

Comportement nucléophile des N-arylhydrazones: réaction de Mannich et applications.

Valérie Michaut

▶ **To cite this version:**

Valérie Michaut. Comportement nucléophile des N-arylhydrazones: réaction de Mannich et applications.. Chimie. Ecole Polytechnique X, 2003. Français. NNT : . pastel-00001905

HAL Id: pastel-00001905
https://pastel.hal.science/pastel-00001905

Submitted on 15 Sep 2006

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.

THESE

Présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR de l'ECOLE POLYTECHNIQUE

Spécialité : **Chimie Organique**

par

Valérie Michaut

Comportement nucléophile des *N*-arylhydrazones : Réaction de Mannich et applications.

Soutenue le 7 novembre 2003 devant le jury composé de :

MM.	**Lawrence HARWOOD**	Président du jury
	Cyrille KOUKLOVSKY	Rapporteur
	Jieping ZHU	Rapporteur
	Peter BOUTILLIER	Examinateur
	Laurent EL KAIM	Examinateur

Remerciements

Ce travail a été effectué au laboratoire de chimie de l'Ecole Nationale Supérieure de Techniques Avancées sous la direction de Laurent El Kaïm. Je tiens à lui exprimer toute ma gratitude pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire.

Je remercie les professeurs Jieping Zhu et Cyrille Kouklovsky qui m'ont fait l'honneur d'accepter d'être rapporteurs, ainsi que Lawrence Harwood et Peter Boutillier pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

J’ai découvert la synthèse organique avec Joëlle Prunet, puis avec Issam Hanna et je les remercie pour la passion qu’ils ont pu me transmettre et qui m’a incitée à choisir la voie de la recherche. C’est Laurence Grimaud qui a su finalement me convaincre. Son enthousiasme, la pédagogie et la rigueur dont elle fait preuve m’ont beaucoup apporté. Je la remercie sincèrement pour avoir suivi mon travail durant trois années et avoir accepté de corriger ce manuscrit (promis Laurence, je vais t’offrir un nouveau stylo rouge ..).

J’ai eu la chance d’avoir un directeur de thèse jeune, enthousiaste et passionné, toujours disponible pour venir voir une plaque ou répondre à une question. Son inextinguible créativité a noirci beaucoup de mes feuilles, mais m’a toujours remotivée dans les moments d’échecs et d’absence de résultats.

Le travail à la paillasse ne peut se faire correctement que lorsqu’un ensemble de conditions est réuni (produits, matériel, RMN, spectrométrie de masse, réseau informatique, secrétariat, bibliothèque..), et un seul petit grain de sable dans le mécanisme peut tout bloquer ! Alors merci à mes camarades de laboratoire et aux permanents qui se sont investis dans les ‘tâches communes’.

Merci enfin à tous (-tes, et oui, c'est un laboratoire très féminin...) mes camarades de paillasse. Plus particulièrement aux thésardes (Fred et Léti), aux DEA (Nounette, Laurent,

Thomas, Simon, Emeline, Meryam, Florian…) et à tous les stagiaires (Vincent et Aymeric en particulier). Bon courage à tous pour la fin de la thèse[1].

Au nom du laboratoire, après trois années d'expérimentations, je décerne la palme du premier prix de macarons à l'épicerie du Bon Marché[2]. Nous avons testé beaucoup d'adresses, mais celle-ci est vraiment au dessus du lot ! Et parce que la cuisine, c'est un petit peu comme la chimie, en mieux parce que l'on peut goûter à la fin de la manip', les membres du laboratoire ont beaucoup cuisiné, enfin beaucoup pâtissé plutôt… Alors, mes papilles gustatives tiennent à remercier entre autres Laurence pour les gâteaux au chocolat, Fred pour les cakes, Léti pour le super gâteau de crêpes, Simon pour le financier, Emeline pour les muffins, Laurent pour … ah oui, bon, ben la maman de Laurent pour les makrouds[3] et enfin tous les stagiaires et chimistes de passage qui se sont prêtés avec nous au jeu des anniversaires et paris-gâteaux en tous genres. N'oublions pas les boissons du monde entier que nous avons découvertes au gré des voyages et séminaires de chacun !!

Enfin, je remercie du fond du cœur tous les proches qui m'ont entourée durant ces trois années (ou un peu moins pour les derniers arrivés). Leur soutien, leur écoute patiente même lorsqu'ils ne comprenaient rien à mon charabia de chimiste m'ont redonné du courage dans les moments difficiles. Dans le lot, je décerne une mention particulière à Nounette, qui parce qu'elle, elle comprenait mon charabia, a gagné le droit de corriger ma partie expérimentale. J'espère pouvoir te rendre la pareille dans un an !

[1] Bon courage également à Scoub, même si elle fait des maths, et pas de la chimie !
[2] Pour l'adresse, nous contacter.
[3] Non, je suis mauvaise langue, il faut remercier Laurent pour LE crumble…

Liste des abréviations

Ac	Acétyle
EtOAc,	Acétate d'éthyle
AcONa	Acétate de sodium
AllBr	Bromure d'allyle
Ar	Aryle
Bn	Benzyle
Boc	*t*-butoxycarbonyle
CAN	Cerium (IV) ammonium nitrate
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DIPA	Di-*iso*propylamine
DMAP	4-(dimethylamino)pyridine
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dppe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
Et	Ethyle
HMPA	Hexaméthylphosphorotriamide
LDA	Lithium di*iso*propylamine
LHMDS	Lithium hexamethyldisilazide
MMPP•$6H_2O$	Magnésium MonoPeroxyPhtalate hexahydrate
NaHMDS	Sodium hexamethyldisilazide
NBS	*N*-bromosuccinimide
NFP	*N*-formylpipéridine
PCC	Pyridinium chlorochromate
Ph	Phényle
Piv	Pivaloyle
RAMP	(*R*)-1-amino-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidine
SAMP	(*S*)-1-amino-2-(méthoxyméthyl)pyrrolidine
TBAF	Tetrabutylammonium fluoride
TDSOTf	Triflate de thexyldiméthylsilyle
TFA	Trifluoroacetic acid
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Triméthylsilyle

Autres

Bp	Boiling point
de	Excès diastéréoisomérique
ee	Excès énantiomérique
PA	Produit d'Arrivée
R3C	Réaction à 3 Composants
SD	Substrat de Départ

Chapitre 0

Introduction 1

I) La réaction de Mannich 1

A. Généralités 1
B. Electrophiles préformés : un coup de fouet à la réaction de Mannich 4
1. Imines 4
2. Aminals et N,O-acétals 4
3. Sels d'iminiums 5
C. Nucléophiles : composés carbonylés et leurs dérivés 7
1. Les nucléophiles utilisés 7
➢ Enols 7
➢ Enolates 8
➢ Ethers d'énols 8
➢ Enamines 9
2. Applications et derniers développements 10
➢ γ-aminoalkylation de composés carbonylés 10
➢ Réaction de Mannich intramoléculaire : Mannich Magic ! 12
➢ Vers une aminoalkylation asymétrique catalytique 14
D. Nucléophiles : composés non carbonylés 15

II) Les hydrazones issues d'aldéhydes 19

A. Réactivité – Utilisation en chimie organique 19
1. Comportement électrophile 20
2. Comportement nucléophile 21
B. Synthèse 24
1. Condensation entre un composé carbonylé et une hydrazine 24
2. Couplage de Japp-Klingemann 24
C. La réaction de Mannich des *N*-arylhydrazones 26
1. Découverte par Keil et Ried 26
2. Mécanisme 27
3. Une première amélioration au laboratoire 28

III) Les azoalcènes 32

A. Propriétés, synthèse. 32
B. Réactivité 34
1. Additions de Michael 35
2. Cycloadditions 37
C. Les azoalcènes issus des adduits de Mannich de Keil et Ried 38

Annexe : isomérie des hydrazones 41

Chapitre I

I) Etude des nucléophiles 43

A. Nucléophiles aminés 44
B. Nucléophiles soufrés 45
C. Nucléophiles phosphorés 46
1. Tributyl et triphénylphosphines 46
2. Triméthylphosphite 49
3. Valorisation des composés phosphorés obtenus 52
D. Dérivés β-dicarbonylés 54

II) Application à la synthèse de quinoléines et naphtyridines 58

A. Présentation de l'étude 58
1. Projet 58
2. Intérêt 58
3. Synthèses connues 60
B. Synthèse de quinoléines 63
1. A partir de cétohydrazones 63
2. A partir d'une esterhydrazone 65
3. Application : synthèse d'homoallylquinoléines 68
C. Additions nucléophiles sur les quinoléines : introduire R^2 ? 70
1. Addition de lithiens 71
2. Addition de réactifs de Grignard 73
3. Orthopalladation 74
D. Synthèse de naphtyridines 76
1. Eléments bibliographiques 76
2. Synthèse 78
3. Perspectives 81
E. Conclusion 83

III) Réactions de réduction des adduits de Mannich 84

A. Réductions au zinc / acide acétique 85
1. Des premiers essais prometteurs 85
2. …à la mise au point. 87
B. Réductions à l'amalgame aluminium / mercure 89
C. Autres systèmes réducteurs 93
D. Perspectives 95

Conclusion 96

Chapitre II

Introduction 97

I) Mise au point des conditions réactionnelles 98

A. Réaction au micro-ondes 98
B. Mise au point de conditions réactionnelles sans solvant 101
1. Hydrazones aromatiques et hétéroaromatiques 101
2. Hydrazones portant un groupement attracteur sur l'azote 102
3. Alkylhydrazones 103
4. Compatibilité avec les cétohydrazones 104
5. Possibilité d'étendre à d'autres aldéhydes ? 105
C. Alkylation en α sur les adduits de Mannich 107
1. Sur une phénylhydrazone 108
2. Sur une esterhydrazone 109
D. Génération de l'azoalcène et attaque nucléophile 110

II) Utilisation d'autres amines 113

A. Mise au point 114
B. Etude de nouvelles conditions 117
1. Hydrazones non activées 117
2. Vers un couplage efficace d'alkylhydrazones 118
3. Cétohydrazones 124
4. Autres aldéhydes 125
C. Application 132
Conclusion 134

III) Etude de nucléophiles 135

A. Nucléophiles aminés 135
B. Nucléophiles phosphorés 136
1. Tributylphosphine 136
2. Triméthylphosphite 137
C. Nucléophiles soufrés 138
1. Isothiocyanates 138
2. Thiols 139
D. Nucléophiles carbonés 140
1. β-dicarbonylés 140
2. Nitros 141
3. [4+1] avec le cyclohexylisonitrile 143
4. [4+2] avec le morpholinocyclohexène 143
5. [4+2] avec le N-phénylmaléimide 144
6. Conclusion 146

IV) Vers une réaction multicomposants 147

A. Mise au point des conditions 147
B. Résultats 150

Conclusion 151

Chapitre III

Réaction d'aza-aldolisation des hydrazones 153

A. Vers une nouvelle réaction ? 153
1. Rappel 153
2. Bibliographie 153
3. Mise au point 155
B. Etude 157
1. Cétohydrazones 157
2. Esterhydrazone 160
3. Alkyl-, arylhydrazones 161

Conclusion 161

Chapitre IV

Synthèse de composés fluorés fonctionnalisés 162

A. Introduction 162
B. Généralités. 162
1. Le fluor 162
2. Les trifluoropyruvamides 163
C. Mise au point 164
1. Addition de méthylcétones 166
2. Addition d'autres cétones 167

Conclusion 168

Conclusions et perspectives 169

Partie expérimentale….174

Chapitre 0

Un rapide état des lieux…

Introduction

La réaction de Mannich est une méthode classique de préparation de β-aminocétones (appelés bases de Mannich) à partir d'un composé carbonylé énolisable, d'un aldéhyde et d'une amine. Elle est à ce titre une réaction fondamentale en chimie organique.

Néanmoins, sous sa forme originale, cette réaction présente beaucoup d'inconvénients. De nombreuses variantes ont ainsi été développées.

Parallèlement, une large gamme de nucléophiles autres que les composés carbonylés (nitroalkanes, alcynes vrais, boranes vinyliques ..) a été introduite. Parmi ces derniers, nous nous sommes plus particulièrement intéressés au cours de ce travail de thèse à l'utilisation d'arylhydrazones.

Afin de mieux appréhender l'intérêt synthétique de notre travail, nous présenterons d'abord la réaction de Mannich en général, puis la réactivité des hydrazones en insistant particulièrement sur leur caractère nucléophile, et enfin la chimie des azoalcènes.

I) La réaction de Mannich

A. Généralités

C'est Karl Mannich qui, au 19ème siècle, mit en évidence l'importance de la réaction d'aminométhylation de composés à H acides.

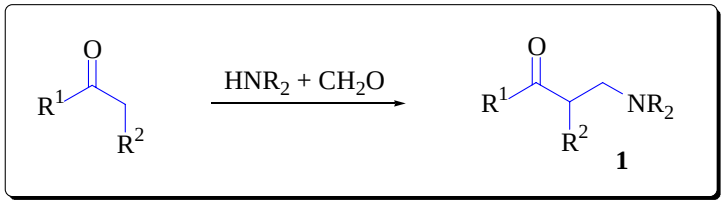


Schéma 1

Depuis, cette réaction éponyme est devenue l'une des plus utilisées pour la création de liaisons C-C.

◆ Le motif β-aminocétone de type **1** est en effet présent dans la structure de nombreux composés naturels et pharmaceutiques,

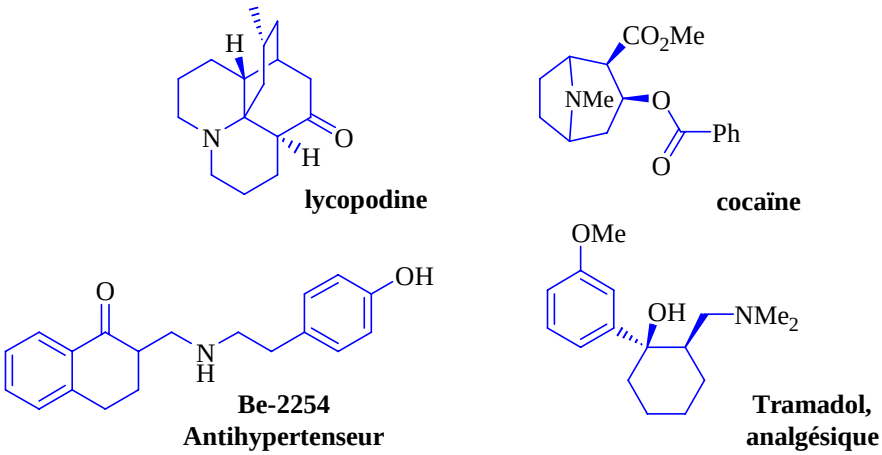


Schéma 2

◆ Et les bases de Mannich obtenues peuvent être converties en synthons utiles d'un point de vue synthétique comme les énones **2** ou les *β*-aminoalcools **3** :

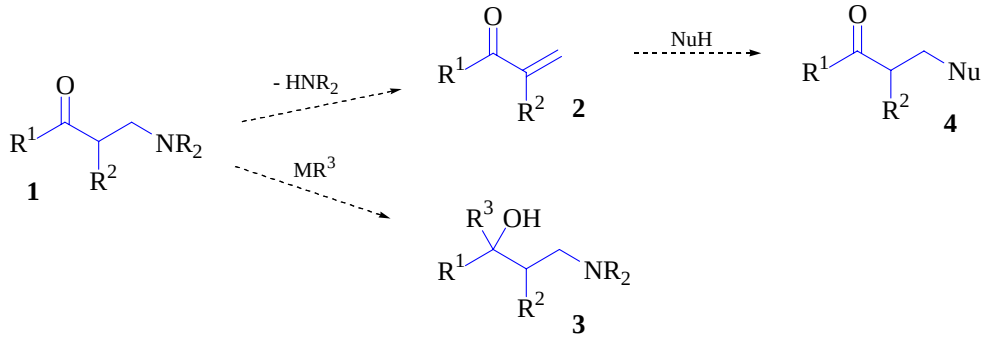


Schéma 3

Le plus souvent, les nucléophiles utilisés sont des aldéhydes ou des cétones énolisables. Dans la version la plus répandue de la réaction, le composé carbonylé est chauffé en présence de formaldéhyde et d'amine (sous forme de son chlorure d'ammonium) dans un solvant protique. Les équilibres suivants sont mis en jeu :

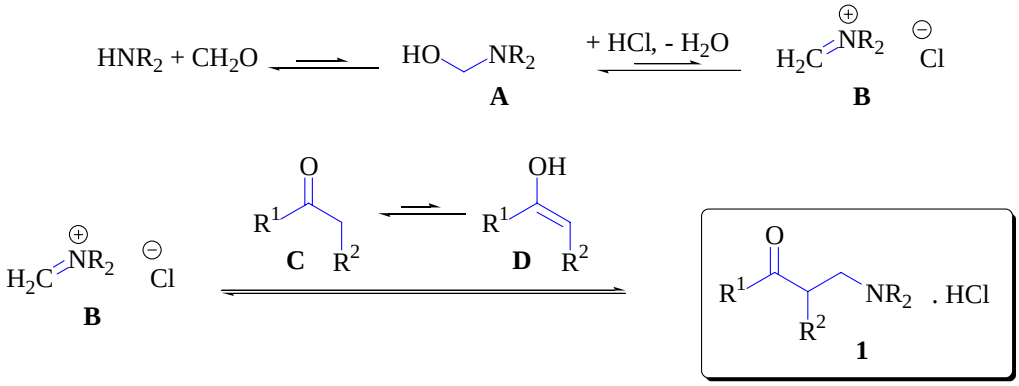


Schéma 4

Le sel d'iminium **B** et la forme énolique **D** du composé carbonylé, présents en petites quantités, réagissent pour conduire au sel d'hydrochlorure du composé β-aminocarbonylé **1** (schéma 4).

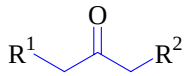
Cependant, nous l'avons signalé en introduction, cette réaction souffre de nombreuses limitations :

➢ Des temps de réaction prolongés conduisent souvent à la formation de produits secondaires indésirables (par élimination d'amine suivie d'une attaque d'un second énol).

➢ En cas d'utilisation d'une amine primaire, il y a risque de poly-aminométhylation.

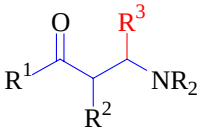
➢ Sur les carbonyles possédant plusieurs H acides en α, des polyadditions peuvent survenir.

➢ Pour les cétones de type **5**, la régiosélectivité de la formation de l'énol dépend très fortement des conditions réactionnelles, elle est donc difficilement contrôlable.



5

➢ Sauf exception, seul le formaldéhyde est utilisable. Il est donc impossible d'obtenir des bases de Mannich de type **6**.



6

➢ Seuls les aldéhydes et cétones sont réactifs (pas les acides carboxyliques ou leurs dérivés).

➢ Enfin, dans la version 'muticomposants' (mélange d'une cétone, d'un aldéhyde et d'une amine) de la réaction il n'est souvent pas possible de réaliser des synthèses énantiosélectives : la plupart des adduits de Mannich utilisés comme principes actifs de médicaments sont donc des racémiques, ce qui n'est plus toléré.

De nombreuses variantes de la réaction de Mannich ont donc été développées. Elles sont essentiellement fondées sur l'utilisation d'électrophiles (sels d'iminiums ou imines) ou de nucléophiles (énolates, éthers d'énols, énamines) plus réactifs, souvent préformés. Ces méthodes permettent, en principe, d'éviter tous les inconvénients de la réaction "one-pot" classique. Elles sont pour la plupart présentées dans une revue très complète publiée par Risch en 1998[1].

[1] Arend, M. ; Westermann, B. ; Risch, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044-1070.

Nous évoquerons également les avancées en matière de réaction de Mannich intramoléculaire. Cette dernière, couplée à d'autres transformations dans des réactions domino permet des synthèses particulièrement rapides et efficaces.

B. Electrophiles préformés : un coup de fouet à la réaction de Mannich

Leur intérêt est de permettre l'obtention dans le milieu d'une plus grande concentration en électrophile, et donc de diminuer à la fois la température et le temps de réaction. On s'affranchit ainsi d'une partie des inconvénients cités ci-dessus.

En particulier, l'utilisation d'un solvant protique n'est plus indispensable. Ainsi, le composé carbonylé peut être remplacé par des équivalents synthétiques plus réactifs, des énolates par exemple, ce qui permet d'envisager un contrôle des régio- et stéréosélectivités.

1. *Imines*

Elles sont en général moins réactives que les aldéhydes. L'utilisation d'imines chirales (des sulfinimines chirales **7** par exemple[2]) permet de réaliser des couplages asymétriques efficaces :

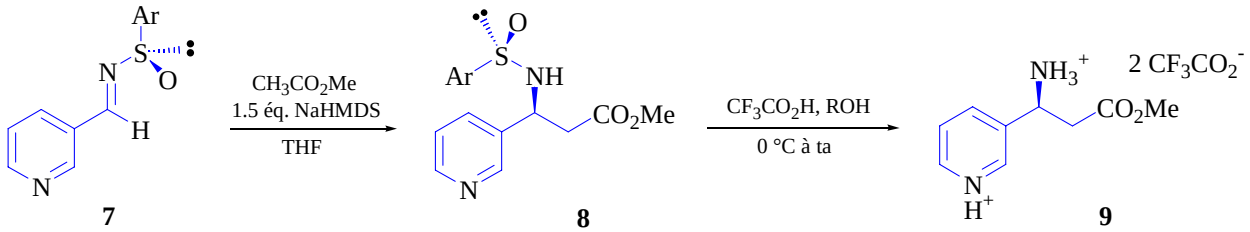


Schéma 5

2. *Aminals et* N,O-*acétals*

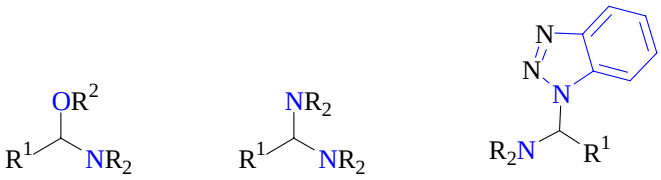


Schéma 6

[2] Davis, F. A. ; Szewczyk, J. M. ; Reddy, R. E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2222-2225.

Les *N,O*-acétals **10** et aminals **11** (schéma 6) ont une électrophilie proche de celle des imines. Ils doivent en général être activés par des acides de Lewis, et sont souvent limités au composés pour lesquels R^1 = H ou Ar^3.

Les benzotriazoles **12** (schéma 6) sont en revanche facilement accessibles et très pratiques pour l'aminoalkylation avec des aldéhydes énolisables et des amines primaires[4].

Ils sont préparés à partir du benzotriazole (BtH), de l'aldéhyde et de l'amine et peuvent le plus souvent être isolés. Le benzotriazole est un bon nucléofuge. L'aminal **12** est donc un bon électrophile et peut être piégé par toute une gamme de nucléophiles (divers organométalliques et hydrures, aromatiques[5], énolates lithiés[6], nitroalkanes[7], éthers d'énols[8], vinylamines[9] …)

L'utilisation de ces composés avec des nucléophiles activés (très souvent des aromatiques riches de type phénols, naphtols ou anilines) permet de réaliser ainsi diverses aminoalkylations diastéréosélectives (voir plus loin).

.

3. Sels d'iminiums

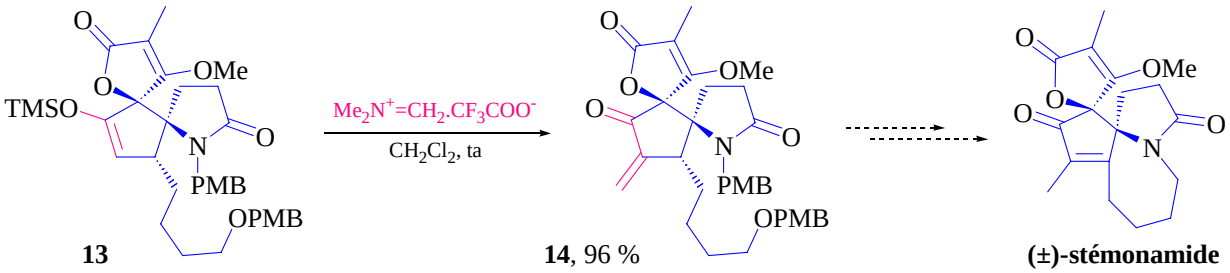
Ils font partie des électrophiles les plus utilisés dans la réaction de Mannich. Ils sont en effet aisément accessibles (alkylation d'imines, clivage d'aminals ou de *N,O*-acétals, condensation d'un aldéhyde avec $HNR_2.HClO_4$, etc…), et sont beaucoup plus réactifs que les imines et aminals suscités. Malheureusement, ils sont pour la plupart très hygroscopiques, ce qui rend leur préparation et utilisation délicates.

Les plus célèbres d'entre eux (pour l'aminométhylation) sont :

- Le Sel d'Eschenmoser ($H_2C{=}NMe_2^+$, I^-) [10],
- Le sel de Kinast et Tietze ($H_2C{=}NMe_2^+$, Cl^-) [11],
- Le trifluoroacétate $H_2C{=}NMe_2^+$, CF_3COO^- [12].

[3] Les aldéhydes possédant un hydrogène énolisable ont tendance à se décomposer par chauffage ou en condition de catalyse acide.
[4] Voir la revue de Katritzky : *Benzotriazole : a novel synthetic auxiliary*. Katritzky, A. R. ; Rachwal, S. ; Hitchings, G. J. *Tetrahedron* **1991**, Vol. 47, N° 16/17, 2683-2732.
[5] Grumbach, H.-J. ; Merla, B. ; Risch, N. *Synthesis* **1999**, *6*, 1097-1033.
[6] Katritzky, A. R. ; Harris, P. *Tetrahedron* **1990**, Vol. 46, 987.
[7] Katritzky, A. R. ; Saczewski, F. *Gazz. Chim. Ital.* **1990**, 375.
[8] Katritzky, A. R. ; Rachwall, S. ; Rachwall, B. ; Steel, P. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4932-4939.
[9] Katritzky, A. R. ; Rachwall, S. ; Rachwall, B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5206-5214.
[10] Schreiber, J. ; Maag, H. ; Hashimoto, N. ; Eschenmoser, A. E. *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 355 ; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 330.
[11] Kinast, G. ; Tietze, L. F. *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 261 ; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 239.
[12] Ahond, A. ; Cave, A. ; Kan-Fan, C.; Potier, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 2707-2711.

Ce dernier a été utilisé récemment sur l'éther d'énol silylé **13** dans la synthèse totale des (±)-stemonamide et (±)-isostemonamide[13] :



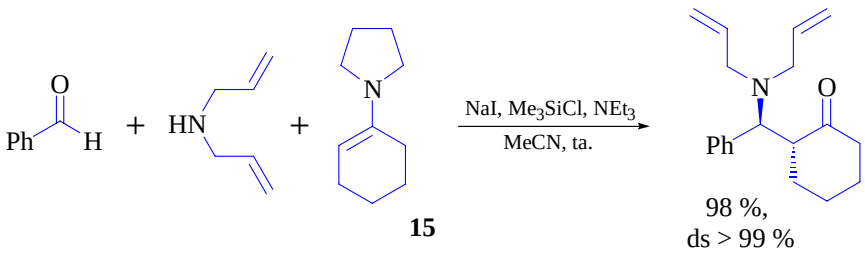
13 **14**, 96 % **(±)-stémonamide**

Schéma 7

Les sels d'iminiums substitués (**R**HC=N au lieu de H_2C=N) ont été utilisés avec succès par les groupes de Katritzky et Risch, notamment pour l'aminoalkylation d'aromatiques riches (à nouveau de type phénols, naphtols ou anilines).

S'ils possèdent un H acide en α, ils sont instables et se dégradent en énamines. L'utilisation de perchlorates permet de limiter cette dégradation (ils présentent en plus l'avantage d'être moins hygroscopiques).

Une variante de l'utilisation d'iminium permet de générer ce réactif *in situ*. Il peut être utilisé par exemple dans des réactions avec des énamines de type **15** :



15

98 %,
ds > 99 %

Schéma 8

Des suivis RMN ont permis de déterminer que l'amine est silylée par Me_3SiI généré *in situ*. L'aldéhyde utilisé est alors intégralement converti en sel d'iminium grâce à la formation de $(TMS)_2O$ qui déplace l'équilibre [14].

[13] Kende, A. S. ; Martin Hernando, J. I. ; Milbank, J. B. J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 61-74.
[14] Arend, M. ; Risch, N. *Synlett* **1997**, 974-976.

Cette modification porte le nom de réaction de Mannich silylogue. Elle constitue en fait une version améliorée de la formation des sels d'iminiums en présence de $LiClO_4$ et permet de réaliser des additions avec de très bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités [15] :

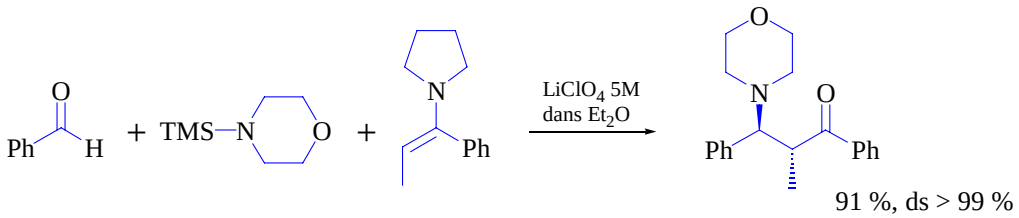


Schéma 9

Cette méthode a été appliquée à une synthèse de vinylphosphonates **16** à 4 composants particulièrement élégante[16] :

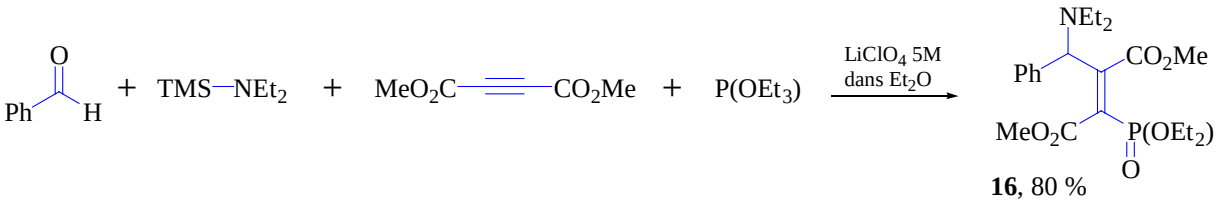


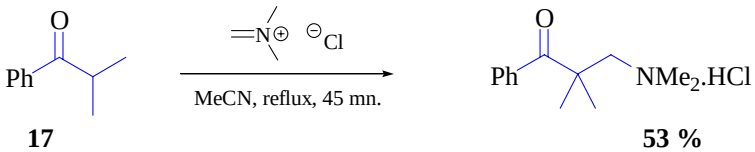
Schéma 10

C. Nucléophiles : composés carbonylés et leurs dérivés

1. Les nucléophiles utilisés

➢ Enols

Aldéhydes et cétones conduisent à des réactions d'aminométhylation très performantes avec des sels d'iminiums (notamment le sel de Kinast et Tietze, $CH_2=NMe_2^+\ Cl^-$). Ces conditions permettent par exemple des additions de composés stériquement encombrés de type **17** :



17 **53 %**

Schéma 11

[15] Zarghi, A. ; Naimi-Jamal, M. R. ; Webb, S. A. ; Balalaie, S. ; Saidi, M. R. ; Ipaktschi, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 197-200.
[16] Saidi, M. R. ; Najjar, R. *Synth. Comm.* **2000**, *30*, 3849-3854.

➢ Enolates

Les énolates sont plus nucléophiles que les énols et peuvent réagir avec des iminiums substitués. Ils sont également utilisés pour des aminoalkylations dont on désire contrôler la régiosélectivité *via* le contrôle de la régiosélectivité dans la formation de l'énolate.

Enfin, l'utilisation d'un énolate chiral (grâce à la présence d'un sulfoxyde chiral par exemple) sur un aminal permet d'induire une diastéréosélection dans le couplage[17] :

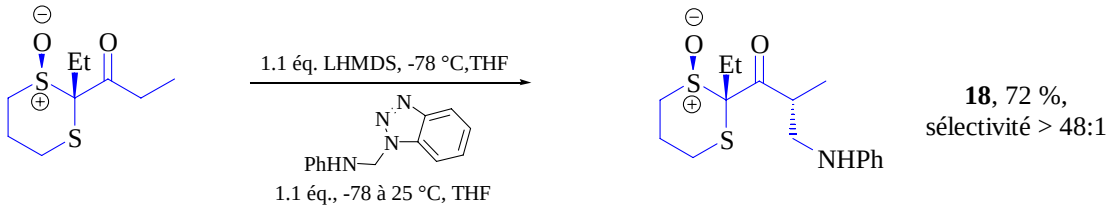


Schéma 12

➢ Ethers d'énols

◆ Ethers d'énols silylés

Avec des iminiums préformés comme partenaires électrophiles, les éthers d'énols silylés permettent de réaliser des aminométhylations et alkylations avec de bons résultats et de bons contrôles des régio- et stéréosélectivités.

◆ Ethers d'énol boroniques

Grâce aux propriétés d'acide de Lewis du bore, l'utilisation d'éthers d'énols boroniques permet de réaliser la réaction directement sur des aminals ou des *N*,*O*-acétals, même substitués.

Ainsi, il est possible de réaliser l'aminométhylation de cétones encombrées *via* leurs dérivés borés [18]:

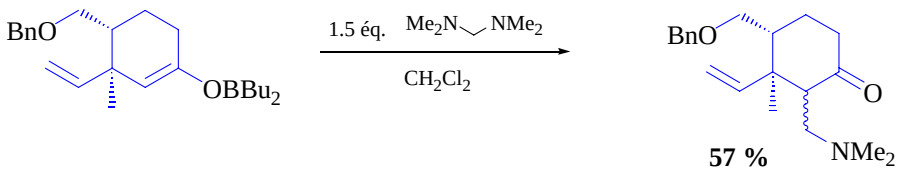


Schéma 13

[17] Bulman Page, P. C. ; Allin, S. M. ; Collington, E. W. ; Carr, R. A. E. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6902-6904.

et de réaliser des aminoalkylations diastéréosélectives [19]:

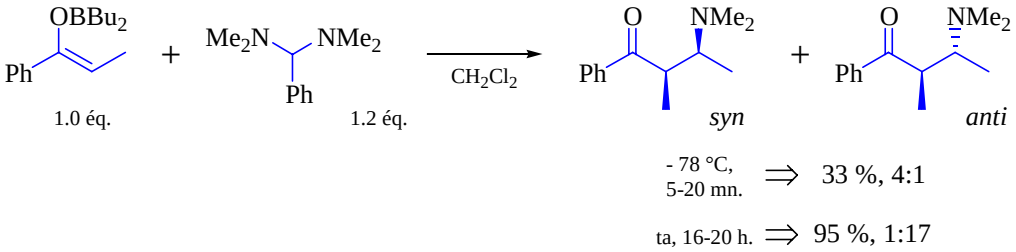


Schéma 14

◆ Ethers vinyliques

Ils sont utilisés dans de nombreuses réactions avec le sel d'Eschenmoser et des benzotriazoles. Kobayashi utilise une version améliorée de cette méthode dans la synthèse totale de la fébrifugine, un alcaloïde présentant une activité antimalariale (schéma 15). Les substrats réagissent dans l'eau avec de très bons rendements en présence d'un catalyseur combinant à la fois des propriétés d'acide de Lewis et de surfactant[20] :

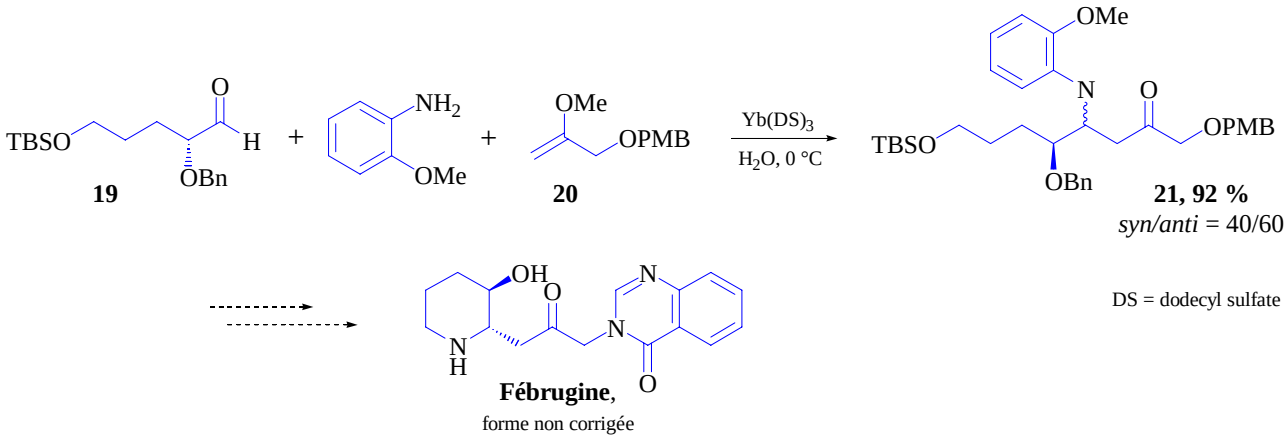
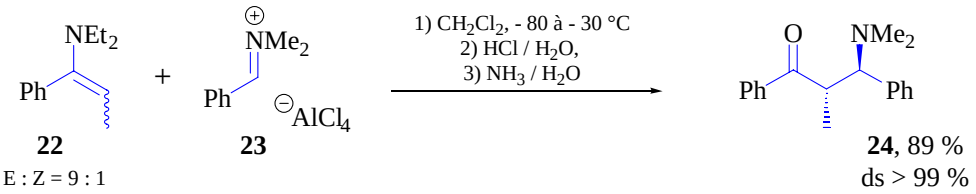


Schéma 15

➢ Enamines

Par manque de réactivité, les électrophiles tels que aminals, acétals et imines sont peu utilisés. En revanche, l'addition de sels d'iminiums, même substitués, sur des énamines est particulièrement performante. Une très bonne diastéréosélectivité est observée dans certains cas[21] :

[18] Nolen, E. G. ; Allocco, A. ; Vitarius, J. ; McSorley, K. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1990**, 1532-1533.
[19] Nolen, E. G. ; Allocco, A. ; Broody, M. ; Zuppa, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 73-74.
[20] Kobayashi, S. ; Hueno, M. ; Suzuki, R. ; Ishitani, H. ; Kim, H.-S. ; Wataya, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6833-6841.
[21] Fuks, R. ; King, S. D. ; Viehe, H. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 675.



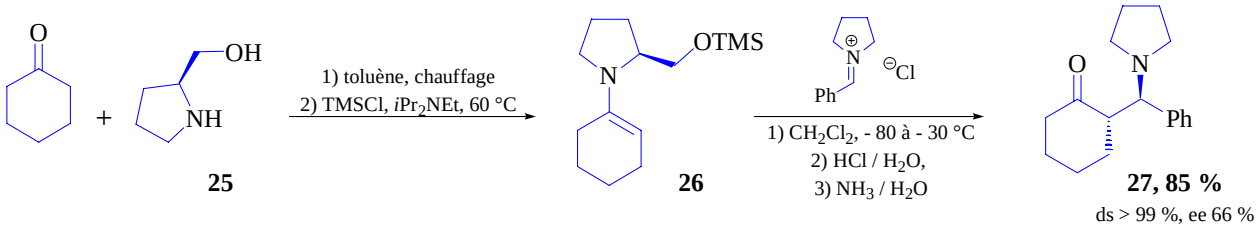
22
E : Z = 9 : 1

23

24, 89 %
ds > 99 %

Schéma 16

L'emploi d'une énamine chirale **26** permet alors de rendre la réaction énantiosélective :



25

26

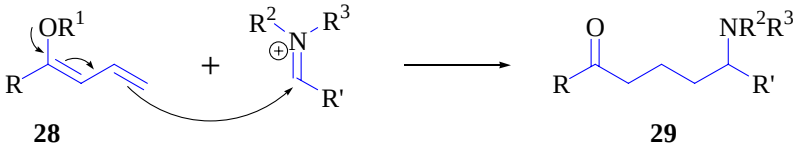
27, 85 %
ds > 99 %, ee 66 %

Schéma 17

2. Applications et derniers développements

➢ γ-aminoalkylation de composés carbonylés

Cette réaction consiste à utiliser des nucléophiles de type **28**. Ce sont les analogues *α,β*-insaturés des nucléophiles que nous venons de citer. Cette variante est aussi appelée réaction de Mannich vinylogue.



28

29

Schéma 18

Une application intéressante est l'emploi de 2-alkoxyfuranes comme nucléophiles *α,β*-insaturés[22] (schéma 19). Il permet d'obtenir des adduits de type **30**, dont la structure est présente dans divers produits naturels comme la (+)-croomine et les rugulovasines A et B :

[22] Pour la (+)-croomine : Martin, S. F. ; Barr, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3299.
Pour les rugulovasines : Martin, S. F. ; Liras, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5426.

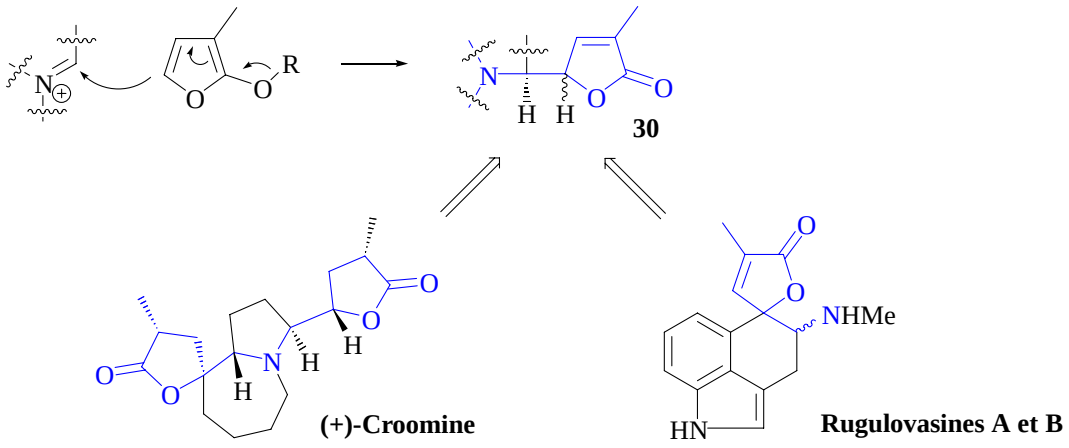


Schéma 19

Cette stratégie, couplée à un réarrangement lactone-lactame sur l'intermédiaire **32**, a permis récemment la synthèse en 8 étapes (37 % de rendement global) du composé **(-)-A58365A**[23] :

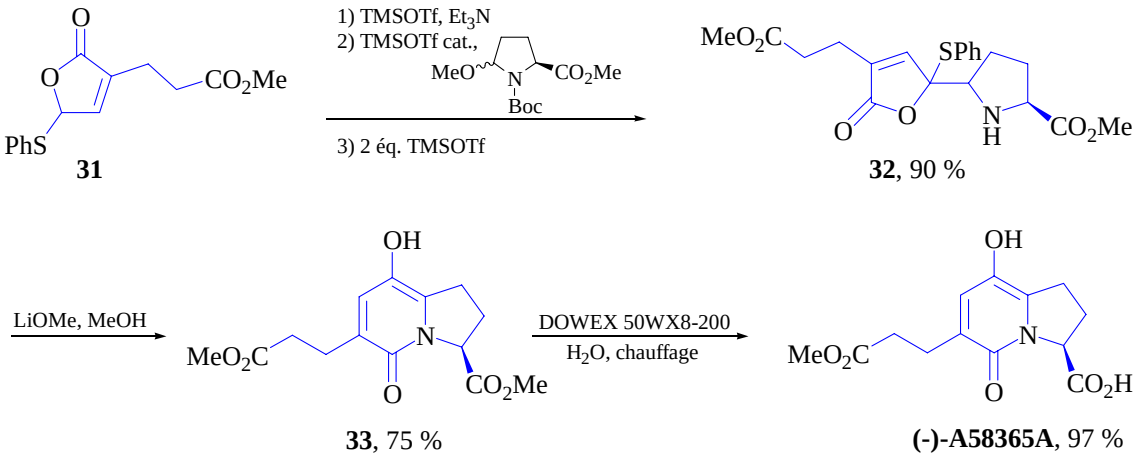


Schéma 20

De nombreux exemples élégants de γ-aminoalkylation ont été mis au point en synthèse totale, nous en verrons un ou deux dans le paragraphe suivant.

[23] Reichelt, A. ; Bur, S. K. ; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6323-6328.

➢ Réaction de Mannich intramoléculaire : Mannich Magic [24] !

Cette réaction est très populaire en synthèse. L'aminoalkylation est en effet plus efficace en version intramoléculaire, et de nombreuses synthèses totales utilisent cette réaction comme étape-clé.

Citons d'abord les exemples les plus célèbres :

➢ une des synthèses les plus spectaculaires ayant recours à la réaction de Mannich est sans doute celle proposée par Winkler *et al* pour la manzamine A[25] :

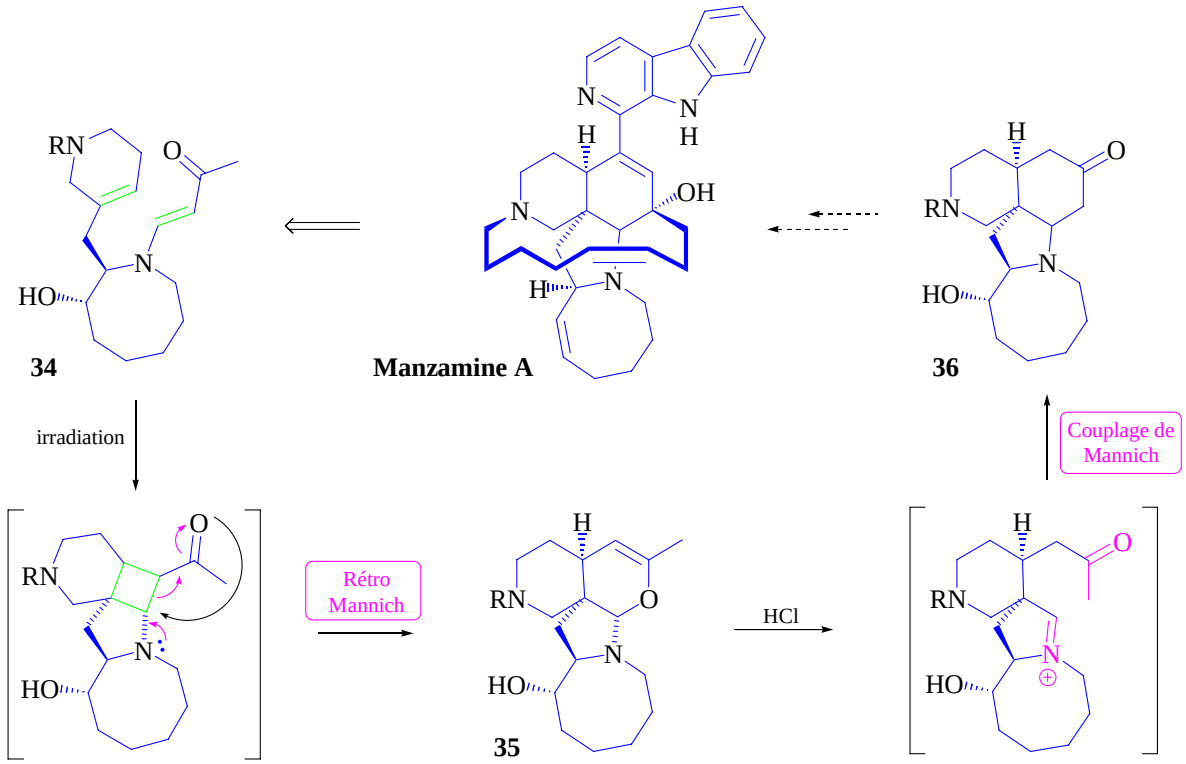


Schéma 21

Une cycloaddition [2+2] suivie d'une rétro-Mannich conduisent au tétracycle **35**, avec deux nouveaux stéréocentres construits de manière sélective. En milieu acide, le *N*,*O*-acétal est clivé, avec formation concomitante d'un iminium permettant la cyclisation de Mannich avec la méthylcétone.

[24] C. H. Heathcock a utilisé pour la première fois le terme de « Mannich Magic » lors d'une série de conférences données au congrès de Merck-Schuchardt en 1990, dans le cadre de la synthèse totale d'alcaloïdes du Daphniphyllum.
[25] Winkler, J. D. ; Siegel, M. G. ; Stelmach, J. E. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6509.

➢ Synthèse de la karachine par Stevens *et al*, par une suite de réactions domino Mannich vinylogue - Michael - Mannich[26] :

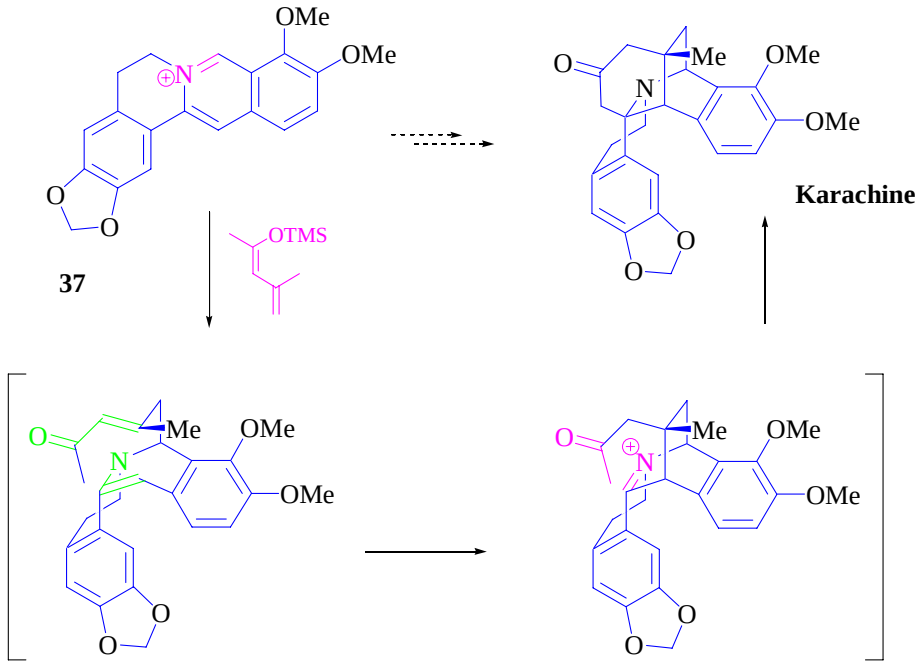


Schéma 22

➢ Nouvelle synthèse de la strychnine en 1995 proposée par Overmann[27] :

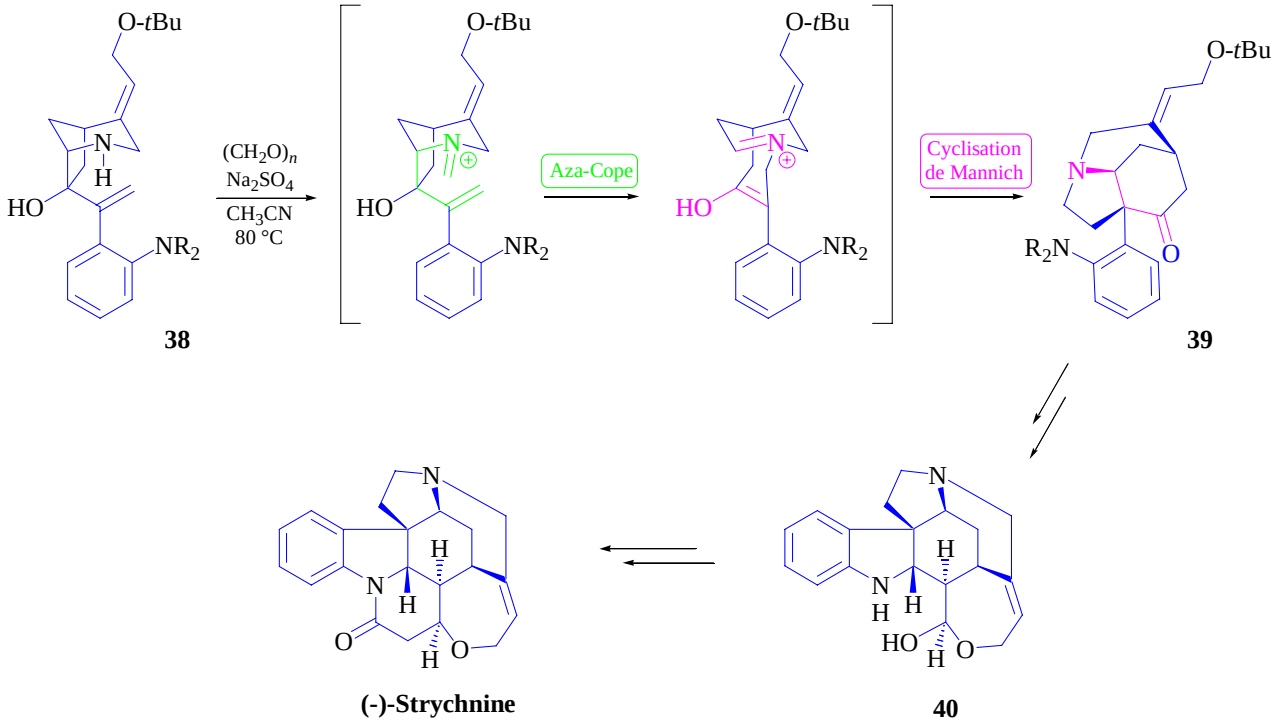


Schéma 23

[26] Stevens, R. V. ; Hrib, N. ; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983,** 1422 et 1425.

Cette stratégie est s'appuie sur un réarrangement d'aza-Cope couplé à une réaction de Mannich conduisant, après plusieurs étapes, à l'aldéhyde de Wieland-Gumlich **40** utilisé par Magnus en 1992[28].

Et plus récemment :

➢ première synthèse totale de la (±)-huperzine B par addition de Michael intermoléculaire suivie d'une cyclisation de Mannich [29]:

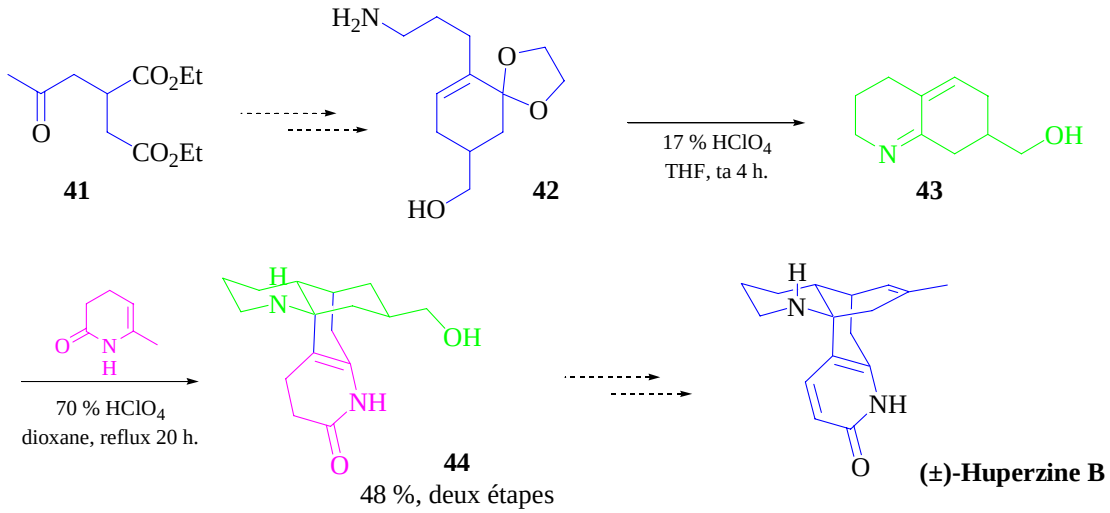


Schéma 24

➢ Vers une aminoalkylation asymétrique catalytique

Nous avons vu au cours de cette revue des électrophiles et nucléophiles utilisés en réaction de Mannich que certaines des additions sont stéréosélectives. Cependant, les méthodes employées sont souvent difficilement généralisables à une large variété de substrats, et l'élément chiral est toujours utilisé en quantité stœchiométrique.

Quelques publications récentes[30] ouvrent cependant de nouvelles perspectives vers la mise au point d'une version asymétrique et catalytique de la réaction. Une des stratégies développées s'appuie sur l'utilisation de catalyseurs acides de Lewis chiraux sur des électrophiles de Mannich

[27] Knight, S. D. ; Overman, L. E. ; Pairaudeau, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5776.
[28] Magnus, P. ; Giles, M. ; Bonnert, R. ; Kim, C. S. ; McQuire, L. ; Merrit, A. ; Vicker, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4403.
[29] Bai, D. ; Wu, B. *J. Org. Chem.* **1997** *62*, 5978-5981.
[30] Trost, B. M. ; Terrell, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 338-339. Jacobsen, E. N. ; Wenzel, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964-12965. Kobayashi, S. ; Kuriyama, Y. ; Ueno, M. ; Yamashita, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 929-931. Kobayashi, S. ; Ueno, M. ; Yamashita, Y. ; Ishitani, H. ; Shimizu, H. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5, 861-866.

modifiés[31]. Le plus souvent, ces derniers sont des imines bidentates de type **45** (schéma 25). Elles peuvent former des chélates avec le catalyseur, permettant ainsi d'une part l'induction de chiralité, et d'autre part, l'activation de l'imine grâce au pouvoir d'acide de Lewis du métal choisi.

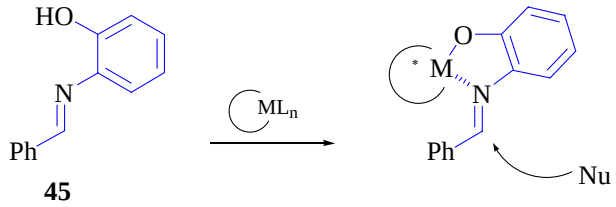


Schéma 25

Ainsi par exemple l'hydroxyphénylimine **45** réagit avec un dérivé binaphtyl du zirconium pour conduire à la phénylisosérine **46** grâce à une aminoalkylation hautement énantio- et diastéréosélective[32] :

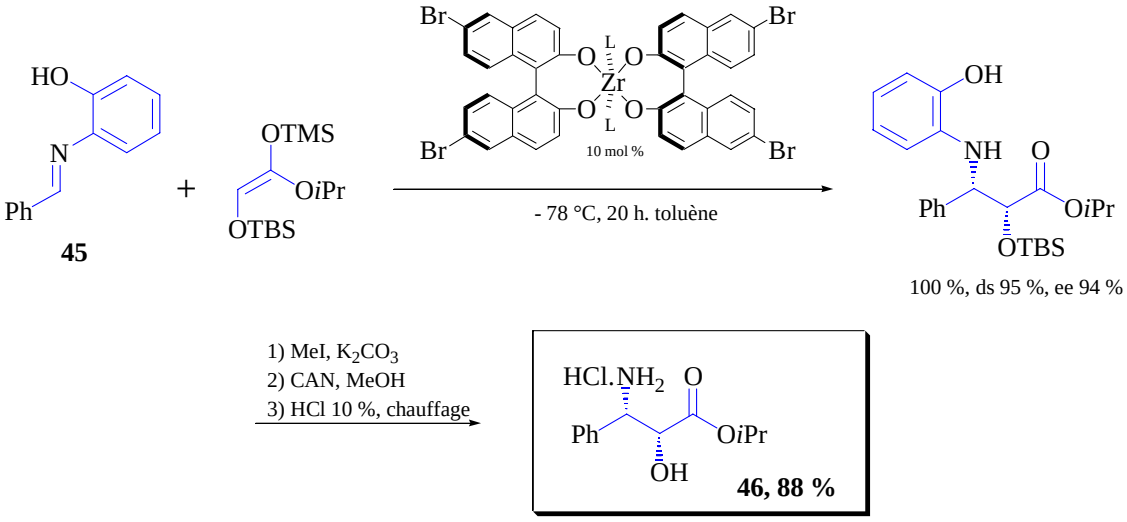


Schéma 26

L'intérêt de cette méthode est d'être efficace avec une large gamme de nucléophiles et de permettre une déprotection aisée de l'amine.

D. Nucléophiles : composés non carbonylés

Comme nous l'avons évoqué en introduction, l'aminoalkylation des composés carbonylés a été étendue à d'autres nucléophiles. Le terme réaction de Mannich est ainsi utilisé aujourd'hui de manière générale pour toute aminoalkylation de nucléophiles variés.

[31] Arend, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2873-2874.
[32] Kobayaschi, S. ; Ishitani, H. ; Ueno, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 431.

➢ Le plus ancien est sans doute l'ion cyanure utilisé dans la synthèse de Strecker des acides aminés[33]. Cette dernière met en jeu un aldéhyde, une amine (l'ammoniac dans la version originale) et le cyanure d'hydrogène (ou un équivalent). Les α-aminonitriles obtenus sont ensuite hydrolysés pour conduire aux acides aminés correspondants.

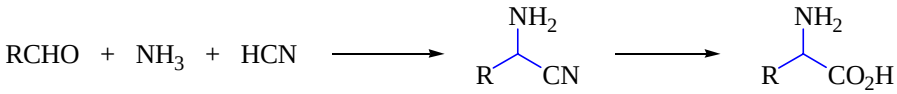


Schéma 27

Cette réaction est utilisée à l'échelle industrielle en racémique et diverses versions asymétriques catalytiques ont été développées récemment[34]. Elles font de cette réaction une des méthodes actuelles les plus performantes pour la préparation asymétrique de dérivés d'acides aminés.

➢ Les nitroalkanes, après déprotonation, s'additionnent sur des imines pour conduire à des 1,2-diamines, après réduction du nitro au SmI_2 [35].

➢ Les aromatiques riches tels que les dérivés de phénols, naphtols et anilines permettent de réaliser la réaction de Mannich aromatique. De nombreuses méthodes existent à l'heure actuelle. Citons néanmoins les travaux de Katritzky et Risch sur l'aminoarylméthylation de dérivés de *β*-naphtols et de phénols en présence d'iminiums préformés[36].

Plus récemment, une version sans solvant a été développée [37] :

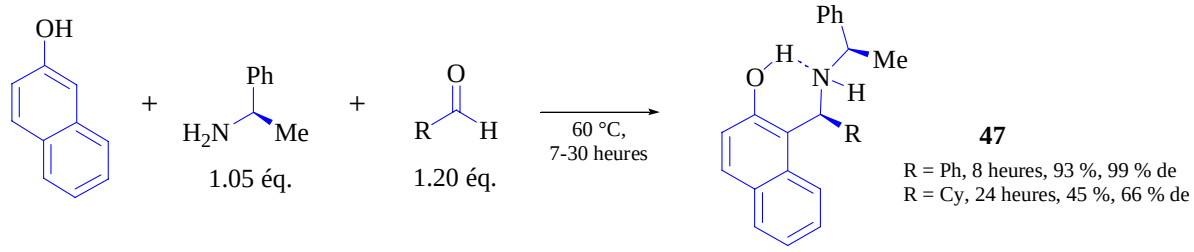


Schéma 28

Le même auteur utilise des *α*-imino-esters sur des éthers d'énols silylés en présence de cuivre(II) et de ligands diaminés : Kobayaschi, S. ; Nakamura, Y. ; Matsubara, R. ; Kiyohara, H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2481-2484.

[33] Strecker, A. *Ann. Chem. Pharm.* **1850**, *75*, 27.

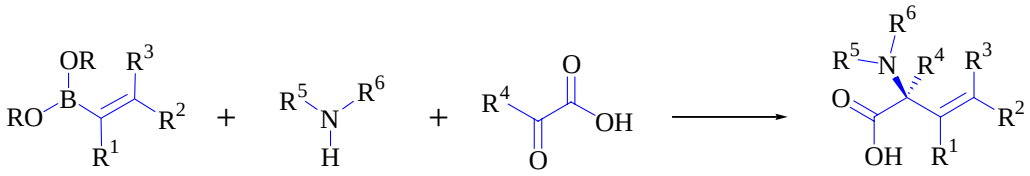
[34] à ce sujet, voir la revue récente de Yet : Recent developments in catalytic asymmetric Strecker-type reactions. Yet, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 875-877.

[35] Adam, H. ; Anderson, J. C. ; Peace, S. ; Penell, A. M. K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9932-9934.

[36] Grumbach, H.-J. ; Arend, M. ; Risch, N. *Synthesis* **1996**, 883-887.
Katritzky, A. R. ; Abdel-Fattah, A. A. A. ; Tymoshenko, D. O. ; Melyakov, S. A. ; Ghviriga, I. ; Steel, P. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6071-6075.

[37] Cimarelli, C. ; Mazzanti, G. ; Palmieri, G. ; Volpimi, E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4759-4765.

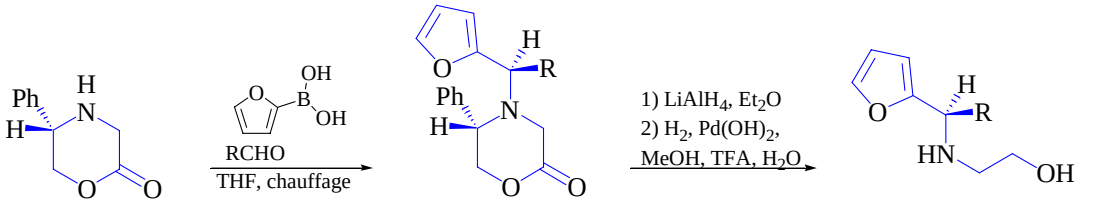
➢ Les acides boroniques **48** peuvent également subir des réactions d'aminoalkylation pour conduire à des α-aminoacides-β,γ-insaturés **49** [38]:



48 **49**

Schéma 29

Cette réaction, baptisée borono-Mannich, a été mise au point par Petasis[39]. Dans sa version initiale, elle met en jeu un aldéhyde, une amine secondaire et un acide boronique vinylique ou aromatique. Elle a ensuite été étendue à divers aldéhydes hétéroaromatiques[40] et mise au point en version diastéréosélective par le groupe d'Harwood [41] grâce à l'utilisation d'une morpholin-2-one chirale **50** :



50

R = Bu, 69 %, de 90 %
R = $BuOCH_2$, 64 %, de 86 %

R = Bu, 98 % et 74 %
R = $BuOCH_2$, 97 % et 47 %

Schéma 30

La morpholinone est ensuite réduite, et la benzylamine obtenue est déprotégée en présence d'hydrogène et de palladium pour conduire à l'aminoalcool chiral désiré avec de très bons rendements.

A noter enfin que des acides boroniques immobilisés sur résine (afin de permettre une préparation des acides boroniques plus aisée) et des amines elles aussi immobilisées sont utilisés dans une réaction de borono-Mannich de résine à résine[42].

[38] Petasis, N. A. ; Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 445-446.
[39] Petasis, N. A. ; Akritopoulou, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 583. Petasis, N. A. ; Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 445-446.
[40] Schlienger, N. ; Bryce, M. R. ; Hansen, T. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1303-1305.
[41] Currie, G. S. ; Drew, M. G. B. ; Harwood, L. M. ; Hugues, D. J. ; Luke, R. W. A. ; Vickers, R. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 2982-2990.

➢ Enfin, les alcynes vrais **51** subissent des aminoalkylations en présence de sels de cuivre (I) pour donner les amines propargyliques **52** [43] :

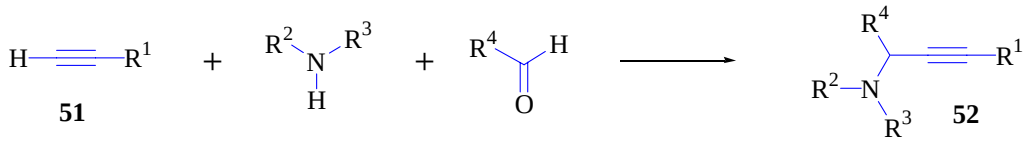


Schéma 31

Finalement, la réaction de Mannich couvre aujourd'hui un ensemble d'aminoalkylations très performantes qui font de ce couplage un outil synthétique puissant.

Dans l'ensemble des nucléophiles utilisés, nous allons étudier plus particulièrement les hydrazones, en rappelant au préalable quelques aspects de leur réactivité.

[42] Gravel, M. ; Thompson, K. A. ; Zak, M. ; Bérubé, C. ; Hall, D. G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3-15. Thompson, K. A. ; Hall, D. G. *Chem. Commun.* **2000**, 2379-2380.
[43] Cook, S. C. ; Dax, S. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 797-802.

II) Les hydrazones issues d'aldéhydes

A. Réactivité – Utilisation en chimie organique

D'un point de vue structural, les hydrazones peuvent être comparées à deux groupes fonctionnels :

- des imines *N*-substituées par une amine :

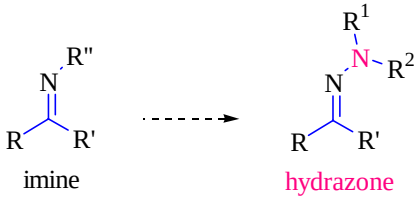


Schéma 32

Elles possèdent donc à ce titre un caractère électrophile, semblable à celui d'un composé carbonylé.

- des équivalents azotés d'énamines[44]. Tout comme leurs analogues carbonés, elles sont nucléophiles et constituent des équivalents synthétiques d'acyl-anions :

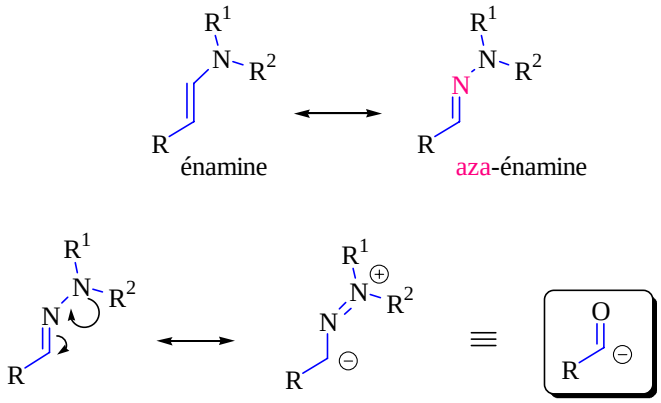


Schéma 33

Finalement, la polarisation de la liaison C=N induit un caractère électrophile, tandis que la conjugaison du doublet libre de l'azote avec cette liaison confère un caractère nucléophile. Ces deux types de réactivité ont été exploités. Suivant les conditions réactionnelles et les hydrazones choisies, c'est l'une ou l'autre des propriétés qui s'exprimera.

[44] elles sont également nommées aza-énamines.

1. *Comportement électrophile*

Jusqu'à présent, c'est le comportement électrophile des hydrazones qui a été le plus exploré, et de nombreuses réactions ont été développées.

Des additions diastéréosélectives efficaces ont été mises au point grâce à l'utilisation de *N,N*-dialkylhydrazones chirales. Parmi celles-ci, on distingue entre autres les SAMP et RAMP hydrazones développées par Enders[45].

Les hydrazines SAMP ((*S*)-1-amino-2-méthoxyméthylpyrrolidine) et RAMP (l'énantiomère (*R*)) sont préparées en quelques étapes à partir de la (*S*)-proline et de l'acide (*R*)-glutamique. Les hydrazones chirales **53** (schéma 34), obtenues par addition de l'hydrazine sur un aldéhyde, réagissent avec divers réactifs organométalliques. Les meilleurs résultats sont obtenus avec les organolithiens, organocériens[46], organométalliques dérivés de l'ytterbium[47] et réactifs de Grignard[48].

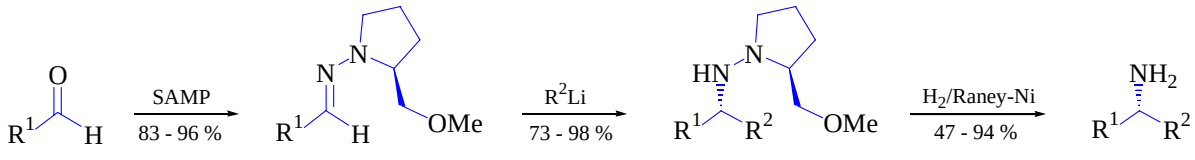
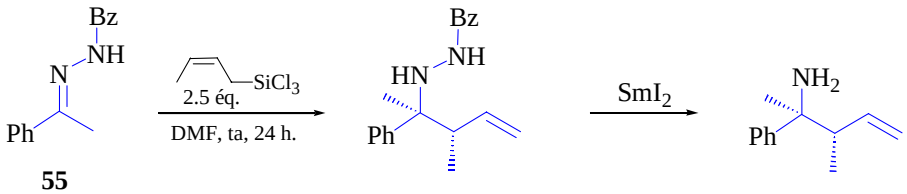


Schéma 34

Un clivage réducteur de la liaison N-N des hydrazines **54** obtenues permet d'obtenir des amines (ou leurs dérivés) fonctionnalisées de manière hautement diastéréo- et énantiosélective.

La synthèse d'amines homoallyliques α,α-disubstituées **57** obtenues par une allylation diastéréospécifique de benzoylhydrazones **55** a été récemment mise au point par Kobayashi[49] :



[45] Voir la revue récente : The SAMP/RAMP-hydrazone methodology in asymmetric synthesis. Job, A. ; Janeck, C. F. ; Bettray, W. ; Peters, R. ; Enders, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253-2329.
[46] Denmark, S. E. ; Weber, T. ; Piotrowski, D. W. *J. Amer. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2224-2225.
[47] Enders, D. ; Tiebes, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, *2*, 173-178.
[48] Enders, D. ; Chelain, E. ; Raabe, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, *134*, 299-306.
[49] Ogawa, C. ; Sugiura, M. ; Kobayashi, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5359-5364.

Schéma 35

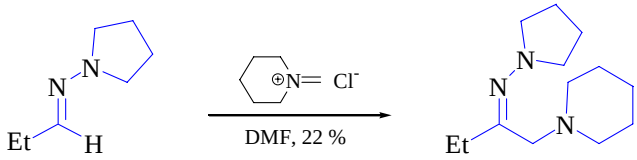
Les rendements sont parfois modestes, mais les stéréosélectivités toujours excellentes. L'hydrazine **56** résultant de l'addition est ensuite convertie en amine primaire **57** par traitement avec un excès de SmI_2.

Ces deux exemples témoignent de l'intérêt d'exploiter le caractère électrophile des hydrazones. Néanmoins, ce n'est pas ce mode de réactivité que nous allons exploiter dans notre travail.

2. Comportement nucléophile

Les hydrazones ont été utilisées dans diverses réactions d'additions sur des électrophiles. Les premiers exemples ont été réalisés en présence d'électrophiles puissants, les hydrazones utilisées n'étant pas suffisamment réactives sur des électrophiles moins puissants comme les composés carbonylés ou les accepteurs de Michael :

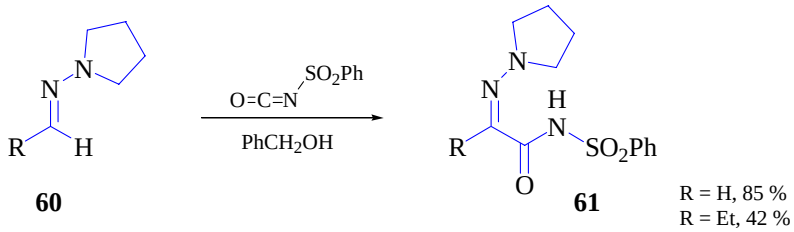
➢ Keil et Ried en 1958[50] puis Brehme en 1976[51] ont utilisé des iminiums préformés, avec des rendements faibles :



58 **59**

Schéma 36

➢ Brehme a également utilisé le réactif de Vilsmeier (R_2N^+=CHCl)[52] et des sulfonylisocyanates[53] :



60 **61**

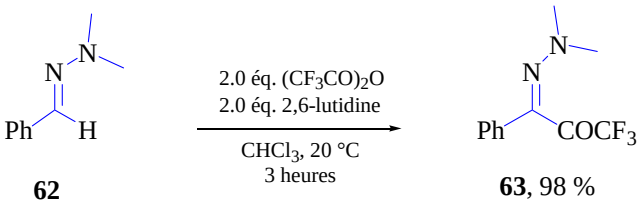
R = H, 85 %
R = Et, 42 %

[50] Ried, W. ; Keil, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1958**, *616*, 108-124.
[51] Brehme, R. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 731-736.
[52] Brehme, R. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1131-1134.
[53] Brehme, R. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 1159-1163.

Schéma 37

Dans ce cas, on note une grande différence de réactivité entre l'hydrazone **60** issue du formaldéhyde et celle issue du propionaldéhyde (schéma 37).

➢ Enfin, Hojo[54] a utilisé d'anhydride trifluoroacétique pour réaliser des trifluoroacétylations d'hydrazones **62** :



62 **63**, 98 %

Schéma 38

Lassaletta a développé une chimie très riche autour des hydrazones issues du formaldéhyde[55], plus réactives que les hydrazones issues de cétones. Il a essentiellement utilisé les *N*,*N*-diméthyl-, et surtout les *N*-pyrrolidinylhydrazones[56] (ces dernières sont plus nucléophiles).

De plus, lorsque la pyrrolidine est chirale, cette dernière permet une induction asymétrique. L'utilisation des hydrazones d'Enders SAMP et RAMP[57] permet ainsi de réaliser d'élégantes additions asymétriques sur des énones[58], des esters α,β-insaturés[59], des nitroalcènes[60], des α-amino et α-alkoxy-aldéhydes[61].

[54] Kamitori, Y. ; Hojo, M. , Masuda, R. ; Fujitani, T. ; Ohara, S. ; Yokoyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*,129-135.
[55] Nommées aussi formaldéhyde-dialkylhydrazones (FDAH).
[56] L'emploi d'hydrazones monosubstituées engendrait l'apparition de produits secondaires indésirables liés à des additions sur l'azote et non sur le carbone.
[57] Enders, D. ; Fey, P. ; Kipphardt, H. *Org. Synth.* **1987**, *65*, 173-182.
[58] Lassaletta, J.-M. ; Fernandez, R. ; Martin-Zemora, E. ; Diez, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7002-7003.
Lassaletta, J.-M. ; Fernandez, R. ; Martin-Zemora, E. ; Diez, E. ; Gasch, C. ; Llera, J. M. ; Vazquez, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5144-5155.
[59] Enders, D. ; Lassaletta, J.-M. ; Fernandez, R. ; Vazquez, J. ; Prieto, A. *Chem. Comm.* **2002**, 498-499.
[60] Fernandez, R. ; Gasch, C. ; Lassaletta, J. M. ; Llera, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 471.
[61] Lassaletta, J.-M. ; Fernandez, R. ; Martin-Zemora, E. ; Pareje, C. ; *J.Org. Chem.*, **2001**, *66*, 5201-5207.

Enfin, Lassaletta a mis au point une séquence élégante dans laquelle il utilise d'abord les propriétés nucléophiles de l'hydrazone puis ses propriétés électrophiles [62] (schéma 39) :

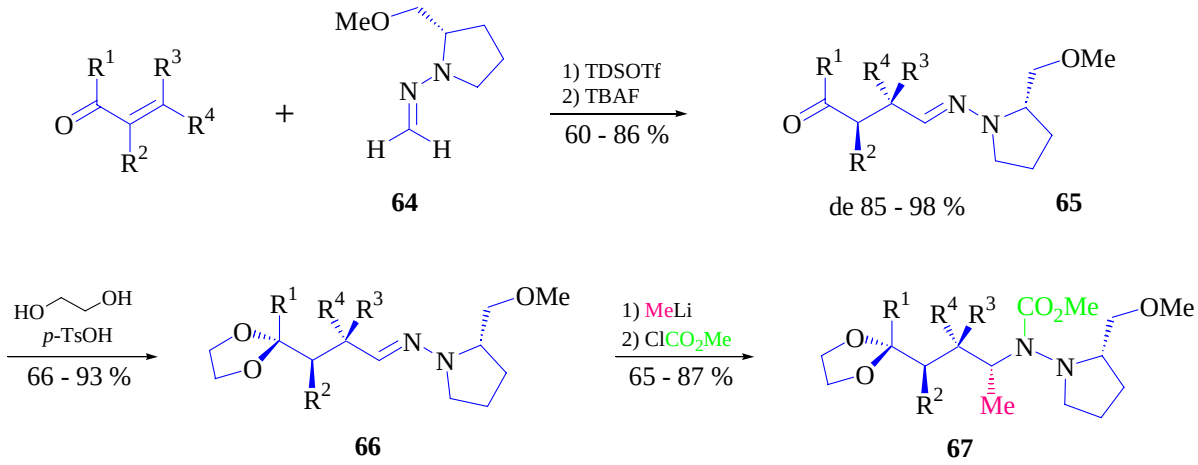


Schéma 39

La stéréochimie serait induite par un état de transition de type chaise entre l'hydrazone et l'énone complexée au groupement silylé encombrant :

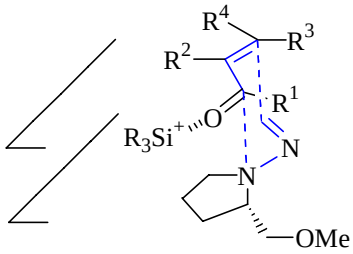


Schéma 40

L'autre chaise induit une gêne stérique entre le méthoxy de la pyrrolidine et le groupement silylé.

Enfin, le clivage de l'hydrazone peut se faire par deux méthodes suivant la fonctionnalité désirée :

- Pour obtenir un carbonyle, une ozonolyse[63] ou une hydrolyse en présence d'HCl,
- Pour obtenir un nitrile, une oxydation en présence de magnésium monoperoxyphtalate hexahydrate (MMPP•6H_2O).

