.1 (d, *J*_{C-P} = 6.9 Hz).

³¹P NMR (120 MHz, CDCl₃): δ -6.1.

HRMS: *m/z* calculated for C₂₄H₃₀BrFN₂O₇P⁺: 587.0953, found: 587.0940.

I.R. (thin film): ν 2931, 2855, 1678, 1590, 1527, 1444, 1349, 1262, 1025, 967, 848 and 740 cm⁻¹.

N-(tert-butyl)-3,3-dimethyl-N-(4-nitrophenyl)-2-oxobutanamide



III.7-a

Obtained according to general procedure **D**, using Passerini-Smiles adduct **III.3-u** (89 mg, 0.2 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 10:90) gave the product in 62% isolated yield (38 mg, 0.124 mmol) as yellow solid.

m.p. = 146-148 °C.

R_f (Et₂O:PE, 10:90) = 0.23.

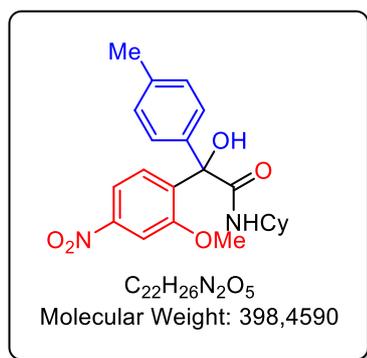
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.21 (d, *J*_{H-H} = 9.0 Hz, 2H), 7.38 (d, *J*_{H-H} = 9.0 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.04 (s, 9H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 206.4, 167.5, 147.6, 144.8, 132.6 (2C), 124.0 (2C), 60.1, 42.4, 29.1 (3C), 27.0 (3C).

HRMS: *m/z* calculated for C₁₆H₂₂N₂NaO₄⁺: 329.1472, found: 329.1461.

I.R. (thin film): ν 2973, 1699, 1653, 1591, 1525, 1488, 1366, 1347, 1190, 1068, 1014, 850, 712 cm⁻¹.

N-cyclohexyl-2-hydroxy-2-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-2-(p-tolyl)acetamide



III.8-a

Synthesized according to general procedure **D**, using Passerini-Smiles adduct **III.3-z** (107 mg, 0.2 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:DCM, 2:98 to 5:95) gave the desired product in 74% isolated yield (59 mg, 0.148 mmol) as white solid.

m.p. = 162-164 °C.

R_f (Et₂O:DCM, 1:99) = 0.59.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.77 (s, 1H), 7.76 (dd, *J*_{H-H} = 7.9 Hz, *J*_{H-H} = 2.2 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*_{H-H} = 8.3 Hz, 2H), 7.22 (dd, *J*_{H-H} = 7.9 Hz, *J*_{H-H} = 0.9 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*_{H-H} = 8.3 Hz, 2H), 6.84 (d, *J*_{H-H} = 8.3 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84-3.74 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.99-1.96 (m, 1H), 1.82-1.79 (m, 1H), 1.73-1.63 (m, 3H), 1.44-1.29 (m, 2H), 1.25-1.06 (m, 3H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 171.5, 157.2, 148.6, 139.3, 138.1, 137.3, 130.6, 129.2 (2C), 126.6 (2C), 116.3, 106.7, 80.6, 56.6, 48.5, 33.3, 32.8, 25.6, 24.9, 24.8, 21.3.

HRMS: *m/z* calculated for C₂₂H₂₇N₂O₅⁺: 399.1914, found: 399.1908.

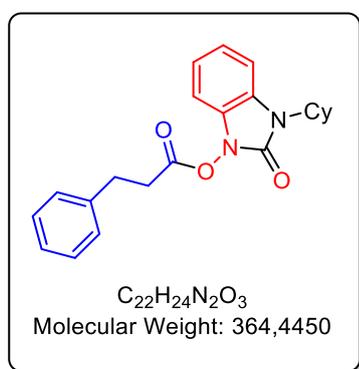
I.R. (thin film): ν 3400, 2927, 2853, 1655, 1522, 1487, 1344, 1252, 1029, 810 and 737 cm⁻¹.

II.3. Synthèse de benzimidazolones

General procedure E:

To a solution of Passerini-Smiles adduct **III.2** (0.3 mmol, 1.0 equiv.) in acetonitrile (0.2 M) was added Cs_2CO_3 (108 mg, 0.33 mmol, 1.1 equiv.), and the resulting solution was stirred at *rt* overnight. The reaction mixture was extracted with Et_2O (2 x 15 mL). The organic phase was dried over MgSO_4 , concentrated under reduced pressure and the crude residue was purified by flash chromatography on silica gel to afford a pure product.

3-cyclohexyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl 3-phenylpropanoate



III.9-a

Synthesized according to general procedure **E**, using Passerini-Smiles adduct **III.2-a** (166 mg, 0.3 mmol). Purification by flash chromatography using (Et_2O :PE, 10:90 to 20:80) gave the desired product in 27% isolated yield (30 mg, 0.08 mmol) as transparent oil.

R_f (Et_2O :PE, 50:50) = 0.4.

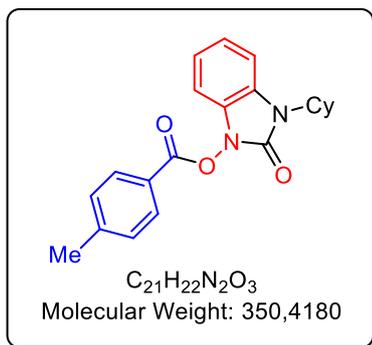
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.29-7.25 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 3H), 7.10 (d, $J_{\text{H-H}} = 7.7$ Hz, 1H), 7.00 (td, $J_{\text{H-H}} = 7.7$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.2$ Hz, 1H), 6.92 (td, $J_{\text{H-H}} = 7.7$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.0$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J_{\text{H-H}} = 7.7$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 0.8$ Hz, 1H), 4.15 (tt, $J_{\text{H-H}} = 12.4$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 3.6$ Hz, 1H), 3.04 (t, $J_{\text{H-H}} = 7.5$ Hz, 2H), 2.93 (t, $J_{\text{H-H}} = 7.5$ Hz, 2H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.83 (d, $J_{\text{H-H}} = 11.2$ Hz, 4H), 1.67 (d, $J_{\text{H-H}} = 12.7$ Hz, 1H), 1.42-1.31 (m, 2H), 1.25-1.16 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 169.7, 150.9, 139.4, 128.9 (2C), 128.5 (2C), 127.6, 126.9, 126.1, 122.3, 121.4, 109.9, 107.4, 53.8 (d, $J = 4.8$ Hz), 33.2, 30.8, 30.2 (2C), 26.0 (2C), 25.4.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3^+$: 365.1860, found: 365.1853.

I.R. (thin film): ν 2933, 2858, 1806, 1728, 1480, 1453, 1367, 1183, 1140, 1078 and 743 cm^{-1} .

3-cyclohexyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl 4-methylbenzoate



III.9-b

Synthesized according to general procedure **E**, using Passerini-Smiles adduct **III.2-b** (151 mg, 0.3 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 10:90) gave the desired product in 85% isolated yield (89 mg, 0.25 mmol) as yellow oil.

R_f (Et₂O:PE, 40:60) = 0.50.

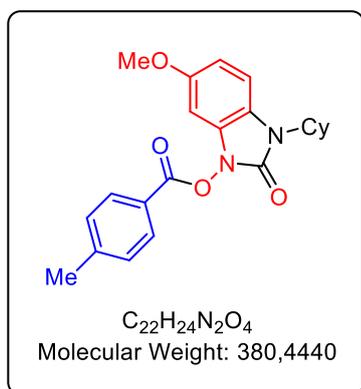
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.10 (d, *J*_{H-H} = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, *J*_{H-H} = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (dd, *J*_{H-H} = 7.7 Hz, *J*_{H-H} = 0.9 Hz, 1H), 7.11 (td, *J*_{H-H} = 7.7 Hz, *J*_{H-H} = 1.5 Hz, 1H), 7.06 (td, *J*_{H-H} = 7.7 Hz, *J*_{H-H} = 1.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J*_{H-H} = 7.7 Hz, *J*_{H-H} = 1.2 Hz, 1H), 4.28 (tt, *J*_{H-H} = 12.9 Hz, *J*_{H-H} = 3.8 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.17 (qd, *J*_{H-H} = 12.9 Hz, *J*_{H-H} = 3.8 Hz, 2H), 1.97-1.91 (m, 4H), 1.76 (d, *J*_{H-H} = 12.9 Hz, 1H), 1.52-1.40 (m, 2H), 1.34-1.23 (m, 1H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 163.6, 151.1, 145.9, 130.7 (2C), 129.7 (2C), 128.0, 126.3, 123.2, 122.3, 121.4, 109.9, 107.5, 53.8, 30.3 (2C), 26.1 (2C), 25.5, 22.1.

HRMS: *m/z* calculated for C₂₁H₂₃N₂O₃⁺: 351.1703, found: 351.1709.

I.R. (thin film): ν 2932, 2856, 1775, 1731, 1609, 1481, 1366, 1240, 1179, 1038, 1005, 833, 741 cm⁻¹.

3-cyclohexyl-6-methoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl 4-methylbenzoate



III.9-c

Synthesized according to general procedure **E**, using Passerini-Smiles adduct **III.2-c** (160 mg, 0.3 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 10:90 to 20:80) gave the desired product in 70% isolated yield (80 mg, 0.21 mmol) as white solid.

m.p. = 125-126 °C.

R_f (Et₂O:PE, 50:50) = 0.31.

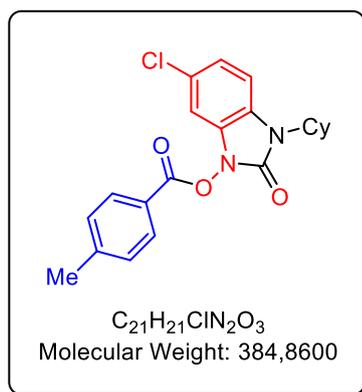
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.10 (d, *J*_{H-H} = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, *J*_{H-H} = 8.2 Hz, 2H), 7.10 (d, *J*_{H-H} = 8.7 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J*_{H-H} = 8.7 Hz, *J*_{H-H} = 2.4 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*_{H-H} = 2.4 Hz, 1H), 4.24 (tt, *J*_{H-H} = 12.4 Hz, *J*_{H-H} = 3.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.12 (qd, *J*_{H-H} = 12.4 Hz, *J*_{H-H} = 3.8 Hz, 2H), 1.96-1.90 (m, 4H), 1.75 (d, *J*_{H-H} = 12.4 Hz, 1H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.32-1.22 (m, 1H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 163.6, 155.6, 151.4, 146.0, 130.7 (2C), 129.7 (2C), 129.0, 123.2, 120.1, 110.6, 108.0, 94.5, 56.1, 53.8, 30.4 (2C), 26.1 (2C), 25.5, 22.0.

HRMS: *m/z* calculated for C₂₂H₂₅N₂O₄⁺: 381.1809, found: 381.1810.

I.R. (thin film): ν 2933, 2855, 1774, 1722, 1608, 1492, 1240, 1217, 1177, 1031, 999, 833 and 742 cm⁻¹.

6-chloro-3-cyclohexyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl 4-methylbenzoate



III.9-e

Synthesized according to general procedure **E**, using Passerini-Smiles adduct **III.2-e** (162 mg, 0.3 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 10:90) gave the desired product in 77% isolated yield (89 mg, 0.23 mmol) as yellow solid.

m.p. = 104-106 °C.

R_f (Et₂O:PE, 40:60) = 0.55.

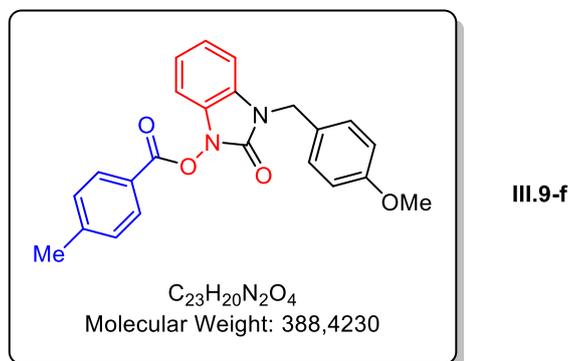
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (d, *J*_{H-H} = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, *J*_{H-H} = 8.2 Hz, 2H), 7.12 (d, *J*_{H-H} = 8.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J*_{H-H} = 8.5 Hz, *J*_{H-H} = 2.0 Hz, 1H), 6.97 (d, *J*_{H-H} = 2.0 Hz, 1H), 4.25 (tt, *J*_{H-H} = 12.3 Hz, *J*_{H-H} = 3.7 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.12 (qd, *J*_{H-H} = 12.3 Hz, *J*_{H-H} = 3.7 Hz, 2H), 1.95-1.91 (m, 4H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.50-1.38 (m, 2H), 1.32-1.21 (m, 1H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 163.4, 150.9, 146.2, 130.7 (2C), 129.8 (2C), 128.8, 127.2, 124.8, 122.8, 122.2, 110.7, 107.9 (d, *J* = 3.0 Hz), 54.0 (d, *J* = 4.2 Hz), 30.2 (2C), 26.0 (2C), 25.4, 22.0.

HRMS: *m/z* calculated for C₂₁H₂₂ClN₂O₃⁺: 385.1313, found: 385.1318.

I.R. (thin film): ν 2932, 2856, 1776, 1730, 1609, 1481, 1358, 1239, 1178, 1036, 998, 834 and 747 cm^{-1} .

3-(4-methoxybenzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl 4-methylbenzoate



Synthesized according to general procedure **E**, using Passerini-Smiles adduct **III.2-f** (163 mg, 0.3 mmol). Purification by flash chromatography using ($\text{Et}_2\text{O}:\text{PE}$, 10:90 to 40:60) gave the desired product in 79% isolated yield (92 mg, 0.24 mmol) as yellow solid.

m.p. = 102-103 $^\circ\text{C}$.