[62] Enders, D. ; Lassaletta, J.-M. ; Fernandez, R. ; Martin-Zemora, E. ; Diez, E. ; Munoz, J. M. ; Pappalardo, R. R. ; *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 6329-6336.
[63] L'auxiliaire chiral peut alors être recyclé : Enders, D. ; Eichenauer, H. *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 2933-2960.

B. Synthèse

1. Condensation entre un composé carbonylé et une hydrazine

C'est la méthode la plus courante pour former une hydrazone.

◆ La formation de l'hydrazone libre **68** est délicate, la stœchiométrie des réactifs et la nature du composé carbonylé de départ influencent fortement le structure du composé obtenu. On peut obtenir l'hydrazone voulue **68**, l'azine **69**, ou un mélange des deux :

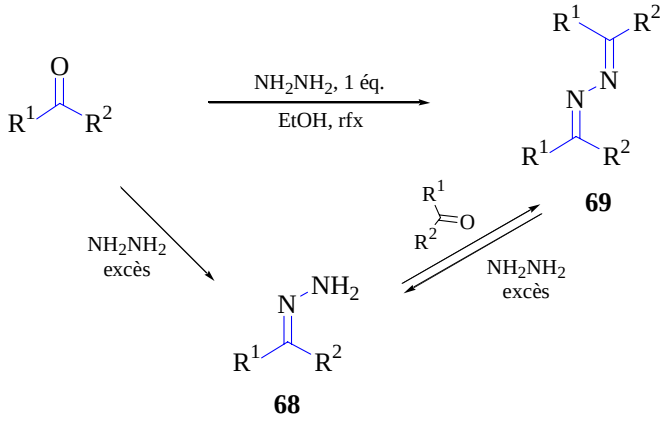


Schéma 41

◆ la synthèse d'hydrazones *N*-mono- ou *N*,*N*-disubstituées est réalisée en utilisant des hydrazines substituées de type RR'N-NH_2 par chauffage dans l'éthanol.

C'est cette méthode que nous utiliserons pour la préparation des hydrazones **70** issues d'aldéhydes :

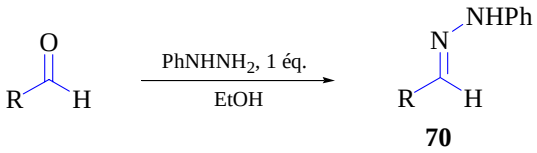


Schéma 42

2. Couplage de Japp-Klingemann

L'addition d'un sel de diazonium sur l'anion **71** conduit à l'azo **72**. Si Y et Z sont des groupes attracteurs, l'hydrogène au pied de l'azo peut être suffisamment acide pour subir une prototropie et conduire directement à l'hydrazone **73**. Si l'un des deux substituants est un acide carboxylique, une décarboxylation conduit à l'hydrazone **74** (réaction de Japp-Klingemann[64]).

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

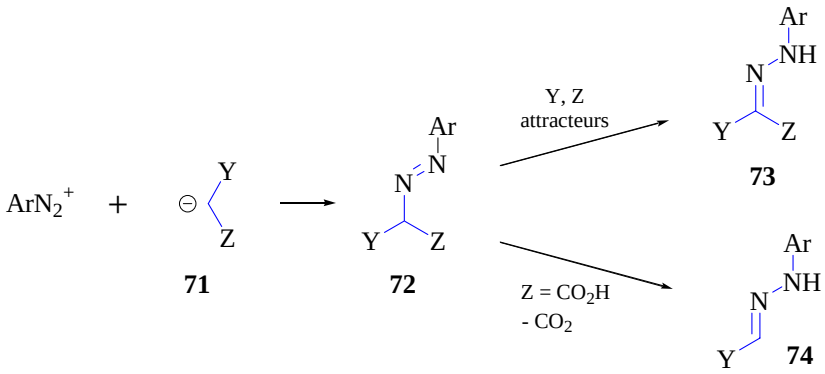


Schéma 42

Pour la préparation des cétohydrazones **75**, nous optons pour le couplage de Japp-Klingemann, qui conduit à de meilleurs rendements que la condensation sur le céto-aldéhyde correspondant (lorsqu'il existe) :

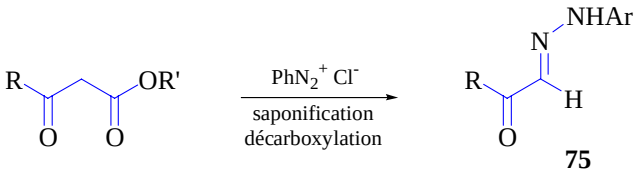


Schéma 43

Les hydrazones **76** et **77** ont été préparées au laboratoire selon cette méthode[65] avec de très bons rendements (76 et 94 % respectivement) :

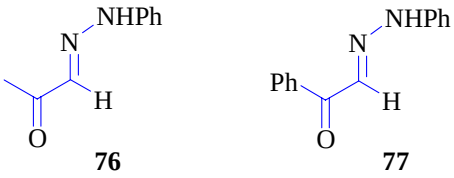


Schéma 44

[65] Atlan, V., *Thèse*, Université Paris XI Orsay, **2000**, 183-185.

C. La réaction de Mannich des *N*-arylhydrazones

1. *Découverte par Keil et Ried*

Curieusement, les hydrazones ont été peu utilisées comme nucléophiles dans la réaction de Mannich. Les premiers résultats ont été publiés par Keil et Ried en 1957[66] et complétés en 1958[67] :

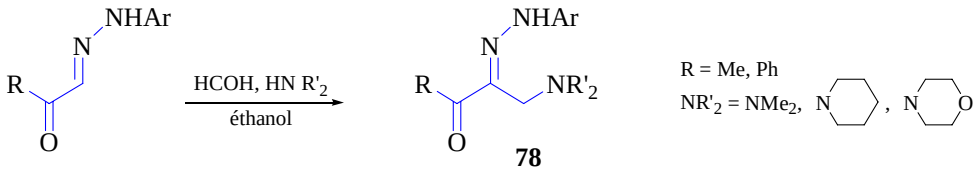


Schéma 45

Les rendements sont compris entre 53 et 69 %. La réaction est menée au reflux de l'éthanol, et les auteurs insistent sur la nécessité d'un groupement attracteur en α de l'hydrazone, sans toutefois rationaliser cette constatation.

Ce groupement attracteur est toujours une cétone ou un ester. Seules deux hydrazones portant en α un aromatique ont conduit aux adduits de Mannich **79** et **80** :

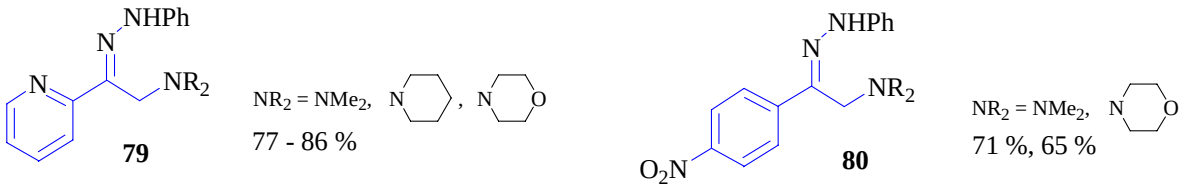


Schéma 46

Malheureusement, ces deux exemples restent des cas particuliers. Les aryl- et alkylhydrazones de type **81** ne sont pas réactives dans ces conditions :

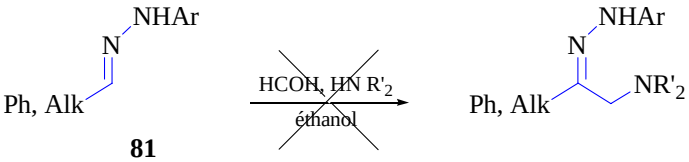


Schéma 47

[66] Ried, W. ; Keil, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, *605*, 167-179.
[67] Ried, W. ; Keil, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1958**, *616*, 108-124.

2. *Mécanisme*

Un des inconvénients de la réaction de Mannich dans sa version originale est d'être gouvernée par une série d'équilibres. L'intérêt de l'utilisation d'hydrazones comme nucléophiles est probablement lié à la réversibilité de la réaction de *N*-aminométhylation et à l'irréversibilité de la formation de l'hydrazone :

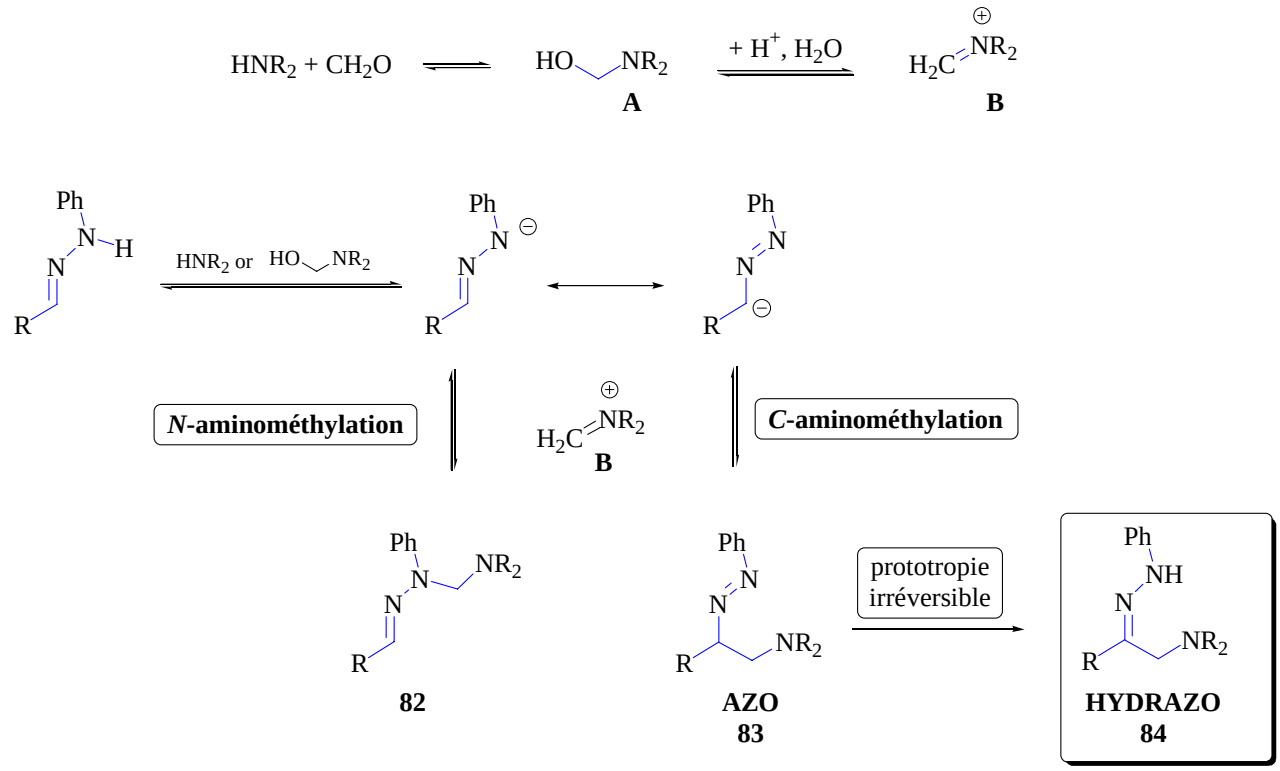


Schéma 47

① L'amine et le formaldéhyde réagissent pour donner l'hémiaminal **A**, et l'iminium **B**. Les réactions sont équilibrées, et les espèces coexistent généralement dans le milieu.

② En présence de l'amine libre, ou de l'hémiaminal **A**, l'hydrazone est déprotonée. Elle possède deux sites d'attaque nucléophile, on peut ainsi former de manière réversible les adduits **82** (par *N*-aminométhylation) et **83** (par *C*-aminométhylation).

③ L'azo **83** obtenu peut ensuite subir une prototropie qui conduit à l'hydrazo **84** plus stable. Sur cette hydrazone, la rétro-Mannich n'est plus possible. En effet, la nouvelle liaison $\sigma_{C\text{-}C}$ formée est devenue perpendiculaire au système π de l'hydrazone :

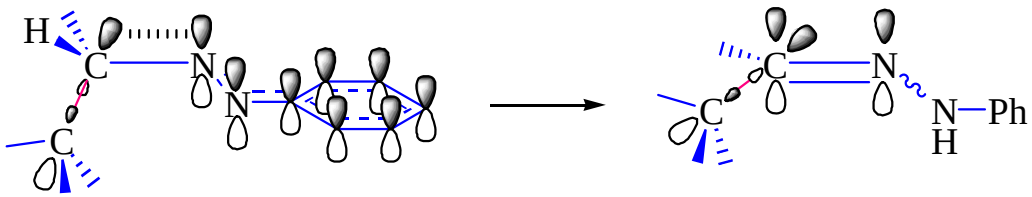


Schéma 48

☞ *Cette prototropie permet de déplacer l'ensemble des équilibres vers la forme hydrazo plus stable, rendant ainsi la réaction irréversible*

Cette caractéristique de la réaction a été exploitée par Valérie Atlan dans ses travaux de thèse au laboratoire.

Enfin, cette réaction mise au point par Keil et Ried utilise des hydrazones aromatiques monosubstituées **85**. Elles sont en effet faciles à préparer et leur déprotonation les rend beaucoup plus réactives que leurs homologues disubstituées **86** ou **87**.

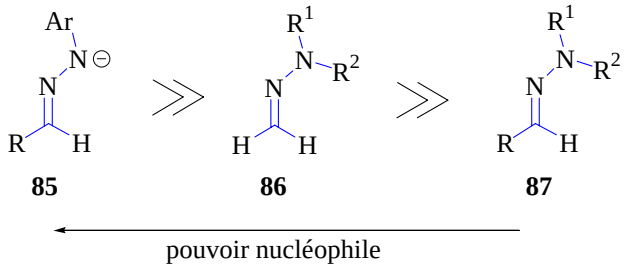


Schéma 49

Ce gain de réactivité permet d'utiliser des hydrazones issues de divers aldéhydes, et non plus uniquement du formaldéhyde, comme est contraint de le faire Lassaletta[68].

3. *Une première amélioration au laboratoire*[69]

Le couplage de Mannich de Keil et Ried est réalisé dans un solvant protique, l'éthanol. Katritzky en revanche se place dans le benzène pour l'aminoalkylation en présence de

[68] Cf. p. 23, composé **64**.
[69] Atlan, V. ; Bienaymé, H. ; El Kaim, L. ; Majee, A. *Chem. Commun.* **2000**, *17*, 1585-1586.

benzotriazoles[70]. C'est dans ces conditions que la première aminoalkylation des hydrazones avec des aldéhydes aromatiques a été mise au point au laboratoire :

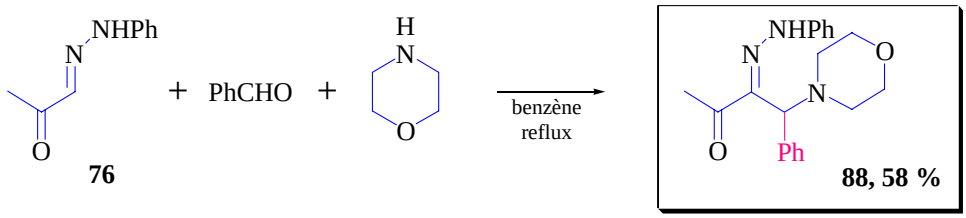
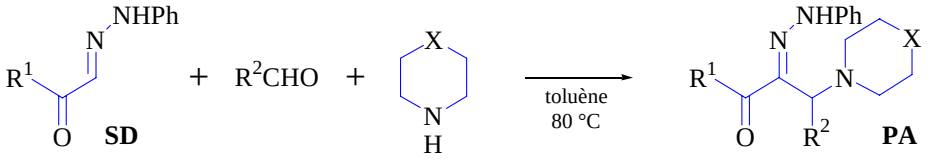


Schéma 50

Les conditions ont été optimisées par le choix d'un solvant approprié et d'une amine très nucléophile, la *N*-benzylpipérazine (comparer les rendements obtenus avec la morpholine ou la *N*-benzylpipérazine, tableau 1). Divers aldéhydes aromatiques, aliphatiques et α,β-insaturés ont été couplés avec succès aux cétohydrazones **SD** :



SD	R^1	R^2	X	PA	Rendement
76	CH_3	H	NBn	**90**	96 %
76	CH_3	H	O	**91**	58 %
77	Ph	H	NBn	**92**	92 %
77	Ph	H	O	**93**	53 %
89	CH_3O	H	NBn	**94**	60 %

Tableau 1

↳ aldéhydes aromatiques et hétéroaromatiques :

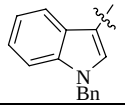
76	CH_3	Ph	NBn	**95**	76 %
76	CH_3	4-MeOPh	NBn	**96**	50 %
76	CH_3	2-furyl	NBn	**97**	61 %
76	CH_3	2-thiophényl	NBn	**98**	75 %
76	CH_3		NBn	**99**	72 %

Tableau 2

[70] Katritzky, A. R. , Yannakopoulou, K. ; Lue, P. ; Rasala, D. ; Orogdi, L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1989**, 255-233.

↳ aldéhydes aliphatiques :

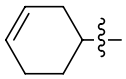
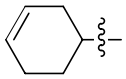
76	CH_3	Ph-$(CH_2)_2$-	NBn	**100**	75 %
76	CH_3		NBn	**101**	79 %
77	Ph		NBn	**102**	66 %

Tableau 3

↳ aldéhydes α,β-insaturés :

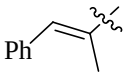
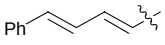
76	CH_3		NBn	**103**	35 %
76	CH_3		NBn	**104**	30 %
76	CH_3		NBn	**105**	30 %

Tableau 4

Dans le cas des aldéhydes *α,β*-insaturés peu encombrés comme le cinnamaldéhyde, on obtient des composés cycliques **106** résultant d'une addition de Michael suivie d'une cyclisation sur un iminium :

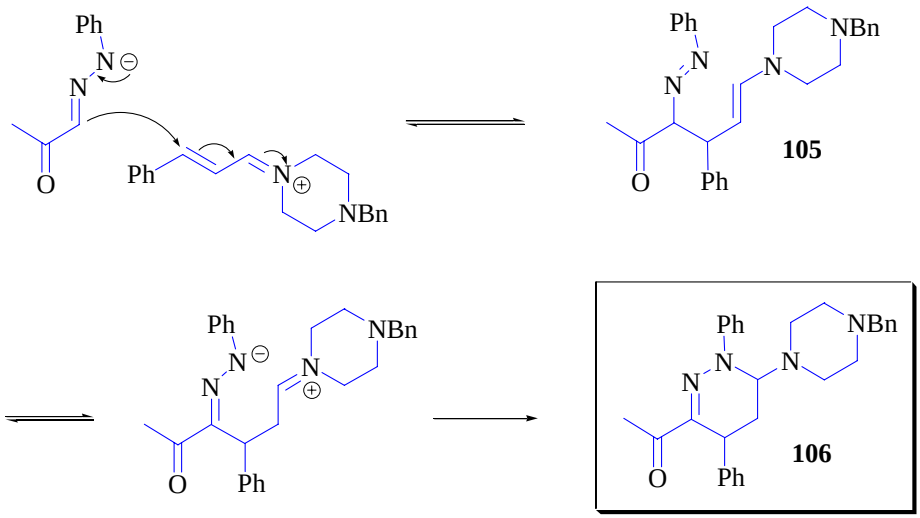
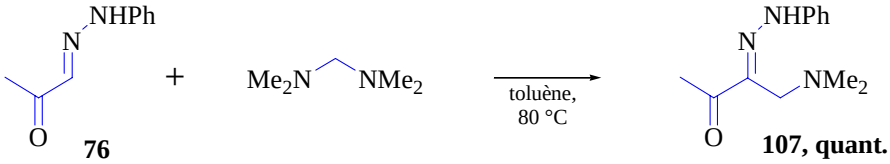


Schéma 51

↳ utilisation d'aminals :

L'utilisation de bis(diméthylamino)méthane[71] et de toluène permet d'améliorer le rendement de la réaction[72] par rapport aux conditions de Keil et Ried[73] (63 % avec la diméthylamine et le formaldéhyde dans l'éthanol) :

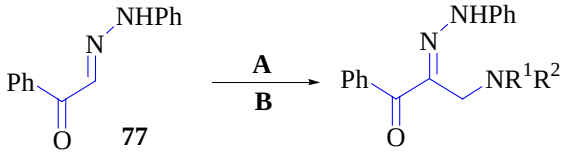


76 **107, quant.**

Schéma 51

Cette observation est en accord avec les résultats obtenus par Möhrle et Keller sur les mêmes cétohydrazones **77**[74]. Divers adduits de Mannich sont préparés selon deux modes opératoires :

- A : en présence de formaldéhyde, d'amine et d'éthanol,
- B : en présence de l'aminal correspondant dans le dioxane.



	HN	N H	O N H	N H	NMe_2
A	64 %	56 %	53 %	44 %	69 %
B	90 %	87 %	92 %	53 %	82 %

Dans tous les cas, l'utilisation de l'aminal dans le dioxane permet une amélioration significative du rendement.

↳ Finalement, la réaction de Mannich des hydrazones de Keil et Ried a été étendue avec succès à l'aminoalkylation pour une large gamme d'aldéhydes sur diverses hydrazones portant un groupement attracteur en α.

En revanche, aucun couplage n'a pu être observé avec des hydrazones autres que les céto- et esterhydrazones. Les aryl- et alkylhydrazones **108** et **109** se sont montrées totalement inertes dans ces nouvelles conditions (schéma 52), ce qui limite évidemment le spectre de cette nouvelle réaction de Mannich des hydrazones.

[71] Voir la discussion sur la réactivité de ces composés en première partie.
[72] Valérie Atlan, thèse p 90.
[73] Ried, W. ; Keil, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, *605*, 167-179.
[74] Mörhle, H. ; Keller, G. *Z. Naturforsch.* **2001**, *53b*, 533-546.



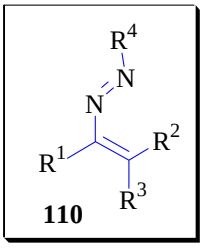
108 **109**

Schéma 52

De plus, nous n'avons toujours aucune explication quant au rôle joué par le groupement attracteur en α de l'hydrazone.

Par ailleurs, ces adduits de Mannich se sont révélés être de bons précurseurs d'azoalcènes.

III) Les azoalcènes[75]



110

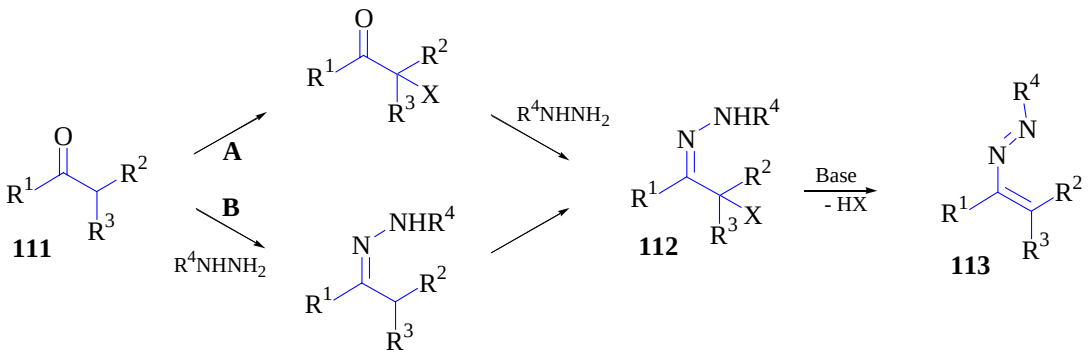
A. Propriétés, synthèse.

Deux voies générales permettent de les préparer :

A : addition d'un groupe partant X en α d'une cétone énolisable **111**, puis condensation de la cétone obtenue avec une hydrazone. On obtient intermédiairement l'hydrazone **112**.

B : On forme d'abord l'hydrazone de la cétone **111**, puis l'addition du groupe partant X en α conduit également à l'hydrazone **112**.

Ensuite, les deux voies se rejoignent, et l'élimination de HX permet de former l'azoalcène **113**.



X = Cl, Br, OH, OCOR, OSO_2R

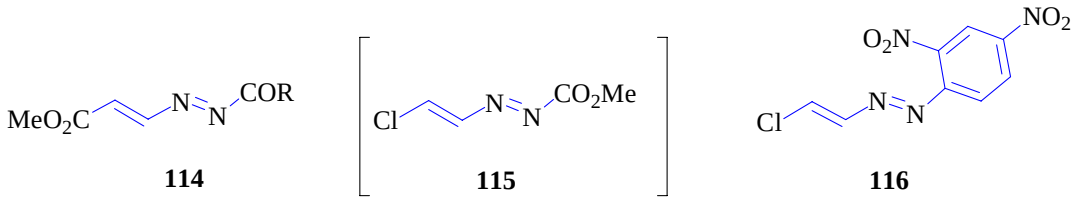
Schéma 53

[75] Ou azo-oléfines conjuguées, ou 1,2-diaza-1,3-butadiènes.

Les azoalcènes sont en général colorés, dans la gamme jaune-orange-rouge. En fonction des substituants, certains, solides, sont stables à température ambiante. Cependant, la plupart du temps ces composés se révèlent instables[76] et doivent être conservés à basse température ou utilisés directement.

Par exemple, les azoalcènes de type **114** (schéma 54) sont stables et peuvent être isolés. Ils ont été abondamment utilisés par Attanasi en présence de nucléophiles variés.

Le groupe attracteur peut également être fixé sur l'azote mais la stabilité dépend des autres substituants de l'azoalcène. Ainsi, quelques azoalcènes de type **116** sont stables, mais de manière surprenante **115** n'est pas stable[77].

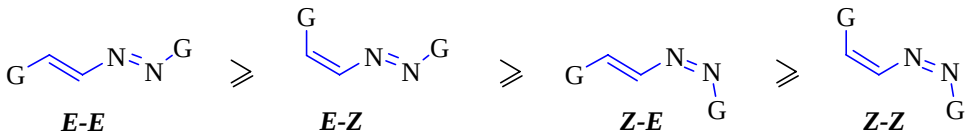


114 **115** **116**

Schéma 54

Dans la suite, les azoalcènes instables, préparés *in situ*, seront notés entre [ ].

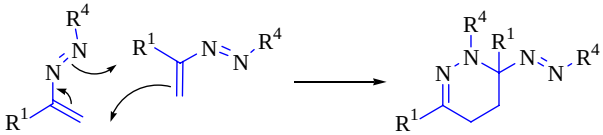
D'autre part, la présence de deux doubles liaisons dans l'azoalcène pourrait entraîner la formation de quatre diastéréoisomères : les couples *E-E*, *E-Z*, *Z-E* et *Z-Z* (la première lettre donne l'isomérie de la liaison N=N, la seconde celle de la liaison C=C). Dans la plupart des cas, l'azo adopte la géométrie *E*. La liaison C=C est également le plus souvent *E*, mais on peut parfois trouver une petite fraction de *Z* en mélange.



E-E ***E-Z*** ***Z-E*** ***Z-Z***

Schéma 55

[76] Ils dimérisent en effet facilement pour donner les hétérocycles suivants :



Certains dimères ont pu être isolés : Möhrle, H. ; Keller, G. *Naturforsch.* **2001**, *56b*, 533-546.

[77] Gilchrist, T. L. ; Parton, B. ; Stevens, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1059-1062.
Un groupe 2,4-dinitrophényle sur l'azote terminal permet d'ailleurs une telle stabilisation que la plupart des groupements sont autorisés sur le carbone terminal : Gilchrist, T. L. ; Stevens, J. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.I* **1985**, 1737-1745.

Dans l'ensemble, ces problèmes d'isomérie semblent avoir peu d'influence quant à la réactivité de ces azoalcènes. En effet, différents mécanismes d'isomérisation sont susceptibles de conduire à l'isomère le plus réactif dans le milieu.

De même, l'azoalcène peut exister sous les formes *s-trans* et *s-cis*. Dans les réactions de cycloadditions, l'espèce réactive est le conformère *s-cis*, c'est sous cette forme que nous avons choisi de le représenter dans la suite.



Schéma 56

B. Réactivité

La présence de l'azo polarise fortement l'hétérodiène. De fait, les azoalcènes conjugués sont de bons accepteurs de Michael et de bons hétérodiènes dans les réactions de cycloaddition.

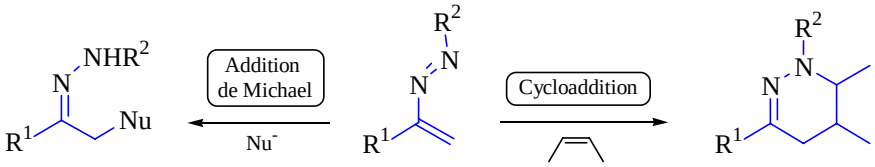


Schéma 57

Ainsi, les additions sur des azoalcènes constituent une voie d'accès particulièrement attractive à une gamme très large d'hétérocycles.

Gilchrist et Attanasi ont beaucoup apporté à cette chimie. Ils ont étudié l'addition de multiples nucléophiles et systèmes insaturés[78]. Nous citerons quelques exemples illustrant toute la richesse de cette chimie.

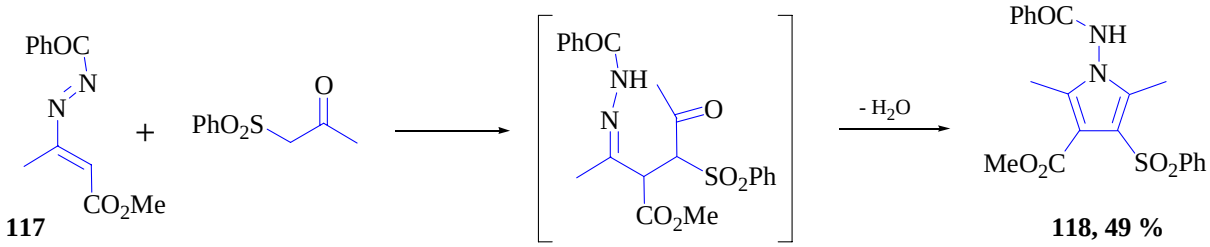
[78] Pour la chimie d'Attanasi sur les azoalcènes, voir la revue qui regroupe 20 années de travaux sur le sujet : Attanasi, O. A. ; Filippone, P. *Synlett* **1997**, 1128-1140.
Les réactions ne comportant pas de note de bas de page sont antérieures à 1997 et sont citées dans cette revue.

1. *Additions de Michael*

Les additions de Michael sur un azoalcène conduisent dans un premier temps à une nouvelle hydrazone. Le choix des substituants du nucléophile permet souvent d'envisager dans un second temps une cyclisation conduisant à un composé hétérocyclique fonctionnalisé (schéma 58).

➢ Nucléophiles carbonés

Les composés à méthylène activé (cyanoacétate, malonitrile, esters maloniques, β-dicétones, β-cétoesters, β-cétoamides, β-sulfonylcétones, 2-propargyl-1,3-dicétones[79]) ont été abondamment utilisés. Ici par exemple, l'azoalcène stable **117**[80] réagit avec la 1-benzènesulfonyl propan-2-one pour conduire au pyrrole **118** après cyclisation par l'azote C=N [81] :

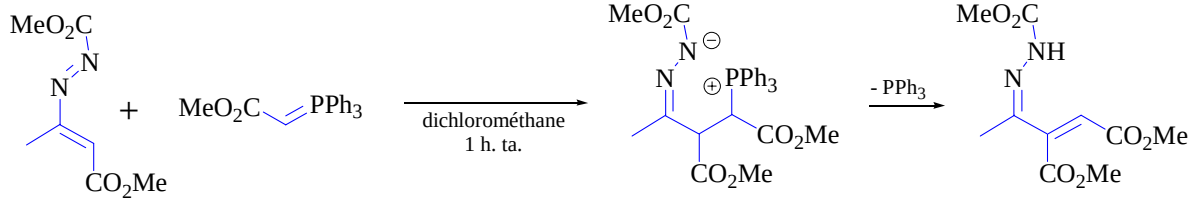


117 **118, 49 %**

Schéma 58

Par ailleurs, lorsque le nucléophile ne porte pas de composé carbonylé, mais une autre sulfone, un nitro ou un ester par exemple, une élimination permet d'obtenir une hydrazone α,β-insaturée[82].

L'addition d'un ylure sur l'azoalcène **119** conduit, après élimination de la triphénylphosphine (assistée par le départ du proton en α), à l'hydrazone **120** [83] :



119 **120, 73 %**

Schéma 59

[79] Diverses variations dans les conditions de l'addition (solvants, addition de CuI, $Pd(PPh)_3$..) permettent d'obtenir de nombreux hétérocycles différents : Attanasi, O. A. ; Arcadi, A. ; De Crescentini, L. ; Rossi, E. ; Serra-Zenatti, F. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3997-4012.

[80] Tous les azoalcènes d'Attanasi de type **117** sont obtenus par élimination à partir de l'hydrazone α-chlorée correspondante. Voir : Attanasi, O. ; Caglioti, L. *Org. Prep. Proced. Int.* **1986**, *18*, 299.

[81] Attanasi, O. A. ; Grossi, M. ; Serra-Zenatti, F. *J. Heterocyclic. Chem.* **1988**, *25*, 1263-1264.
L'hydrazone est substituée par un benzoyle afin d'éviter une cyclisation par le NH qui conduirait au cycle à 6.

[82] Attanasi, O. A. ; De Crescentini, L. ; Filippone, P. ; Gatti, G. ; Mantellin, F. ; Santeusanio, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7581-7594.

[83] Attanasi, O. A. ; Filippone, P. ; Santeusanio, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, Vol. 29, N° 45, 5787-5788.

Attanasi a même réalisé l'addition d'une hydrazone sur un azoalcène **121** ! L'adduit **122** ainsi obtenu cyclise par attaque de l'azo sur le carbone de l'hydrazone pour conduire au phénylpyrazole fonctionnalisé **123**[84] :

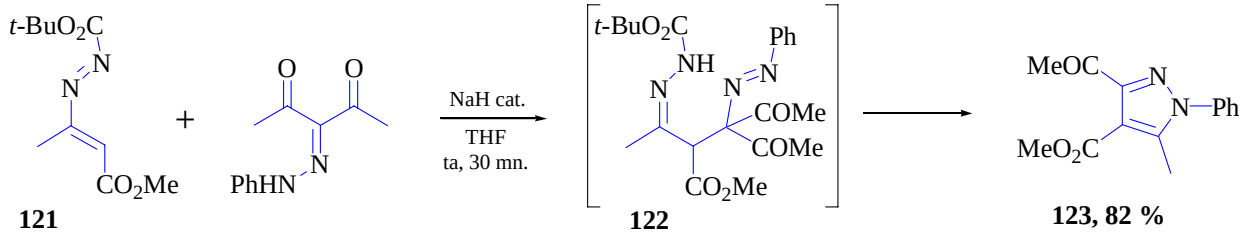


Schéma 60

➢ Nucléophiles non carbonés

Divers nucléophiles non carbonés ont été utilisés. Parmi les plus récents, citons les thiourées[85], les amines[86] et les aryl-nitroso[87], les phosphines et les sélénoamides[88].

Attanasi a ainsi mis au point une synthèse de 4-triphénylphosphoranylidène-4,5-dihydropyrazolones **125** et **126** à partir d'azoalcènes **124** greffés sur résine de Merrifield[89]:

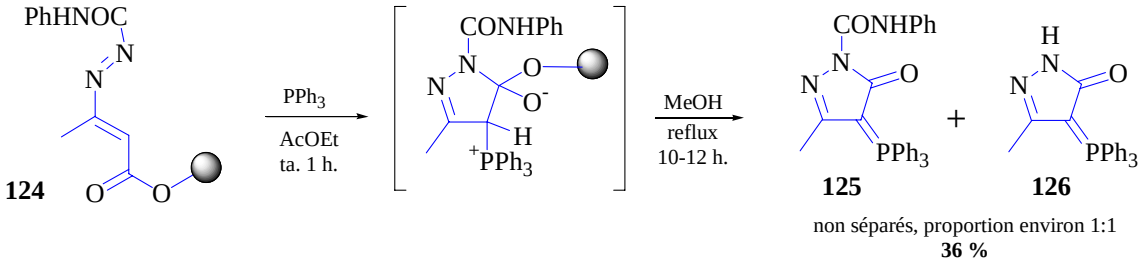


Schéma 61

Les rendements sont modestes mais comparables à ceux obtenus en solution. Ce procédé a permis la préparation de librairies de composés.

[84] Attanasi, O. A. ; Filippone, P. ; Fiorucci, C. ; Mantellini, F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3891-3894.
[85] Attanasi, O. A. ; Filippone, P. ; Foresti, E. ; Guidi, B. ; Santeusanio, S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13423-13444.
[86] Attanasi, O. A. ; Arcadi, A. ; Abbiati, G. ; De Crescentini, L. ; Rossi, E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2031-2038. Attanasi, O. A. ; Arcadi, A. ; De Crescentini, L. ; Rossi, E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2329-2332.
[87] Attanasi, O. A. ; Filippone, P. ; Fiorucci, C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1467-1480.
[88] Attanasi, O. A. ; Filippone, P. ; Perulli, F. P. ; Santeusanio, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2323-2330.
[89] Attanasi, O. A. ; Filippone, P. ; Guidi, B. ; Hippe, T. ; Mantellini, F. ; Tietze, L. F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9277-9280.

2. *Cycloadditions*

Gilchrist fut l'un des premiers à étudier les cycloadditions sur les azoalcènes. Les plus fréquentes sont les [4+2] [90]. La réaction de Diels-Alder entre un azoalcène et un diénophile se fait généralement à demande électronique inverse, *ie* entre un azoalcène (par nature plutôt électrophile) et un diénophile riche[91]. Cette addition permet d'obtenir une large gamme de pyridazines substituées.

De manière générale, les alcènes non enrichis sont inertes. Néanmoins, la réaction devient possible lorsque l'azoalcène est suffisamment appauvri[92] ou que la réaction se fait par voie intramoléculaire[93] :

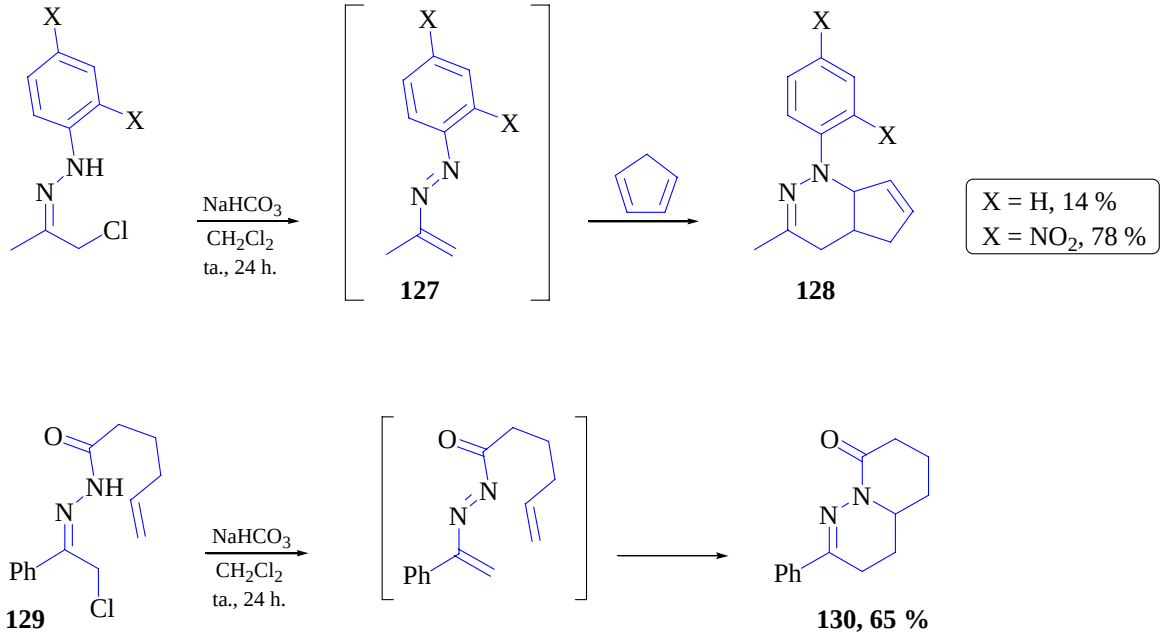


Schéma 62

Ainsi, les cycloadditions [4+2] permettent d'accéder facilement à diverses tétra- ou dihydropyridazines avec de bons rendements. D'autres diénophiles ont également été utilisés, nous aurons l'occasion d'y revenir.

---

[90] Les cycloadditions [3+2] entrent en compétition avec la [4+2], mais ne sont que très rarement les modes d'additions majoritaires. Les [2+2] s'observent surtout dans les additions sur les cétènes.
Pour la [3+2] : Gilchrist, T. L. ; Davies, D. E. ; Clarke, S. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1983**, 1803.
Pour la [2+2] : Sommer, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 58.

[91] Les régio et stéréo-sélectivités de la réaction d'addition de l'acrylonitrile sur un azoalcène chiral sont étudiées dans l'article suivant : Avalos, M. ; Babiano, R. ; Cintas, P. ; Clemente, F. R. ; Gordillo, R. ; Jimenez, J. L. ; Palacios, J. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2241-2251.

[92] Gilchrist, T. L. ; Faragher, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1979**, 249.

[93] Gilchrist, T. L. ; Wasson, R. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1987**, 2511-2516.
L'addition par voie intramoléculaire permet même d'utiliser des alcynes, non réactifs par voie intermoléculaire. L'analogue acétylènique de l'alcène **129** conduit ainsi à la dihydropyridazine correspondante avec un rendement de 55 %.

C. Les azoalcènes issus des adduits de Mannich de Keil et Ried

La préparation des hydrazones de type **131** est délicate. L'azoalcène se forme vraisemblablement dans le milieu et se dégrade[94].

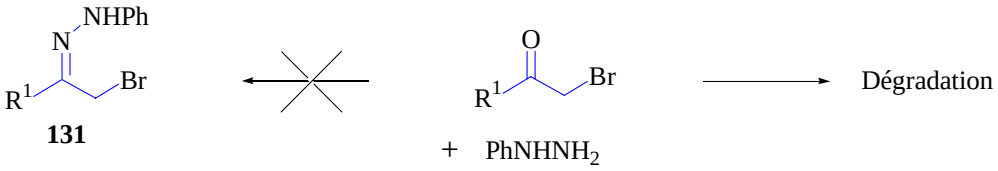


Schéma 63

Pour pallier cet inconvénient, diverses méthodes ont vu le jour, qui visent à remplacer l'halogène par un groupement moins labile.

Dans les travaux de Keil et Ried, les adduits de Mannich sont utilisés comme précurseurs d'azoalcènes. Au reflux de la morpholine, le bilan de la réaction est un échange d'amine, tandis que dans la cyclohexanone au reflux, en présence d'acétate de sodium, on obtient une dihydropyridazine bicyclique **132**[95] :

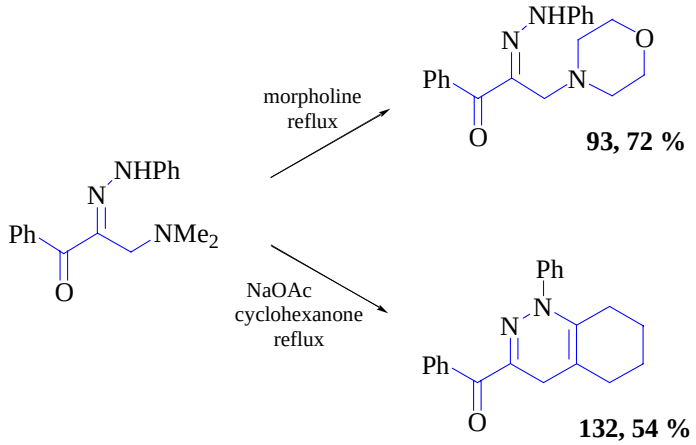


Schéma 64

Ces deux réactions passent vraisemblablement toutes deux par l'intermédiaire d'un azoalcène.

L'utilisation d'une amine nucléophile et d'un solvant adéquat a permis de mettre au point au laboratoire une nouvelle version de la réaction de Keil et Ried, formant des adduits de type **90** (schéma 65). Restait ensuite à générer l'azoalcène *in situ* et à le piéger par un nucléophile (le morpholinocyclohéxène pour cette étude).

[94] Valérie Atlan, *Thèse*, 56-57.
[95] Ried, W. ; Keil, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, *605*, 167-179.
Ried, W. ; Keil, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1958**, *616*, 108-124.

Dans le cas des adduits de Keil et Ried, la diméthylamine est éliminée par chauffage dans le nucléophile. Avec les adduits de type **90** (schéma 65), cette élimination thermique de l'amine n'est pas possible[96]. Diverses tentatives de complexation de la *N*-benzylpipérazine par des acides de Lewis ($CuCl_2$, LiCl, ScOTf) ou de Brönsted ($HClO_4$) ont certes permis d'observer l'adduit désiré **133**, mais avec des rendements moyens et peu reproductibles.

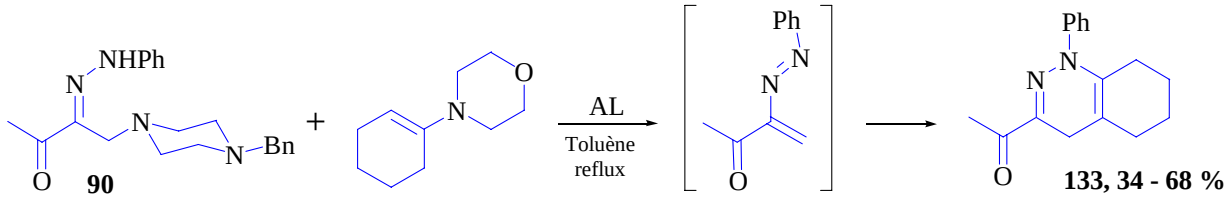


Schéma 65

Une alkylation par le iodométhane n'a pas apporté d'amélioration. En effet, l'alkylation a bien lieu, mais vraisemblablement sur l'azote benzylique de la *N*-benzylpipérazine. Cette dernière n'est donc pas activée pour l'élimination.

La solution a été apportée par l'utilisation de 1,2-dibromoéthane (schéma 66). La première alkylation a lieu sur un des deux azotes et la seconde se fait par voie intramoléculaire. Dans ces conditions, en présence de 2 équivalents de morpholinocyclohexène et de 4 équivalents de 1,2-dibromoéthane, on obtient les adduits désirés avec de bons rendements.

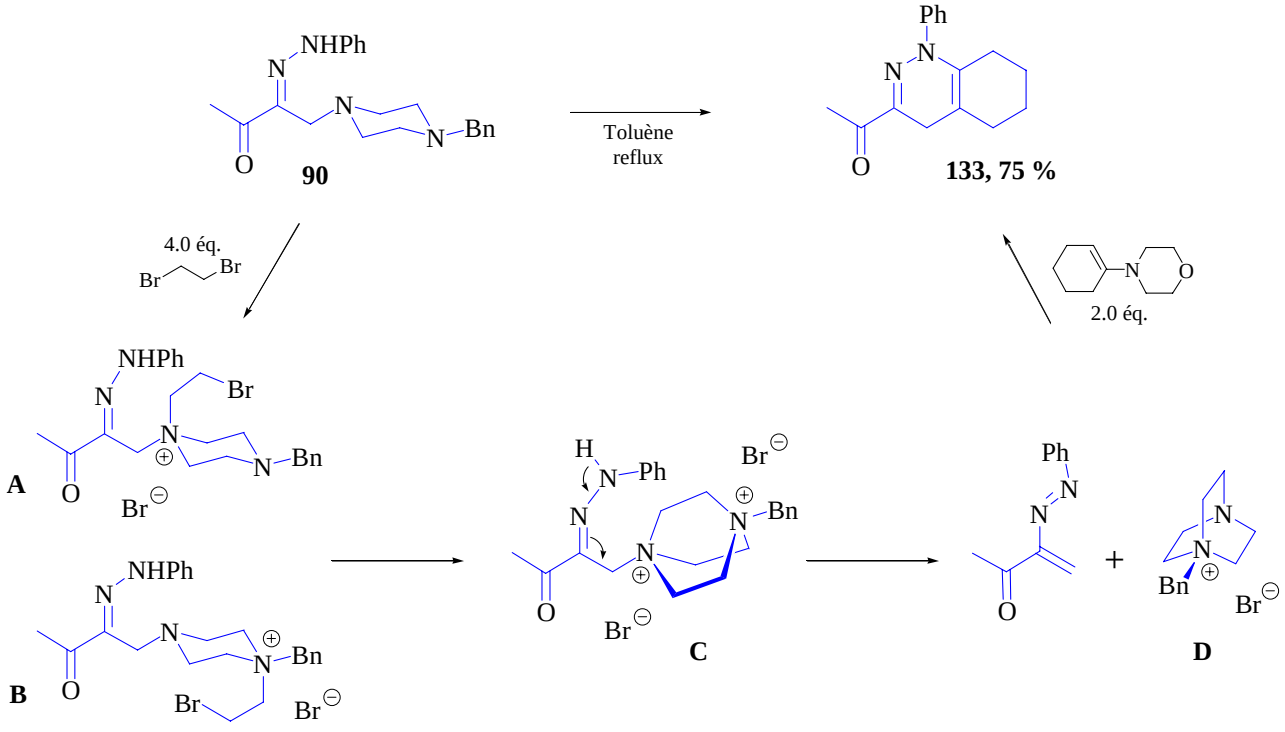


Schéma 66

[96] Le point d'ébullition de la *N*-benzylpipérazine est au-delà de 200 °C.

Après les deux additions, l'amine dialkylée est un bon groupe partant, et l'on obtient l'azoalcène **C** et le sel **D**.

La formation de ce sel est essentielle dans le déroulement de la réaction. En effet, une fois l'azoalcène formé, l'amine est toujours présente dans le milieu avec le nucléophile. Ces deux réactifs peuvent alors entrer en compétition pour attaquer l'azoalcène. Dans notre cas, le sel **D** précipite, et ne peut réattaquer. L'élimination de l'amine est donc irréversible.

Cette méthode s'est révélée compatible avec l'utilisation de morpholinocyclohexène, d'isonitriles et de diverses hydrazones issues d'aminoalkylation. On obtient ainsi des dihydropyridazines **135** et des pyrazoles **136** fonctionnalisés[97] :

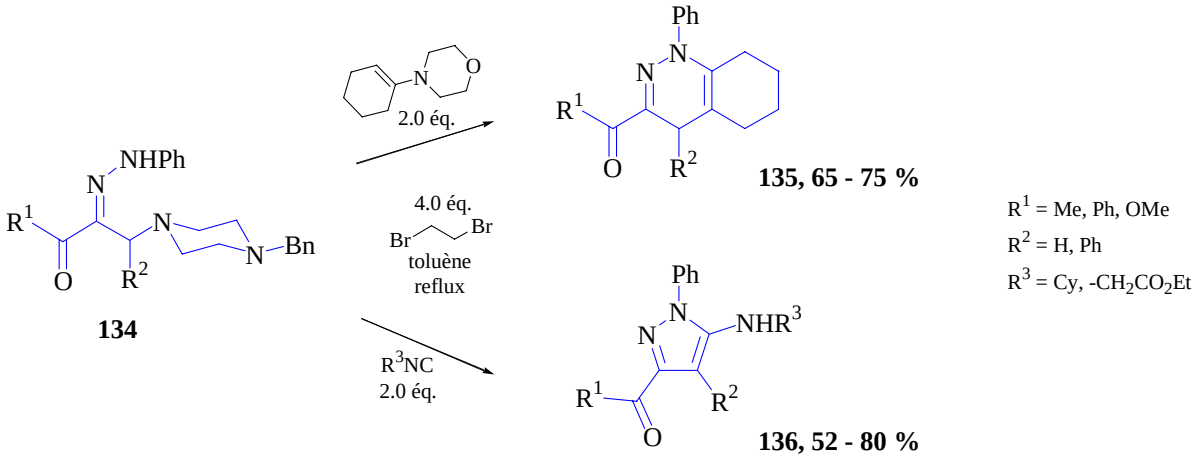


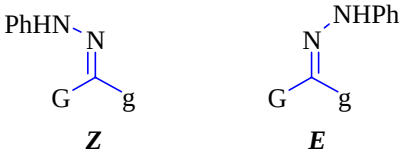
Schéma 67

Finalement, Valérie Atlan a mis au point une nouvelle version de la réaction de Mannich des hydrazones de Keil et Ried. Cette réaction n'est plus limitée à l'aminométhylation. Pourvu qu'elles portent un groupement attracteur en α, diverses hydrazones peuvent à présent subir une aminoalkylation. Elle a ensuite élaboré des conditions permettant la fonctionnalisation de l'adduit de Mannich par génération *in situ* d'un azoalcène, grâce à l'utilisation élégante du 1,2-dibromoéthane, et piégeage par un éther vinylique ou un isonitrile.

[97] Atlan, V. ; Buron, C. ; El Kaim, L. *Synlett*, **2000**, 489.

Annexe : isomérie des hydrazones

Les hydrazones peuvent exister sous forme de deux isomères *Z* ou *E* par rapport aux substituants du carbone :



G = substituant le plus gros

g = substituant le plus petit

selon la classification de Kahn, Ingold et Prelog.

Schéma 68

En général, l'isomère *E* prédomine. Cependant, lorsque l'un des substituants est susceptible de former des liaisons hydrogène avec le HN de l'hydrazone, ces deux groupements se retrouvent préférentiellement en position *s-cis* :

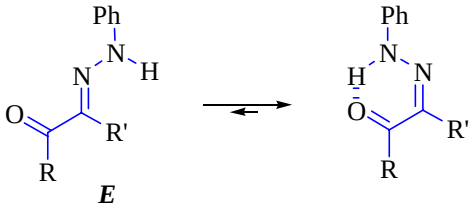


Schéma 69

Quelques données analytiques permettent de différencier les deux isomères[98] :

Méthode	**isomère E**	**isomère Z**
CCM	R_f (*E*) <	R_f (*Z*)
ν_{max}/cm^{-1} (CO_2R)	≥ 1700	≤ 1700
ν_{max}/cm^{-1} (C=N)	≥ 1550	≤ 1550
δ_H (NH)	≤ 9	≥ 12

Tableau 5

Les données analytiques de la plupart des hydrazones de départ que nous avons préparées et utilisées sont en accord avec ces observations.

[98] Elles ont été relevées par Sakakura : Sakakura, T. ; Hara, M. ; Tanaka, M. *J. Chem. Perkin Trans. I* **1994**, 289-293. et sont en accord avec celles signalées par Barton un peu plus tard : Barton, D. H. R. ; Jaszberenyi, J. C. ; Liu, W. ; Shinada, T. *Tetrahedron* **1996**, 52, 47, 14673-14688.

Pour les adduits de Mannich, et certaines hydrazones obtenues après attaque nucléophile sur l'azoalcène, les deux substituants de l'hydrazone sont susceptibles de former des liaisons H, et la situation se complique.

Dans la plupart des cas, les données que nous avons observées correspondent à celles indiquées pour l'isomère *Z* dans le tableau ci-dessus, c'est à dire que le H est lié. Mais nous ne pouvons déterminer avec certitude si c'est avec le carbonyle ou avec l'amine (pour les adduits de Mannich).

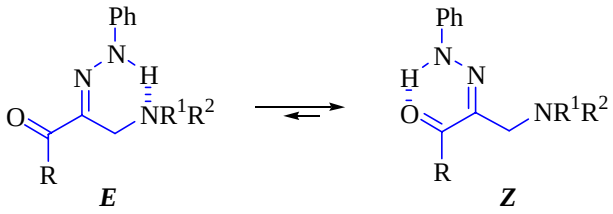


Schéma 70

↳ Dans ce manuscrit, les adduits seront en général représentés sous la forme de l'isomère *E* (par rapport à la cétone, ou plus généralement par rapport au substituant porté par l'hydrazone de départ). Ce n'est qu'une convention.

Chapitre I

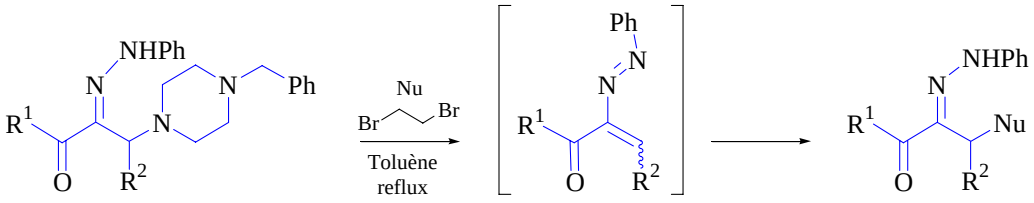
Valorisation des adduits de Mannich issus de la N-benzylpipérazine[99]

[99] New straightforward quinoline synthesis from the Mannich reaction of α-ketohydrazones. Baillez, V. ; El Kaïm, L. ; Michaut, V. *Synthetic Comm.* **2004**, *1*, 109-118.

L'objet de ce chapitre est de poursuivre l'étude sur la valorisation des adduits de Mannich initiée au laboratoire. Nous allons tout d'abord explorer la gamme des nucléophiles compatibles avec les conditions mises au point, puis envisager une application originale inspirée de cette méthodologie. Enfin, nous poursuivrons l'étude de réduction de l'hydrazone après réaction de Mannich.

I) Etude des nucléophiles

Comme nous l'avons exposé dans le chapitre précédent, divers adduits de Mannich **134** ont pu être générés efficacement. En présence de 1,2-dibromoéthane, ces derniers conduisent, *in situ*, à des azoalcènes **137** susceptibles d'être attaqués par un nucléophile présent dans le milieu.



134 **137** **138**

Schéma 71

La réussite de cette réaction est loin d'être assurée *a priori*. Deux problèmes apparaissent en effet :

◆ Une éventuelle compétition entre les différents nucléophiles présents dans le milieu. Le 1,2-dibromoéthane va t-il réagir préférentiellement avec la *N*-benzylpipérazine ou avec le nucléophile choisi ? Valérie Atlan a répondu à cette question pour certains nucléophiles : les isonitriles et des diénophiles riches (comme le morpholinocyclohexène ou le triméthylsilyloxycyclohexène par exemple).

◆ Les basicités relatives de l'hydrazone et du nucléophile choisi. Ce dernier pourrait en effet arracher le proton de l'hydrazone, ce qui aurait pour effet de diminuer sa réactivité, et de rendre l'hydrazone plus nucléophile.

Afin de valoriser au mieux notre mode de génération d'azoalcène, il est donc nécessaire d'évaluer la gamme de nucléophiles satisfaisant ces deux conditions.

A cet effet, nous nous proposons d'étudier l'addition de divers nucléophiles aminés, soufrés, phosphorés, et enfin β-dicarbonylés.

A. Nucléophiles aminés

Quelques exemples d'attaque de l'azoalcène par une amine sont connus, mais ils sont réalisés dans l'amine en solvant[100]. Cette condition est indispensable pour déplacer les équilibres liés à la compétition entre les deux amines :

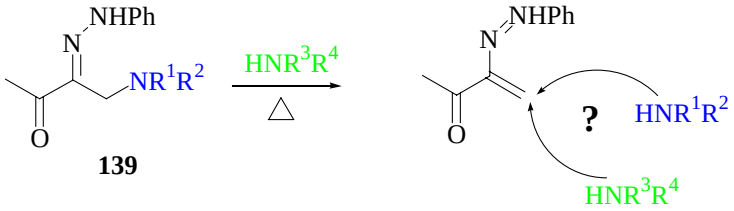


Schéma 72

Ainsi, un échange avec la morpholine d'amine a été observé au laboratoire sur l'adduit **90** avec un rendement correct[101] :

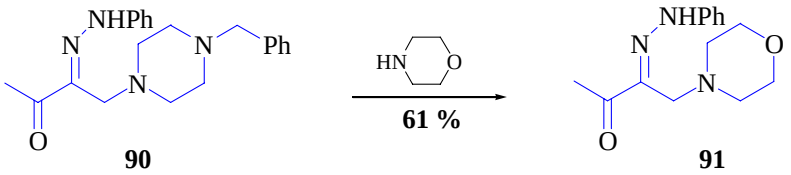


Schéma 73

L'utilisation de la morpholine en solvant permet d'éviter l'emploi du 1,2-dibromoéthane[102].

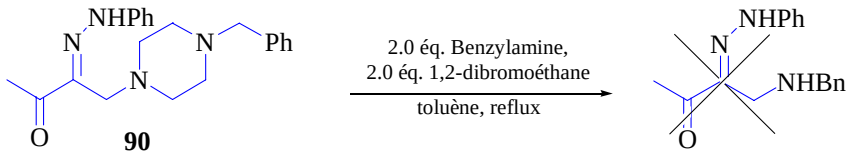
Mais l'intérêt de ces réactions est relatif, puisque limité à des amines pouvant être utilisées en solvant (d'où des problèmes de coût et d'évaporation de l'amine en fin de réaction lorsque le point d'ébullition n'est pas adapté..).

Nous nous sommes placés dans les conditions mises au point au laboratoire[103] : l'adduit de Mannich est chauffé au reflux du toluène en présence de 2 équivalents de 1,2-dibromoéthane et de nucléophile. La difficulté dans notre cas est d'éviter une compétition entre les deux amines pour

[100] Ried, W. ; Keil, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, *605*, 167-179.
Ried, W. ; Keil, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1958**, *616*, 108-125.
[101] Valérie Atlan, thèse, p 96.
[102] Voir chapitre 0, II.
[103] Thèse, p 105.

l'attaque sur le 1,2-dibromoéthane. Il faut donc utiliser une amine qui soit moins nucléophile que la *N*-benzylpipérazine (mais assez tout de même pour attaquer l'azoalcène).

Malheureusement, avec la benzylamine, aucun échange n'est observé. L'hydrazone de départ **90** reste intacte.



90

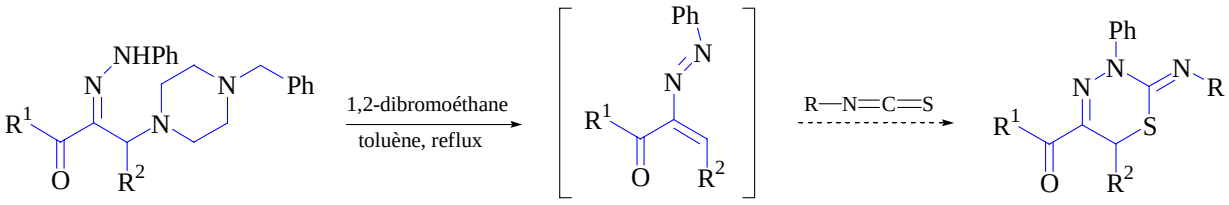
Schéma 74

La différence de nucléophilie entre la *N*-benzylpipérazine et la benzylamine est sans doute trop faible pour éviter l'alkylation de l'amine la moins encombrée. Le 1-amino-1,2-diphényléthane est alors soumis aux mêmes conditions, à nouveau sans succès.

↳ Le 1,2-dibromoéthane est donc incompatible avec l'utilisation d'amines comme nucléophiles.

B. Nucléophiles soufrés

L'addition d'un isothiocyanate sur nos azoalcènes **137** pourrait permettre d'obtenir des hétérocycles du type **140** :



134 **137** **140**

Schéma 75

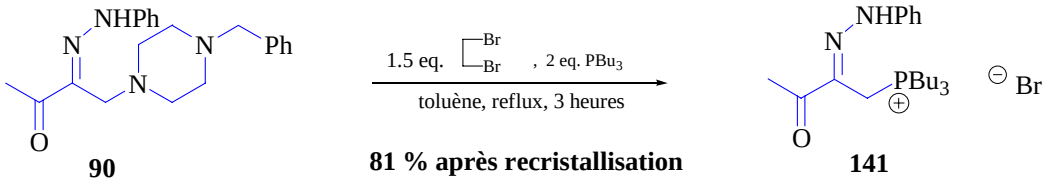
Malheureusement, en présence de 1,2-dibromoéthane et de phénylisocyanate, ou d'éthylisocyanate, au reflux du toluène, l'adduit de Mannich de départ n'a pas réagi.

C. Nucléophiles phosphorés

L'addition de composés phosphorés de type PR_3 sur nos adduits de Mannich nous permet de poursuivre l'évaluation du type de nucléophiles compatibles avec nos conditions. Cette thèse a été réalisée grâce à l'aide financière de la Délégation Générale pour l'Armement par le biais du Centre d'Etudes du Bouchet. L'intérêt de ce dernier pour les composés phosphorés nous a conduit à y consacrer une étude plus complète.

1. Tributyl et triphénylphosphines

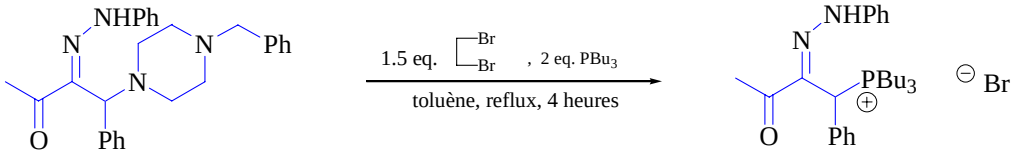
L'adduit de Mannich **90** est chauffé trois heures au reflux du toluène en présence de 2 équivalents de 1,2-dibromoéthane et de 1.5 équivalents de tributylphosphine. Le sel de phosphonium **141** est isolé avec un très bon rendement :



90 **81 % après recristallisation** **141**

Schéma 76

Soumis aux mêmes conditions réactionnelles, l'adduit de Mannich α-substitué **95** conduit au phosphonium attendu **142** avec un rendement médiocre de 40%.



95 **40 %** **142**

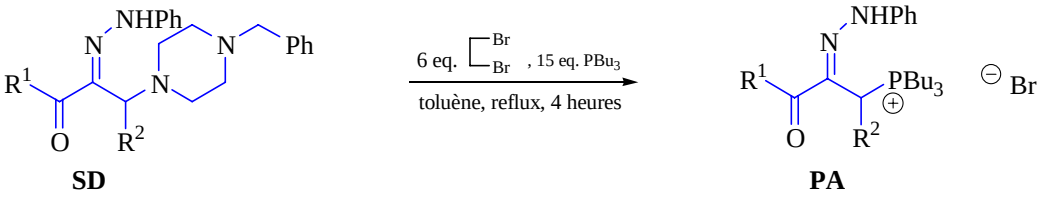
Schéma 77

Augmenter progressivement la stœchiométrie des réactifs nous a cependant permis d'atteindre de très bons rendements :

Entrée	1,2-dibromoéthane	PBu_3	Rendement
1	1.5 éq.	2 éq.	40 %
2	2 éq.	4 éq.	60 %
3	6 éq.	15 éq.	90 %

Tableau 6

L'utilisation de larges excès de dibromoéthane et de phosphine a été testée sur d'autres adduits de Mannich substitués, avec des résultats contrastés :



SD **PA**

SD	R^1	R^2	PA	Rendement
143	Me	*p*-ClPh-	**145**	82 %
100	Me	-CH_2CH_2Ph	**146**	84 %
97	Me	furyl	**147**	Dégradation
144	OMe	*p*-ClPh-	**148**	Dégradation

Tableau 7

Les deux derniers résultats sont surprenants. En effet, les adduits **97** et **144** ne conduisent à aucun produit d'attaque. Ces derniers sont entièrement consommés au cours de la réaction, mais ils semblent conduire uniquement à des produits de dégradation.

La stœchiométrie élevée en phosphine et en 1,2-dibromoéthane permet d'obtenir certains produits attendus avec de bons rendements. Mais elle présente deux inconvénients majeurs :

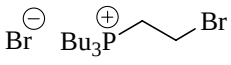
- L'utilisation de grandes quantités du 1,2-dibromoéthane[104].
- L'élimination difficile, en fin de réaction, de deux résidus de la réaction : l'excès de phosphine (bp = 150°C/50mm), et un gel translucide, produit de la réaction de 1,2-dibromoéthane sur la phosphine[105].

Nous avons tenté de pallier ces inconvénients en modifiant la stœchiométrie. Nous utilisons 15 équivalents de phosphine avec seulement 2 équivalents de 1,2-dibromoéthane.

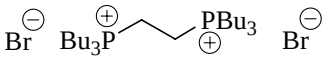
On observe sur CCM la lente apparition du phosphonium **142** déjà obtenu. Néanmoins, au fur et à mesure que le chauffage se poursuit, un autre composé apparaît, beaucoup moins polaire que le sel. En fin de réaction, le produit de départ est intégralement consommé, et le phosphonium aussi ! Il ne reste que le nouveau composé, identifié après purification comme l'oxyde de

[104] Ce réactif peut entraîner cancers et altérations génétiques héréditaires et altérer la fertilité par contact ou inhalation.

[105] Probablement **I** ou **II** :

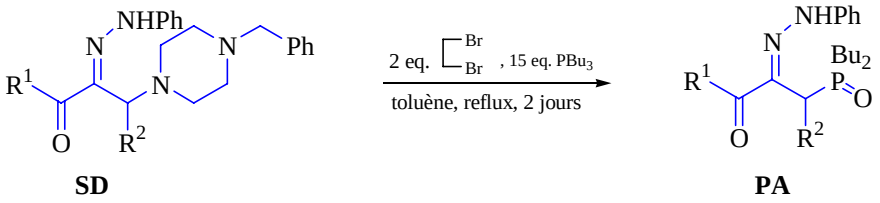


I



II

phosphane **149** (tableau 8). Ce dernier pourrait résulter d'une déalkylation du phosphonium suivie d'une oxydation. Il est aussi possible d'envisager un mécanisme radicalaire, avec par exemple participation d'un radical hydrazyle.



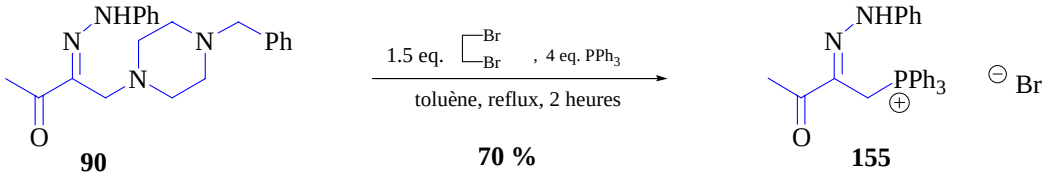
SD **PA**

SD	R^1	R^2	PA	Rendement
95	Me	Ph	**149**	58 % (non optimise)
90	Me	H	**150**	10 %
143	Me	*p*-ClPh-	**151**	74 %
100	Me	-CH_2CH_2Ph	**152**	44 % + 11 % de produit d'élimination.
97	Me	furyl	**153**	Dégradation
144	OMe	*p*-ClPh-	**154**	Dégradation

Tableau 8

De nouveau, la cétohydrazone **97**, et l'esterhydrazone **144** se dégradent dans le milieu.

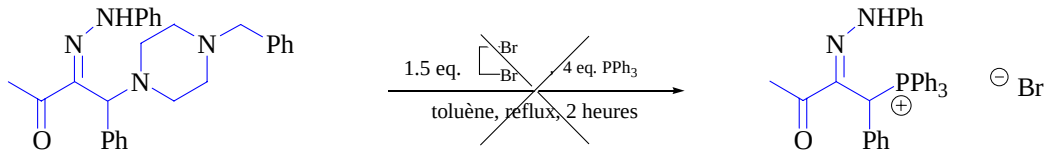
Enfin, nous avons testé la triphénylphosphine. Moins nucléophile que la tributylphosphine, elle pourrait être moins réactive avec le 1,2-dibromoéthane. Sur l'hydrazone non substituée **90**, les conditions de stœchiométrie élevée ont été nécessaires pour isoler le sel de phosphonium **155** avec un rendement convenable (de 70 %).



90 **70 %** **155**

Schéma 78

De plus, il n'a pas été possible d'étendre la réaction aux hydrazones α-substituées de type **95**.

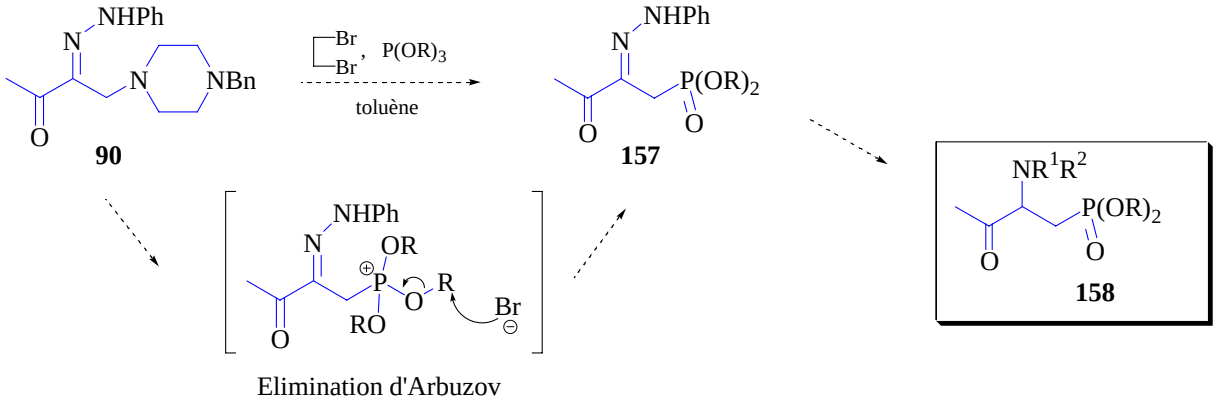


95 **156**

Schéma 79

2. *Triméthylphosphite*

Sur nos substrats, l'utilisation des trialkylphosphites devrait permettre d'obtenir, après attaque sur l'azoalcène et élimination d'Arbuzov, des phosphonates fonctionnalisés **157** :



90 **157** **158**

Schéma 80

Après modification de la fonction hydrazone (réduction, clivage), il serait alors possible d'accéder à des ***β*-aminophosphonates 158**. L'activité biologique de ces composés est connue depuis les années 70 et est liée à l'analogie structurale entre acides aminés et aminophosphonates[106]. Cette dernière permet à ces phosphonates d'interagir avec différents systèmes enzymatiques en les inhibant dans certain cas.

L'utilisation croissante de ces composés dans la conception de nouveaux médicaments (activité antibactérienne, neuroactive, anticancéreuse, pesticide..), comme dans la compréhension des mécanismes réactionnels en fait des cibles synthétiques de choix[107].

[106] Voir l'excellente revue de Kafarski, P. ; Lejczak, B. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1991**, vol. 63, 193-215.

[107] Revues récentes sur les applications des β-aminophosphonates : (a) Steer, D. L. ; Lew, R. A. ; Perlmutter, P. ; Smith, A. I. ; Aguilar, M. I. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 811-822. (b) Hill, D. J. ; Mio, M. J. ; Prince, R. B. ; Hughes, T. S. ; Moore, J. S. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3893-4011. (c) Gellman, S. H. *Acc.Chem. Res.* **1998**, *31*, 173-180. (d) Cheng, R. P. ; Gellman, S. H. ; DeGrado, W. F. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3219-3232. (e) Gademann, K. ; Hintermann, T. ; Schreiber, J. V. *Curr. Med Chem.* **1999**, *6*, 905-925. (f) Juaristi, E., Ed. *Enantioselective Synthesis of ,β-Amino Acids* ; Wiley-VCH : New York, **1997**. (g) Seebach, D. ; Matthews, J. L. *Chem. Commun.***1997**, 2015-2022.

L'addition de phosphites sur un adduit de Mannich est connue. Elle a été réalisée par Pernak[108] sur des bases de Mannich *o*-phénoliques **159**. Dans ce cas, l'amine est d'abord alkylée par le iodométhane. L'ammonium **160** est isolé, puis chauffé au reflux du benzène en présence de trialkylphosphite :

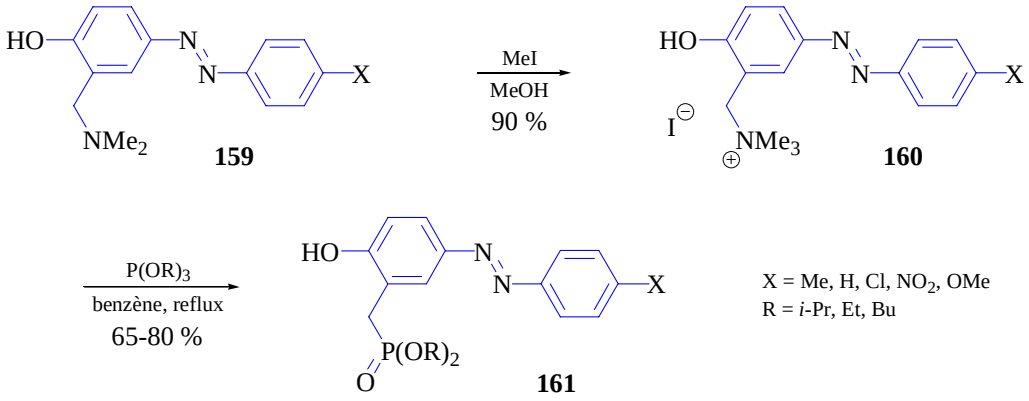


Schéma 81

En présence des adduits de Mannich **90** et **95**, 15 équivalents de phosphite ont été nécessaires à une conversion totale. On isole alors les phosphonates **162** et **163** avec d'excellents rendements.

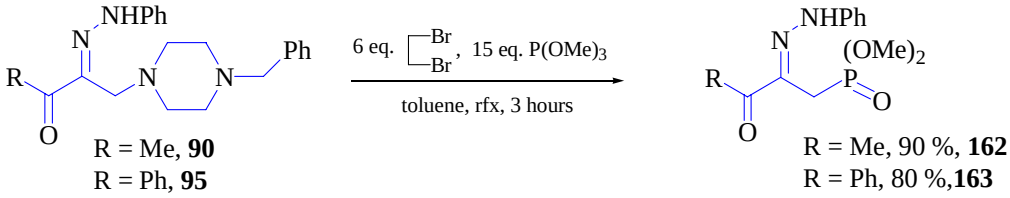


Schéma 82

Comme dans le cas des phosphines, nous avons tenté de diminuer la stœchiométrie des réactifs[109] sur **90**, sans succès :

Entrée	1,2-dibromoéthane	$P(OMe)_3$	Rendement
1	1.5 éq.	2 éq.	28 %
2	3 éq.	8 éq.	55 %
3	6 éq.	15 éq.	90 %

Tableau 9

[108] Pernak, J. ; Kmiecik, R. ; Weglewski, J. *Synthetic Comm.* **2000**, *30*, 1535-1541.
Dans ce cas, l'amine est d'abord alkylée par le iodométhane. Le sel qui précipite est isolé puis est mis en réaction au reflux du benzène en présence de trialkylphosphite.

[109] le triméthylphosphite est non seulement toxique (peut entraîner cancers et altérations génétiques héréditaires), mais aussi extrêmement nauséabond !

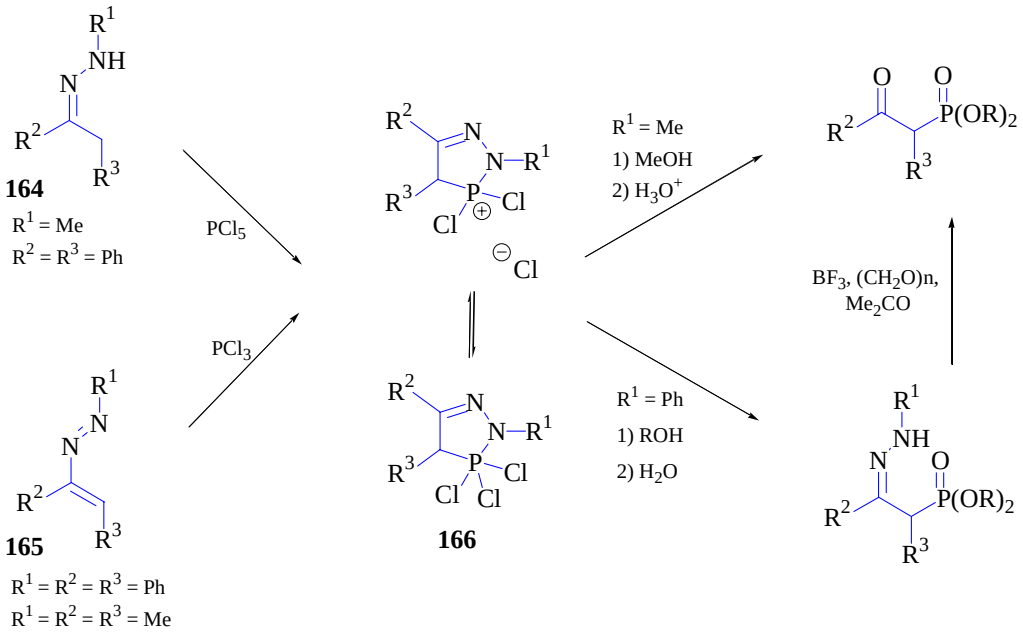
A 15 équivalents de triméthylphosphite dans une solution 0.3 M de toluène, la proportion toluène/phosphite est d'environ 2:1. Ce dernier pourrait donc agir non seulement comme un réactif, mais aussi comme co-solvant polaire. Nous avons alors réduit la stœchiométrie en phosphite tout en augmentant la concentration de la solution, afin de conserver ce ratio constant.

1,2-dibromoéthane	**$P(OMe)_3$**	**Concentration** $C = n/(V_{tol} + V_{P(OMe)_3})$	**Rendement**
8 éq.	15 éq.	0.20 M	90 %
1.5 éq.	8 éq.	0.36 M	29 %
1.5 éq.	4 éq.	0.70 M	/

Tableau 10

Un concentration trop élevée semble néfaste. Nous sommes revenus à la concentration initiale. L'excèsédent de phosphite est remplacé par un autre co-solvant polaire : NMP, HMPA ou DMSO, pur ou en mélange 1 : 1 avec le toluène. Dans ces conditions, aucun produit d'addition n'a été décelé.

Les réactions d'additions de phosphites pour la préparation de β-cétophosphonates manquent souvent d'efficacité[110].. et diverses méthodes de substitution ont vu le jour[111]. Entre autres, citons l'utilisation par Baccolini de PCl_5 sur des hydrazones **164**, et de PCl_3 sur des azoalcènes **165**[112] :



[110] L'addition de phosphites sur des azoalcènes a été réalisée, mais de nombreux sous produits apparaissent (dérivés de diazaphospholes entre autres), et la méthode n'est pas synthétiquement viable : Baccolini, G. ; Todesco, P. E. ; Bartoli, G. *Phosphorus and Sulfur* **1980**, Vol. 9, 203-208.
[111] Maryanoff, B. E. ; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927.

Nous avons soumis nos adduits de Mannich à ces conditions réactionnelles, *ie* formation de l'adduit chloré en présence de 1,2-dibromoéthane et de PCl_3, puis méthanolyse. Si nous avons pu observer l'apparition d'un précipité orange vif, la méthanolyse ne nous a jamais permis d'isoler le moindre phosphonate.

↳ Finalement, nous avons obtenu divers adduits phosphorés qui constituent de bons précurseurs pour des réactions de Wittig (sur les phosphoniums) ou de Wadsworth-Emmons (sur les phosphonates).

3. *Valorisation des composés phosphorés obtenus*

Les couplages de Wittig et Wadsworth-Emmons ne sont pas décrits sur des hydrazones. Néanmoins des antécédents prometteurs sur des oximes **167** et **168**[113] nous ont paru de bon augure :

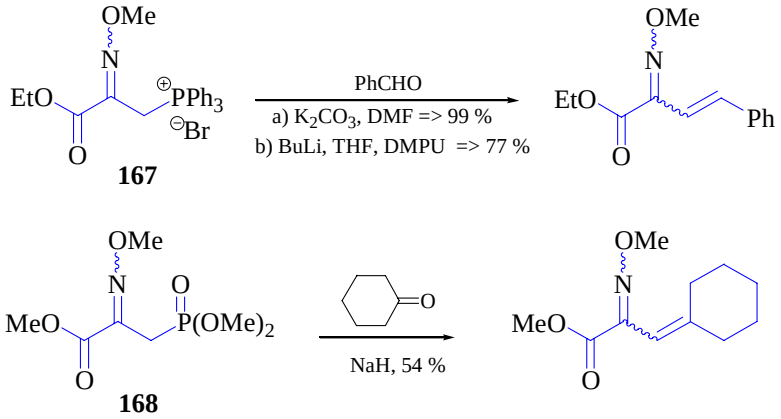


Schéma 83

Dans notre cas, deux équivalents de base sont nécessaires : un pour déprotoner l'hydrazone, et l'autre pour former l'ylure. Ainsi, en présence de deux équivalents de carbonate de potassium et d'un équivalent de *p*-chlorobenzaldéhyde, le sel de phosphonium **141** conduit au produit de couplage **169** avec un rendement de 50% (et 50% de SD récupéré) après une heure à température ambiante et une heure à 80 °C. Trois jours à température ambiante conduisent au même rendement.

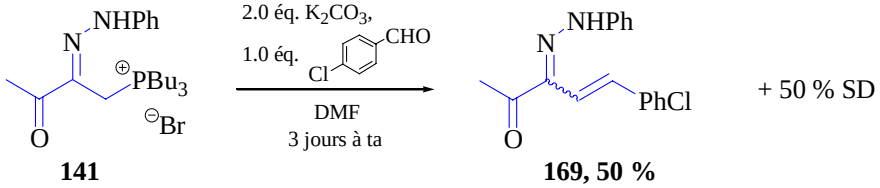
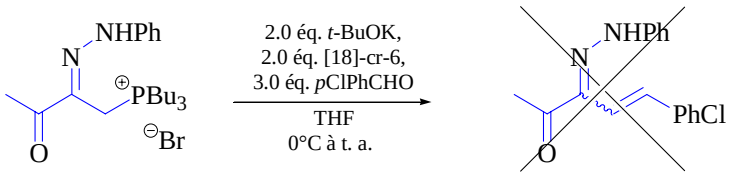


Schéma 84

[112] Baccolini, G. ; Todesco, P. E. ; Dapolzzo, R. ; De Nino, A. *Gazzeta Chimica Italiana* **1996**, *126*, 271-273.

Prolonger les temps de réaction, rajouter de la base et de l'aldéhyde en cours de réaction, n'ont pas permis de consommer le produit de départ.

La réaction est effectuée dans les conditions utilisées par Overman dans la synthèse de la (-)-spirotryprostatine B[114]. Le phosphonium **141** est déprotoné par le *t*-butylate de potassium en présence d'éther couronne, puis mis en présence de *p*-chlorobenzaldéhyde :



141 **170**

Schéma 85

Les mêmes essais ont été conduits parallèlement sur les phosphonates analogues **162**, sans jamais conduire au produit de condensation désiré.

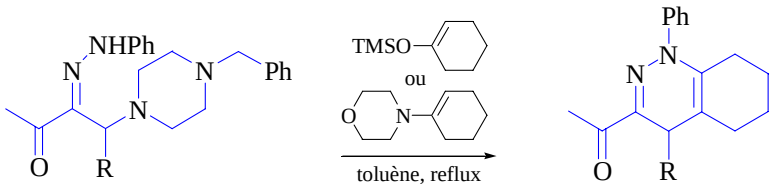
Les conditions de Masamune[115] sont alors appliquées à ces composés : le phosphonate **162** est traité par la di-*iso*propyléthylamine en présence de chlorure de lithium dans l'acétonitrile à 0°C pendant 30 mn. Puis l'aldéhyde est ajouté, et l'agitation est maintenue 4 jours à l'ambiante. Ces conditions n'ont pas permis de faire réagir le produit de départ, qui reste intact.

↳ Finalement, seul le phosphonium s'est montré réactif dans les conditions étudiées, mais le rendement plafonne à 50%, le produit de départ ne parvenant pas à réagir complètement.

[113] Bicknell, A. J. ; Burton, G. ; Elder, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 3361-3364.
[114] Overman, L. E. ; Rosen, M. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 24, 4596-4599.
[115] Blanchette, M. A. ; Choy, W. ; Davis, J. T. ; Essenfield, A. P. ; Masamune, S. ; Roush, W. R. ; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183-2186.

D. Dérivés β-dicarbonylés

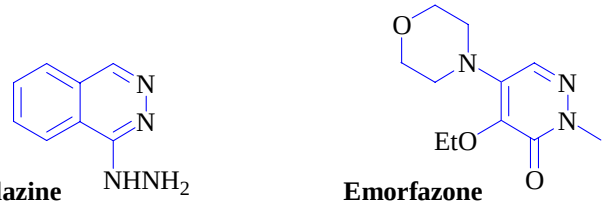
Quelques nucléophiles carbonés ont été utilisés avec succès par Valérie Atlan[116], essentiellement dans des réactions de cycloadditions (ou apparentées). Ainsi, les adduits de Mannich de type **171** conduisent aux 1,4-dihydropyridazines **172** avec de bons rendements :



171 **172**

Schéma 86

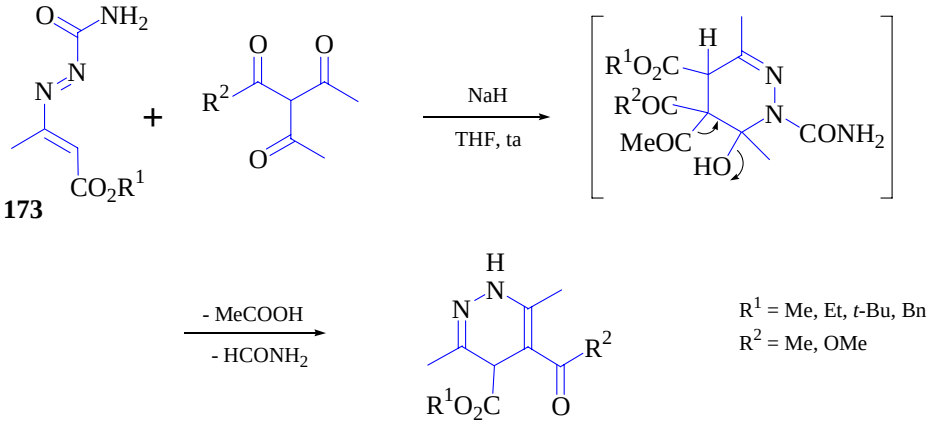
De nombreuses pyridazines possèdent une activité pharmaceutique, et nous ne les citerons pas toutes[117]. Citons néanmoins l'hydralazine et l'emorfazone utilisées respectivement comme agent hypertenseur et comme anti-inflammatoire.



Hydralazine **Emorfazone**

Schéma 87

Dans l'ensemble, les 1,4-dihydropyridazines sont plutôt rares et peu de synthèses existent à ce jour. Attanasi propose une synthèse de ces composés à partir d'azoalcènes conjugués **173**[118] :

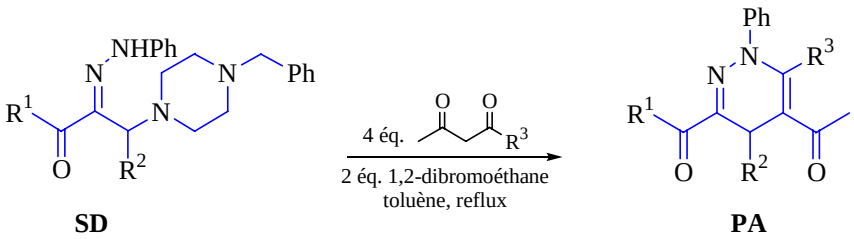


173

Schéma 88

[116] Valérie Atlan, thèse, chapitre II.
[117] Katritzky, A. R. ; Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, vol. 6, chap. 1, Pergamon-Elsevier Science, Amsterdam, **1996**.
[118] Attanasi, O. A. ; Filippone, P. ; Fiorucci, C. ; Mantellini, F. *Synlett* **1997**, 1361-1362.

Dans notre cas, l'utilisation de β-dicétones et de β-cétoesters[119] devrait permettre d'obtenir des 1,4-dihydropyridazines différemment substituées.



SD **PA**

Ainsi, au reflux du toluène, en présence de 2 équivalents de 1,2-dibromoéthane et de 4 équivalents de nucléophile, diverses 1,4-dihydropyridazines **PA** ont été obtenues avec de bons rendements :

Entrée	SD	R^1	R^2	R^3	PA	Rendement
1	**90**	Me	H	Me	**174**	74 %
2	**90**	Me	H	OEt	**175**	34 %
3	**94**	OMe	H	Me	**176**	76 %
4	**94**	OMe	H	OEt	**177**	17 %
5	**95**	Me	Ph	Me	**178**	76 %
6	**95**	Me	Ph	OEt	**179**	51 % (2 isom.)

Tableau 11

➢ *entrées 1,3,5 :* la 2,4-pentanedione conduit à de bons rendements quel que soit l'adduit de Mannich de départ (céto- ou esterhydrazone, substituée ou non).

➢ *entrées 2,4,6 :* l'acétoacétate d'éthyle, plus basique, conduit à des rendements plus faibles.

Comme dans le mécanisme de type Diels-Alder, deux voies sont envisageables : soit une cycloaddition [4+2] entre l'azoalcène et l'énol **180** (mécanisme concerté) suivie d'une déshydratation, soit une attaque nucléophile du même énol suivie d'une cyclisation par l'azote (mécanisme non concerté), et d'une déshydratation.

[119] L'utilisation des malonates a été écartée, pour éviter les problèmes de basicité évoqués en début de chapitre.

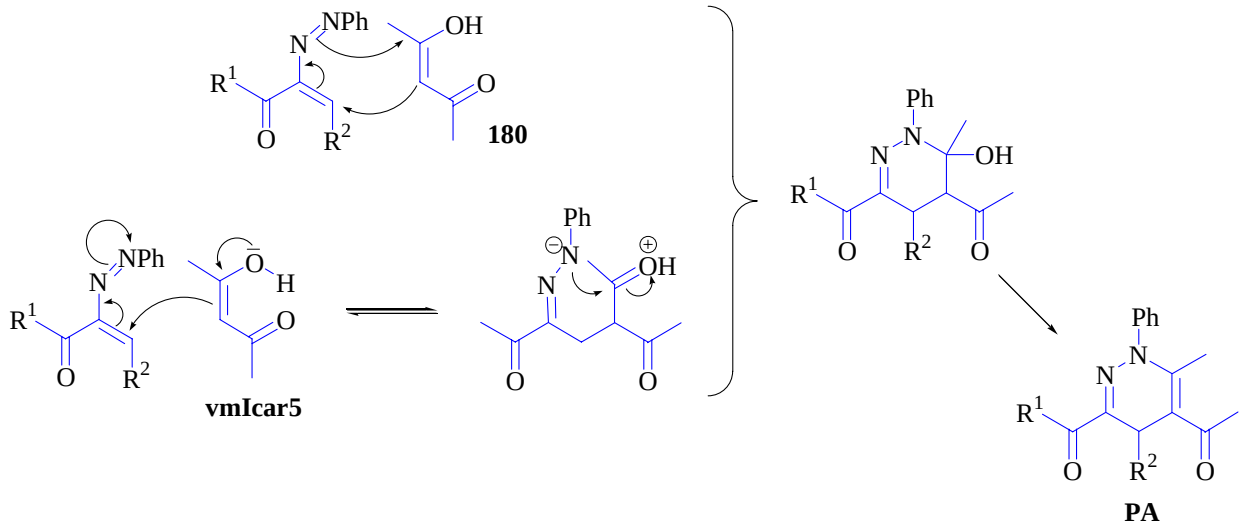


Schéma 89

Nous avons appliqué les mêmes conditions réactionnelles à la dimédone :

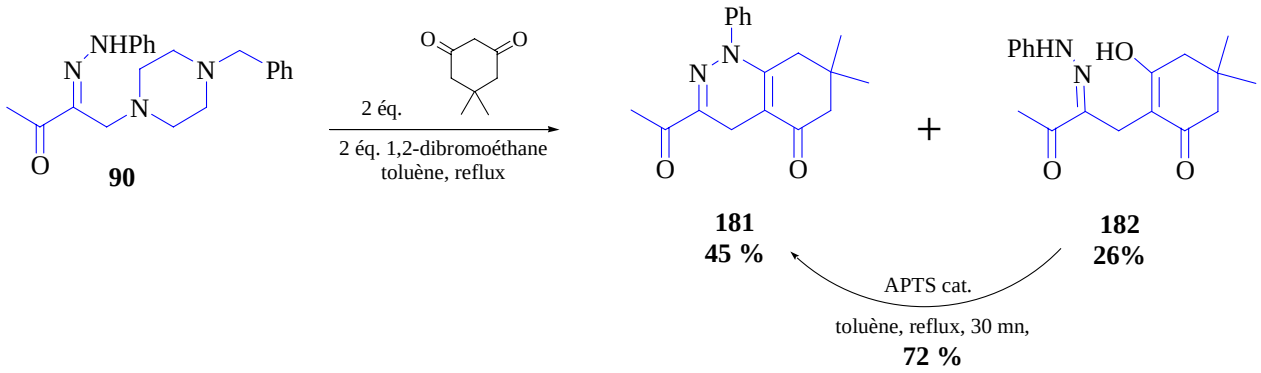


Schéma 90

La pyridazine désirée **181** est obtenue avec 45% de rendement, accompagnée de l'adduit **182**, non cyclisé. Ce dernier est chauffé au reflux 30 mn avec une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique et conduit au bicycle **181** escompté avec 72% de rendement.

↳ Les conditions de formation de l'azoalcène mises au point nous ont donc permis de synthétiser avec succès diverses 1,4-dihydropyridazines.

Cette étude nous a permis d'évaluer la gamme de certains nucléophiles compatibles avec la présence de 1,2-dibromoéthane pour la génération puis l'attaque d'azoalcène :

- Les résultats obtenus précédemment au laboratoire sur les alcènes riches et les isonitriles sont excellents.
- Les composés β-dicarbonylés et phosphorés (PR_3) ont été également additionnés aux adduits de Mannich avec de bons rendements. Les nucléophiles phosphorés nous ont permis de tester les limites de notre réaction en présence de 1,2-dibromoéthane : la stœchiométrie est élevée, et les phosphines et phosphites réagissent avec l'agent alkylant.
- Enfin, ni les amines ni les isothiocyanates ne sont compatibles avec nos conditions.

Nous allons à présent explorer une autre voie dans la réactivité de nos adduits de Mannich.

II) Application à la synthèse de quinoléines et naphtyridines

A. Présentation de l'étude

1. Projet

Un autre moyen de valoriser les adduits de Mannich serait d'utiliser la cétone en α de l'hydrazone. Indispensable pour obtenir des couplages dans la réaction de Mannich[120], cette fonction pourrait également être utilisée ultérieurement. Ainsi, nous proposons une nouvelle synthèse rapide d'azoquinoléines qui s'appuie sur le choix d'un dérivé **183** de l'*ortho*-toluidine comme aldéhyde pour le couplage de Mannich. L'étape clé de la synthèse est le piégeage intramoléculaire de la cétone par l'amine après déprotection :

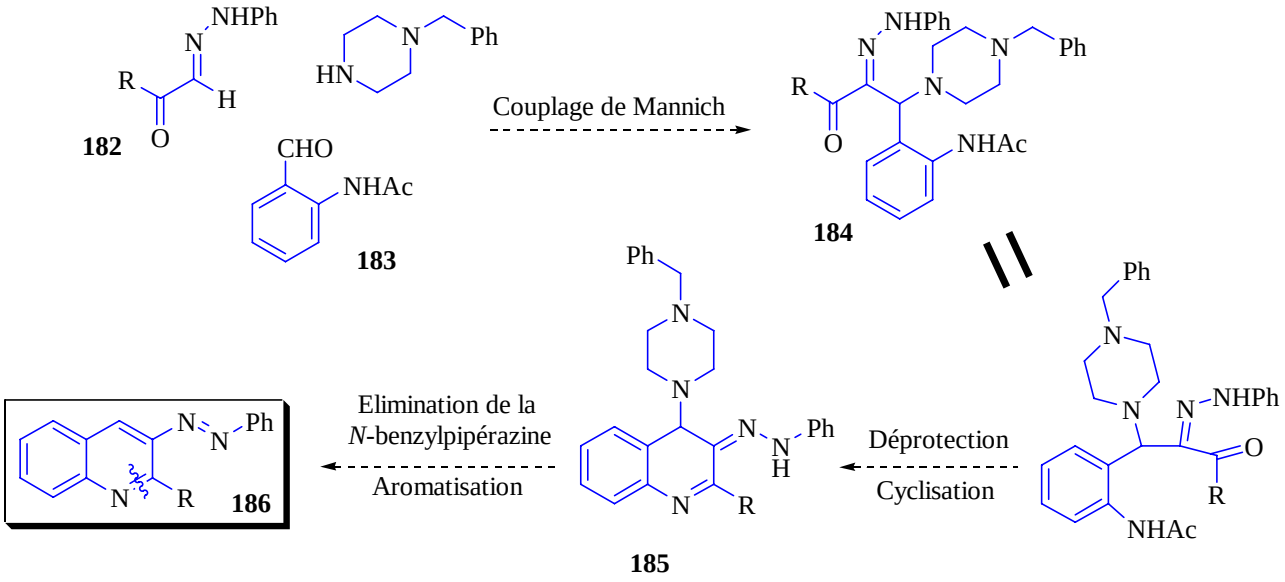


Schéma 91

2. Intérêt

On découvre chaque année de nouvelles molécules naturelles comportant le noyau quinoléique[121] (sources végétales, animales et microbiennes). Parmi ces molécules, nombreuses sont celles qui possèdent un intérêt en chimie médicinale. La recherche d'analogues plus actifs pour la conception de nouveaux médicaments a accru considérablement l'intérêt porté par les chimistes à ces structures.

[120] Voir chapitre 0, partie II.
[121] Revue très complète couvrant la période 06.95 à 06.96 : Michael, J.P. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 605-618.

Cet attrait pour les quinoléines date de l'utilisation de la quinine pour le traitement du paludisme (16ème siècle). Les difficultés d'approvisionnement dues aux deux guerres ont poussé les chercheurs à mettre au point divers équivalents synthétiques de cette molécule. Malheureusement, les plasmodias (parasites responsables de la maladie) ont peu à peu développé des résistances, l'activité de recherche dans ce domaine n'a donc jamais faibli.

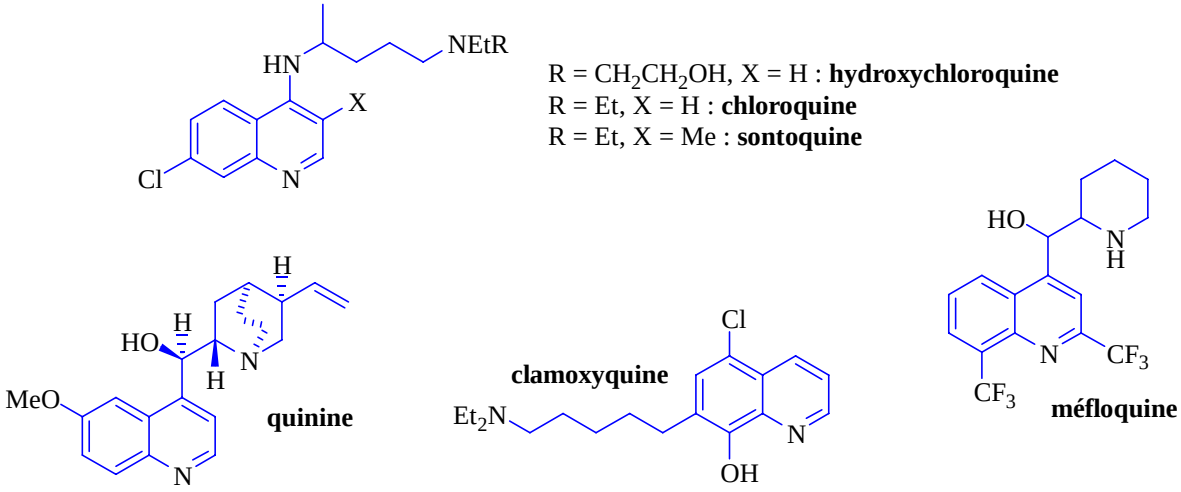


Schéma 92

L'activité des quinoléines ne se limite pas au traitement du paludisme. Dans le domaine pharmaceutique, elles sont des agents antidépresseurs, tranquillisants et manifestent une activité cardiovasculaire[122]. Elles sont également utilisées dans le traitement de l'asthme. Les quinoléines **MK-476 et RG 12553** sont reconnues comme antagonistes efficaces du récepteur *CysLT1* (cystéinyl leukotriène 1)[123].

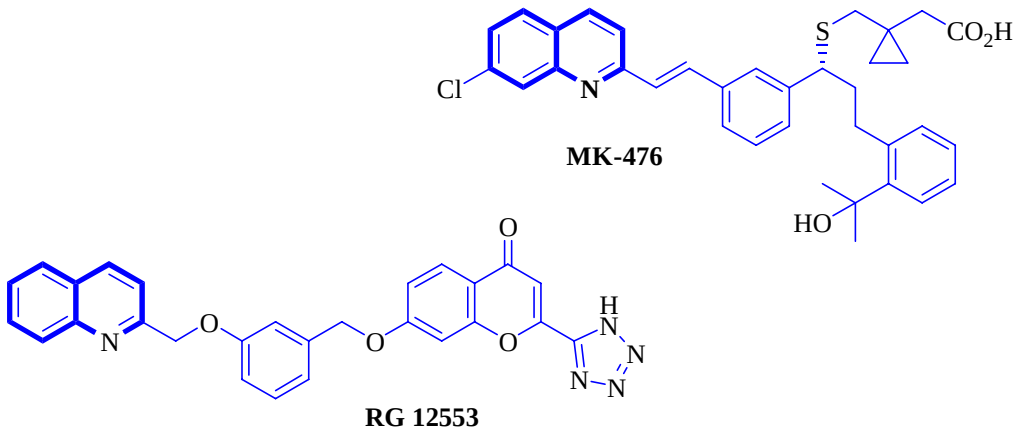


Schéma 93

[122] *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol. 2, p 395.
[123] L'activation de ce dernier entraîne une contraction et une hypersensibilité des bronches ainsi qu'une sécrétion de mucus, caractéristiques de l'asthme.

Une étude récente portant sur les relations structure-activité des antagonistes possibles de ce récepteur ont montré que sur ce type de structures, le noyau quinoléique était plus efficace que de nombreux autres hétérocycles azotés testés[124] (schéma 93).

Enfin, les quinoléines sont utilisées comme bactéricides, fongicides et en médecine vétérinaire.

3. Synthèses connues

Dans l'ensemble des méthodes utilisées pour accéder aux quinoléines, on peut distinguer deux grandes voies de synthèse :

❶ Condensation d'une aniline *ortho*-substituée avec une autre unité qui apporte les deux carbones manquants à la construction du bicycle. Ce sont les synthèses de Friedländer[125], Pfitzinger[126] et Niementowski[127].

Ainsi par exemple la première synthèse de quinoléine, réalisée par Friedländer en 1882 :

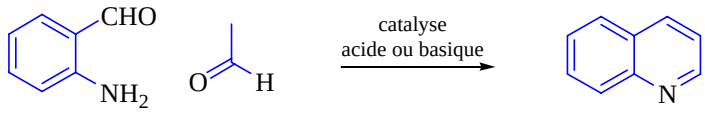
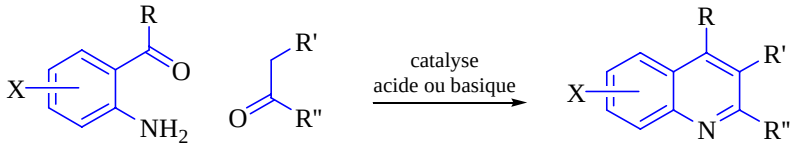


Schéma 94

De manière générale, cette méthode permet d'accéder à toutes les quinoléines de type **187** :



187

Schéma 95

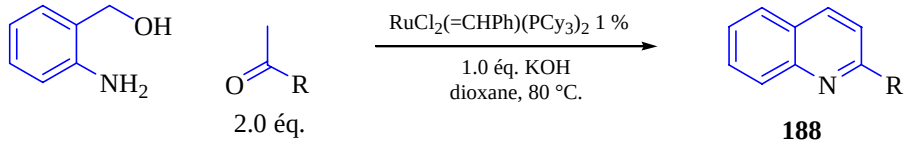
Le plus souvent, un catalyseur basique (NaOH, KOH, pipéridine) est utilisé. La réaction peut également être réalisée en absence de catalyseur. Dans ce cas, elle est menée sans solvant, et le milieu réactionnel est chauffé à 150-200 °C afin de permettre la déshydratation finale.

Ces conditions ne sont pas toujours compatibles avec l'utilisation de substrats élaborés, et de nombreuses améliorations de ce couplage ont vu le jour.

---

[124] Zwaagstra, M. E. ; Timmerman, H. ; van de Stolpe, A. C. ; de Kanter, F. J. J. ; Tamura, M. ; Wada, Y. ; Zhang, M-Q. *J. Med. Chem.* **1988**, *41*, 1428-1438.
[125] Cheng, C-C. ; Yan, S-J. *Org. Reactions* **1982**, *28*, 37.
[126] Jones, G. in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **1977**, *32*, Weissberger, A. ; Taylor, E. C. , Eds. Wiley Interscience : London.
[127] Manske, R. H. *Chem. Rev.* **1942**, *30*, 113.

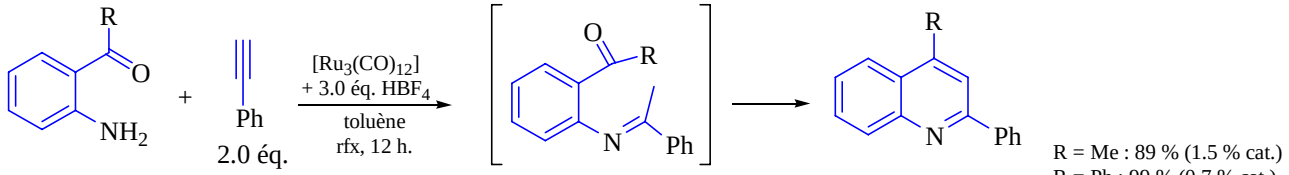
➢ Cyclisation oxydante catalysée au ruthénium du 2-aminobenzylalcool avec diverses cétones[128].



188

Schéma 96

➢ Hydroamination d'alcynes terminaux par des anilines catalysée au ruthénium[129].

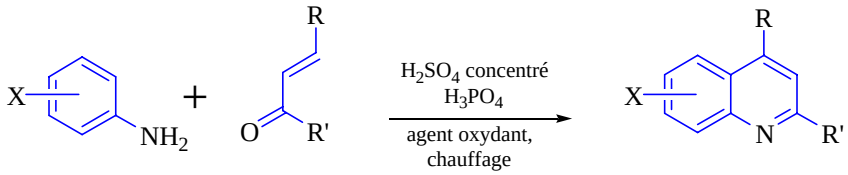


189

R = Me : 89 % (1.5 % cat.)
R = Ph : 99 % (0.7 % cat.)

Schéma 97

❷ Condensation d'une aniline avec un ou plusieurs réactifs apportant les trois carbones nécessaires à la construction du bicycle. On trouve les synthèses de Skraup[130] (schéma **98**), Combes[131] et Doebner-Miller[132].



190

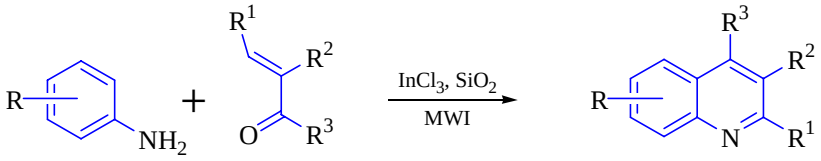
Schéma 98

En général, le choix de l'une ou l'autre voie dépend de la facilité d'accès à l'aniline de départ.

A nouveau, les conditions opératoires sont parfois violentes (grandes quantités d'acide sulfurique concentré, chauffage au-delà de 150°C), et diverses variantes sont disponibles :

[128] Cho, C. S. ; Kim, B. T. ; Kim, T-J. ; Shim, S. C. *Chem. Commun.* **2001**, 2576-2577.
[129] Tokunaga, M. ; Eckert, M. ; Wakatsuki, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3222-3225.
[130] Manske, R. H. F. ; Kulka, M. ; *Org. Reactions*, Adams, R., Ed. ; Wiley : New York, **1953**, *7*, 59.
[131] Bergstrom, F. W. *Chem. Rev.* **1944**, *35*, 156.
[132] Bergstrom, F. W. *Chem. Rev.* **1944**, *35*, 153.

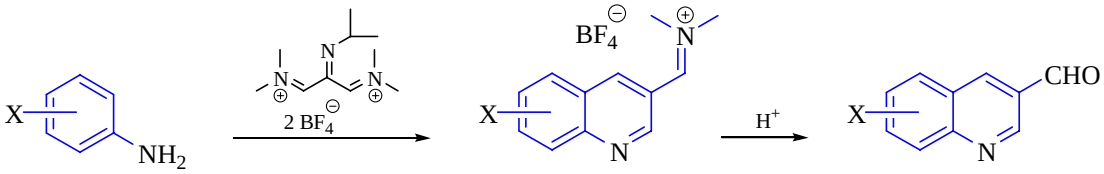
➢ Couplage d'anilines et d'alkyl vinyl cétones en présence de chlorure d'indium(III) adsorbé sur gel de silice[133].



191

Schéma 99

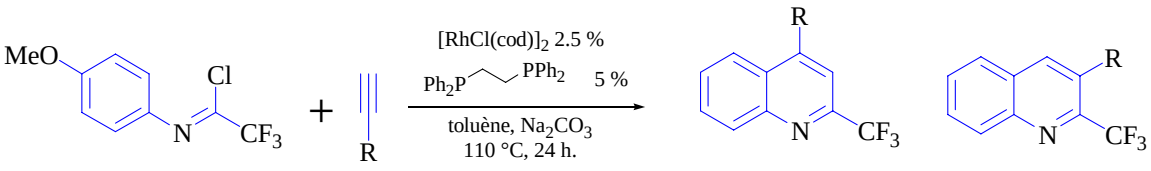
➢ Condensation et cyclisation d'une aniline avec un sel de « vinamidinium » bis-tetrafluoroborate[134].



192 **193**

Schéma 100

➢ Couplage cyclisant catalysé au rhodium de chlorures de *N*-aryltrifluoroacétimidoyle avec des alcynes[135].



cod = cyclooctadiène

194 **195**

R = C_6H_{13} : 68 % (94:6)
R = $SiMe_3$: 82 % (95:5)

Schéma 101

❸ Enfin, d'autres méthodes originales permettent de construire le noyau quinoléique (schéma 102). Deux d'entre elles partent de *β*-(2-aminophényl)-*α,β*-ynones **196** :

➢ Réactions d'addition / annulation[136] pour obtenir des quinoléines 1,3-substituées **197**.

➢ Hydrogénation catalysée au palladium / hétérocyclisation[137] pour obtenir des quinoléines 1-substituées **188**.

[133] Ranu, B. C. ; Hajra, A. ; Jana, U. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 531-533.
[134] Tom, N. J. ; Ruel, E. M. *Synthesis* **2001**, *9*, 1351-1355.
[135] Amii, H. ; Kishikawa, Y. ; Uneyama, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1109-1112.
[136] Arcadi, A. ; Marinelli, F. ; Rossi, E. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13233-13250.
[137] Cacchi, S. ; Fabrizi, G. ; Marinelli, F. ; Rossi, E. *Synlett* **1999**, *4*, 401-404.

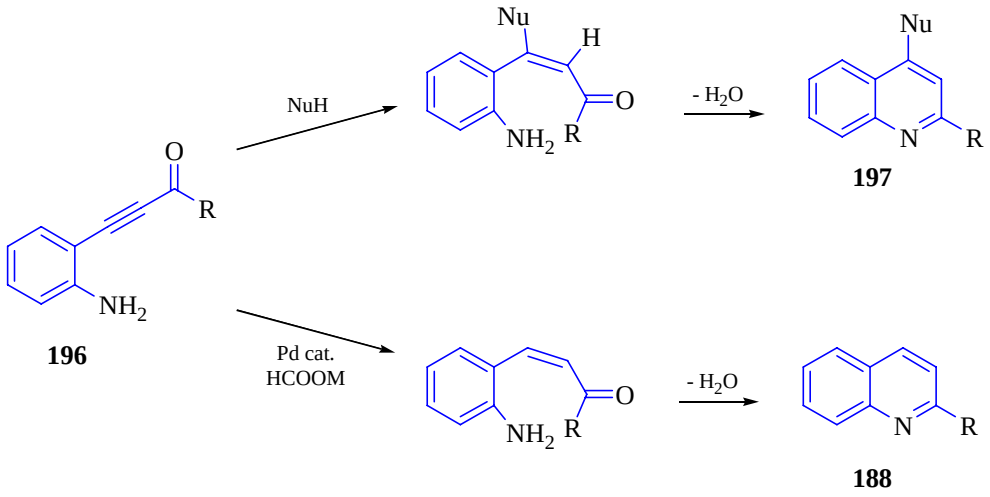
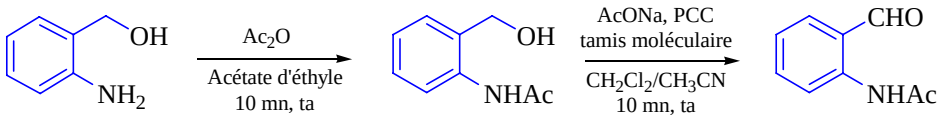


Schéma 102

B. Synthèse de quinoléines

1. A partir de cétohydrazones

L'aldéhyde de départ **183** est préparé en deux étapes à partir du 2-aminobenzylalcool :



198

183, 85 %
rendement brut
sur deux étapes

Schéma 103

L'amine est d'abord protégée en acétate **198**[138], puis l'alcool benzylique est oxydé en aldéhyde **183** au PCC[139] (schéma 103). Les deux étapes se succèdent sans purification. On obtient l'aldéhyde avec un rendement brut de 85 % sur deux étapes. Il est alors utilisé directement en réaction de Mannich avec l'hydrazone **76** et la *N*-benzylpipérazine. Après purification, l'adduit **199** est isolé avec un excellent rendement de 93 % (schéma 104).

Celui-ci est ensuite mis en réaction dans une solution 6 N d'acide chlorhydrique dans l'eau et chauffé à 80°C pendant 40 mn. L'adduit de Mannich n'est pas soluble dans le milieu. On observe une dissolution progressive de ce dernier, puis un solide rouge précipite. Et là, surprise ! Nous nous attendions à obtenir un composé cyclique de type **A**, et c'est la quinoléine finale **200** qui précipite directement dans le milieu avec un rendement de 73 % !

[138] Dixon, V. J. ; Hibbert, F. ; Mills, J. F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 1503-1510.
Renvoi à : Grice, R. ; Owen, L. N. *J. Chem. Soc.* **1963**, 1947-1953.
[139] Bonar-Law, R. P. *J. Org. Chem.* **1996**, 3623-3634.

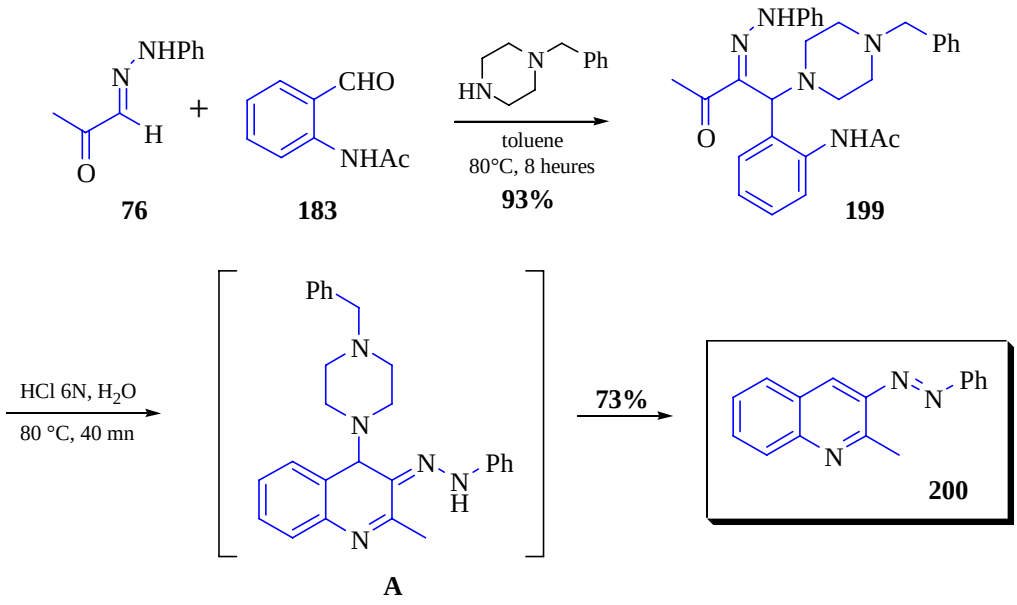
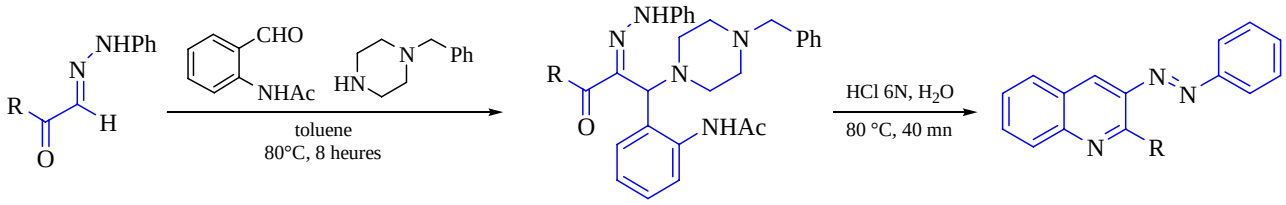


Schéma 104

Le mécanisme de la formation de la quinoléine comprend une déprotection de l'amine qui peut alors s'additionner intramoléculairement sur la cétone pour conduire à l'intermédiaire **A**. La protonation par HCl facilite le départ de l'amine avec formation de l'azoalcène **200**. Ce dernier est stable dans le milieu car le système obtenu est aromatique.

Cette séquence réactionnelle efficace a alors été testée sur deux autres substrats, les résultats sont regroupés dans le tableau **12** :



Entrée	R	Hydrazone	Adduit de Mannich	Quinoléine
1	Me	**76**	**199** : 93 %	**200** : 73 %
2	Ph	**77**	**201** : 93 %	**202** : 82 %
3	OMe	**89**	**203** : 80 %	0 % (dégradation)

Tableau 12

➢ *Les entrées 1 et 2* laissent envisager une bonne variabilité sur R^1, de nombreuses aryl- ou alkyl-cétohydrazones devraient pouvoir donner d'aussi bons résultats.

➢ L'esterhydrazone **89** en revanche a conduit uniquement à des produits de dégradation lors de la tentative de cyclisation (*entrée 3*).

2. *A partir d'une esterhydrazone*

Pour tenter de remédier aux problèmes de cyclisation de l'ester **203**, nous nous sommes placés en conditions plus douces, en passant de HCl 6N (dans H_2O) à 1N, sans amélioration. Afin de mieux solubiliser les produits, nous avons remplacé l'eau par le méthanol (toujours en présence de HCl 1N). Après une heure de chauffage à 70°C, c'est l'indole **204** qui est isolé au lieu de la quinoléine attendue :

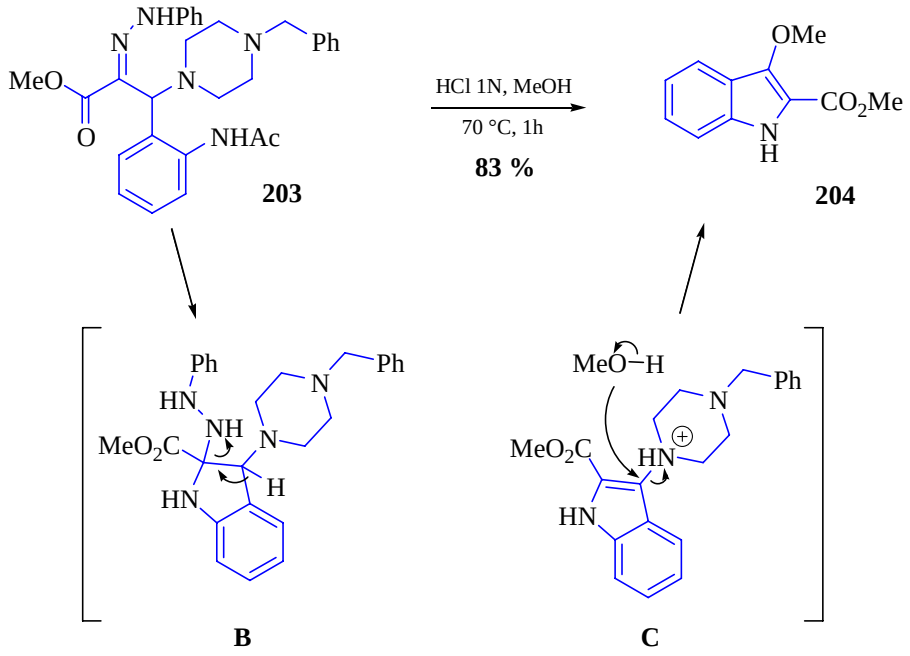
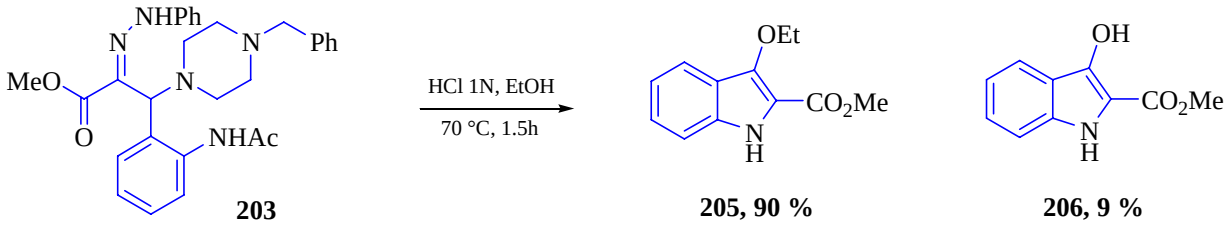


Schéma 105

Le passage de la cétone à l'ester moins électrophile provoque en effet une attaque sur l'hydrazone et non sur le carbonyle. Ensuite, le départ de l'hydrazine permet l'aromatisation, tandis que la *N*-benzylpipérazine subit une substitution par le méthanol dans une étape d'addition-élimination.

Afin de valider cette proposition de mécanisme, la même réaction est conduite dans l'éthanol (schéma 106). Comme prévu, c'est un groupement éthoxy qui vient substituer la *N*-benzylpipérazine.



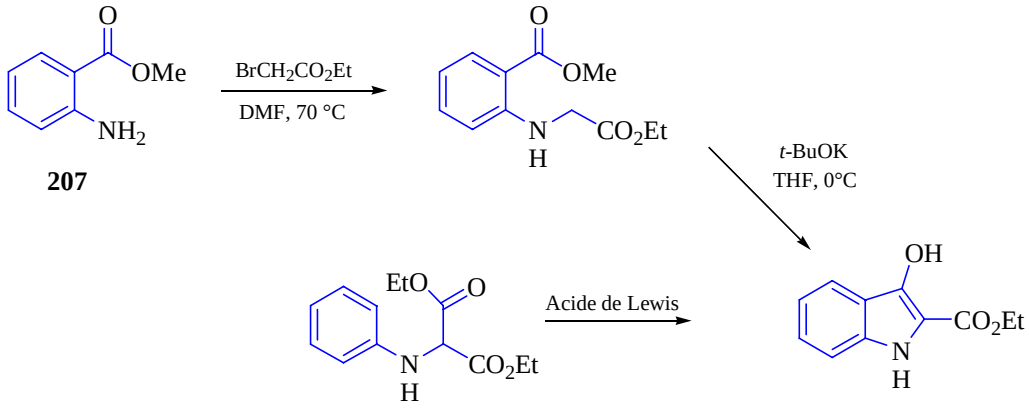
203 **205, 90 %** **206, 9 %**

Schéma 106

On obtient ainsi l'indole **205** avec l'excellent rendement de 90%, accompagné de 9% de l'indole **206**, obtenu par attaque d'une molécule d'eau.

L'ester indole **206** a été décrit pour la première fois par Friedländer[140] en 1922, et plus récemment dans un brevet[141] .

De manière générale, les analogues peuvent être synthétisés facilement par deux méthodes : cyclisation de Claisen d'un dérivé de l'acide anthranilique **207** ou acylation de Friedel-Crafts intramoléculaire de l'ester aromatique **208** :



207 **208**

Schéma 107

Notre méthode de synthèse de ces indoles ne constitue donc pas hélas une voie attrayante !!

[140] Friedländer, P. ; Kunz, K. *Chem. Ber*. **1922**, *55*, 1597.
[141] Ohlendorf, H. ; Kaupmann, W. ; Kuhl, U. ; Buschmann, G. ; Magda, S. ; European Patent Appl. N° 71935 (Feb. 16, 1983) *Chem. Abstr*. **1983**, *98*, 215481s.

Afin de voir si cette électrophilie de l'hydrazone pouvait être mise en évidence également sur la cétohydrazone **199**, nous avons tenté de protéger la cétone par un dithiane[142] :

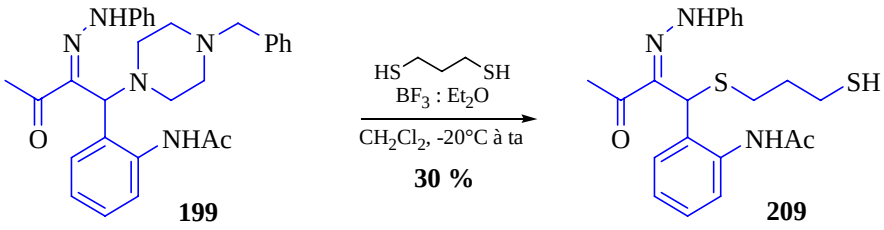
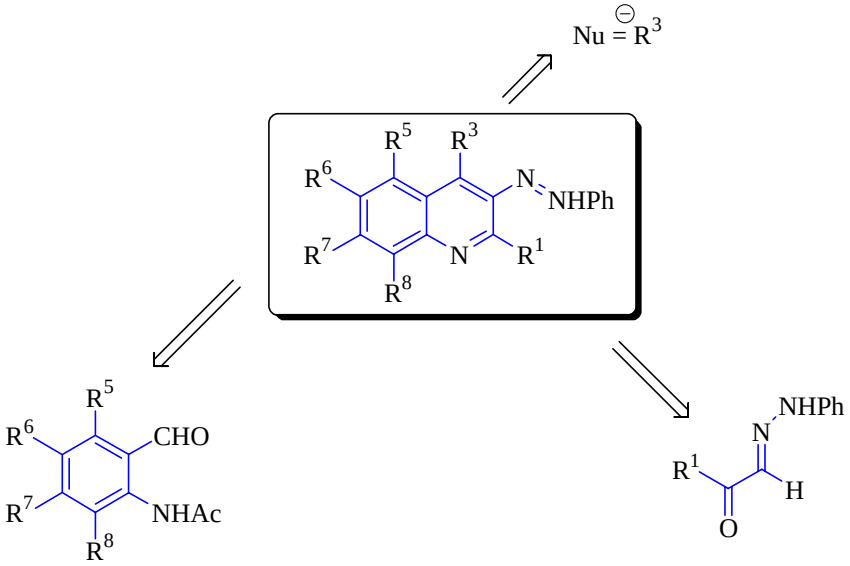


Schéma 108

Dans ces conditions, c'est la *N*-benzylpipérazine, complexée par le bore, qui s'élimine pour être remplacée par le dithiane.

↳ Finalement, la stratégie de synthèse proposée s'est révélée efficace pour obtenir les quinoléines **200** et **202** portant un méthyle ou un phényle en position 1.

A ce stade, il convient de déterminer quelles variations sur les substituants seront tolérées par la réaction, afin d'obtenir diverses quinoléines substituées :

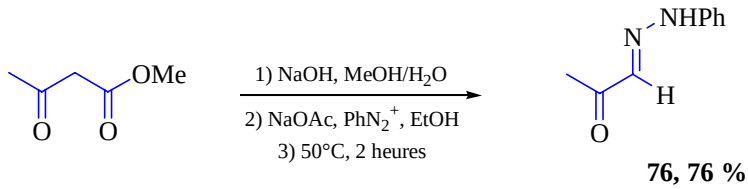


- Le substituant R^1 est introduit par le biais de l'hydrazone de départ,
- R^3 pourrait provenir d'une attaque nucléophile.

[142] Mendoza, J. ; Ontoria, J. M. ; Ortega, M. C. ; Torres, T. *Synthesis* **1992**, 398-402.

3. *Application : synthèse d'homoallylquinoléines*

Etudions tout d'abord les possibilités de faire varier R^1. Afin de mettre au point l'introduction de ce substituant, revenons à la préparation de l'hydrazone de départ **76** :



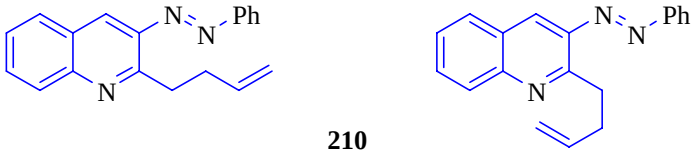
76, 76 %

Schéma 109

L'acétoacétate de méthyle est saponifié, puis subit une diazotation suivie d'une décarboxylation.

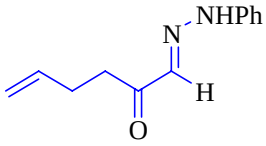
Un moyen aisé d'introduire un nouveau substituant R^1 serait donc de le faire directement sur ce cétoester. Celui-ci pourrait être déprotoné, puis mis en présence de divers électrophiles.

Afin d'envisager des cyclisations ultérieures, nous choisissons le bromure d'allyle comme électrophile. Il devrait permettre d'obtenir l'homoallylquinoléine **210**.



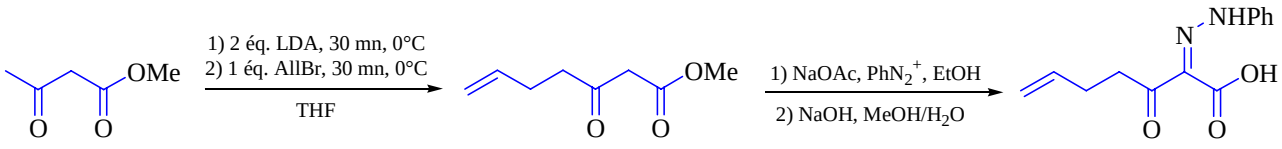
210

D'après la stratégie mise au point dans la partie précédente, l'essentiel est de pouvoir synthétiser l'homoallylcétohydrazone de départ **211** :



211

Pour ce faire, l'acétoacétate de méthyle est allylé en présence de 2 équivalents de LDA dans le THF, puis subit une diazotation en présence d'acétate de sodium dans l'éthanol. L'ester **212** obtenu est saponifié pour conduire à l'hydrazone **213**.



94%

212

213

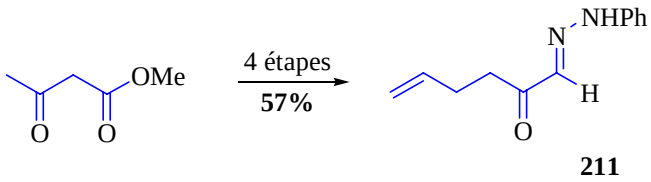
Schéma 110

Le précipité formé par l'acide **213** est filtré et séché, puis soumis à diverses conditions de décarboxylation :

- Chauffage à 60°C dans l'eau,
- Chauffage à 80°C dans l'éthanol, avec ajout d'un équivalent de carbonate de potassium,
- Chauffage à 140°C dans le xylène.
- Décarboxylation, avec chauffage dans le DMSO en présence de deux équivalents de NaCN[143].

Le produit de départ reste toujours intact.

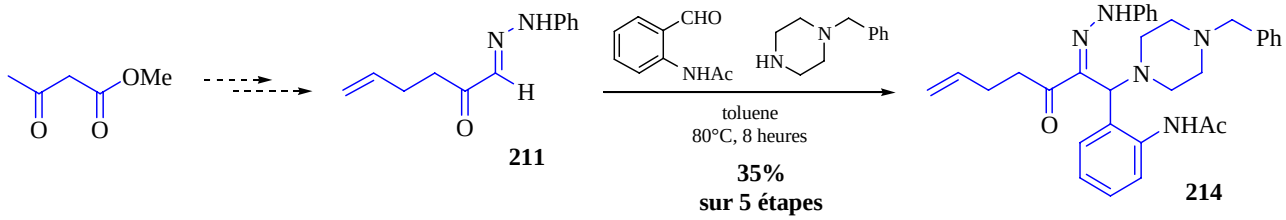
- Enfin, **213** est chauffé à sec à 150 °C pendant 1h30[144]. On obtient enfin l'hydrazone voulue **211** en quatre étapes depuis le cétoester, sans purification, avec un rendement global de 57% (soit un rendement moyen de 87% par étape).



211

Schéma 111

Les étapes sont alors enchaînées sans purification depuis l'acétoacétate de méthyle jusqu'à l'adduit de Mannich **214**, avec un rendement global sur cinq étapes de 35% (soit un rendement moyen supérieur à 81% par étape) :



211

35%
sur 5 étapes

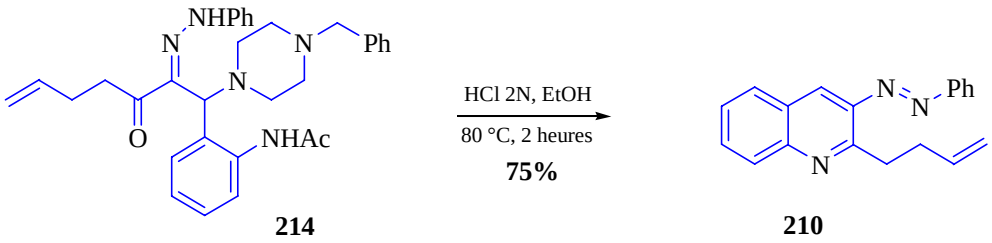
214

Schéma 112

Placé dans les conditions établies pour les phényl- et méthylcétohydrazones (HCl 6N, H_2O), l'adduit **214** conduit à la quinoléine **210** avec moins de 5% de rendement (schéma 113). L'utilisation d'une solution d'acide chlorhydrique 1N n'a pas permis d'obtenir une amélioration.

[143] Mise au point au laboratoire pour la synthèse du Fipronil : Ancel, J. E. ; El Kaïm, L. ; Gadras, A. ; Grimaud, L. ; Jana, N. K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8319-8321.
[144] Valérie Atlan. *Thèse* p 77.

Nous sommes alors revenus aux conditions mises au point pour la cyclisation de l'esterhydrazone **203**. L'adduit est chauffé 2 heures dans l'éthanol en présence d'HCl 2N :

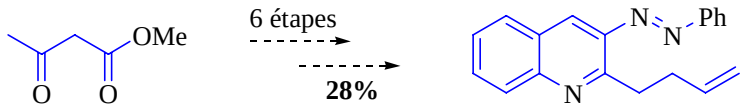


214 **210**

Schéma 113

Dans ces conditions, les étapes déprotection-cyclisation-élimination s'enchaînent. On obtient directement la quinoléine **210**, avec un rendement de 75%.

La purification de l'adduit **214** n'est pas nécessaire pour la cyclisation. Ainsi, pour la préparation de plusieurs grammes de quinoléine finale **210**, les étapes ont été enchaînées sans purification depuis le cétoester de départ, avec un rendement global de 26% (soit un rendement moyen d'environ 80% par étape) :



210

Schéma 114

Ainsi, cette voie de synthèse se présente comme très attractive. On peut en effet envisager aisément des variations sur le cétoester de départ, et donc, un large éventail de substituants R^1 en position 2 sur la quinoléine finale. De plus, les étapes peuvent s'enchaîner sans purification avec de bons rendements, ce qui permet la préparation aisée de plusieurs grammes de quinoléine .

C. Additions nucléophiles sur les quinoléines : introduire R^3 ?

Cette position présente l'intérêt d'être doublement activée vis à vis d'attaques nucléophiles. En effet, celles-ci peuvent être considérées comme des additions sur l'azo α,β-insaturé (forme A) ou sur l'imine α,β-insaturée (forme B) (schéma 115).

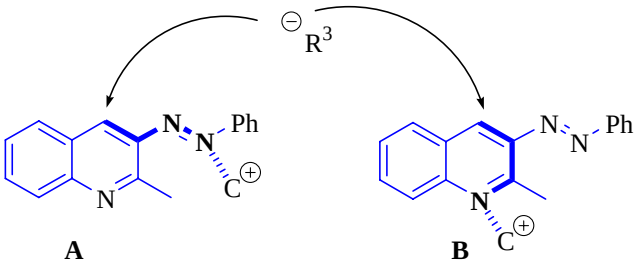


Schéma 115

Tous les essais ont été réalisés sur la quinoléine modèle **200**.

1. *Addition de lithiens*

Ce type d'addition est connu dans la littérature : Kauffman a décrit les alkylations de composés diazoïques en *ortho* par des alkyllithiens[145]. Si l'addition est réalisée sur un azobenzène simple, l'alkylation a lieu essentiellement sur l'azote :

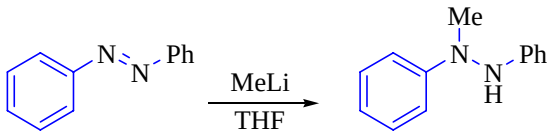


Schéma 116

En revanche, dès que l'un des phényles porte un groupement donneur, l'alkylation se fait préférentiellement sur le carbone :

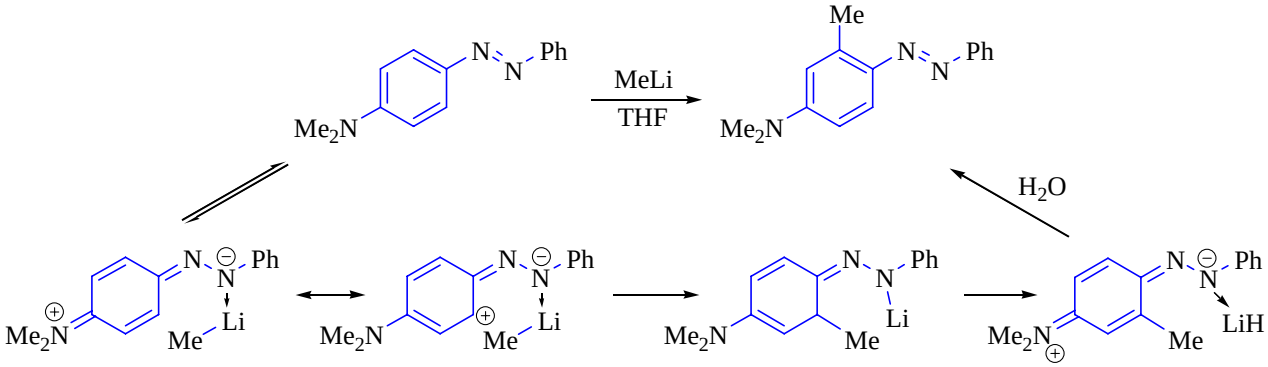


Schéma 117

L'effet mésomère donneur de NMe_2 active la position en *ortho* de l'azo vis à vis d'une attaque nucléophile, et un état de transition à 6 centres peut être envisagé. Après l'addition, une perte d'hydrure conduit au cycle réaromatisé.

[145] Kauffman, T. ; Jordan, J. ; Sander, J. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 153-155.

Bien qu'inhabituelle, cette perte d'hydrure a déjà été observée, lors de l'addition de réactifs de Grignard sur des azobenzènes diversement substitués[146] :

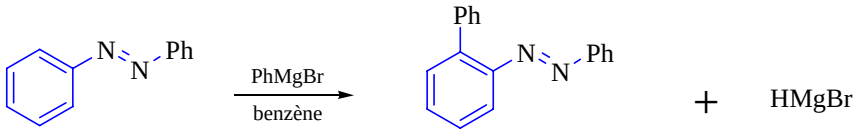
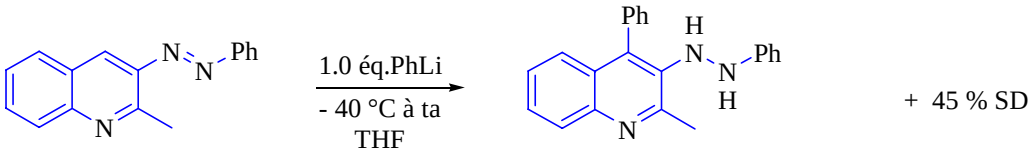


Schéma 118

Le mécanisme proposé est strictement identique à celui présenté ci-dessus avec le lithien. En revanche, cette fois, des expériences ont été menées qui confirment la formation de HMgBr[147].

Dans notre cas, la quinoléine **200** en solution dans le THF est refroidie à – 40 °C. Un équivalent de PhLi est ajouté, et l'ensemble remonte lentement à température ambiante. L'agitation est maintenue 5 heures. On isole 50 % de produit de *C*-alkylation **215** :

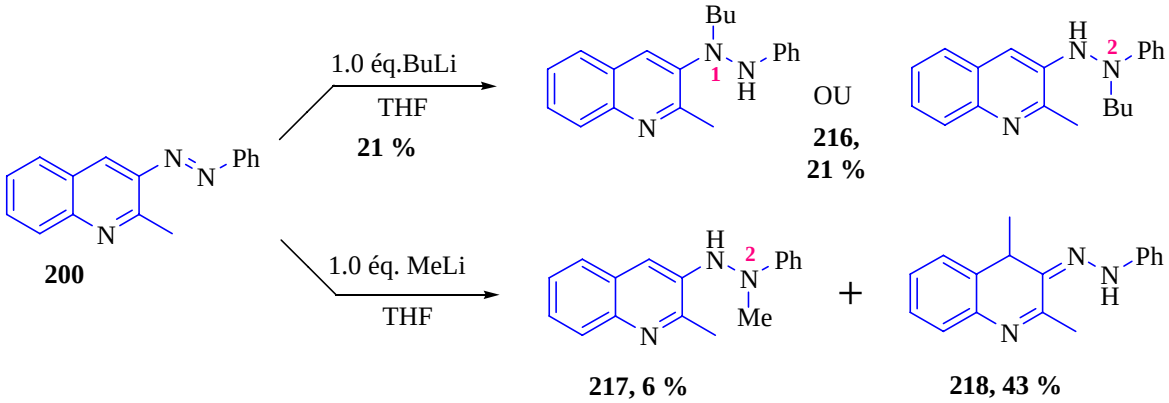


200 **215, 50 %**

Schéma 119

Afin de consommer intégralement le produit de départ, nous tentons de prolonger le temps de réaction, de chauffer le milieu réactionnel, ou encore d'augmenter la stoechiométrie en phényllithium. Ceci sans succès, le rendement plafonne toujours à 50 %.

Dans les mêmes conditions, le butyllithium et le méthyllithium ont été utilisés :



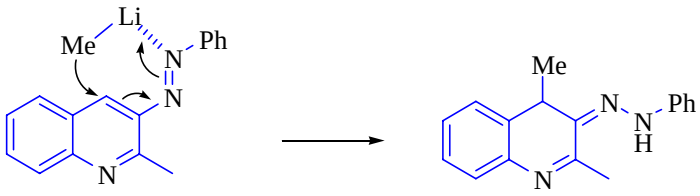
200 **217, 6 %** **218, 43 %**

Schéma 120

[146] Risaliti, A. ; Bozzini, S. ; Stener, A. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 143-148.

➢ Dans le cas du butyllithium, on obtient 21% de produit de *N*-alkylation **216**. Celui-ci est obtenu par alkylation de l'azote 1 ou de l'azote 2, les expériences de RMN 2D ne nous ont pas permis d'établir avec exactitude la régiochimie de l'attaque.

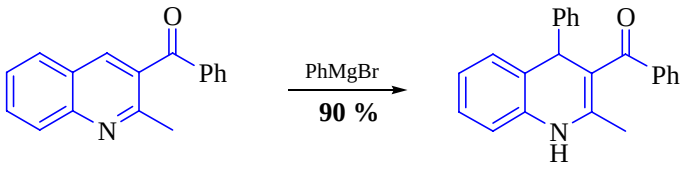
➢ A l'inverse, avec le méthyllithium, non seulement la *N*-alkylation a lieu sur l'autre azote 2, mais en plus le produit majoritaire est un produit de C-alkylation[148] :



Nous nous sommes alors orientés alors vers l'emploi de réactifs de Grignard (schéma 121).

2. *Addition de réactifs de Grignard*

L'addition de réactifs de Grignard sur des azos est connue dans la littérature, nous en avons déjà cité un exemple ci-dessus. Une autre étude intéressante signale l'alkylation de 3-acylquinoléines[149] avec de très bons rendements. Après addition, on obtient des 1,4-dihydroquinoléines **219** :

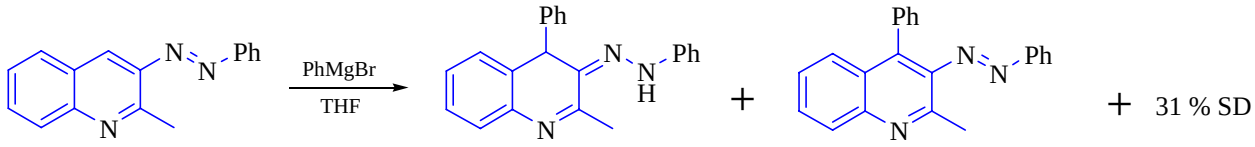


219

Schéma 121

Dans ces conditions, l'azoquinoléine **200** conduit à 36 % d'hydrazone **220** (voie B), 21 % d'azo **221**[150] (voie A) et 31 % de produit de départ (ces deux derniers n'ont pas été séparés).

[147] en particulier, en introduisant dans le milieu réactionnel une cétone non réactive sur le PhLi. En fin de réaction, celle-ci est intégralement réduite ….
[148] Cette forme hydrazono semble être l'isomère le plus probable au vu de spectres RMN : on y retrouve le motif très caractéristique de l'aromatique lorsque l'on a la forme C=N-NHPh, et qui disparaît dès que l'on a la forme C-N=N-Ph.
[149] Fuson, R. C. ; Miller, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 3477-3480.
[150] On doit certainement obtenir intermédiairement l'hydrazine **215** qui subit une oxydation inexpliquée.



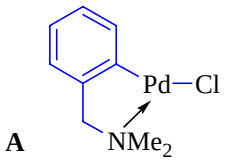
200 **220, 36 %** **221, 21 %**

Schéma 122

Le comportement de ces azoquinoléines semble donc très capricieux : suivant le site de complexation du contre ion, on obtient des tétrahydropyridazines, des hydrazines, ou des azoquinoléines. Ces composés de structures semblables pourraient être utilisés directement sous forme de mélanges dans d'autres réactions.

3. Orthopalladation

Nous nous sommes ensuite tournés vers l'*ortho*-palladation des composés aromatiques[151]. Il est en effet possible, sous réserve d'existence d'hétéroatomes donneurs en position adéquate sur le cycle, de former un σ-arylpalladium **A** stabilisé par chélation.



A

Schéma 123

Ces composés sont souvent préparés par métallation directe à partir de $Pd(OAc)_2$ dans l'éthanol, le méthanol, l'acétone, l'acide acétique à température ambiante[152]. Ils sont stables et peuvent être isolés. Les liaisons σ-arylpalladium sont réactives, et peuvent subir diverses réactions d'insertion et de substitution (insertion de C=O, d'isonitriles, substitution par du styrène..).

Les azobenzènes sont connus pour donner facilement des composés d'*ortho*-palladation **222** ou **223** (schéma **124**), qui peuvent ensuite réagir avec des alcènes, alcynes, monoxyde de carbone, isonitriles, lithiens et réactifs de Grignard[153].

[151] Tsuji, J. ; in *Palladium reagents and catalysts*, **1995**, Ed. John Wiley & Sons, p 87-94.
[152] Ryabov, A. D. *Synthesis* **1985**, 233-252.
[153] Murahashi, S-I. ; Tamba, Y. ; Yamamura, M. ; Yoshimura, N. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4099-4106.

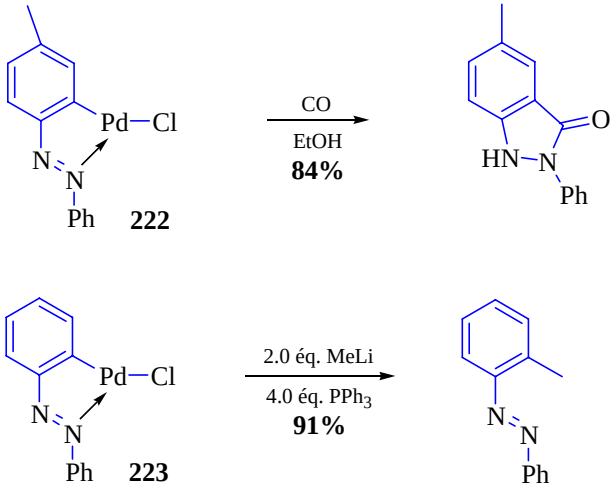
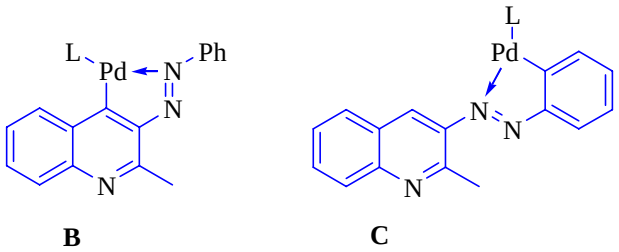


Schéma 124

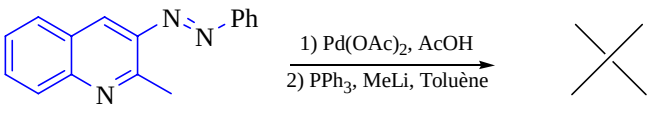
Dans notre cas, deux sites sont susceptibles d'être métallés sur la quinoléine **200**. On peut donc *a priori* obtenir les deux complexes **B** et **C** et donc ensuite deux produits d'addition.



B **C**

Schéma 125

Nous avons d'abord étudié la formation du palladacycle suivie d'une attaque nucléophile de MeLi[35] (schéma 126). La formation supposée du palladacycle est menée dans l'acide acétique. L'azoquinoléine **200** est agitée 1 heure à température ambiante dans l'acide acétique en présence d'un équivalent d'acétate de palladium (II). Un solide orange a précipité dans le milieu. Ce dernier est évaporé sous vide, on ajoute du toluène en solvant, 4 équivalents de triphénylphosphine et le mélange est agité 30 minutes. 1.6 équivalents de MeLi sont ajoutés. Après 8 heures d'agitation à température ambiante et traitement, aucun produit n'a pu être détecté par RMN (le produit de départ disparaît pourtant).



200

Schéma 126

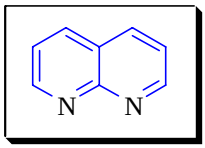
Cette séquence réactionnelle a été répétée dans l'éthanol à nouveau sans succès.

Nous avons tenté de vérifier par RMN que le solide orange était bien un palladacycle. Malheureusement, il s'est révélé insoluble dans les solvants deutérés usuels (chloroforme, pyridine, acétone, DMSO, méthanol deutérés). Nous avons alors abandonné cette voie.

↳ Finalement, nous avons pu additionner sur l'azoquinoléine **200** le phényllithium avec un rendement de 50 %, et le bromure de phénylmagnésium avec un rendement global de 57 %. La réactivité très particulière de notre système n'a pas permis de généraliser ce résultat à d'autres lithiens, ni à d'autres nucléophiles.

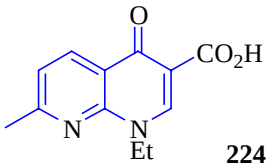
D. Synthèse de naphtyridines

Nous avons alors envisagé d'appliquer la séquence réactionnelle élaborée pour la synthèse d'azoquinoléines à la synthèse de 1,8-naphtyridines :



1. Eléments bibliographiques

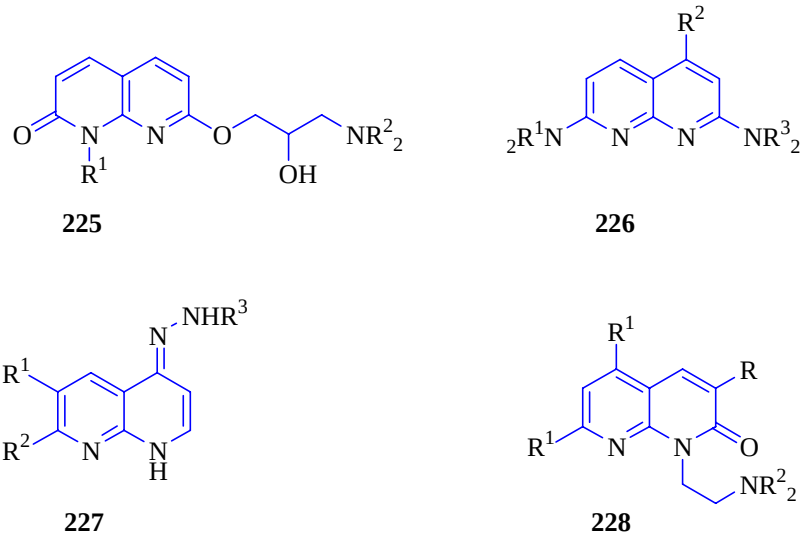
Les 1,8-naphtyridines sont des structures clés de nombreux composés possédant une activité biologique intéressante, par exemple fongicide ou antibiotique. Depuis la découverte en 1962 de l'activité antibactérienne de l'acide nalidixique **224**, l'intérêt des chimistes pour ces structures n'a pas faibli.



224

Certaines 1,8-naphtyridines sont des anticonvulsifs[154] (**226**), des anti-hypertenseurs (**227**) ou ont des activités anti-thrombiques[155] (**225**), Les 1,8-naphtyridin-2-ones **228** inhibent les sécrétions d'acide gastrique[156].

[154] *Farmaco*, **1975**, 237.
[155] *Farmaco*, **1976**, 175.
[156] Bolhofer, W. A. ; Habecker, C. N. ; Pietruszkievicz, A. M. ; Torchiana, M. L. ; Jacoby, H. I. ; Stone, C. A. *J. Med. Chem. 22*, 295-301.

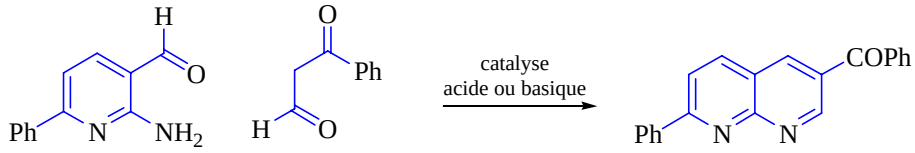


225 **226**

227 **228**

Schéma 127

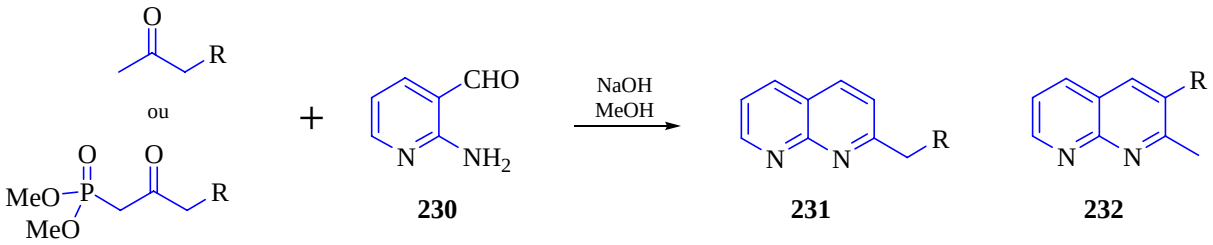
Les voies d'accès aux naphtyridines sont proches de celles qui permettent d'obtenir les quinoléines. On trouve à nouveau parmi les méthodes les plus utilisées la réaction de Friedländer, avec par exemple l'addition–cyclisation de la formylacétophénone sur le 2-amino-6-phénylnicotinaldéhyde[157] :



229

Schéma 128

Récemment, une synthèse originale a été proposée par Hsiao afin de s'affranchir des problèmes de régiosélectivité rencontrés lors de l'utilisation de cétones non symétriques[158] :



230 **231** **232**

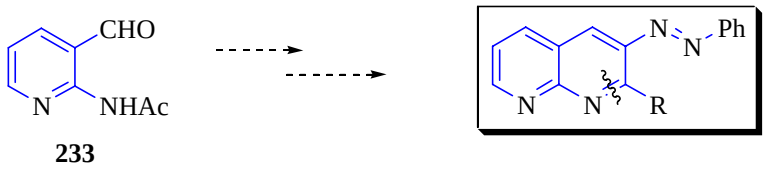
Schéma 129

Ainsi, l'utilisation du β-cétophosphonate au lieu de la cétone permet d'atteindre une sélectivité de 100/0 de **231** par rapport à **232** (contre 64:36 ou même 13:87 dans certains cas) avec de bons rendements de 90% en moyenne.

[157] Cheng, C-C. ; Yan, S-J. *Organic Reactions*, The Friedländer Synthesis of Quinolines ; Dauben, W. C., Ed. ; J. Wiley & Sons : New York, **1982**, *28*, 37.
[158] Hsiao, Y. ; Rivera, N. R. ; Yasuda, N. ; Hugues, D. L. ; Reider, P. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 8, 1101-1103.

2. *Synthèse*

Notre stratégie de synthèse s'appuie quant à elle sur les résultats obtenus pour la synthèse de quinoléines.

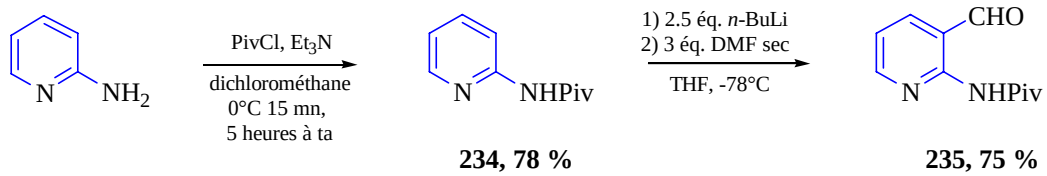


233

Schéma 130

La différence est que cette fois-ci l'aldéhyde candidat pour la réaction de Mannich serait **233**, un dérivé de la pyridine (schéma **130**). Or l'analogue azoté du 2-aminobenzyl alcool utilisé précédemment comme substrat de départ n'est pas commercial. Pour le préparer, on peut envisager, une *ortho*-lithiation, puis formylation de la 2-aminopyridine. Mais dans ce cas, il n'est plus possible de protéger l'amine par un acétate, incompatible avec l'*ortho*-lithiation. Nous choisissons alors un groupe pivaloyle, connu pour être particulièrement efficace pour les métallations *ortho* dirigées d'anilines et d'aminopyridines[159].

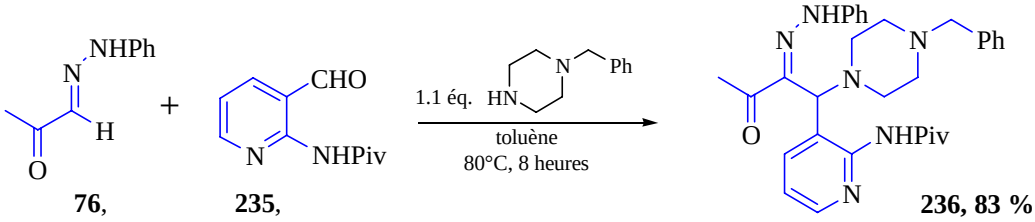
Ainsi, dans les conditions décrites par Turner[160], l'aldéhyde **235** désiré est obtenu avec 75% de rendement, après protection adéquate de l'amine :



234, 78 % **235, 75 %**

Schéma 131

L'adduit de Mannich **236** est ensuite formé aisément avec un rendement de 83%, après 8 heures de chauffage à 80°C dans le toluène :



76, 1.1 éq. **235**, 1.0 éq. **236, 83 %**

Schéma 132

[159] Fuhrer, W. ; Gschwend, H. W. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1133.