R_f ($\text{Et}_2\text{O}:\text{PE}$, 50:50) = 0.34.

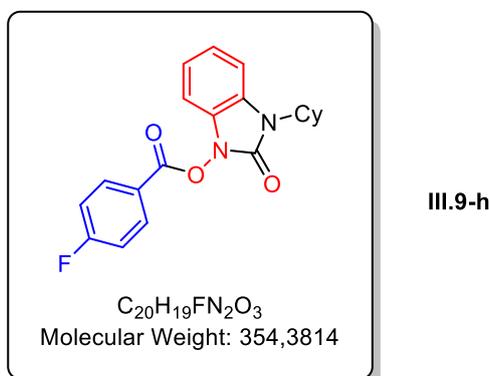
¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.10 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.2$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.2$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.8$ Hz, 2H), 7.06-7.04 (m, 2H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H), 6.87 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.8$ Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 163.7, 159.3, 151.7, 146.1, 130.7 (2C), 129.8, 129.7, 129.0 (2C), 128.0, 127.9, 126.7, 123.1, 122.7, 122.1, 114.3 (2C), 109.1, 107.4, 55.4, 44.8, 22.1.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4^+$: 389.1496, found: 389.1498.

I.R. (thin film): ν 2927, 1773, 1729, 1609, 1513, 1484, 1246, 1176, 1036, 988, 833 and 741 cm^{-1} .

3-cyclohexyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl 4-fluorobenzoate



Synthesized according to general procedure **E**, using Passerini-Smiles adduct **III.2-h** (153 mg, 0.3 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 10:90 to 20:80) gave the desired product in 50% isolated yield (53 mg, 0.15 mmol) as yellow solid.

m.p. = 126-127 °C.

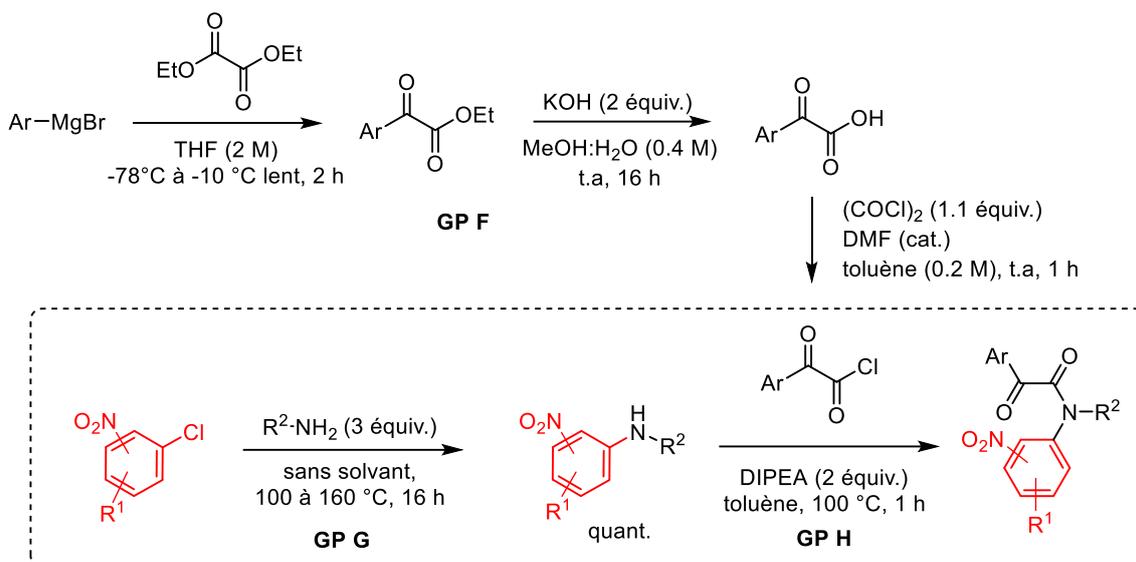
R_f (Et₂O:PE, 40:60) = 0.58.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.25 (dd, $J_{\text{H-H}} = 9.1$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 5.3$ Hz, 2H), 7.24-7.20 (m, 3H), 7.12 (td, $J_{\text{H-H}} = 7.7$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.3$ Hz, 1H), 7.07 (td, $J_{\text{H-H}} = 7.7$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.3$ Hz, 1H), 6.98 (ddd, $J_{\text{H-H}} = 7.7$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.3$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 0.6$ Hz, 1H), 4.27 (tt, $J_{\text{H-H}} = 12.4$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 3.8$ Hz, 1H), 2.17 (qd, $J_{\text{H-H}} = 12.9$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 3.8$ Hz, 2H), 1.97-1.92 (m, 4H), 1.76 (d, $J_{\text{H-H}} = 12.9$ Hz, 1H), 1.52-1.40 (m, 2H), 1.34-1.26 (m, 1H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 166.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 257.3$ Hz), 162.7, 151.1, 133.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 9.8$ Hz, 2C), 128.0, 126.4, 122.5, 122.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.1$ Hz), 121.1, 116.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.3$ Hz, 2C), 110.0, 107.5, 53.9, 30.3 (2C), 26.1 (2C), 25.5.

HRMS: m/z calculated for C₂₀H₂₀FN₂O₃⁺: 355.1452, found: 355.1459.

I.R. (thin film): ν 2932, 2855, 1776, 1720, 1601, 1507, 1480, 1365, 1237, 1183, 1156, 1038, 996, 851 and 742 cm⁻¹.

II.4. Synthèse d' α -cétoamides**General procedure F for the synthesis of arylglyoxylic acids according to the literature protocol:^[2]**

A dry and argon-flushed round bottom flask with two necks equipped with a magnetic stirrer and a septum, was charged with magnesium turnings (1.5 equiv.), LiCl (1.0 equiv.) and dry THF (0.5 M). The magnesium was activated with 1,2-dibromoethane (0.1 equiv.) and the aryl chloride or bromide (1.0 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at r.t. for around 2 hours. The Grignard reagent thus prepared (1.05 equiv.) was added dropwise to a solution of diethyl oxalate (1.0 equiv.) in THF (2 M) at -78 °C. After the mixture was allowed to slowly warm up to r.t until completion, and the reaction was quenched with 10% HCl. The product was extracted with EA, the organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel gave the corresponding α -ketoester. Then, to a solution of α -ketoester (1.0 equiv.) in EtOH-H₂O 3:1 (0.4 M) was added KOH (2.0 equiv.) and the resulting solution was stirred at *rt* overnight. The reaction mixture was quenched with 10% HCl and extracted with CH₂Cl₂ (2 x). The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated to give the desired α -ketoacid.

General procedure G for the synthesis of secondary amines:

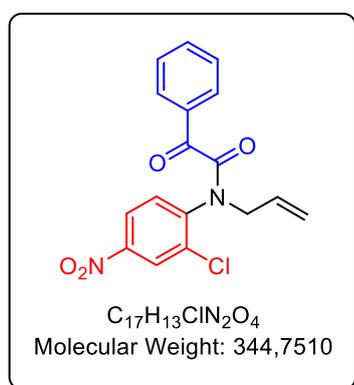
To the chloro or fluoro nitrobenzene (1.0 equiv.) was added the primary amine (3.0 equiv.) and the resulting mixture was stirred at 100 °C or 140 °C (depending on the primary amine) until

completion, as indicated by TLC. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 and washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 , dried over MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The corresponding secondary amine was used after a short filtration on silica gel.

General procedure H for the synthesis of N-arylnitroketoamides:

To a solution of α -ketoacid (2.0 mmol, 1.5 equiv.) in toluene (0.2 M) were added successively oxalyl chloride (0.2 mL, 2.3 mmol, 1.7 equiv.) and a catalytic amount of DMF, under an inert atmosphere. The resulting mixture was stirred at *rt* for around 2 hours. Then a solution of the secondary amine (1.33 mmol, 1.0 equiv.) and DIPEA (2.66 mmol, 2.0 equiv.) in toluene was added dropwise, and the reaction mixture was stirred at 100 °C until completion (monitored by TLC). The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 , extracted with CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). The organic phase was dried over MgSO_4 , concentrated under reduced pressure and the crude residue was purified by flash chromatography on silica gel to afford a pure product (mixture of two rotamers).

N-allyl-N-(2-chloro-4-nitrophenyl)-2-oxo-2-phenylacetamide



III.11-a

Synthesized according to general procedure **H**, purification by flash chromatography using (Et_2O :PE, 10:90 to 30:70) gave the desired product in 97% isolated yield (445 mg, 1.29 mmol) as orange oil.

R_f (Et_2O :PE, 40:60) = 0.37.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), * = minor rotamer: δ 8.44* (d, $J_{\text{H-H}} = 2.5$ Hz, 1H), 8.23* (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.7$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 2.5$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J_{\text{H-H}} = 2.5$ Hz, 1H), 8.10* (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.2$ Hz, 2H), 8.05 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.7$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 2.5$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.2$ Hz, 2H), 7.70* (tt, $J_{\text{H-H}} = 7.5$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.2$ Hz, 1H), 7.61 (tt, $J_{\text{H-H}} = 7.5$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.2$ Hz, 1H), 7.57* (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 7.5$ Hz, 2H), 7.54* (d, $J_{\text{H-H}} = 8.7$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 7.5$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.7$ Hz,

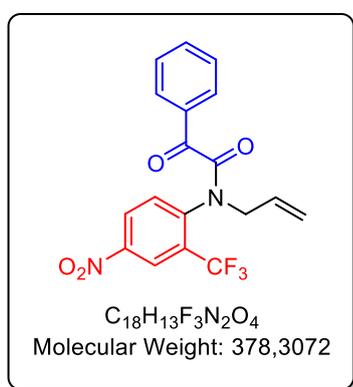
1H), 5.96-5.86 (m, 1H, 1H*), 5.24 (dd, $J_{\text{H-H}} = 10.1$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 0.7$ Hz, 1H), 5.20 (ddd, $J_{\text{H-H}} = 17.1$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 2.4$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.2$ Hz, 1H), 5.14* (dd, $J_{\text{H-H}} = 10.1$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 0.7$ Hz, 1H), 5.06-4.97 (m, 1H, 1H*), 4.27-4.10* (m, 2H), 4.02 (dd, $J_{\text{H-H}} = 14.7$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 7.7$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 190.3*, 189.0, 166.5*, 165.3, 147.9*, 147.7, 142.9, 142.7*, 135.4*, 135.0, 134.5, 134.4*, 132.9*, 132.7 (m, 1C), 132.6, 131.9* (m, 1C), 131.2* (m, 1C), 130.9-130.8 (m, 1C), 130.1 (2C, 2C*), 129.3* (2C), 128.9 (2C), 126.0* (m, 1C), 125.9-125.8 (m, 1C), 123.0-122.9* (m, 1C), 122.7-122.6 (m, 1C), 121.3* (m, 1C), 120.8 (m, 1C), 53.3*, 50.6.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}_4^+$: 345.0637, found: 345.0624.

I.R. (thin film): ν 3100, 1660, 1524, 1481, 1348, 1216, 1178, 1065, 939, 891 and 712 cm^{-1} .

N-allyl-*N*-(4-nitro-2-(trifluoromethyl)phenyl)-2-oxo-2-phenylacetamide



III.11-b

Synthesized according to general procedure **H**, purification by flash chromatography using (Et_2O :PE, 10:90 to 20:80) gave the desired product in 97% isolated yield (488 mg, 1.29 mmol) as yellow oil.

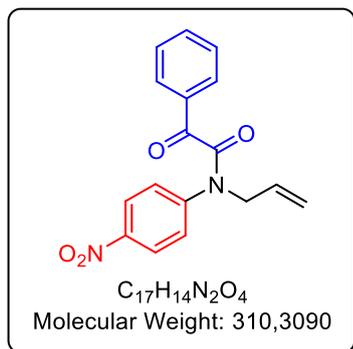
R_f (Et_2O :PE, 30:70) = 0.4.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), * = minor rotamer: δ 8.70* (d $J_{\text{H-H}} = 2.6$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J_{\text{H-H}} = 2.6$ Hz, 1H), 8.51* (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.7$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 2.6$ Hz, 1H), 8.38 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.7$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 2.6$ Hz, 1H), 8.05* (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.4$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.3$ Hz, 2H), 7.92 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.4$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.3$ Hz, 2H), 7.71* (tt, $J_{\text{H-H}} = 7.4$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.3$ Hz, 1H), 7.61 (tt, $J_{\text{H-H}} = 7.4$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.3$ Hz, 1H), 7.58* (d, $J_{\text{H-H}} = 8.7$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.7$ Hz, 1H), 7.57* (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.4$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 7.4$ Hz, 2H), 7.45 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.4$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 7.4$ Hz, 2H), 6.04-5.94 (m, 1H, 1H*), 5.30 (dd, $J_{\text{H-H}} = 10.1$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 0.7$ Hz, 1H), 5.23-5.17 (m, 2H, 1H*), 5.02* (dd, $J_{\text{H-H}} = 17.1$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.2$ Hz, 1H), 4.44* (ddt, $J_{\text{H-H}} = 15.6$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 4.9$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.3$ Hz, 1H), 3.87* (dd, $J_{\text{H-H}} = 15.6$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 8.7$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J_{\text{H-H}} = 14.8$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 190.1*, 188.2, 167.3*, 163.8, 147.6*, 147.3, 143.6, 143.3*, 135.4*, 134.9, 134.8, 134.3*, 133.0, 132.8*, 131.4*, 130.8, 130.3 (2C), 130.1* (2C), 129.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 31.9$ Hz, 1C, 1C*), 129.3* (2C), 128.8 (2C), 127.9*, 127.3, 123.7* (q, $J_{\text{C-F}} = 5.3$ Hz), 123.4 (q, $J_{\text{C-F}} = 5.3$ Hz), 122.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 274.3$ Hz, 1C, 1C*), 122.0*, 121.2, 54.4*, 52.9.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4^+$: 379.0900, found: 379.0883.