Cet adduit est enfin soumis aux conditions de déprotection établies pour les quinoléines (HCl 6N dans l'eau). Celles-ci entraînent uniquement la dégradation de l'adduit de départ. L'utilisation de HCl 2N n'a pas permis d'éviter cette dégradation.

Un groupe Boc est alors choisi pour protéger l'amine. Ce dernier permet en effet de réaliser des *ortho*-lithiations en présence de DMF ou de *N*-formylpipéridine[161] (NFP) comme électrophile.

A nouveau, après protection de l'amine, la lithiation s'effectue pour donner l'aldéhyde **238** avec des rendements moyens :

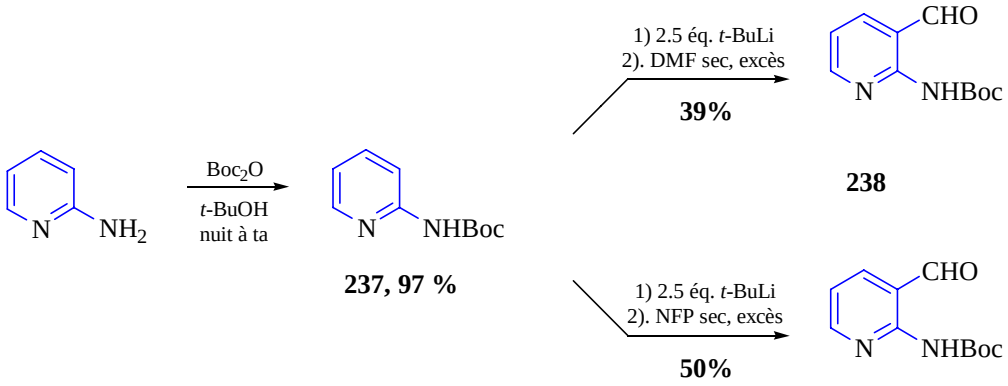


Schéma 133

L'aldéhyde est ensuite mis en réaction avec l'hydrazone **76** et la *N*-benzylpipérazine :

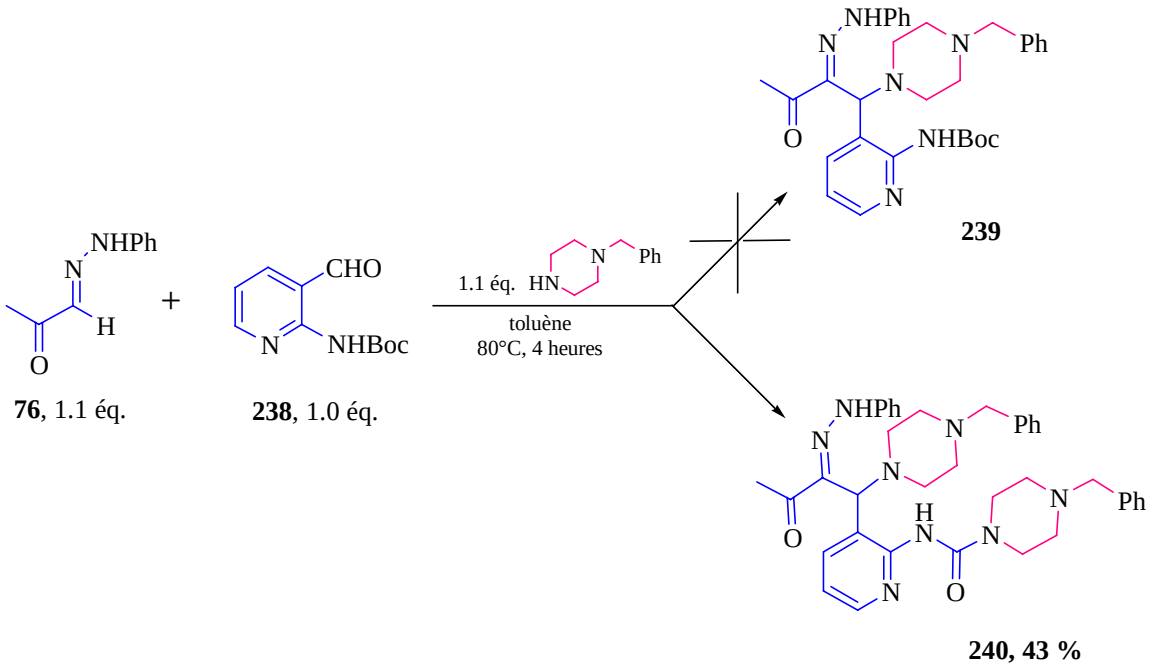


Schéma 134

[160] Turner, J. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3401-3408.
[161] Olah, G. A. ; Arvanaghi, M. *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 878.
Venuti, M. C. ; Stephenson, R. A. ; Alvarez, R. ; Bruno, J. J. ; Strosberg, A. M. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2136-2145.

Contrairement à ce que nous avons obtenu avec le groupe pivaloyle, l'adduit de Mannich isolé n'est pas **239**, mais l'adduit **240**, portant 2 *N*-benzylpipérazines (schéma **134**) ! On peut envisager comme mécanisme un transfert intramoléculaire de *N*-benzylpipérazine. Cette supposition permettrait d'expliquer que l'aldéhyde **238** récupéré n'a pas subi de changement de groupe protecteur.

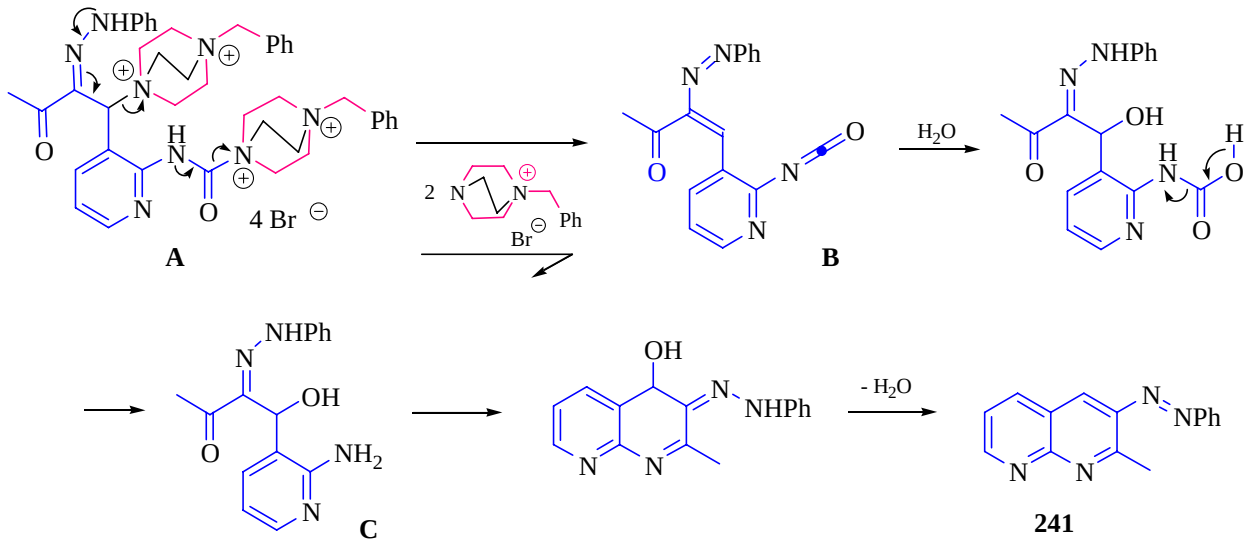
Le rendement est moyen, mais la stœchiométrie de l'amine n'est pas adaptée. Avec 2 équivalents d'amine, le rendement atteint 75 %.

L'adduit **240** est alors soumis aux conditions habituelles de déprotection-cyclisation, sans succès. L'utilisation d'éthanol à la place de l'eau comme solvant ne permet pas non plus d'observer le produit attendu, l'adduit de départ reste intact.

Nous utilisons alors les conditions habituelles de génération de l'azoalcène à partir des adduits de Mannich[162] : à 80 °C dans le toluène en présence de 2 équivalents de 1,2-dibromoéthane. Malheureusement, l'adduit de Mannich ne réagit pas, et se dégrade au fur et à mesure.

Un mécanisme possible pour cet enchaînement de réactions serait le suivant :

- double alkylation des deux pipérazines et élimination de ces deux dernières pour conduire à l'azoalcène **B**,
- attaque de l'azoalcène et de l'isocyanate par deux molécules d'eau, et décarboxylation pour obtenir l'amine libre **C**,
- cyclisation et aromatisation pourraient finalement conduire à **241**.



[162] Valérie Atlan, thèse.

Schéma 135

L'addition d'une quantité catalytique d'eau semble nécessaire.

Ainsi, en présence de 1,2-dibromoéthane et d'eau, l'azonaphtyridine **241** désirée est obtenue avec un rendement de 21% (et 11% de substrat de départ) :

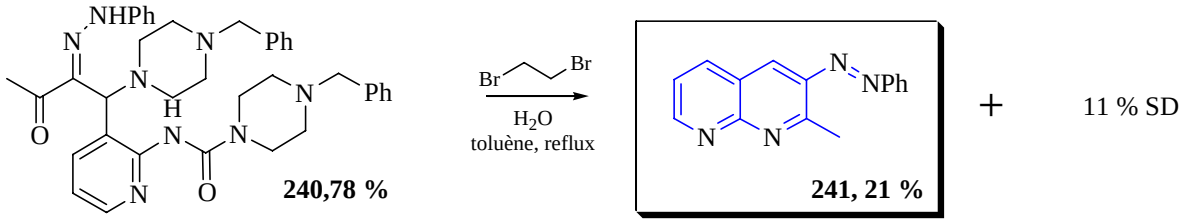


Schéma 136

Diverses tentatives en vue de consommer intégralement le produit de départ, tout en limitant la dégradation des produits, n'ont pas permis d'améliorer le bilan massique (pas de reflux, mais chauffage prolongé à 80°C par exemple). L'utilisation d'un solvant polaire comme le DMSO, le diéthylène glycol ou le *t*-butanol, n'a conduit qu'à la dégradation complète du produit de départ.

3. Perspectives

Au vu de ces résultats, le seul moyen pour parvenir à obtenir la naphtyridine avec de bons rendements serait de modifier l'aldéhyde de départ. L'idéal serait de pouvoir synthétiser le 2-aminonicotinaldéhyde **230**, puis de le protéger en acétate **233** :

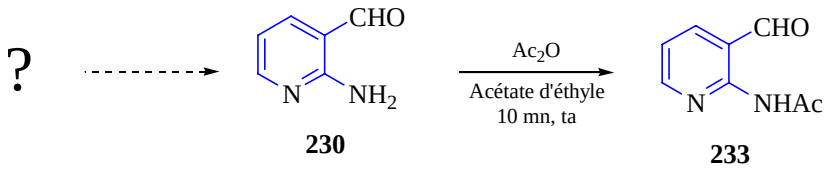


Schéma 137

L'acétate en effet ne devrait pas subir l'attaque de la *N*-benzylpipérazine, et la déprotection devrait se dérouler comme avec les quinoléines.

Il est possible de synthétiser l'aldéhyde **230** non protégé. Diverses méthodes sont présentées dans la littérature :

➢ Protection de la 2-amino-3-picoline par le phtalimide, bromation, conversion en azide et hydrolyse acide conduisent à 37 % d'aldéhyde **230**[163].

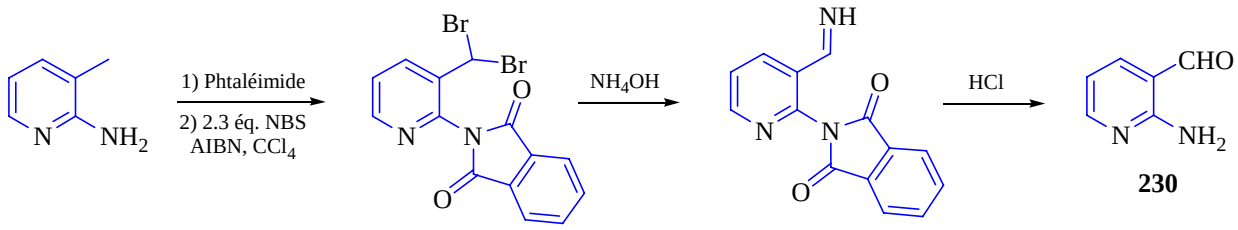


Schéma 138

Mais cette synthèse manque d'efficacité.

➢ Dans une publication récente, Rivera montre qu'un simple chauffage en milieu acide en fin de formylation de la 2-pivaloylaminopyridine **235** suffit pour déprotéger l'amine. Il obtient ainsi l'amine libre **230** avec un bon rendement de 78 %[164].

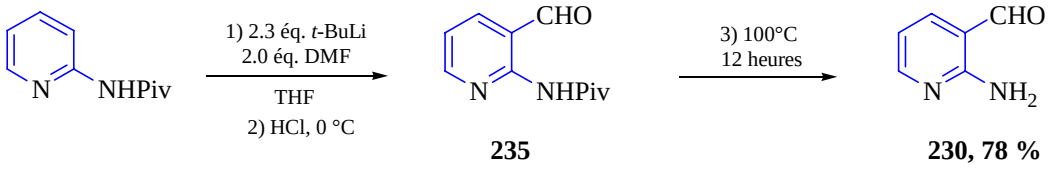


Schéma 139

L'aldéhyde obtenu est stable, et peut être purifié sur silice (hexane / AcOEt).

Cette dernière voie de synthèse devrait permettre de préparer l'aldéhyde **230** efficacement. On pourrait donc obtenir l'adduit de Mannich **242**, qui pourrait être déprotégé et cycliser dans les conditions mises au point pour les quinoléines :

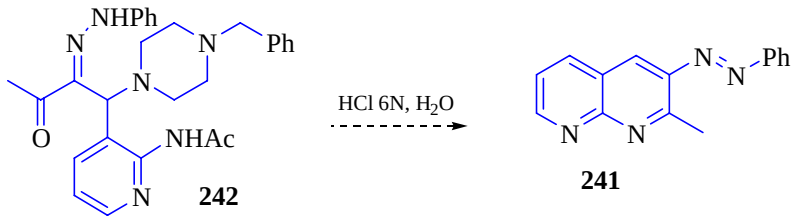


Schéma 140

[163] Moormann, A. E. ; Yen, C. H. ; Yu, S. *Synthetic Comm.* **1987**, *17*, 1695-1699.
[164] Rivera, N. R. ; Hsiao, Y. ; Cowen, J. A. ; McWilliams, C. ; Armstrong, J. ; Yasuda, N. ; Hugues, D.L. *Synthetic Comm.* **2001**, *31*, 1573-1579.

E. Conclusion

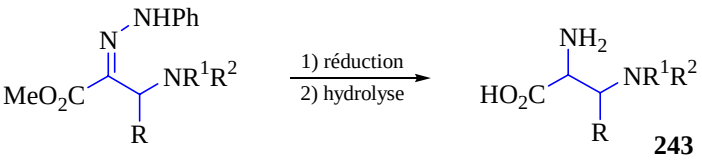
La séquence réactionnelle mise au point permet donc de synthétiser très efficacement diverses quinoléines. Ceci avec une bonne variabilité à la fois en α de la cétone de l'hydrazone de départ et sur l'aldéhyde aromatique utilisé. Les additions en position 3 sur ces quinoléines se sont montrées capricieuses, et l'emploi d'autres réactifs serait à étudier. Enfin, cette stratégie a été adaptée à la synthèse d'une naphtyridine. Les résultats sont pour l'instant modestes, mais devraient pouvoir être améliorés par l'emploi d'un aldéhyde de départ dont l'amine serait acétylée.

Les conditions réactionnelles de la réaction de Mannich des hydrazones mises au point par Valérie Atlan ont permis d'en faire un outil synthétique prometteur. Que ce soit par le biais d'un azoalcène ou par cyclisation de l'adduit de Mannich, cette réaction permet d'obtenir divers hétérocycles azotés fonctionnalisés.

Afin de parfaire la valorisation de cette réaction il nous faut maintenant montrer que la fonction hydrazone peut être transformée en différentes familles chimiques.

III) Réactions de réduction des adduits de Mannich

Nous nous sommes orientés vers des réactions de réduction de l'hydrazone qui conservent la fonction amino sur le substrat. On pourrait ainsi obtenir à partir d'adduits de Mannich des *β*-aminoacides de type **243**.



243

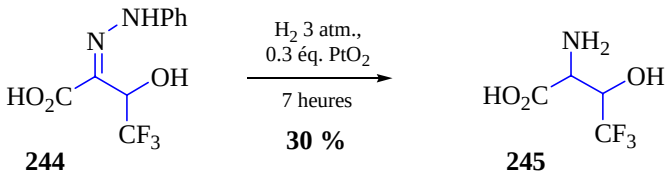
Schéma 141

Si cette voie se révèle viable, nous pourrons alors envisager une même réduction des composés phosphorés, de manière à générer des analogues phosphorés de *β*-aminoacides, très recherchés en biologie[165].

Le clivage réducteur d'hydrazones est très utilisé pour la synthèse d'amines[166]. D'un point de vue mécanistique, il consiste en une coupure de la liaison N-N, et une réduction de la liaison C=N (l'ordre n'est pas toujours connu).

Les deux méthodes les plus utilisées sont :

◆ L'hydrogénation catalytique effectuée en présence d'acide (H_2, Pd/C, HCl/EtOH par exemple). Pour les *N*-phénylhydrazones, les réactifs de choix sont les systèmes composés d'hydrogène en présence de Pd/C[167] ou PtO_2[168] (schéma 142).



244 **245**

Schéma 142

◆ La réduction en milieu acide par des métaux, parmi lesquels Fe, Zn ou Al/Hg sont les plus utilisés.

[165] Voir partie I.
[166] Gilchrist, T. L. in *Comprehensive Organic Synthesis* ; Pergamon Press, Trost, B. M. ; Fleming, I. ; **1991**, *8*, 387.
[167] Khan, N. H. ; Kidwai, A. R. *J. Org. Chem.* **1973**, 822-825.

Ne souhaitant pas utiliser d'hydrogène à haute pression, nous nous sommes orientés vers les réductions par des métaux.

A. Réductions au zinc / acide acétique[169]

1. *Des premiers essais prometteurs ...*

Quelques essais préliminaires avaient été réalisés en fin de thèse par Valérie Atlan, inspirés entre autres de la réduction au zinc utilisée par Shapiro dans la synthèse de la dihydrosphingosine[170] :

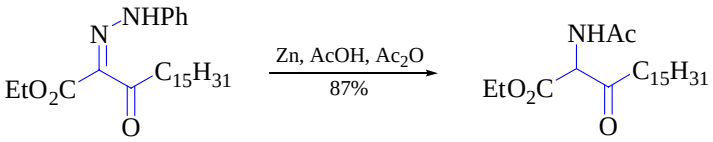


Schéma 143

Les premiers résultats obtenus furent surprenants. En effet, elle n'a pas isolé le *α,β*-diaminoacide **246** escompté, mais un simple α-aminoacide **247**, résultant de la réduction de l'hydrazone **et** du départ de l'amine :

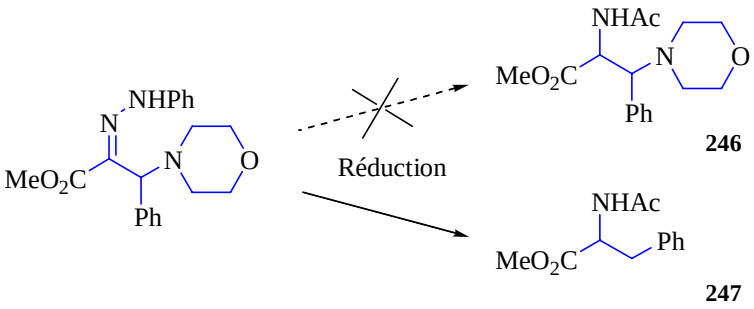


Schéma 144

Cette réaction inattendue s'avère finalement plus intéressante que celle initialement prévue. Cette voie pourrait en effet conduire à une nouvelle synthèse d'aminoacides.

Les meilleurs rendements sont obtenus en présence de zinc, d'acide acétique et d'anhydride acétique (schéma 145) :

[168] Walborsky, H. M. ; Baum, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 187-192.
[169] Teuber, H-J. ; Krause, H. ; Berariu, V. *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, *5*, 1321-1330.
[170] Shapiro, D. ; Segal, H. ; Flowers, H. M. *J. Org. Chem.* **1958**, *80*, 2170-2171.

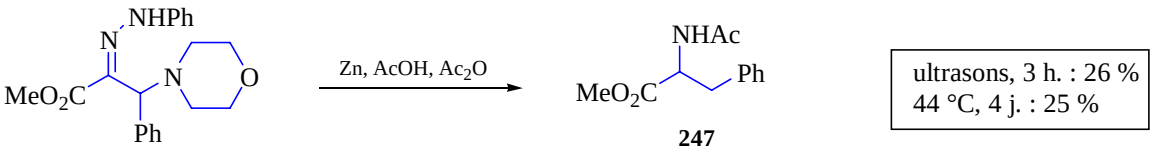


Schéma 145

Le rendement n'excède pas 25%, mais l'hydrazone de départ disparaît. Il se forme sans doute des sous produits solubles dans l'eau perdus lors de l'extraction.

Mécanisme proposé pour cette réduction – élimination de l'amine :

➢ Elimination de l'amine (schéma 146).

Une première réduction de l'hydrazone et protonation de l'amine (intermédiaire **A**) permettent le départ de cette dernière. Une seconde réduction entraîne la formation d'un anion, ce dernier capte un proton pour conduire à l'hydrazone déaminée **B**.

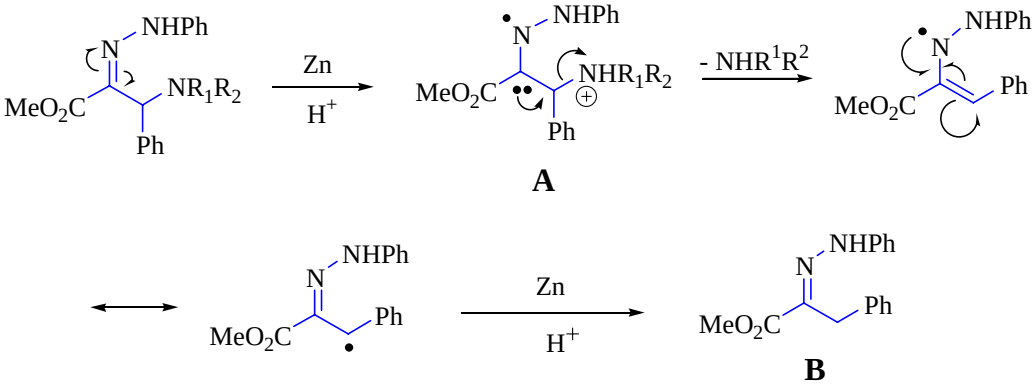


Schéma 146

Il est possible également d'envisager tout d'abord une élimination de l'amine après protonation par l'acide (et éventuellement complexation par les sels de zinc) pour donner l'azoalcène. Ensuite, double réduction et protonation conduisent également à l'intermédiaire **B** :

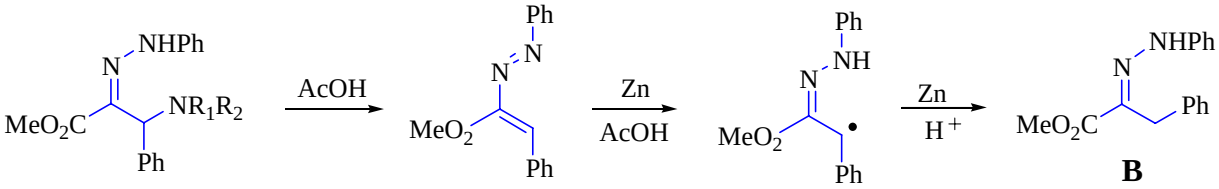


Schéma 147

➢ Réduction de l'hydrazone

Quatre réductions monoélectroniques successives sont nécessaires pour passer de l'hydrazone **B** à l'amine protégée **247**.

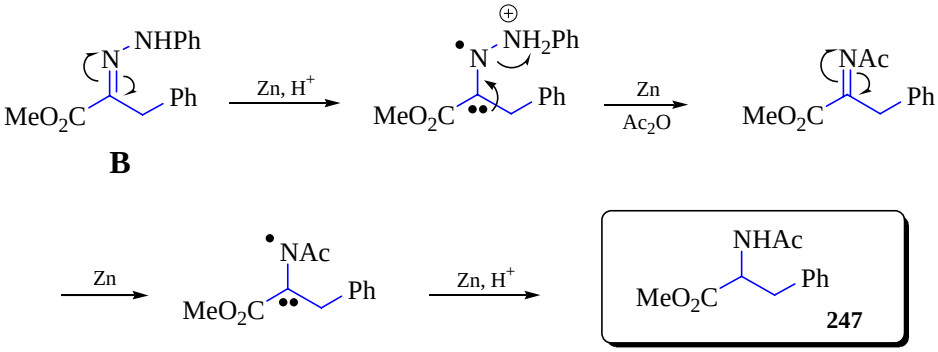


Schéma 148

L'ordre des deux étapes est gouverné par les aptitudes relatives de -NHPh, et de la morpholine, protonés, à subir des réactions d'élimination à partir de l'intermédiaire **A**.

2. …à la mise au point.

Ces résultats prometteurs obtenus au laboratoire devaient être améliorés. Afin de limiter la formation de sous produits volatils ou hydrosolubles, nous avons préparé une hydrazone modèle **248** substituée par un naphtyle au lieu d'un phényle :

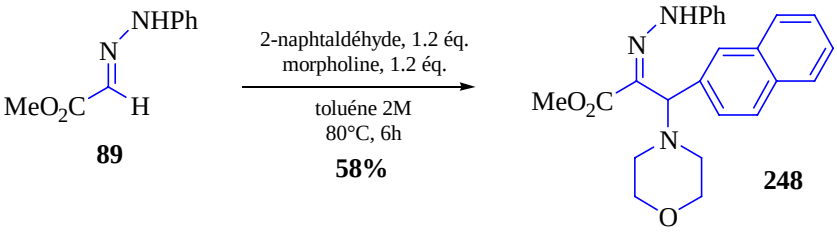


Schéma 149

De plus, après réduction, le brut sera traité selon les conditions décrites par Kotynski : il réalise la réduction d'hydrazones de type **249** en présence de zinc, d'acide acétique et d'acide trifluoroacétique[171] :

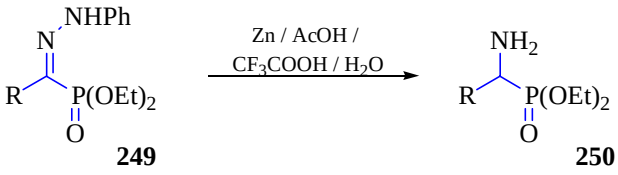


Schéma 150

[171] Kudzin, Z. H. ; Kotinski, A. *Synthesis* **1980**, 1029-1032.

Au cours de cette réaction, il note lui aussi que l'élimination de l'acétate de zinc pose problème lors du traitement : cette espèce est en effet soluble dans le milieu, et retient sans doute une partie du produit par complexation. Il propose alors, après filtration pour éliminer le zinc solide en excès, de traiter le brut réactionnel par de l'acide sulfurique 2N en solution dans l'acide acétique. Cette opération permet de former du sulfate de zinc, qui précipite, et peut être filtré à son tour.

Dans ces conditions, après 2 heures de sonication, les trois produits suivants sont isolés :

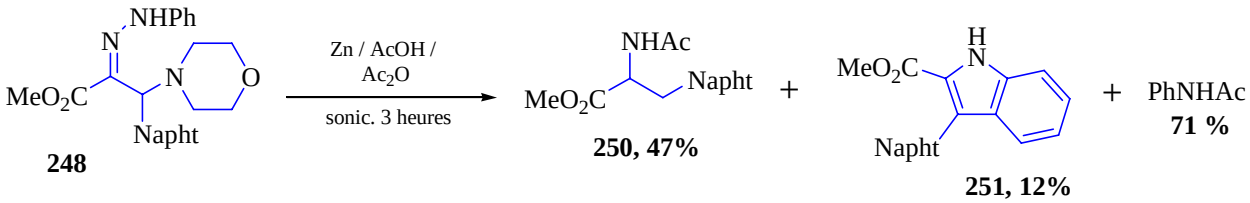


Schéma 151

Le produit majoritaire est l'aminoacide attendu **250**, accompagné d'un indole **251**, produit de transposition de Fischer[172], et de 71 % d'aniline acétylée, produite lors du départ de –NHPh.

Avec le composé de réduction intermédiaire **B'**, et en présence d'acide acétique, nous nous trouvons dans les conditions de la synthèse d'indoles de Fischer :

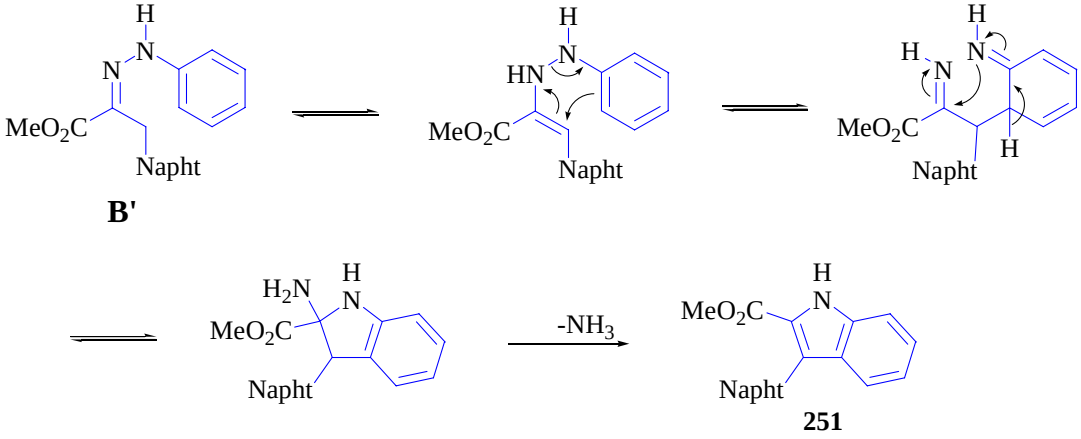


Schéma 152

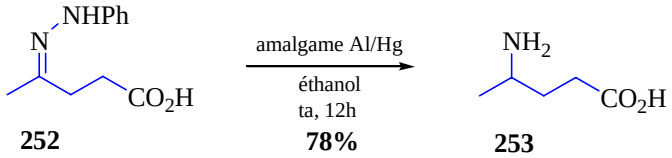
La force motrice de la réaction est l'aromatisation finale, accompagnée d'une élimination d'ammoniac. La présence de cet indole semble indiquer que la première étape de notre réduction est l'élimination de l'amine.

[172] Robinson, *The Fischer Indole Synthesis* ; Wiley : New York, **1983**.

Toutes les tentatives de réduction avec ce système nous ont conduits aux mêmes rendements. Parallèlement, nous avons testé un autre système réducteur.

B. Réductions à l'amalgame aluminium / mercure

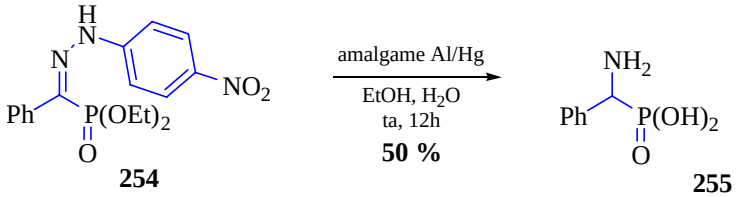
Nous nous sommes inspirés d'une réduction à l'amalgame aluminium / mercure utilisée par Cane dans la synthèse du cyclonerodiol[173] :



252 **78%** **253**

Schéma 153

Cette méthode nous a semblé d'autant plus attrayante qu'elle avait déjà été utilisée par Kosolapoff pour la réduction de la *p*-nitrophénylhydrazone **254**[174].

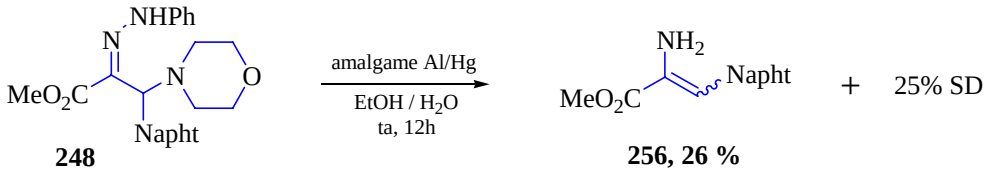


254 **50 %** **255**

Schéma 154

Elle pourrait donc être efficace également sur l'hydrazonophosphonate **162**.

Le brut réactionnel, laiteux, est agité une nuit à température ambiante puis filtré. Après extraction et purification, on obtient 26% de produit de réduction insaturé **256** accompagné de 25% d'hydrazone de départ :



248 **256, 26 %**

Schéma 155

[173] Cane, D. E. ; Shiao, M-S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 3203-3207.
[174] Kosopaloff, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 1283.

La formation de ce composé non complètement réduit pourrait s'expliquer comme suit (schéma 156) : la première réduction suit le même déroulement que pour l'obtention du composé **B** avec le zinc (hydrazone déaminée) : on élimine l'amine pour obtenir l'intermédiaire **B'**. Ce dernier subit ensuite une seconde réduction, pour donner l'imine **C**. A ce stade, le potentiel réducteur de l'amalgame dans le milieu réactionnel n'est sans doute pas suffisant pour réduire cette dernière, et le composé s'isomérise en énamine **256**, plus stable.

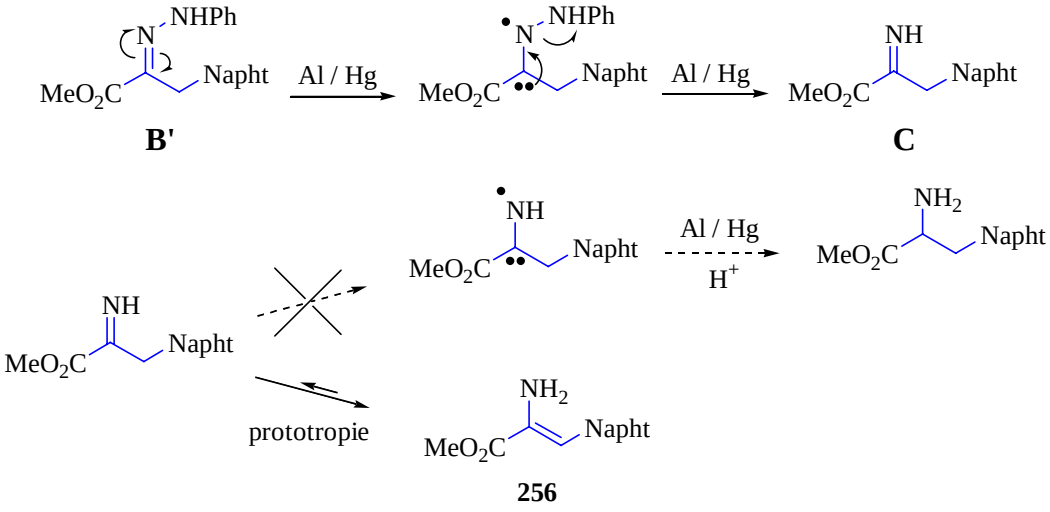


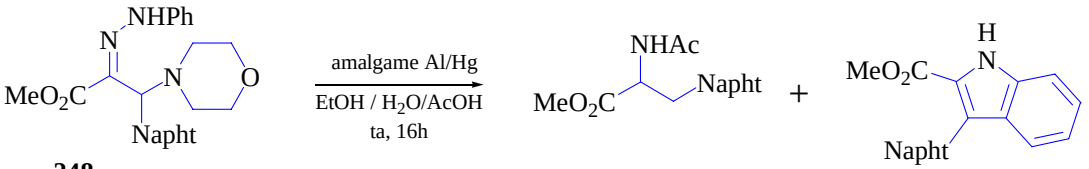
Schéma 156

Cette réaction s'accompagne d'une perte de 50% de produit. Le produit perdu pouvant être complexé à l'aluminium, les essais suivants ont été hydrolysés avec une solution saturée de sel de Seignette (tartrate double de sodium et de potassium). Malheureusement, cette précaution n'a pas permis d'améliorer de manière significative le bilan massique.

Avec un temps de réaction plus long, le produit de départ est consommé entièrement, mais le rendement chute à 10%.

Enfin, en vue de faciliter éventuellement les protonations des intermédiaires, et donc leur réduction, nous avons remplacé l'eau par une solution saturée de chlorure d'ammonium. Le rendement chute alors, à 11%.

L'acide acétique ayant donné de bons résultats avec le zinc, nous l'utilisons comme source de protons (11:3:2, éthanol/eau/AcOH). L'aminoacide attendu **250** est isolé, avec un rendement moyen de 40 % :



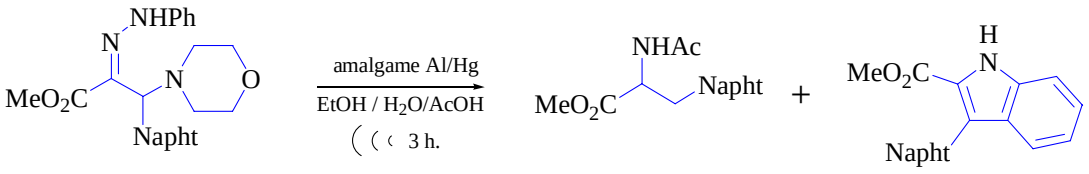
248 **250, 40%** **251, 11%**

Schéma 157

Malheureusement, le bilan massique n'est encore que de 50 %.

Afin d'activer le métal, la même expérience est conduite sous sonication. En effet, dans une étude sur la réduction d'α-époxycétones par l'amalgame aluminium / mercure[175] sous ultrasons, Moreno note une activation importante. Pour un même temps de réaction, il obtient un rendement supérieur de 20% en moyenne, et une accélération notable de la réaction (jusqu'à 4 fois plus rapide).

La réaction conduite sous ultrasons pendant trois heures ne permet pas d'améliorer le rendement de manière significative.



248 **250, 44%** **251, 13%**

Schéma 158

Les auteurs indiquent également que la fréquence d'irradiation optimale pour le type de réaction étudiée est d'environ 100 kHz. La fréquence de notre sonicateur n'est que de 35 kHz. Cette différence permet peut-être d'expliquer le manque d'activation observée.

Cependant, nous constatons toujours le même problème de bilan massique. Le produit de départ est certes intégralement consommé, mais on ne récupère qu'environ 55% de produit à l'arrivée. Nous avons donc envisagé diverses variations sur la même réaction, afin d'améliorer le bilan massique. Les résultats sont présentés dans le tableau 13.

[175] Moreno, M. ; Melo, M. L. ; Neves, C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 353-356.

Entrée	Conditions expérimentales	250	251
1	Al/Hg, EtOH, H_2O, AcOH, 16h, t.a. sel de Seignette	40 %	11 %
2	Al/Hg, EtOH, H_2O, AcOH, 3h, sonic. sel de Seignette	44 %	13 %
3	Al/Hg, EtOH, H_2O, AcOH, 3h, sonic. sel de Seignette puis $(K_2CO_3)_{sat}$	52 %	14 %
4	Idem entrée 3, puis Ac_2O, DMAP, Et_3N, CH_2Cl_2	47 %	9 %
5	Al/Hg, EtOH, H_2O, glycine, 3h, sonic., sel de Seignette puis $(K_2CO_3)_{sat}$	45 %	12 %
6	Al/Hg, EtOH, H_2O, acide tartrique, 3h, sonic., sel de Seignette puis $(K_2CO_3)_{sat}$	47 %	12%
7	Al/Hg, EtOH, H_2O, AcOH, AcONa, 3h, sonic., sel de Seignette puis $(K_2CO_3)_{sat}$	45 %	10 %

Tableau 13

➢ *Entrée 3 :* Le traitement avec une solution saturée en sel de Seignette est complété par une extraction en milieu basique (ajout de solution saturée de carbonate de potassium), afin de ne pas perdre l'amine **250** sous forme protonnée en phase aqueuse. Le rendement global atteint la valeur plus satisfaisante de 66 %, dont 52 % d'aminoester désiré.

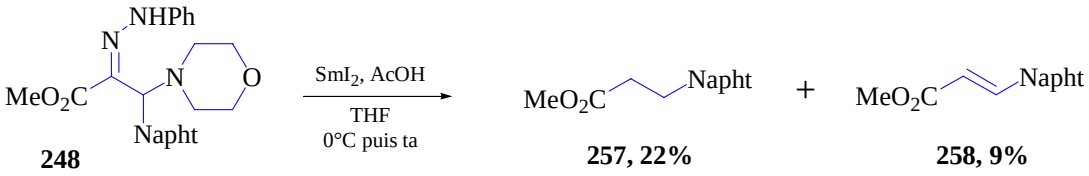
➢ *Entrée 4 :* Le brut réactionnel est traité (après extraction et évaporation des solvants) par l'anhydride acétique en milieu basique. Cette protection sous la forme d'un acétate devrait limiter les pertes de l'amine libre durant l'extraction et la purification sur silice. L'effet de cette protection n'est pas significatif.

➢ *Les entrées 5, 6 et 7* ont pour objet de modifier le caractère acido-basique du milieu. On passe ainsi d'un milieu acide à des milieux tamponnés. Les rendements sont équivalents à celui obtenu avec l'acide acétique seul.

Finalement, nous retiendrons comme conditions optimales celles précisées en entrée 3 : trois heures de sonication en présence d'amalgame aluminium / mercure et d'acide acétique, en solution dans un mélange eau/éthanol. Le brut réactionnel est ensuite agité une nuit avec une solution saturée de sel de Seignette, et l'extraction est réalisée en milieu basique à l'aide de carbonate de potassium.

C. Autres systèmes réducteurs

Nous avons également testé le diiodure de samarium. Ce réactif est en effet utilisé par Keck pour le clivage réducteur de liaisons N-O, sur des oximes ne donnant pas de résultats satisfaisants avec les amalgames aluminium ou sodium / mercure[176].



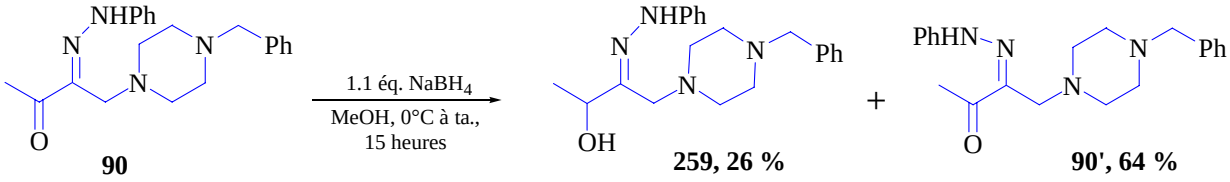
248 **257, 22%** **258, 9%**

Schéma 159

Ce premier résultat n'est pas concluant, puisque non seulement le rendement est faible, mais les produits obtenus ne portent plus de fonctionnalité aminée, ce qui n'est pas le but recherché. Un autre essai réalisé dans le THF avec du méthanol n'ayant donné aucun résultat, nous avons abandonné cette voie.

Enfin, nous avons testé les donneurs d'hydrures sur les cétohydrazones.

Un premier essai de réduction est réalisé par addition lente de $NaBH_4$ sur une solution de l'hydrazone dans le méthanol à 0 °C. L'agitation est ensuite poursuivie toute la nuit à température ambiante.



90 **259, 26 %** **90', 64 %**

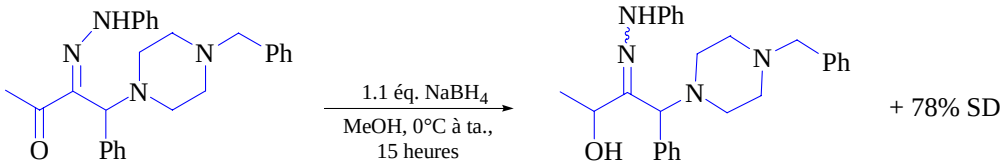
Schéma 160

Après purification, on isole 26 % d'alcool **259** accompagné de 64 % du produit de départ isomérisé[177] **90'**, mais aucune trace d'hydrazone réduite. Augmenter le temps de réaction et la quantité de réducteur ne permettent pas de consommer intégralement le produit de départ.

La réaction de réduction de l'hydrazone doit être trop lente, et $NaBH_4$ finit par réagir sur le méthanol. Le milieu devient alors sans doute suffisamment basique pour déprotoner l'hydrazone, qui, sous sa forme anionique, ne peut plus être réduite.

[176] Keck, G. E. ; Wager, T. T. ; McHardy, S. F. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11755-11772.

La même réaction menée sur l'hydrazone substituée **95** a conduit à un résultat similaire. On isole en effet seulement 20 % d'alcool **260**, sous forme de deux isomères non séparables (dans une proportion de 85/15) et 78 % de produit de départ.



95 **260, 20 %**

Schéma 161

A nouveau, malgré un temps de réaction plus long, une augmentation de la quantité de $NaBH_4$ et un chauffage du mélange au reflux, la cétone **95** n'a pu être consommée complètement.

Nous avons alors voulu vérifier si les hydrazones simples adoptaient un comportement similaire dans les mêmes conditions réactionnelles :

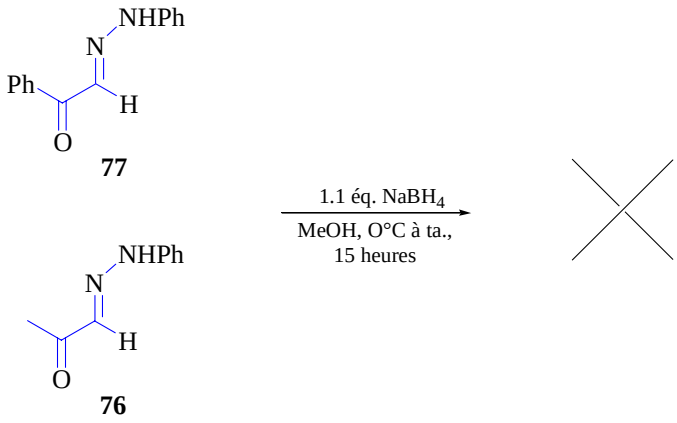


Schéma 162

Dans ce cas, l'hydrazone de départ est consommée, mais elle conduit uniquement à des produits de dégradation.

Finalement, devant l'impossibilité d'observer la moindre hydrazone réduite ou de réaliser la réduction de la cétone de manière satisfaisante, nous n'avons pas poursuivi dans cette voie.

[177] voir en partie expérimentale les différences de déplacement du proton NH, et les différences de Rf. Celles ci correspondent à celles mentionnées par Sakakura et Barton (voir chapitre 0, annexe p 94.).

D. Perspectives

Nous avons mis au point des conditions de réduction de l'esterhydrazone **248**, en présence d'amalgame aluminium / mercure, avec un rendement modeste. D'autres conditions seraient à étudier sur ces substrats :

➢ Par exemple les hydrogénations catalysées au palladium sur charbon, rendues très efficaces et faciles à mettre en œuvre dans les conditions de Bose, avec du formiate d'ammonium, sous micro-ondes[178] :

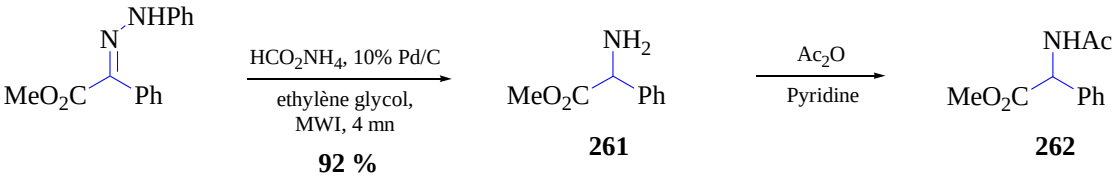


Schéma 163

➢ Enfin, une séquence de réduction d'oximes en énamines, elles-mêmes réduites en amines a attiré notre attention :

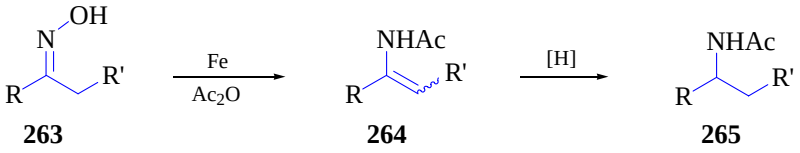
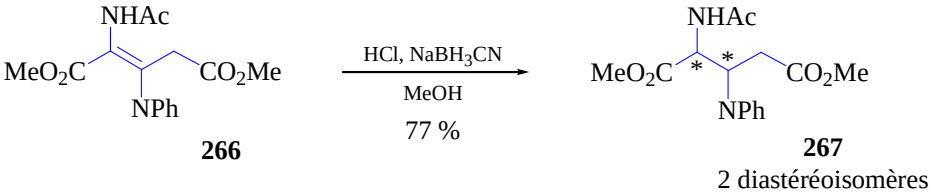


Schéma 164

◆ La réduction d'oximes **263** est réalisée par le fer en présence d'anhydride acétique (avec parfois ajout d'acide acétique). L'imine acétylée obtenue s'isomérise en énamine **264**, plus stable[179].

◆ L'hydrogénation peut être réalisée en version racémique par le cyanoborohydrure de sodium en présence d'acide chlorhydrique dans le méthanol[180] (schéma 165) :

[178] Bose, A. K. ; Banik, B. K. ; Barakat, K. J. ; Wagle, D. R. ; Manhas, M. S. *J. Org. Chem* **1999**, *64*, 5746-5753.
[179] Tout d'abord mise au point dans l'anhydride acétique et la pyridine : Boar, R. B. ; Mc Ghie, J. F. ; Robinson, M. ; Barton, D. H. R. ; Horverell, D. C. ; Stick, R. V. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1975**, 1237.
Cette réduction est ensuite réalisée dans l'anhydride acétique en présence de fer : Barton, D. H. R. ; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 2191.
Pour une reference récente, voir : Moody, C. J. ; Hugues, R. A. ; Thompson, S. P. ; Alcaraz, L. *Chem. Commun.* **2002**, 1760-1761.
[180] Baumgartner, H. ; O'Sullivan, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2775-2784.

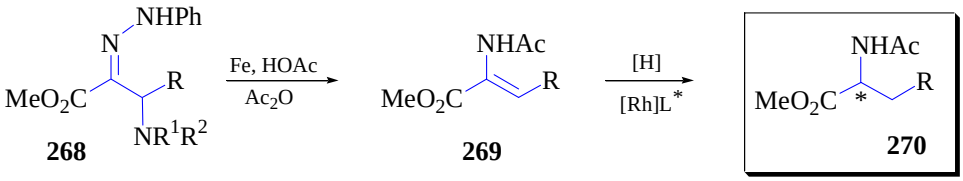


266 **267**
2 diastéréoisomères

Schéma 165

Une hydrogénation asymétrique de l'imine peut être envisagée en présence de rhodium. Divers ligands chiraux ont été mis au point pour contrôler efficacement la stéréochimie de l'amine **265** obtenue[181] (schéma 164).

Appliquée aux hydrazones **268**, cette séquence pourrait nous permettre d'obtenir des amines fonctionnalisées **270**, chirales ou non :



268 **269** **270**

Schéma 166

Conclusion

La réaction de Mannich des hydrazones mise au point au laboratoire est particulièrement efficace pour la synthèse de divers adduits de Mannich et d'hétérocycles. Une application élégante à la synthèse de quinoléines et une méthode de réduction ont été également été étudiées. Bien que les rendements obtenus soient encore modestes, cette dernière permet d'obtenir un aminoacide en une étape à partir de l'adduit de Mannich correspondant.

Néanmoins, ce couplage de Mannich reste toujours limité aux hydrazones avec groupements attracteurs en α. De plus, le spectre des nucléophiles utilisables sur l'azoalcène est relativement restreint.

Ainsi, tout comme Valérie Atlan l'a fait à partir des conditions de réaction de Keil et Ried, nous devons améliorer cette aminoalkylation des hydrazones. Le chapitre suivant sera consacré à cette étude.

[181] Ligands à base de ferrocènes : Boaz, N. W. ; Debenham, S. D. ; Mackenzie, E. B. ; Large, S. E. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2421-2424. Ligands phosphorés : Zhang, X. ; Tang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1612-1613.

Chapitre II

Nouvelles Avancées

dans la réaction de Mannich[182]

[182] The Mannich reaction of hydrazones : improved reactivity under solvent-free conditions.

El Kaïm, L. ; Gautier, L. ; Grimaud, L. ; Harwood, L. M. ; Michaut, V. *Green Chemistry* **2003**, *5*, 477-479.

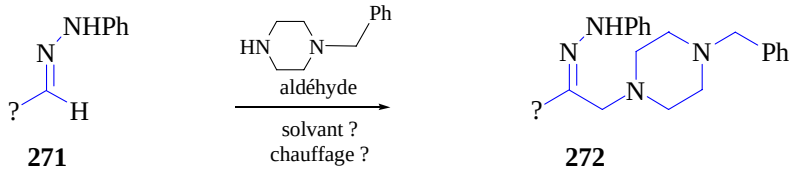
New insight into the azaenamine behavior of *N*-arylhydrazones : first aldol and improved Mannich reactions with unactivated aldehydes. El Kaïm, L. ; Gautier, L. ; Grimaud, L. ; Michaut, V. *Synlett* **2003**, *12*, 1844-1846.

Introduction

Dans les conditions de Keil et Ried comme dans celles utilisées au laboratoire, la réaction de Mannich reste pour l'instant limitée aux hydrazones portant un groupement attracteur en α (carbonyle ou aromatique fortement appauvri). Nous devons étendre cette réaction de Mannich à d'autres hydrazones aromatiques, portant en α un groupe alkyle ou aryle par exemple.

Or, nous l'avons vu dans les rappels bibliographiques, un 'simple' changement de solvant a permis d'étendre considérablement le spectre de la réaction de Mannich des hydrazones. En effet, réalisée au reflux de l'éthanol[183], cette réaction reste limitée au formaldéhyde, tandis qu'avec le toluène, elle s'étend à toute une gamme d'aldéhydes aromatiques, aliphatiques et α,β-insaturés.

L'extension de la réaction à une gamme plus large d'hydrazones aromatiques **271** nous semblait donc accessible, *via* une nouvelle amélioration des conditions réactionnelles.



271 **272**

Schéma 167

[183] Conditions de Keil et Ried, voir chapitre 0, partie II.

I) Mise au point des conditions réactionnelles

A. Réaction au micro-ondes

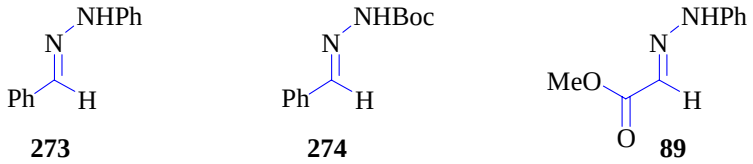
Depuis une petite dizaine d'années, l'usage des micro-ondes se répand dans les laboratoires. La première revue date de 1995[184], et de nombreuses réactions réalisées au micro-ondes y sont citées. Sans s'étendre sur le véritable effet de cette méthode (simple effet thermique ou véritable activation ?..[185]), il faut noter que de nombreuses réactions se trouvent accélérées, et leur rendement augmenté de manière significative.

Les micro-ondes pourraient alors avoir un effet activant également dans notre cas, et nous permettre d'observer la formation d'adduits de Mannich inaccessibles jusqu'alors.

Nous nous plaçons dans les conditions mises au point par Bose[186] :

- Le solvant est polaire et à haut point d'ébullition.
- Les temps et puissance de chauffage sont choisis de manière à obtenir une température comprise entre 110 et 130 °C après 3 mn d'irradiation dans un appareil domestique.

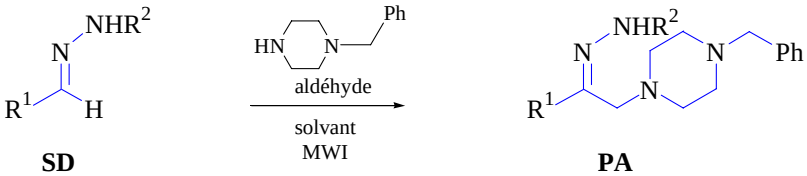
Divers essais sont conduits sur les hydrazones de départ suivantes :



273 **274** **89**

Schéma 168

L'objectif est d'obtenir, après réaction de Mannich avec la *N*-benzylpipérazine et le formaldéhyde (avec le benzaldéhyde pour un essai), diverses hydrazones **PA** ne portant pas de groupement attracteur en α :



SD **PA**

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 14 :

[184] Caddick, S. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10403-10432.
[185] A ce sujet, voir la revue récente Kuhnert, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1863-1866.
[186] Bose, A. K. ; Banik, B. K. ; Barakat, K. J. ; Wagle, D. R. ; Manhas, M. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5746-5753.

Entrée	SD	Formald.	Amine	Solvant	PA	Rendements
1	**273**	1.1 éq.	1.1 éq.	éthylène glycol	**275**	39 % SD, 5 % PA
2	**273**	2.4 éq.	2.2 éq.	éthylène glycol	**275**	32 % SD, 8 % PA
3	**274**	2.4 éq.	2.2 éq.	éthylène glycol	**X**	SD
4	**273**	2.4 éq.	2.2 éq.	xylène	**X**	SD
5	**273**	2.4 éq.	2.2 éq.	xylène/2-méthoxyéthanol	**275**	61 % SD, 8 % PA
6	**273**	2.4 éq.	2.2 éq.	2-éthoxyéthanol	**275**	51 % SD, 14 % PA
7	**273**	2.4 éq. (benzaldéhyde)	2.2 éq.	2-éthoxyéthanol	**X**	SD
8	**273**	5.0 éq.	5.2 éq.	2-éthoxyéthanol / toluène	**275**	32 % SD, 53 % PA
9	**273**	10.0 éq.	10.0 éq.	2-éthoxyéthanol / toluène	**275**	72 % PA
10	**274**	10.0 éq.	10.0 éq.	2-éthoxyéthanol / toluène	**X**	SD
11	**89**	10.0 éq.	10.0 éq.	2-éthoxyéthanol / toluène	**94**	41 % PA

Tableau 14

➢ *entrées 1,2,3 :* l'emploi d'un solvant polaire et protique (conditions de Keil et Ried) permet d'observer la formation de l'adduit de Mannich. Cependant, les rendements sont très faibles. Dans les mêmes conditions, l'hydrazone **274** ne réagit pas.

➢ *entrée 4 :* l'utilisation d'un solvant apolaire aprotique (conditions de Valérie Atlan) ne conduit qu'au produit de départ. Le formaldéhyde de départ (40% mass. dans l'eau) n'est pas soluble dans le solvant.

➢ *entrée 5 :* l'emploi d'un mélange 1:1 de xylène et de 2-méthoxyéthanol permet de solubiliser les produits de départ (le mélange xylène / éthylène glycol ne convient pas). Le rendement est toujours très faible, mais le bilan massique est amélioré.

➢ *entrées 6 et 7 :* dans le 2-éthoxyéthanol seul (son point d'ébullition est supérieur à celui du 2-méthoxyéthanol, pour une polarité similaire), le rendement est légèrement amélioré si la réaction est menée avec du formaldéhyde. Avec le benzaldéhyde, aucun produit de couplage n'est observé.

➢ *entrées 8 et 9 :* une augmentation de la stœchiométrie des réactifs permet d'observer une augmentation significative du rendement en adduit (72 %), et du bilan massique (85 %).

➢ *entrées 10 et 11 :* l'hydrazone **274** n'a pas réagi, et l'esterhydrazone **89** donne l'adduit de Mannich **94** avec un rendement moyen de 41 %.

Nous avons donc mis au point un protocole qui nous permet d'observer, pour la première fois, un couplage de Mannich entre une hydrazone ne portant aucun groupement attracteur et le formaldéhyde :

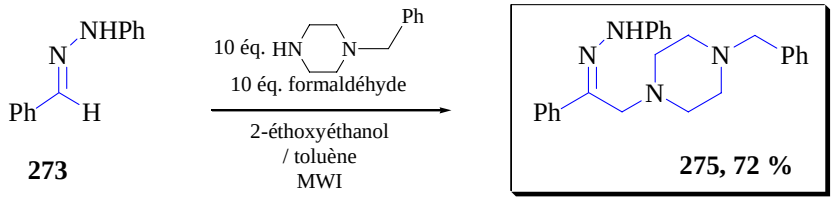


Schéma 169

Avant de généraliser cette réaction à d'autres hydrazones, vérifions si l'activation est due aux micro-ondes, ou simplement à un effet thermique lié à l'échauffement des molécules de solvants.

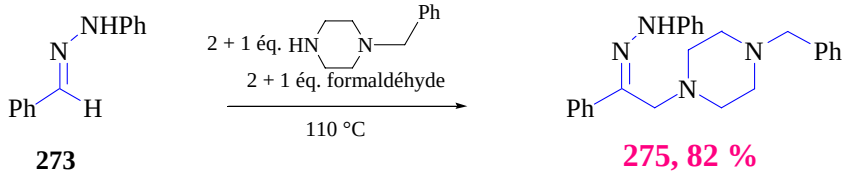
La même réaction est menée avec un simple chauffage à 150 °C pendant 8 heures. L'adduit **275** attendu est obtenu, avec un rendement encore meilleur de 79 %.

Il semble donc que l'activation de la réaction de Mannich soit liée non pas aux micro-ondes, mais plus simplement à une augmentation de la concentration des réactifs (le chauffage est comparable à celui utilisé pour la réaction au reflux du toluène).

Nous nous sommes alors appuyés sur ces premiers résultats pour mettre au point une réaction de couplage de Mannich sans solvant sur des hydrazones non activées.

B. Mise au point de conditions réactionnelles sans solvant

Ayant constaté l'activation liée à l'utilisation d'un excès de formaldéhyde et de *N*-benzylpipérazine, nous conduisons la réaction avec 2 équivalents de ces réactifs, et sans solvant. Après trois heures de chauffage à 110 °C, il reste du produit de départ. Un équivalent de chaque réactif est ajouté, et l'on chauffe à nouveau trois heures.



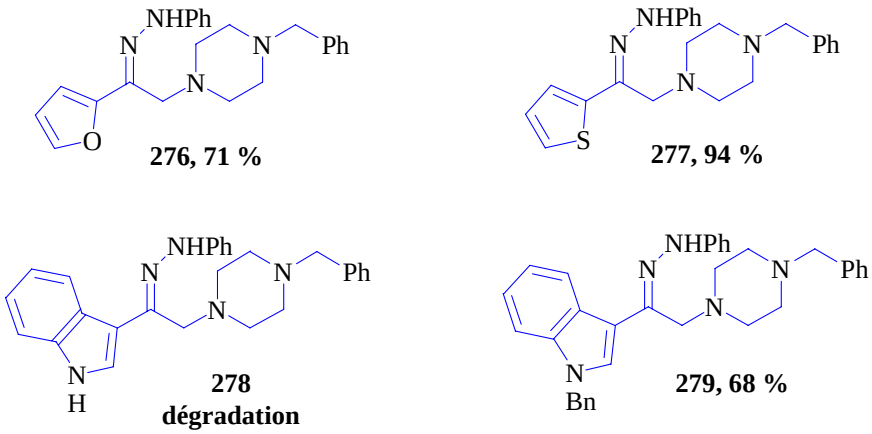
273 **275, 82 %**

Schéma 170

L'adduit **275** est obtenu avec un rendement de 82 %.

Ces nouvelles conditions très attrayantes doivent être généralisées à diverses hydrazones, aldéhydes et amines. Afin de faciliter la purification et d'améliorer la lisibilité des spectres RMN, le brut réactionnel est traité avec une solution saturée de sulfate de cuivre. Ce dernier forme en effet un précipité avec la *N*-benzylpipérazine en excès. Après ajout de dichlorométhane, le mélange triphasique obtenu est ensuite filtré sur célite. Les phases aqueuses et organiques obtenues subissent ensuite les traitements habituels avant purification.

1. Hydrazones aromatiques et hétéroaromatiques



276, 71 % **277, 94 %**

278
dégradation **279, 68 %**

Schéma 171

Les hydrazones dérivées du furfural et du 2-thiophènecarboxaldéhyde conduisent au adduits de Mannich **276** et **277** avec de bons rendements.

Dans le cas de l'indole en revanche, l'hydrazone de départ disparaît, mais on obtient un mélange de plusieurs produits inséparables. Le NH libre de l'indole induit vraisemblablement différentes attaques électrophiles sur le noyau aromatique.

La protection de l'indole par un benzyle permet d'obtenir l'adduit **279** escompté avec un rendement de 68 %.

Pour les mêmes raisons, la réaction sur l'hydrazone dérivée du salicylaldéhyde conduit, entre autres, à 5 % de l'adduit de Mannich désiré **280** et 20 % d'un adduit **281** ayant subi une addition supplémentaire sur le noyau aromatique du phénol.

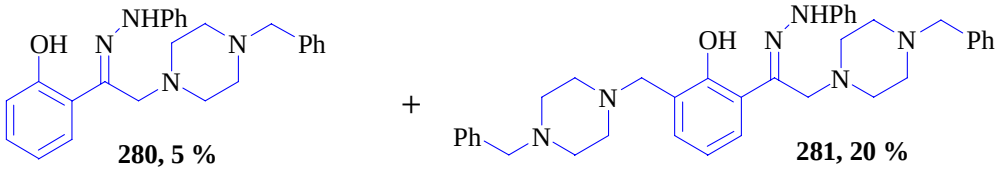


Schéma 172

Les aromatiques substitués en position 2 par un chlore ou une amine acétylée donnent également de bons rendements.

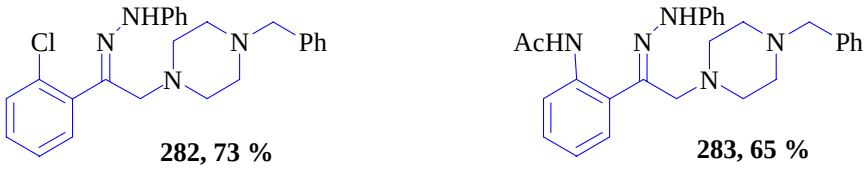


Schéma 173

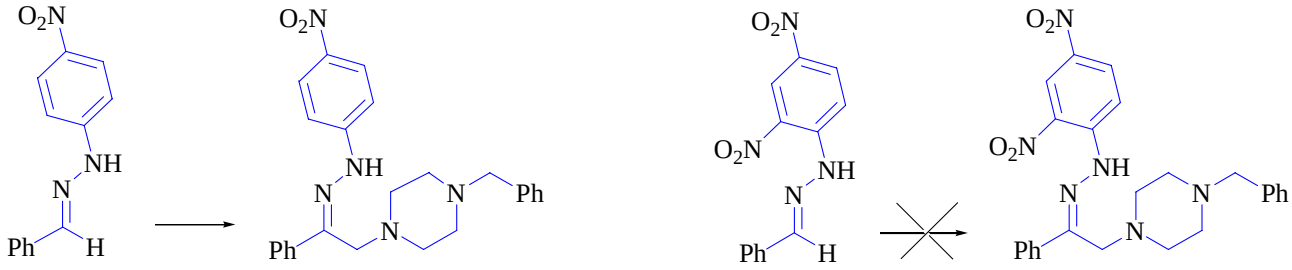
↳ Ainsi, les hydrazones portant des aromatiques en α (pourvu qu'ils ne portent pas de groupements susceptibles d'activer leur nucléophilie) sont de bons partenaires pour la réaction de Mannich.

2. Hydrazones portant un groupement attracteur sur l'azote

Nous avons tenté d'évaluer l'effet d'un substituant attracteur sur le noyau aromatique de l'hydrazone.

L'hydrazone de départ nitrée **284** est préparée selon les conditions habituelles, et est soumise aux nouvelles conditions de Mannich sans solvant (schéma 174). Dans ce cas, la réaction est beaucoup plus rapide, puisque 2 heures de chauffage suffisent pour observer une conversion

complète. Il n'est donc pas nécessaire d'ajouter un troisième équivalent des réactifs. L'adduit **285** est obtenu avec un excellent rendement de 95 %, soit une légère amélioration par rapport aux 82 % obtenus pour l'hydrazone non nitrée.



284 **285, 95 %** **286** **287, 0 %**

Schéma 174

En revanche, quelle que soit la température, l'hydrazone dinitrée **286** n'est pas soluble dans le mélange *N*-benzylpipérazine-formaldéhyde. Elle reste intacte.

Ce dernier résultat nous conduit à envisager la même réaction sur d'autres hydrazones portant un groupement attracteur sur l'azote :



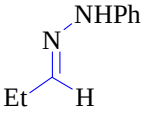
274 **288**

Schéma 175

A nouveau, l'hydrazone **274** ne réagit pas, tout comme l'hydrazone **288**.

3. *Alkylhydrazones*

Forts de ces résultats, pleins d'espoir et toujours plus gourmands (comme tout chimiste qui se respecte), nous aimerions étendre ces résultats aux alkylhydrazones **289** :



289

Le suivi CCM de la réaction permet d'observer la lente (et incomplète) disparition du produit de départ, accompagnée de l'apparition de multiples taches. Parmi celles-ci, une tache majoritaire correspond, après purification, à un mélange de deux adduits de Mannich non séparables :

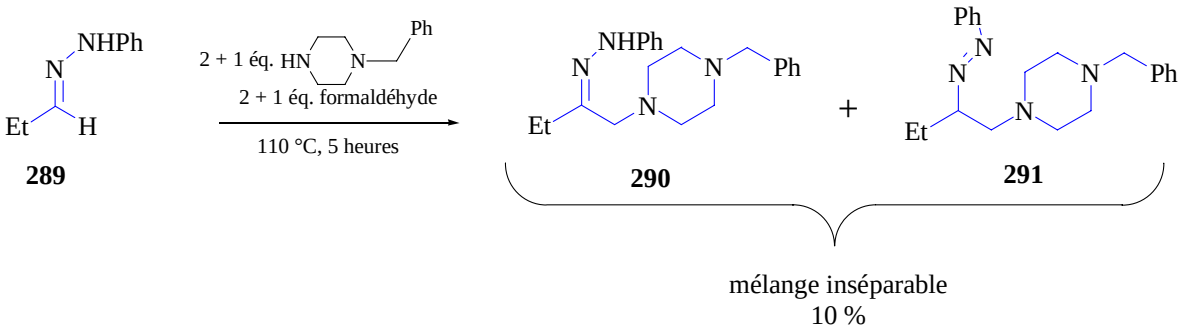


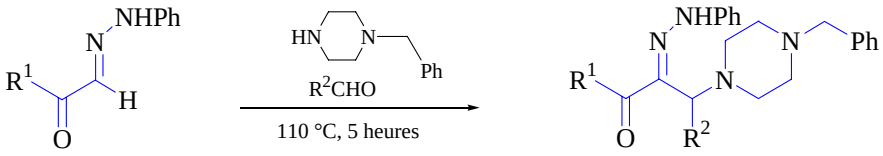
Schéma 176

L'hydrazone attendue **290** est accompagnée de l'azo **291**. La structure de ce dernier est déterminée sans ambiguïté grâce aux divers couplages apparaissant entre les protons de l'éthyle et le proton au pied de l'azo.

La formation de cet azo est assez surprenante : nous n'avions jamais observé cet intermédiaire de la réaction de Mannich des hydrazones. En effet, au cours de la réaction, l'azo se réarrange en hydrazo par prototropie, et l'équilibre a toujours été déplacé complètement en faveur de l'hydrazone. Sa présence semble donc indiquer que cette fois ci les deux formes existent en équilibre. L'azo peut alors subir une rétro-Mannich, et la réaction n'est plus totale.

4. Compatibilité avec les cétohydrazones

Les résultats précédemment obtenus au laboratoire dans le toluène sont reproductibles dans ces nouvelles conditions sans solvant.



Les rendements obtenus dans le toluène sont indiqués entre parenthèses.

Entrée	R^1	R^2	éq. amine	éq. aldéhyde	Adduit	Rendement
1	Me	H	2.0	2.0	**90**	97 % (96 %)
2	OMe	H	2.0 + 1.0	2.0 + 1.0	**94**	50 % (60 %)
3	Me	Ph	2.0	2.0	**95**	86 % (76 %)

Tableau 15

Les rendements sont du même ordre que l'on utilise l'une ou l'autre méthode.

De manière identique, avec les aldéhydes α,β-insaturés, on obtient les mêmes composés cycliques :

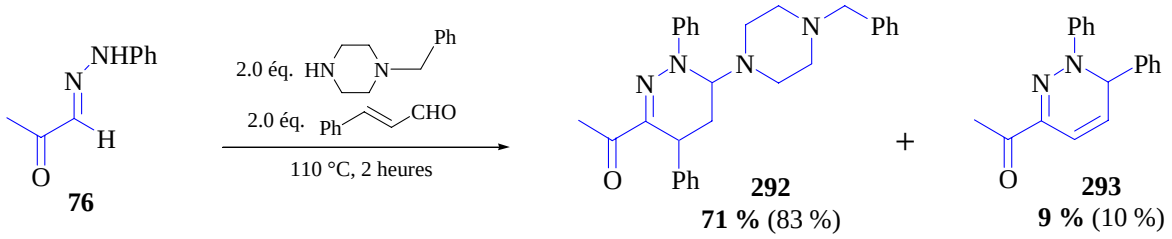


Schéma 177

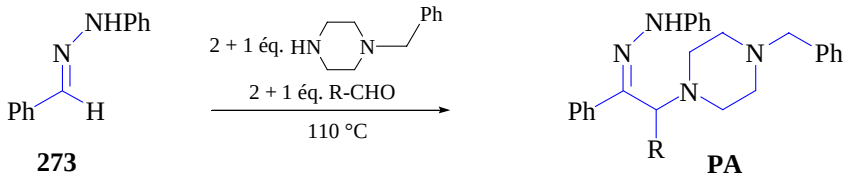
L'adduit **292** est obtenu par addition de Mannich en 1,4 sur l'iminium, puis cyclisation en 1,2 par l'azote. L'adduit **293** est obtenu quant à lui par addition en 1,4 de l'azote sur l'iminium, puis réaction de Mannich intramoléculaire en 1,2[187].

5. *Possibilité d'étendre à d'autres aldéhydes ?*

Nous avons mis au point de nouvelles conditions de réaction sans solvant pour le couplage de Mannich. Celles-ci permettent, pour la première fois, d'obtenir des adduits de Mannich ne portant pas de groupement attracteur en α. Elles sont compatibles avec les cétohydrazones, et généralisables à d'autre amines, mais pas aux alkylhydrazones. Ces résultats ont fait l'objet d'une publication[188].

Reste à présent à vérifier si nous allons être confrontés aux mêmes limitations que Keil et Ried concernant l'aldéhyde utilisé dans la réaction de Mannich.

Divers essais sont menés sur l'hydrazone modèle **273**, les résultats sont rassemblés dans le tableau 16 :



[187] Voir chapitre 0.
[188] The Mannich reaction of hydrazones : improved reactivity under solvent-free conditions. El Kaïm, L. ; Gautier, L. ; Grimaud, L. ; Harwood, L. M. ; Michaut, V. *Green Chemistry*, **2003**, *5*, 477-479.

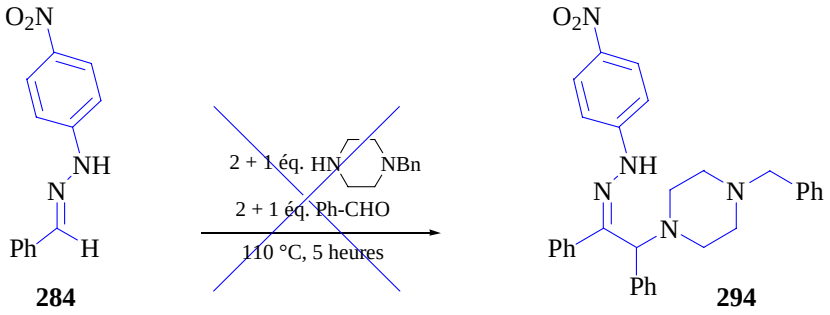
Entrée	R	Résultats
1	Ph	Pas de disparition de **273**.
2	*o*-NO_2-Ph	Disparition de **273**, pas de PA observé.
3	Ph-CH_2-CH_2-	Disparition de **273**, pas de PA observé.

Tableau 16

➢ *entrée 1* : malgré un chauffage prolongé, et des ajouts successifs des deux réactifs, le produit de départ ne disparaît pas.

➢ *entrées 2 et 3* : le produit de départ finit par disparaître, mais on observe un multitude de taches sur CCM, et la RMN du brut ne permet pas de détecter l'adduit attendu.

Une activation de la réaction avec le formaldéhyde a été observée lorsque l'aromatique de l'hydrazone est substitué en *para* par un groupe nitro. Les rendements étaient supérieurs, le temps de réaction et la stœchiométrie moindres. L'hydrazone **284** pourrait donc nous permettre d'observer un couplage avec le benzaldéhyde :



284 **294**

A nouveau, le produit de départ ne disparaît pas…

↳ Dans ces conditions, nous restons limités au formaldéhyde.

Nous avons alors envisagé d'ajouter le substituant R par une voie détournée[189] :

1) réaliser le couplage de Mannich avec le formaldéhyde,
2) puis tenter une alkylation en α de l'hydrazone par une double déprotonation.

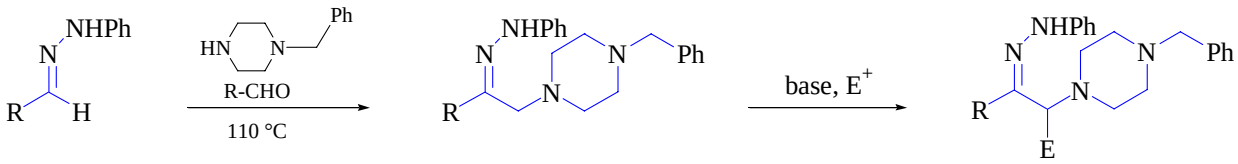
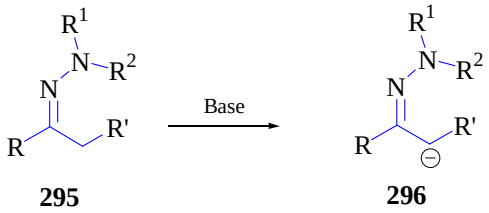


Schéma 178

C. Alkylation en α sur les adduits de Mannich

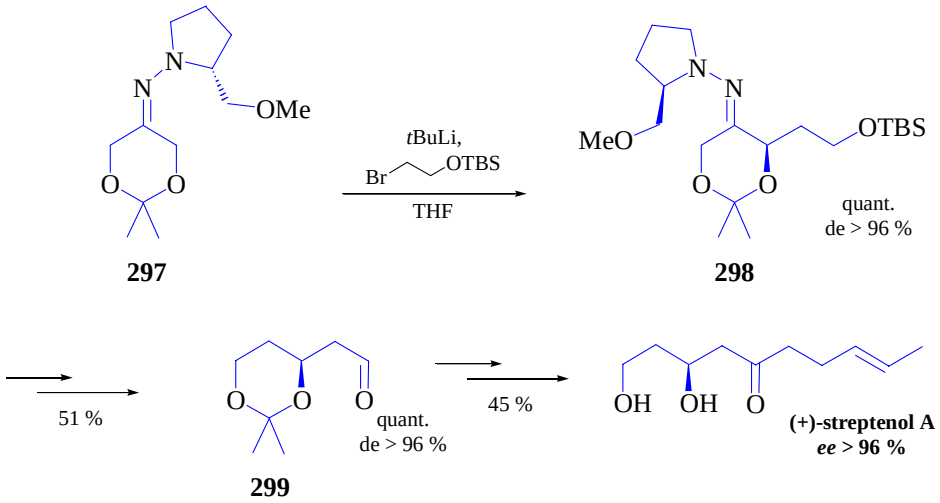
La déprotonation en α de *N,N*-dialkylhydrazones de type **295** est connue.



295 **296**

Schéma 279

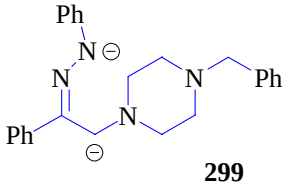
L'anion **296** est ensuite additionné sur divers électrophiles. Si l'hydrazone est *N*-substituée par un groupement chiral, l'addition peut devenir énantiosélective. Enders a mis au point cette stratégie sur les hydrazones SAMP et RAMP[190] en présence de nombreux électrophiles, et l'a appliquée récemment à la synthèse énantiosélective du (+)-streptenol A *via* le diol protégé **299** [191]:



297 **298** **299**

Schéma 280

Le cas de nos hydrazones est un peu différent, puisque l'hydrogène le plus acide est celui porté par l'azote. Nous devrons donc utiliser deux équivalents de base pour tenter de former le dianion **299** :



299

[189] Quelques essais de couplage sans solvant avec le benzaldéhyde, sous haute pression (9 à 19 kbars) ont été réalisés avec la collaboration de Lawrence Harwood, malheureusement sans résultat. De plus, les résultats obtenus avec la méthylcétohydrazone, le benzaldéhyde et la *N*-benzylpipérazine n'ont pas pu être reproduits

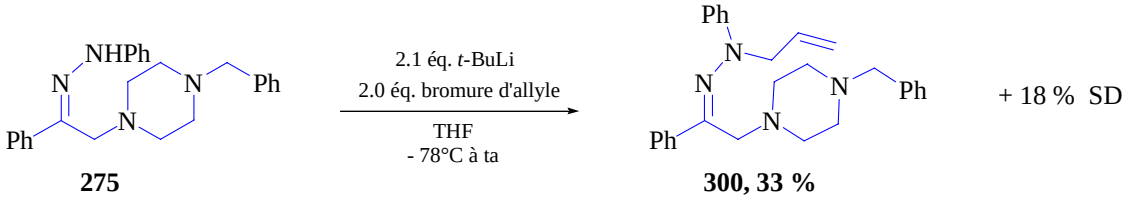
[190] Voir chapitre 0, partie II.

[191] Enders, D. ; Hudertmark, T. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 751-756.

La double déprotonation de ces hydrazones ne semble pas avoir déjà été étudiée.

1. *Sur une phénylhydrazone*

Une première tentative est réalisée sur l'adduit de Mannich **275**. Un solution de ce dernier dans le THF est refroidie à –78 °C, 2 équivalents de *t*-BuLi sont ajoutés lentement, et on laisse le mélange remonter à 0 °C. Après 30 mn à cette température, 2 équivalents de bromure d'allyle sont ajoutés à –78 °C. Le mélange est agité deux heures après lente remontée à température ambiante.



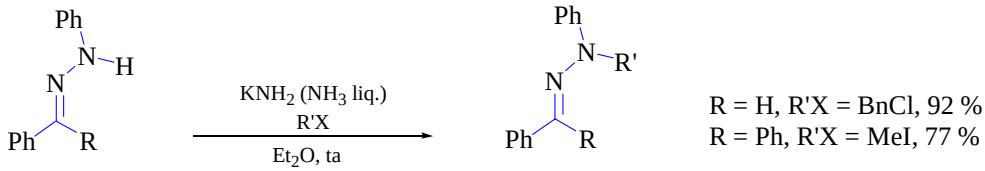
275 **300, 33 %**

Schéma 281

Après traitement et purification, on isole 18 % d'adduit de départ accompagné de 33 % d'un adduit allylé **300**, sur l'azote et non en α de l'hydrazone.

Ce résultat est à rapprocher des réactions de piégeage par des halogénures d'alkyles d'anions d'hydrazones *N*-monosubstituées **301**.

◆ Lorsqu'elles portent un groupement phényle, seule la *N*-alkylation est observée[192] :



301 **302**

Schéma 282

↳ Dans notre cas, il semble donc que seul le mono-anion ait été formé, et que celui-ci a été piégé par l'azote.

◆ A l'inverse, comme le montre une étude de Baldwin, lorsque l'hydrazone porte un groupe alkyle fortement encombré, comme le *t*-butyle, il est possible d'inverser la sélectivité et d'observer exclusivement la *C*-alkylation[193]. Dans cette étude, les anions sont piégés par des composés

[192] Kenyon, W. G. ; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 292.
[193] Baldwin, J. E. ; Adlington, R. M. ; Bottaro, J. C. ; Kolhe, J. N. ; Perry, M. W. D. ; Jain, A. U. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 4223-4234.

carbonylés (aldéhydes et cétones) afin de favoriser la *C*-alkylation (la *N*-alkylation est réversible dans ce cas). Nous réalisons alors plusieurs essais dans les conditions du schéma 281, avec le benzaldéhyde comme électrophile :

Entrée	Electrophile	additif	Résultat
1	PhCHO	/	**275**
2	PhCHO	HMPA	**275**
3	PhCHO	TMSCl	**275**
4	D_2O	/	**275**

Tableau 17

➢ *entrées 1 et 2* : Hélas, l'addition sur l'azote est devenue vraiment réversible…on n'observe que du produit de départ **275**, il n'y a aucune alkylation en α.

➢ *entrée 3* : la réaction est réalisée en deux temps. Après ajout d'un équivalent de base, sensé déprotoner le NH, 1 équivalent de TMSCl est ajouté. Ensuite, on ajoute à nouveau 1 équivalent de base, de manière à déprotoner en α en n'ayant qu'un mono-anion à former. A l'issue, on n'obtient à nouveau que l'adduit de départ **275**. Aucun produit α-alkylé n'est observé, pas plus que de l'hydrazone simplement protégée par le TMS.

➢ *entrée 4* : Afin de vérifier si les deux déprotonations, du NH et en α de l'hydrazone, ont bien lieu, le milieu réactionnel est hydrolysé avec D_2O. Sans succès, puisqu' aucun produit deutéré n'est observable par RMN.

↳ Cette absence de résultat ne nous permet pas de conclure : est-ce la déprotonation qui pose problème ou bien l'alkylation (ou les deux ..) ?

2. *Sur une esterhydrazone*

Nous changeons alors de substrat de départ et tentons la même réaction sur l'esterhydrazone **94** :

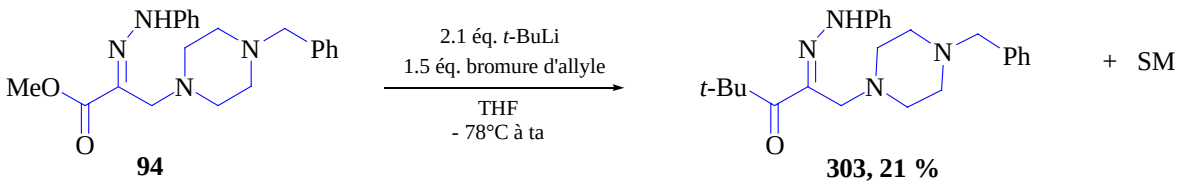


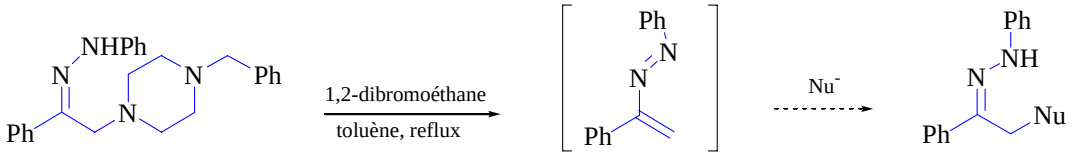
Schéma 283

Comme précédemment, les deux équivalents de *t*-BuLi sont ajoutés lentement à –78 °C, et l'on observe au fur et à mesure l'apparition d'une coloration rouge vif du milieu réactionnel. Après 30 mn à 0 °C, on ajoute 1.5 équivalents de bromure d'allyle à –78 °C. Le mélange est agité 30 mn à cette température, puis quatre heures après lente remontée à température ambiante. Après extraction et purification, on obtient le composé **303**, produit d'attaque sur l'ester par le *t*-Bu$^-$, pourtant peu nucléophile.

Conclusion

L'alkylation en α de nos hydrazones semble compromise pour l'instant : sur la phénylhydrazone **275**, on obtient une *N*-alkylation, tandis que sur l'esterhydrazone **94**, le *t*-BuLi attaque l'ester. La fonctionnalisation en α des adduits de Mannich ne semble donc pas envisageable par cette méthode.

Afin de valider l'intérêt des adduits de Mannich obtenus dans ces nouvelles conditions sans solvant, il reste à vérifier que l'on peut les soumettre avec succès aux conditions de génération de l'azoalcène et d'attaque par divers nucléophiles.

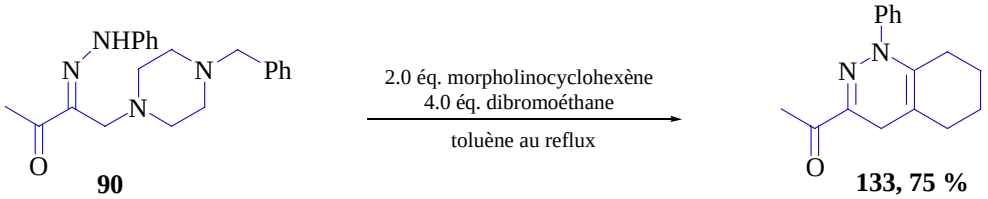


275 **304** **305**

Schéma 284

D. Génération de l'azoalcène et attaque nucléophile

Nous nous plaçons dans les conditions habituelles[194] :



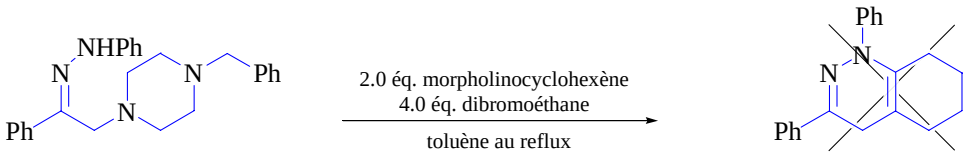
90 **133, 75 %**

Schéma 285

[194] Valérie Atlan, thèse, p 106.

En présence de 4 équivalents de dibromoéthane et de 2 équivalents de morpholinocyclohexène, l'azoalcène est généré *in situ*, puis subit une cycloaddition [4+2] pour conduire au bicycle **133** (schéma 285).

Dans les mêmes conditions, l'adduit **275** ne conduit à aucun produit d'addition :

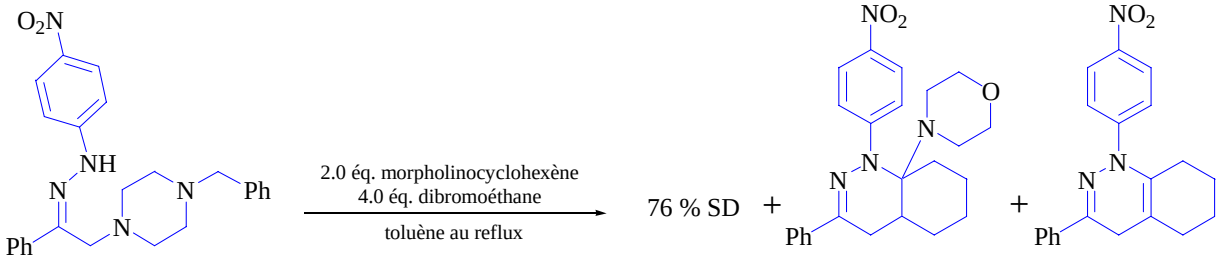


275 **306**

Schéma 286

Après 20 heures au reflux, le produit de départ est intact, et aucun produit nouveau n'est observable sur CCM

La présence du groupe nitro sur l'aromatique de l'hydrazone **285** pourrait permettre d'appauvrir l'azoalcène, et le rendre ainsi plus réactif vis à vis d'un dièNophile riche comme le morpholinocyclohexène.



285 **307** **308**

24 %
mélange 1:1

Schéma 287

L'hydrazone nitrée **285** conduit à un rendement global de 24 % de produit d'addition, et 76 % de produit de départ. C'est mieux, mais pas encore satisfaisant.
Après 4 heures au reflux du bromobenzène l'adduit **285** est entièrement dégradé.

↳ Les adduits de Mannich obtenus dans ces conditions ne sont pas réactifs en présence de morpholinocyclohexène et de 1,2-dibromoéthane.

Conclusion

Des conditions de réaction sans solvant ont été mises au point pour la réaction de Mannich des hydrazones. Il est à présent possible de faire réagir des hydrazones ne portant pas de groupement attracteur en α. Les résultats les plus significatifs ont été obtenus avec les arylhydrazones, inactives dans les conditions de Keil et Ried[195] ou de Valérie Atlan[196].

Ces résultats très encourageants sont néanmoins tempérés par le manque de réactivité des adduits obtenus en présence de dibromoéthane et de morpholinocyclohexène. Ce comportement hypothèque toute fonctionnalisation ultérieure des adduits, et donc limite très fortement leur intérêt synthétique.

Il convient donc de mettre au point une nouvelle version (la version Mannich.4 !) de cette réaction de Mannich des hydrazones, afin de pouvoir d'une part réaliser efficacement le couplage avec divers aldéhydes, et d'autre part envisager des fonctionnalisations *via* une attaque nucléophile sur l'azoalcène.

[195] Keil, G. ; Ried, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, *605*, 167-179.
[196] Valérie Atlan, thèse, p 86.

II) Utilisation d'autres amines

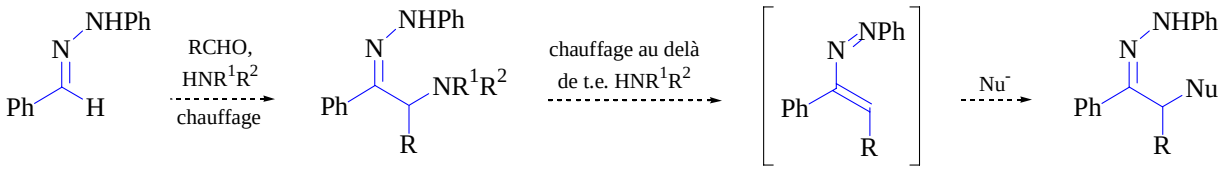
Notre but est le suivant :

➢ La réaction doit permettre de faire réagir une large gamme d'hydrazones (céto, alkyles, aryles..), avec différents aldéhydes (aliphatiques, aromatiques, α,β-insaturés..) et diverses amines.

➢ Les adduits de Mannich obtenus doivent pouvoir permettre de générer aisément l'azoalcène correspondant pour réagir avec divers nucléophiles.

Pour atteindre le deuxième objectif, nous devons imaginer une autre méthode d'élimination irréversible de l'amine. Jusqu'à présent, l'azoalcène était obtenu par précipitation d'un sel d'ammonium est issu de l'élimination *N*-benzylpipérazine dialkylée par le 1,2-dibromoéthane.

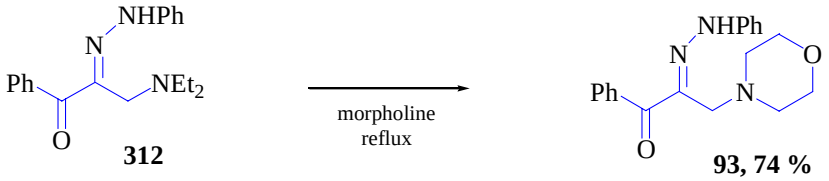
Il pourrait être envisageable de générer l'azoalcène **310** par voie thermique en préparant l'adduit de Mannich **309** avec une amine relativement volatile, et en le chauffant au delà de la température d'ébullition (t.e.) de cette dernière. Il faut en effet pouvoir éliminer l'amine du milieu si l'on veut que la formation de l'azoalcène soit irréversible :



273 **309** **310** **311**

Schéma 288

La faisabilité d'une telle séquence a été démontrée par Keil et Ried[197] qui ont réussi à substituer la diéthylamine par la morpholine, utilisée en solvant :



312 **93, 74 %**

Schéma 289

Remplacer la *N*-benzylpipérazine par une autre amine volatile moins nucléophile risque de diminuer l'efficacité des couplages[198] mais permettrait d'éviter l'emploi du 1,2-dibromoéthane..

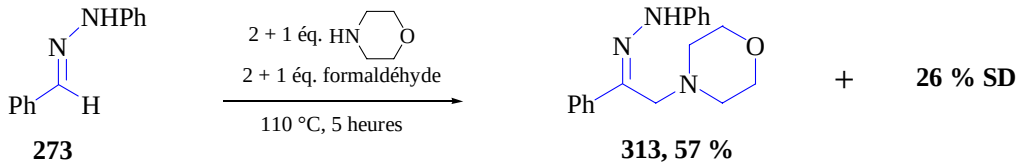
Cette méthode nous ouvrirait ainsi l'accès à une plus large gamme de nucléophiles.

[197] Keil, G. ; Ried, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, *605*, 167-179.
[198] voir les résultats obtenus par Valérie Atlan, cités chapitre 0, III.

A. Mise au point

Afin de valider cette hypothèse, deux adduits de Mannich sont préparés dans les conditions mises au point précédemment pour la *N*-benzylpipérazine.

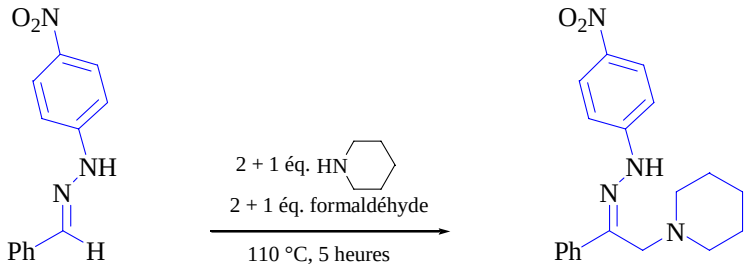
◆ L'adduit **313**[199] est isolé avec un rendement de 57 % :



273 **313, 57 %**

Schéma 290

◆ L'hydrazone nitrée[200] **284** et la pipéridine conduisent à l'adduit **314** avec un rendement de 90 % :



284 **314, 90 %**

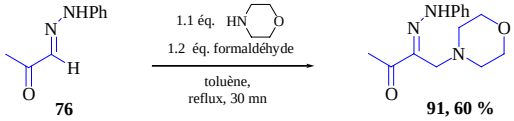
Schéma 291

↳ La morpholine et la pipéridine permettent le couplage avec de bons rendements. Les conditions réactionnelles mises au point semblent donc pouvoir être généralisables à diverses amines secondaires pourvu qu'elles soient suffisamment nucléophiles.

L'adduit de Mannich **314** est alors chauffé au reflux du chlorobenzène en présence d'un nucléophile. L'absence de dibromoéthane devrait nous permettre d'utiliser une amine, la benzylamine par exemple (schéma **292**).

---

[199] Ce rendement comparable à celui obtenu par Valérie Atlan dans les conditions classiques, avec la cétohydrazone de départ **76** :



76 **91, 60 %**

[4] L'hydrazone de départ est nitrée puisque nous avons constaté une amélioration du rendement dans ce cas (chapitre I, partie I).

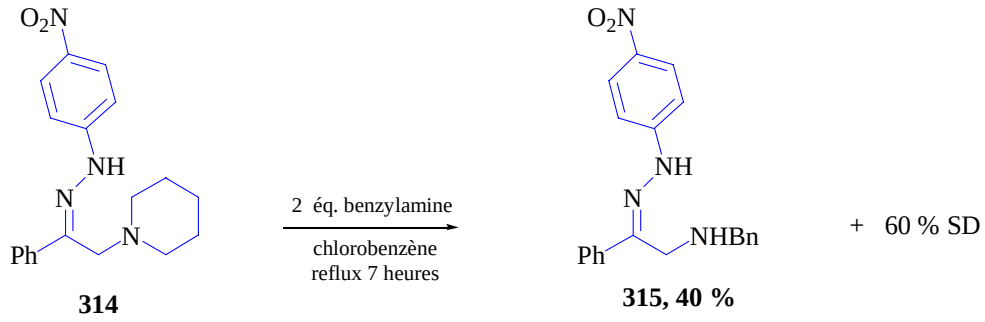


Schéma 292

Après 7 heures de reflux, on isole 60 % d'adduit de départ **314**, et 40 % de produit **315**, issu de la substitution de la pipéridine par la benzylamine.

Ce résultat est très encourageant. En effet, c'est la *première fois* que nous pouvons réaliser *une substitution par une amine sans avoir à l'utiliser comme solvant* (cf premier chapitre).

Nous préparons l'adduit de Mannich de la pyrrolidine, celle-ci ayant un point d'ébullition plus bas (88 °C). Avec 5 équivalents d'amine, l'adduit **317** est obtenu avec un excellent rendement de 92 %. Ce dernier est ensuite soumis aux mêmes conditions réactionnelles que précédemment :

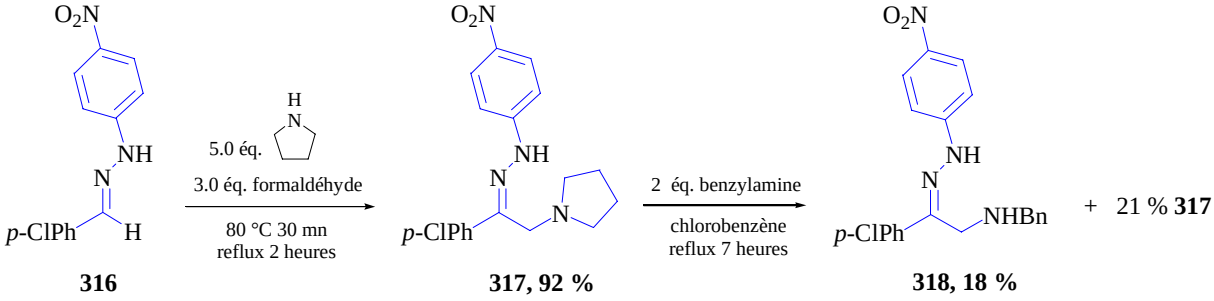


Schéma 293

L'échange d'amine a lieu avec un rendement de 18 %. Cette fois-ci, il reste moins d'adduit de départ **317** (21% au lieu de 60%), mais le rendement est faible. Afin de vérifier si ce résultat n'est pas dû à l'amine utilisée comme nucléophile, la même expérience est conduite avec la 4-amino-1-benzylpipéridine :

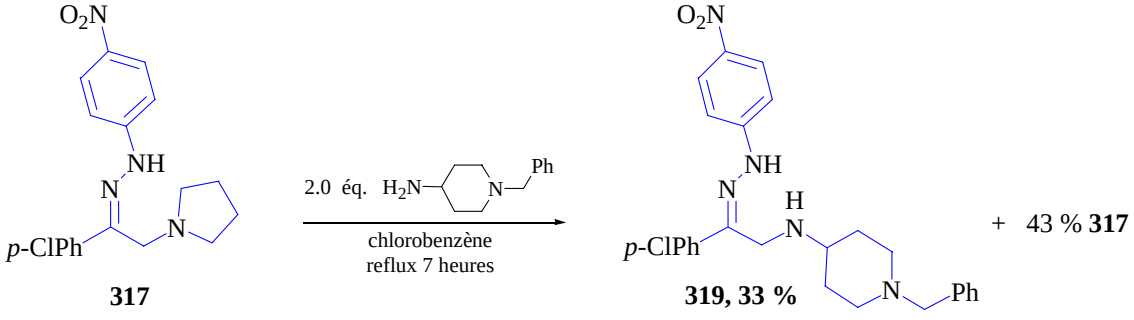


Schéma 294

A nouveau, le rendement est moyen et proche de celui obtenu avec la benzylamine et l'avancement de la réaction n'est toujours pas satisfaisant.

Nous choisissons enfin une amine à point d'ébullition encore plus bas : la diéthylamine (55 °C). Dix équivalents de diéthylamine sont nécessaires pour solubiliser l'hydrazone de départ **316**. Après 30 mn à 50 °C puis deux heures au reflux, on isole l'adduit de Mannich **320** avec un rendement de 87 %. Ce dernier est ensuite chauffé 5 heures au reflux du chlorobenzène en présence de 2 équivalents de 4-amino-1-benzylpipéridine :

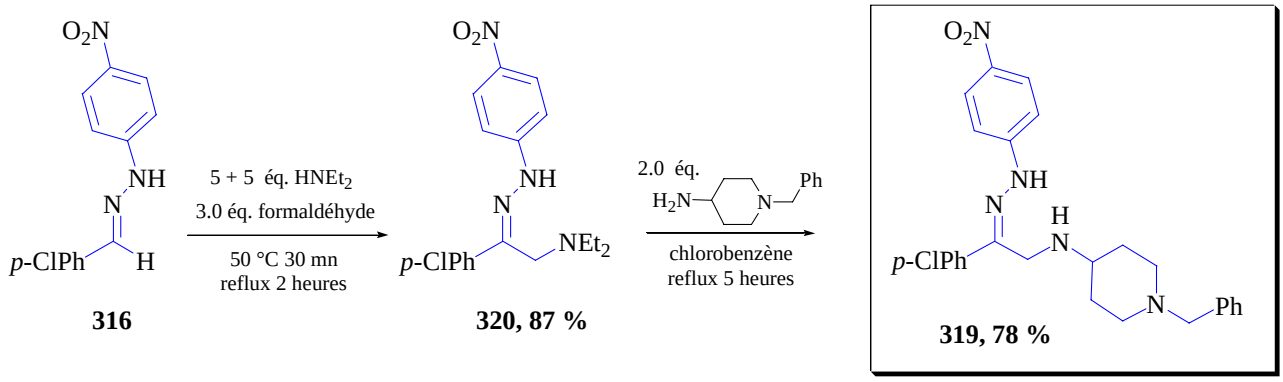


Schéma 295

Cette fois, on obtient l'adduit désiré **319** avec un très bon rendement de 78 %. L'adduit de Mannich **320** semble un bon candidat pour des échanges d'amine efficaces.

↳ Conclusion :

- Nous avons pu adapter la réaction de Mannich sans solvant à diverses amines (morpholine, pipéridine, pyrrolidine et diéthylamine) avec de très bons rendements.

- En utilisant des amines de plus en plus volatiles, nous avons finalement obtenu un adduit de Mannich **320** susceptible de générer efficacement un azoalcène par voie thermique. Ce dernier est attaqué *in situ* par une amine primaire avec un très bon rendement[201]. Pour la première fois, des échanges d'amines sont réalisés sur des adduits de Mannich d'hydrazones sans utiliser l'amine en solvant[202]. Ceci nous laisse bon espoir quant à l'utilisation de nucléophiles incompatibles avec l'utilisation du 1,2-dibromoéthane.

[201] Il est à noter par ailleurs qu'aucun produit de di-addition n'a été observé, alors que l'on pouvait s'attendre à une compétition entre l'adduit **319** (plus nucléophile) et l'amine présente dans le milieu.
[202] C'est une réelle amélioration par rapport aux conditions utilisées dans le chapitre I : la gamme des amines utilisables était limitée à des amines pouvant être utilisées en solvant (à cause de problèmes de coût et d'évaporation en fin de réaction lorsque le point d'ébullition n'est pas adapté).

◆ De plus, l'avantage de la diéthylamine est qu'elle permet d'éviter le lavage au sulfate de cuivre : un simple évaporation sous vide suffit.

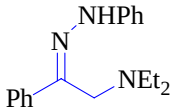
Il convient donc tout d'abord de généraliser cette réaction de Mannich dans la diéthylamine à d'autres hydrazones. Nous étudierons ensuite la gamme de nucléophiles réactifs sur ces nouveaux adduits.

B. Etude de nouvelles conditions

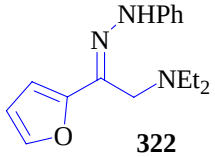
1. Hydrazones non activées

➢ arylhydrazones :

Dans le cas des hydrazones substituées par un aromatique ou un hétéroaromatique, le couplage a lieu. Le rendement est parfois inférieur à celui observé avec la *N*-benzylpipérazine (les rendements obtenus avec cette dernière sont indiqués entre parenthèses).



321
85 % (24h)
(72 %)



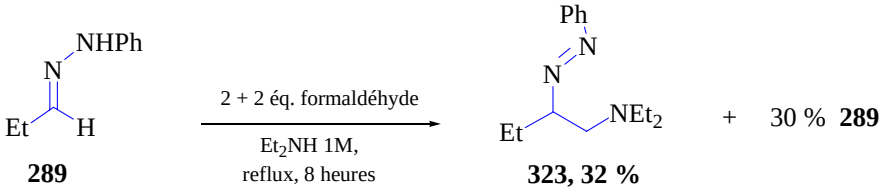
322
44 % (18h)
(84%)

Schéma 296

➢ alkylhydrazones :

rappel : la réaction menée sur l'éthylhydrazone **289** en présence de *N*-benzylpipérazine conduit à 10 % d'adduit, sous forme d'un mélange des deux isomères azo-hydrazo inséparables (**I**, B, *3*).

En présence de diéthylamine, on obtient l'adduit de Mannich exclusivement sous la forme azo **323** avec un rendement de 32 % :



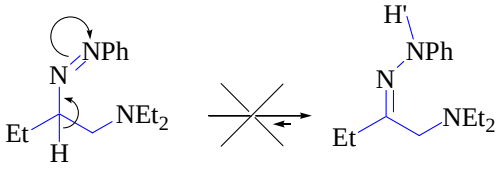
289

323, 32 %

Schéma 297

Si la réaction est menée directement dans le bis(diéthylamino)méthane, le rendement est de 40 % en azo **323**. Dans les deux cas, il reste du produit de départ. L'azo obtenu ne s'isomérise pas en hydrazone, et la réaction de Mannich reste réversible. Il se crée alors un équilibre entre l'adduit et l'hydrazone de départ, qui n'est donc pas entièrement consommée.

Nous nous sommes interrogés sur cette absence d'isomérisation. En effet, le proton H' est relativement acide (cette acidité est mise en évidence lors de la réaction de Mannich et de la formation de l'azoalcène), et l'on pourrait penser que H l'est tout autant :



323 **324**

Schéma 298

Cependant, certains couples de tautomères peuvent avoir des acidités relativement différentes. C'est le cas par exemple pour les couples nitroalkane/acide nitronique[203] et cétone/énol[204] :



acide nitronique **nitroalkane** **énol** **cétone**
pKa = 4.4 **pKa = 8.5** **pKa = 10.4** **pKa = 18.4**

Schéma 299

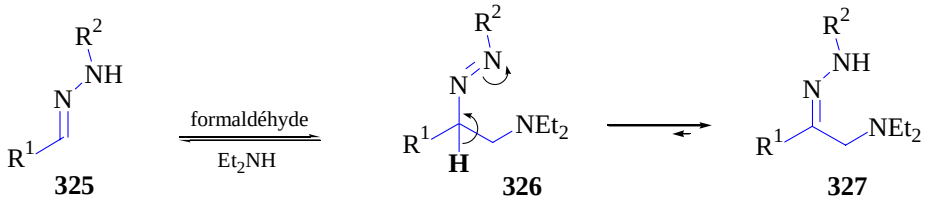
Dans notre cas, lorsque l'hydrazone porte un éthyle au lieu d'un aryle ou d'un acyle, l'azo **323** n'est probablement pas suffisamment acide pour être déprotoné par la diéthylamine. Nous avons alors effectué la même réaction avec 1.5 équivalents de DBU. Mais le rendement chute à 20 %.

2. Vers un couplage efficace d'alkylhydrazones

Reprenons la discussion initiée au paragraphe précédent sur l'acidité de **H** en α de l'azo. Lorsque R^1 est un éthyle et R^2 un phényle dans **325** (schéma 300), il semble que la tautomérie qui

[203] Mesurés dans l'eau à 25 °C. Nitronic acids and esters, Nielsen, A. T. 349-486.
[204] Mesurés dans l'eau à 25 °C. Chiang, Y. ; Kresge, A. J. ; Wirz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6392.

permet de passer de l'azo **326** à l'hydrazo **327** n'a pas lieu, et le couplage de Mannich n'est pas efficace (on obtient 32 % d'azo).



325 **326** **327**

Schéma 300

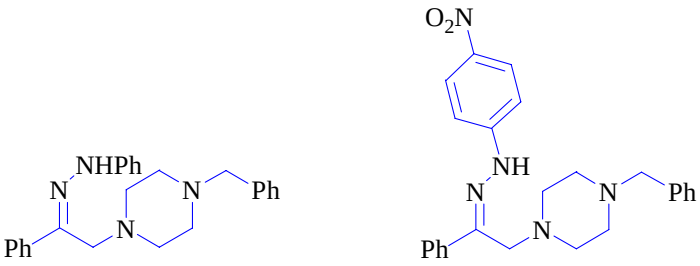
Comment pourrions-nous accroître l'acidité de **H** dans **326** ?

- utiliser un groupement R^1 attracteur.

C'est cet effet qui a été observé d'abord par Keil et Ried puis au laboratoire[205], puisque seules les *N*-phénylhydrazones portant une cétone ou un ester en α se sont montrées réactives. Mais nous voulons réaliser la couplage sur des hydrazones pour lesquelles R^1 est un alkyle simple. Il n'est donc pas possible de jouer sur le pouvoir attracteur de R^1.

- utiliser un groupement R^2 attracteur.

Cet effet n'a pas encore été signalé. Cependant, au cours de notre étude de la réaction de Mannich des arylhydrazones en présence de *N*-benzylpipérazine, nous avions observé une activation[206] lorsque le phényle de l'hydrazone était substitué en *para* par un groupe nitro (**I**, B, *2*) :



275, 82 % **285, 95 %**

Schéma 301

Le *p*-nitrophényle pourrait alors être un bon candidat pour cette étude. Sa présence pourrait en effet contribuer à accroître l'acidité du proton au pied de l'azo et peut-être permettre de déplacer l'équilibre azo-hydrazo (schéma 302) :

[205] Valérie Atlan, Thèse.
[206] Le rendement est amélioré, le temps de réaction et la stœchiométrie sont moindres.

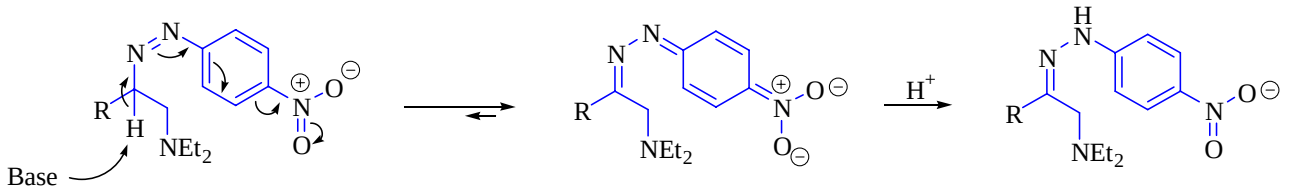
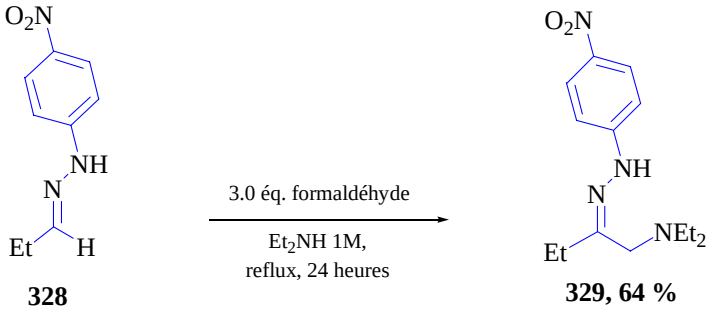


Schéma 302

Afin de vérifier cette hypothèse, nous préparons l'éthylhydrazone nitrée **328**. Elle est ensuite chauffée 24 heures au reflux de la diéthylamine en présence de benzaldéhyde.



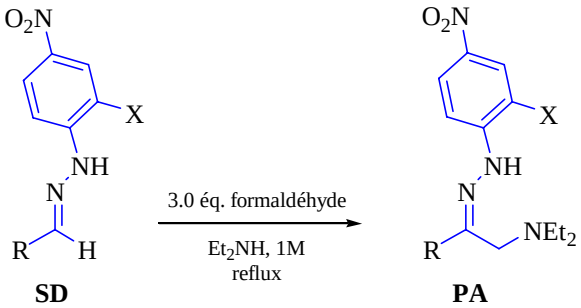
328 **329, 64 %**

Schéma 303

La présence du nitro a un effet remarquable, puisque l'on obtient l'hydrazone désirée **329** avec un rendement de 64 %, et pas une trace d'azo (contre 32 % d'azo uniquement sans le nitro).

La prototropie qui conduit à la forme hydrazo est enfin permise, et le couplage de Mannich n'est plus réversible dans les conditions de la réaction.

Diverses *N*-*p*-nitrophénylhydrazones sont alors préparées et mises en réaction avec trois équivalents de formaldéhyde dans la diéthylamine :



SD **PA**

A titre de comparaison, les rendements obtenus avec les hydrazones ne portant pas le nitro sont rappelés.

Entrée	R, SD	X	PA	Rendement	Sans nitro
1	Ph, **284**	H	**334**	85 % (16 h.)	85 % (24 h.)
2	Ph, **286**	NO_2	**335**	0 % (SD seul)	X
3	furyl, **330**	H	**336**	95 % (3 h.)	44 % (18 h.)
4	MeC=O, **331**	H	**337**	76 % (4 h.)	100 % (4 h.)
5	-(C_2H_4)Ph, **332**	H	**338**	93 % (16 h.)	X
6	Cyclohéxèn-3-yl, **333**	H	**341**	0 % (SD seul)	X

Tableau 18

Entrées 1,2 et 3 : Sur l'hydrazone **284**, la présence du nitro semble accélérer la réaction. Comme dans le cas de la *N*-benzylpipérazine, si deux nitros sont présents sur le cycle, aucune réaction n'est observée. L'hydrazone de départ **286** est insoluble dans le milieu, même au reflux de la diéthylamine. Enfin, dans le cas de **330**, une réelle activation est observable, puisque non seulement le rendement augmente de 44 à 95 %, mais en plus le temps de réaction est divisé par six.

Entrée 4 : le rendement baisse un peu (sans le nitro, il est quantitatif). L'anion résultant de la déprotonation de l'hydrazone de départ est peut-être trop stabilisé cette fois.

Entrées 5 et 6 : L'alkylhydrazone **332** réagit avec un excellent rendement de 93 %. De manière surprenante, après deux jours de reflux dans la diéthylamine, l'hydrazone **333** est quasiment intacte.

En revanche, si la réaction est menée directement dans l'aminal (bis(diméthylamino)méthane et bis(diéthylamino)méthane) sur **333**, les adduits de Mannich **340** et **341** sont obtenus avec des rendements respectifs de 34 % (+ 59 % d'hydrazone de départ) et 59 % :

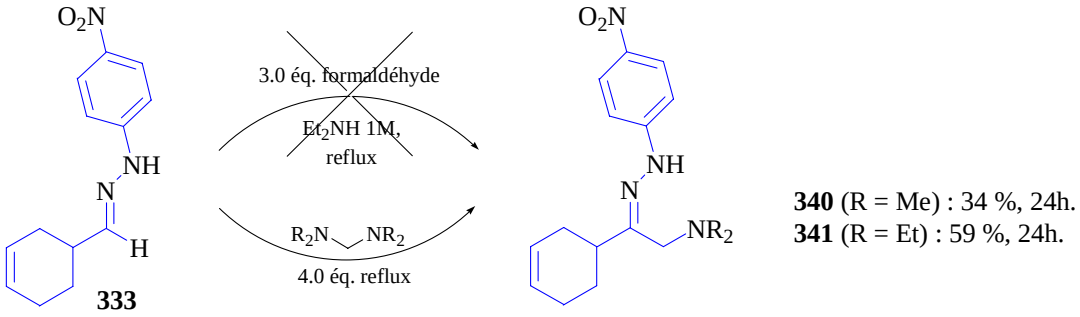
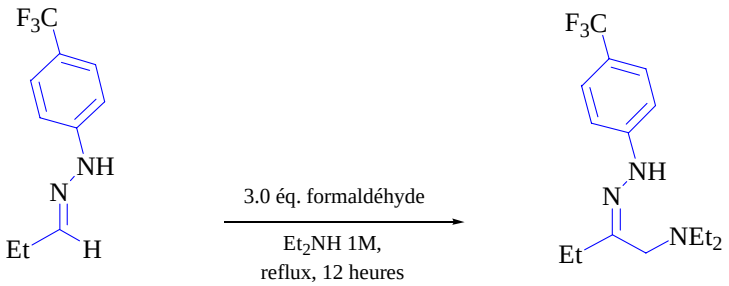


Schéma 304

➢ Autres hydrazones :

Ces constatations sur l'effet du nitro nous amènent à vérifier si d'autres groupements attracteurs pourraient avoir un effet similaire.

Ainsi, l'éthylhydrazone trifluorométhylée **342** est préparée et soumise aux conditions de Mannich :



342 **343, 12 %**

Schéma 305

Malheureusement, après une nuit au reflux, l'adduit **343** est obtenu avec un rendement très faible, accompagné de 22 % d'hydrazone de départ. De nombreuses taches minoritaires sont visibles sur CCM, la majorité du produit s'est sans doute dégradée.

Nous étudions alors à nouveau la faisabilité de la réaction sur les hydrazones **274** et **288** :



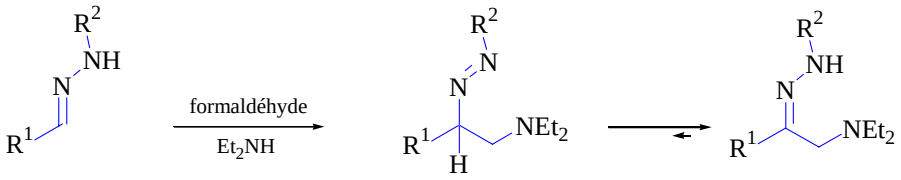
274 **288**

Schéma 306

L'hydrazone **274** est mise en solution dans la diéthylamine (1 M) et 2.0 équivalents de formaldéhyde, puis chauffée 2h30 au reflux. A froid comme à chaud, **274** n'est pas soluble. Elle est pourtant consommée entièrement, un nouveau produit apparaît sur CCM mais nous n'avons pas pu déterminer sa structure. Dans les mêmes conditions, l'hydrazone **288** ne réagit pas.

↳ Parmi les groupements attracteurs étudiés seul un groupe *p*-nitrophényle[207] semble pouvoir activer réellement la réaction de Mannich. C'est sur les alkylhydrazones et, de manière surprenante, sur la furylhydrazone **330** que son effet est le plus spectaculaire (tableau 18).

Finalement, la réaction de Mannich nécessite la présence sur l'hydrazone **325** d'un groupement attracteur afin de faciliter la tautomérie azo-hydrazo, et de déplacer ainsi l'équilibre de la réaction. Ce groupement peut être porté par le carbone ou bien par l'azote :



325 **326** **327**

R^1 ou R^2 attracteurs

Schéma 307

➢ Si le groupement attracteur est R^1, il peut être un composé carbonylé (cétone ou ester), dans ce cas, R^2 est un phényle.

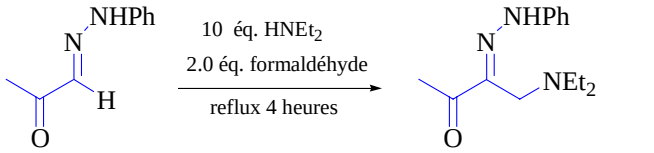
➢ A l'inverse, si le groupement attracteur est R^2, il peut être un *p*-nitrophényle, dans ce cas, R^1 peut être un aryle ou un alkyle.

[207] En *para* dans notre cas, l'*ortho* n'a pas été testé.

3. *Cétohydrazones*

Vérifions à présent que les résultats obtenus sur les cétohydrazones en présence de *N*-benzylpipérazine restent valables dans la diéthylamine.

Après 4 heures de reflux, et seulement 2 équivalents de formaldéhyde, la cétohydrazone **76** conduit à l'adduit de Mannich désiré avec un rendement quantitatif.



76 **344, quant %**

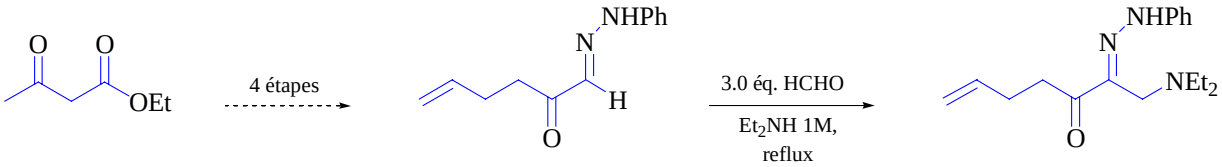
Schéma 308

Remarques :

◆ Il n'est pas nécessaire de purifier le brut réactionnel. Un simple azéotrope au toluène suffit pour éliminer l'excédent de bis(diéthylamino)méthane formé au cours de la réaction. Dorénavant, l'adduit **344** sera utilisé tel quel dans les réactions d'attaque nucléophile sur l'azoalcène.

◆ D'autre part, cette réaction étant réalisée sur 1 mmol d'hydrazone, 10 équivalents (soit 1.0 mL) d'amines sont nécessaires pour obtenir un reflux correct. Lorsque la réaction est menée sur plus grande quantité (5-10 mmol), il est possible de ramener la stœchiométrie d'amine à 3-4 équivalents sans baisse de rendement.

L'hydrazone **211** est également testée dans nos nouvelles conditions. Elle est préparée en quatre étapes à partir de l'acétoacétate d'éthyle selon le mode opératoire mis au point précédemment[208]. Le brut réactionnel est soumis directement au couplage de Mannich en présence de formaldéhyde et de diéthylamine :



211 brut **345**
38 % (5 étapes)

Schéma 309

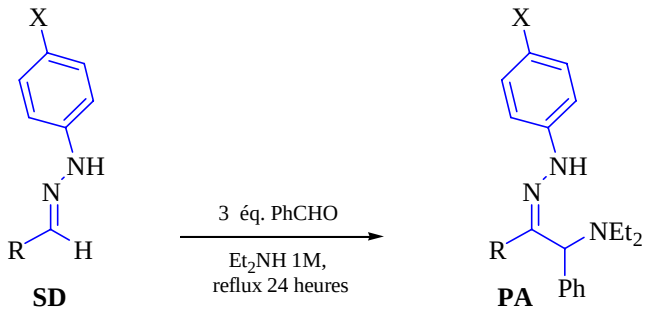
[208] Voir chapitre I, partie II.

L'adduit **345** est obtenu avec un rendement de 38 % sur 5 étapes (soit un rendement moyen supérieur à 82 % par étape). On peut penser que de nombreuses cétohydrazones substituées pourront être préparées rapidement et avec de bons rendements par cette voie.

4. Autres aldéhydes

Rappel : dans les conditions de Mannich sans solvant établies avec la *N*-benzylpipérazine, divers aldéhydes (aliphatiques, aromatiques..) peuvent être couplés avec succès sur les céto- et esterhydrazones. En revanche, seul le formaldéhyde a pu être couplé avec les arylhydrazones.

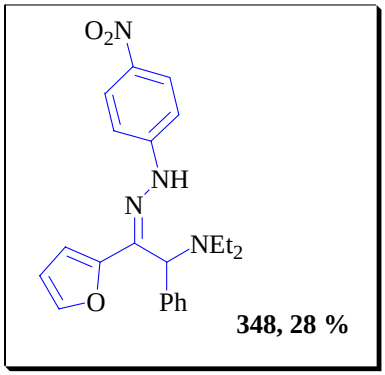
➢ Aryl- et alkylhydrazones :



Entrée	R, SD	X	PA	Rendement
1	Ph, **273**	H	X	0 % (SD seul)
2	Ph, **284**	NO_2	X	0 % (SD seul)
3	-(C_2H_4)Ph, **346**	H	X	0 % (SD seul)
4	furyl, **347**	H	X	0 % (SD seul)
5	furyl, **330**	NO_2	**348**	28 % (16 h.)

Tableau 19

Aucun couplage n'est observé sur les aryl- et alkylhydrazones. A nouveau, la furylhydrazone nitrée **330** fait preuve d'une réactivité remarquable : pour la première fois nous observons un couplage de Mannich entre une arylhydrazone et le benzaldéhyde !



348, 28 %

Ce nouveau couplage sera à étudier plus précisément de manière à :

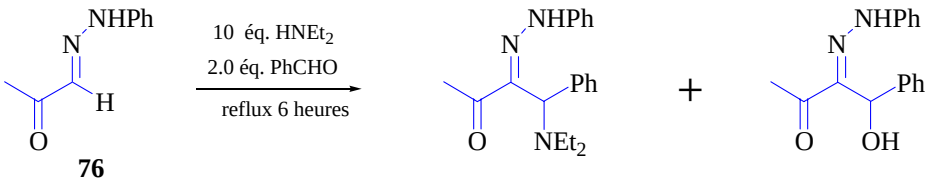
- Améliorer le rendement de la réaction,
- Etudier la gamme d'aldéhydes et d'hétéroarylhydrazones (thiophène, pyrrole..) réactifs dans ces conditions.

Ce sera l'objet d'autres travaux de recherche menés au laboratoire.

➢ céto- et esterhydrazones :

☞ aldéhydes aromatiques

Après 6 heures de chauffage au reflux de la diéthylamine, en présence de 2 équivalents de benzaldéhyde l'hydrazone **76** conduit à un mélange de deux nouveaux produits :



76

349, 74 %

350, 21 %

Schéma 310

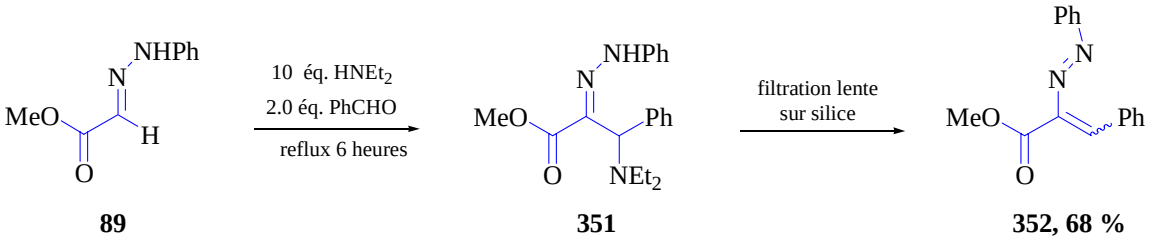
Le premier est l'adduit de Mannich **349** attendu, et le second l'alcool **350** résultant de l'addition directe de l'hydrazone **76** sur le benzaldéhyde[209]. Ce type d'addition n'avait pas été observé auparavant. En effet, lorsqu'on utilise la *N*-benzylpipérazine, plus nucléophile que la diéthylamine, l'iminium est formé plus rapidement.

Limiter la formation de l'alcool **350** revient donc à limiter la présence d'aldéhyde libre dans le milieu. Pour ce faire, l'amine et l'aldéhyde sont tout d'abord agités une heure au reflux. L'hydrazone est ensuite ajoutée normalement. Malheureusement, la proportion d'alcool obtenue est

[209] Le même effet est observé avec le *p*-anisaldéhyde (50 % de Mannich et 20 % d'alcool) et le *p*-chlorobenzaldéhyde (52 % de Mannich et 24 % d'alcool).

identique. Il semblerait donc qu'il s'établisse dans le milieu un équilibre entre l'aldéhyde libre et ses formes azotées.

La réaction est ensuite menée sur l'ester hydrazone **89** :

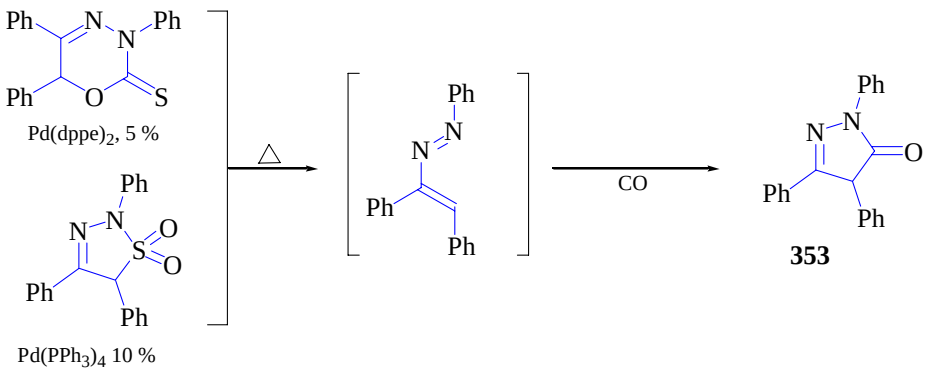


89 **351** **352, 68 %**

Schéma 311

Dans ce cas, aucune trace d'alcool n'est observée. L'adduit de Mannich désiré est identifié sur la RMN ^{1}H du brut réactionnel, accompagné de l'excès de benzaldéhyde. Les deux R_f sont très proches, nous n'avons pas trouvé de système d'éluants satisfaisant pour les séparer. L'aldéhyde est alors séparé de l'adduit par une lente chromatographie sur colonne, dans un mélange 5:95 éther / éther de pétrole. A l'issue de cette purification, l'adduit **351** est intégralement converti en son azoalcène **352**, avec un rendement de 68 %. C'est la première fois que nous pouvons isoler ce type d'azoalcène, probablement stabilisé par la présence du noyau aromatique.

Cette élimination de la diéthylamine sur silice pour générer un azoalcène stable nous ouvre de nouvelles perspectives. On peut en effet à présent envisager l'addition de nucléophiles tels que lithiens, magnésiens, cuprates.. bref, toute la liste des organométalliques inutilisables jusqu'ici à cause de leur trop grande basicité vis à vis du NH de l'hydrazone et de leur incompatibilité avec la présence du 1,2-dibromoéthane. De même, la chimie du palladium devient utilisable sur nos azoalcènes, comme l'a montré récemment Boeckman en réalisant une carbonylation catalysée au palladium[210] :



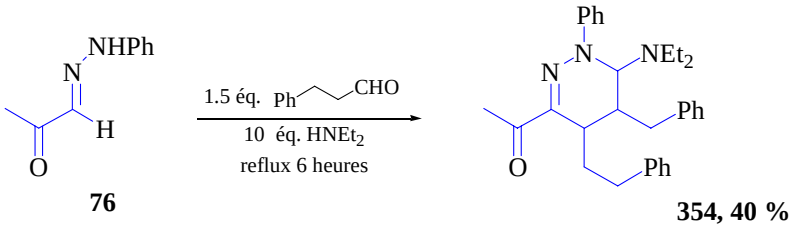
353

Schéma 312

☞ aldéhydes aliphatiques

Rappelons que divers aldéhydes aliphatiques ont été couplés avec succès aux phényl- et méthylcétohydrazones au laboratoire[211]. Ce résultat était très positif. En effet, les aldéhydes aliphatiques donnent en général de mauvais résultats en réaction de Mannich à cause de leur(s) hydrogène(s) acide(s) qui peuvent engendrer de nombreuses réactions secondaires. Ce comportement n'avait pas été observé auparavant car la *N*-benzylpipérazine est assez nucléophile pour former rapidement l'iminium (ou l'aminal) et empêcher ainsi la déprotonation de l'aldéhyde.

A titre de comparaison avec les résultats de Valérie Atlan, l'hydrazone **76** est donc chauffée 6 heures au reflux de la diéthylamine en présence de 1.5 équivalents d'hydrocinnamaldéhyde. :



76 **354, 40 %**

Schéma 313

Il n'y a aucune trace de l'adduit de Mannich désiré. En revanche, la tétrahydropyridazine **354** est isolée avec un rendement de 40 %. Le mécanisme proposé pour l'obtention de cette dernière est le suivant :

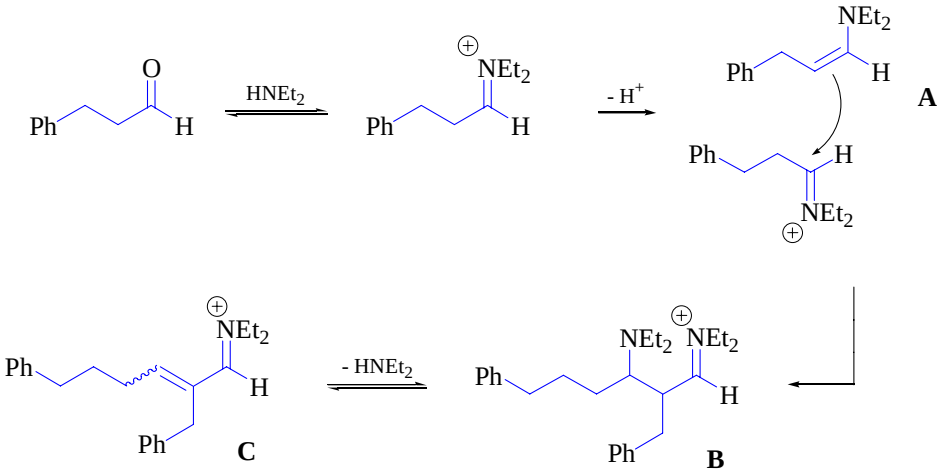


Schéma 314

[210] Boeckman, R. K. ; Reed, J. E. ; Ge, P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3651-3653.
[211] Valérie Atlan, thèse, p 88.

Dans la diéthylamine, l'aldéhyde est présent sous forme d'iminium et de son énamine correspondante **A** (schéma **314**). Ces deux derniers réagissent pour donner l'adduit **B**, qui conduit à l'iminium α,β-insaturé **C**[212] après élimination de diéthylamine.

Ce dernier subit alors une addition de Michaël de l'hydrazone **76**[213] (schéma **315**). L'azo **D** obtenu s'isomérise en hydrazo **E** de manière irréversible. Une dernière prototropie entre l'énamine et le NH de l'hydrazone permet de générer un nouvel iminium **F**, qui conduit, après cyclisation, au composé cyclique **354** attendu.

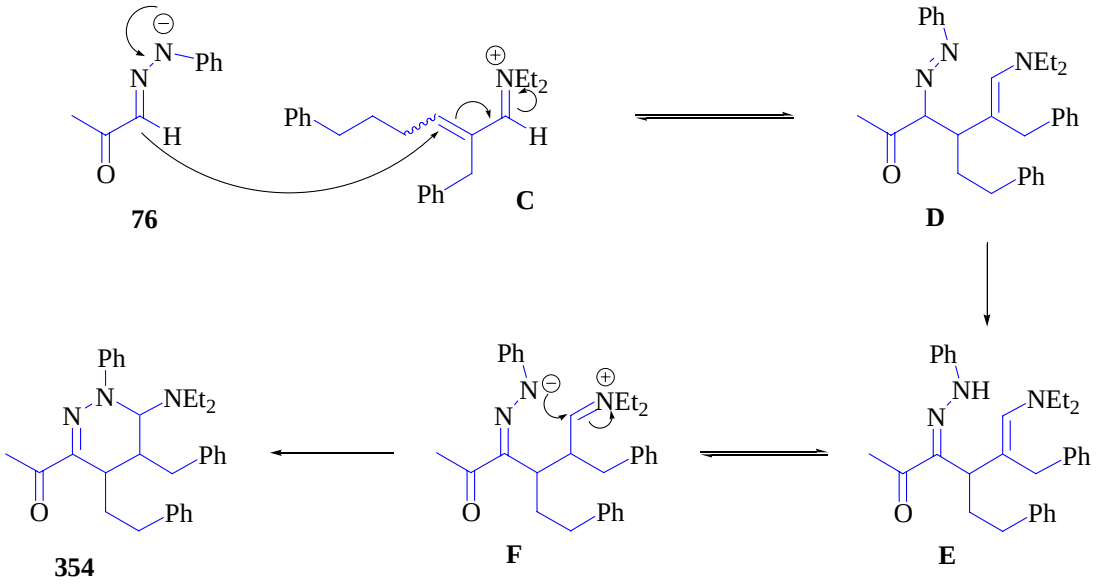


Schéma 315

La même réaction est conduite dans la pyrrolidine, plus nucléophile que la diéthylamine. Ainsi, la formation de l'iminium sera peut-être plus rapide que l'aldolisation.

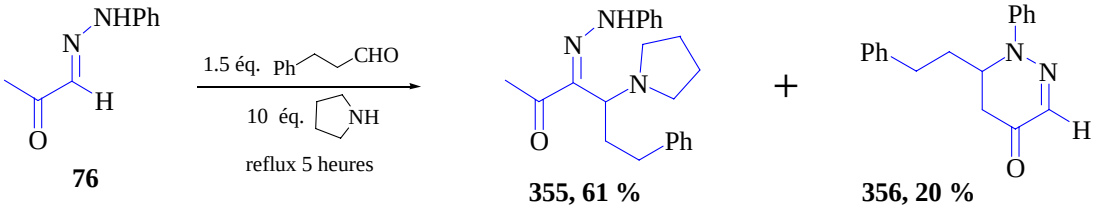


Schéma 316

Cette différence de nucléophilie permet d'éviter pratiquement toute aldolisation de l'aldéhyde sur lui-même. On obtient ainsi l'adduit de Mannich désiré **355** avec un rendement de 61 %. Mais une

[212] Ou son aminal.
[213] On se retrouve dans le cas d'une réaction de Mannich sur un aldéhyde α,β-insaturé, étudiée par Valérie Atlan, p 81-83.

fois de plus, un nouveau produit apparaît : la tétrahydropyridazine **356** est isolée avec un rendement de 20 %.

La réaction passe probablement par la formation préalable de l'énamine **A**, qui peut ensuite attaquer l'hydrocinnamaldéhyde pour conduire à l'amine **B**. Celle-ci est éliminée, et l'iminium α,β-insaturé **D** subit alors une cyclisation. Prototropie et hydrolyse permettent alors d'obtenir la tétrahydropyridazine finale **356**.

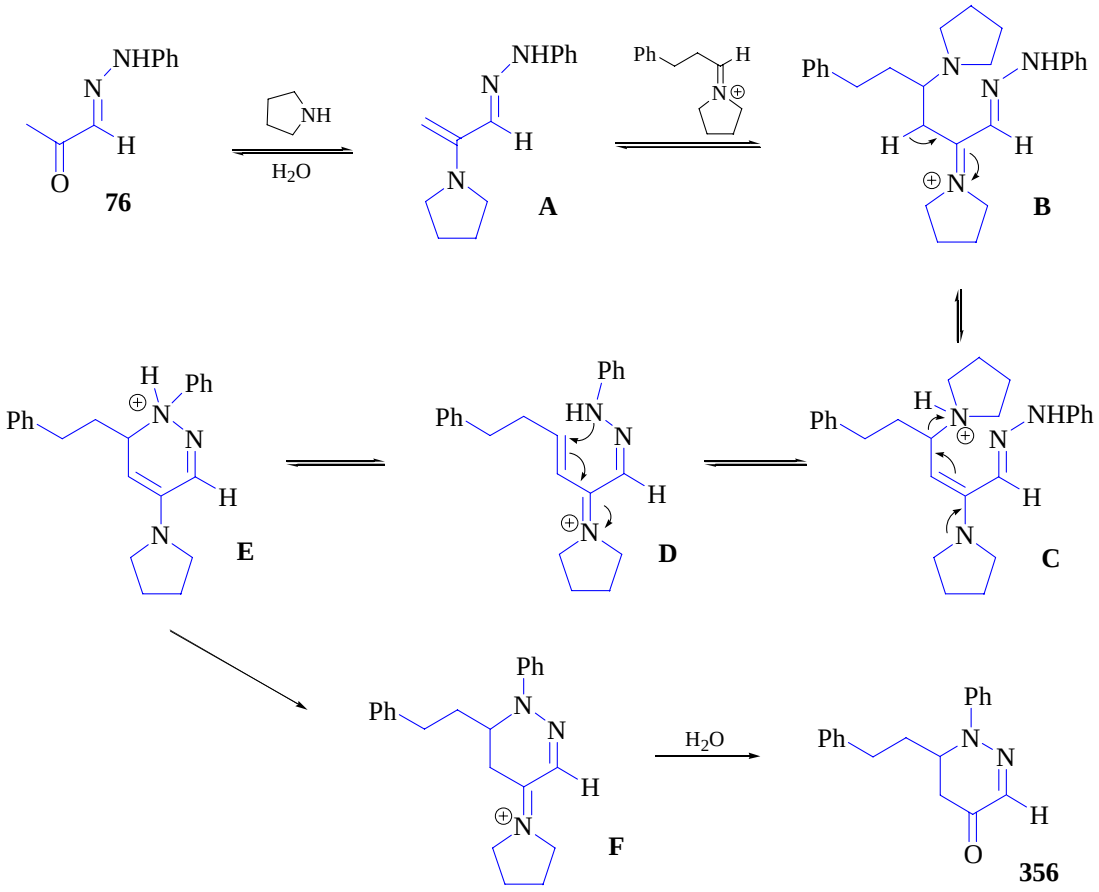


Schéma 317

La même réactivité est observée lorsque l'on utilise le benzaldéhyde :

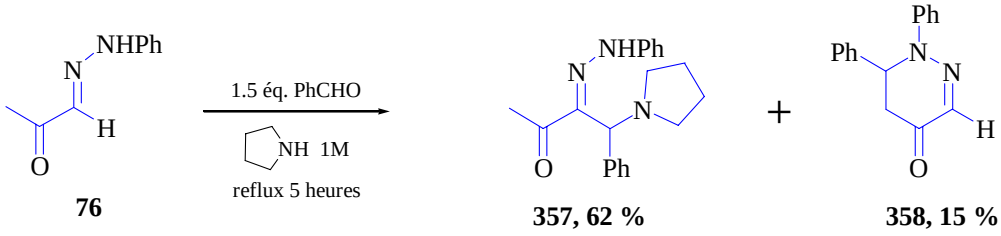


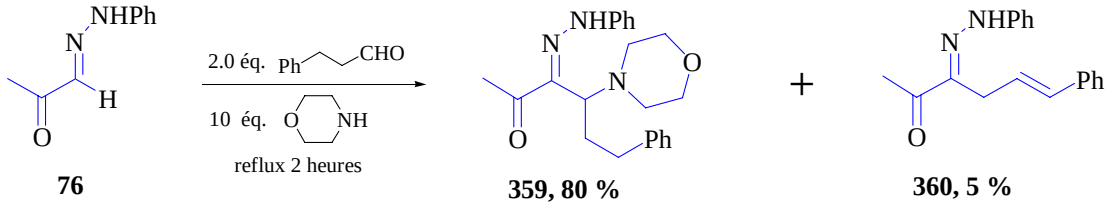
Schéma 318

Cette formation de l'énamine sur la cétone pourrait être due soit à la nucléophilie de l'amine, soit au fait de travailler dans un excès d'amine en solvant (10 éq., soit 1M).

La réaction est alors menée avec 1.2 équivalents d'hydrocinnamaldéhyde et de pyrrolidine, en solution 1M dans le toluène. Après deux heures à 80 °C, l'hydrazone de départ a disparu. Mais la RMN ^{1}H du brut indique que les deux produits ont été formés dans les mêmes proportions que précédemment.

Enfin, la même réaction a été réalisée par Valérie Atlan avec la morpholine et la *N*-benzylpipérazine dans le toluène[214]. Les adduits de Mannich désirés ont été obtenus avec des rendements de 74 % et 75 % respectivement.

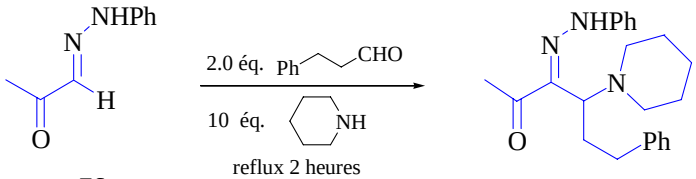
C'est donc bien la pyrrolidine qui est responsable de cette attaque nucléophile de la méthylcétone, et non nos conditions expérimentales. Pour preuve, lorsqu'elle est menée dans la morpholine (10.0 éq.), la réaction conduit à 80 % d'adduit de Mannich **359** (accompagné de 5% de produit d'élimination **360**[215]) :



76 **359, 80 %** **360, 5 %**

Schéma 319

Enfin, dans la pipéridine, on obtient 85 % d'adduit de Mannich **361** :



76 **361, 85 %**

Schéma 320

↳ Finalement, dans le cas de l'hydrocinnamaldéhyde, la diéthylamine s'est révélée trop basique pour obtenir l'adduit de Mannich désiré. L'emploi de la pyrrolidine a permis d'éviter l'aldolisation de l'aldéhyde sur lui même, mais a causé la formation d'un nouveau produit,

[214] Valérie Atlan, thèse, p 80 et 88.

vraisemblablement *via* une énamine sur la méthylcétone. Les mêmes réactions conduites dans le toluène nous ont permis de conclure que c'est bien l'amine choisie qui est responsable de ces différents résultats. Enfin, la morpholine et la pipéridine nous permettent d'obtenir l'adduit de Mannich avec de bons rendements, elles n'ont entraîné aucune addition sur la méthyl cétone.

C. Application

L'obtention de ces nouveaux adduits de Mannich nous amène à imaginer une nouvelle voie de synthèse pour les quinoléines présentées en première partie. En effet, le couplage entre l'iminehydrazone **362**, le formaldéhyde et la diéthylamine pourrait permettre d'obtenir l'adduit **363**. Ce dernier pourrait alors cycliser par simple chauffage et conduire à la dihydroquinoléine **365** :

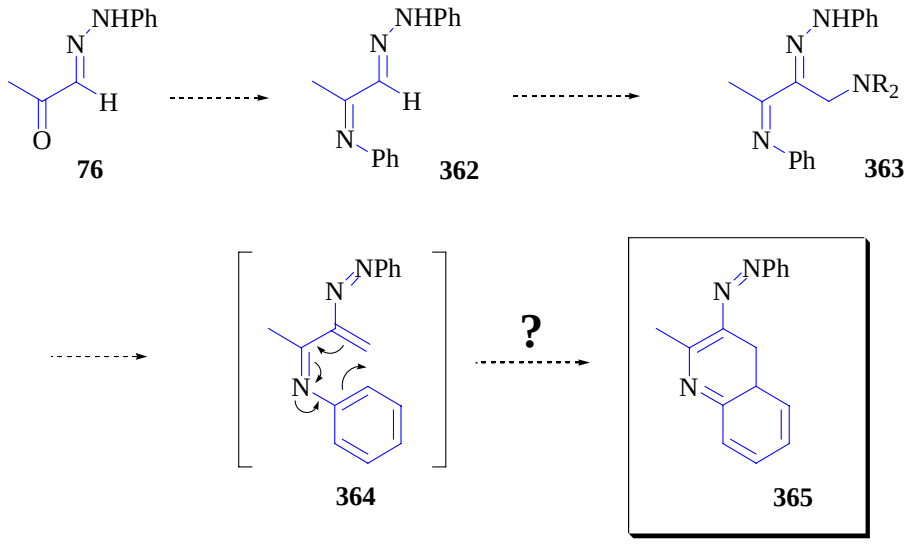


Schéma 321

Keil et Ried[216] ont en effet utilisé une attaque nucléophile intramoléculaire de ce type pour obtenir le pyrazole **367** :

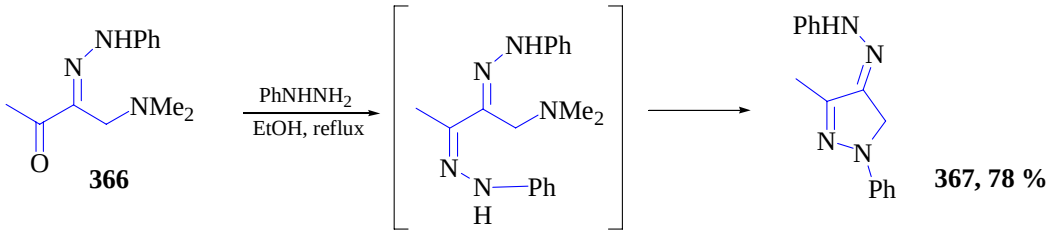
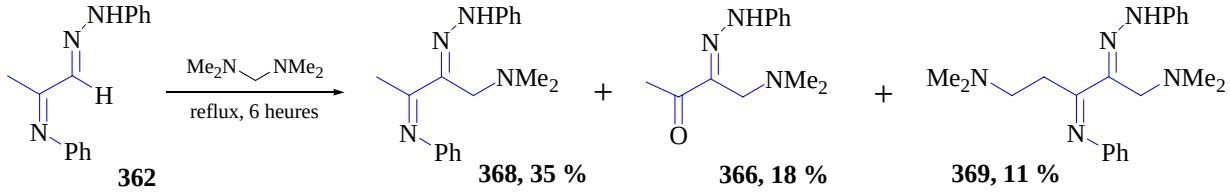


Schéma 322

[215] La régiochimie a été déterminée par RMN 2D, voir partie expérimentale. La stéréochimie est déduite de la constante de couplage de 16.0 Hz entre les deux protons vinyliques, valeur correspondant à des protons *trans.*
[216] Ried, W. ; Keil, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1958**, *616*, 108-124.

Dans notre cas, l'imine **362** (schéma 323) est obtenue avec un rendement de 47 %[217] après agitation dans le toluène en présence d'aniline et d'une quantité catalytique d'acide acétique. Le couplage de Mannich est ensuite réalisé directement dans le bis(diméthylamino)méthane. Trois composés sont isolés :

- l'adduit **368** désiré, majoritaire, avec un rendement de 35 %,
- l'adduit **366** ayant perdu l'aniline,
- l'adduit de Mannich **369** ayant subi une seconde addition de l'iminium sur le méthyle de l'imine.



362 **368, 35 %** **366, 18 %** **369, 11 %**

Schéma 323

Afin d'éviter la formation du composé diamino **369**, nous tentons de former l'imine directement sur l'adduit de Mannich **344** (dans les mêmes conditions que pour la préparation de l'imine **362** à partir de l'hydrazone de départ **76**). Mais la cétone reste intacte. Nous ne poursuivons pas dans cette tentative d'amélioration, puisque parallèlement les essais de cyclisations ont été infructueux : l'imine **368** est chauffée au reflux du chlorobenzène 6 heures. L'imine de départ n'a pas été entièrement consommée et aucune tache majoritaire n'est visible par CCM.

[217] Après deux jours à ta, le mélange est devenu tout noir, et aucune trace de cétone de départ n'est visible sur CCM. Les conditions ne sont sans doute pas optimales …

Conclusion

La réaction de Mannich est désormais applicable à de nombreuses hydrazones aromatiques (**R**-C(H)=NNHAr). Le mode opératoire mis au point permet d'obtenir directement les adduits de Mannich de diverses amines (diéthylamine, pyrrolidine, pipéridine, morpholine, *N*-benzylpipérazine…).

La fonctionnalisation de ces adduits par formation de l'azoalcène *in situ* et attaque nucléophile permet d'avoir accès à une très large gamme de composés.

Dans un premier temps, le spectre des nucléophiles utilisables est resté limité, essentiellement à cause de l'emploi du 1,2-dibromoéthane[218] (indispensable pour générer l'azoalcène des hydrazones portant la *N*-benzylpipérazine).

L'étude menée dans ce chapitre nous fournit de nouveaux adduits candidats à l'attaque nucléophile. Ces derniers sont substitués par des amines à bas point d'ébullition (diméthylamine, diéthylamine, pyrrolidine, morpholine). Comme semble l'indiquer un premier essai, l'azoalcène peut alors être formé par simple chauffage dans le chlorobenzène. Ce protocole nous a permis d'utiliser pour la première fois avec succès une amine comme nucléophile.

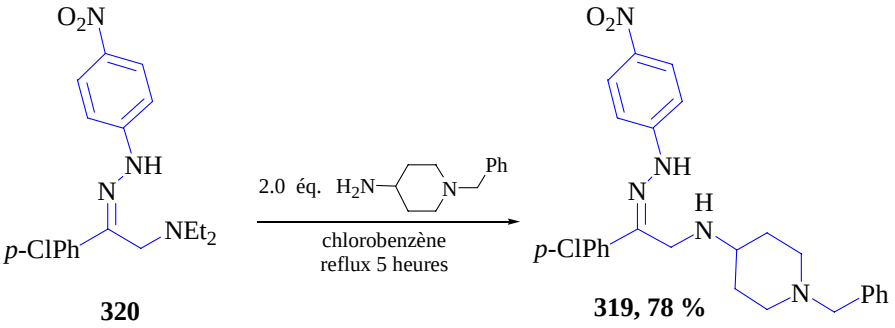
Ce résultat très prometteur ouvre la voie à une nouvelle étude de la gamme des nucléophiles compatibles avec ces conditions.

[218] Voir chapitre I.

III. Etude de nucléophiles

A. Nucléophiles aminés

Rappelons le premier résultat obtenu lors de la mise au point des nouvelles conditions de réaction (chap II, **II**, A.). Par chauffage au reflux du chlorobenzène, l'adduit de Mannich **320** conduit à l'hydrazone **319** par élimination thermique de la diéthylamine :



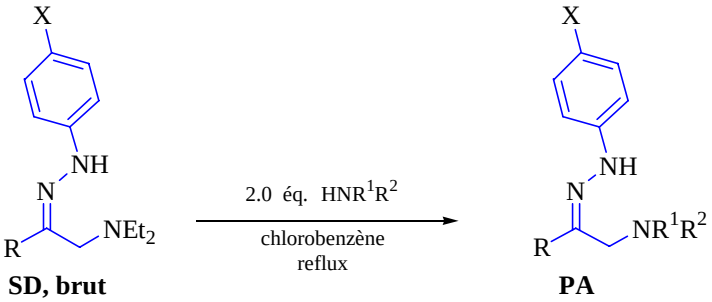
320 **319, 78 %**

Schéma 324

Cette réaction d'échange constitue une première. En effet, les quelques échanges observés jusqu'à présent nécessitaient l'emploi de l'amine en solvant. Les tentatives d'addition nucléophile d'amines sur des azoalcènes générés en présence de 1,2-dibromoéthane se sont soldées par un échec.

La formation de **319** est tentée au reflux du toluène, et non plus du chlorobenzène. Le produit se forme, mais la réaction est beaucoup plus lente, et l'on ne parvient pas à faire disparaître complètement le produit de départ **320**. Toutes les autres réactions d'addition de nucléophiles se feront donc au reflux du chlorobenzène. De plus, comme nous l'avons déjà signalé, les adduits de Mannich seront utilisés sans purification (sauf mention contraire). **Tous les rendements seront donc calculés sur deux étapes : réaction de Mannich – addition nucléophile**.

Divers adduits de Mannich ont été chauffés en présence d'amines :



SD, brut **PA**

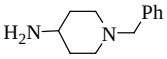
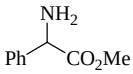
Entrée	R	X	SD	amine	PA	Rendement
1	*p*-ClPh	NO_2	**320**		**319**	78 %
2	*p*-ClPh	NO_2	**320**	NH_2Bn	**318**	91 %
3	*p*-ClPh	NO_2	**320**	$NHBn_2$	**370**	80 %
4	MeCO	H	**344**	NH_2Bn	**371**	64 %
5	MeCO	H	**344**		/	0 %

Tableau 20

➢ *Entrées 2, 3 et 4* : Chauffés au reflux du chlorobenzène en présence de deux équivalents de benzylamine et dibenzylamine, les adduits de Mannich conduisent aux hydrazones désirées **318**, **370** et **371** avec de très bons rendements.

➢ *Entrée 4* : L'utilisation de l'ester méthylique de la phénylglycine n'a pas été couronné de succès. L'amine ne se dissout pas dans le milieu, et le produit de départ reste intact.

B. Nucléophiles phosphorés

Nous sommes ensuite revenus aux nucléophiles phosphorés étudiés en début de thèse avec un succès plutôt relatif.

1. Tributylphosphine

Rappel : La cétohydrazone **90** conduit au phosphonium **141** avec un rendement de 81 % en présence de 1.5 équivalents de 1,2-dibromoéthane et de 2 équivalents de tributylphosphine.

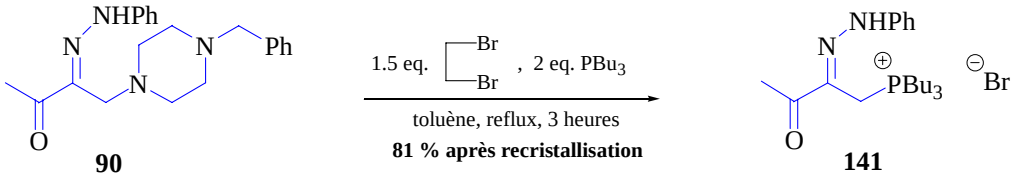
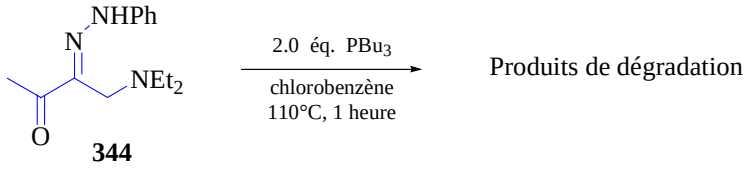


Schéma 324

En revanche, dès que l'on passe aux cétohydrazones substituées, 6 équivalents de 1,2-dibromoéthane et 15 équivalents de phosphines sont nécessaires.

Nous tentons alors d'obtenir **141** à partir de l'adduit **344** :



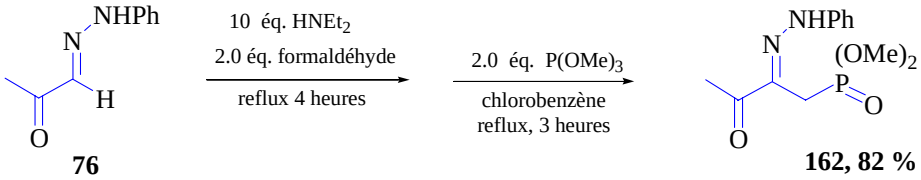
344

Schéma 324

Après une heure à 110 °C, le produit de départ a disparu. Malheureusement, aucune tache majoritaire n'est détectée sur CCM. Après purification, la RMN des maigres fractions isolées indique l'absence de phosphore sur le produits. On observe le même comportement pour l'arylhydrazone **320**.

2. Triméthylphosphite

L'adduit de Mannich **344** est chauffé au reflux du chlorobenzène en présence de 2 équivalents de triméthylphosphite. Après trois heures de chauffage, le produit de départ est intégralement consommé. On isole après purification le phosphonate **162** avec un rendement de 82 % (toujours sur deux étapes) :

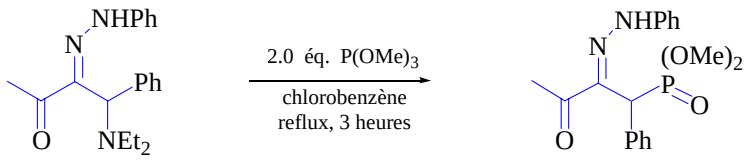


76 **162, 82 %**

Schéma 325

Ce rendement est comparable à celui obtenu en présence de 6 équivalents de 1,2-dibromoéthane et 15 équivalents de phosphite. Mais l'amélioration est significative puisqu'à présent 2 équivalents de phosphite suffisent pour arriver au même résultat.

De même, lorsque l'addition est réalisée sur l'adduit de Mannich substitué **349**, une nette amélioration est observée :

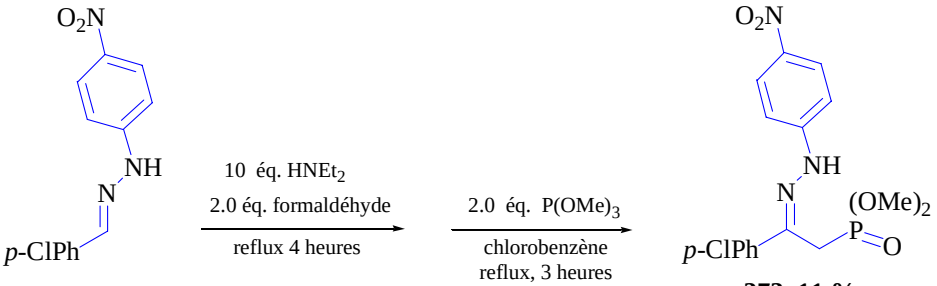


349 **372, 74 %**

Schéma 326

Ce mode de préparation de l'azoalcène nous permet d'obtenir un phosphonate **372** substitué en α, avec seulement 2 équivalents de phosphite.