I.R. (thin film): ν 3087, 1661, 1535, 1355, 1309, 1287, 1216, 1176, 1137, 1057, 939, 910, 738 and 726 cm^{-1} .

***N*-allyl-*N*-(4-nitrophenyl)-2-oxo-2-phenylacetamide**

III.11-c

Synthesized according to general procedure **H**, purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 10:90 to 30:70) gave the desired product in quantitative yield (413 mg, 1.33 mmol) as orange oil.

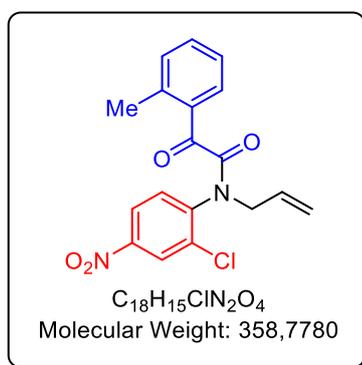
R_f (Et₂O:PE, 50:50) = 0.38.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), * = minor rotamer: δ 8.30* (d, *J*_{H-H} = 8.7 Hz, 2H), 8.09 (d, *J*_{H-H} = 8.7 Hz, 2H), 8.01* (d, *J*_{H-H} = 7.5 Hz, 2H), 7.89 (d, *J*_{H-H} = 7.5 Hz, 2H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.63 (t, *J*_{H-H} = 7.5 Hz, 2H*), 7.58-7.53* (m, 1H), 7.50-7.46* (m, 2H), 7.48 (t, *J*_{H-H} = 7.5 Hz, 2H), 7.29 (d, *J*_{H-H} = 8.7 Hz, 2H), 6.00-5.90 (m, 1H), 5.85-5.75* (m, 1H), 5.30-5.26 (m, 2H), 5.20-5.11* (m, 2H), 4.56 (d, *J*_{H-H} = 5.8 Hz, 2H), 4.33* (d, *J*_{H-H} = 5.8 Hz, 2H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 189.7, 166.2, 146.8, 146.0, 135.0, 133.2, 131.4, 129.7 (2C), 129.2 (2C), 127.7 (2C), 125.0 (2C), 119.7, 51.4.

HRMS: *m/z* calculated for C₁₇H₁₅N₂O₄⁺: 311.1026, found: 311.1017.

I.R. (thin film): ν 3081, 2451, 1652, 1591, 1519, 1494, 1340, 1211, 1177, 1110, 936, 857 and 726 cm⁻¹.

***N*-allyl-*N*-(2-chloro-4-nitrophenyl)-2-oxo-2-(*o*-tolyl)acetamide**

III.11-d

Synthesized according to general procedure **H**, purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 10:90 to 20:80) gave the desired product in 89% isolated yield (424 mg, 1.18 mmol) as yellow solid.

m.p. = 77-79 °C.

R_f (Et₂O:PE, 40:60) = 0.42.

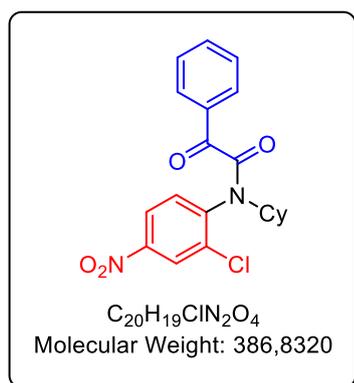
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), * = minor rotamer: δ 8.43* (d, *J*_{H-H} = 2.5 Hz, 1H), 8.23 (d, *J*_{H-H} = 2.5 Hz, 1H), 8.22* (dd, *J*_{H-H} = 8.7 Hz, *J*_{H-H} = 2.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J*_{H-H} = 8.7 Hz, *J*_{H-H} = 2.5 Hz, 1H), 7.96* (dd, *J*_{H-H} = 7.6 Hz, *J*_{H-H} = 3.0 Hz, 1H), 7.86 (d, *J*_{H-H} = 7.6 Hz, 1H), 7.54* (d, *J*_{H-H} = 8.7 Hz, 1H), 7.50* (td, *J*_{H-H} = 7.6 Hz, *J*_{H-H} = 1.3 Hz, 1H), 7.44 (td, *J*_{H-H} = 7.6 Hz, *J*_{H-H} = 1.3 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*_{H-H} = 8.7 Hz, 1H), 7.36* (d, *J*_{H-H} = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*_{H-H} = 7.6 Hz, 1H), 7.29* (d, *J*_{H-H} = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J*_{H-H} = 7.6 Hz, *J*_{H-H} = 0.4 Hz, 1H), 5.94-5.84 (m, 1H, 1H*), 5.22 (dd, *J*_{H-H} = 10.1 Hz, *J*_{H-H} = 0.8 Hz, 1H), 5.21-5.16 (m, 1H), 5.14* (dd, *J*_{H-H} = 10.1 Hz, *J*_{H-H} = 0.8 Hz, 1H), 5.07-5.02 (m, 1H, 1H*), 4.30-4.09* (m, 2H), 3.95 (dd, *J*_{H-H} = 14.7 Hz, *J*_{H-H} = 7.9 Hz, 1H), 2.72* (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 192.1*, 191.3, 167.2*, 166.0, 147.9*, 147.7, 142.7 (1C, 1C*), 142.2*, 141.4, 134.8, 134.4 (2C*), 133.9, 133.3*, 133.1, 132.9*, 132.8, 132.6, 132.4*, 132.0*, 131.3, 131.2*, 130.8, 126.4*, 126.0*, 125.9 (2C), 122.9*, 122.4, 121.3*, 120.8, 53.3*, 50.4, 22.2*, 21.5.

HRMS: *m/z* calculated for C₁₈H₁₆ClN₂O₄⁺: 359.0793, found: 359.0777.

I.R. (thin film): ν 3102, 1662, 1525, 1481, 1350, 1211, 1137, 938, 892, 741 and 719 cm⁻¹.

N-(2-chloro-4-nitrophenyl)-*N*-cyclohexyl-2-oxo-2-phenylacetamide



III.11-e

Synthesized according to general procedure **H**, purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 10:90 to 40:60) gave the desired product in 91% isolated yield (468 mg, 1.21 mmol) as orange solid.

m.p. = 62-65 °C.

R_f (Et₂O:PE, 40:60) = 0.52.

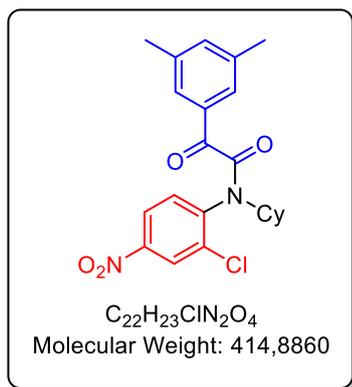
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), * = minor rotamer: δ 8.45* (d, *J*_{H-H} = 2.5 Hz, 1H), 8.24* (dd, *J*_{H-H} = 8.7 Hz, *J*_{H-H} = 2.5 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*_{H-H} = 2.5 Hz, 1H), 8.13* (dd, *J*_{H-H} = 8.3 Hz, *J*_{H-H} = 1.1 Hz, 2H), 8.07 (dd, *J*_{H-H} = 8.7 Hz, *J*_{H-H} = 2.5 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J*_{H-H} = 8.3 Hz, *J*_{H-H} = 1.1 Hz, 2H), 7.70* (tt, *J*_{H-H} = 7.4 Hz, *J*_{H-H} = 1.2 Hz, 1H), 7.58 (tt, *J*_{H-H} = 7.4 Hz, *J*_{H-H} = 1.2 Hz, 1H), 7.57* (dd, *J*_{H-H} = 8.3 Hz, *J*_{H-H} = 7.4 Hz, 2H), 7.54* (d, *J*_{H-H} = 8.7 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*_{H-H} = 8.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J*_{H-H} = 8.3 Hz, *J*_{H-H} = 7.4 Hz, 2H), 4.66-4.58 (m, 1H), 3.77-3.69* (m, 1H), 2.23-2.19 (m, 1H, 1H*), 2.10* (d, *J*_{H-H} = 12.3 Hz, 1H), 2.04 (d, *J*_{H-H} = 12.3 Hz, 1H), 1.87-1.76 (m, 2H, 2H*), 1.65 (d, *J*_{H-H} = 12.3 Hz, 1H, 1H*), 1.53-1.38 (m, 3H, 3H*), 1.15-0.98 (m, 2H, 2H*).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3), * = minor rotamer: δ 190.6*, 189.1, 166.9*, 165.2, 148.0*, 147.7, 141.7, 140.9*, 136.4*, 136.1, 135.2*, 134.7, 133.7, 133.1*, 132.6, 132.4*, 130.2 (2C), 130.0* (2C), 129.3* (2C), 128.7 (2C), 125.9*, 125.7, 122.7*, 122.2, 60.6*, 57.8, 33.4*, 31.9, 30.6*, 29.9, 25.8 (2C), 25.6*, 25.5*, 25.3, 24.8*.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_4^+$: 387.1106, found: 387.1086.

I.R. (thin film): ν 3101, 2934, 2857, 1655, 1526, 1478, 1347, 1220, 1178, 890, 770, 725 and 710 cm^{-1} .

N-(2-chloro-4-nitrophenyl)-*N*-cyclohexyl-2-(3,5-dimethylphenyl)-2-oxoacetamide



III.11-f

Synthesized according to general procedure **H**, purification by flash chromatography using (Et_2O :PE, 5:95 to 20:80) gave the desired product in 80% isolated yield (442 mg, 1.07 mmol) as yellow solid.

m.p. = 145-147 °C.

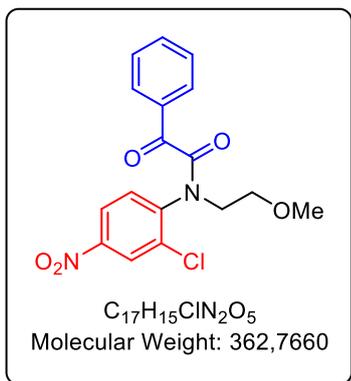
R_f (Et_2O :PE, 40:60) = 0.65.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), * = minor rotamer: δ 8.44* (t, $J_{\text{H-H}} = 2.2$ Hz, 1H), 8.23* (dt, $J_{\text{H-H}} = 8.6$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 2.2$ Hz, 1H), 8.20 (t, $J_{\text{H-H}} = 2.2$ Hz, 1H), 8.07 (dt, $J_{\text{H-H}} = 8.6$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 2.2$ Hz, 1H), 7.74* (s, 2H), 7.53* (d, $J_{\text{H-H}} = 8.6$ Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.48 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.6$ Hz, 1H), 7.32* (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.60 (t, $J_{\text{H-H}} = 11.1$ Hz, 1H), 3.76-3.69* (m, 1H), 2.40* (s, 6H), 2.32 (s, 6H), 2.22-2.19 (m, 1H, 1H*), 2.11-2.04 (m, 1H, 1H*), 1.87-1.77 (m, 2H, 2H*), 1.66 (d, $J_{\text{H-H}} = 12.9$ Hz, 1H, 1H*), 1.54-1.39 (m, 3H, 3H*), 1.17-1.00 (m, 2H, 2H*).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3), * = minor rotamer: δ 191.0*, 189.5, 167.2*, 165.5, 148.0*, 147.7, 141.8, 141.0*, 139.0* (2C), 138.4 (2C), 137.0*, 136.6, 136.4*, 136.1, 133.9, 133.1*, 132.6, 132.5*, 127.9 (2C), 127.7* (2C), 125.9*, 125.7, 122.7*, 122.1, 60.6*, 57.9, 33.5*, 31.9, 30.6*, 29.9, 25.9, 25.8, 25.7*, 25.5*, 25.4, 24.9*, 21.3 (2C, 2C*).

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{O}_4^+$: 415.1419, found: 415.1403.

I.R. (thin film): ν 3102, 2933, 2857, 1655, 1526, 1478, 1347, 1291, 1179, 1147, 1074, 891, 771 and 718 cm^{-1} .

***N*-(2-chloro-4-nitrophenyl)-*N*-(2-methoxyethyl)-2-oxo-2-phenylacetamide**

III.11-g

Synthesized according to general procedure **H**, purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 20:80 to 40:60) gave the desired product in 56% isolated yield (270 mg, 0.74 mmol) as orange oil.

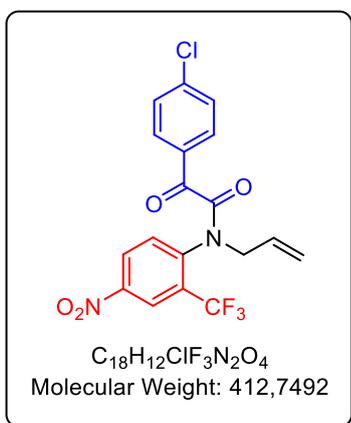
R_f (Et₂O:PE, 30:70) = 0.21.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), * = minor rotamer: δ 8.41-8.40* (m, 1H), 8.24-8.21* (m, 1H), 8.20-8.19 (m, 1H), 8.07* (dd, *J*_{H-H} = 8.4 Hz, *J*_{H-H} = 1.4 Hz, 2H), 8.02-7.99 (m, 1H), 7.88 (dd, *J*_{H-H} = 8.4 Hz, *J*_{H-H} = 1.4 Hz, 2H), 7.67-7.63* (m, 1H), 7.63* (d, *J*_{H-H} = 8.7 Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.53* (dd, *J*_{H-H} = 8.4 Hz, *J*_{H-H} = 7.4 Hz, 2H), 7.51 (d, *J*_{H-H} = 8.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J*_{H-H} = 8.4 Hz, *J*_{H-H} = 7.4 Hz, 2H), 4.59 (ddd, *J*_{H-H} = 13.9 Hz, *J*_{H-H} = 6.3 Hz, *J*_{H-H} = 3.7 Hz, 1H), 3.88-3.82* (m, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 2H, 1H*), 3.42-3.35* (m, 2H), 3.31 (t, *J*_{H-H} = 0.7 Hz, 3H), 3.07* (t, *J*_{H-H} = 0.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃), * = minor rotamer: δ 189.8*, 189.0, 166.8*, 165.9, 147.7*, 147.6, 143.6*, 143.5, 134.9, 134.4, 134.3*, 133.1*, 132.7, 132.6, 131.7*, 130.1* (2C), 129.9 (2C), 128.9* (2C), 128.9 (2C), 125.9*, 125.6, 122.9*, 122.5, 69.6*, 69.4, 58.7, 58.4*, 49.9*, 47.3.