Ce résultat a été étendu à l'arylhydrazone **316** avec un rendement médiocre :



316 **373, 11 %**

Schéma 327

Mais pour la première fois, nous avons pu réaliser l'addition d'un phosphite sur un azoalcène ne portant pas de carbonyle en *α*.

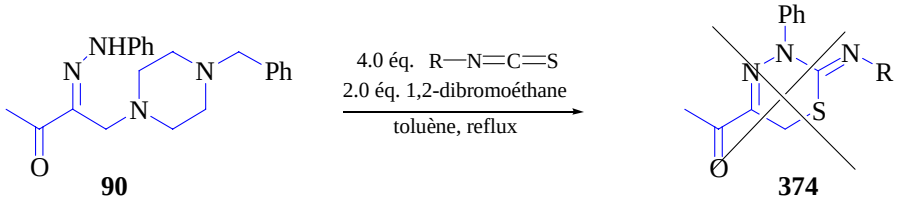
↳ Les précurseurs d'azoalcènes préparés n'ont pas permis d'isoler le moindre produit intéressant en présence de tributylphosphine. La synthèse de phosphoniums et d'oxydes de phosphines devra donc se faire *via* l'utilisation de *N*-benzylpipérazine et de 1,2-dibromoéthane.

En revanche, ils se sont montrés particulièrement performants pour la synthèse de phosphonates. Ceux-ci sont à présent accessibles depuis des cétohydrazones *α*-substituées ou non, en présence de seulement 2 équivalents de phosphite. Les arylhydrazones non substituées ont également donné des résultats prometteurs.

C. Nucléophiles soufrés

1. Isothiocyanates

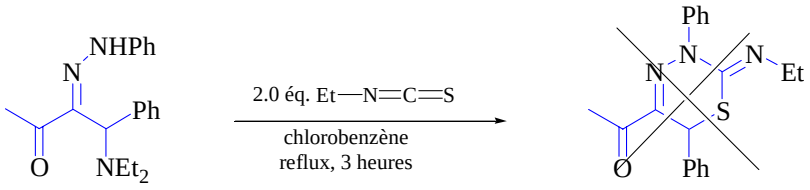
L'addition nucléophile d'isothiocyanates a été tentée en première partie, en présence de 1,2-dibromoéthane, sans résultat :



90 **374**

Schéma 328

Les nouvelles conditions de génération de l'azoalcène sans 1,2-dibromoéthane pourraient nous permettre de mener à bien cette addition. Malheureusement, en présence de 2 équivalents d'éthylisothiocyanate, l'adduit de Mannich **349** ne conduit pas à la [1,3,4]-thiadiazine **375** espérée :



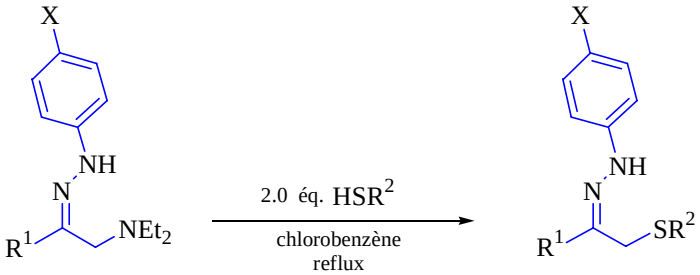
349 **375**

Schéma 329

L'adduit de départ n'est pas intégralement consommé, et aucun produit majoritaire n'apparaît.

2. *Thiols*

Les bons résultats obtenus avec les amines et les phosphites nous laissaient bon espoir quant à l'utilisation de ces nucléophiles soufrés.



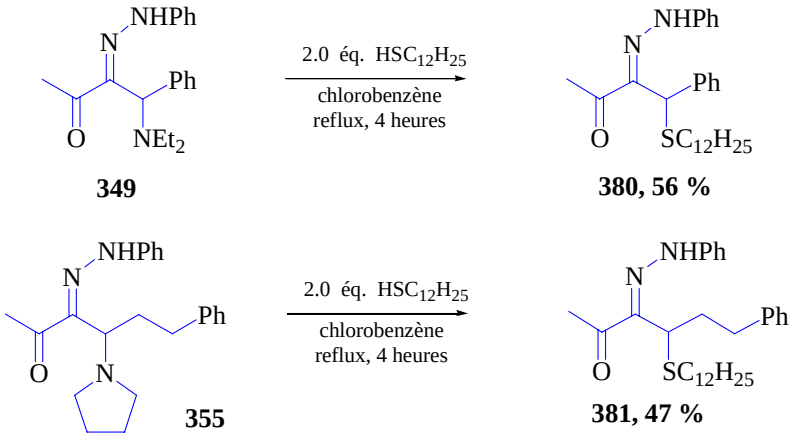
SD, brut **PA**

SD	R^1	X	R^2	PA	Rendement
344	MeCO	H	Ph	**376**	81 %
344	MeCO	H	$-C_{12}H_{23}$	**377**	89 %
320	*p*-ClPh	NO_2	Ph	**378**	55 %
320	*p*-ClPh	NO_2	$-C_{12}H_{23}$	**379**	58 %

Tableau 21

Les thiols désirés ont été obtenus en deux étapes avec des rendements excellents pour cétohydrazone, et bons pour l'arylhydrazone.

De même, la réaction menée sur les hydrazones substituées **349** et **355** en présence de dodécanethiol conduit aux adduits désirés avec des rendements moyens :



349 **380, 56 %**

355 **381, 47 %**

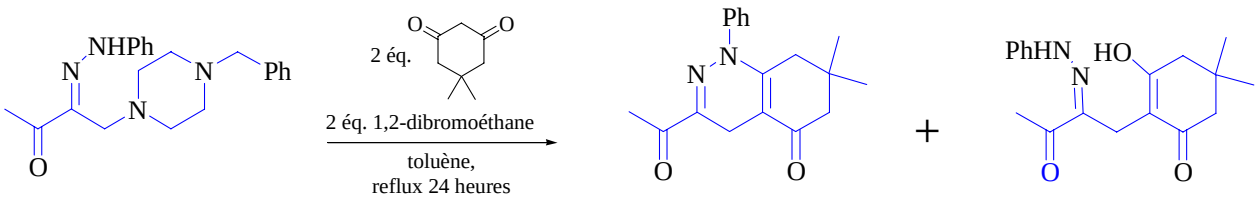
Schéma 330

↳ A nouveau, les adduits de Mannich préparés dans la diéthylamine montrent leur supériorité par rapport aux adduits substitués par la *N*-benzylpipérazine. Les additions de thiols sont à présent possibles avec de bons rendements sur tous les types d'hydrazones étudiées (cétohydrazones substituées ou non, arylhydrazones). De plus, le protocole mis au point pour le couplage de Mannich avec des aldéhydes aliphatiques est validé. En effet, la pyrrolidine peut elle aussi être éliminée thermiquement de l'adduit **355**, et permettre ainsi l'attaque d'un nucléophile.

D. Nucléophiles carbonés

1. *β-dicarbonylés*

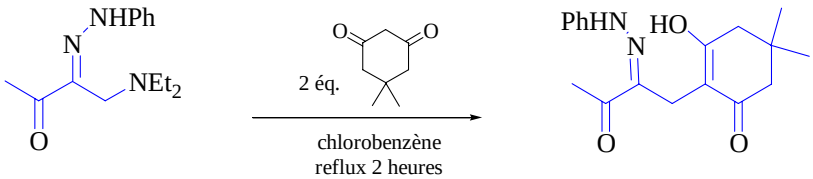
Rappel : en présence de 1,2-dibromoéthane, l'addition nucléophile de dimédone a bien eu lieu, mais avec un rendement moyen :



90 **181, 45 %** **182, 26%**

Schéma 331

Dans notre cas, l'énol **182** est obtenu avec un excellent rendement de 96% sur deux étapes.



344, brut **182, 96 %**

Schéma 332

Dans les mêmes conditions, l'arylhydrazone **320** se dégrade petit à petit et ne conduit à aucun alcool.

La réaction est également menée en présence d'acétylacétone. Le milieu réactionnel est tout d'abord chauffé à 120 °C pour éviter l'évaporation prématurée de la dicétone (bp = 140 °C). Après deux heures à cette température, l'adduit de départ est intact. Le milieu réactionnel est alors chauffé 2 heures au reflux du chlorobenzène, à nouveau sans effet.

Le point d'ébullition de ce nucléophile est sans doute trop bas au vu des conditions utilisées. Il a néanmoins été utilisé avec succès en présence de 1,2-dibromoéthane (rendements moyens de 75 %).

2. Nitros

Les dérivés nitrés aliphatiques sont des composés polyvalents et sont très largement utilisés en chimie organique. Le substituant nitro, grâce à son pouvoir électroattracteur, confère une bonne labilité au proton en α. Il est alors aisé d'obtenir un anion, et, par attaque nucléophile[219], de créer de nouvelles liaisons C-C[220]. Le nitro peut être ensuite converti en divers groupes fonctionnels par des transformations simples[221]. Les nitro aliphatiques pourraient donc être de bons candidats nucléophiles sur nos azoalcènes.

La réaction est menée au reflux du chlorobenzène, en présence de 2 équivalents de 1-nitrométhyl-1-cyclohexène (schéma 333). Après quatre heures de chauffage, le produit de départ est intact, et aucun produit nouveau n'est visible. Nous ajoutons alors une goutte de DBU et poursuivons le chauffage trois heures. A l'issue, l'hydrazone de départ a presque complètement

[219] Des attaques de carbones nucléophiles sur le carbone de l'ion nitronate sont également connues, mais plus rares. Elles sont observées par exemples dans des réactions multicomposants avec des isonitriles : Dumestre, P. ; El Kaïm, L. ; Grégoire, A. *Chem. Commun.*, **1999**, 775-776.
[220] Divers nitroalcanes sont d'ailleurs utilisés comme nucléophiles dans la réaction de Mannich sur des imines : Yamada, K-I. ; Moll, G. ; Shibasaki, M. *Synlett* **2001**, 980-982.
[221] Rosini, G. ; Ballini, R. *Synthesis* **1988**, 833-847. Ono, N. ; Kaji, A. *Synthesis* **1986**, 693-704.

disparu, au profit d'un composé légèrement moins polaire. Après purification, nous obtenons environ 25 % d'un mélange de deux produits majoritaires inséparables :

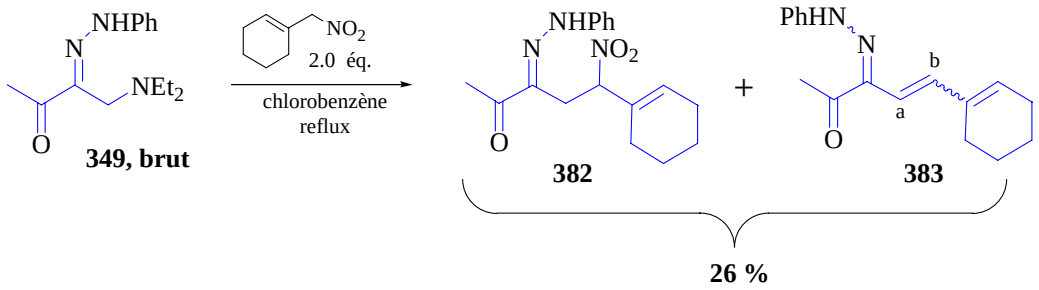
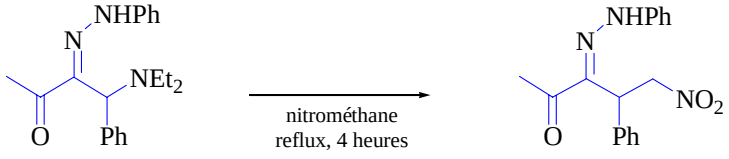


Schéma 333

L'adduit nitré **382** s'est formé, mais une fraction du produit a subi une élimination du nitro qui conduit au composé **383**. La configuration de la double liaison a-b n'a pas pu être déterminée avec certitude. La valeur de la constante de couplage entre les deux protons vinyliques, 9.8 Hz, ne permet pas d'affirmer que la double liaison est *cis*. La conjugaison avec la liaison N=C modifie en effet les valeurs des constantes de couplage.

La réaction est reproduite en ajoutant directement une goutte de DBU. Après purification, le même mélange est obtenu, avec un rendement de 65 %. Devant l'impossibilité de séparer aisément ces composés, nous tentons de convertir tout le mélange en produits d'élimination. Pour ce faire, après disparition de l'adduit de Mannich de départ, 2 équivalents de DBU sont ajoutés. Le mélange est chauffé deux heures à 95 °C, puis agité une nuit à température ambiante. L'analyse du spectre du proton du brut réactionnel indique que **382** est toujours présent, dans des proportions équivalentes.

Nous avons également utilisé le nitrométhane, en solvant, comme nucléophile. En présence d'une quantité catalytique de DBU, l'hydrazone substituée **349** disparaît, et l'on obtient, après purification, l'adduit nitré **384** avec un rendement de 38 %.



349, brut **384, 38 %**

Schéma 334

Devant les faibles rendements obtenus, nous n'avons pas poursuivi dans cette voie.

3. *[4+1] avec le cyclohexylisonitrile*

Le cyclohexylisonitrile a été additionné avec succès sur les deux céto- et arylhydrazones **344** et **320** (les rendements entre parenthèses sont ceux obtenus précédemment au laboratoire en présence de 1,2-dibromoéthane[222]).

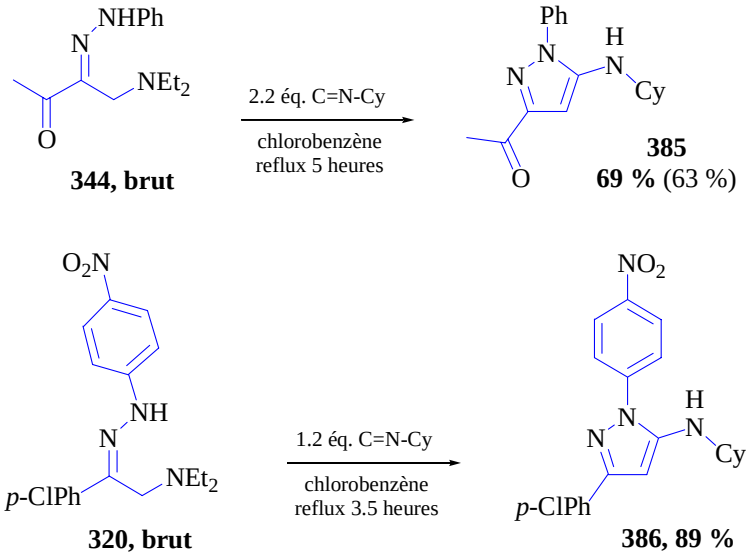
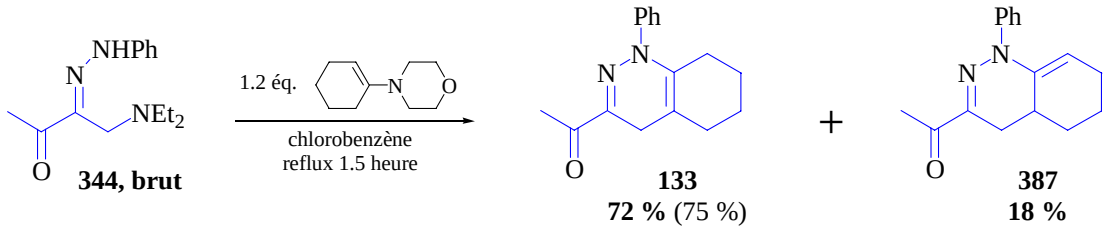


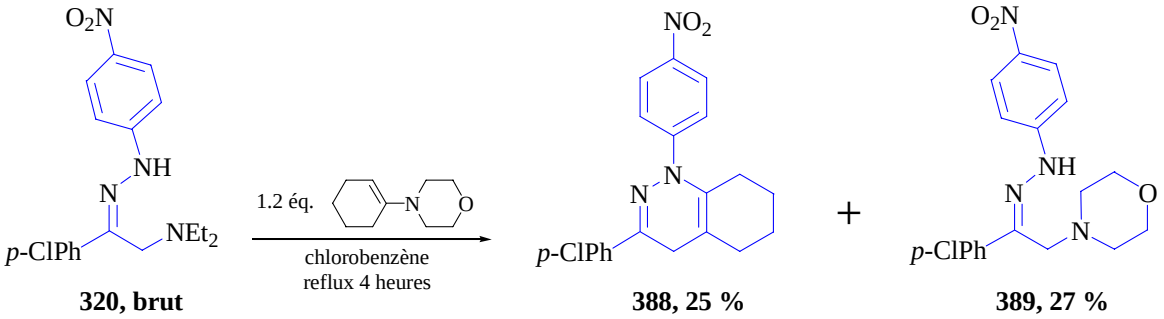
Schéma 335

4. *[4+2] avec le morpholinocyclohexène*

A nouveau, les résultats obtenus avec la cétohydrazone **344** sont comparables voire supérieurs à ceux obtenus dans une étude précédente[223], pour laquelle les rendements sur une étape sont indiqués entre parenthèses.



[222] Valérie Atlan, Thèse, chap. II, p 106.
[223] Valérie Atlan, Thèse, chap. II, p 106.



320, brut — **388, 25 %** — **389, 27 %**

Schéma 336

En revanche, l'addition sur l'arylhydrazone **320** se révèle décevante.

5. [4+2] avec le N-phénylmaléimide

Nous nous sommes pour l'instant limités à des diènophiles riches en électrons, susceptibles de réagir avec les azoalcènes pauvres de type **390** *via* une cycloaddition à demande électronique inverse[224].

Or, nous semblons disposer à présent de diènes de type **392**, plus riches en électrons, qui pourraient éventuellement réagir avec des diénophiles pauvres :

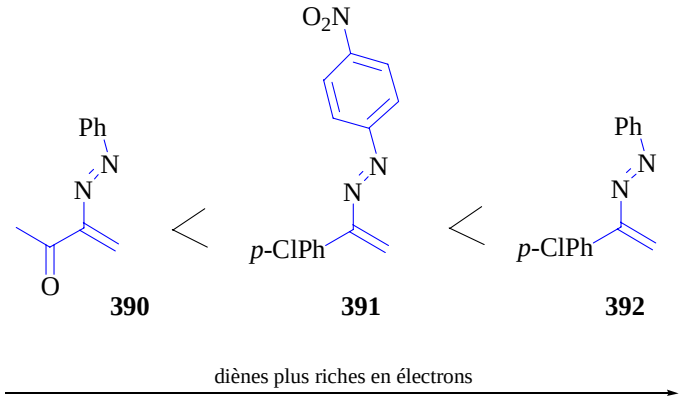
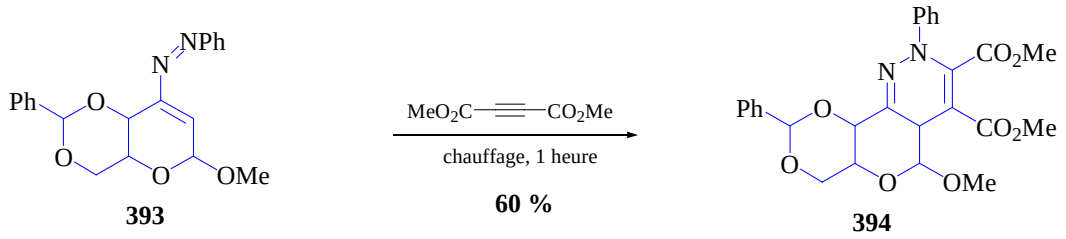


Schéma 337

Quelques exemples de cycloadditions de Diels-Alder entre un azoalcène riche et un diénophile pauvre sont en effet connus :

- Addition de diméthylacétylènedicarboxylate sur un azoalcène **393** dérivé de carbohydrate[225] :

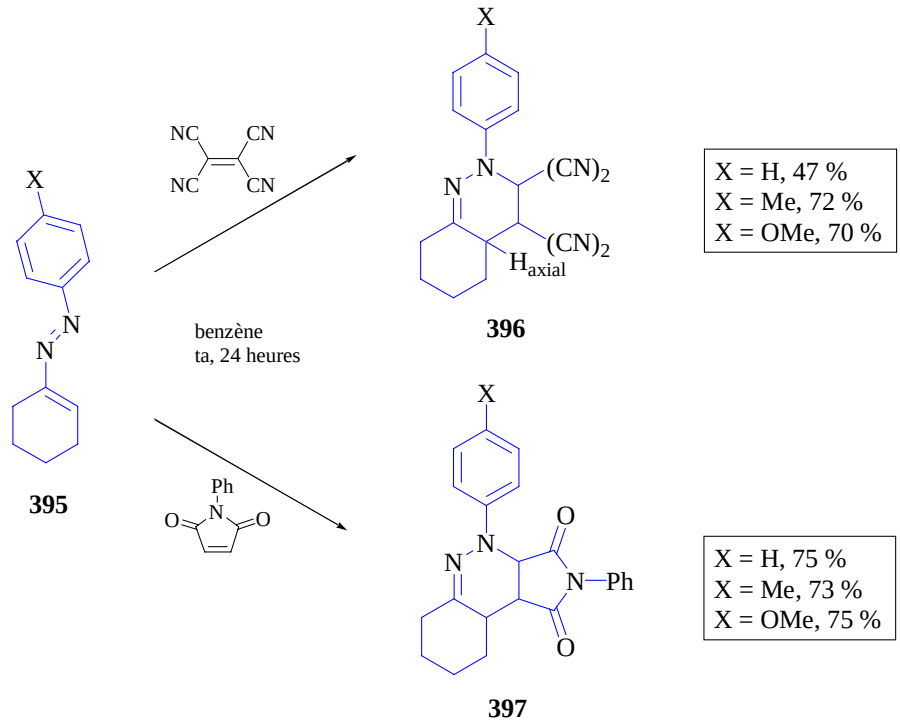
[224] Wasson, R. C. ; Gilchrist, T. L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1987**, 2511-2516. Clarke, S. J. ; Davies, D. E. ; Gilchrist, T. L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1983**, 1803-1807. Faragher, R. ; Gilchrist, T. L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1979**, 249-253. voir aussi chapitre 0.
[225] Collins, P. M. ; Gardiner, D. ; Kumar, S. ; Overend, W. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1972**, 2611-2616.



393 **394**

Schéma 338

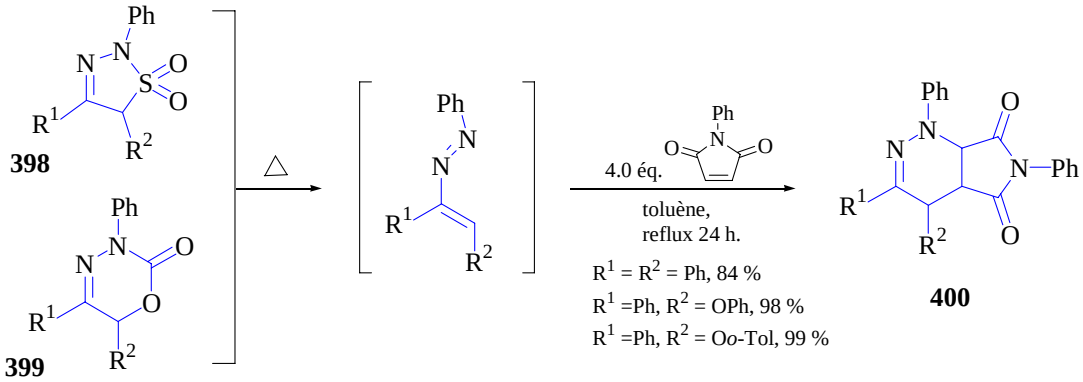
◆ Additions d'arylazoalcènes **395** sur le tétracyanoéthylène et sur le *N*-phénylmaléimide[226] :



395 **396** **397**

Schéma 339

◆ addition de *N*-phénylmaléimide sur divers azoalcènes générés thermiquement *in situ*[227] :

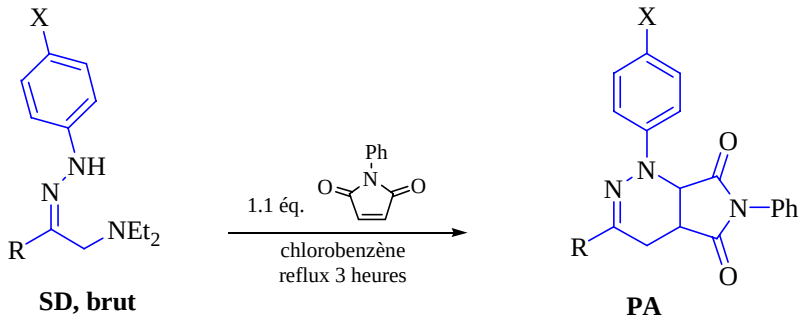


398 **399** **400**

[226] Caglioti, L. ; Rosini, G. ; Tundo, P. ; Vigevani, A. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *27*, 2349-2352.
[227] Boeckman, R. K. ; Ge, P. ; Reed, J. E. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3647-3650. Attention à la lecture de la publication, l'auteur a malencontreusement remplacé de nombreux CH par des azotes. Mais la partie expérimentale est 'presque' correcte. Une correction est parue ultérieurement : Boeckman, R. K. ; Ge, P. ; Reed, J. E. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1635.

Schéma 340

Nous utilisons le *N*-phénylmaléimide comme dièmophile. Il est chauffé en présence de chacune des trois hydrazones suivantes :



SD, brut **PA**

SD	R	X	PA	Rendement
344	MeCO	H	/	Dégradation
320	*p*-ClPh	NO_2	**401**	65 %
402	*p*-ClPh	H	**403**	86 %

Tableau 22

Comme nous l'avions supposé, lorsque l'azoalcène est plus riche en électrons, la réaction est facilitée.

6. *Conclusion*

A ce stade de notre travail, nous avons mis au point de nouvelles conditions réactionnelles pour la réaction de Mannich des hydrazones permettant une génération aisée des azoalcènes. Ceux-ci peuvent alors être piégés *in situ* par une large gamme de nucléophiles. Les hydrazones de départ sont accessibles très aisément par diazotation de cétoesters ou par simple condensation d'hydrazines sur divers aldéhydes. Les trois étapes citées sont donc simples à mettre en oeuvre et efficaces.

Nous nous sommes alors interrogés sur la possibilité de réaliser deux ou trois de ces étapes 'one pot', afin d'obtenir une réaction à 3 ou 4 composants (R3C ou R4C).

IV. Vers une réaction multicomposants

Connues depuis 1850 (synthèse de Strecker), les réactions multicomposants[228] (RMC) connaissent une popularité croissante. Elles permettent en effet d'avoir accès très rapidement (et parfois de manière automatisée) à des librairies de composés, et sont de fait de plus en plus prisées par l'industrie chimique.

A. Mise au point des conditions

Aucune publication n'évoque un couplage de la réaction de Mannich des hydrazones avec une autre réaction par voie intermoléculaire. Enchaîner 'one pot' le couplage de Mannich et la fonctionnalisation de l'azoalcène serait donc une première.

Pour ce faire, nous devons réussir l'enchaînement suivant :

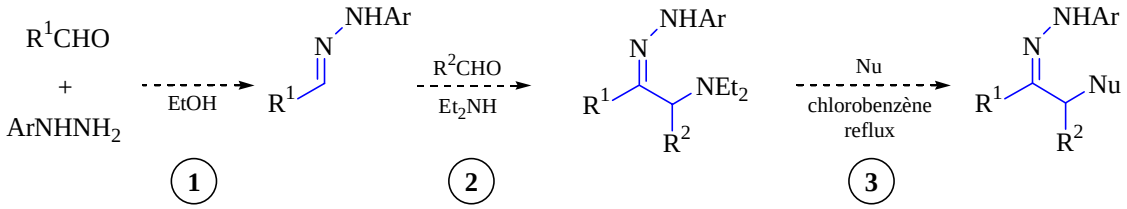


Schéma 341

① Formation de l'hydrazone : cette réaction a été menée dans l'éthanol la plupart du temps, mais le toluène convient également. Le passage au chlorobenzène ne devrait donc pas perturber cette réaction.

② Couplage de Mannich : l'utilisation d'un aldéhyde et d'une amine pour générer l'iminium (ou l'aminal) semble incompatible avec la réaction de formation de l'hydrazone avec un autre aldéhyde. Les premiers essais seront donc réalisés en présence de bis(diméthylamino)- ou bis(diéthylamino)-méthane. Quant au chlorobenzène, il ne devrait pas poser de problème, puisque Valérie Atlan a mis au point la réaction dans le toluène.

[228] A ce sujet, consulter les trois excellentes revues suivantes :
Dernières avancées depuis 1995 : Ugi, I. ; Dömling, A. ; Werner, B. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 647-658.
RMC avec des isonitriles : Ugi, I. Dömling, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210.
Développements récents en RMC des isonitriles appliquée à la synthèse d'hétérocycles : Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133-1144.

③ Addition nucléophile : Le seul risque est que le nucléophile utilisé réagisse avec le bis(diméthylamino)méthane.

D'autre part, nous choisissons des réactifs pour lesquels les réactions prises séparément donnent de bons résultats : le *p*-chlorobenzaldéhyde, la *p*-nitrophénylhydrazine, et le cyclohexylisonitrile (le pyrazole **386** a été obtenu avec un rendement de 89 % sur deux étapes).

Ces considérations nous ont amenés à suivre le protocole suivant :

> Le *p*-chlorobenzaldéhyde et la *p*-nitrophénylhydrazine sont mis en solution dans le chlorobenzène (0.5 M). Quatre équivalents de bis(diméthylamino)méthane et 1.2 équivalents de cyclohexylisonitrile sont ajoutés. L'ensemble est d'abord agité à température ambiante pour permettre la formation de l'hydrazone **316**, puis à 80 °C pour le couplage de Mannich, et enfin au reflux afin de permettre la formation de l'azoalcène (schéma 342).

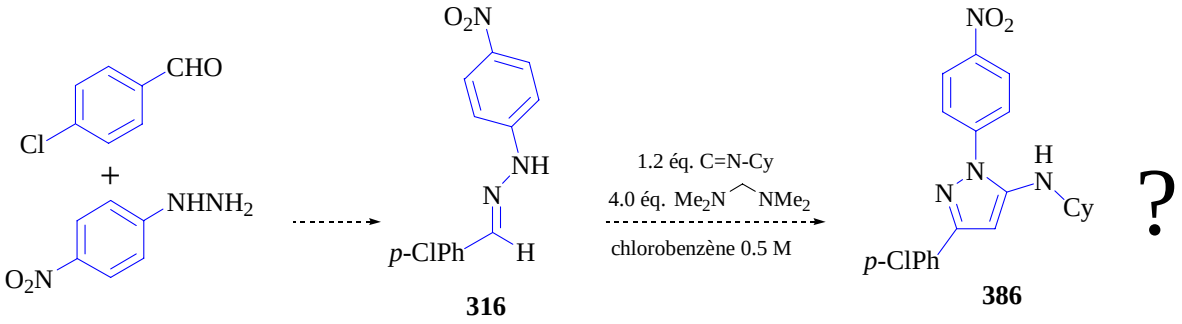


Schéma 342

Dès addition des réactifs, un précipité orange vif se forme : l'hydrazone de départ **316**. Nous laissons 30 mn. supplémentaires à température ambiante, puis chauffons 1 heure à 80 °C. **316** est intacte. Après un chauffage prolongé, elle finit par être consommée, mais il n'y a aucune trace ni de l'adduit de Mannich intermédiaire, ni du pyrazole attendu.

Le bis(diméthylamino)méthane en excès réagit vraisemblablement avec l'isonitrile pour conduire à des adduits du type **404** :

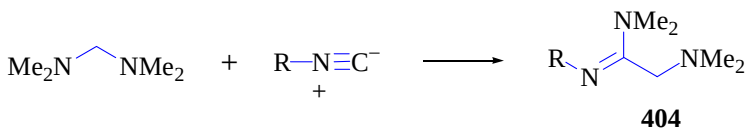


Schéma 343

Afin d'éviter cette réaction parasite, nous utilisons un autre diénophile, le *N*-phénylmaléimide. Celui-ci possède en effet un caractère électrophile et pourrait être moins réactif avec l'aminal. De plus, il devrait conduire à de bons rendements dans l'addition sur l'azoalcène issu de l'adduit de Mannich **406** (86 % de rendement sur deux étapes dans l'addition sur l'adduit de Mannich **402**). Nous remplaçons alors la *p*-nitrophénylhydrazine par la phénylhydrazine[229].

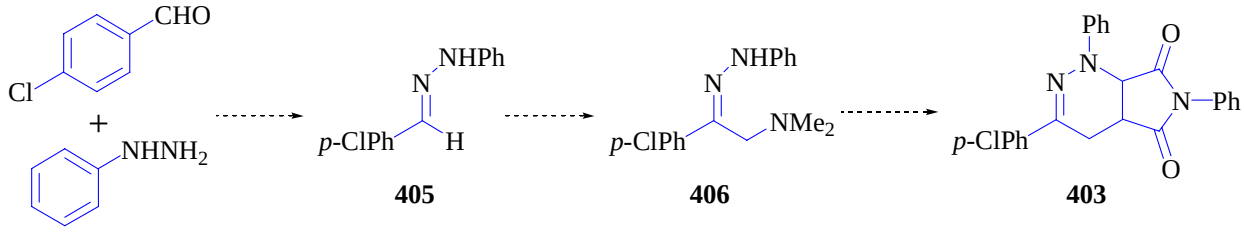


Schéma 344

La condensation se déroule normalement. Le mélange est ensuite chauffé à 80 °C pendant 24 heures. Un suivi CCM régulier indique que l'on ne parvient pas à consommer entièrement l'hydrazone de départ **405**. Nous ajoutons alors deux équivalents supplémentaires de bis(diméthylamino)méthane, et l'on chauffe 3 heures à 95 °C. L'hydrazone est enfin consommée et l'on obtient, après purification, l'adduit de Mannich **406** avec un bon rendement de 82 %.

Donc, sous réserve d'augmenter un peu la température de chauffage, et éventuellement la stoechiométrie en aminal, le couplage de Mannich s'effectue normalement.

La réaction est à présent menée en présence de 1.2 équivalents de *N*-phénylmaléimide. Après avoir constaté la formation de l'hydrazone **405**, puis de l'adduit **406**, le mélange est chauffé deux heures au reflux du chlorobenzène. A l'issue, le mélange est devenu tout noir, l'adduit n'a pas été consommé, et l'on ne décèle aucune trace du bicycle **403**.

Le bis(diméthylamino)méthane en excès semble réagir avec le maléimide. Afin de s'affranchir de cette réaction indésirable, il faut pouvoir réaliser la réaction de Mannich avec une quantité stoechiométrique d'aminal.

Ainsi, l'hydrazone **405** est chauffée dans le chlorobenzène en présence de 1.2 équivalents d'aminal. Après 3 heures à 100 °C, l'adduit de Mannich **406** est très largement majoritaire. L'adduit

[229] il faut en effet un azoalcène plus riche avec ce diénophile pauvre. Voir chap. II, III, B. tableau 22.

étant formé, nous ajoutons 2.0 équivalents de *N*-phénylmaléimide. Quatre heures de chauffage suffisent pour observer la disparition quasi totale de l'adduit, et la formation de la pyridazine **403** attendue.

↳ A ce stade, nous avons donc établi que **1.2 équivalents de bis(diméthylamino)méthane suffisent pour réaliser le couplage de Mannich**, et **qu'un excès de ce réactif est nuisible** à la suite de la réaction.

B. Résultats

Deux réactions sont alors lancées en parallèle :

◆ *Réaction A :* tous les réactifs sauf le maléimide sont chauffés. Lorsque l'on constate la formation totale de l'adduit de Mannich, le maléimide est ajouté.

◆ *Réaction B :* tous les réactifs sont mélangés directement.

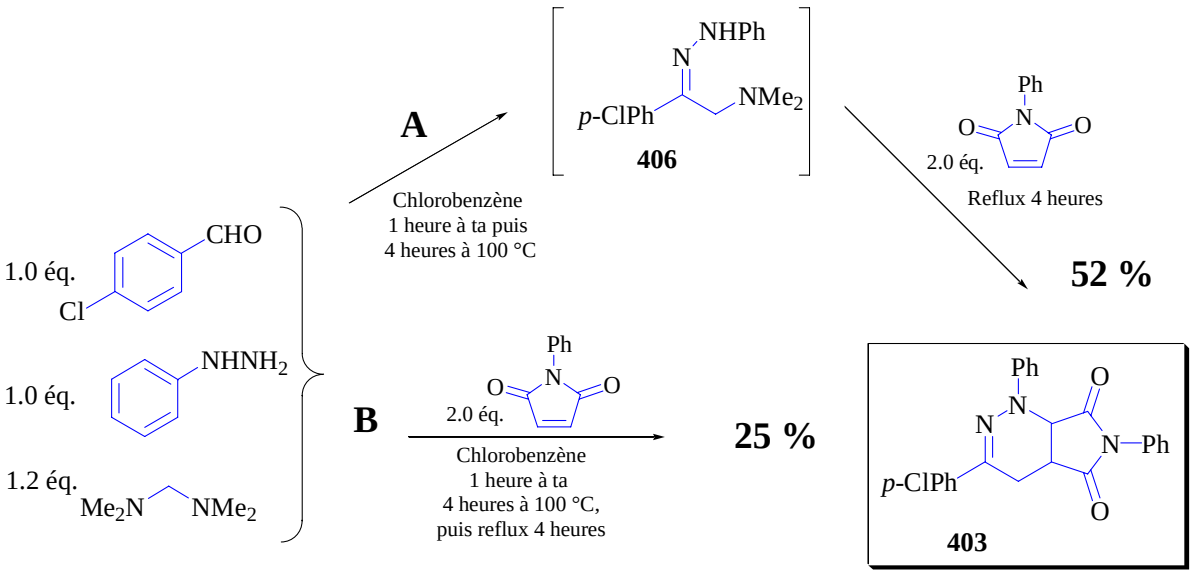


Schéma 345

C'est un succès ! Pour la première fois, nous avons réalisé une *réaction de Mannich des hydrazones à quatre composants permettant d'enchaîner trois réactions successives dans le pot* :

❶ Formation de l'hydrazone de départ

❷ Couplage de Mannich

❸ Génération de l'azoalcène et attaque nucléophile

Le rendement est moyen pour l'instant (25 % soit 63 % en moyenne sur chaque étape, au lieu de 89 %, 87 % et 86 % pour les réactions réalisées séparément). Cependant, il ne s'agit que d'un premier essai. De plus, le rendement double dès que l'on ajoute le nucléophile en cours et non dès le début de la réaction (le rendement moyen est alors de plus de 80 % par étape, et se rapproche des valeurs citées ci-dessus).

Les conditions réactionnelles devraient donc pouvoir être modifiées de manière à obtenir des rendements corrects, et à étendre cette réaction à une large gamme d'hydrazones et nucléophiles.

Conclusion

◆ Cette étude a permis une amélioration significative de la réaction de Mannich des hydrazones. Nous avons en effet mis au point de nouvelles conditions qui permettent, pour la première fois, le couplage d'hydrazones ne portant pas de groupement attracteur en α :

Tout d'abord limité aux arylhydrazones lorsque l'on utilise la *N*-benzylpipérazine, ce couplage a été étendu avec succès aux alkylhydrazones (pour peu que celles-ci soient activées par un groupe nitro) si l'on utilise la diéthylamine. Il reste néanmoins impossible pour l'instant de réaliser le couplage entre une aryl- ou alkylhydrazone et un aldéhyde autre que le formaldéhyde.

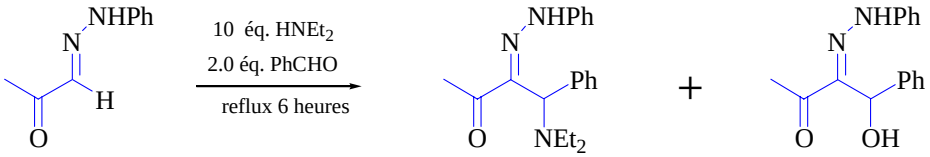
La réaction de Mannich des cétohydrazones dans la diéthylamine est performante avec le formaldéhyde et les aldéhydes aromatiques. Dans les cas des aldéhydes aliphatiques (notamment les aldéhydes énolisables), l'utilisation d'amines plus nucléophiles comme la pipéridine ou la morpholine permet d'éviter la formation de produits secondaires.

◆ De plus, et cet aspect n'est pas des moindres, cette étude nous a permis une meilleure compréhension du mécanisme de la réaction de Mannich sur les *N*-phénylhydrazones. Nous avons pu d'une part identifier l'effet d'un groupe attracteur, et d'autre part évaluer la nucléophilie de l'amine à utiliser.

◆ L'utilisation de la diéthylamine dans la réaction de Mannich nous permet de générer l'azoalcène par voie thermique de manière particulièrement efficace. De nombreux nucléophiles ont ainsi pu être utilisés, afin d'obtenir des hydrazones fonctionnalisées.

↳ La maîtrise de ces principes a permis de mettre en place un exemple de réaction à 4 composants permettant d'enchaîner la formation de l'hydrazone, la réaction de Mannich, la génération de l'azoalcène et son piégeage par un nucléophile. Ce premier résultat est très prometteur pour l'application de notre couplage de Mannich des hydrazones en RMC.

Enfin, lors du couplage de Mannich entre l'hydrazone **76** et le benzaldéhyde dans la diéthylamine, un produit secondaire **350** résultant de l'addition directe sur l'aldéhyde et non sur l'iminium a été isolé :



76 **349, 74 %** **350, 21 %**

Schéma 346

Cette réaction sera étudiée dans le chapitre III.

Chapitre III

Réaction d'aza-aldolisation des hydrazones[230]

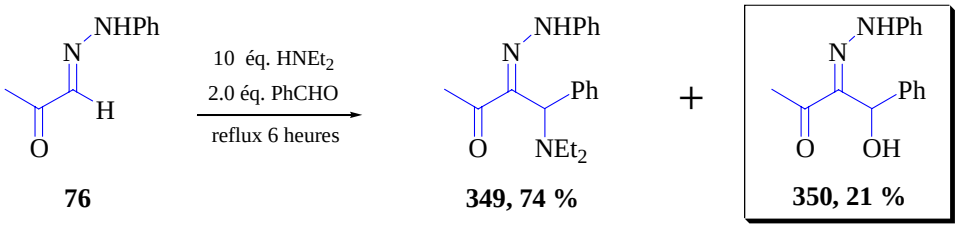
[230] New insight into the azaenamine behavior of *N*-arylhydrazones : first aldol and improved Mannich reactions with unactivated aldehydes. El Kaïm, L. ; Gautier, L. ; Grimaud, L. ; Michaut, V. *Synlett*, **2003**, *12*, 1844-1846.

Réaction d'aza-aldolisation des hydrazones

A. Vers une nouvelle réaction ?

1. Rappel

Lors de l'étude sur la réaction de Mannich dans la diéthylamine, nous avons isolé un produit secondaire inattendu **350** résultant de l'addition directe de l'hydrazone **76** sur le benzaldéhyde :



76 **349, 74 %** **350, 21 %**

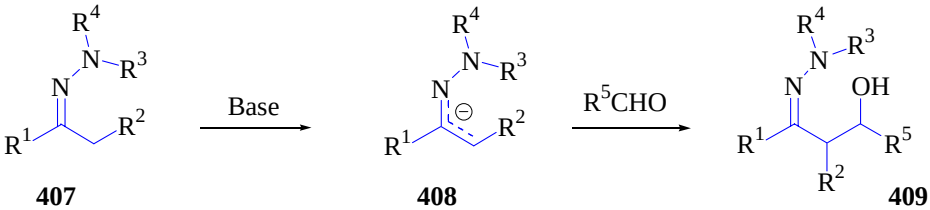
Schéma 347

Cette réaction est une première dans notre étude et pourrait se révéler intéressante à condition :

- Qu'elle soit intéressante sur le plan synthétique,
- Que l'on puisse obtenir uniquement le produit d'addition directe, avec un bon rendement, et sur diverses hydrazones et aldéhydes.

2. Bibliographie

L'addition d'hydrazones sur des aldéhydes est connue. Cette réaction s'apparente pleinement à une aldolisation. Diverses hydrazones *N*,*N*-disubstituées **407** sont déprotonées (voire métallées[231]) en α, puis s'additionnent sur divers électrophiles :



407 **408** **409**

Schéma 348

Les exemples sont nombreux[232], diverses variantes asymétriques ont été mises au point[233].

[231] Nakamura, E. ; Kubota, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7099-7102.
[232] Reetz, M. T. ; Steinbach, R. ; Kesseler, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 864-865.
[233] Colombo, L. ; Gennari, C. ; Poli, G. ; Scolastico, C. ; Annunziata, R. ; Cinquini, M. ; Cozzi, F. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1983**, 403-404. Enders, D. ; Whitehouse, D. L. *Synthesis* **1996**, 621-626. Enders utilise cette méthode pour la synthèse asymétrique de cétones α-silylées : Enders, D. ; Adam, J. ; Klein, D. ; Otten, T. *Synlett* **2000**, *10*, 1371-1384.

Notre cas est différent. La présence de l'hydrazone permet en effet de réaliser un umpolung sur le carbonyle de départ. Ainsi, de même que l'équivalent azoté de l'énamine est l'aza-énamine (ou hydrazone), nous nommerons cette réaction **aza-aldolisation**.

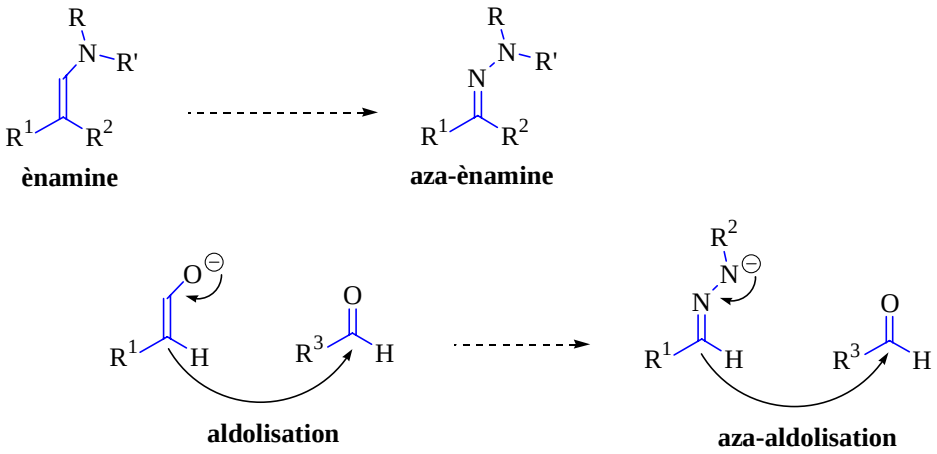


Schéma 349

Cette réaction a déjà été étudiée par Lassaletta sur ses *N*,*N*-dialkylhydrazones de type **410** issues du formaldéhyde[234]. Dans le dichlorométhane, en présence d'acides de Lewis, il obtient diverses α-hydroxyhydrazones **411**.

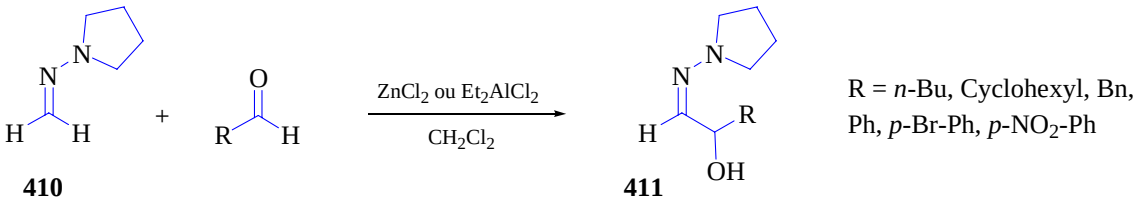


Schéma 350

En présence d'aldéhydes plus réactifs tels que les α-monoalkoxy-, α,α-dialkoxyaldéhydes, le chloral et le fluoral, l'acide de Lewis n'est plus indispensable à un couplage efficace. Enfin, une version asymétrique de cette réaction, fondée sur l'utilisation de pyrrolidines chirales, est en cours de développement.

Malheureusement, cette méthode élégante reste limitée aux hydrazones issues du formaldéhyde. Après réaction et déprotection, elle conduit donc uniquement aux aldéhydes **412** ou aux nitriles **413** (schéma 351).

[234] Lassaletta, J. M. ; Fernandez, R. ; Martin-Zamora, E. ; Alcazaro, M. ; Martin, J. *Synlett* **2001**, *7*, 1158-1160. Lassaletta, J. M. ; Fernandez, R. ; Martin-Zamora, E. ; Pareja, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5201-5207.

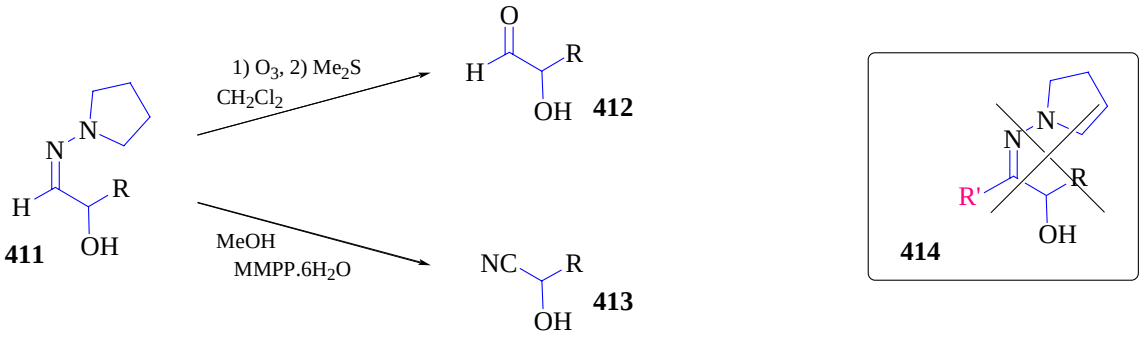


Schéma 351

Les hydrazones substituées de type **414** restent totalement inaccessibles.

Enfin, un autre exemple d'addition d'hydrazones **415** sur des aldéhydes est connu[235]. Cette réaction conduit à divers pyrazoles substitués **418** (schéma 352). Cependant, cette réaction n'est peut être pas une véritable aza-aldolisation. L'aldéhyde est en effet présent sous sa forme hydratée en solution. Le carbonyle le plus réactif est sans doute la cétone, qui peut subir une attaque de l'azote de l'hydrazone. Le pyrazole final **418** résulte d'une simple cyclisation.

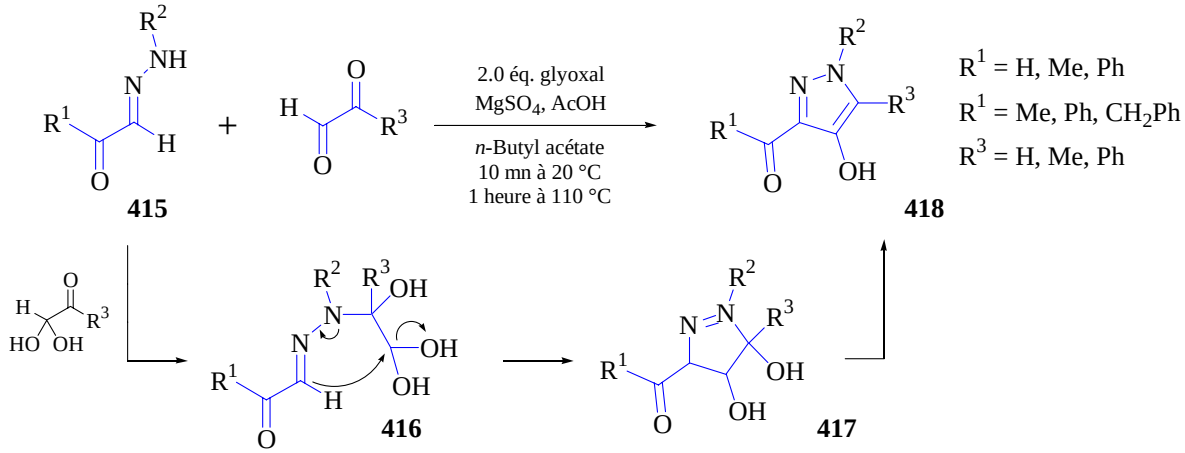
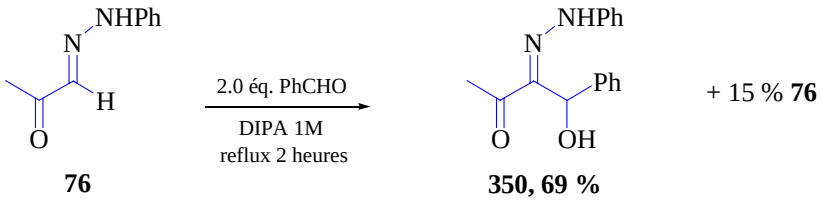


Schéma 352

3. Mise au point

Afin d'éviter la formation de l'iminium, et donc de l'adduit de Mannich, la réaction est menée dans la di*iso*propylamine. Après 2 heures à reflux et purification, on obtient 69 % d'alcool **350** accompagnés de 15 % d'hydrazone de départ **76** (schéma 353). Le simple fait d'utiliser une amine plus encombrée a permis de former exclusivement le produit d'aza-aldolisation désiré.

[235] Begtrup, M. ; Nytoft, H. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 81-86.



76 **350, 69 %**

Schéma 353

Afin d'améliorer le rendement, il faut consommer intégralement le produit de départ. Divers essais sont rassemblés dans le tableau suivant.

	Solvant	**Aldéhyde**	**Conditions**	**Rendements**
1	DIPA	PhCHO (2 éq.)	Reflux 2 heures	69 % **350**, 15 % **76**
2	DIPA	PhCHO (2 éq.)	Reflux 24 heures	**350** + **76,** 85/15 (brut)
3	Et_3N	PhCHO (2 éq.)	Reflux 24 heures	**350** + **76,** 85/15 (brut)
4	DIPA	PhCHO (1 éq.)	Reflux 4 heures, ajout 1 éq. d'aldéhyde toutes les heures.	**350** + **76,** 85/15 (brut)
5	THF, 0.5M	PhCHO (2 éq.)	5 % $Sm(OTf)_3$, DIPA (5 éq.)	79 % **350**
6	DIPA	MeOPhCHO (1.5 éq.)	Reflux 30 heures	21 % **419** + 33 % **76**
7	DIPA	*p*ClPhCHO (2 éq.)	Reflux 4 heures	75 % **420**
8	THF, 0.5M	*p*ClPhCHO (2 éq.)	5 % $Sm(OTf)_3$, DIPA (5 éq.)	Rendement inférieur à entrée 7
9	THF, 0.5M	MeOPhCHO (2 éq.)	5 % $Sm(OTf)_3$, DIPA (5 éq.)	**76** majoritaire

Tableau 23

➢ *entrées 2, 3, 4* : un temps de réaction prolongé et l'utilisation de triéthylamine à la place de la DIPA ne permettent pas de consommer le produit de départ. Sur la RMN ^1H du brut réactionnel, la comparaison de l'intégration des signaux des méthyles des produits de départ et d'arrivée indique toujours la même proportion : 15/85. Supposant qu'un équilibre se crée dans le milieu, nous ajoutons 1 équivalent de benzaldéhyde toutes les heures, sans amélioration visible.

➢ *entrée 5* : Avec un acide de Lewis oxophile, susceptible de se complexer préférentiellement à l'aldéhyde, le rendement grimpe à 79 %.

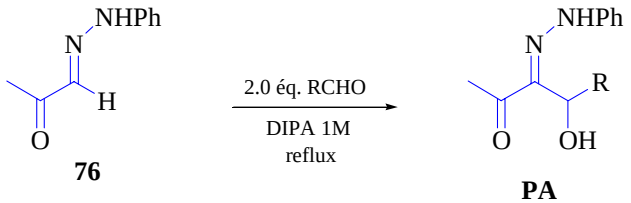
➢ *entrée 6* : Si l'aldéhyde est enrichi par rapport au benzaldéhyde le rendement diminue.

➢ *entrées 8 et 9* : L'utilisation du triflate de samarium sur le *p*-chlorobenzaldéhyde et sur le *p*-anisaldéhyde ne permet pas d'améliorer les rendements obtenus sans l'acide de Lewis (entrées 7 vs 8 et 6 vs 9). L'amélioration observée entrée 5 avec le benzaldéhyde ne semble pas généralisable.

↳ La réaction d'aza-aldolisation a été mise au point sur la méthylcétohydrazone **76** et le benzaldéhyde. Dans les conditions classiques, on obtient 69 % d'aldol, ce rendement atteint 79 % en présence de $Sm(OTf)_3$.

B. Etude

1. Cétohydrazones



76 **PA**

Schéma 354

◆ Aldéhydes aliphatiques, aromatiques et hétéroaromatiques.

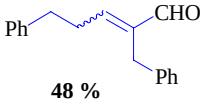
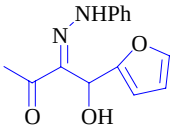
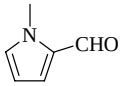
Entrée	Aldéhyde	Conditions	Rendements
1	$Ph(CH_2)_2CHO$ (2 + 2 éq.)	Reflux 4 heures	 **48 %** + **76**
2	Furfural (1.5 éq.)	Reflux 4 heures	 **421, 53 %**
3	 (1.5 éq.)	Reflux 4 heures	**76**
4	*p*-FPhCHO (2.0 éq.)	Reflux 12 heures	**76**

Tableau 24

➢ *entrée 1* : L'emploi d'un aldéhyde énolisable est incompatible avec l'emploi de la DIPA.

Nous avons alors eu recours au benzotriazole (BtH). Ce dernier réagit avec les aldéhydes pour former des N,O-acétals[236] réactifs de type **422** (schéma 355), qui ne devraient pas nécessiter l'emploi d'une base, et donc permettre d'éviter l'aldolisation de l'aldéhyde utilisé[237].

Le 1-(α-hydroxypropyl)-benzotriazole **422** est obtenu avec un rendement de 61 % sous forme d'un solide blanc après une nuit d'agitation à température ambiante avec le propionaldéhyde. Mais en présence d'un équivalent d'hydrazone **76**, **422** reste intact après 4 heures au reflux du toluène.

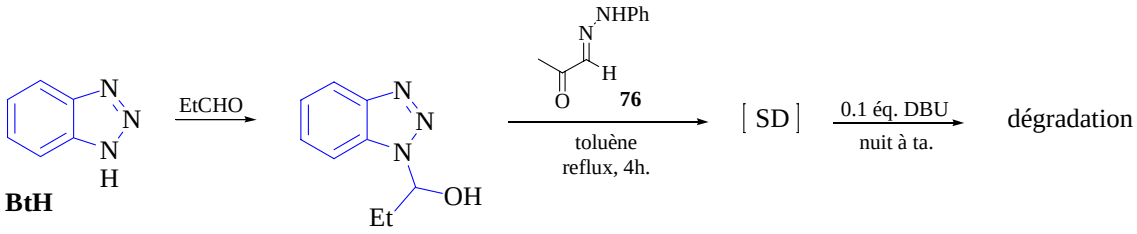


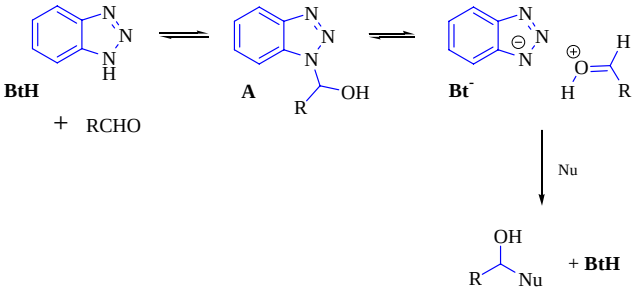
Schéma 355

L'ajout de 0.1 éq. de DBU n'a pas permis de faciliter l'attaque de l'hydrazone, après une nuit à température ambiante la solution est noire, et les réactifs se sont dégradés.

➢ *entrée 4* (tableau 24) : avec le fluorobenzaldéhyde aucun produit d'aldolisation n'est observé, alors que l'on a isolé 75 % d'aldol avec le chlorobenzaldéhyde.

[236] Chap II, **II**, B, *3*.

[237] Les benzotriazoles (BtH) réagissent avec les aldéhydes pour former des N,O-acétals **A**. L'équilibre de la réaction d'un aldéhyde sur **BtH** est en général déplacé vers **A**. En solution, cet acétal se dissocie et coexiste avec **Bt**$^-$ et l'aldéhyde protoné, qui peut alors être attaqué par un nucléophile. La faible fraction d'aldéhyde protoné pourrait être attaquée par l'hydrazone, et l'équilibre pourrait être déplacé.



◆ Acétals, hémiacétals activés.

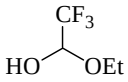
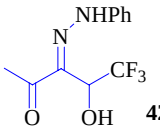
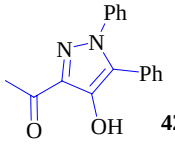
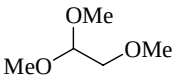
Entrée	Aldéhyde	Conditions	Rendements
5	 (2.0 éq.)	Reflux 4 heures.	 **423, quantitatif**
6	$Ph(CO)CH(OH)_2$ (1.5 éq.)	Reflux 1 heure	 **424, 20 %**
7	 (1.5 éq.)	Reflux 2 heures, puis ajout 1 goutte AcOH.	**76**

Tableau 25

➢ *entrée 5* : L'hémiacétal du fluoral réagit sans traitement préalable, avec un rendement quantitatif.

➢ *entrées 6 et 7* : L'emploi d'autres aldéhydes activés n'est pas probant. Les conditions réactionnelles seront à améliorer.

◆ Cétones activées.

L'effet activant du groupe trifluorométhyle que nous avons observé lors de l'addition sur le fluoral pourrait permettre l'addition sur la trifluorométhylcétone.

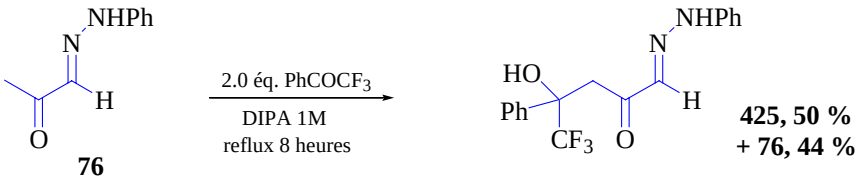


Schéma 356

De manière surprenante, ce n'est pas l'hydrazone, mais la méthylcétone qui attaque la trifluorobenzophénone pour conduire à l'adduit **425**.

Divers trifluoropyruvamides ont été préparés aisément au laboratoire il y a quelques années[238]. Ces composés pourraient également être de bons candidats électrophiles.

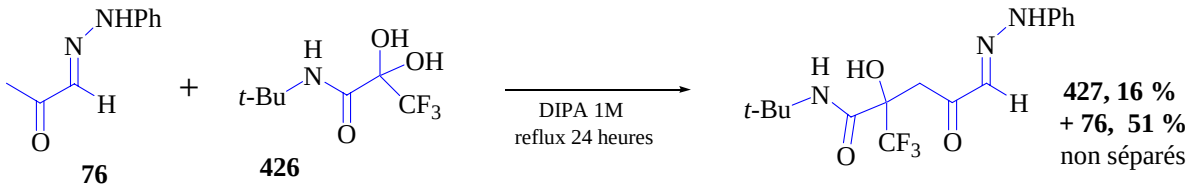


Schéma 357

Le *tert*-butyltrifluropyruvamide **426** est chauffé en présence de l'hydrazone **76** au reflux de la DIPA pendant 24 heures. Sur CCM, seul le produit de départ apparaît. En revanche, la RMN ^{1}H du brut indique clairement la présence de la β-hydroxycétone **427**[239], avec un rendement d'environ 16 % (déterminé approximativement par intégration).

Ce résultat moyen a néanmoins attiré notre attention. Lors d'études précédentes menées au laboratoire sur ces pyruvamides, il avait toujours été très difficile d'additionner un nucléophile sur la forme hydratée de l'aldéhyde. Nous nous intéresserons d'un peu plus près à cette réaction dans le chapitre suivant.

Enfin, nous avons vérifié que l'aza-aldolisation avec le benzaldéhyde est généralisable à l'homoallylcétohydrazone **211**. L'alcool **428** est préparé en cinq étapes à partir de l'acétoacétate d'éthyle[240] avec un rendement global de 15 %, soit un rendement moyen d'environ 68 % par étape :

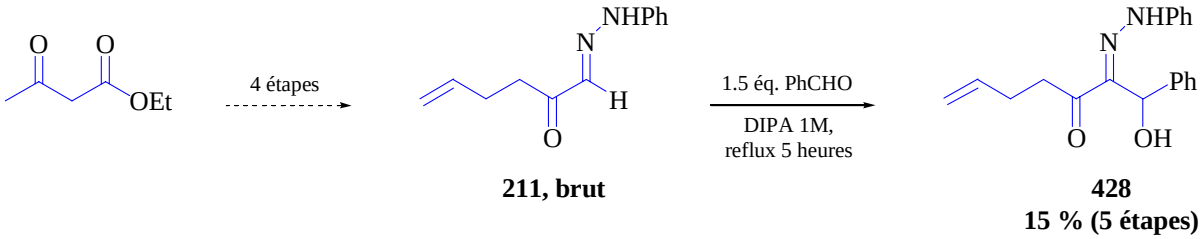


Schéma 358

2. *Esterhydrazone*

En présence de l'hémiacétal du fluoral, l'ester hydrazone **89** conduit au *β*-hydroxyester fluoré **429** avec un bon rendement de 75 % (sous forme de deux isomères) (schéma 359).

[238] Voir chapitre IV.
[239] Les deux H en α du carbonyle forment un système A-B caractéristique : 4.00 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.08 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H).
[240] Voir chapitre I, partie II, C.

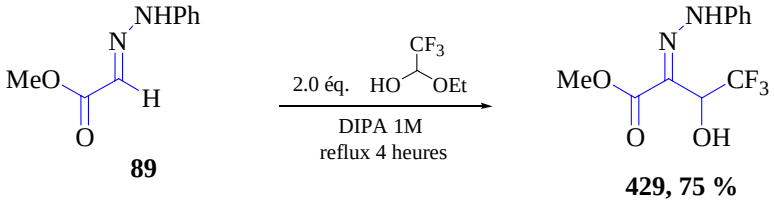


Schéma 359

3. *Alkyl-, arylhydrazones*

Les hydrazones activées par un nitro **316** et **332** ont été chauffées au reflux en présence de l'hémiacétal du fluoral, sans succès. Après plusieurs heures de chauffage, le substrat de départ reste intact.

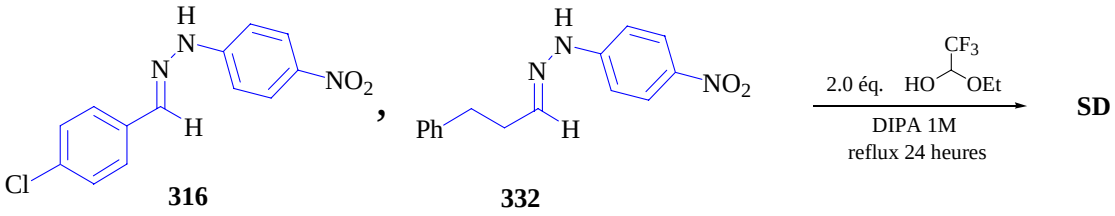


Schéma 360

Conclusion

Nous avons mis au point une nouvelle réaction d'aza-aldolisation sur les *N*-phényl-cétohydrazones avec succès. Les rendements sont bons avec divers aldéhydes aromatiques, et deviennent excellents avec un aldéhyde activé comme le fluoral (sous sa forme hydratée). Il n'a pour l'instant pas été possible d'envisager une addition sur les aldéhydes aliphatiques, les conditions sont trop basiques. Néanmoins, des modifications des conditions réactionnelles (travailler en solvant, avec seulement un équivalent d'amine) pourraient peut-être permettre de réaliser ce couplage.

Chapitre IV

Synthèse de composés fluorés fonctionnalisés[241]

[241] A compléter

Synthèse de composés fluorés fonctionnalisés

A. Introduction

Rappel : lors de l'étude de la réaction d'aza-aldolisation, nous avons observé une addition inattendue sur le *tert*-butyltrifluoropyruvamide **426** : c'est la méthyl cétone qui s'additionne sur le carbonyle hydraté.

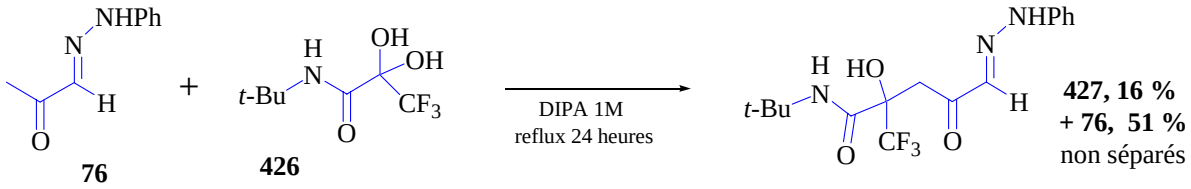


Schéma 357

Ce n'était pas le composé attendu, et le rendement était moyen. Nous allons pourtant étudier de plus près cette addition. Une synthèse efficace des trifluoropyruvamides a été mise point au laboratoire, mais seules des additions de type Friedel-Crafts ont été testées avec succès, ce qui limite malheureusement le potentiel de ces composés trifluorés.

Ce premier résultat pourrait permettre de réaliser d'autres additions sur les trifluoropyruvamides, et d'étendre la gamme des dérivés fluorés fonctionnalisés accessibles par cette méthode.

B. Généralités.

1. Le fluor

Longtemps ignorés car ils n'existaient pas à l'état naturel, les composés fluorés ne sont entrés que tardivement dans le domaine pharmaceutique. L'activité de recherche autour de ces composés est aujourd'hui intense, tant ils parviennent à modifier les propriétés des substrats dans lesquels ils sont incorporés, tout en n'entraînant peu de perturbations stériques[242] :

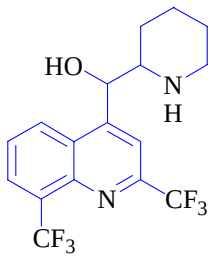
◆ La liaison C-F est très polarisée (dans l'échelle de Pauling, les électronégativités relatives du fluor et de l'hydrogène sont respectivement de 3.98 et 2.20). Ces différences électroniques peuvent perturber, voire même paralyser tous les systèmes enzymatiques qui ne distinguent pas l'analogue fluoré du non fluoré et qui font intervenir la liaison C-F dans des réactions chimiques. De même, on s'intéresse de plus en plus à la synthèse d'acides aminés trifluorés, qui peuvent être

[242] Bien que la liaison C-F soit légèrement plus longue que la liaison C-H (environ 0.4 Å), l'introduction d'un atome de fluor dans une molécule se fait en général sans perturbation notable de la géométrie. Resnati, G. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 9385-9445.

incorporés *in vivo* dans une protéine, dont les propriétés seront ainsi fortement modifiées[243]. On peut également assister à des inversions complètes de stéréochimie et de régiochimie selon que la réaction est menée avec un composé fluoré ou avec son analogue hydrogéné[244].

◆ La liaison C-F permet d'accroître notablement la lipophilie d'un dérivé organique. Le groupe CF_3 est ainsi un des groupements les plus lipophiles connus. Cette propriété est particulièrement intéressante pour l'industrie pharmaceutique. Il faut en effet rappeler qu'un médicament, avant d'être actif après son injection dans un organisme, doit souvent traverser plusieurs membranes lipidiques. Il peut donc être utilisé en quantités beaucoup plus faibles.

Ainsi, on peut citer un antipaludéen commercialisé sous le nom de Lariam, dont le principe actif est la Méfloquine[245] :

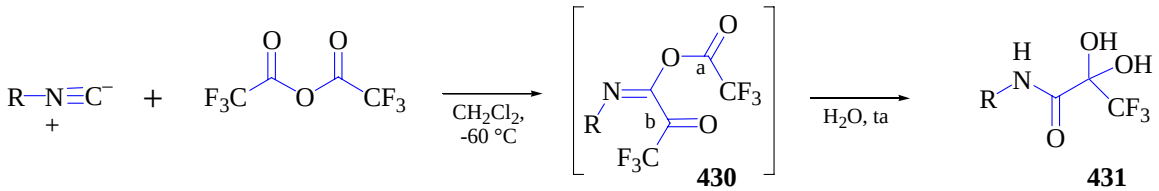


méfloquine

Grâce à deux groupements CF_3, elle est particulièrement bien assimilée par l'organisme.

2. *Les trifluoropyruvamides*

Ce sont les analogues azotés des trifluoropyruvates, utilisés dans la synthèse de nombreux composés fluorés[246]. Une synthèse élégante de ces composés a été mise au point par El Kaïm[247]. Cette dernière présente l'avantage d'utiliser comme source de CF_3 l'anhydride trifluoroacétique, dont la manipulation est particulièrement aisée.



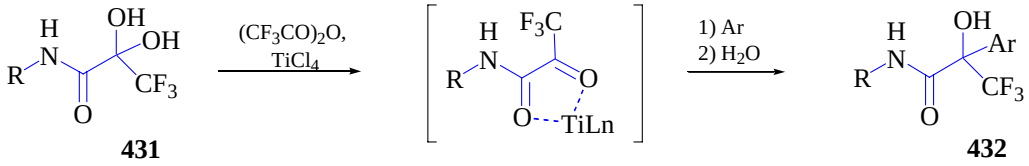
430 **431**

Schéma 361

[243] Incorporation of trifluoroisoleucine into proteins *in vivo* : Wang, P. ; Tirrell, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, published on web.
[244] Gautshchi, M. ; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1962**, *31*, 1083-1085.
[245] Filler, R. In *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications* ; Filler, R. ; Kobayashi, Y. ; Yagupolskii, L. M. ; Eds. ; Elsevier : New York, **1993**, p 1.
[246] Par exemple, une synthèse récente de trifluorométhylbutanolides par réaction de Wittig sur un trifluoropyruvate : Palecek, J. ; Kvicala, J. ; Paleta, O. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *113*, 177-173.

L'isonitrile réagit avec l'anhydride trifluoroacétique dans le dichlorométhane à –60 °C. On obtient intermédiairement l'adduit **430**, qui peut être considéré comme un analogue azoté d'anhydride. Celui-ci est donc encore un bon électrophile. On observe alors l'addition d'eau sur les carbones a et b, conduisant respectivement à l'amide et à la forme hydratée de la trifluorocétone.
On isole alors avec de bons rendements divers trifluoropyruvamides **431** (R = aryl, alkyle, tosyle..).

L'intérêt de ces composés est de posséder, sous forme hydratée, un site *a priori* très électrophile. Malheureusement, toute les tentatives de déshydratation permettant d'isoler la cétone ont échoué. On peut donc s'interroger sur la réactivité de ces hydrates face à différents nucléophiles. Jusqu'à présent, un seul type d'addition a pu être mis au point : l'addition de type Friedel-Crafts d'aromatiques en présence d'anhydride trifluoroacétique et de $TiCl_4$[248] :



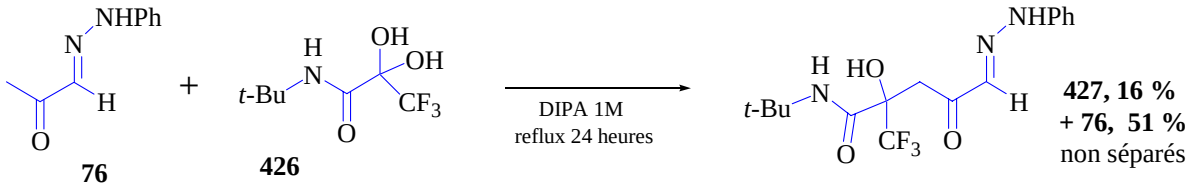
431 **432**

Schéma 362

Vues les difficultés rencontrées pour observer des additions sur les trifluoropyruvamides, l'addition de la méthylcétohydrazone **76** en présence de DIPA (schéma 357) est donc particulièrement intéressante.

C. Mise au point

Comme nous l'avons rappelé en introduction, nous avons observé l'addition de l'hydrazone **76** sur le *tert*-butyltrifluoropyruvamide en présence de di*iso*propylamine. L'hydrazone possède trois sites nucléophiles, mais c'est le méthyle (*via* l'énolate) qui attaque le carbonyle hydraté.



76 **426**

Schéma 357

[247] El Kaïm, L. ; Pinot-Périgord, E. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3799-3806.
[248] El Kaïm, L. ; Guyoton, S. ; Meyer, C. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 375-378.

Cependant, le rendement est très faible. Un autre moyen de réaliser l'addition sur le méthyle serait de passer par l'énamine correspondante. L'hydrazone **76** et le trifluoropyruvamide **426** sont alors chauffées dans le toluène en présence de 1 équivalent de pyrrolidine. Deux heures de chauffage à 100 °C suffisent pour faire disparaître l'hydrazone de départ.

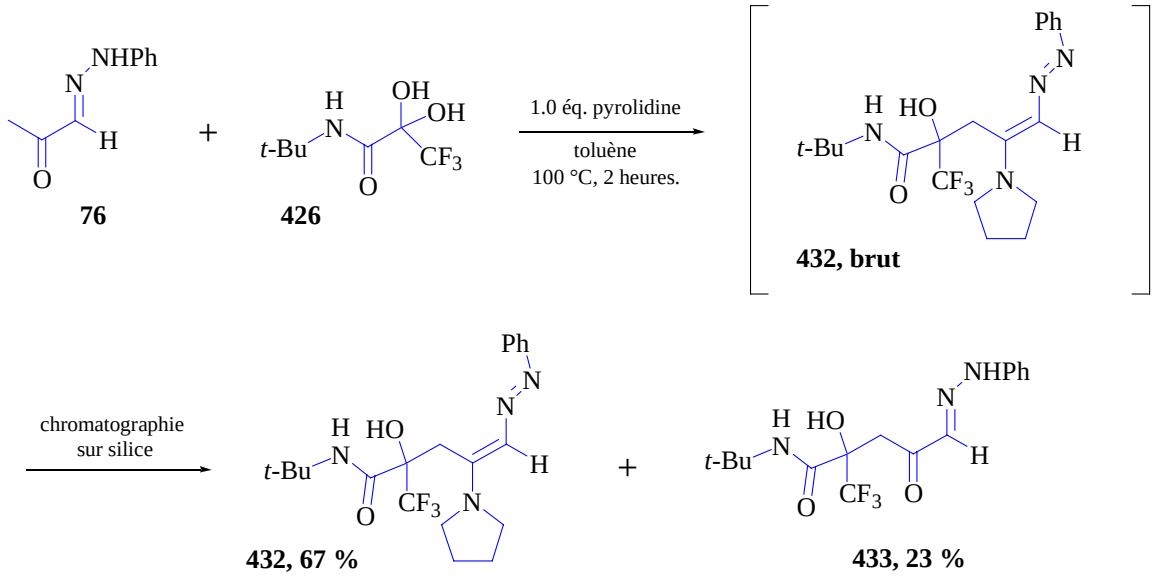


Schéma 363

Après purification par chromatographie flash, nous obtenons 67 % de l'azo-énamine **432** accompagnés de 23 % de l'adduit **433** déjà obtenu en présence de DIPA. Ce dernier n'était pas présent dans le brut réactionnel, il a sans doute été produit par l'hydrolyse acide de **432** sur la silice.

La présence de **432** nous indique que le mécanisme de la réaction passe très probablement par la formation d'une énamine. De plus, l'addition a eu lieu avec un rendement global de 90 %, les conditions réactionnelles choisies semblent convenir pour notre étude.

Nous avons vérifié que cette addition se produit également lorsque l'on utilise une 'simple' méthylcétone. Dans les conditions établies ci-dessus, le *t*-butyltrifluoropyruvamide **426** est dissous dans le toluène, et chauffé au reflux en présence d'un équivalent de pipéridine et de deux équivalents de *p*-chloroacétophénone :

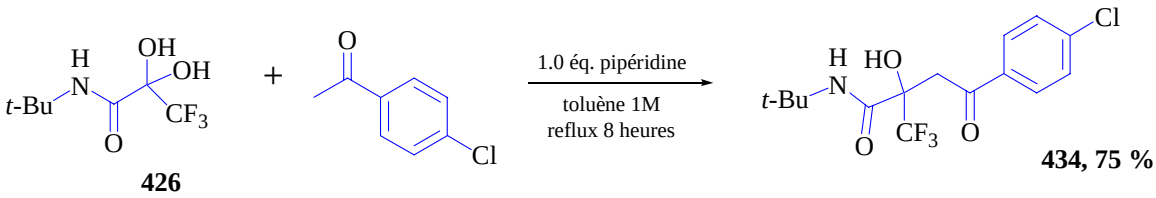
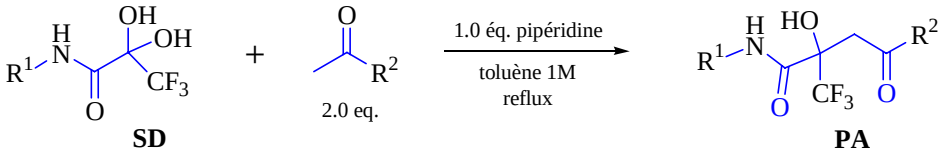


Schéma 364

Dès la première tentative, nous obtenons 75 % de produit d'addition désiré **434**.

1. *Addition de méthylcétones*

Diverses méthylcétones sont testées, sur les *tert*-butyl- et tolylpyruvamides :



Entrée	R^1	R^2	PA	Rendements
1	tolyl	*p*-ClPh	**435**	80 %
2	*t*-Bu	Me	**436**	69 %
3	tolyl	*i*-Pr	**437**	34 %

Tableau 26

➢ *Entrée 1 :* La réactivité du pyruvamide ne semble pas affectée lorsque l'on passe du *t*-butyl au tolyl.

➢ *Entrée 2 :* La formation de l'énamine sur l'acétone est suffisamment rapide pour permettre un chauffage au reflux après 30 mn à 80 °C.

➢ *Entrée 3 :* Le rendement est assez faible, alors que l'on pouvait s'attendre à une réactivité proche de celle observée avec l'acétone. Le groupe *iso*-propyl est vraisemblablement trop encombrant.

Ces résultats sont à rapprocher des travaux de List sur l'aminocatalyse asymétrique[249] :

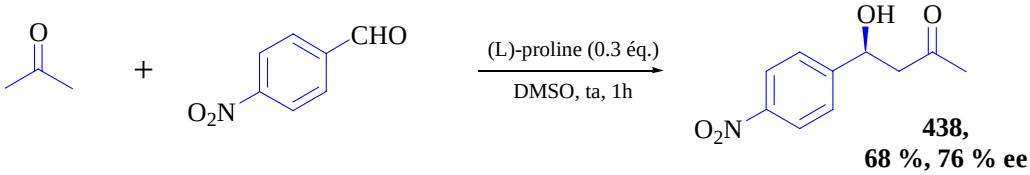
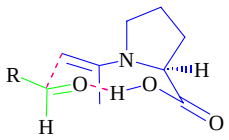


Schéma 365

Il réalise une élégante aldolisation asymétrique catalysée par la proline. Cette dernière et la cétone forment une énamine chirale qui s'additionne sur l'aldéhyde[250]. Notre réaction semble suivre le même mécanisme (sans tenir compte de la chiralité).

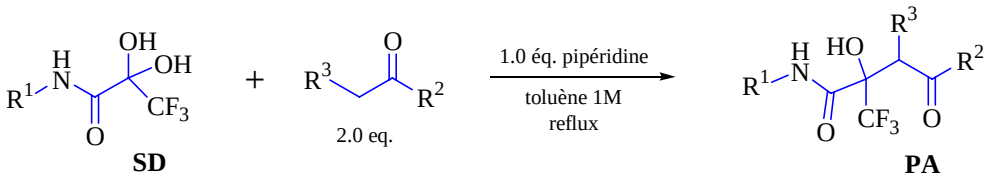
[249] List, B. *Synlett* **2001**, *11*, 1675-1686.

La stéréosélectivité peut s'expliquer par un état de transition à 9 centres assuré par une liaison H entre l'acide carboxylique et l'aldéhyde :



Il note également que la 3-pentanone est totalement inactive dans cette réaction, l'addition d'énamines étant très sensible à l'encombrement stérique.
Cette caractéristique se manifeste peut être également dans notre étude.

2. *Addition d'autres cétones*



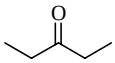
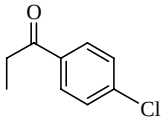
R^1	Cétone	PA	Rendements
t-Bu		**439**	6 %
tolyl		X	0 % (SM seul)

Tableau 27

Dès que l'on passe à une cétone substituée en α, le rendement chute dramatiquement.

Afin de confirmer les résultats obtenus avec la pentan-3-one, le *t*-butylpyruvamide est mis en réaction avec une énamine préformée : le morpholinocyclopentène. Dans les conditions habituelles, le pyruvamide de départ n'est pas consommé, et la RMN du brut réactionnel indique que la cétone voulue n'est présente qu'en très petite quantité.

Nous nous plaçons alors dans les conditions utilisées par El Kaim (formation *in situ* de la trifluorocétone en présence d'anhydride trifluoroacétique et $TiCl_4$, puis ajout du

[250] L'hypothèse de la réaction inverse, *ie* addition d'un énol sur l'iminium formé par l'amine et l'aldéhyde, est discutée, et réfutée par l'auteur.

morpholinocyclohexène) pour tenter d'obtenir un intermédiaire plus réactif[251], mais le milieu réactionnel se dégrade. Enfin, nous tentons d'utiliser seulement l'anhydride trifluoroacétique comme activateur, et à nouveau le morpholinocyclopentène comme nucléophile :

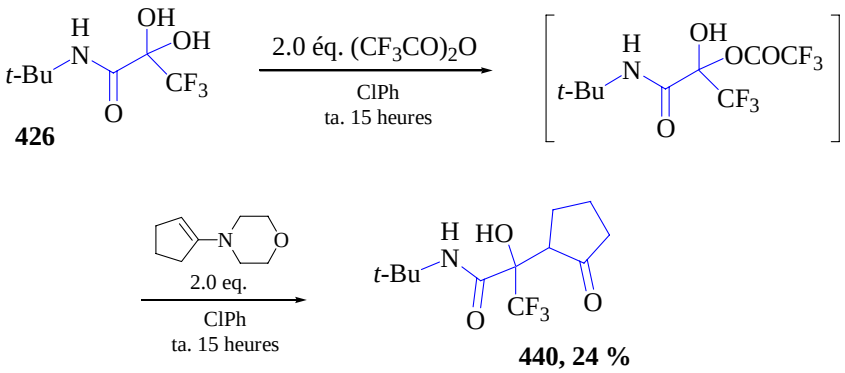


Schéma 366

Le rendement en produit d'addition est amélioré, mais reste faible.

L'addition de cétones α-substituées sur les trifluoropyruvamides semble pour l'instant compromise dans les conditions que nous avons mises au point.

Conclusion

Cette nouvelle réaction sur des trifluoropyruvamides s'avère donc très prometteuse. En effet, plusieurs axes de recherche s'offrent à nous :

① Poursuivre l'étude de la réaction, en cherchant à l'étendre aux cétones α-substituées,

② Développer une version catalytique,

③ Ensuite, par l'utilisation d'amines chirales, mettre au point une version asymétrique de la réaction.

④ Enfin, par un choix judicieux du pyruvamide de départ, réaliser une cyclisation sur la cétone. Grâce à cette séquence, nous pourrions obtenir des azalactones chirales fluorées **442** :

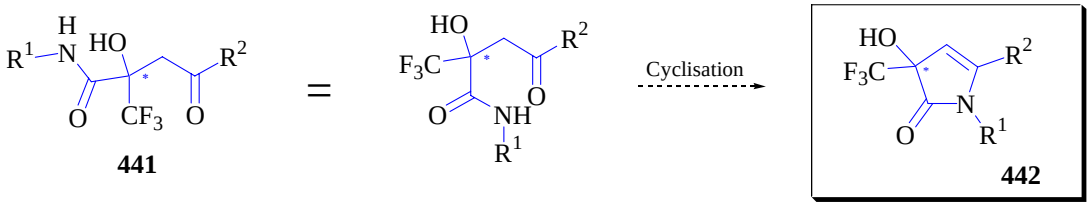


Schéma 367

[251] voir B, *2*, p 163.

Conclusions

Perspectives

Conclusions et perspectives

Réaction de Mannich des hydrazones

Cette réaction a connu une première amélioration au laboratoire avec la thèse de Valérie Atlan. Jusqu'alors limitée à l'aminométhylation, elle a été étendue à l'aminoalkylation avec une large gamme d'aldéhydes. Malheureusement, elle est restée limitée aux hydrazones **443** portant un groupe attracteur en α (schéma 368).

Nous avons dans un premier temps poursuivi la valorisation des adduits de Mannich **445** (schéma 368) initiée lors de la précédente thèse. Ces derniers ont donné des réactions d'additions sur divers nucléophiles après passage par un azoalcène généré *in situ* en présence de 1,2-dibromoéthane. Cependant, l'emploi de ce dernier nous a limités à l'utilisation d'isonitriles, éthers d'énols, composés β-dicarbonylés et phosphorés. Nous avons par ailleurs mis au point une synthèse originale et efficace d'azoquinoléines **448**.

Les deux limitations évoquées ci-dessus nous ont conduits à améliorer encore les conditions de la réaction. A présent, la réaction de Mannich des hydrazones a lieu au reflux de l'amine[252]. Cette modification nous a permis d'étendre le couplage à l'aminométhylation de diverses aryl- et alkylhydrazones.

Lorsque l'amine est suffisamment volatile[253] (diéthylamine, pyrrolidine, pipéridine), l'azoalcène peut être généré par voie thermique sans 1,2-dibromoéthane à partir des adduits **445**, **446** et **447** (schéma 368). La gamme de nucléophiles utilisables a alors pu être étendue avec succès aux amines, thiols et diénophiles pauvres.

Ainsi, nous avons élaboré une séquence rapide et efficace pour la synthèse de composés fonctionnalisés. Un exemple a été testé avec succès en version multicomposants.

Cette étude nous a, de plus, permis de mieux comprendre le mécanisme de la réaction de Mannich des hydrazones, et notamment d'élucider le rôle joué par un substituant attracteur, qu'il soit en α de l'hydrazone ou sur l'aromatique.

[252] Dès que l'échelle le permet, seulement 3 équivalents d'amine suffisent. On se trouve ainsi dans des conditions sans solvant.
[253] Tout en étant nucléophile.

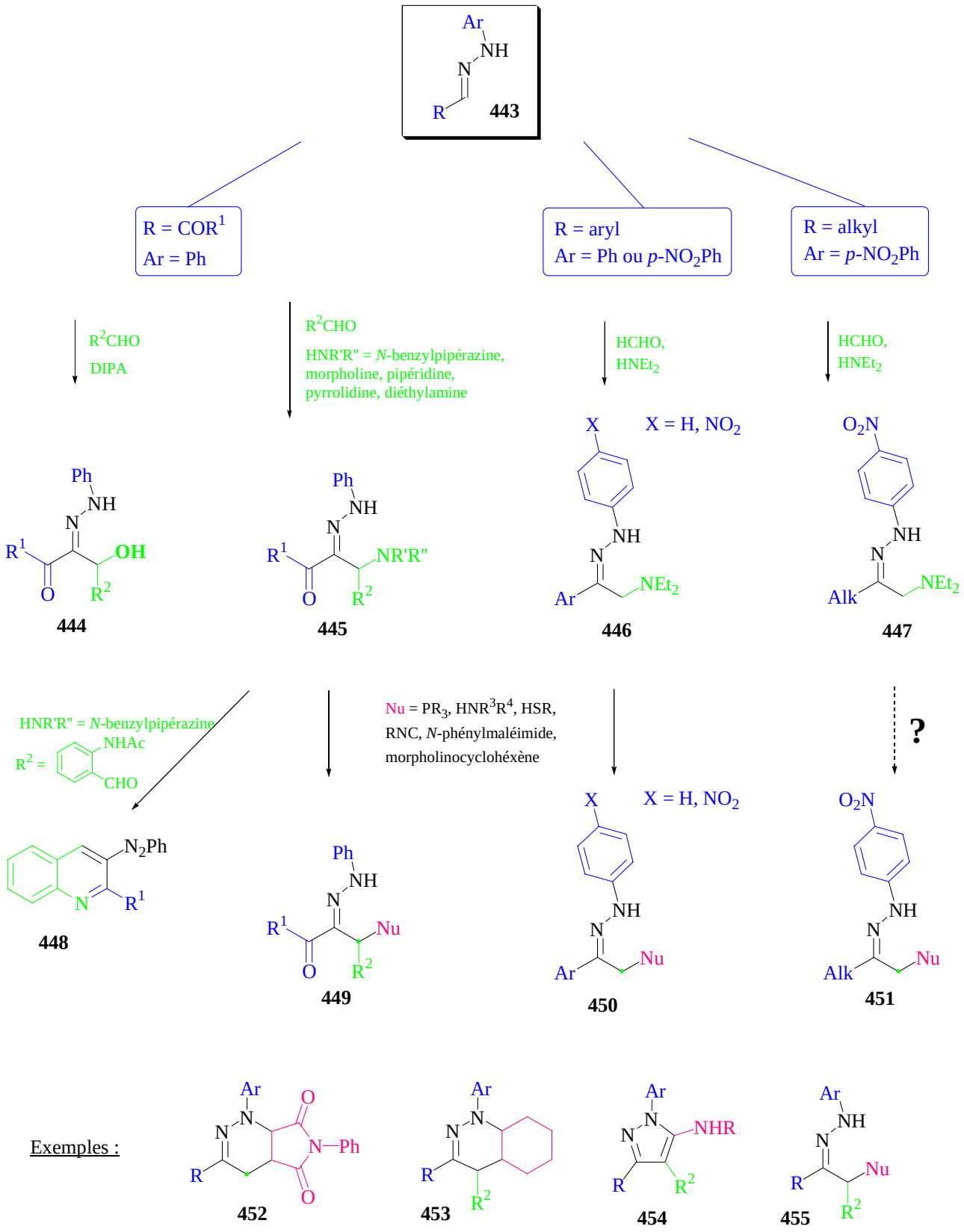

443
R = COR1
Ar = Ph
R = aryl
Ar = Ph ou p-NO2Ph
R = alkyl
Ar = p-NO2Ph
R2CHO
DIPA
R2CHO
HNR'R" = N-benzylpipérazine, morpholine, pipéridine, pyrrolidine, diéthylamine
HCHO, HNEt2
HCHO, HNEt2
X = H, NO2
444
445
446
447
HNR'R" = N-benzylpipérazine
R2 =
NHAc
CHO
Nu = PR3, HNR3R4, HSR, RNC, N-phénylmaléimide, morpholinocyclohéxène
?
X = H, NO2
448
449
450
451
Exemples :
452
453
454
455

Schéma 368

*Aza-aldolisation (adduits **444**, schéma 368)*

Nous avons également mis au point de nouvelles additions d'hydrazones **443** (schéma 368) sur divers aldéhydes, activés ou non, en présence de di*iso*propylamine. Cette réaction est pour l'instant limitée aux hydrazones **443** portant un groupement R attracteur. Les conditions de cette réaction d'aza-aldolisation seront à optimiser, de manière à pouvoir réaliser les additions sur une plus large gamme d'hydrazones et d'aldéhydes.

Synthèse de composés fluorés

Nous avons ensuite mené une étude préliminaire sur l'addition de cétones énolisables sur des trifluoropyruvamides **431** en présence d'une quantité stoechiométrique d'amine.

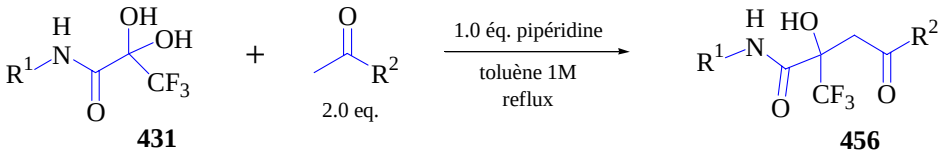


schéma 369

Des essais complémentaires sur l'utilisation d'une amine chirale pour induire une énantiosélectivité dans l'addition sont à envisager.

Ces deux derniers axes de recherche n'ont pas été totalement exploités. Ils ont été abordés en fin de thèse et font actuellement l'objet d'une étude plus approfondie au laboratoire.

…/…

*Un nouveau mode d'addition sur la méthylcétohydrazone **76***

Enfin, nous avons observé sur quelques exemples l'addition d'électrophiles sur la méthylcétohydrazone **76**, non pas en position 2 sur le carbone de l'hydrazone (comme pour la réaction de Mannich ou l'aza-aldolisation) mais sur le méthyle en position 3 (schéma 370) :

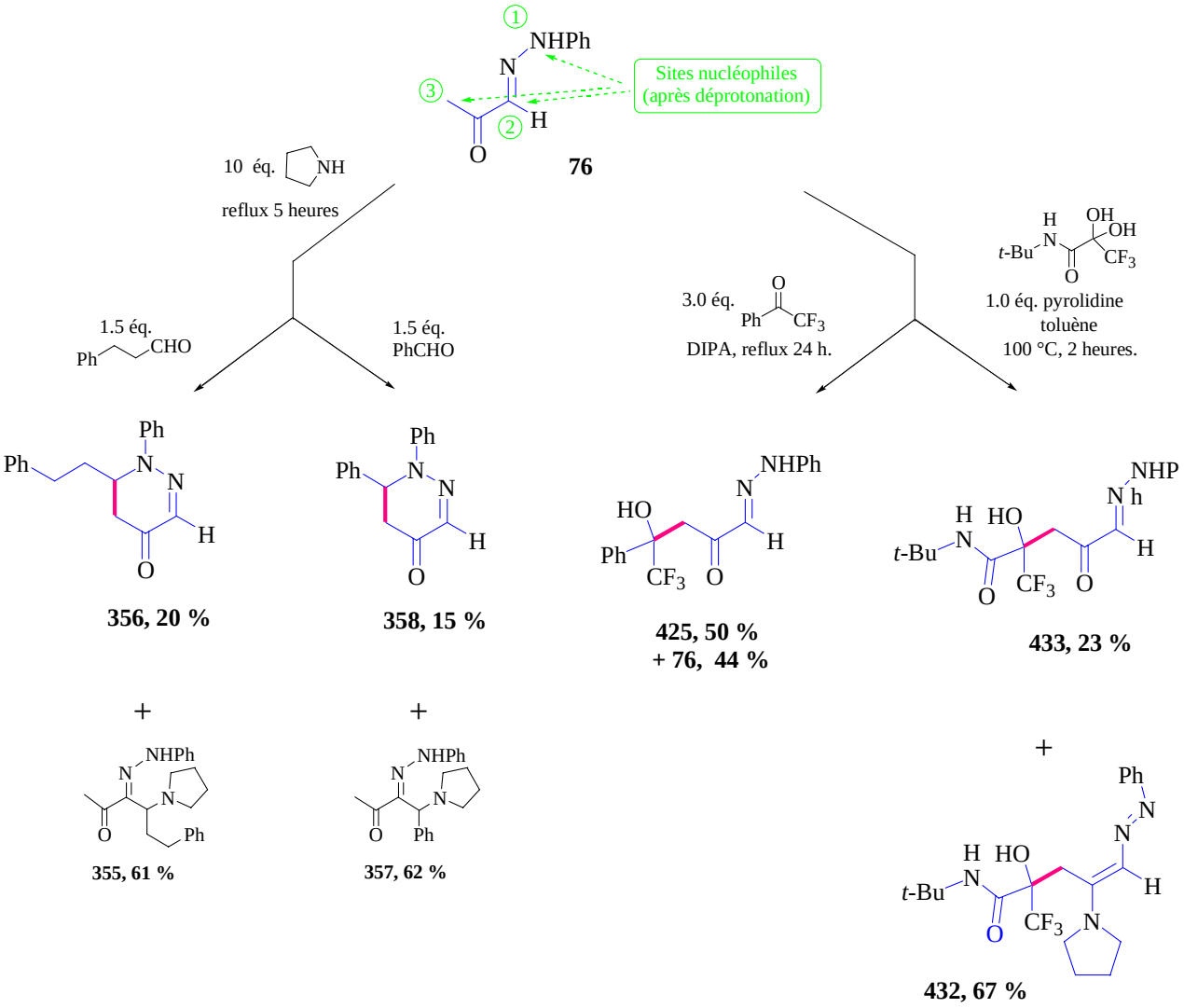
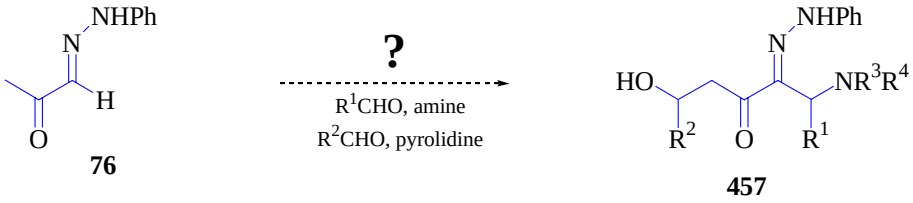


Schéma 370

➢ En présence d'aldéhydes (benzaldéhyde et hydrocinnamaldéhyde) et de pyrrolidine, dans les conditions de la réaction Mannich, on obtient entre 15 et 20 % de produits d'addition **356** et **358** sur le carbone 3 (schéma 370). Le mode d'addition prépondérant reste l'attaque sur le carbone 2.

➢ En revanche, avec le trifluoropyruvamide et la trifluoroacétophénone, l'addition sur C-3 a lieu avec de bons rendements (50 % pour **425** et un total de 90 % pour **432** et **433**).

Afin d'expliquer ce comportement, le mécanisme de la réaction devra être précisé, ainsi que la gamme d'électrophiles réagissant sur C-2 ou sur C-3. Il pourrait alors être possible de mettre au point des conditions dans lesquelles on réalise l'addition 'one pot' de deux électrophiles, l'un sur C-2 et l'autre sur C-3 (schéma 371) :



76 **457**

Schéma 371

En conclusion, ce travail de thèse nous a permis de mettre en valeur le caractère nucléophile des *N*-arylhydrazones par le biais de trois réactions différentes (Mannich, aza-aldolisation, addition sur la méthylcétone). Deux d'entre elles n'avaient pas encore été observées sur nos substrats. La réaction de Mannich a été optimisée, et diverses applications ont permis de témoigner de l'intérêt synthétique des adduits obtenus.

Partie Expérimentale

Experimental Part

General methods

Physical data and spectroscopic measurements

^{1}H RMN spectra were recorded on a Brücker Aspect 3000 (200 MHz) or on a Brücker Avance 400 (400 MHz) instrument. The solvent and instrument are given for each product. Chemical shifts are expressed in parts per million (ppm) referenced to residual chloroform (7.27 ppm). Data are reported as follows : chemical shift ; multiplicity (recorded as br = broad ; s = singlet ; d = doublet ; t = triplet ; q = quartet ; quin = quintet; m = multiplet) ; coupling constants (*J* in Hertz, Hz) ; integration and assignment (ar = aromatic).

H,H-COSY and H,H-NOESY experiments were carried out to ascertain H-H connectivities and configuration assignments, respectively.

^{13}C RMN spectra were recorded on the same instruments at 50.3 and 100.6 MHz respectively. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm), reported from the central peak of deuterochloroform (77.1 ppm).

DEPT experiments were used for evaluating C-H multiplicities. When necessary, ^{13}C spectra were assigned with the aid of HSQC and HMBC experiments.

^{31}P RMN spectra were recorded on a Brücker Avance 400 (400 MHz) instrument at 162 MHz. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm), reported from tributylphosphine (-29.46 ppm).

Infrared spectra (**IR**) were obtained on a Perkin-Elmer FT 1600 instrument using a CaF_2 cell (with CCl_4 or $CHCl_2$, specified) and are reported in terms of frequency absorption (ν, cm^{-1}).

Mass spectra (**Mass**) were obtained on a Hewlett-Packard HP 5989B spectrometer *via* either direct introduction or GC/MS coupling with a Hewlett-Packard HP 5990 chromatograph. Ionisation was obtained either by electronic impact (EI) or chemical ionisation with ammonia (CI, NH_3). Mass spectra are reported as *m/z*.

High resolution mass spectra (**HRMS**) were recorded on a MS 700 (JEOL) spectrometer *via* chemical ionisation with CH_4.

Micro-analysis were performed by the Service de Microanalyse, Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., F-91198, Gif sur Yvette.

Melting points (**Mp**) were determined on a REICHERT apparatus and are uncorrected.

Chromatography

All reactions were performed by thin layer chromatography (TLC) carried out on E. Merck precoated silica 60 F_{254} gel plates. Visualisation was accomplished with UV light and (or) ceric ammonium molybdate solution as a developing reagent (followed with heating).

Flash chromatography was performed on SDS silica gel Si 60 (35-70 μm). Solvents were not distillated.

Solvents distillation

Tetrahydrofuran (THF) and diethyl ether (Et_2O) were distilled from sodium-benzophenone. Dichloromethane (CH_2Cl_2) and amines were distilled from calcium hydride. Toluene was distilled from sodium – benzophenone and bottled over sodium wire.

Usual procedures

All air and/or water sensitive reactions were carried out under argon atmosphere with dry, freshly distilled solvents. All corresponding glassware was dried in line with a flameless heat gun. Formation of hydrazones, Mannich, aza-aldolization and trapping of the azoalkene reactions were performed under argon atmosphere with undistilled amines and reagents.

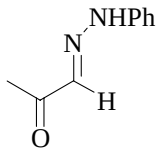
CHAPITRE I

General procedure for the synthesis of starting hydrazones

Les trois hydrazones de départ **76**, **77** et **89** ont été préparées en grande quantité par Valérie Atlan au laboratoire. Je les ai utilisées tout au long de ma thèse, et je la remercie pour ce précieux héritage qu'elle m'a laissé. Les modes opératoires sont tirés de sa thèse, et figurent dans cette partie expérimentale par simple esprit pratique.

76

1-(phenylhydrazono)-propan-2-one



$C_9H_{10}N_2O$
Mol. Wt.: 162,19

◆ To a solution of 30.0 g (0.535 mol, 1.07 eq.) of potassium hydroxyde in 1.12 L of water were added 67 mL (0.500 mol, 1.0 eq.) of ethyl acetoacetate. The resulting mixture was stirred at room temperature for 24 hours.

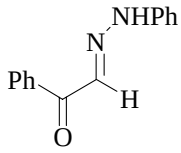
◆ To 200 mL of a solution of HCl (prepared from 100 mL of water and 100 mL of concentrated HCl) were added 48 mL (0.500 mol, 1.0 eq.) of aniline and the solution was cooled to 5 °C. A solution of 36.0 g (0.520 mol, 1.04 eq.) of sodium nitrite in 1.0 L of water was cooled to 5 °C too and was added slowly (the temperature must be kept under 10 °C).

◆ To the solution of ethyl acetoacetate potassium salt cooled to 0 °C was slowly added a solution of 45 mL of HCl and 15 mL of cold water. The diazonium salt was added over a 30 mn period.

◆ 82 g (1.00 mol, 2.0 eq.) of sodium acetate in 300 mL of water were added and the resulting mixture was heated for two hours at 50 °C. The hydrazone, solid, was filtered and dried. Recrystallisation in toluene afforded 61.6 g (**76 %**) of **76** as an orange solid

Rabjon, *Organic synthesis*, Coll. IV, 633-635.

77
1-phenyl-2-(phenylhydrazono)-ethanone



$C_{14}H_{12}N_2O$
Mol. Wt.: 224,26

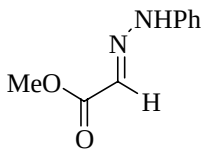
◆ To a solution of 38.0 g (0.200 mol, 1.0 eq.) of ethylbenzoylacetate in 720 mL of ethanol (1.0 M) was added a solution of 60.0 g of sodium acetate (3.0 eq.) in 200 mL of water at room temperature.

◆ The mixture was cooled to 5 °C and treated gradually with a solution of the phenyldiazonium salt (prepared from 0.20 mol of aniline, 40 mL of concentrated HCl and 0.21 mol of sodium nitrite). The resulting mixture was stirred for two hours. A solid precipitated. Filtration, washing and drying afforded 51.5 g (87 %) of phenylazoethylbenzoylacetate.

◆ A solution of phenylazoethylbenzoylacetate (49.4 g, 0.157 mol) and 13.0 g of potassium hydroxide in 400 mL of water was heated at 60-70 °C for 30 mn. The resulting potassium salt was filtered off, washed with ethanol and diethyl ether, and dried. It was dissolved in water and HCl was added until precipitation occurred. The precipitate was filtered off, washed with water and heated without solvent at 160-175 °C for one hour.
Recrystallisation in toluene/PE afforded 30.0 g (**94 %**) of the desired hydrazone **77**.

Bodendorf, K. ; Wössner, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1959**, *623*, 109-111.

89
(phenylhydrazono)-acetic acid methyl ester



$C_9H_{10}N_2O_2$
Mol. Wt.: 178,19

◆ To a solution of 66.4 mL (675 mmol) of phenylhydrazine in 730 mL of water were added 73 mL of concentrated HCl and 96 g (750 mmol, 1.10 eq.) of glyoxylic acid in 122 mL of water. The solid formed was filtered and dried to afford 108.5 g (**98 %**) of phenylhydrazone glyoxylic acid.

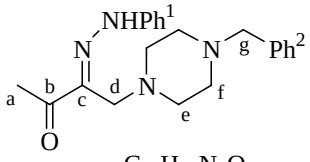
◆ 25.0 g (153 mmol) of phenylhydrazone glyoxylic acid were added to a solution of 25 mL of concentrated sulfuric acid and 250 mL of methanol. The resulting mixture was stirred at room temperature for 12 hours, then neutralised with a solution of 18.7 g (467 mmol) of sodium hydroxide on 100 mL of water. The precipitate was formed. It was then filtered off, washed with water and dried in oven. 22.5 g (**83 %**) of the desired hydrazone **89** were obtained as a brown solid.

Bush, M. ; Achterfeldt, F. ; Seufert, R. *Journal fur prakt. Chemie* **1915**, *2*, 1-39.

General procedure for the synthesis of Mannich adducts in toluene

To a solution of 1.0 eq. of starting hydrazone in toluene (3 M) at room temperature were added 1.1 eq. of aldehyde (1.2 eq. in the case of formaldehyde, 37% solution in water) and 1.1 eq. of *N*-benzylpiperazine. The resulting mixture was heated to reflux and stirred for 2 hours. Solvents were evaporated and a solid appeared. Purification by flash chromatography on silica gel, often with Et_2O/PE , gave the desired Mannich adduct.

90
3-(Phenylhydrazono)-4-(4-phenylpiperazin-1-yl)-butan-2-one



$C_{21}H_{26}N_4O$
Mol. Wt.: 350,46

Hydrazone : 1-(phenylhydrazono)-propan-2-one **76**, 3.00 g (18.5 mmol).
Aldehyde : formaldehyde, 1.80 mL (22.2 mmol).
N-benzylpiperazine : 3.53 mL (20.4 mmol).
Heating : reflux, 2 hours.
Yield : recrystallization (PE, EtOAc) afforded 5.55 g (**86 %**) of **90** as yellow crystals.

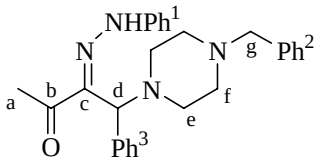
R_f : 0.70 (Et_2O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.21 (s, 1H, NH), 7.40 – 7.34 (m, 6H, Har), 7.31 – 7.28 (m, 1H, Har), 7.22 (dd, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^1), 7.04 (tt, *J* = 7.3, 0.9 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 3.73 (s, 2H, N=C-CH_2-N), 3.56 (s, 2H, N-CH_2-Ph), 2.65-2.38 (m, 4H_2, $H_{e, f}$), 2.50 (s, 3H, H_a).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 197.3 (C_q, C_b), 146.1 (C_q, Ph^1), 138.4, 138.3 (C_q, C_c, Ph^2), 129.8, 129.5, 128.7 (CHar), 127.6 (CH_{para}-Ph^2), 122.6 (CH_{para}-Ph^1), 114.3 (CH_{ortho}-Ph^1), 63.3 (CH_2, C_g), 52.9 (CH_2, C_d), 53.7, 52.7 (CH_2, $C_{e, f}$), 24.6 (CH_3, C_a).

This product has already been prepared and described by Valérie Atlan (these, p 203).

95
4-(4-benzylpiperazin-1-yl)-4-phenyl-3-(phenylhydrazono)-butan-2-one



$C_{27}H_{30}N_4O$
Mol. Wt.: 426,55

Hydrazone : 1-(phenylhydrazono)-propan-2-one **76**, 1.00 g (6.17 mmol).
Aldehyde : benzaldehyde, 690 µL (6.79 mmol).
N-benzylpiperazine : 1.18 mL (6.79 mmol).
Heating : reflux, 12 hours.
Yield : purification on silica gel with a gradient of Et_2O/PE (20 to 40%) gave 2.39 g (**88 %**) of Mannich adduct as a pale yellow solid.

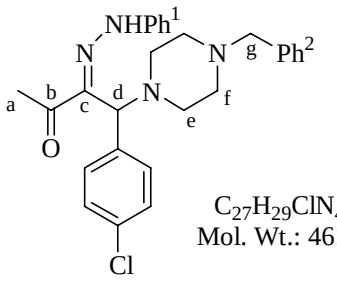
R_f : 0.35 (Et_2O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.94 (s, 1H, NH), 7.46 – 7.44 (m, 2H, Har), 7.40 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_{meta}-Ph^1), 7.34 – 7.31 (m, 4H, Har), 7.30 – 7.26 (m, 4H, Har), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^1), 7.06 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 5.04 (s, 1H, H_d), 3.57 (s, 2H, H_g), 2.80 – 2.40 (m, $4H_2$, $H_{e, f}$), 2.41 (s, 3H, H_a).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 197.1 (C_q, C_b), 143.8 (C_q, Ph^1), 140.0 (C_q, Ph^3), 138.0, 137.9 (C_q, C_c, Ph^2), 129.9, 129.5, 129.2, 128.7 (CHar), 128.3 (CH_{para}-Ph^3), 127.6 (CH_{para}-Ph^2), 122.5 (CH_{para}-Ph^1), 114.1 (CH_{ortho}-Ph^1), 68.6 (CH, C_d), 63.2 (CH_2, C_g), 53.8, 51.9 (CH_2, $C_{e, f}$), 25.0 (CH_3, C_a).

This product has already been prepared and described by Valérie Atlan (these, p 206).

143
4-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-4-(4-chlorophenyl)-3-(phenylhydrazono)-butan-2-one



$C_{27}H_{29}ClN_4O$
Mol. Wt.: 461,00

Hydrazone : 1-(phenylhydrazono)-propan-2-one **76**, 0.50 g (3.09 mmol).

Aldehyde : *p*-chlorobenzaldehyde, 477 mg (3.39 mmol).

N-benzylpiperazine : 590 µL (3.39 mmol)

Heating : 80 °C, 4 hours.

Yield : purification on silica gel with Et_2O/PE (50 %) gave 1.35 g (**96 %**) of **143** as a pale yellow solid.

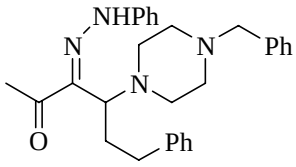
R_f : 0.20 (Et_2O/PE, 50:50).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.83 (s, 1H, NH), 7.42-7.22 (m, 13H, Har), 7.07 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 4.99 (s, 1H, H_d), 3.61 (s, 2H, H_g), 2.68 - 2.25 (m, $4H_2$, $H_{e, f}$), 2.35 (s, 3H, H_a).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 197.0 (C_q, C_b), 143.7 (C_q, Ph^1), 139.5, 137.9, 136.4, 134.1 (C_q, Car, C_c), 130.1, 130.0, 129.5, 129.4, 128.7 (CHar), 127.6 (CH_{para}-Ph^2), 122.7 (CH_{para}-Ph^1), 114.2 (CH_{ortho}-Ph^1), 67.9 (CH, C_d), 63.2 (CH_2, C_g), 53.8, 52.0 (CH_2, $C_{e, f}$), 25.0 (CH_3, C_a).

This product has already been prepared and described by Valérie Atlan (these, p 207).

100
4-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-6-phenyl-3-(phenylhydrazono)-hexan-2-one



$C_{29}H_{34}N_4O$
Mol. Wt.: 454,61

Hydrazone : 1-(phenylhydrazono)-propan-2-one **76**, 0.50 g (3.09 mmol).

Aldehyde : hydrocinnamaldehyde, 488 µL (3.70 mmol, 1.2 eq).

N-benzylpiperazine : 590 µL (3.39 mmol)

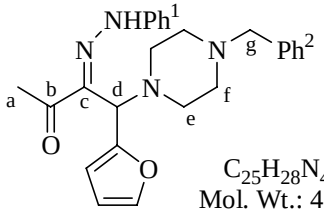
Heating : 80 °C, 7 hours.

Yield : purification on silica gel with Et_2O/PE (40 %) gave 1.03 g (**84 %**) of **100** as a pale yellow solid.

R_f : 0.40 (Et_2O/PE, 50:50).

This product has already been prepared and described by Valérie Atlan (these, p 218).

97
4-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-4-furan-2-yl-3-(phenylhydrazono)-butan-2-one



$C_{25}H_{28}N_4O_2$
Mol. Wt.: 416,52

Hydrazone : 1-(phenylhydrazono)-propan-2-one **76**, 0.50 g (3.09 mmol).

Aldehyde : furfural, 281 µL (3.39 mmol).

N-benzylpiperazine : 590 µL (3.39 mmol).

Heating : 80 °C, 4 hours.

Yield : purification on silica gel with Et_2O/PE (40 %) gave 1.03 g (**84 %**) of Mannich adduct as a pale yellow solid.

R_f : 0.35 (Et_2O/PE, 50:50).

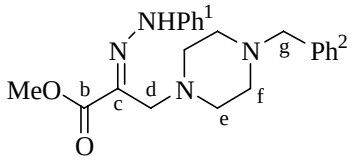
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.60 (s, 1H, NH), 7.42 – 7.26 (m, 10H, Har), 7.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 6.36 – 6.30 (m, 2H, H_{furyl}), 5.21 (s, 1H, H_d), 3.56 (s, 2H, H_g), 2.55 – 2.40 (m, 4H_2, $H_{e, f}$), 2.45 (s, 3H, H_a).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 196.6 (C_q, C_b), 150.6 (C_q, furyl), 143.7 ($C_{q,}$ Ph^1), 142.9 (CH_{furyl}), 138.0, 136.8 (C_q, C_c, Ph^2), 129.9, 129.5, 128.7 (CHar), 127.6 (CH_{para}-Ph^2), 122.6 (CH_{para}-Ph^1), 114.2 (CH_{ortho}-Ph^1), 110.7, 110.2 (CH_{furyl}), 63.2 (CH_2, C_g), 60.4 (CH, C_d), 53.8, 51.3 (CH_2, $C_{e, f}$), 24.8 (CH, C_a).

This product has already been prepared and described by Valérie Atlan (these, p 208).

94

3-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-2-(phenylhydrazono)-propionic acid methyl ester



$C_{21}H_{26}N_4O_2$
Mol. Wt.: 366,46

Hydrazone : 1-(phenylhydrazono)-acetic acid methyl ester **89**, 543 mg (3.05 mmol).

Aldehyde : formaldehyde, 280 µL (3.66 mmol, 1.2 eq.).

N-benzylpiperazine : 583 µL (3.35 mmol)

Heating : 80 °C, 4 hours.

Yield : purification on silica gel with Et_2O/PE (30 %) gave 770 mg (**69 %**) of Mannich adduct as a pale yellow solid.

R_f : 0.70 (Et_2O).

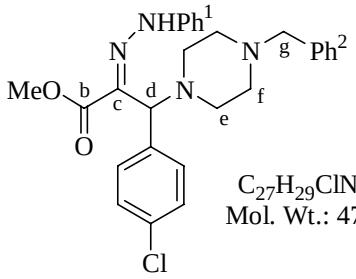
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.01 (s, 1H, NH), 7.34 – 7.30 (m, 7H, Har), 7.18 (dd, *J* = 8.6, 1.1 Hz, 2H, Har), 6.99 (t, *J* = 7.3, 1H, H_{para}-Ph^1), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.74 (s, 2H, N=C-CH_2-N), 3.54 (s, 2H, N-CH_2-Ph), 2.65 - 2.38 (m, 4H_2, $H_{e, f}$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 165.9 (C_q, C_b), 144.0 (C_q, Ph^1), 138.3, 138.2 (C_q, C_c, Ph^2), 129.7, 129.5, 128.6 (CHar), 127.6 (CH_{para}-Ph^2), 122.4 (CH_{para}-Ph^1), 114.3 (CH_{ortho}-Ph^1), 63.3 (CH_2, C_g), 55.4 (CH_2, C_d), 53.7, 52.6 (CH_2, $C_{e, f}$), 52.6 (CH, OMe).

This product has already been prepared and described by Valérie Atlan (these, p 205).

144

3-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(4-chlorophenyl)-2-(phenylhydrazono)-propionic acid methyl ester



$C_{27}H_{29}ClN_4O_2$
Mol. Wt.: 477,00

Hydrazone : 1-(phenylhydrazono)-acetic acid methyl ester **89**, 0.70 g (3.93 mmol).

Aldehyde : *p*-chlorobenzaldehyde, 608 mg (4.33 mmol, 1.1 eq.).

N-benzylpiperazine : 750 µL (4.33 mmol)

Heating : reflux, 4 hours.

Yield : purification on silica gel with a gradient of Et_2O/PE (20% to 50%) and recrystallization in EtOH/CH_2Cl_2 gave 1.29 g (**69 %**) of pale yellow crystals as a mixture of two isomers (85 / 15).

Major Isomer :

R_f : 0.30 (Et_2O/PE, 40:60).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.84 (s, 1H, NH), 7.45-7.27 (m, 11H, Har), 7.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^1), 7.03 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 4.85 (s, 1H, H_d), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.57 (s, 2H, H_g), 2.68 - 2.25 (m, 4H_2, $H_{e, f}$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 165.7 (C_q, C_b), 143.7 (C_q, Ph^1), 137.9, 136.2, 134.4, 130.7 (C_q, Car, C_c), 129.9, 129.5, 129.5, 128.7 (CHar), 127.6 (CH_{para}-Ph^2), 122.5 (CH_{para}-Ph^1), 114.2 (CH_{ortho}-Ph^1), 70.8 (CH, C_d), 63.2 (CH_2, C_g), 53.7, 52.1 (CH_2, $C_{e, f}$), 52.7 (CH, OMe).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2950, 2811, 1699, 1602, 1566, 1492, 1436, 1275, 1228, 1184, 1168, 1135, 1092, 1081, 1006.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 478 (MH^+), 384, 301.

HRMS (CI, CH_4) ***m/z*** calculated : 477.2057 ; found : 477.2050 (MH^+).

Mp : 156 – 157 °C.

Minor Isomer (characteristic peaks) :

R_f : 0.30 (Et_2O/PE, 40:60).

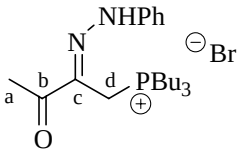
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.31 (s, 1H, NH), 7.45 – 7.43 (m, 2H, Har), 7.36 – 7.28 (m, 9H, Har), 7.20 – 7.18 (m, 2H, Har), 7.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 4.70 (s, 1H, H_d), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.54 (s, 2H, H_g), 2.60 – 2.53 (m, 4H_2, $H_{e, f}$) .

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 164.3 (C_q, C_b), 122.9 (CH_{para}-Ph^1), 114.6 (CH_{ortho}-Ph^1), 68.9 (CH, C_d), 63.4 (CH_2, C_g), 53.8, 51.4 (CH_2, $C_{e, f}$), 52.0 (CH, OMe).

I) Etude des nucléophiles

C. Nucléophiles phosphorés

141
Tributyl-[3-oxo-2-(phenylhydrazono)-butyl]-phosphonium bromide



$C_{22}H_{38}BrN_2OP$
Mol. Wt.: 457,43

To a solution of 1.00 g (2.86 mmol, 1.0 eq.) of 4-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(phenylhydrazono)-butan-2-one **90** in 20 mL of toluene at room temperature were added 1.42 mL (5.71 mmol, 2.0 eq.) of tributylphosphine and 370 µL (4.29 mmol, 1.5 eq.) of 1,2-dibromoethane. The resulting mixture was heated to reflux, stirred for 2h30 and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with $EtOH/CH_2Cl_2$ (1:99) and recrystallization in Et_2O/CH_2Cl_2 gave 1.06 g (**81 %**) of phosphonium as pale yellow crystals.

R_f : 0.50 ($EtOH/CH_2Cl_2$, 10:90).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 11.66 (s, 1H, NH), 7.80 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph), 7.32 (t, *J* = 7.8, 2H, H_{meta}-Ph), 7.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{para}-Ph), 4.31 (d, J_{H-P} = 16.2 Hz, 2H, H_d), 2.52 (s, 3H, H_a), 2.49 – 2.35 (m, $3H_2$, P-C$\underline{H}_2$-C_3H_7), 1.62 – 1.30 (m, $6H_2$, P-CH_2-C$\underline{H}_2$-C$\underline{H}_2$-CH_3), 0.92 (t, J_{H-P} = 6.6 Hz, $3H_3$, P-C_3H_6-C$\underline{H}_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz) δ 197.3 (C_q, C_b), 143.3 (C_q, Ph), 129.1 (CH_{meta}-Ph), 128.6 (d, J_{C-P} = 9.0 Hz, C_q, C_c), 123.4 (CH_{para}-Ph), 115.6 (CH_{ortho}-Ph), 24.4 (CH_3, C_a), 23.8 (d, J_{C-P} = 22.7 Hz, P-CH_2-C$\underline{H}_2$-C$\underline{H}_2$-CH_3), 23.6 (d, J_{C-P} = 12.2 Hz, P-CH_2-C$\underline{H}_2$-C$\underline{H}_2$-CH_3), 19.8 (d, J_{C-P} = 45.4 Hz, P-C$\underline{H}_2$-C_3H_7), 17.4 (d, J_{C-P} = 47.2 Hz, CH_2, C_d), 13.3 (d, J_{C-P} = 1.1 Hz, P-C_2H_4-C$\underline{H}_3$).

^{31}P NMR ($CDCl_3$, 162 MHz, ref = PBu_3, -29.464 ppm) δ 33.99.

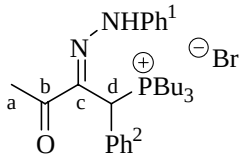
IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) :3011, 2950, 1658, 1602, 1552, 1496, 1439, 1364, 1248, 1190, 1171, 1110.

Mass (GC, EI) *m/z* 376 (M-HBr), 202, 173, 146, 118, 105, 77.

Micro analysis : found : C 57.66, H 8.53 ; calculated : C 57.77, H 8.37.

Mp : t° > 240 °C.

142
Tributyl-[3-oxo-1-phenyl-2-(phenylhydrazono)-butyl]-phosphonium bromide



$C_{28}H_{42}BrN_2OP$
Mol. Wt.: 533,52

To a solution of 213 mg (0.50 mmol, 1.0 eq.) of 4-(4-benzylpiperazin-1-yl)-4-phenyl-3-(phenylhydrazono)-butan-2-one **95** in 2.5 mL of toluene at room temperature were added 1.86 mL (7.50 mmol, 15.0 eq.) of tributylphosphine and 259 µL (3.00 mmol, 6.0 eq.) of 1,2-dibromoethane. The resulting mixture was heated to reflux, stirred for 4 hours and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with EtOH/CH_2Cl_2 1:99 gave 239 mg (**90 %**) of phosphonium as pale yellow crystals.

R_f : 0.50 (EtOH/CH_2Cl_2, 10:90).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.86 (s, 1H, NH), 7.83 – 7.80 (m, 2H, Ph^2), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^1) 7.37 – 7.31 (m, 3H, Ph^2), 7.29 – 7.25 (m, 2H, H_{meta}-Ph^1), 7.04 – 6.98 (m, 2H, H_{para}-Ph^1, H_d) 2.59 (s, 3H, H_a), 2.50 – 2.34 (m, $3H_2$, P-C$\underline{H}_2$-C_3H_7), 1.46 – 1.34 (m, $6H_2$, P-CH_2-C$\underline{H}_2$-C$\underline{H}_2$-CH_3), 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, $3H_3$, P-C_3H_6-C$\underline{H}_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 200.2 (C_q, C_b), 143.4 (C_q, Ph^1), 134.3 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 3.1 Hz, C_q, C_c), 131.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.7 Hz, C_q-Ph^2), 130.6 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.1 Hz, CH, Ph^2), 129.8 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 2.3 Hz, CH, Ph^2), 129.4 (CH, Ph^2, CH_{meta}-Ph^1), 124.0 (CH_{para}-Ph^1), 116.5 (CH_{ortho}-Ph^1), 35.5 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 45.5 Hz, CH, C_d), 25.5 (CH, C_a), 24.5, 24.4, 24.4, 24.2 (m, P-CH_2-$\underline{C}H_2$-$\underline{C}H_2$-CH_3), 21.2 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 46.9 Hz, P-$\underline{C}H_2$-C_3H_7), 13.7 (P-C_3H_6-$\underline{C}H_3$).

^{31}P NMR ($CDCl_3$, 162 MHz, ref = PBu_3, -29.464 ppm) δ 36.11.

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2961, 2931, 2874, 1647, 1603, 1551,1494, 1286, 1244.

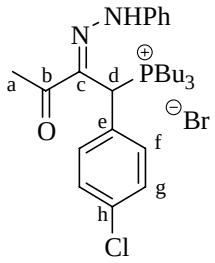
Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 532, 453 ($M – Br^- + H^+$), 251 ($M – Br^-$ - PBu_3), 203.

HRMS (M-Br^-) : calculated 453.3035, found : 453,3033.

Mp : 175 - 176°C.

145

Tributyl-[1-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2-(phenylhydrazono)-butyl]-phosphonium bromide



$C_{28}H_{41}BrClN_2OP$
Mol. Wt.: 567,97

To a solution of 230 mg (0.50 mmol, 1.0 eq.) of 4-(4-benzylpiperazin-1-yl)-4-(4-chlorophenyl)-3-(phenylhydrazono)-butan-2-one **143** in 2.5 mL of toluene at room temperature were added 1.86 mL (7.50 mmol, 15.0 eq.) of tributylphosphine and 258 µL (3.00 mmol, 6.0 eq.) of 1,2-dibromoethane. The resulting mixture was heated to reflux, stirred for 2h30 and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with a gradient of $EtOH/CH_2Cl_2$ (0.5% to 2%) gave 232 mg (**82 %**) of the phosphonium as a yellow oil.

R_f : 0.45 ($EtOH/CH_2Cl_2$, 10:90).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.86 (s, 1H, NH), 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_f), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^1), 7.29 - 7.27 (m, 2H, H_g), 7.27 - 7.22 (m, 2H, H_{meta}-Ph^1), 7.04 - 6.96 (m, 2H, H_{para}-Ph^1, H_d), 2.54 (s, 3H, H_a), 2.43 - 2.32 (m, $3H_2$, P-C$\underline{H}_2$-C_3H_7), 1.41 - 1.34 (m, $6H_2$, P-CH_2-C$\underline{H}_2$-C$\underline{H}_2$-CH_3), 0.89 - 0.85 (m, $3H_3$, P-C_3H_6-C$\underline{H}_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 200.1 (C_q, C_a), 143.3 (C_q-Ph^1), 135.6 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 3.7 Hz, C_q, C_c or C_e), 133.8 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 2.9 Hz, C_q, C_e or C_c), 132.0 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 4.8 Hz, CHar), 129.9 (CHar), 129.6 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 5.6 Hz, CHar), 129.1 (CH_{meta}-Ph^1), 124.2 (CH_{para}-Ph^1), 116.4 (CH_{ortho}-Ph^1), 34.8 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 45.6 Hz, CH, C_d), 25.5 (CH, C_a), 24.6 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 14.2 Hz, P-CH_2-$\underline{C}H_2$-$\underline{C}H_2$-CH_3), 24.3 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 15.6 Hz, P-CH_2-$\underline{C}H_2$-$\underline{C}H_2$-CH_3), 21.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 46.4 Hz, P-$\underline{C}H_2$-C_3H_7), 13.7 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 1.1 Hz, P-C_3H_6-$\underline{C}H_3$).

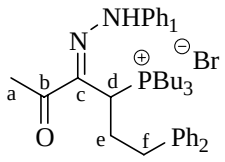
^{31}P NMR ($CDCl_3$, 162 MHz, ref = PBu_3, -29.464 ppm) δ 36.17.

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2961, 2933, 2874, 1649, 1603, 1551, 1493, 1289, 1243, 1094.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 488, 307, 285, 203.

Micro analysis : found : C 59.56, H 7.32, calculated : C 59.21, H 7.28.

146
Tributyl-[3-oxo-1-phenethyl-2-(phenylhydrazono)-butyl]-phosphonium bromide



$C_{30}H_{46}BrN_2OP$
Mol. Wt.: 561,58

To a solution of 223 mg (0.50 mmol, 1.0 eq.) of 4-(4-benzylpiperazin-1-yl)-6-phenyl-3-(phenylhydrazono)-hexan-2-one **100** in 2.5 mL of toluene at room temperature were added 1.86 mL (7.50 mmol, 15.00 eq.) of tributylphosphine and 258 µL (3.00 mmol, 6.0 eq.) of 1,2-dibromoethane. The resulting mixture was heated to reflux, stirred for 4 hours and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with a gradient of EtOH/CH_2Cl_2 (0.5% to 2%) gave 236 mg (**84 %**) of the phosphonium salt **146** as a yellow solid.

R_f : 0.40 (EtOH/CH_2Cl_2, 10:90).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.25 (s, 1H, NH), 7.80 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, Ph^1), 7.27 – 7.22 (m, 2H, Ph^1), 7.17 – 7.11 (m, 5H, Ph^2), 6.94 – 6.98 (m, 1H, H_{para}-Ph^1), 5.77 – 5.70 (m, 1H, H_d), 3.04 – 3.02 (m, 1H, H_f), 2.51 – 2.44 (m, 1H, H_f), 2.48 – 2.22 (m, 7H, $3H_2$ P-C$\underline{H}_2$-C_3H_7, 1H H_e), 2.39 (s, 3H, H_a), 2.01 – 1.99 (m, 1H, H_e), 1.50 – 1.32 (m, $6H_2$, P-CH_2-C$\underline{H}_2$-C$\underline{H}_2$-CH_3), 0.94 – 0.90 (m, $3H_3$, P-C_3H_6-C$\underline{H}_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 199.1 (C_q, C_b), 143.7 (C_q, Ph^1), 140.5 (C_q, Ph^2), 132.6 (d, J_{C-P} = 6.1 Hz, C_q, C_c), 129.4 (CH_{meta}-Ph^1), 128.1, 128.7, 126.7 (CH, Ph^2), 123.8 (CH_{para}-Ph^1), 116.3 (CH_{ortho}-Ph^1), 34.1 (d, J_{C-P} = 13.8 Hz, CH_2, C_f), 31.7 (d, J_{C-P} = 43.9 Hz, CH, C_d), 30.1 (CH_2, C_e), 25.6 (CH_3, C_a), 24.5, 24.4, 24.3 (m, P-CH_2-C$\underline{H}_2$-C$\underline{H}_2$-CH_3), 20.2 (d, J_{C-P} = 45.6 Hz, P-C$\underline{H}_2$-C_3H_7), 13.7 (d, J_{C-P} = 1.1 Hz, P-C_3H_6-C$\underline{H}_3$).

^{31}P NMR ($CDCl_3$, 162 MHz, ref = PBu_3, -29.464 ppm) δ 36.24.

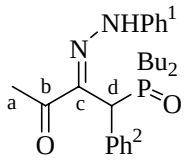
IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2962, 2932, 2874, 1655, 1601, 1553, 1496, 1243.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 481 ($M - Br^- + H^+$), 279 ($M - Br^- - PBu_3 + H^+$), 204.

Micro analysis : found : C 64.58, H 8.38, calculated : C 64.16, H 8.26.

Mp : 172 – 174 °C.

149
4-(Dibutyl-phosphinoyl)-4-phenyl-3-(phenylhydrazono)-butan-2-one



$C_{24}H_{33}N_2O_2P$
Mol. Wt.: 412,50

To a solution of 213 mg (0.50 mmol, 1.0 eq.) of 4-(4-benzylpiperazin-1-yl)-4-phenyl-3-(phenylhydrazono)-butan-2-one **95** in 2.5 mL of toluene at room temperature were added 1.86 mL (7.50 mmol, 15.0 eq.) of tributylphosphin and 86 µL (1.00 mmol, 2.0 eq.) of 1,2-dibromoethane. The resulting mixture was heated to reflux and stirred for one day. Solvents were evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (40 %) gave 120 mg (**58 %**) of phosphine oxyde as a pale yellow solid.

R_f : 0.45 (Et_2O/PE, 50:50).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.63 (s, 1H, NH), 7.51 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, Har), 7.32 – 7.24 (m, 7H, Har), 7.01 – 6.99 (m, 1H, H_{ortho}-Ph^1), 5.19 (d, J_{H-P} = 10.6 Hz, 1H, H_d), 2.51 (s, 3H, H_a), 1.79 – 1.65 (m, 2H_2, P-C$\underline{H}_2$-C_3H_7), 1.49 – 1.35 (m, 2H_2, P-CH_2-C$\underline{H}_2$-C_2H_5), 1.35 – 1.26 (m, 2H_2, P-C_2H_4-C$\underline{H}_2$-CH_3), 0.88 (t, J_{H-P} = 7.2 Hz, 3H, P-C_3H_6-C$\underline{H}_3$), 0.85 (t, J_{H-P} = 7.2 Hz, 3H, P-C_3H_6-C$\underline{H}_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 196.9 (d, *J* = 5.7 Hz, C_q, C=O), 144.1 (C_q, Ph^1), 137.3 (d, *J* = 4.1 Hz, C_q, Ph^2), 134.5 (d, *J* = 4.1 Hz, C_q, C_c), 130.2 (d, *J* = 5.7 Hz, CH, Ph^2), 129.7 (CH_{meta}-Ph^1), 129.4, 128.1 (CH, Ph^2), 122.9 (CH_{para}-Ph^1), 114.9 (CH_{ortho}-Ph^1), 42.9 (d, *J* = 59.3 Hz, CH, C_d), 28.0 (d, J_{C-P} = 64.1 Hz, P-$\underline{C}H_2$-C_3H_7), 26.6 (d, J_{C-P} = 66.4 Hz, P-$\underline{C}H_2$-C_3H_7), 25.3 (CH_3, C_a), 24.4 – 24.0 (m, P-CH_2-$\underline{C}H_2$-$\underline{C}H_2$-CH_3), 13.9, 13.8 (d, J_{C-P} = 4.0 Hz, P-C_3H_6-$\underline{C}H_3$).

^{31}P NMR ($CDCl_3$, 162 MHz, ref = PBu_3, -29.464 ppm) δ 54.98.

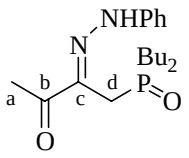
IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2961, 2932, 2874, 1660, 1602, 1572, 1530, 1496, 1253, 1231, 1169.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 413 (MH^+).

Micro analysis : found : C 78.12, H 7.61, calculated : C 78.09, H 7.34.

Mp : 118 – 120 °C.

150
4-(Dibutyl-phosphinoyl)-3(phenylhydrazono)-butan-2-one



$C_{18}H_{29}N_2O_2P$
Mol. Wt.: 336,41

To a solution of 350 mg (1.00 mmol, 1.0 eq.) of 4-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(phenylhydrazono)-butan-2-one **90** in 5 mL of toluene at room temperature were added 3.73 mL (15.0 mmol, 15.0 eq.) of tributylphosphine and 172 µL (2.00 mmol, 2.0 eq.) of 1,2-dibromoethane. The resulting mixture was heated to reflux and stirred for 2 days. The solvent was evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (30 %) gave 109 mg a yellow oil, which contained the required phosphine oxyde along with tributylphosphine wastes. The ratio of phosphine oxyde was calculated by integration of NMR ^{31}P signals, and the yield was **10 %**.

R_f : 0.40 (Et_2O/PE, 60:40).

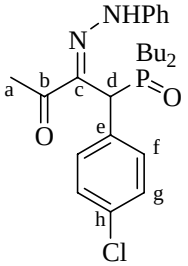
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.31 (s, 1H, NH), 7.33 – 7.27 (m, 4H, Ph), 7.01 – 6.98 (m, 1H, H_{ortho}-Ph), 3.23 (d, J = 13.3 Hz, 2H, H_d), 2.52 (s, 3H, H_a), 1.74 – 1.71 (m, $2H_2$, P-C$\underline{H}_2$-C_3H_7), 1.59 – 1.51 (m, $2H_2$, P-CH_2-C$\underline{H}_2$-C_2H_5), 1.43 – 1.38 (m, $2H_2$, P-C_2H_4-C$\underline{H}_2$-CH_3), 0.93 – 0.89 (m, $2H_3$, P-C_3H_6-C$\underline{H}_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 196.8 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 3.6 Hz, C_q, C_b), 144.1 (C_q-Ph), 136.2 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 8.6 Hz, C_q, C_c), 129.6 (CH_{meta}-Ph), 122.8 (CH_{para}-Ph), 115.0 (CH_{ortho}-Ph), 28.3 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 65.1 Hz, P-C$\underline{H}_2$-C_3H_7), 26.6 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 59.5 Hz, CH_2, C_d), 24.7 (CH_3, C_a), 24.5 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 14.7 Hz, P-CH_2-C$\underline{H}_2$-C_2H_5), 23.9 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 4.1 Hz, P-C_2H_4-C$\underline{H}_2$-CH_3), 13.9 (P-C_3H_6-C$\underline{H}_3$).

^{31}P NMR ($CDCl_3$, 162 MHz, ref = PBu_3, -29.464 ppm) δ 54.20 .

Mass (BPX5 ICP NH_3) *m/z* 337 (MH^+).

151
4-(4-chlorophenyl)-4-(dibutylphosphinoyl)-3-(phenylhydrazono)-butan-2-one



$C_{24}H_{32}ClN_2O_2P$
Mol. Wt.: 446,95

To a solution of 230 mg (0.50 mmol, 1.0 eq.) of 4-(4-benzylpiperazin-1-yl)-4-(4-chlorophenyl)-3-(phenylhydrazono)-butan-2-one **143** in 2.5 mL of toluene at room temperature were added 1.86 mL (7.50 mmol, 15.0 eq.) of tributylphosphine and 86 µL (1.00 mmol, 2.0 eq.) of 1,2-dibromoethane. The resulting mixture was heated to reflux and stirred for 2 days. The solvent was evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (30 %) gave 166 mg (**74 %**) of phosphine oxyde as a yellow oil.

R_f : 0.50 (Et_2O/PE, 40:60).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.59 (s, 1H, NH), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H_f), 7.35 – 7.34 (m, 2H, Har), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H_g), 7.28 (d, J_{H-P} = 8.5 Hz, 2H, H_{meta}-Ph), 7.05 – 7.00 (m, 1H, H_{para}-Ph), 5.19 (d, J = 10.5 Hz, 1H, H_d), 2.53 (s, 3H, H_a), 1.79 – 1.68 (m, $2H_2$, P-C$\underline{H}_2$-C_3H_7), 1.53 – 1.43 (m, $2H_2$, P-CH_2-C$\underline{H}_2$-C_2H_5), 1.40 – 1.31 (m, $2H_2$, P-C_2H_4-C$\underline{H}_2$-CH_3), 0.89, 0.88 (2t, J_{H-P} = 7.2 Hz, $2H_3$, P-C_3H_6-C$\underline{H}_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 197.8 (C_q, C_b), 143.9 (C_q, Ph), 136.9 (d, J_{C-P} = 4.0 Hz, C_q, C_e), 134.2 (C_q, C_c), 133.0 (d, J_{C-P} = 3.7 Hz, C_q, C_h), 131.5 – 131.4 (m, CH, C_f), 129.7 (CH_{meta}-Ph), 129.6 (CH, C_g), 123.1 (CH_{para}-Ph), 115.0 (CH_{ortho}-Ph), 42.1 (d, J_{C-P} = 59.4 Hz, CH, C_d), 27.9 (d, J_{C-P} = 64.3 Hz, P-$\underline{C}H_2$-C_3H_7), 26.6 (d, J_{C-P} = 66.1 Hz, P-$\underline{C}H_2$-C_3H_7), 25.2 (CH_3, C_a), 24.4 – 24.0 (m, P-CH_2-$\underline{C}H_2$-$\underline{C}H_2$-CH_3), 13.9, 13.8 (P-C_3H_6-$\underline{C}H_3$).

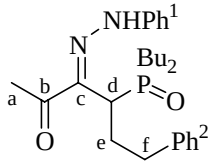
^{31}P NMR ($CDCl_3$, 162 MHz, ref = PBu_3, -29.464 ppm) δ 55.28.

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2960, 2932, 2874, 1661, 1602, 1571, 1529, 1495, 1253, 1202, 1094, 1016.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 448, 450.

Micro analysis : found : C 64.61, H 7.28, calculated : C 64.49, H 7.22.

152
4-(dibutyl-phosphinoyl)-6-phenyl-3-(phenyl-hydrazono)-hexan-2-one



$C_{26}H_{37}N_2O_2P$
Mol. Wt.: 440,56

To a solution of 304 mg (0.67 mmol, 1.0 eq.) of 1-(phenylhydrazono)-propan-2-one **100** in 3.5 mL of toluene at room temperature were added 2.50 mL (10.0 mmol, 15.0 eq.) of tributylphosphine and 115 µL (1.34 mmol, 2.0 eq.) of 1,2-dibromoethane. The resulting mixture was heated to reflux, stirred for one day, and solvents were evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (20 %) gave 130 mg (**44 %**) of phosphine oxyde **152** as a yellow oil, along with 43 mg (**11 %**) of elimination product **152bis** as a yellow oil.

R_f : 0.40 (Et_2O/PE, 40:60).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.80 (s, 1H, NH), 7.35 – 7.15 (m, 9H, $Ph^{1,2}$), 7.04 (tt, J = 6.9, 1.7 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 3.99 (ddd, J = 11.0, 3.2 Hz, J_{H-P} = 9.4 Hz, 1H, H_d), 2.63 – 2.57 (m, 2H, H_e, H_f), 2.54 (s, 3H, H_a), 2.48 – 2.43 (m, 1H, H_e), 2.02 – 1.99 (m, 1H, H_f), 1.85 – 1.79, 1.72 – 1.60 (m, 2H, P-$\underline{CH_2}$-C_3H_7), 1.58 – 1.45 (m, 2H, P-$\underline{CH_2}$-C_3H_7), 1.45 – 1.29 (m, $4H_2$, PBu_2), 0.93 (t, J_{H-P} = 7.1 Hz, 3H, -P-C_3H_6-$\underline{CH_3}$), 0.83 (t, J_{H-P} = 7.2 Hz, 3H, -P-C_3H_6-$\underline{CH_3}$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 197.3 (C_q, C_b), 144.1 (C_q, Ph^1), 141.1 (C_q, Ph^2), 138.1 (d, J_{C-P} = 5.8 Hz, C_q, C_c), 129.6 (CH_{meta}-Ph^1), 128.9, 128.8, 126.8 (CH, Ph^2), 122.9 (CH_{para}-Ph^1), 115.0 (CH_{ortho}-Ph^1), 35.0 (d, J_{C-P} = 60.0 Hz, CH, C_d), 34.6 (d, J_{C-P} = 10.9 Hz, CH_2, C_e), 27.1 (d, J_{C-P} = 64.6 Hz, P-$\underline{C}H_2$-C_3H_7), 26.3 (d, J_{C-P} = 63.0 Hz, P-$\underline{C}H_2$-C_3H_7), 24.9 (CH_3, C_a), 24.6 – 23.6 (m, CH_2, C_f, P-CH_2-$\underline{C_2}H_4$-CH_3),13.9, 13.8 (CH_3, -P-C_3H_6-$\underline{C}H_3$).

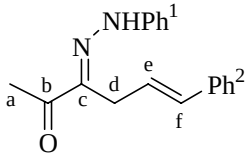
^{31}P NMR ($CDCl_3$, 162 MHz, ref = PBu_3, -29.464 ppm) δ 57.27.

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2960, 2932, 2873, 1660, 1602, 1570, 1528, 1496, 1453, 1361, 1252, 1235, 1203, 1169.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 442 (MH_2^+).

Micro analysis : found : C 70.76, H 8.74, calculated : C 70.88, H 8.47.

152bis : 6-Phenyl-3-(phenylhydrazono)-hex-5-en-2-one



$C_{18}H_{18}N_2O$
Mol. Wt.: 278,35

R_f : 0.45 (Et_2O/PE, 40:60).

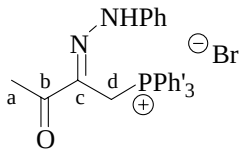
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.31 (s, 1H, NH), 7.37 – 7.22 (m, 7H, $Ph^{1,2}$), 7.19 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^1), 7.03 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 6.52 (dt, *J* = 16.0, 1.6 Hz, 1H, H_f), 6.15 (dt, *J* = 16.0, 6.2 Hz, 1H, H_e), 3.59 (dd, *J* = 6.2, 1.6 Hz, 2H, H_d), 2.57 (s, 3H, H_a).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 197.2 (C_q, C_b), 143.2 (C_q, Ph^1), 141.7(C_q, C_c), 136.9 (C_q, Ph^2), 132.9 (CH, C_f), 129.0, 128.8 (CH_{meta}-$Ph^{1,2}$), 128.1 (CH_{para}-Ph^2), 126.6 (CH_{ortho}-Ph^2), 123.2 (CH, C_e), 122.9 (CH_{para}-Ph^1), 114.4 (CH_{ortho}-Ph^1), 26.3 (CH_2, C_d), 24.7 (CH, C_a).

IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2927, 1690, 1599, 1499, 1427, 1274, 1249, 1235.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 279 (MH^+), 178, 162.

155
[3-Oxo-2-(phenylhydrazono)-butyl]-triphenyl-phosphonium bromide



$C_{28}H_{26}BrN_2OP$
Mol. Wt.: 517,40

To a solution of 200 mg (0.571 mmol, 1.0 eq.) of 4-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(phenylhydrazono)-butan-2-one **90** in 2.8 mL of toluene at room temperature were added 2.29 g (8.57 mmol, 15.0 eq.) of triphenylphosphine and 197 µL (2.29 mmol, 4.0 eq.) of 1,2-dibromoethane. The resulting mixture was heated to reflux, stirred for 2 hours and solvent was evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (use the less silica gel as possible) with Et_2O/CH_2Cl_2 (1:9) gave 295 mg (**70 %**) of phosphonium salt **155**.

R_f : 0.40 (EtOH/CH_2Cl_2, 10:90).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.42 (s, 1H, NH), 7.84 – 6.95 (m, 20H, Har), 5.55 (d, J_{H-P} = 27.0 Hz, 2H, H_d), 2.25 (s, 3H, H_a).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 195.9 (C_q, C_b), 143.0 (C_q, Ph), 134.9, 134.8, 134.3, 134.1, 129.9, 129.8, 128.9, 122.9 (CH, Ph, Ph'), 119.1, 117.5 (C_q, Ph'), 115.3 (CH_{ortho}-Ph), 24.0 (CH, C_a), 21.0 (d, J_{C-P} = 50.0 Hz, CH_2, C_d).

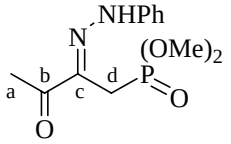
IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2950, 1662, 1602, 1554, 1496, 1439, 1246, 1110.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 438 ($MH^+ - Br^-$), 263, 175 ($M - Br^- - PPh_3$).

HRMS (FAB^+) *m/z* calculated for $C_{28}H_{26}N_2OP^+$: 437.1783 ; found : 437.1791.

Mp : t° > 240 °C.

162
[3-Oxo-2-(phenylhydrazono)-butyl]-phosphonic acid dimethyl ester



$C_{12}H_{17}N_2O_4P$
Mol. Wt.: 284,25

To a solution of 1.00 g (2.86 mmol, 1.0 eq.) of 4-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-(phenylhydrazono)-butan-2-one **90** in 9.5 mL of toluene at room temperature were added 5.05 mL (42.8 mmol, 15.0 eq.) of trimethylphosphite and 1.50 mL (17.1 mmol, 6.0 eq.) of 1,2-dibromoethane. The resulting mixture was heated to reflux, stirred for 2 hours, then filtered to remove the white solid that was formed during the reaction. The solvent was evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on a short pad of silica gel with Et_2O/CH_2Cl_2 (1:9) gave 730 mg (**90 %**) of phosphonate as orange crystals.

R_f : 0.30 (Et_2O)

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 10.18 (brs, 1H, NH), 7.36 - 7.32 (m, 2H, Ph), 7.29 - 7.27 (m, 2H, Ph), 7.04 (tt, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H, H_{para}-Ph), 3.75 (d, J_{H-P} = 11.0 Hz, $2H_3$, P-O-C$\underline{H}_3$), 3.33 (d, J_{H-P} = 22.0 Hz, 2H, H_d), 2.51 (s, 3H, H_a).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz) δ 190.5 (C_q, C_b), 143.4 (C_q, Ph), 133.5 (C_q, C_c), 129.3 (CH_{meta}-Ph), 122.7 (CH_{para}-Ph), 114.5 (CH_{ortho}, Ph), 53.3 (d, J_{C-P} = 6.7 Hz, P-O$\underline{C}H_3$), 24.2 (CH, C_a), 20.9 (d, J_{C-P} = 138.6 Hz, CH_2, C_d).

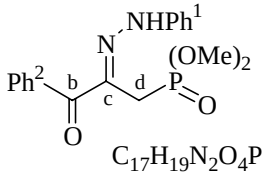
IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2957, 2926, 1671, 1566, 1497, 1259,1040.

Mass (ID, ICP, NH_3) *m/z* 284.

Micro analysis : found : C 50.93, H 6.27, calculated : C 50.71, H 6.03.

Mp : 198 – 200 °C.

163
[3-Oxo-3-phenyl-2-(phenylhydrazono)-propyl]-phosphonic acid dimethyl ester



$C_{17}H_{19}N_2O_4P$
Mol. Wt.: 346,32

To a solution of 2.36 g (5.72 mmol, 1.0 eq.) of 3-(4-benzylpiperazin-1-yl)-1-phenyl-2-(phenylhydrazono)-propan-1-one **95** in 20 mL of toluene at room temperature were added 10.1 mL (85.8 mmol, 15.0 eq.) of trimethylphosphite and 2.96 mL (34.3 mmol, 6.0 eq.) of 1,2-dibromoethane. The resulting mixture was heated to reflux, stirred for 3 hours, then filtered to remove the white solid that was formed during the reaction. The solvent was evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (use as less silica gel as possible) with Et_2O/CH_2Cl_2 (1:9) gave 1.58 g (**80 %**) of phosphonate as yellow crystals.

R_f : 0.70 (Et_2O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.33 (br s, 1H, NH), 7.97 (d, J = 7.3 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^2), 7.57 (tt, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H, H_{para}-Ph^2), 7.48 (t, J = 7.3 Hz, 2H, H_{meta}-Ph^2), 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H_{meta}-Ph^1), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^1), 7.02 (t, J = 7.5, 1H, H_{para}-Ph^1), 3.82 (d, $J_{H\text{-}P}$ = 11.1 Hz, $2H_3$, P-O-CH_3), 3.57 (d, $J_{H\text{-}P}$ = 21.9 Hz, 2H, H_d).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 191.1 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 4.9 Hz, C_q, C_a), 143.9 (C_q, Ph^1), 138.1 (C_q, Ph^2), 133.4 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 9.3 Hz, C_q, C_c), 132.0 (CH_{para}-Ph^2), 131.0 (CH_{ortho}-Ph^2), 129.8 (CH_{meta}-Ph^1), 128.1 (CH_{meta}-Ph^2), 123.1 (CH_{para}-Ph^1), 115.1 (CH_{ortho}-Ph^1), 53.9 (d, $J_{C\text{-}P}$ = 6.9 Hz, P-OCH_3), 22.9 (d, $J_{C\text{-}P}$= 138.6 Hz, CH_2, C_d).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2956, 2927, 1562, 1497, 1262, 1042.

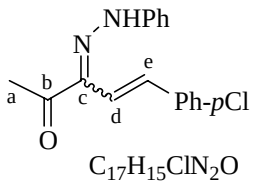
Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 345.

HRMS (CI, CH_4) *m/z* calculated : 347.1161 ; found : 347.1156 (MH^+).

Mp : 144 – 146 °C.

3. Valorisation des adduits de Mannich

169
3-(Phenylhydrazono)-hex-4-en-2-one



$C_{17}H_{15}ClN_2O$
Mol. Wt.: 298,77

To a solution of 102 mg (0.220 mmol, 1.0 eq.) of phosphonium salt **141** in 1.0 mL of dry DMF at 0 °C were added 60.5 mg (0.440 mmol., 2.0 eq.) of potassium carbonate and 31 mg (0.220 mmol., 1.0 eq.) of *p*-chlorobenzaldehyde. The resulting mixture was stirred at this temperature for 30 mn, at room temperature for 1 hour and at 80 °C for 1 hour. It was then filtered to remove the solid. Water was added, the organic layer was extracted with water (10 x 1 mL) and concetrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography with Et_2O/PE (30:70) gave 32 mg (**49 %**) of adduct **169** with 49 mg (**48 %**) of starting material.

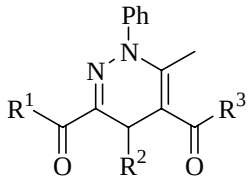
R_f : 0.30 (Et_2O/PE, 30:70).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 8.90 (s, 1H, NH), 7.45 – 7.24 (m, 10H, Har, H_d or H_b), 6.85 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H_d or H_e), 2.59 (s, 3H, H_a).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50.3 MHz) δ 191.0 (C_q, C_b), 143.0, 139.9 (C_q, ar), 136.9 (CH, C_d or C_e), 134.9 (C_q, ar), 131.0 (CH, C_d or C_e), 129.6, 129.0, 128.2 (CHar), 122.9 (CH_{para}-Ph), 114.3 (CH_{ortho}-Ph), 25.5 (CH, C_a).

D. Dérivés β-dicarbonylés

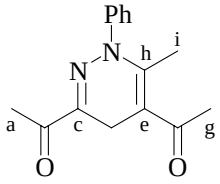
Reaction with β-dicarbonyl compounds



General procedure

To a 0.5 M solution of Mannich adduct in toluene at room temperature were added 2.0 eq. of 1,2-dibromoethane and 4.0 eq. of nucleophile. The resulting mixture was heated to reflux, stirred for 3 hours, then filtered to remove the white solid that was formed during the reaction. The solvent was evaporated *in vacuo*. The crude was purified by flash chromatography on silica gel using a gradient of Et_2O/PE.

174
1-(5-Acetyl-6-methyl-1-phenyl-1,4-dihydropyridazin-3-yl)-ethanone



$C_{15}H_{16}N_2O_2$
Mol. Wt.: 256,30

Mannich adduct : 3-(Phenylhydrazono)-4-(4-phenylpiperazin-1-yl)-butan-2-one (**90**), 400 mg, 1.14 mmol.
1,2-dibromoethane : 194 µL, 2.28 mmol.
Pentan-2,4-dione : 468 µL, 4.56 mmol.
Heating : 16 hours.
Yield : **74 %**, yellow oil.

R_f : 0.40 (Et_2O/PE, 40:60).

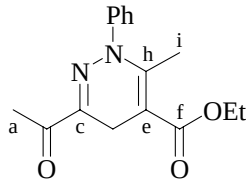
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 7.45 – 7.20 (m, 5H, Ph), 3.23 (s, 2H, H_d), 2.36, 2.23 (s, $2H_3$, H_a, H_g), 2.08 (s, 3H, H_i).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50.3 MHz) δ 197.9, 196.7 (C_q, C_b and C_f), 145.5, 142.7 (C_q), 129.6 (CH, Ph), 128.0 (C_q), 127.2, 125.6 (CH, Ph), 105.5 (C_q, C_e), 29.5 (CH_3, C_g), 24.5 (CH_3, C_a), 21.2 (CH_2, C_d), 17.6 (CH_3, C_i).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3346, 2930, 2821, 1666.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 374 (MNH_4^+), 323, 267, 257.

175
6-Acetyl-3-methyl-2-phenyl-2,5-dihydropyridazine-4-carboxylic acid ethyl ester



$C_{16}H_{18}N_2O_3$
Mol. Wt.: 286,33

Mannich adduct : 3-(Phenylhydrazono)-4-(4-phenylpiperazin-1-yl)-butan-2-one (**90**), 200 mg, 0.57 mmol.

1,2-dibromoethane : 97 µL, 1.14 mmol.

Ethyl acetoacetate : 290 µL, 2.28 mmol.

Heating : 21 hours.

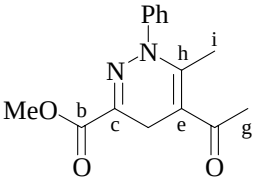
Yield : **34 %**, oil.

R_f : 0.80 (Et_2O/PE, 50:50).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.47 – 7.33 (m, 5H, Har), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, $OC\underline{H_2}CH_3$), 3.30 (s, 2H, H_d), 2.42 (s, 3H, H_a), 2.20 (s, 3H, H_i), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, $OCH_2C\underline{H_3}$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 197.6 (C_q, C_b), 167.4 (C_q, C_f), 147.4 (C_q, C_h), 143.5 (C_q, C_c, Ph), 129.5, 127.6, 126.2 (CH, Ph), 98.6 (C_q, C_e), 60.7 ($O\underline{C}H_2CH_3$), 25.1 (CH, C_a), 20.8 (CH_2, C_d), 17.6 (CH, C_i), 14.8 ($OCH_2\underline{C}H_3$).

176
5-Acetyl-6-methyl-1-phenyl-1,4-dihydropyridazine-3-carboxylic acid methyl ester



$C_{15}H_{16}N_2O_3$
Mol. Wt.: 272,30

Mannich adduct : 3-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-2-(phenyl-hydrazono)-propionic acid methyl ester (**94**), 200 mg, 0.54 mmol.

1,2-dibromoethane : 94 µL, 1.09 mmol.

Pentan-2,4-dione : 224 µL, 2.18 mmol.

Heating : 6 hours.

Yield : **76 %**, oil.

R_f : 0.30 (Et_2O/PE, 50:50).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 7.45 – 7.32 (m, 5H, Ph), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.42 (s, 2H, H_d), 2.34 (s, 3H, H_g), 2.13 (s, 3H, H_i).

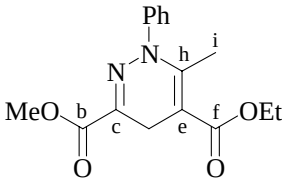
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50.3 MHz) δ 198.2 (C_q, C_f), 164.9 (C_q, C_b), 146.5 (C_q, C_h), 143.2 (C_q, Ph), 136.7 (C_q, C_c), 129.7, 128.0, 126.6 (CH, Ph), 104.7 (C_q, C_e), 53.3 ($O\underline{C}H_3$), 30.4 (CH_3, C_g), 24.3 (CH_2, C_d), 18.1 (CH_3, C_i).