HRMS: *m/z* calculated for C₁₇H₁₆ClN₂O₅⁺: 363.0742, found: 363.0729.

I.R. (thin film): ν 3100, 2930, 1660, 1594, 1524, 1480, 1348, 1221, 1120, 976, 890 and 711 cm⁻¹.

***N*-allyl-2-(4-chlorophenyl)-*N*-(4-nitro-2-(trifluoromethyl)phenyl)-2-oxoacetamide**

III.11-h

Synthesized according to general procedure **H**, purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 10:90 to 20:80) gave the desired product in 74% isolated yield (404 mg, 0.98 mmol) as yellow solid.

m.p. = 114-115 °C.

R_f (Et₂O:PE, 40:60) = 0.58.

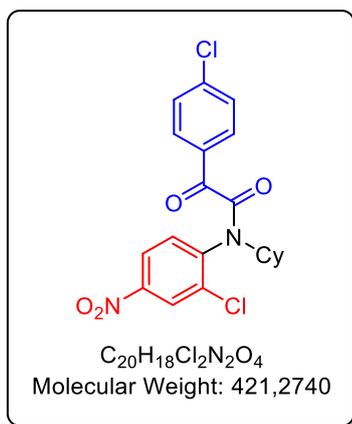
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), * = minor rotamer: δ 8.70* (d J_{H-H} = 2.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J_{H-H} = 2.6 Hz, 1H), 8.51* (dd, J_{H-H} = 8.7 Hz, J_{H-H} = 2.6 Hz, 1H), 8.41 (dd, J_{H-H} = 8.7 Hz, J_{H-H} = 2.6 Hz, 1H), 7.99* (d, J_{H-H} = 8.7 Hz, 2H), 7.88 (d, J_{H-H} = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J_{H-H} = 8.7 Hz, 1H), 7.56* (d, J_{H-H} = 8.7 Hz, 1H), 7.54* (d, J_{H-H} = 8.7 Hz, 2H), 7.43 (d, J_{H-H} = 8.7 Hz, 2H), 6.03-5.92 (m, 1H, 1H*), 5.31 (dd, J_{H-H} = 10.1 Hz, J_{H-H} = 0.8 Hz, 1H), 5.21 (dd, J_{H-H} = 17.1 Hz, J_{H-H} = 1.2 Hz, 1H), 5.21* (dd, J_{H-H} = 10.1 Hz, J_{H-H} = 0.8 Hz, 1H), 5.16 (ddt, J_{H-H} = 15.6 Hz, J_{H-H} = 4.9 Hz, J_{H-H} = 1.3 Hz, 1H), 5.03* (dd, J_{H-H} = 17.1 Hz, J_{H-H} = 1.2 Hz, 1H), 4.43* (ddt, J_{H-H} = 15.6 Hz, J_{H-H} = 4.9 Hz, J_{H-H} = 1.3 Hz, 1H), 3.87* (dd, J_{H-H} = 15.6 Hz, J_{H-H} = 8.6 Hz, 1H), 3.69 (dd, J_{H-H} = 14.7 Hz, J_{H-H} = 8.3 Hz, 1H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 188.7*, 186.8, 166.7*, 163.3, 147.6*, 147.3, 143.6, 143.2*, 142.2*, 141.7, 134.7, 134.2*, 131.7 (2C), 131.4* (2C), 131.3, 131.2*, 130.7 (1C, 1C*), 129.8* (2C), 129.2 (2C), 128.0*, 127.4, 130.4 (q, J_{C-F} = 32.5 Hz, 1C, 1C*), 123.7* (q, J_{C-F} = 5.2 Hz), 123.3 (q, J_{C-F} = 5.2 Hz), 122.2 (q, J_{C-F} = 274.2 Hz, 1C, 1C*), 122.1*, 120.8, 54.5*, 53.1.

HRMS: m/z calculated for C₁₈H₁₃ClF₃N₂O₄⁺: 413.0510, found: 413.0494.

I.R. (thin film): ν 3091, 2920, 1660, 1587, 1535, 1488, 1354, 1308, 1286, 1213, 1173, 1136, 1115, 1091, 1058, 937, 908, 850, 778 and 737 cm⁻¹.

N-(2-chloro-4-nitrophenyl)-2-(4-chlorophenyl)-*N*-cyclohexyl-2-oxoacetamide



III.11-i

Synthesized according to general procedure **H**, purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 5:95 to 20:80) gave the desired product in 55% isolated yield (306 mg, 0.73 mmol) as yellow solid.

m.p. = 127-129 °C.

R_f (Et₂O:PE, 20:80) = 0.31.

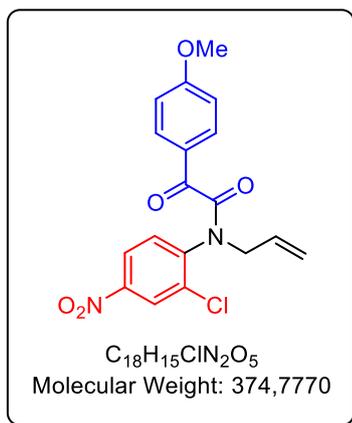
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), * = minor rotamer: δ 8.44* (d, $J_{\text{H-H}} = 2.5$ Hz, 1H), 8.23* (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.7$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 2.5$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J_{\text{H-H}} = 2.5$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.7$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 2.5$ Hz, 1H), 8.07* (d, $J_{\text{H-H}} = 8.7$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.7$ Hz, 2H), 7.54* (d, $J_{\text{H-H}} = 8.7$ Hz, 2H), 7.53* (d, $J_{\text{H-H}} = 8.7$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.7$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.7$ Hz, 2H), 4.61 (tt, $J_{\text{H-H}} = 12.0$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 3.6$ Hz, 1H), 3.71* (tt, $J_{\text{H-H}} = 12.0$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 3.6$ Hz, 1H), 2.22-2.16 (m, 1H, 1H*), 2.07* (d, $J_{\text{H-H}} = 12.0$ Hz, 1H), 2.00 (d, $J_{\text{H-H}} = 12.0$ Hz, 1H), 1.87-1.76 (m, 2H, 2H*), 1.65 (d, $J_{\text{H-H}} = 11.1$ Hz, 1H, 1H*), 1.55-1.34 (m, 3H, 3H*), 1.25-0.98 (m, 2H, 2H*).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃), * = minor rotamer: δ 189.2*, 187.6, 166.4*, 164.7, 148.0*, 147.7, 141.9*, 141.6, 141.3, 140.7*, 136.2*, 135.8, 133.6, 132.3*, 131.7 (2C), 131.5*, 131.3* (2C), 130.9, 129.7* (2C), 129.1 (2C), 125.9*, 125.7, 122.7*, 122.3, 60.7*, 57.9, 33.5*, 31.9, 30.7*, 29.8, 25.8, 25.8, 25.6*, 25.5*, 25.3, 24.8*.

HRMS: m/z calculated for C₂₀H₁₉Cl₂N₂O₄⁺: 421.0716, found: 421.0698.

I.R. (thin film): ν 3101, 2935, 2858, 1657, 1586, 1527, 1479, 1348, 1218, 1092, 855, 772 and 717 cm⁻¹.

***N*-allyl-*N*-(2-chloro-4-nitrophenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoacetamide**



III.11-j

Synthesized according to general procedure **H**, purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 20:80 to 30:70) gave the desired product in 95% isolated yield (473 mg, 1.26 mmol) as orange oil.

R_f (Et₂O:PE, 40:60) = 0.25.

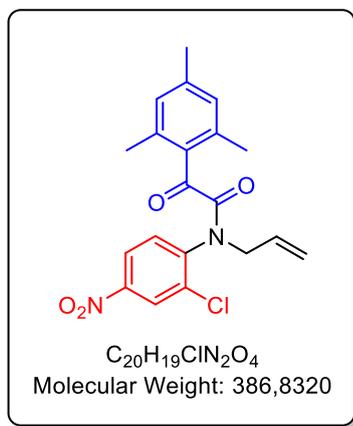
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), * = minor rotamer: δ 8.43* (d $J_{\text{H-H}} = 2.5$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J_{\text{H-H}} = 2.5$ Hz, 1H), 8.21* (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.7$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 2.5$ Hz, 1H), 8.06* (d, $J_{\text{H-H}} = 9.0$ Hz, 2H), 8.04 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.7$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 2.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J_{\text{H-H}} = 9.0$ Hz, 2H), 7.53* (d, $J_{\text{H-H}} = 8.7$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.7$ Hz, 1H), 7.02* (d, $J_{\text{H-H}} = 9.0$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J_{\text{H-H}} = 9.0$ Hz, 2H), 5.95-5.84 (m, 1H, 1H*), 5.22 (dd, $J_{\text{H-H}} = 10.1$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 0.9$ Hz, 1H), 5.18 (ddd, $J_{\text{H-H}} = 17.0$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 2.5$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.2$ Hz, 1H), 5.13* (dd, $J_{\text{H-H}} = 10.1$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 0.9$ Hz, 1H), 5.02* (ddd, $J_{\text{H-H}} = 17.0$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 2.5$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.2$ Hz, 1H), 5.00 (ddt, $J_{\text{H-H}} = 14.7$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 5.6$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.3$ Hz, 1H), 4.25-4.09* (m, 2H), 4.00 (dd, $J_{\text{H-H}} = 14.7$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 7.7$ Hz, 1H), 3.91* (s, 3H), 3.86 (s, 3H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 188.8*, 187.6, 166.8*, 165.7, 165.4*, 165.1, 147.8*, 147.7, 143.1, 142.9*, 134.5, 134.4*, 132.8* (2C), 132.6 (3C), 132.0*, 131.4*, 131.0, 126.0*, 125.8, 125.7 (1C, 1C*), 122.9*, 122.6, 121.1*, 120.6, 114.7* (2C), 114.3 (2C), 55.8*, 55.7, 53.3*, 50.5.

HRMS: m/z calculated for $C_{18}H_{16}ClN_2O_5^+$: 375.0742, found: 375.0730.

I.R. (thin film): ν 3101, 2937, 2842, 1657, 1595, 1523, 1480, 1348, 1258, 1219, 1166, 1022, 938, 849, 777 and 720 cm^{-1} .

***N*-allyl-*N*-(2-chloro-4-nitrophenyl)-2-mesityl-2-oxoacetamide**



III.11-k

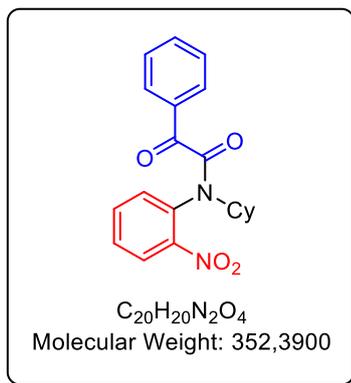
Synthesized according to general procedure **H**, purification by flash chromatography using (Et_2O :PE, 10:90 to 20:80) gave the desired product in quantitative isolated yield as orange oil.

R_f (Et_2O :PE, 30:70) = 0.4.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), * = minor rotamer: δ 8.38* (d J_{H-H} = 2.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J_{H-H} = 2.5 Hz, 1H), 8.18* (dd, J_{H-H} = 8.7 Hz, J_{H-H} = 2.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J_{H-H} = 8.7 Hz, J_{H-H} = 2.5 Hz, 1H), 7.44* (d, J_{H-H} = 8.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J_{H-H} = 8.7 Hz, 1H), 6.89 (dd, J_{H-H} = 3.8 Hz, J_{H-H} = 0.5 Hz, 1H), 6.88* (dd, J_{H-H} = 3.8 Hz, J_{H-H} = 0.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J_{H-H} = 0.5 Hz, 1H, 1H*), 6.07* (ddt, J_{H-H} = 19.9 Hz, J_{H-H} = 10.0 Hz, J_{H-H} = 6.8 Hz, 1H), 5.88 (dddd, J_{H-H} = 17.0 Hz, J_{H-H} = 10.0 Hz, J_{H-H} = 8.0 Hz, J_{H-H} = 5.7 Hz, 1H), 5.20 (dd, J_{H-H} = 10.0 Hz, J_{H-H} = 0.8 Hz, 1H), 5.18* (dd, J_{H-H} = 8.0 Hz, J_{H-H} = 0.8 Hz, 1H), 5.13 (dd, J_{H-H} = 17.0 Hz, J_{H-H} = 1.2 Hz, 1H), 5.07* (dd, J_{H-H} = 17.0 Hz, J_{H-H} = 1.2 Hz, 1H), 4.93 (ddt, J_{H-H} = 14.4 Hz, J_{H-H} = 5.7 Hz, J_{H-H} = 1.2 Hz, 1H), 4.58-4.27* (m, 2H), 3.82 (dd, J_{H-H} = 14.4 Hz, J_{H-H} = 8.0 Hz, 1H), 2.44* (s, 3H), 2.31* (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.24* (s, 3H), 2.19 (s, 6H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 193.8*, 193.5, 166.1*, 163.7, 147.7*, 147.5, 143.8, 143.0*, 141.6, 141.5*, 137.9*, 137.0, 136.4, 136.2*, 134.8, 134.5*, 133.0, 132.6*, 132.0*, 131.5, 130.6*, 130.6, 129.9*, 129.5 (2C), 129.2*, 126.1*, 125.7, 122.8*, 122.4, 121.2*, 121.1, 53.4*, 52.0, 21.4*, 21.3, 20.5 (2C), 19.8* (2C).

HRMS: m/z calculated for $C_{20}H_{20}ClN_2O_4^+$: 387.1106, found: 387.1094.

***N*-cyclohexyl-*N*-(2-nitrophenyl)-2-oxo-2-phenylacetamide**

III.11-l

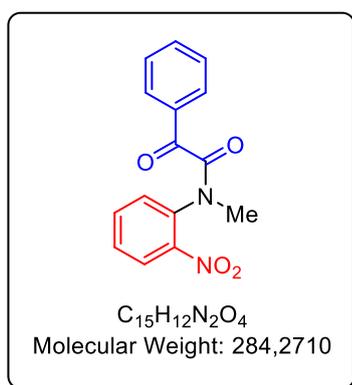
Synthesized according to general procedure **H**, the desired product was obtained in 87% yield (408 mg, 1.16 mmol) as yellow solid.

R_f (Et₂O:PE, 30:70) = 0.2.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), * = minor rotamer: δ 8.21* (dd, *J*_{H-H} = 8.4 Hz, *J*_{H-H} = 1.3 Hz, 2H), 8.11* (dd, *J*_{H-H} = 8.2 Hz, *J*_{H-H} = 1.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J*_{H-H} = 8.4 Hz, *J*_{H-H} = 1.3 Hz, 2H), 7.89 (dd, *J*_{H-H} = 8.2 Hz, *J*_{H-H} = 1.5 Hz, 1H), 7.74* (td, *J*_{H-H} = 7.7 Hz, *J*_{H-H} = 1.5 Hz, 1H), 7.71-7.67* (m, 1H), 7.62 (td, *J*_{H-H} = 7.7 Hz, *J*_{H-H} = 1.5 Hz, 1H), 7.62-7.54 (m, 2H, 1H*), 7.51-7.44 (m, 2H, 2H*), 7.42 (s, 1H), 7.40* (s, 1H), 4.44 (tt, *J*_{H-H} = 12.2 Hz, *J*_{H-H} = 3.5 Hz, 1H), 3.69* (tt, *J*_{H-H} = 11.7 Hz, *J*_{H-H} = 3.6 Hz, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H, 1H*), 1.85-1.80 (m, 1H, 1H*), 1.76-1.71 (m, 2H, 1H*), 1.64-1.59 (m, 1H, 1H*), 1.53-0.81 (m, 5H, 6H*).

HRMS: *m/z* calculated for C₂₀H₂₀N₂NaO₄⁺: 375.1315, found: 375.1307.

I.R. (thin film): ν 2934, 2857, 1654, 1600, 1530, 1450, 1348, 1222, 1179, 1054, 966, 786 and 728 cm⁻¹.

***N*-methyl-*N*-(2-nitrophenyl)-2-oxo-2-phenylacetamide**

III.11-m

Synthesized according to general procedure **H**, the desired product was obtained in 66% yield (250 mg, 0.88 mmol) as orange oil.

R_f (EA:PE, 70:30) = 0.25.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), * = minor rotamer: δ 8.11* (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.2$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.3$ Hz, 1H), 8.07* (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.2$ Hz, 2H), 7.95 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.2$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.3$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.3$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.2$ Hz, 2H), 7.75* (td, $J_{\text{H-H}} = 7.7$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.5$ Hz, 1H), 7.68* (ddd, $J_{\text{H-H}} = 8.7$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 4.7$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.9$ Hz, 1H), 7.61-7.54 (m, 3H, 1H*), 7.52-7.45 (m, 1H, 1H*), 7.43 (d, $J_{\text{H-H}} = 7.8$ Hz, 2H), 7.41* (d, $J_{\text{H-H}} = 7.8$ Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.38* (s, 3H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃), * = minor rotamer: δ 190.6*, 189.7, 167.0*, 165.6, 146.4, 146.3*, 135.3, 135.2* (1C), 135.0* (1C), 134.8 (1C, 1C*), 134.6 (1C), 133.0* (1C), 132.8 (1C), 132.1 (2C, 2C*), 130.1 (1C, 1C*), 129.9 (1C, 1C*), 129.6* (1C), 129.3 (1C, 1C*), 128.9 (1C), 126.1-125.7 (m, 1C, 1C*), 38.4* (1C), 36.9 (m, 1C).

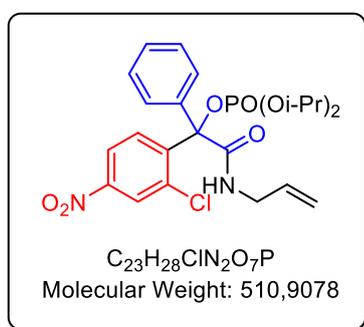
HRMS: m/z calculated for C₁₅H₁₂N₂NaO₄⁺: 307.0689, found: 307.0683.

I.R. (thin film): ν 3067, 2940, 1652, 1602, 1528, 1486, 1450, 1390, 1350, 1235, 1134, 958, 860, 785, 755 and 723 cm⁻¹.

II.5. Cascade Pudovik-PB-Truce-Smiles

General procedure I:

To a solution of α -ketoamide (0.4 mmol, 1.0 equiv.) in acetonitrile (0.2 M) were added successively dialkyl phosphite (0.44 mmol, 1.1 equiv.) and Cs_2CO_3 (130 mg, 0.4 mmol, 1.0 equiv.), and the resulting solution was stirred at *rt* from 3 hours to overnight (depending on the substrate). The reaction mixture was filtered on cotton and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel to afford a pure product.

2-(allylamino)-1-(2-chloro-4-nitrophenyl)-2-oxo-1-phenylethyl diisopropyl phosphate

III.12-a

Synthesized according to general procedure I, using N-arylnitroketoamides adduct **III.11-a** (138 mg, 0.4 mmol) and diisopropyl phosphite (0.074 mL, 0.44 mmol). Purification by flash chromatography using (Et_2O :PE, 60:40 to 70:30) gave the desired product in 78% isolated yield (159 mg, 0.31 mmol) as white solid.

m.p. = 130-132 °C.

R_f (Et_2O :PE, 7:3) = 0.21.

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.24 (d, $J_{\text{H-H}} = 2.4$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.8$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 2.4$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.8$ Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 3H), 7.39-7.37 (m, 3H), 5.82 (ddt, $J_{\text{H-H}} = 17.1$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 10.3$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 5.7$ Hz, 1H), 5.14 (ddd, $J_{\text{H-H}} = 17.1$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 2.9$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.6$ Hz, 1H), 5.10 (ddd, $J_{\text{H-H}} = 10.3$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 2.6$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.3$ Hz, 1H), 4.55 (dq, $J_{\text{H-P}} = 12.5$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 6.2$ Hz, 1H), 4.46 (dq, $J_{\text{H-P}} = 12.5$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 6.2$ Hz, 1H), 3.99-3.82 (m, 2H), 1.22 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.2$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.2$ Hz, 6H), 1.10 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.2$ Hz, 3H).

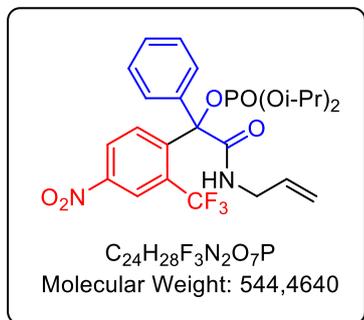
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 169.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.5$ Hz), 148.2, 143.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.3$ Hz), 137.7, 134.2, 133.3, 128.9, 128.2 (2C), 127.5 (2C), 126.0, 120.4, 117.1, 117.0, 88.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.0$ Hz), 73.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz), 73.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.0$ Hz), 42.3, 23.7-23.6 (m, 3C), 23.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.8$ Hz).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ -7.8.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_7\text{P}^+$: 511.1395, found: 511.1408.

I.R. (thin film): ν 3385, 3075, 2981, 2932, 1685, 1525, 1350, 1267, 995, 772 and 697 cm^{-1} .

2-(allylamino)-1-(4-nitro-2-(trifluoromethyl)phenyl)-2-oxo-1-phenylethyl diisopropyl phosphate



III.12-b

Synthesized according to general procedure **I**, using N-arylnitroketoamides adduct **III.11-b** (151 mg, 0.4 mmol) and diisopropyl phosphite (0.074 mL, 0.44 mmol). The reaction mixture was stirred at *rt* overnight. Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 30:70 to 50:50) gave the desired product in 67% isolated yield (147 mg, 0.27 mmol) as yellow oil.

R_f (Et₂O:PE, 7:3) = 0.33.

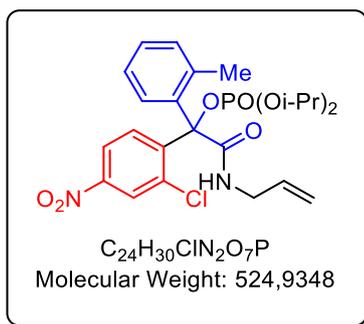
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.62 (t, $J_{\text{H-H}} = 5.2\text{ Hz}$, 1H), 8.60 (d, $J_{\text{H-H}} = 2.4\text{ Hz}$, 1H), 8.13 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.9\text{ Hz}$, $J_{\text{H-H}} = 2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.45-7.37 (m, 5H), 7.12 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.9\text{ Hz}$, 1H), 5.88 (ddt, $J_{\text{H-H}} = 16.2\text{ Hz}$, $J_{\text{H-H}} = 10.3\text{ Hz}$, $J_{\text{H-H}} = 5.9\text{ Hz}$, 1H), 5.24 (ddd, $J_{\text{H-H}} = 16.2\text{ Hz}$, $J_{\text{H-H}} = 2.9\text{ Hz}$, $J_{\text{H-H}} = 1.5\text{ Hz}$, 1H), 5.16 (ddd, $J_{\text{H-H}} = 10.3\text{ Hz}$, $J_{\text{H-H}} = 2.5\text{ Hz}$, $J_{\text{H-H}} = 1.2\text{ Hz}$, 1H), 4.63 (dq, $J_{\text{H-P}} = 12.5\text{ Hz}$, $J_{\text{H-H}} = 6.2\text{ Hz}$, 1H), 4.34 (dq, $J_{\text{H-P}} = 12.5\text{ Hz}$, $J_{\text{H-H}} = 6.2\text{ Hz}$, 1H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.97-3.89 (m, 1H), 1.31 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.2\text{ Hz}$, 3H), 1.28 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.2\text{ Hz}$, 3H), 1.19 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.2\text{ Hz}$, 3H), 1.04 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.2\text{ Hz}$, 3H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 169.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 1.1\text{ Hz}$), 147.2, 146.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.3\text{ Hz}$), 138.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.2\text{ Hz}$), 135.2, 133.3, 131.0 (q, $J_{\text{C-F}} = 33.5\text{ Hz}$), 129.7, 129.4 (2C), 128.2 (2C), 124.6, 123.2 (q, $J_{\text{C-F}} = 274.6\text{ Hz}$), 123.2 (q, $J_{\text{C-F}} = 6.5\text{ Hz}$), 117.4, 90.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.6\text{ Hz}$), 73.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9\text{ Hz}$), 73.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9\text{ Hz}$), 42.7, 23.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.7\text{ Hz}$), 23.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.9\text{ Hz}$), 23.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.4\text{ Hz}$), 23.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.1\text{ Hz}$).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ -6.9.

HRMS: m/z calculated for C₂₄H₂₉F₃N₂O₇P⁺: 545.1659, found: 545.1668.

I.R. (thin film): ν 3248, 3072, 2983, 2935, 1684, 1533, 1354, 1284, 1272, 1141, 999, 739 and 699 cm^{-1} .

2-(allylamino)-1-(2-chloro-4-nitrophenyl)-2-oxo-1-(*o*-tolyl)ethyl diisopropyl phosphate

III.12-d

Synthesized according to general procedure I, using N-arylnitroketoamides adduct **III.11-d** (144 mg, 0.4 mmol) and diisopropyl phosphite (0.074 mL, 0.44 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 50:50) gave the desired product in 61% isolated yield (129 mg, 0.24 mmol) as orange solid.

m.p. = 53-55 °C.

R_f (Et₂O:PE, 7:3) = 0.33.

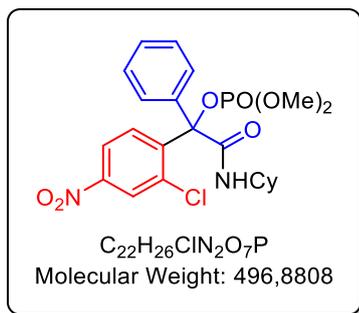
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.10 (s, 1H), 8.22 (d, $J_{H-H} = 2.4$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J_{H-H} = 8.9$ Hz, $J_{H-H} = 2.4$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J_{H-H} = 8.9$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J_{H-H} = 7.9$ Hz, $J_{H-H} = 1.1$ Hz, 1H), 7.31 (td, $J_{H-H} = 7.9$ Hz, $J_{H-H} = 1.3$ Hz, 1H), 7.22 (td, $J_{H-H} = 7.9$ Hz, $J_{H-H} = 1.0$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J_{H-H} = 7.9$ Hz, 1H), 5.91 (ddt, $J_{H-H} = 17.2$ Hz, $J_{H-H} = 10.3$ Hz, $J_{H-H} = 5.7$ Hz, 1H), 5.28 (ddd, $J_{H-H} = 17.2$ Hz, $J_{H-H} = 2.9$ Hz, $J_{H-H} = 1.5$ Hz, 1H), 5.17 (ddd, $J_{H-H} = 10.3$ Hz, $J_{H-H} = 2.4$ Hz, $J_{H-H} = 1.1$ Hz, 1H), 4.65 (dq, $J_{H-P} = 12.5$ Hz, $J_{H-H} = 6.2$ Hz, 1H), 4.35 (dq, $J_{H-P} = 12.5$ Hz, $J_{H-H} = 6.2$ Hz, 1H), 4.07-3.94 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.30 (d, $J_{H-H} = 6.2$ Hz, 3H), 1.28 (d, $J_{H-H} = 6.2$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J_{H-H} = 6.2$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J_{H-H} = 6.2$ Hz, 3H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 168.5, 147.8, 144.8 (d, $J_{C-P} = 8.6$ Hz), 138.8, 135.5, 134.9 (d, $J_{C-P} = 3.4$ Hz), 133.4, 132.5, 131.8, 129.6, 129.3, 126.6, 126.1, 120.8, 117.2, 91.1 (d, $J_{C-P} = 8.0$ Hz), 73.9 (d, $J_{C-P} = 5.9$ Hz), 73.6 (d, $J_{C-P} = 6.3$ Hz), 42.8, 23.8 (d, $J_{C-P} = 4.8$ Hz), 23.7 (d, $J_{C-P} = 5.0$ Hz), 23.4 (d, $J_{C-P} = 4.5$ Hz), 23.1 (d, $J_{C-P} = 6.0$ Hz), 22.4.

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ -7.8.

HRMS: m/z calculated for C₂₄H₃₁ClN₂O₇P⁺: 525.1552, found: 525.1540.

I.R. (thin film): ν 2981, 1678, 1526, 1350, 1273, 997, 769 and 740 cm⁻¹.

1-(2-chloro-4-nitrophenyl)-2-(cyclohexylamino)-2-oxo-1-phenylethyl dimethyl phosphate

III.12-e

Synthesized according to general procedure **I**, using N-arylnitroketoamides adduct **III.11-e** (155 mg, 0.4 mmol) and dimethyl phosphite (0.04 mL, 0.44 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 60:40 to 70:30) gave the desired product in 44% isolated yield (86 mg, 0.17 mmol) as yellow oil.

R_f (Et₂O:PE, 7:3) = 0.25.

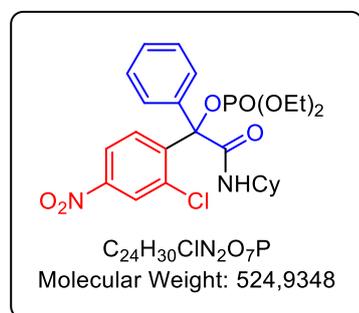
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.25 (d, *J*_{H-H} = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J*_{H-H} = 8.8 Hz, *J*_{H-H} = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*_{H-H} = 8.8 Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.40-7.38 (m, 3H), 7.30 (d, *J*_{H-H} = 7.9 Hz, 1H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.69 (d, *J*_{H-P} = 11.6 Hz, 3H), 3.53 (d, *J*_{H-P} = 11.5 Hz, 3H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 2H), 1.67-1.55 (m, 2H), 1.38-1.22 (m, 4H), 0.83-0.81 (m, 1H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 167.5 (d, *J*_{C-P} = 6.2 Hz), 148.2, 143.5 (d, *J*_{C-P} = 4.1 Hz), 137.2 (d, *J*_{C-P} = 2.9 Hz), 137.1, 133.9, 129.1, 128.3 (2C), 127.5 (2C), 126.0, 120.5, 89.1 (d, *J*_{C-P} = 8.7 Hz), 54.9, 54.8, 48.9, 32.5 (2C), 25.5, 24.7 (2C).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ -3.8.

HRMS: *m/z* calculated for C₂₂H₂₇ClN₂O₇P⁺: 497.1239, found: 497.1248.

I.R. (thin film): ν 3374, 2931, 2856, 1672, 1525, 1349, 1264, 1031, 996, 878, 771 and 696 cm⁻¹.

1-(2-chloro-4-nitrophenyl)-2-(cyclohexylamino)-2-oxo-1-phenylethyl diethyl phosphate

III.12-f

Synthesized according to general procedure **I**, using N-arylnitroketoamides adduct **III.11-e** (155 mg, 0.4 mmol) and diethyl phosphite (0.057 mL, 0.44 mmol). Purification by flash

chromatography using (Et₂O:PE, 30:70 to 70:30) gave the desired product in 80% isolated yield (168 mg, 0.32 mmol) as orange solid.

m.p. = 85-87 °C.

R_f (Et₂O:PE, 7:3) = 0.29.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.21 (d, *J*_{H-H} = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J*_{H-H} = 8.8 Hz, *J*_{H-H} = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*_{H-H} = 8.8 Hz, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.39 (d, *J*_{H-H} = 8.2 Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 3H), 4.06-3.96 (m, 2H), 3.94-3.78 (m, 2H), 3.77-3.68 (m, 1H), 2.01-1.98 (m, 1H), 1.72-1.69 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 2H), 1.38-1.16 (m, 5H), 1.20 (td, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, *J*_{H-P} = 1.1 Hz, 3H), 1.13 (td, *J*_{H-H} = 7.1 Hz, *J*_{H-P} = 1.0 Hz, 3H).

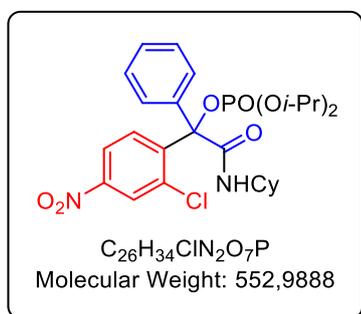
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 167.6 (d, *J*_{C-P} = 6.1 Hz), 148.0, 143.4 (d, *J*_{C-P} = 3.9 Hz), 137.3 (d, *J*_{C-P} = 3.0 Hz), 137.2, 133.9, 128.8, 128.1 (2C), 127.4 (2C), 125.8 (d, *J*_{C-P} = 7.3 Hz), 120.3 (d, *J*_{C-P} = 6.6 Hz), 88.8 (d, *J*_{C-P} = 8.9 Hz), 64.5 (d, *J*_{C-P} = 5.9 Hz), 64.4 (d, *J*_{C-P} = 6.0 Hz), 48.8 (d, *J*_{C-P} = 5.6 Hz), 32.4 (2C), 25.4, 24.6 (2C), 16.0-15.8 (m, 2C).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ -6.2.

HRMS: *m/z* calculated for C₂₄H₃₁ClN₂O₇P⁺: 525.1552, found: 525.1556.

I.R. (thin film): ν 2931, 2855, 1678, 1526, 1448, 1350, 1272, 1022, 997, 898, 772 and 734 cm⁻¹.

1-(2-chloro-4-nitrophenyl)-2-(cyclohexylamino)-2-oxo-1-phenylethyl diisopropyl phosphate



III.12-g

Synthesized according to general procedure **I**, using N-arylnitroketoamides adduct **III.11-e** (155 mg, 0.4 mmol) and diisopropyl phosphite (0.074 mL, 0.44 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 30:70) gave the desired product in 83% isolated yield (183 mg, 0.33 mmol) as yellow oil.

R_f (Et₂O:PE, 6:4) = 0.35.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (d, *J*_{H-H} = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J*_{H-H} = 8.8 Hz, *J*_{H-H} = 2.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*_{H-H} = 8.8 Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 3H), 7.34-7.33 (m, 3H), 4.53 (dq, *J*_{H-P} = 12.6 Hz, *J*_{H-H} = 6.3 Hz, 1H), 4.45 (dq, *J*_{H-P} = 12.5 Hz, *J*_{H-H} = 6.3 Hz, 1H), 3.77-3.68 (m, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.73-1.70 (m, 2H), 1.65-1.54 (m, 2H), 1.39-1.13 (m, 5H), 1.21-1.17 (m, 9H), 1.09 (d, *J*_{H-H} = 6.3 Hz, 3H).

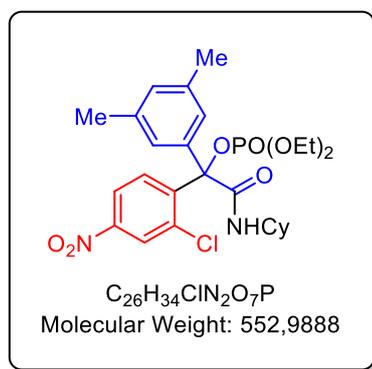
^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 167.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.0$ Hz), 148.1, 143.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.7$ Hz), 137.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.4$ Hz), 137.6, 134.0, 128.8, 128.0 (2C), 127.6 (2C), 126.0, 120.3, 88.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.1$ Hz), 73.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz), 73.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.1$ Hz), 48.9, 32.6, 32.5, 25.5, 24.8, 24.7, 23.6-23.5 (m, 3C), 23.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.7$ Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ -7.8.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{ClN}_2\text{O}_7\text{P}^+$: 553.1865, found: 553.1855.

I.R. (thin film): ν 2980, 2931, 2855, 1676, 1525, 1449, 1350, 1273, 990, 772 and 735 cm^{-1} .

1-(2-chloro-4-nitrophenyl)-2-(cyclohexylamino)-1-(3,5-dimethylphenyl)-2-oxoethyl diethyl phosphate



III.12-h

Synthesized according to general procedure **I**, using N-arylnitroketoamides adduct **III.11-f** (166 mg, 0.4 mmol) and diethyl phosphite (0.057 mL, 0.44 mmol). Purification by flash chromatography using ($\text{Et}_2\text{O}:\text{PE}$, 30:70) gave the desired product in 62% isolated yield (136 mg, 0.25 mmol) as yellow oil.

R_f ($\text{Et}_2\text{O}:\text{PE}$, 7:3) = 0.46.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.24 (d, $J_{\text{H-H}} = 2.4$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.8$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 2.4$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.2$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.8$ Hz, 1H), 7.13 (bs, 2H), 7.01 (bs, 1H), 4.09-3.99 (m, 2H), 3.98-3.83 (m, 2H), 3.82-3.73 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 3H), 1.60-1.56 (m, 1H), 1.40-1.29 (m, 3H), 1.27-1.14 (m, 2H), 1.24 (td, $J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{H-P}} = 1.1$ Hz, 3H), 1.18 (td, $J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, $J_{\text{H-P}} = 1.1$ Hz, 3H).

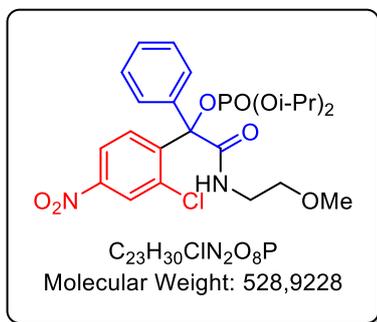
^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 167.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.7$ Hz), 148.1, 144.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.5$ Hz), 137.7 (2C), 137.2, 137.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.8$ Hz), 134.0, 130.7, 125.9, 125.5 (2C), 120.4, 89.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.0$ Hz), 64.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz), 64.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.9$ Hz), 48.9, 32.6, 32.5, 25.6, 24.8 (2C), 21.6 (2C), 16.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.2$ Hz), 16.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.9$ Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ -6.2.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{ClN}_2\text{O}_7\text{P}^+$: 553.1865, found: 553.1856.

I.R. (thin film): ν 2931, 2855, 1678, 1527, 1350, 1290 and 1028 cm^{-1} .

1-(2-chloro-4-nitrophenyl)-2-((2-methoxyethyl)amino)-2-oxo-1-phenylethyl diisopropyl phosphate



III.12-i

Synthesized according to general procedure I, using N-arylnitroketoamides adduct **III.11-g** (145 mg, 0.4 mmol) and diisopropyl phosphite (0.074 mL, 0.44 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 40:60 to 80:20) gave the desired product in 45% isolated yield (95 mg, 0.18 mmol) as yellow oil.

R_f (Et₂O:PE, 7:3) = 0.18.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.24 (d, J_{H-H} = 2.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, J_{H-H} = 8.8 Hz, J_{H-H} = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J_{H-H} = 8.8 Hz, 1H), 7.60-7.58 (m, 3H), 7.39-7.35 (m, 3H), 4.54 (dq, J_{H-P} = 12.5 Hz, J_{H-H} = 6.2 Hz, 1H), 4.45 (dq, J_{H-P} = 12.5 Hz, J_{H-H} = 6.2 Hz, 1H), 3.57-3.46 (m, 2H), 3.40-3.33 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.23 (d, J_{H-H} = 6.2 Hz, 3H), 1.21 (d, J_{H-H} = 6.2 Hz, 3H), 1.20 (d, J_{H-H} = 6.2 Hz, 3H), 1.10 (d, J_{H-H} = 6.2 Hz, 3H).

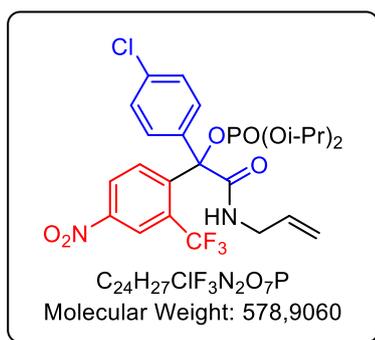
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 169.4 (d, J_{C-P} = 7.7 Hz), 148.2, 143.2 (d, J_{C-P} = 3.0 Hz), 137.8, 137.4 (d, J_{C-P} = 2.6 Hz), 134.4, 128.8, 128.1 (2C), 127.6 (2C), 125.9, 120.3, 88.3 (d, J_{C-P} = 8.9 Hz), 73.5 (d, J_{C-P} = 6.7 Hz), 73.5 (d, J_{C-P} = 6.5 Hz), 70.5, 58.8, 39.8, 23.6-23.5 (m, 3C), 23.4 (d, J_{C-P} = 5.7 Hz).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ -8.1.

HRMS: *m/z* calculated for C₂₃H₃₁ClN₂O₈P⁺: 529.1501, found: 529.1494.

I.R. (thin film): ν 3447, 2981, 2934, 1688, 1525, 1351, 1272, 997, 772 and 735 cm⁻¹.

2-(allylamino)-1-(4-chlorophenyl)-1-(4-nitro-2-(trifluoromethyl)phenyl)-2-oxoethyl diisopropyl phosphate



III.12-j

Synthesized according to general procedure I, using N-arylnitroketoamides adduct **III.11-h** (165 mg, 0.4 mmol) and diisopropyl phosphite (0.074 mL, 0.44 mmol). The reaction mixture was stirred at *rt* overnight. Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 30:70 to 50:50) gave the desired product in 34% isolated yield (78 mg, 0.14 mmol) as transparent oil.

R_f (Et₂O:PE, 7:3) = 0.34.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.61 (d, *J*_{H-H} = 2.4 Hz, 1H), 8.51 (t, *J*_{H-H} = 5.3 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J*_{H-H} = 8.9 Hz, *J*_{H-H} = 2.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 4H), 7.17 (d, *J*_{H-H} = 8.9 Hz, 1H), 5.87 (ddt, *J*_{H-H} = 16.2 Hz, *J*_{H-H} = 10.3 Hz, *J*_{H-H} = 5.9 Hz, 1H), 5.25 (ddd, *J*_{H-H} = 16.2 Hz, *J*_{H-H} = 2.8 Hz, *J*_{H-H} = 1.5 Hz, 1H), 5.17 (ddd, *J*_{H-H} = 10.3 Hz, *J*_{H-H} = 2.5 Hz, *J*_{H-H} = 1.2 Hz, 1H), 4.63 (dq, *J*_{H-P} = 12.5 Hz, *J*_{H-H} = 6.2 Hz, 1H), 4.39 (dq, *J*_{H-P} = 12.5 Hz, *J*_{H-H} = 6.2 Hz, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 1.31 (d, *J*_{H-H} = 6.2 Hz, 3H), 1.27 (d, *J*_{H-H} = 6.2 Hz, 3H), 1.21 (d, *J*_{H-H} = 6.2 Hz, 3H), 1.08 (d, *J*_{H-H} = 6.2 Hz, 3H).

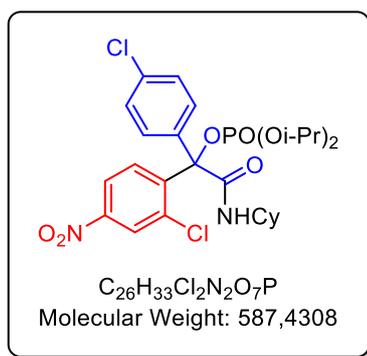
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 168.8 (d, *J*_{C-P} = 1.3 Hz), 147.4, 146.0 (dd apparent, *J*_{C-P} = 8.9 Hz, *J*_{C-F} = 0.7 Hz), 137.1 (d, *J*_{C-P} = 2.5 Hz), 135.9, 135.1, 133.2, 131.3 (q, *J*_{C-F} = 33.6 Hz), 130.8 (2C), 128.5 (2C), 124.8, 123.4 (q, *J*_{C-F} = 6.5 Hz), 123.1 (q, *J*_{C-F} = 274.7 Hz), 117.6, 90.0 (d, *J*_{C-P} = 7.7 Hz), 74.0 (d, *J*_{C-P} = 5.9 Hz), 73.8 (d, *J*_{C-P} = 6.0 Hz), 42.8, 23.7 (d, *J*_{C-P} = 3.9 Hz), 23.5 (d, *J*_{C-P} = 6.4 Hz), 23.5 (d, *J*_{C-P} = 4.7 Hz), 23.4 (d, *J*_{C-P} = 5.9 Hz).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ -7.0.

HRMS: *m/z* calculated for C₂₄H₂₈ClF₃N₂O₇P⁺: 579.1269, found: 579.1261.

I.R. (thin film): ν 3249, 2983, 2933, 1682, 1533, 1355, 1305, 1273, 1141, 996, 914 and 740 cm⁻¹.

1-(2-chloro-4-nitrophenyl)-1-(4-chlorophenyl)-2-(cyclohexylamino)-2-oxoethyl diisopropyl phosphate



III.12-k

Synthesized according to general procedure I, using N-arylnitroketoamides adduct **III.11-i** (168 mg, 0.4 mmol) and diisopropyl phosphite (0.074 mL, 0.44 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 40:60 to 50:50) gave the desired product in 82% isolated yield (192 mg, 0.33 mmol) as yellow solid.

m.p. = 38-40 °C.

R_f (Et₂O:PE, 4:6) = 0.19.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.23 (d, $J_{\text{H-H}} = 2.4$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.8$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 2.4$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.6$ Hz, 2H, NH), 7.34 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.6$ Hz, 2H), 4.58-4.45 (m, 2H), 3.77-3.68 (m, 1H), 2.03 (d, $J_{\text{H-H}} = 11.5$ Hz, 1H), 1.76-1.58 (m, 4H), 1.39-1.12 (m, 5H), 1.24 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.3$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.3$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.3$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.3$ Hz, 3H).

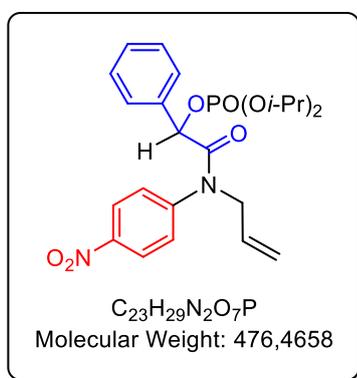
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 167.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.7$ Hz), 148.3, 143.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.3$ Hz), 137.7, 137.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.0$ Hz), 134.9, 134.0, 128.9 (2C), 128.3 (2C), 126.1, 120.5, 88.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.0$ Hz), 73.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.0$ Hz), 73.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.1$ Hz), 49.1, 32.6 (2C), 25.5, 24.8 (2C), 23.7-23.5 (m, 4C).

³¹P NMR (120 MHz, CDCl₃): δ -7.8.

HRMS: m/z calculated for C₂₆H₃₄Cl₂N₂O₇P⁺: 587.1475, found: 587.1462.

I.R. (thin film): ν 2933, 2855, 1677, 1526, 1387, 1350, 1272, 991, 909, 810 and 777 cm⁻¹.

2-(allyl(4-nitrophenyl)amino)-2-oxo-1-phenylethyl diisopropyl phosphate



III.13-c

Obtained according to general procedure **I**, using N-arylnitroketoamides adduct **III.11-c** (124 mg, 0.4 mmol) and diisopropyl phosphite (0.074 mL, 0.44 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 50:50 to 60:40) gave the product in 70% isolated yield (134 mg, 0.28 mmol) as yellow oil.

R_f (Et₂O:PE, 7:3) = 0.26.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.18 (dd, $J_{\text{H-H}} = 7.8$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.3$ Hz, 2H), 7.33-7.24 (m, 5H), 7.10 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.9$ Hz, 2H), 5.75 (ddt, $J_{\text{H-H}} = 16.3$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 10.3$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 6.0$ Hz, 1H), 5.68 (d, $J_{\text{H-P}} = 7.5$ Hz, 1H), 5.08 (dd, $J_{\text{H-H}} = 10.3$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.1$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J_{\text{H-H}} = 16.3$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.1$ Hz, 1H), 4.84 (dq, $J_{\text{H-P}} = 12.4$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 6.2$ Hz, 1H), 4.37 (dq, $J_{\text{H-P}} = 12.4$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 6.2$ Hz, 1H), 4.33-4.21 (m, 2H), 1.37 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.2$ Hz, 6H), 1.11 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.2$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J_{\text{H-H}} = 6.2$ Hz, 3H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 167.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.1$ Hz), 147.1, 146.9, 134.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.6$ Hz), 131.8, 129.8 (2C), 129.5, 128.9 (2C), 127.9 (2C), 124.9 (2C), 118.8, 75.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.2$ Hz), 73.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.1$ Hz), 72.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 6.5$ Hz), 53.0, 23.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.0$ Hz), 23.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz), 23.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.0$ Hz, 2C).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ -3.3.

HRMS: m/z calculated for C₂₃H₃₀N₂O₇P⁺: 477.1785, found: 477.1781.

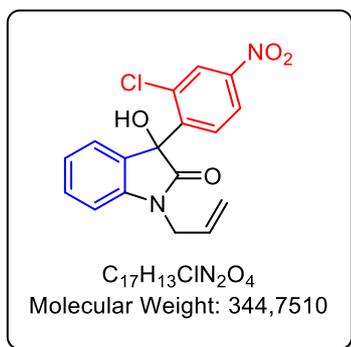
I.R. (thin film): ν 2981, 1683, 1523, 1345, 1271, 997, 857 and 720 cm⁻¹.

II.6. Applications

General procedure J:

To a solution of Truce-Smiles product (0.2 mmol, 1.0 equiv.) in DCM (0.1 M) was added $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (0.18 mL, 2.0 mmol, 10.0 equiv.), and the resulting solution was stirred at *rt* until completion (from 3 hours to overnight), as indicated by TLC. The reaction mixture was quenched with ice and K_2CO_3 . The product was extracted with Et_2O (2 x 10 mL), the organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel gave the corresponding hydroxyoxindole.

1-allyl-3-(2-chloro-4-nitrophenyl)-3-hydroxyindolin-2-one



III.14-a

Synthesized according to general procedure **J**, using product **III.12-a** (102 mg, 0.2 mmol). Purification by flash chromatography using ($\text{Et}_2\text{O}:\text{PE}$, 10:90) gave the desired product in 62% isolated yield (43 mg, 0.12 mmol) as red oil.

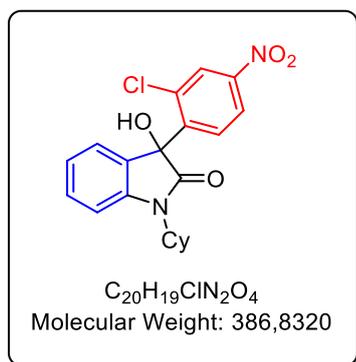
R_f ($\text{Et}_2\text{O}:\text{PE}$, 5:5) = 0.65.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.40 (d, $J_{\text{H-H}} = 2.4$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.6$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 2.4$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J_{\text{H-H}} = 8.6$ Hz, 1H), 7.27 (dt, $J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 0.8$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J_{\text{H-H}} = 0.8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J_{\text{H-H}} = 4.4$ Hz, 1H), 6.99 (dt, $J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 4.4$ Hz, 1H), 5.99-5.90 (m, 1H), 5.22 (dq, $J_{\text{H-H}} = 17.1$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.7$ Hz, 1H), 5.09 (dq, $J_{\text{H-H}} = 10.3$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.5$ Hz, 1H), 3.96 (dt, $J_{\text{H-H}} = 5.3$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.4$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CD_3OD): δ 157.8, 151.1, 147.8, 141.0, 137.0, 135.5, 133.7, 131.6, 126.3, 124.1, 122.9, 121.2, 117.5, 116.1, 110.4, 89.0, 46.4.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}_4^+$: 345.0637, found: 345.0635.

I.R. (thin film): ν 2924, 1613, 1583, 1521, 1461, 1340, 1121, 882 and 744 cm^{-1} .

3-(2-chloro-4-nitrophenyl)-1-cyclohexyl-3-hydroxyindolin-2-one

III.14-b

Synthesized according to general procedure **J**, using product **III.12-f** (105 mg, 0.2 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 5:95) gave the desired product in 58% isolated yield (45 mg, 0.12 mmol) as red oil.

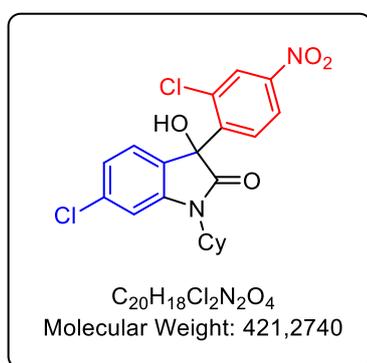
R_f (Et₂O:PE, 5:5) = 0.65.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.39 (d, *J*_{H-H} = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J*_{H-H} = 8.6 Hz, *J*_{H-H} = 2.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*_{H-H} = 8.6 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*_{H-H} = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*_{H-H} = 7.4 Hz, *J*_{H-H} = 1.0 Hz, 1H), 7.16 (td, *J*_{H-H} = 7.4 Hz, *J*_{H-H} = 1.0 Hz, 1H), 7.07 (ddd, *J*_{H-H} = 8.0 Hz, *J*_{H-H} = 7.4 Hz, *J*_{H-H} = 1.6 Hz, 1H), 4.23 (d, *J*_{H-H} = 8.2 Hz, 1H), 3.76-3.67 (m, 1H), 2.09 (d, *J*_{H-H} = 9.6 Hz, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 2H), 1.43-1.35 (m, 2H), 1.32-1.20 (m, 2H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 155.5, 149.9, 146.1, 139.7, 133.1, 131.7, 130.0, 125.8, 123.2, 122.1, 120.6, 116.6, 109.9, 88.7, 52.7, 34.3 (2C), 25.5, 24.9 (2C).

HRMS: *m/z* calculated for C₂₀H₂₀ClN₂O₄⁺: 387.1106, found: 387.1099.

I.R. (thin film): ν 2930, 2854, 1723, 1614, 1523, 1463, 1346, 1078, 882 and 752 cm⁻¹.

6-chloro-3-(2-chloro-4-nitrophenyl)-1-cyclohexyl-3-hydroxyindolin-2-one

III.14-c

Synthesized according to general procedure **J**, using product **III.12-k** (118 mg, 0.2 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 5:95) gave the desired product in 80% isolated yield (67 mg, 0.16 mmol) as red oil.

R_f (Et₂O:PE, 1:9) = 0.49.

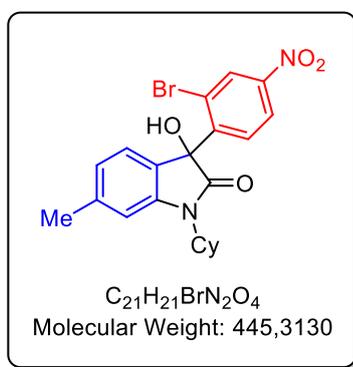
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.37 (d, *J*_{H-H} = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J*_{H-H} = 8.5 Hz, *J*_{H-H} = 2.1 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*_{H-H} = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*_{H-H} = 1.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J*_{H-H} = 8.2 Hz, *J*_{H-H} = 1.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J*_{H-H} = 8.2 Hz, 1H), 4.26 (d, *J*_{H-H} = 8.1 Hz, 1H), 3.72-3.65 (m, 1H), 2.07 (d, *J*_{H-H} = 9.8 Hz, 2H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.67-1.64 (m, 1H), 1.44-1.20 (m, 5H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 156.0, 150.0, 146.5, 139.3, 133.5, 131.8, 128.8, 126.0 (2C), 123.7, 122.2, 117.0, 110.7, 88.5, 52.8, 34.3 (2C), 25.6, 25.0 (2C).

HRMS: *m/z* calculated for C₂₀H₁₉Cl₂N₂O₄⁺: 421.0644, not found, fragment: 405.0758.

I.R. (thin film): ν 2931, 2855, 1730, 1675, 1599, 1525, 1476, 1347, 1198, 1058, 938, 891, 765 and 736 cm⁻¹.

3-(2-bromo-4-nitrophenyl)-1-cyclohexyl-3-hydroxy-6-methylindolin-2-one



III.14-d

Synthesized according to general procedure **J**, using product **III.6-p** (117 mg, 0.2 mmol). Purification by flash chromatography using (Et₂O:PE, 5:95) gave the desired product in 52% isolated yield (46 mg, 0.10 mmol) as red oil.

R_f (Et₂O:PE, 1:9) = 0.61.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.52 (d, *J*_{H-H} = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J*_{H-H} = 8.5 Hz, *J*_{H-H} = 2.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J*_{H-H} = 8.5 Hz, *J*_{H-H} = 3.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 3.50-3.44 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.98 (s, 2H), 1.75-1.74 (m, 2H), 1.61 (d, *J*_{H-H} = 12.2 Hz, 1H), 1.31-1.15 (m, 5H).

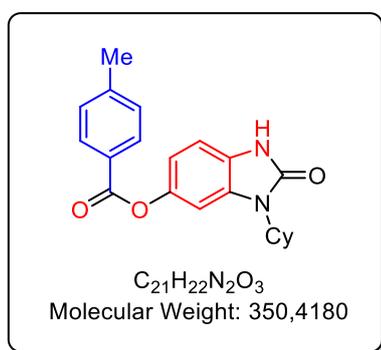
¹³C NMR (100.6 MHz, CD₃OD): δ 156.6, 151.4, 147.7, 143.6, 133.9, 131.1, 129.5, 129.1, 125.4, 124.8, 123.3, 117.1, 110.8, 90.9, 53.9, 35.2, 35.0, 26.7, 26.4 (2C), 21.5.

HRMS: *m/z* calculated for C₂₁H₂₂BrN₂O₄⁺: 445.0757, found: 445.0747.

I.R. (thin film): ν 2930, 2855, 1728, 1617, 1526, 1450, 1345, 1213, 1090, 892, 868, 742 cm⁻¹.

General procedure K:

To a solution of benzimidazolone **III.9** (0.15 mmol, 1.0 equiv.) in toluene (0.2 M) was added TsOH (3 mg, 0.015 mmol, 0.1 equiv.), and the resulting solution was stirred at 100 °C for around 2 hours. The reaction mixture was quenched with a saturated solution of K₂CO₃. The product was extracted with DCM (2 x 10 mL), the organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was washed with PE/DCM to afford the corresponding product as white solid.

3-cyclohexyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl 4-methylbenzoate**III.15-b**

Synthesized according to general procedure **K**, using benzimidazolone **III.9-b** (53 mg, 0.15 mmol), the desired product was obtained in 51% isolated yield (27 mg, 0.08 mmol) as white solid.

m.p. = > 240 °C.

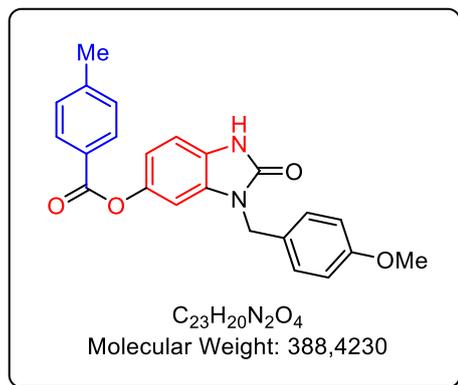
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.95 (s, 1H), 8.11 (d, *J*_{H-H} = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, *J*_{H-H} = 8.2 Hz, 2H), 7.11 (d, *J*_{H-H} = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J*_{H-H} = 2.1 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J*_{H-H} = 8.4 Hz, *J*_{H-H} = 2.1 Hz, 1H), 4.27 (tt, *J*_{H-H} = 12.3 Hz, *J*_{H-H} = 3.5 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.12 (ddd, *J*_{H-H} = 15.5 Hz, *J*_{H-H} = 12.9 Hz, *J*_{H-H} = 3.5 Hz, 2H), 1.92-1.89 (m, 4H), 1.74 (d, *J*_{H-H} = 12.9 Hz, 1H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.33-1.23 (m, 1H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 165.9, 155.6, 145.5, 144.6, 130.4 (2C), 130.0, 129.5 (2C), 126.9, 126.0, 114.4, 109.7, 104.0, 53.0, 30.3 (2C), 26.1 (2C), 25.4, 21.9.

HRMS: *m/z* calculated for C₂₁H₂₃N₂O₃⁺: 351.1703, found: 351.1693.

I.R. (thin film): ν 3062, 2930, 2857, 1725, 1677, 1612, 1487, 1380, 1268, 1177, 1160, 1094, 1068, 1020, 913, 735 cm⁻¹.

3-(4-methoxybenzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl 4-methylbenzoate



III.15-f

Synthesized according to general procedure **K**, using benzimidazolone **III.9-f** (58 mg, 0.15 mmol), the desired product was obtained in 78% isolated yield (45 mg, 0.12 mmol) as white solid.

m.p. = 225-230 °C (decomposition).

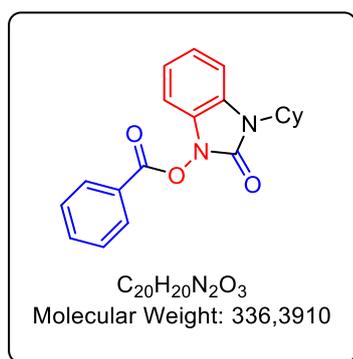
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.78 (s, 1H), 8.07 (d, *J*_{H-H} = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, *J*_{H-H} = 8.2 Hz, 2H), 7.27 (d, *J*_{H-H} = 8.6 Hz, 2H), 7.10 (d, *J*_{H-H} = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J*_{H-H} = 8.4 Hz, *J*_{H-H} = 1.6 Hz, 1H), 6.85 (d, *J*_{H-H} = 8.6 Hz, 2H), 6.79 (d, *J*_{H-H} = 1.6 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 165.9, 159.4, 156.2, 146.0, 144.7, 130.9, 130.5 (2C), 129.5 (2C), 129.0 (2C), 128.2, 126.9, 125.8, 115.2, 114.5 (2C), 109.9, 103.2, 55.5, 44.4, 22.0.

HRMS: *m/z* calculated for C₂₃H₂₁N₂O₄⁺: 389.1496, found: 389.1492.

I.R. (thin film): ν 2998, 1730, 1693, 1612, 1513, 1494, 1270, 1255, 1181, 1137, 1071, 884, 750 cm⁻¹.

3-cyclohexyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl benzoate



III.16-a

To a solution of α-ketoamide **III.11-I** (0.43 mmol, 1.0 equiv.) in acetonitrile (0.2 M) were added successively diethyl phosphite (0.47 mmol, 1.1 equiv.) and Cs₂CO₃ (208 mg, 0.65 mmol, 1.5 equiv.), and the resulting solution was stirred at *rt* from 2 hours. The reaction mixture was filtered on cotton and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by

flash chromatography on silica gel (Et₂O:PE, 10:90) to afford the desired product in 39% isolated yield (56 mg, 0.16 mmol) as orange solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (dd, $J_{\text{H-H}} = 8.4$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.3$ Hz, 2H), 7.69 (tt, $J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.3$ Hz, 1H), 7.54 (tt, $J_{\text{H-H}} = 7.7$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.5$ Hz, 2H), 7.23 (dd, $J_{\text{H-H}} = 7.8$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 0.6$ Hz, 1H), 7.12 (td, $J_{\text{H-H}} = 7.7$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.5$ Hz, 1H), 7.07 (td, $J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 1.3$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J_{\text{H-H}} = 7.6$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 0.6$ Hz, 1H), 4.29 (tt, $J_{\text{H-H}} = 12.4$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 3.8$ Hz, 1H), 2.18 (qd, $J_{\text{H-H}} = 12.9$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 3.8$ Hz, 2H), 1.97-1.91 (m, 4H), 1.76 (d, $J_{\text{H-H}} = 12.9$ Hz, 1H), 1.51-1.40 (m, 2H), 1.34-1.23 (m, 1H).

III. Références bibliographiques

- [1] A. Zidan, J. Garrec, M. Cordier, A. M. El Naggar, N. E. A. El-Sattar, A. K. Ali, M. A. Hassan, L. El Kaïm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12179.
- [2] (a) F. M. Piller, P. Appukkuttan, A. Gavryushin, M. Helm, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6802; (b) P. C. Yan, J.-H. Xie, X.-D. Zhang, K.-C. Chen, Y.-Q. Li, Q.-L. Zhou, D.-Q. Che, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15987.

Titre : Cascades complexes exploitant des adduits de Ugi et de Passerini-Smiles

Mots clés : Réactions multicomposants, Réarrangements, Cascades

Résumé : Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressés aux réactions de post-condensation sur des adduits de Ugi et Passerini-Smiles.

Ce travail repose principalement sur deux études mettant en jeu des transformations en cascade complexes.

La première étude est consacrée à la réactivité des adduits de Ugi en présence d'acétate de Mn(III) dans l'acide acétique. Lors de cette étude, plusieurs composés spiro-tricycliques ont été obtenus impliquant une oxydation radicalaire globale à quatre électrons. Afin de rendre cette méthode plus durable, la mise en œuvre d'un procédé catalytique à base de manganèse fut étudiée via un processus électrochimique.

La deuxième étude est consacrée à l'extension de la réaction de Passerini-Smiles aux phosphonates d'acyle pour la mise en place de réarrangements en cascade sur les adduits formés.

Une réactivité complètement différente a été mise en évidence pour les deux familles de produits de Passerini-Smiles synthétisés. D'une part, les adduits issus du 4-nitrophénol suivent une cascade de trois réarrangements dont le dernier implique un rare réarrangement de Truce-Smiles à quatre centres conduisant à la formation de diarylamides. Ce réarrangement de Truce-Smiles fut ensuite étendu à d'autres substrats alternatifs comme les céto-amides qui peuvent être engagés dans des cascades similaires. D'autre part, les adduits synthétisés à partir du 2-nitrophénol suivent un chemin réactionnel modifié lorsque ces derniers sont engagés dans les conditions de la réaction précédente, menant à des N-benzoyloxy-benzimidazolones. Afin de proposer un mécanisme plausible pour la formation de ces produits, une modélisation a été effectuée pour chaque séquences par des méthodes DFT.

Title : Complex cascades exploiting Ugi and Passerini-Smiles adducts

Keywords : Multicomponent reactions, Rearrangements, Cascades

Abstract : In the context of this PhD, we investigated post-condensation reactions on Ugi and Passerini-Smiles adducts.

This work is divided in two different projects involving complex cascade transformations.

In a first part, we studied the reactivity of Ugi adducts in the presence of Mn(III) acetate in acetic acid. During this study, several spiro-tricyclic compounds were obtained involving an overall four-electron radical oxidation. In order to make this method more sustainable, the implementation of manganese-based catalytic process was studied via galvanostatic electrolysis. However, the extension of this project to Mn(III) electrochemical catalysis is still under study and requires several investigations.

In the second part, we studied the extension of Passerini-Smiles reaction to acyl phosphonates

for the development of complex cascade rearrangements under basic conditions. Two families of Passerini-Smiles products were synthesized with a completely different reactivity. On the one hand, the adducts arising from 4-nitrophenol underwent a cascade of three rearrangements, including a rare 1,3 Truce-Smiles rearrangement leading to the formation of diarylamides. This 1,3 Truce-Smiles rearrangement representing the key step of the cascade was then extended to other alternative substrates such as keto-amides that we could engage in similar cascades. On the other hand, the adducts synthesized from 2-nitrophenol follow a modified reaction pathway leading to benzimidazolone derivatives in a single step. A complete DFT study was carried out on both sequences in order to suggest a plausible mechanism for these transformations.