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 273 (MH^+), 188.

HRMS (CI, CH_4) *m/z* calculated : 273.1239 ; found : 273.1234 (MH^+).

177

6-Methyl-1-phenyl-1,4-dihydropyridazine-3,5-dicarboxylic acid 5-ethyl ester 3-methyl ester



$C_{16}H_{18}N_2O_4$
Mol. Wt.: 302,33

Mannich adduct : 3-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-2-(phenyl-hydrazono)-propionic acid methyl ester (**94**), 200 mg, 0.55 mmol.

1,2-dibromoethane : 94 µL, 1.09 mmol.

Ethyl acetoacetate : 277 µL, 2.18 mmol.

Heating : 10.5 hours.

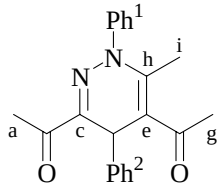
Yield : **17 %**, oil.

R_f : 0.75 (Et_2O/PE, 50:50).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.57 – 7.25 (m, 5H, Ph), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, $OC\underline{H_2}CH_3$), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.40 (s, 2H, H_d), 2.20 (s, 3H, H_i), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, $OCH_2C\underline{H_3}$).

178

1-(5-Acetyl-6-methyl-1,4-diphenyl-1,4-dihydropyridazin-3-yl)-ethanone



$C_{21}H_{20}N_2O_2$
Mol. Wt.: 332,40

Mannich adduct : 3-(Phenylhydrazono)-4-(4-phenylpiperazin-1-yl)-butan-2-one (**95**), 200 mg, 0.47 mmol.

1,2-dibromoethane : 81 µL, 0.94 mmol.

Pentan-2,4-dione : 193 µL, 1.88 mmol.

Heating : 24 hours.

Yield : **75 %**, yellow oil.

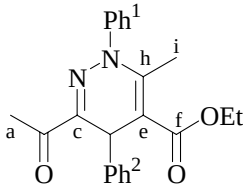
R_f : 0.70 (EtOAc/PE, 30:70).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 7.50 – 7.10 (m, 10H, $Ph^{1,2}$), 5.48 (s, 1H, H_d), 2.43, 2.32, 2.27 (s, $3H_3$, H_a, H_g, H_i).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50.3 MHz) δ 198.6, 197.2 (C_q, C_b and C_f), 145.2, 144.5, 142.6, 140.7 (C_q, C_c, C_h, Ph^1, Ph^2), 129.3, 128.9, 127.6, 127.4, 127.3, 125.7 (CH, $Ph^{1,2}$), 110.0 (C_q, C_e), 35.3 (CH, C_d), 29.6, 25.1 (CH_3, C_g, C_a), 16.2 (CH_3, C_i).

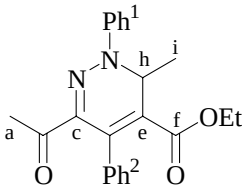
179

A : 6-Acetyl-3-methyl-2,5-diphenyl-2,5-dihydropyridazine-4-carboxylic acid ethyl ester
B : 6-Acetyl-3-methyl-2,5-diphenyl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid ethyl ester



A

$C_{22}H_{22}N_2O_3$
Mol. Wt.: 362,42



B

Mannich adduct : 4-(4-benzylpiperazin-1-yl)-4-phenyl-3-(phenylhydrazono)-butan-2-one (**95**), 200 mg, 0.47 mmol.

1,2-dibromoethane : 81 µL, 0.94 mmol.

Ethyl acetoacetate : 240 µL, 1.88 mmol.

Heating : 40 hours.

Yield : **50 %**, oil, two unseparable isomers A and B (60:40, resp.)

R_f : 0.55 (Et_2O/PE, 30:70) for the two isomers.

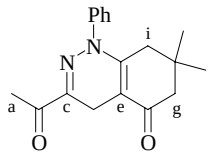
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.50 – 7.26 (m, $10H^A$ and $10H^B$, $Ph^{1,2}$), 7.20 (q, *J* = 4.3 Hz, 1H, H_h^B), 5.51 (s, 1H, H_d^A), 4.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, $O\underline{CH_2}CH_3^{A\text{ or }B}$), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, $O\underline{CH_2}CH_3^{A\text{ or }B}$), 2.43 (s, 3H, H_a^A), 2.35 (s, 3H, H_i^A), 2.28 (s, 3H, H_a^B), 1.32 – 1.27 (m, 3 H_3, H_i^B, $OCH_2C\underline{H_3}^{A,B}$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 201.1 (C_q, C_b^B), 197.4 (C_q, C_b^A), 167.5, 167.2 (C_q, $C_f^{A,B}$), 146.4, 144.9, 143.2, 142.4 (C_q, $C_c^{A,B}$, C_d^B, C_e^B, C_h^A, $Ph_1^{A,B}$, $Ph_2^{A,B}$), 129.3, 129.0, 128.1, 127.4, 126.1 (CH, Ph), 103.7 (C_q, C_e^A), 61.8, 60.3 ($\underline{C}H_2CH_3^{A,B}$), 50.6 (CH, C_h^B), 35.2 (CH, C_d^A), 30.5 (CH_3, C_a^B), 29.7 (CH_3, C_i^B), 25.4 (CH_3, C_a^A), 18.1 (CH_3, C_i^A), 14.7, 14.4 ($CH_2\underline{C}H_3^{A,B}$).

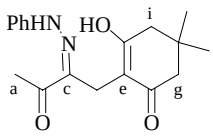
Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 379 (MNH_3), 362 ($M^{+\cdot}$), 317, 245, 219.

HRMS (CI, CH_4) *m/z* calculated : 363.1709 ; found : 363.1703 (MH^+).

181 - 182



181
$C_{18}H_{20}N_2O_2$
Mol. Wt.: 296,36



182
$C_{18}H_{22}N_2O_3$
Mol. Wt.: 314,38

Mannich adduct : 3-(Phenylhydrazono)-4-(4-phenylpiperazin-1-yl)-butan-2-one (**90**), 191 mg, 0.54 mmol.

1,2-dibromoethane : 97 µL, 1.08 mmol.

Dimedone : 151 mg, 1.08 mmol, 2.0 eq.

Heating : 24 hours.

Yield : **45 %** of **181** and **26 %** of **182**.

181 : 3-Acetyl-7,7-dimethyl-1-phenyl-4,6,7,8-tetrahydro-1*H*-cinnolin-5-one

R_f : 0.30 (Et_2O/PE, 50:50).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.50 – 7.30 (m, 5H, Ph), 3.25 (s, 2H, H_d), 2.39 (s, 3H, H_a), 2.28 (s, 2H, H_g), 2.13 (s, 2H, H_i), 1.00 (s, $2H_3$, C-$\underline{Me}_2$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 197.3 (C_q, C_b), 196.0 (C_q, C_f), 149.7 (C_q, C_j), 146.0 (C_q, C_c), 142.7 (C_q, Ph), 129.7, 128.2, 126.4 (CH, Ph), 106.0 (C_q, C_e), 50.5 (CH_2, C_g), 40.9 (CH_2, C_i), 33.2 (C_q, C_h), 28.6 (CH_3, C-$\underline{Me}_2$), 24.9 (CH_3, C_a), 17.5 (CH_2, C_d).

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 297 (MH^+), 267, 228.

182 : 3-Hydroxy-5,5-dimethyl-2-[3-oxo-2-(phenylhydrazono)-butyl]-cyclohex-2-enone

R_f : 0.50 (Et_2O/PE, 20:80).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.35 (s, 1H, NH), 11.24 (s, 1H, OH), 7.41 – 7.33 (m, 4H, Ph), 7.05 (tt, *J* = 6.9, 1.6 Hz, 1H, H_{para}-Ph), 3.46 (s, 2H, H_d), 2.55 (s, 3H, H_a), 2.37 (s, 2H, H_g), 2.29 (s, 2H, H_i), 1.07 (s, $2H_3$, C-$\underline{Me}_2$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 202.7 (C_q, C_b), 200.8 (C_q, C_j), 177.1 (C_q, C_f), 143.5 (C_q, Ph), 141.3 (C_q, C_c), 129.8 (CH_{meta}-Ph), 123.3 (CH_{para}-Ph), 115.0 (CH_{ortho}-Ph), 109.8 (C_q, C_e), 50.4 (CH_2, C_i), 43.5 (CH_2, C_g), 32.2 (C_q, C_h), 28.8 (CH_3, C-$\underline{Me}_2$), 24.1 (CH_3, C_a), 17.9 (CH_2, C_d).

IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3030, 2962, 1634, 1603, 1497, 1380, 1353, 1245, 1212.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 315 (MH^+), 297.

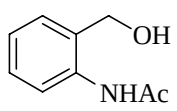
HRMS (CI, CH_4) *m/z* calculated : 315.1709 ; found : 315.1701 (MH^+).

Mp : 92 – 94 °C.

II) Application à la synthèse de quinoléines et naphtyridines

B. Synthèse de quinoléines

198
N-(2-Hydroxymethyl-phenyl)-acetamide



$C_9H_{11}NO_2$
Mol. Wt.: 165,19

To a solution of 10.0 g of 2-aminobenzyl alcohol (81.3 mmol, 1.0 eq.) in 50 mL of ethyl acetate at room temperature were added 9.20 mL (97.6 mmol, 1.2 eq.) of acetic anhydride. After 10 minutes of stirring, a white precipitate appeared. Stirring was kept on one hour, the precipitate was then filtered, washed with Et_2O and dried overnight *in vacuo* in an oven to yield 10.71 g (**80 %, crude yield**) of white solid.

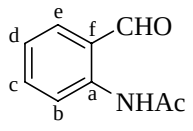
R_f : 0.10 (EtOAc/PE, 40:60).

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 9.39 (s, 1H, NH), 7.56 (m, 1H, Har), 7.48 (m, 1H, Har), 7.29 (m, 1H, Har), 7.22 (m, 1H, Har), 5.36 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, OH), 4.56 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, C<u>H$_2$</u>-OH), 2.13 (s, 3H, CH_3-C=O).

^{13}C NMR (DMSO, 100.6 MHz) δ 168.6 (C_q, C=O), 135.7, 135.3 (C_q, ar), 127.6, 127.2, 125.0, 124.4 (CHar), 60.3 (CH_2-OH), 23.9 (<u>C</u>H_3-C=O).

<u>preparation, characterisation</u> : Dixon, W. J. ; Hibbert, F. ; Mills, J. F. ; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1997**, 1503 – 1510.

183
N-(2-Formyl-phenyl)-acetamide



$C_9H_9NO_2$
Mol. Wt.: 163,17

To a solution of 10.7 g of crude amino alcohol *N*-(2-Hydroxymethyl-phenyl)-acetamide (64.9 mmol, 1.0 eq.) in acetonitrile / dichloromethane (160 mL, 3:1) at room temperature were added 5.32 g (64.9 mmol, 1.0 eq.) of sodium acetate, 10.0 g of molecular sieves and 20.90 g (97.4 mmol, 1.5 eq.) of PCC. The dark brown mixture was stirred for 5 hours, then solvents were evaporated. The resulting black oil was washed three times with 200 mL of Et_2O (Et_2O was poured on the oily layer, the mixture was stirred vigorously for 0.5 hour, and then stirring was stopped for separation of the two layers). The organic layer was filtered and evaporation of solvents *in vacuo* yielded 8.96 g (**85 %, crude yield**) of aldehyde **183** as a white solid.

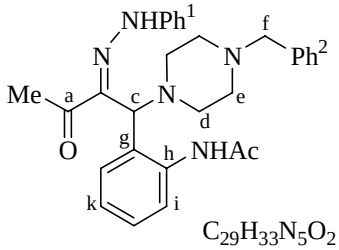
R_f : 0.80 (EtOAc/PE, 40:60).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.14 (s, 1H, NH), 9.92 (s, 1H, CHO), 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_b), 7.67 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H, H_e), 7.61 (td, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H, H_c), 7.23 (td, *J* = 7.6, 0.7 Hz, 1H, H_d), 2.26 (s, 3H, Me).

Preparation : Bonar-Law, R. P. ; *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3623-3634.

199

N-{2-[1-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-3-oxo-2-(phenylhydrazono)-butyl]-phenyl}-acetamide



$C_{29}H_{33}N_5O_2$
Mol. Wt.: 483,60

To a solution of 1.35 g (8.36 mmol, 1.0 eq.) of 1-(phenylhydrazono)-propan-2-one **76** in 4.1 mL of toluene at room temperature were added 1.50 g (9.20 mmol, 1.1 eq.) of *N*-(2-Formyl-phenyl)-acetamide and 1.60 mL (9.20 mmol, 1.1 eq.) of *N*-benzylpiperazine. The resulting mixture was heated at 80 °C for 8 hours. Solvents were evaporated *in vacuo*, and purification of the crude product by flash chromatography on silica gel with a gradient of Et_2O/PE (30 to 70%) gave 3.75 g (**93 %**) of Mannich adduct as a brown oil.

R_f : 0.60 (Et_2O/PE, 50:50).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 13.11 (s, 1H, N<u>H</u>-Ph^1), 9.51 (s, 1H, N<u>H</u>-Ac), 7.84 (dd, *J* = 8.1, 0.8 Hz, 1H, H_i), 7.56 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H, H_l), 7.42 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, Har), 7.35 – 7.25 (m, 8H, Har), 7.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_k, H_{para}-Ph^1), 5.02 (s, 1H, H_c), 3.58 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H_f), 3.54 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H_f), 2.90 – 2.73 (m, 4H, H_d or H_e), 2.46 (s, 3H, CH_3-C=O), 2.37 (td, *J* = 11.4, 2.0 Hz, 1H, H_d or H_e), 2.34 (s, 3H, NH-CO-C<u>H</u>$_3$), 2.20 (td, *J* = 11.4, 2.0 Hz, 2H, H_d or H_e), 1.94 (td, *J* = 11.4, 2.0 Hz, 1H, H_d or H_e).

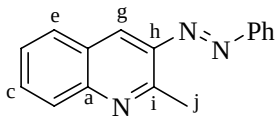
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 200.2 (C_q, C_a), 169.3 (C_q, HN-C=O), 143.2 (C_q, Ph^1), 138.5 (C_q, C_b)**,** 137.8 (C_q, Ph^2), 136.4 (C_q, C_h), 130.0 (CHar), 129.7 (C_q, C_g), 129.5 (CH_{ortho}-Ph^2), 128.9, 128.7, 127.6 (CHar), 127.3 (CH, C_l), 126.1 (CH, C_i), 125.9 (CH, C_k), 123.3 (CH_{para}-Ph^1), 114.5 (CH_{ortho}-Ph^1), 63.2 (CH, C_c), 63.1 (CH_2, C_f), 53.8, 53.6, 52.8, 51.4 (CH_2, C_d, C_e), 25.0 (NH(CO)<u>C</u>H_3), 24.6 (<u>C</u>H_3-C=O).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3317, 2810, 1698, 1650, 1602, 1554, 1453, 1367, 1296, 1264, 1231, 1003.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 484 (MH^+), 307, 249, 178.

HRMS (CI, CH_4) *m/z* calculated : 484.2713 ; found : 484.2705 (MH^+).

200
(2-methylquinolin-3-yl)-phenyldiazene



$C_{16}H_{13}N_3$
Mol. Wt.: 247,29

A solution of 1.00 g (2.07 mmol, 1.0 eq.) of Mannich adduct **199** in 5 mL of HCl 6M was heated at 80 °C for 40 mn. The mixture was cooled to 0 °C and quenched with NaOH. Et_2O was added and the aqueous phase was extracted three times with Et_2O. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (30 %) gave 373 mg (**73 %**) of quinoline as an orange solid.

R_f : 0.70 (EtOAc/PE, 40:60).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.19 (s, 1H, H_g), 8.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_e or H_b), 7.94 – 7.91 (m, 2H, Har), 7.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_b or H_e), 7.66 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_c or H_d), 7.52 – 7.42 (m, 4H, Har), 3.04 (3H, H_j).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 158.9 (C_q, ar), 153.3 (C_q, Ph), 149.2, 145.1 (C_q, ar), 132.0 (CH_{para}-Ph), 130.9 (CH, C_c or C_d), 130.0 (CH, C_b or C_e), 129.6 (CH_{meta}-Ph), 128.9 (CH, C_e or C_b), 127.6 (C_q, C_f), 126.8 (CH, C_d or C_c), 123.6 (CH_{ortho}-Ph), 120.9 (CH, C_g), 22.4 (CH_3, C_j).

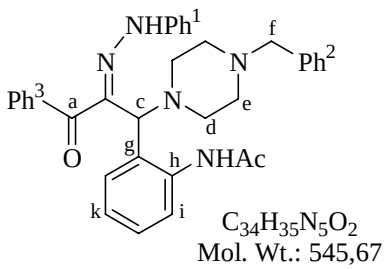
IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3065, 2960, 2923, 2859, 1612, 1585, 1453, 1411, 1369, 1184, 1147.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 248 (MH^+), 190.

Micro analysis : found : C 77.88, H 5.29, calculated : C 77.71, H 5.30.

Mp : 95 - 96 °C (cyclohexane).

201
N-{2-[1-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-3-oxo-3-phenyl-2-(phenylhydrazono)-propyl]-phenyl}-acetamide



$C_{34}H_{35}N_5O_2$
Mol. Wt.: 545,67

To a solution of 625 mg (2.79 mmol, 1.0 eq.) of 1-Phenyl-2-(phenylhydrazono)-ethanone **77** in 1.35 mL of toluene at room temperature were added 0.50 g (3.07 mmol, 1.1 eq.) of *N*-(2-formyl-phenyl)-acetamide and 533 µL (3.07 mmol, 1.1 eq.) of *N*-benzylpiperazine. The resulting mixture was heated at 80 °C for 8 hours. Solvents were evaporated *in vacuo*, and purification of the crude product by flash chromatography on silica gel with a gradient of Et_2O/PE (30 to 70 %) gave 960 mg (**93 %**) of Mannich adduct as a brown solid.

R_f : 0.60 (Et_2O/PE, 50:50).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 13.44 (s, 1H, NH-Ph), 9.64 (s, 1H, NH-Ac), 7.86 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^3), 7.84 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_i), 7.66 – 7.64 (m, 1H, H_l), 7.56 – 7.52 (m, 1H, Har), 7.44 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{meta}-Ph^3), 7.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{meta}-Ph^1), 7.35 – 7.27 (m, 6H, Har), 7.16 – 7.11 (m, 3H, H_{ortho}-Ph^1, H_k), 7.09 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 5.23 (s, 1H, H_c), 3.60 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H_f), 3.54 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H_f), 3.00 – 2.93 (m, 2H, H_d or H_e), 2.89 – 2.86 (m, 1H, H_d or H_e), 2.82 – 2.80 (m, 1H, H_d or H_e), 2.53 – 2.48 (m, 1H, H_d or H_e), 2.39 (s, 3H, O=C-CH_3), 2.30 – 2.22 (m, 2H, H_d or H_e), 2.07 – 2.02 (m, 1H, H_d or H_e).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 194.3 (C_q, C_a), 169.4 (C_q, HN-C=O), 143.3 (C_q, Ph^1), 138.5, 138.0, 137.8, 136.6 (C_q, Car, C_b), 132.0, 131.1, 130.1, 129.5, 129.0, 128.7, 127.9, 127.8 (CH, ar), 127.4 (CH, C_l), 126.4 (CH, C_i), 126.2 (CH, C_k), 123.4 (CH_{para}-Ph^1), 114.7 (CH_{ortho}-Ph^1), 64.4 (CH, C_c), 63.1 (CH_2, C_f), 53.9, 53.6, 53.1, 51.4 (CH_2, C_d, C_e), 24.8 (O=C-CH_3).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3325, 3064, 3030, 2940, 2810, 1698, 1548, 1452, 1296, 1238.

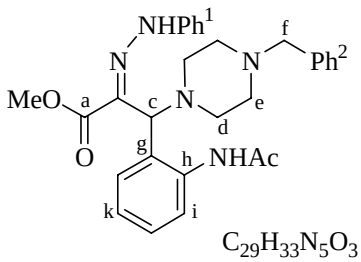
Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 545 ($M^{+\cdot}$), 369, 310, 178.

Micro analysis : found : C 74.91, H 6.63, calculated : C 74.84, H 6.47.

Mp : 95 – 97 °C.

203

3-(2-Acetylamino-phenyl)-3-(4-benzylpiperazin-1-yl)-2-(phenylhydrazono)-propionic acid methyl ester



$C_{29}H_{33}N_5O_3$
Mol. Wt.: 499,60

To a solution of 1.35 g (7.56 mmol, 1.0 eq.) of (phenylhydrazono)-acetic acid methyl ester **89** in 3.80 mL of toluene at room temperature were added 1.36 g (8.32 mmol, 1.1 eq.) of *N*-(2-formyl-phenyl)-acetamide and 1.44 mL (8.32 mmol, 1.1 eq.) of *N*-benzylpiperazine. The resulting mixture was heated at 80 °C for 4 hours. Solvents were evaporated, purification of the crude product by flash chromatography on silica gel with a gradient of Et_2O/PE (30 to 60 %) gave 2.19 g (**58 %**) of Mannich adduct as a brown solid, along with 356 mg (**26 %**) of starting hydrazone.

R_f : 0.25 (EtOAc/PE, 60:40).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.30 (s, 1H, NHPh^1), 11.19 (s, 1H, NHAc), 8.50 (dd, *J* = 8.2, 0.8 Hz, 1H, H_i), 7.35 – 7.24 (m, 8H, Har), 7.20 – 7.15 (m, 3H, Har), 7.03 (tt, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 9.67 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H, H_k), 4.72 (s, 1H, H_c), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.58 (s, 2H, H_f), 2.80 – 2.50 (brs, 8H, H_d, H_e), 2.14 (s, 3H, O=C-CH_3).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 168.6 (C_q, HNC=O), 163.9 (C_q, C_a), 143.3 (C_q, Ph^1), 138.8 (C_q, C_b), 138.0 (C_q, C-Ph^2), 130.5, 129.8, 129.6, 128.8, 128.7, 127.6 (CHar), 126.0 (C_q, C_h), 125.3 (C_q, C_g), 123.3 (CH_{para}-Ph^1), 123.2 (CH, H_k), 120.6 (CH, C_i), 114.7 (CH_{ortho}-Ph^1), 70.3 (CH, C_c), 63.3 (CH_2, C_f), 54.0 (CH_2, C_e), 52.2 (OCH_3), 51.4 (CH_2, C_d), 25.9 (O=C-$\underline{C}H_3$).

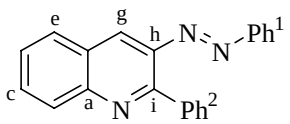
IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3062, 3030, 2952, 2810, 2766, 1692, 1603, 1591, 1536, 1445, 1290, 1227, 1169, 1132, 1004.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 500 (MH^+), 323, 265, 178.

Micro analysis : found : C 69.32, H 6.71, calculated : C 69.72, H 6.66.

Mp : 155 – 157 °C.

202
Phenyl-(2-phenyl-quinolin-3-yl)-diazene



$C_{21}H_{15}N_3$
Mol. Wt.: 309,36

A solution of 800 mg (1.47 mmol, 1.0 eq.) of Mannich adduct **201** in 3.5 mL of HCl 6M was heated at 80 °C for 40 mn. The mixture was cooled to 0 °C and quenched with NaOH. Et_2O was added and the aqueous phase was extracted three times with Et_2O. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (30 %) gave 372 mg (**82 %**) of quinoline as an orange solid.

R_f : 0.80 (EtOAc/PE, 60:40).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.42 (s, 1H, H_g), 8.27 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H_e or H_b), 8.00 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_b or H_e), 7.94 – 7.90 (m, 4H, $Ph^{1,2}$), 7.81 (ddd, *J* = 8.5, Hz, 1H, H_c or H_d), 7.60 (ddd, *J* = 8.0, 7.1, 1.0 Hz, 1H, H_c or H_d), 7.56 – 7.50 (m, 6H, $Ph^{1,2}$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 157.9 (C_q, Car), 153.2 (C_q, Ph^1), 149.4, 144.9 (C_q, Car), 140,0 (C_q, Ph^2), 132.0, 131.6 (CHar), 131.2 (CH, C_c or C_d), 130.0, 129.9 (CH, C_b, C_e), 129.7, 129.3, 128.3 (CHar), 122.4 (C_q, C_f), 127.5 (CH, C_c or C_d), 123.9 (CHar), 122.4 (CH, C_g).

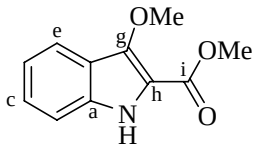
IR (thin film) ν (cm^{-1}) : 3057, 1715, 1613, 1586, 1545, 1484, 1450, 1416, 1369, 1247, 1186, 1152, 1131, 1070.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 310 (MH^+).

Micro analysis : found : C 81.81, H 4.92, calculated : C 81.53, H 4.89.

Mp : 118 – 120 °C (cyclohexane).

204
3-Methoxy-1*H*-indole-2-carboxylic acid methyl ester



$C_{11}H_{11}NO_3$
Mol. Wt.: 205,21

To 115 mg (0.23 mmol, 1.0 eq.) of Mannich adduct **203** were added 9.0 mL of a solution of HCl 1M in ethanol. The resulting mixture was heated at 80 °C for 40 mn, cooled to 0 °C and quenched with NaOH. Et_2O was added and the aqueous phase was extracted three times with Et_2O. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel with EtOAc/PE (10 %) gave 39 mg (**83 %**) of indole as a pale solid.

R_f : 0.45 (EtOAc/PE, 40:60).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.61 (s, 1H, NH), 7.80 (dd, *J* = 8.2, 0.8 Hz, 1H, H_e), 7.37 – 7.31 (m, 2H, H_c, H_b), 7.13 (ddd, *J* = 8.2, 5.6, 2.3 Hz, 1H, H_d), 4.17 (s, 3H, C=C-OCH_3), 4.00 (s, 3H, O=C-OCH_3).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 162.4 (C_q, C_i), 145.4 (C_q, C_g), 134.8 (C_q, C_a), 126.6 (CH, C_c), 120.8 (C_q, C_f), 120.7 (CH, C_e), 120.4 (CH, C_d), 114.6 (C_q, C_h), 112.6 (CH, C_b), 62.8 (C=C-O$\underline{C}H_3$), 52.4 (O=C-O$\underline{C}H_3$).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3461, 3336, 2952, 1726, 1698, 1474, 1338, 1252, 1004.

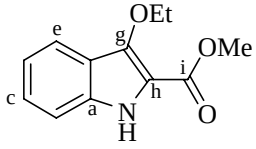
Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 223 (MNH_4^+), 206 (MH^+).

Micro analysis: found : C 64.34, H 5.69, calculated : C 64.38, H 5.40.

Mp : 102 – 104 °C.

Preparation : JOC 1970, 2228-2230.

205
3-Ethoxy-1*H*-indole-2-carboxylic acid methyl ester



$C_{12}H_{13}NO_3$
Mol. Wt.: 219,24

To 126 mg (0.25 mmol, 1.0 eq.) of Mannich adduct **203** were added 10.0 mL of a solution of HCl 1M in ethanol. The resulting mixture was heated at 80 °C for one hour, cooled to 0 °C and quenched with NaOH. The mixture was concentrated *in* vacuo, CH_2Cl_2 and water were added and the aqueous phase was extracted three times with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel with EtOAc/PE (10 %) gave 49 mg (**90 %**) of indole **205** as a pale solid, along with 6 mg (**9 %**) of indole **206**.

R_f : 0.55 (EtOAc/PE, 40:60).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.63 (s, 1H, NH), 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_e), 7.37 – 7.31 (m, 2H, H_c, H_b), 7.13 (ddd, *J* = 8.1, 5.7, 2.2 Hz, 1H, H_d), 4.37 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, O-C$\underline{H_2}$-CH_3), 3.99 (s, 3H, OCH_3), 1.47 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, O-C$\underline{H_2}$-CH_3).

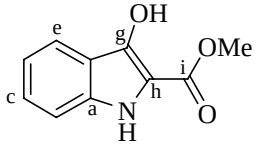
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 162.4 (C_q, C_i), 144.4 (C_q, C_g), 134.7 (C_q, C_a), 126.6 (CH, C_c), 121.8 (C_q,C_f), 120.7 (CH, C_e), 120.4 (CH, C_d), 115.3 (C_q, C_h), 112.5 (CH, C_b), 71.4 (O-$\underline{C}H_2$-CH_3), 52.3 (O-CH_3), 16.1 (O-CH_2-$\underline{C}H_3$).

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 237 (MNH_4^+), 220 (MH^+).

Micro analysis : found : C 65.88, H 5.81, calculated : C 65.74, H 5.98.

Mp : 156 – 157 °C.

206 : 3-Hydroxy-1*H*-indole-2-carboxylic acid methyl ester



$C_{10}H_9NO_3$
Mol. Wt.: 191,18

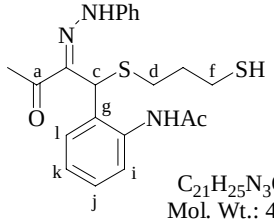
R_f : 0.40 (EtOAc/PE, 40:60).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.83 (s, 1H, NH), 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_e), 7.40 – 7.32 (m, 1H, H_c), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_b), 7.14 – 7.10 (m, 1H, H_d), 3.99 (s, 3H, OMe).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 162.4 (C_q, C_i), 135.7 (C_q, C_a), 127.7 (CH, C_c), 120.6 (CH, C_e), 120.1 (CH, C_d), 118.1 (C_q, C_f), 112.3 (CH, C_b), 52.3 (O-CH_3).
Because of the too low concentration of the product, two C_q have not been detected by NMR.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 209 (MNH_4^+), 192 (MH^+).

209
N-{2-[1-(3-Mercapto-propylsulfanyl)-3-oxo-2-(phenylhydrazono)-butyl]-phenyl}-acetamide



$C_{21}H_{25}N_3O_2S_2$
Mol. Wt.: 415,57

To a solution of 299 mg (0.619 mmol, 1.0 eq.) of the Mannich adduct **199** in 10.0 mL of diethyl ether at – 20 °C were added 93 µL (0.928 mmol, 1.5 eq.) of 1,3-propanedithiol and 84 µL (0.681 mmol, 1.1 eq.) of boron trifluoride diethyl etherate. A yellow precipitate was immediately formed. 10.0 mL of dichloromethane were then added, and the solution became homogeneous. The resulting mixture was allowed to stand at room temperature for 24 hours. H_2O

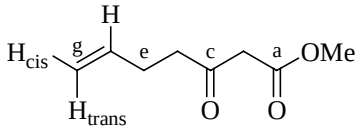
was added at 0 °C and pH was brought to 7 with sodium carbonate. Organic layers were extracted with dichloromethane, washed with brine, dried with $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel with a gradient of EtOAc/PE (30 to 60 %) gave 76 mg (**30 %**) of Mannich adduct as a brown oil.

R_f : 0.45 (EtOAc/PE, 50:50).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.38, 8.68 (s, 2H, NH-Ph, NHAc), 8.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_i), 7.63 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, Har), 7.38 – 7.13 (m, 6H, Har), 7.08 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{para}-Ph), 6.00 (s, 1H, H_c), 2.63 – 2.60 (m, 2H), 2.57, 2.27 (s, $2H_3$, CH_3-C=O), 1.93 – 1.89 (m, 2H), 1.36 – 1.32 (m, 2H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 199.0 (C_q, C_a), 169.3 (C_q, HN-C=O), 142.5 (C_q-Ph), 136.6, 136.3 (C_q), 129.9 (CH_{meta}-Ph), 129.4, 127.7 (CHar), 125.9 (C_q), 125.2, 124.5, 123.9 (CHar), 114.8 (CH_{ortho}-Ph), 38.4 (CH, C_c), 32.9, 30.6 (CH_2), 25.2, 25.0 (CH_3, NHAc, MeCO), 23.7 (CH_2).

212
3-Oxo-hept-6-enoic acid methyl ester



$C_8H_{12}O_3$
Mol. Wt.: 156,18

To a stirred solution of LDA (20.0 mmol, 2.0 eq.), prepared from di*iso*propylamine (2.8 mL, 20.0 mmol, 2.0 eq.) and *n*-BuLi (20.0 mmol, 2.0 eq.), in dry THF (20 mL), was added methyl acetoacetate (1.08 mL, 10.0 mmol, 1.0 eq.) at 0 °C. After 30 mn, 865 µL of allyl bromide (10 mmol, 1.0 eq.) were added and the resulting solution was strirred for an additional 30 mn at 0 °C, then at room temperature overnight, followed by addition of acetic acid (1.15 mL, 20 mmol, 2.0 eq.), ether and water. The combined organic layers were extracted with ether, washed with brine, dried with $MgSO_4$, and concentrated *in vacuo* to give the keto ester (2.00 g, **96 % crude yield**) as a colorless oil.

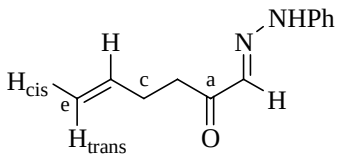
R_f : 0.5 (Et_2O/PE, 30:70).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.78 (ddt, *J* = 17.0, 10.3, 6.5 Hz, 1H, H_f), 5.02 (dd, *J* = 17.0, 1.4 Hz, 1H, H_{trans}), 4.98 (dd, *J* = 10.3, 1.4 Hz, 1H, H_{cis}), 3.72 (s, 3H, OMe), 3.46 (s, 2H, H_b), 2.64 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_d), 2.32 (m, 2H, H_e).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 202.3 (C_q, C_c), 168.0 (C_q, C_a), 136.9 (CH, C_f), 116.0 (CH_2, C_g), 52.7 (CH_3, OMe), 49.4 (CH_2, C_b), 42.4 (CH_2, C_d), 27.7 (CH_2, C_e).

Weiler, H., N. ; Huckin, S. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 1082 – 1087.

211
1-(phenylhydrazono)-hex-5-en-2-one



$C_{12}H_{12}N_2O_3$
Mol. Wt.: 232,24

To a solution of 780 mg (5.00 mmol, 1.0 eq.) of 3-oxo-hept-6-enoic acid methyl ester **212** in 5.0 mL of ethanol (1.0 M) were added 1.23 g of sodium acetate (3.0 eq.). Stirred at room temperature, the mixture was then treated gradually with a solution of the phenyldiazonium salt (prepared from 5.00 mmol of aniline). The resulting solution was brought to pH 7, then most ethanol was evaporated. CH_2Cl_2 was added and the solution was extracted with this solvent. The combined organic layers were washed with brine. After evaporation of the solvents *in vacuo*, the crude hydrazone was diluted in MeOH and H_2O (5.0 mL of each) and 600 mg of sodium hydroxide (15.0 mmol, 3.0 eq.) were added. The resulting solution was stirred overnight at room temperature, HCl (2N) was added until pH 7, then solvents were evaporated *in vacuo*. The crude solid was heated 1h30 at 150°C. Purification by flash chromatography on silica gel with a gradient of Et_2O/PE (10 to 60 %) gave 575 mg (**57 % for the four steps**) of the hydrazone as a mixture of two unseparable isomers.

Major Isomer

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 13.95 (s, 1H, NH), 7.46 – 7.03 (m, 5H, Ph), 7.00 (s, 1H, N=CH), 5.96 – 5.83 (m, 1H, H_d), 5.13 – 5.01 (m, 2H, H_e), 2.66 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_b), 2.50 – 2.42 (m, 2H, H_c),

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 197.5 (C_q, C_a), 143.1 (C_q, Ph), 137.1 (CH, C_d), 129.9 (CH_{meta}-Ph), 125.3 (N=CH), 124.0 or 123.0 (CH_{para}-Ph), 116.0 or 115.5 (CH_2, C_e), 115.0 (CH_{ortho}-Ph), 36.5 (CH_2, C_b), 29.0 or 28.7 (CH_2, C_c).

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 220 (MNH_4^+), 203 (MH^+).

Minor isomer

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.74 (s, 1H, NH), 7.46 – 7.00 (m, 5H, Har), 7.19 (s, 1H, N=CH), 5.96 – 5.83 (m, 1H, H_d), 5.13 – 5.01 (m, 2H, H_e), 3.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_b), 2.50 – 2.42 (m, 2H, H_c),

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 199.7 (C_q, C_a), 142.9 (C_q, Ph), 137.9 (CH, C_d), 135.0 (N=CH), 129.8 (CH_{meta}-Ph), 124.0 or 123.0 (CH_{para}-Ph), 116.0 or 115.5 (CH_2, C_e), 114.3 (CH_{ortho}-Ph), 40.6 (CH_2, C_b), 29.0 or 28.7 (CH_2, C_c).

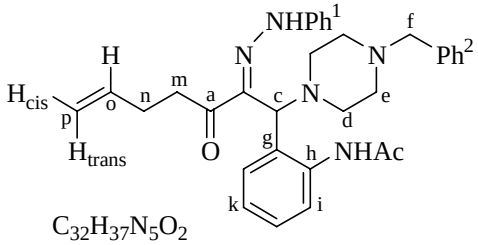
IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3258, 3065, 2926, 1673, 1652, 1604, 1552, 1527, 1495, 1235, 1167.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 181 (MNH_4^+), 163 (MH^+).

preparation : Al-Awadhi, H ; Al-Omran, F ; Elnagdi, M, H ; *Tetrahedron*, **1995**, 12745 – 12762.

214

N-{2-[1-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-3-oxo-2-(phenylhydrazono)-hept-6-enyl]-phenyl}-acetamide



$C_{32}H_{37}N_5O_2$
Mol. Wt.: 523,67

To a solution of 834 mg (4.13 mmol, 1.0 eq.) of 1-(phenylhydrazono)-hex-5-en-2-one **211** in 2.0 mL of toluene at room temperature were added 673 mg (4.13 mmol, 1.0 eq.) of *N*-(2-formylphenyl)-acetamide and 788 µL (5.54 mmol, 1.1 eq.) of *N*-benzylpiperazine. The resulting mixture was heated at 80 °C for 8 hours. Solvents were evaporated *in vacuo* and purification of the crude product by flash chromatography on silica gel with a gradient of EtOAc/PE (30 to 60 %) gave 929 mg (**35 % in 5 steps from keto ester**) of Mannich adduct as a brown oil.

R_f : 0.40 (EtOAc/PE, 50:50).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 13.14 (s, 1H, N<u>H</u>-Ph^1), 9.48 (s, 1H, N<u>H</u>-Ac), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_i), 7.57 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_l), 7.42 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, H_{meta}-Ph^1), 7.36 – 7.19 (m, 8H, Har), 7.13 – 7.09 (m, 2H, H_k, H_{para}-Ph^1), 5.83 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.6 Hz, 1H, H_o), 5.03 (s, 1H, H_c), 4.98 (dd, *J* = 17.0, 1.5 Hz, 1H, H_{trans}), 4.93 (dd, *J* = 10.2, 1.5 Hz, 1H, H_{cis}), 3.60 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H_f), 3.54 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H_f), 3.08 (dt, *J* = 15.4, 7.7 Hz, 1H, H_m), 2.96 (dt, *J* = 15.4, 7.6 Hz, 1H, H_m), 2.91 – 2.74 (m, 4H, H_e, H_d), 2.41 – 2.32 (m, 2H, H_n, 1H**,** H_d, H_e), 2.35 (s, 3H, Me-C=O), 2.23 – 2.18 (m, 2H, H_e, H_d), 1.98 – 1.93 (m, 1H, H_e, H_d).

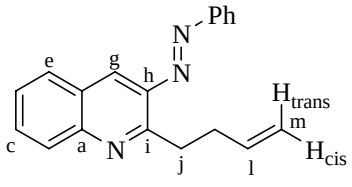
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 201.6 (C_q, C_a), 169.4 (C_q, HN-C=O), 143.2 (C_q-Ph^1), 138.0 (C_q, C_b), 137.8 (C_q-Ph^2), 137.8 (CH, C_o), 136.4 (C_q**,** C_h or C_g) 130.1 (CH_{meta}-Ph^1), 129.7 (C_q, C_g or C_h), 129.5, 128.9, 128.7, 127.6 (CHar), 127.2 (CH, C_l), 126.1 (CH, C_i), 126.0 (CH, C_k), 123.1 (CH_{para}-Ph^1), 115.6 (CH_2, C_p), 114.4 (CH_{ortho}-Ph^1), 63.3 (CH, C_c), 63.1 (CH_2, C_f), 53.8, 53.5, 52.8, 51.4 (CH_2, C_d, C_e), 36.2 (CH_2, C_m), 30.0 (CH_2, C_n), 24.8 (CH_3, NHAc).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3318, 3065, 2810, 1698, 1552, 1532, 1453, 1296, 1264, 1230, 1204.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 524 (MH^+), 484, 378, 321, 288, 249, 178.

HRMS (CI, CH_4) *m/z* calculated : 524.3026 ; found : 524.3021 (MH^+).

210
(2-But-3-enyl-quinolin-3-yl)-phenyldiazene



$C_{19}H_{17}N_3$
Mol. Wt.: 287,36

A solution of 221 mg (0.422 mmol, 1.0 eq.) of Mannich adduct **214** in 3.7 mL of a solution of HCl 2M in ethanol was heated at 80 °C for 2 hours. The mixture was cooled to 0 °C then quenched with NaOH. Et_2O was added and the aqueous phase was extracted three times with Et_2O. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (10 %) gave 91 mg (**75 %**) of quinoline as an orange solid.

R_f : 0.35 (Et_2O/PE, 10:90).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.21 (s, 1H, H_g), 8.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_b), 7.93 – 7.89 (m, 2H, H_{ortho}-Ph), 7.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_e), 7.65 (td, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H, H_c), 7.50 – 7.40 (m, 4H, Har), 5.92 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.7 Hz, 1H, H_l), 5.02 (dd, *J* = 17.0, 1.4 Hz, 1H, H_{trans}), 4.91 (dd, *J* = 10.2, 1.4 Hz, 1H, H_{cis}), 3.50 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, H_j), 2.62 – 2.57 (m, 2H, H_k)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 161.6 (C_q, C_i), 153.3 (C_q-Ph), 149.4 (C_q, C_a), 144.7 (C_q, C_h), 138.5 (CH, C_l), 132.0 (CH_{para}-Ph), 130.9 (CH, C_c), 130.1 (CH, C_e), 129.6 (CH_{meta}-Ph), 129.2 (CH, C_b), 127.6 (C_q, C_f), 126.9 (CH, C_d), 123.6 (CH_{ortho}-Ph), 121.1 (CH, C_g), 115.4 (CH_2, C_m), 35.1 (CH_2, C_j), 34.6 (CH_2, C_k).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3066, 2929, 1640, 1617, 1591, 1561, 1496, 1153, 1131.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 287 (M), 195.

Micro analysis : found : C 79.61, H 6.11, calculated : C 79.41, H 5.96.

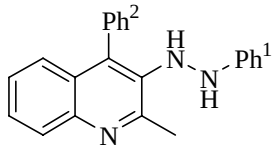
Mp : 72 - 74 °C. (PE)

Toutes les étapes ont été enchaînées sans purification : départ de 2.70 g (25 mmol) de cétoester, pour donner 2.18 g de quinoleine allylée, soit **30 % sur 6 étapes** (+ de 82 % à chaque étape en moyenne)

C. Additions nucléophiles sur les quinoléines : introduire R^2 ?

215 Addition of PhLi

(2-Methyl-4-phenylquinolin-3-yl)-phenyldiazene



$C_{22}H_{19}N_3$
Mol. Wt.: 325,41

To a solution of 123 mg (0.50 mmol, 1.0 eq.) of azoquinoline **200** in 5 mL of THF at – 40 °C were added 280 µL (0.50 mmol, 1.0 eq.) of PhLi (1.8 M in cyclohexane/ether 70:30). The resulting mixture was allowed to warm gently to room temperature stirred for one day. The mixture was quenched with H_2O and citric acid, then neutralized with a saturated solution of sodium carbonate. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous $NaSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (30:70) gave 81 mg (**50 %**) of adduct **215** as an orange oil.

R_f : 0.35 (Et_2O/PE, 30:70).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.05 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, Har), 7.59 – 7.51 (m, 4H, Har), 7.38 – 7.28 (m, 4H, Har), 7.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{meta}-Ph^1), 6.89 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^1), 6.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 5.52 (s, 1H, NH), 5.43 (s, 1H, NH), 3.04 (s, 3H, Me).

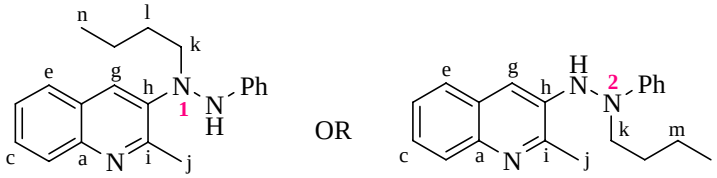
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 155.5 (C_q, ar), 148.6 (C_q, Ph^1), 144.4, 137.2, 134.9, 133.7 (C_q, ar), 130.2, 129.7, 129.5, 129.0, 128.9, 127.6 (CHar), 127.5 (C_q, ar), 126.4, 125.6 (CHar), 120.4 (CH_{para}-Ph^1), 113.2 (CH_{ortho}-Ph^1), 23.8 (CH_3, C_j).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3063, 2957, 2926, 2854, 1602, 1560, 1488, 1443, 1392, 1376, 1251, 1150, 1071, 1025.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 325 (M), 235.

216 Addition of BuLi

N-Butyl-*N*-(2-methylquinolin-3-yl)-*N'*-phenyl-hydrazine,
OR *N*-Butyl-*N'*-(2-methylquinolin-3-yl)-*N*-phenyl-hydrazine



$C_{20}H_{23}N_3$
Mol. Wt.: 305,42

To a solution of 123 mg (0.50 mmol, 1.0 eq.) of azoquinoline **200** in 5.0 mL of THF at – 40 °C were added 312 µL (0.50 mmol, 1.0 eq.) of BuLi (1.6 M in hexanes). The cold bath was allowed to warm gently to room temperature and resulting mixture was stirred 24 hours. The mixture was quenched with H_2O and citric acid, then neutralized with a saturated solution of sodium carbonate. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous $NaSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (30:70) gave 32 mg (**21 %**) of adduct **216** as an orange oil and 48 mg of an unidentified adduct.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.97 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, H_b), 7.60 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H, H_e), 7.48 (td, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H, H_c or H_d), 7.42 (s, 1H, H_g), 7.40 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_d or H_c), 7.28 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{meta}-Ph), 6.93 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph), 6.88 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{para}-Ph), 5.78 (s, 1H, NH), 3.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_k), 2.73 (s, 3H, H_j), 1.74 (tt, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 2H, H_l), 1.46 (qt, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 2H, H_m), 0.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H_n).

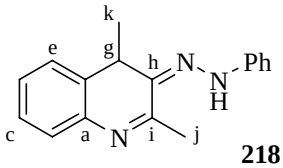
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 149.5 (C_q, Ph), 147.6 (C_q, C_i), 143.0 (C_q, C_a), 139.7 (C_q, C_h), 129.8 (CH_{meta}-Ph), 129.2 (C_q, C_f), 128.6 (CH, C_b), 126.5, 126.5, 126.2 (CH, C_c, C_d, C_e), 119.7 (CH_{para}-Ph), 113.5 (CH_{ortho}-Ph), 112.9 (CH, C_g), 52.6 (CH_2, C_k), 28.7 (CH_2, C_l), 21.8 (CH_3, C_j), 20.9 (CH_2, C_m), 14.3 (CH_3, C_n).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2957, 2929, 1602, 1496, 1248.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 306 (MH^+).

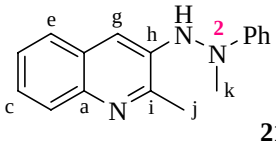
HRMS (CI, CH_4) *m/z* calculated : 305.1892 ; found : 305.1889 (MH^+).

217 - 218 Addition of MeLi



218

$C_{17}H_{17}N_3$
Mol. Wt.: 263,34



217

To a solution of 52 mg (0.21 mmol, 1.0 eq.) of azoquinoline **200** in 2.0 mL of THF at – 40 °C were added 150 µL (0.21 mmol, 1.0 eq.) of MeLi (1.4 M in Et_2O). The cold bath was allowed to warm gently to room temperature and the resulting mixture was stirred for 24 hours. It was quenched with H_2O and citric acid, then neutralized with a saturated solution of sodium carbonate. The aqueous phase was then extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous $NaSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with a gradient of Et_2O/PE (20 to 70 %) gave 23 mg (**43 %**) of **218** and 3 mg (**6 %**) of **217**.

218 : *N*-(2,4-Dimethyl-4*H*-quinolin-3-ylidene)-*N'*-phenylhydrazine.

R_f : 0.30 (Et_2O/PE, 30:70).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.09 (brs, 1H, NH), 7.46 – 7.16 (m, 8H, Har), 7.04 – 7.01 (m, 1H, Har), 4.05 (brs, 1H, H_g), 2.54 (s, 3H, H_k), 1.36 – 1.31 (m, 3H, H_k).

217 : *N*-Methyl-*N'*-(2-methyl-quinolin-3-yl)-*N*-phenylhydrazine

R_f : 0.10 (Et_2O/PE, 50:50).

5 C_q, and 5CH for quinoline : 'Me' is not on the quinoline
'Me_k' sees C_q-Ph, NH sees C_g : 'Me' may be on N^2.

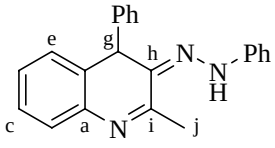
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.95 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H_b), 7.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_e), 7.48 (s, 1H, H_g), 7.45 (td, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H, H_c or H_d), 7.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_c or H_d), 7.29 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{meta}-Ph), 6.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph), 6.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{para}-Ph), 5.70 (s, 1H, NH), 3.25 (s, 3H, H_k), 2.67 (s, 3H, H_j).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 150.6 (C_q, Ph), 147.8 (C_q, C_i), 142.9 (C_q, C_a), 139.6 (C_q, C_h), 129.7 (CH_{meta}-Ph), 129.2 (C_q, C_f), 128.6 (CH, C_b), 126.6, 126.5, 126.2 (CH, C_c, C_d, C_e), 120.1 (CH_{para}-Ph), 113.6 (CH_{ortho}-Ph), 112.9 (CH, C_g), 40.5 (CH_3, C_k), 21.8 (CH_3, C_j).

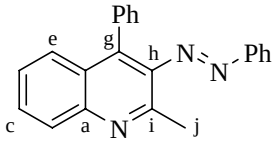
IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3354, 2926, 1599, 1496, 1108.

HRMS (EI+) *m/z* calculated : 263.1422 ; found : 263.1420.

220 - 221 Addition of PhMgCl



$C_{22}H_{19}N_3$
Mol. Wt.: 325,41
220



$C_{22}H_{17}N_3$
Mol. Wt.: 323,39
221

To a solution of 123 mg (0.50 mmol, 1.0 eq.) of azoquinoline **200** in 5 mL of THF at – 40 °C were added 275 µL (0.55 mmol, 1.1 eq.) of PhMgCl (2.0 M in THF). The cold bath was allowed to warm gently to room temperature and the resulting mixture was stirred for 15 hours. It was quenched with H_2O and citric acid, then neutralized with a saturated solution of sodium carbonate. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous $NaSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (20:80) gave 59 mg (**36 %**) of hydrazono adduct **220**, and 71 mg of a mixture of starting quinoline (**31 %**) and azo adduct **221** (**20 %**).

220 : *N*-(2-Methyl-4-phenyl-4*H*-quinolin-3-ylidene)-*N'*-phenylhydrazine

R_f : 0.40 (EtOAc/PE, 30:70).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.07 (brs, 1H, NH), 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Har), 7.36 – 7.30 (m, 4H, Har), 7.29 – 7.22 (m, 4H, Har), 7.12 – 7.06 (m, 2H, Har), 7.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph[1]), 6.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{para}-Ph[1]), 4.98 (s, 1H, H_g), 2.63 (s, 3H, H_j).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 162.5, 143.7, 141.8, 141.6, 137.6 (C_q, ar), 130.4, 129.7 (CHar), 129.5 (C_q, ar), 129.2, 128.6, 128.4, 127.8, 127.2, 122.5, 114.2 (CHar), 44.0 (CH, C_g), 22.3 (CH_3, C_j).

Mass (ID ICP NH_3) ***m/z*** 325 ($M^{\cdot+}$), 248, 235.

221 : (2-Methyl-4-phenyl-quinolin-3-yl)-phenyl-diazene

Pics caractéristiques, car **221** n'est pas séparable du produit de départ. Identique à **215** réoxydé. Les proportions sont déterminées par le chromatogramme de masse.

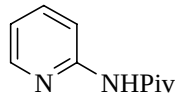
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Har), 7.65 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, Har), 7.31 – 7.28 (m, 2H, Har), 2.81 (3H, CH_3).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 153.1, 152.6, 147.5, 144.4, 139.6, 134.9, (C_q, ar), 131.9, 131.2, 130.0, 128.1, 127.3, 126.7, 122.9, 120.8, (CHar), 24.0 (CH_3).

Mass (BPX5 ICP NH_3) ***m/z*** 323 ($M^{\cdot+}$), 235.

D. Synthèse de naphtyridines

234
2,2-dimethyl-*N*-(2-pyridinyl)propanamide

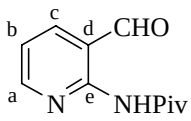


$C_{10}H_{14}N_2O$
Mol. Wt.: 178,23

A solution of 6.63 g (55 mmol, 1.1 eq.) of trimethylacetyl chloride in 10 mL of dichloromethane was slowly added to an ice cooled solution of 4.70 g (50 mmol, 1.0 eq.) of 2-aminopyridine and 8.71 mL (62.5 mmol, 1.25 eq.) of triethylamine in 75 mL of dichloromethane. The resulting mixture was stirred in an ice bath for 15 mn, 5 h at room temperature and poured into water. The organic layer was washed with dilute $NaHCO_3$, dried over anhydrous $MgSO_4$ and evaporated *in vacuo* to leave a brown oil. Crystallisation from hexane gave 6.90 g (**78 %**) of white needles.

Preparation, description : Turner, J. A. ; *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 3401-3408.

235
N-(3-formyl-2-pyridinyl)2,2-dimethylpropanamide



$C_{11}H_{14}N_2O_2$
Mol. Wt.: 206,24

A solution of 1.78 g of 2,2dimethyl-*N*-(2-pyridinyl)propanamide **234** (10.0 mmol, 1.0 eq.) in dry THF (30 mL) was cooled to -78 °C and treated dropwise with *n*-butyllithium (25.0 mmol, 2.5 eq.). Upon completion of the addition, the reaction was stirred at -78 °C for an additional 15 mn and at 0 °C for two hours. The mixture was then quenched at -78 °C with dry DMF (dissolved in 2.0 mL of THF), stirred at room temperature overnight, and poured into 1M HCl to bring pH to 2. The aqueous layer was neutralized with Na_2CO_3 and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water (10 x 5 mL) and brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel EtOAc/CH_2Cl_2 (30 %) afforded 1.35 g (**66 %**) of the desired aldehyde.

R_f : 0.35 (EtOAc/CH_2Cl_2, 30:70).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.93 (s, 1H, NH), 9.94 (s, 1H, CHO), 8.68 (dd, *J* = 4.9, 2.0 Hz, H_a), 8.06 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, H_c), 7.15 (dd, *J* = 7.6, 4.9 Hz, H_b), 1.38 (s, 9H, $(CH_3)_3$).

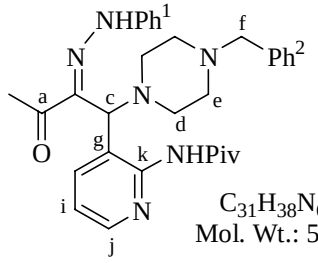
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 193.7 (CH, CHO), 177.2 (C_q, NH-C=O), 154.9 (CH, C_a), 152.8 (C_q, C_e), 143.9 (CH, C_c), 119.0 (CH, C_b), 117.1 (C_q, C_d), 41.1 (C_q, C-Me_3), 27.8 (CH, CH_3).

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 207 (MH^+), 131.

Preparation, description : Turner, J. A. ; *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 3401-3408. Venuti, M. C. ; Stephenson, R. A. ; Alvarez R. ; Bruno, J. J. ; Strosberg, A. M. ; *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, *11*, 2137 – 2145.

236

N-{2-[1-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-3-oxo-2-(phenylhydrazono)-butyl]-phenyl}-2,2-dimethyl-propionamide



$C_{31}H_{38}N_6O_2$
Mol. Wt.: 526,67

To a solution of 1.12 g (6.94 mmol, 1.1 eq.) of 1-(phenylhydrazono)-propan-2-one **76** in 3.0 mL of toluene at room temperature were added 1.30 g (6.31 mmol, 1.0 eq.) of *N*-(3-formyl-2-pyridinyl)2,2-dimethylpropanamide and 1.20 mL (6.97 mmol, 1.1 eq.) of *N*-benzylpiperazine. The resulting mixture was heated at 80 °C for 8 hours. Solvents were evaporated *in vacuo* and purification of the crude product by flash chromatography on silica gel with a EtOAc/PE (30 %) gave 2.76 g (**83 %**) of Mannich adduct as a brown oil.

R_f : 0.15 (EtOAc/PE, 60:40).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 13.17 (s, 1H, N<u>H</u>Ph^1), 9.63 (s, 1H, NH-C=O), 8.46 (dd, *J* = 4.7, 1.7 Hz, 1H, H_j), 7.84 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H, H_h) 7.43 – 7.39 (m, 2H, Har), 7.34 – 7.22 (m, 7H, Har), 7.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 7.09 (dd, *J* = 7.9, 4.7 Hz, 1H, H_i), 4.98 (s, 1H, H_c), 3.58 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H_f), 3.53 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H_f), 2.86 – 2.80 (m, 3H, H_e or H_d), 2.60 – 2.59 (m, 1H, H_e or H_d), 2.43 (s, 3H, O=C-Me), 2.34 – 2.27 (m, 1H, H_e or H_d), 2.20 – 2.13 (m, 2H, H_e or H_d), 1.94 – 1.88 (m, 1H, H_e or H_d), 1.48 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 199.5 (C_q, C_a), 177.8 (C_q, N-C=O), 149.8 (CH, C_j), 149.5 (C_q, C_k), 143.1 (C_q-Ph^1), 138.4 (C_q, C_b) 136.3 (CH, C_h), 130.1, 129.6, 128.7, 127.7 (CHar), 127.6 (C_q, C_g), 123.4 (CH_{para}-Ph^1), 122.2 (CH, C_i), 114.4 (CH_{ortho}-Ph^1), 63.8 (CH, C_c), 63.0 (CH_2, C_f), 53.6, 53.3, 51.4 (CH_2, C_d, C_e), 40.2 (C_q, <u>C</u>$(Me)_3$), 28.0 (C(<u>C</u>$H_3)_3$, 24.9 (<u>C</u>H_3-C=O).

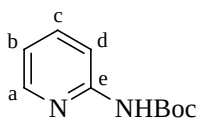
IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3307, 2814, 1666, 1554, 1506, 1448, 1235, 1002.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 527 (MH^+), 350, 250, 178.

HRMS (EI+) *m/z* calculated : 527.3134 ; found : 527.3125.

237

2-[*N*-(*tert*-butyloxycarbonyl)amino]pyridine



$C_{10}H_{14}N_2O_2$
Mol. Wt.: 194,23

1.88 g of aminopyridine (20.0 mmol, 1.0 eq.) were added to a solution of 4.80 g of di-*tert*-butyl carbonate (22.0 mmol, 1.1 eq.) in dry *tert*-butyl alcohol (160 mL). After the mixture was stirred overnight at room temperature, the solvent was removed by evaporation *in vacuo*. The residue was filtered through silica gel with dichloromethane as eluant to afford 3.75 g of the protected pyridine (**97 %**) as a white solid.

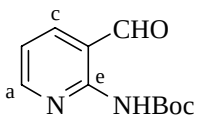
R_f : 0.45 (EtOAc/PE, 10:90).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.89 (s, 1H, NH), 8.38 (dd, *J* = 5.0, 1.6 Hz, 1H, H_a), 8.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_d), 7.68 (td, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H, H_c), 6.95 (ddd, *J* = 8.0, 5.0, 0.8 Hz, 1H, H_b), 1.57 (s, 9H, $(CH_3)_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 153.4, 153.3 (C_q, C_e et C=O), 148.0 (CH, C_a), 138.7 (CH, C_c), 118.3 (CH, C_b), 113.0 (CH, C_d), 81.1 (C_q, -<u>C</u>-Me_3), 28.8 ($(\underline{C}H_3)_3$).

<u>preparation</u> : Venuti, M. C. ; Stephenson, R. A. ; Alvarez R. ; Bruno, J. J. ; Strosberg, A. M. ; *J. Med. Chem.*, **1988**, 31, 11, 2137 – 2145.

238
2-[*N*-(*tert*-butyloxycarbonyl)amino]-3-pyridinecarboxaldehyde



$C_{11}H_{14}N_2O_3$
Mol. Wt.: 222,24

A solution 430 mg of 2-[N-(tert-butyloxycarbonyl)amino]pyridine **237** (2.22 mmol, 1.0 eq.) in dry THF (8.0 mL) was cooled to -78 °C and treated dropwise with *tert*-butyllithium (5.32 mmol, 2.4 eq.) at such a rate that the temperature did not exceed – 65 °C. Upon completion of the addition, the reaction was stirred at -78 °C for an additional 15 mn, then at -20 °C for 1.5 hour. Dry NFP (740 µL, 6.65 mmol, 3.0 eq.) was added while the temperature was kept below -15 °C and the mixture was allowed to stir at room temperature overnight. The solution was cooled to 0 °C and quenched by the addition of citric acid to bring pH to 2. It was then adjusted to 7 with sodium carbonate. The solution was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water (10 x 3 mL) and brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with EtOAc/CH_2Cl_2 (10 %) afforded 224 mg (**50 %**) of the desired aldehyde.

R_f : 0.50 (EtOAc/CH_2Cl_2, 30:70).

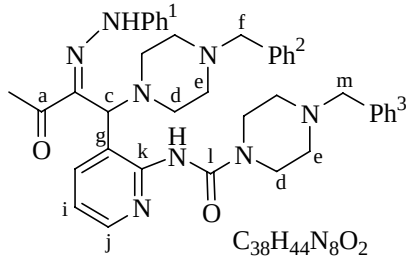
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.22 (s, 1H, NH), 9.93 (s, 1H, CHO), 8.97 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H, H_a), 8.01 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H, H_c), 7.15 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H, H_b), 1.57 (s, 9H, $(CH_3)_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 193.5 (CH, CHO), 154.9 (CH, C_a), 152.8 (C_q, C_e), 151.0 (C_q, C=O), 144.3 (CH, C_c), 118.0 (CH, C_b), 117.1 (C_q, C_d), 81.9 (C_q, <u>C</u>-Me_3), 28.7 ($(\underline{C}H_3)_3$).

<u>preparation</u> : Venuti, M. C. ; Stephenson, R. A. ; Alvarez R. ; Bruno, J. J. ; Strosberg, A. M. ; *J. Med. Chem.*, **1988**, 31, 11, 2137 – 2145.

240

4-Benzylpiperazine-1-carboxylic acid {3-[1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-3-oxo-2-(phenylhydrazono)-butyl]-pyridin-2-yl}-amide



$C_{38}H_{44}N_8O_2$
Mol. Wt.: 644,81

To a solution of 1.11 g (6.89 mmol, 1.1 eq.) of 1-(phenylhydrazono)-propan-2-one **76** in 3.0 mL of toluene at room temperature were added 1.39 g (6.26 mmol, 1.0 eq.) of aldehyde **238** and 2.40 mL (13.8 mmol, 2.2 eq.) of *N*-benzylpiperazine. The resulting mixture was heated at 80 °C for 4 hours. Solvents were evaporated *in vacuo* and purification of the crude product by flash chromatography on silica gel with a gradient of $EtOH/CH_2Cl_2$ (0 to 4 %) gave 2.99 g (**74 %**) of Mannich adduct as a brown oil.

R_f : 0.45 ($EtOH/CH_2Cl_2$, 5:95).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 13.14 (s, 1H, $NHPh^1$), 8.90 (s, 1H, NH-C=O), 8.46 (dd, *J* = 4.7, 1.7 Hz, 1H, H_j), 7.84 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H, H_h) 7.43 – 7.23 (m, 14H, Har), 7.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 6.99 (dd, *J* = 7.8, 4.7 Hz, 1H, H_i), 4.98 (s, 1H, H_c), 3.80 – 3.66 (m, 4H, H_d, H_e), 3.60 (m, 2H, H_d, H_e), 3.54 (s, 2H, H_d, H_e), 2.89 – 2.54 (m, 8H, H_d, H_e), 2.41 (s, 3H, CH_3-C=O), 2.39 – 2.05 (m, 4H, H_d, H_e).

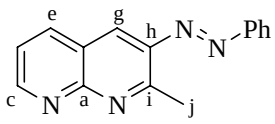
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 199.9 (C_q, C_a), 155.1 (C_q, C_l), 151.3 (C_q, ar), 149.3 (CH, C_j), 143.1 (C_q-Ph^1), 138.4, 138.3, 137.8 (C_q, ar), 136.2 (CH, C_h), 130.1, 129.6, 129.4, 128.7, 127.7, 127.6 (CHar), 125.4 (C_q, C_g), 123.4 (CH_{para}-Ph^1), 120.5 (CH, C_i), 114.4 (CH_{ortho}-Ph^1), 63.4 (CH, C_c), 63.4, 63.0 (CH_2, C_f, C_m), 53.7, 53.5, 53.3, 52.9, 51.3 (CH_2, C_d, C_e), 24.9 ($\underline{C}H_3$-C=O).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3334, 2934, 2809, 1676, 1555, 1495, 1233, 1003.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 378, 296, 246, 207, 178, 95.

HRMS Mass (FAB^+) *m/z* calculated : 645.3665 ; found : 645.3662 (MH^+).

241
(2-Methyl-[1,8]naphthyridin-3-yl)-phenyldiazene



$C_{15}H_{12}N_4$
Mol. Wt.: 248,28

To a solution of 283 mg (0.439 mmol, 1.0 eq.) of Mannich adduct **240** in 1.0 mL of toluene at room temperature were added 76 µL (0.879 mmol, 2.0 eq.) of 1,2-dibromoethane. The resulting mixture was heated to reflux and stirred for 4hours. H_2O was added and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous $NaSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with EtOAc/CH_2Cl_2 (10 %), gave 23 mg (**21 %**) of naphthyridine as a pale yellow solid along with **11 %** of starting material.

R_f : 0.25 (EtOAc/CH_2Cl_2, 40:60).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.12 (dd, *J* = 4.2, 1.9 Hz, 1H, H_c), 8.29 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H, H_e), 8.26 (s, 1H, H_g), 8.02 – 7.99 (m, 2H, Har), 7.60 – 7.55 (m, 3H, Har), 7.48 (dd, *J* = 8.1, 4.2 Hz, 1H, H_d), 3.17 (3H, H_j).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 162.8 (C_q, C_i), 156.9 (C_q, C_a), 154.5 (CH, C_c), 153.2 (C_q, Ph), 145.5 (C_q, C_h), 139.1 (CH, C_e), 132.4 (CH_{para}-Ph), 129.7 (CH_{ortho}-Ph), 123.8 (CH_{ortho}-Ph), 122.5 (CH, C_d), 122.0 (C_q, C_f), 120.9 (CH, C_g), 22.9 (CH, C_j).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2926, 2354, 1605, 1553, 1490, 1467, 1264, 1151.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 249 (MH^+).

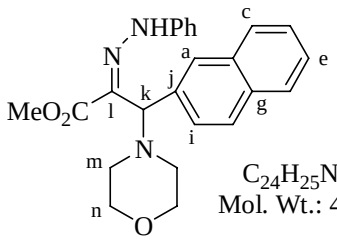
HRMS (CI^+, CH_4) *m/z* calculated : 249.1140 ; found : 249.1143 (MH^+).

Mp : 106 - 108 °C.

III) Réduction des adduits de Mannich

248

4-Morpholin-4-yl-4-naphthalen-2-yl-3-(phenylhydrazono)-butan-2-one



$C_{24}H_{25}N_3O_3$
Mol. Wt.: 403,47

To a solution of 3.74 g (21.0 mmol, 1.0 eq.) of (phenylhydrazono)-acetic acid methyl ester **89** in 14.0 mL of toluene at room temperature were added 3.94 g (25.2 mmol, 1.2 eq.) of 2-naphthaldehyde and 2.20 mL (25.2 mmol, 1.2 eq.) of morpholine. The resulting mixture was heated to reflux, stirred for 8 hours and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with 20% Et_2O/PE[1] gave 4.87 g (**58 %**) Mannich adduct as a brown oil.

R_f : 0.20 (CH_2Cl_2).

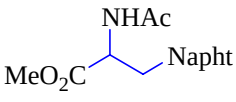
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.95 (s, 1H, NH), 7.95 (brs, 1H, H_a), 7.87 – 7.81 (m, 3H, Har), 7.62 (dd, *J* = 8.5 Hz, 1.7 Hz, 1H, Har), 7.53 – 7.47 (m, 2H, Har), 7.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{meta}-Ph), 7.32 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph), 7.06 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{para}-Ph), 5.09 (s, 1H, H_k), 3.80 (s, 3H, MeO), 3.93 – 3.77 (m, $2H_2$, H_n), 2.63 – 2.45 (m, $2H_2$, H_m).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 165.8 (C_q, C=O), 143.7 (C_q, Ph), 134.4 (C_q, C_j), 133.7, 133.5 (C_q, ar), 130.7 (C_q, C_l), 129.9, 129.4, 128.5, 128.0, 126.8 (CHar), 122.6 (CH_{para}-Ph), 114.2 (CH_{ortho}-Ph), 72.2 (CH, C_k), 67.7 (CH_2, C_n), 52.7 (CH_3, OMe), 52.1 (CH_2, C_m).

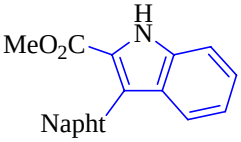
IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2953, 2853, 1699, 1601, 1564, 1505, 1266, 1188, 1118, 1082.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 403 ($M^{\cdot+}$), 316, 239, 90.

250, 251 Réduction zinc - acide acétique



250, 47%



251, 12%

[1] Rem : purification dans dichlorométhane plus aisée.

◆ To a solution of 231 mg (0.573 mmol, 1.0 eq.) of Mannich adduct **248** in 2.0 mL of glacial acetic acid and 0.6 mL of acetic anhydride at room temperature were added 186 mg (2.87 mmol, 5.0 eq.) of zinc dust. The resulting mixture was sonicated for 3 hours.

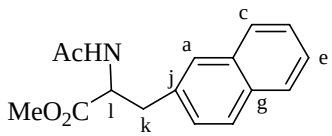
◆ 4 mL of glacial acetic acid were added and the unreacted zinc was filtered off. Sulphuric acid (2 M in glacial acid acetic acid, 1 mL for 1 mmol. of **248**) was added to the filtrate and the mixture was stirred at room temperature for one hour. The precipitated zinc sulfate was filtered off and washed with a small amount of acetic acid. The collected filtrate and washings were evaporated *in vacuo*.

◆ The residue was neutralized with a sodium carbonate solution [15% aq. solution, containing ethylenediaminetetraacetic acid (0.5 g for 10 mL), 5 mL for 1 mmol. of **248**)] and extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ filtered and concentrated *in vacuo*.

◆ Purification by flash chromatography on silica gel with a gradient of Et_2O/PE (20 to 80 %) gave :

- 73 mg (**47 %**) of the desired amino ester **250**,
- 20 mg (**12 %**) of indole **251**,
- 55 mg (**71 %**) of acetylated aniline.

250 : 2-Acetylamino-3-naphthalen-2-yl-propionic acid methyl ester



$C_{16}H_{17}NO_3$
Mol. Wt.: 271,31

R_f : 0.35 (Et_2O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.86 – 7.81 (m, 3H, Har), 7.70 (s, 1H, H_a), 7.52 – 7.46 (m, 2H, Har), 7.38 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H, Har), 5.34 (dd, *J* = 8.8, 4.4 Hz, 1H, H_l), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.37 (dd, *J* = 14.2, 4.4 Hz, 1H, H_k), 3.28 (dd, *J* = 14.2, 8.8 Hz, 1H, H_k), 2.10 (s, 3H, Me-C=O).

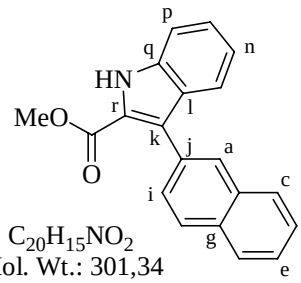
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 170.8 (C_q, NHC=O), 170.6 (C_q, MeO-C=O), 133.8, 133.8, 132.9 (C_q, ar), 129.6 (CHar), 128.4 (CH, C_a), 128.1, 128.0, 127.7, 126.6, 126.2 (CHar), 73.4 (CH, C_l), 52.8 (CH, OMe), 37.9 (CH_2, C_k), 21.0 (CH, Me-C=O).

IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2955, 1748, 1438, 1374, 1285, 1228, 1076.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 289 (MNH_4^+), 272 (MH^+).

Description : Burk, M. J. ; Feaster, J. E. ; Nugent, W. A. ; Harlow, R. L. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *115*, 10125-10138. Zhu, G ; Zhang, X ; *J. Org. Chem.* , **1998**, *63*, 3133 – 3136.

251 : 3-Naphthalen-2-yl-1*H*-indole-2-carboxylic acid methyl ester



$C_{20}H_{15}NO_2$
Mol. Wt.: 301,34

R_f : 0.40 (Et_2O/PE, 40:60).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.13 (s, 1H, NH), 8.06 (brs, 1H, H_a), 7.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_h), 7.92 (m, 2H Har), 7.72 (dd, *J* = 8.5, 0.6 Hz, 1H, H_i), 7.71 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H, H_c), 7.56 – 7.52 (m, 2H, Har), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_m or H_p), 7.42 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.0 Hz, 1H, H_n or H_o), 7.20 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 0.9 Hz, 1H, H_o or H_n), 3.84 (s, 3H, OMe).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 162.8 (C_q, C=O), 136.2, 133.6, 133.1, 131.4 (C_q), 129.6 (CH, C_a), 129.5 (CH, C_c), 128.5 (CHar), 128.4 (C_q), 128.1, 127.7, 126.4, 126.4, 126.3 (CHar), 124.7 (C_q, C_k), 123.1 (C_q, C_r), 122.2, 121.5 (CH, C_n or C_o), 112.2 (CH, C_m or C_p), 52.3 (CH, OMe).

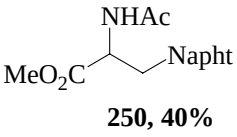
IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3473, 3392, 3041, 2953, 2926, 2854, 1739, 1699, 1618, 1602, 1499, 1264, 1234, 1174.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 319 (MNH_4^+), 302 (MH^+).

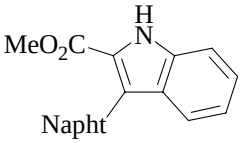
Micro analysis : found : C 79.24, H 5.01, calculated : C 79.72, H 5.02.

Mp : 205 – 206 °C.

250, 251 Réduction amalgame aluminium - mercure



250, 40%



251, 11%

Preparation of the aluminium/mercuric amalgam:

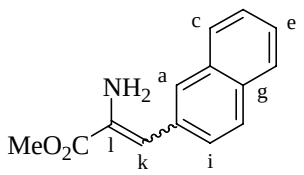
Aluminium foil was cut into half-inches squares and covered with a 5 % aqueous solution of mercuric chloride until a mercury coating was visible on aluminium (about 30 seconds). The mercuric chloride solution was decanted, the amalgam was washed twice with water and once with ethanol.

To a solution of 200 mg (0.5 mmol., 1.0 eq.) of Mannich adduct **248** in 11 mL of ethanol and 3 mL of water at room temperature were added 2.0 mL of acetic acid and a piece of amalgam (about 600 mg). The mixture was sonicated for 3 hours, then stirred over night with 10 mL of a saturated solution of Seignette salt.

The pH of the aqueous layer was brought over 10 with potassium carbonate. After extraction with dichloromethane, the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (20 %) gave 59 mg (**52 %**) of the desired aminoester **250** and 21 mg (**14 %**) of indole **251**.

256 aluminium - mercure sans acide acétique

2-Amino-3-naphthalen-2-yl-acrylic acid methyl ester



$C_{14}H_{13}NO_2$
Mol. Wt.: 227,26

To a solution of 200 mg (0.500 mmol., 1.0 eq.) of Mannich adduct **248** in 11 mL of ethanol and 3 mL of water at room temperature was added a piece of amalgam (about 600 mg). The mixture was sonicated for 3 hours, then stirred overnight with 10 mL of a saturated solution of Seignette salt. The pH of the aqueous layer was brought over 10 with potassium carbonate. After extraction with dichloromethane, the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (20 %) gave 30 mg (**26 %**) of the unsaturated aminoester **256** and 51 mg (**25 %**) of starting adduct **248**.

R_f : 0.30 (Et_2O/PE, 40:60).

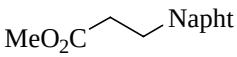
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.96 (brs, 1H, H_a), 7.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_h), 7.84 – 7.82 (m, 2H, Har), 7.55 (dd, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 1H, H_i), 7.53 – 7.46 (m, 2H, Har), 6.65 (s, 1H, H_k), 4.39 (brs, 2H, NH_2), 3.92 (s, 3H, OMe).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 166.7 (C_q, C=O), 134.2, 134.0, 132.9, 132.6 (C_q, ar, C_l), 128.8, 128.5, 128.3, 128.0, 127.2, 126.8, 126.4 (CHar), 109.7 (CH, C_k), 53.1 (CH, OMe).

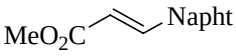
Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 228 (MH^+).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3467, 3375, 3058, 2952, 1715, 1638, 1439, 1291, 1266, 1245, 1215, 1173.

257, 258 Réduction avec samarium iodide



257, 22%



258, 9%

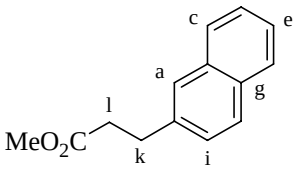
Preparation of 0.1 M SmI_2 solution in THF

To 1.3 eq. of Sm was added a solution of iodine (1.0 eq.) in THF under argon. The mixture was stirred overnight under a static pression of argon and the blue-green solution was stored at room temperature.

To a solution of 80 mg (0.198 mmol., 1.0 eq.) of Mannich adduct **248** in 1 mL of THF and 1 mL of acetic acid were added 11.9 mL of SmI_2 (1.19 mmol., 6.0 eq.) at room temperature. The mixture was stirred for 3 hours and partitioned between 10 mL of a saturated aqueous $NaHCO_3$ solution and 5 mL of dichloromethane.

The aqueous layer was extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (30 %) gave 10 mg (**22 %**) of the saturated ester **257** and 4 mg (**10 %**) of unsaturated ester **258**.

257
3-Naphthalen-2-yl-propionic acid methyl ester



$C_{14}H_{14}O_2$
Mol. Wt.: 214,26

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.88 – 7.80 (m, 3H, Har), 7.68 (s, 1H, H_a), 7.51 – 7.44 (m, 2H, Har), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Har), 3.71 (s, 3H, MeO), 3.15 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_k), 2.76 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_l).

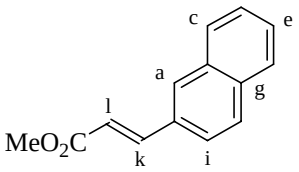
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 173.8 (C_q, C=O), 138.4, 134.0, 132.5 ($C_q$ar), 128.5, 128.0, 127.9, 127.4, 126.9, 126.4, 125.8 (CHar), 52.2 (CH, MeO), 36.0 (CH_2, C_k), 31.5 (CH_2, C_l).

IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 1952, 2928, 1732, 1422, 1282, 1266, 1172.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 232 (MNH_4^+), 214 (M), 184, 155, 142.

<u>*Description :*</u> Newcomb, L. F. ; Haque, T. S. ; Gellman, S. H. ; *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 24, **1995**, 6509-6519.

258
3-Naphthalen-2-yl-acrylic acid methyl ester



$C_{14}H_{12}O_2$
Mol. Wt.: 212,24

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.96 – 7.85 (m, 5H, H_k, Har), 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, Har), 7.57 – 7.52 (m, 2H, Har), 6.69 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H_l), 3.87 (s, 3H, MeO).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 168.0 (C_q, C=O), 145.4 (CH, C_k), 134.6, 134.0, 132.3 ($C_q$ar), 130.4, 129.1, 129.0, 128.2, 127.7, 127.2, 123.9 (CHar), 118.3 (CH, C_l), 52.1 (CH_3, MeO).

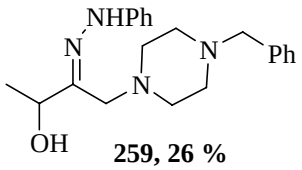
<u>*Description :*</u> Rayabarapu, D. K. ; Sambaiah, T. ; Cheng, C. H. ; *Angew. Chem.*, IE, **2001**, *7*, 1286-1288.

Methyl (E)-3-(2-naphthyl)-2-propenoate:

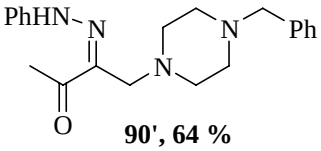
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.83 (s, 3H) 6.55 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 7.50-7.52 (m, 2H), 7.67 (dd, *J* = 1.2 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.82-7.87 (m, 4H), 7.90(d, *J* = 21.2 Hz, 1H).

^{13}C{1H} NMR (75 MHz, CDCl3): δ 51.69, 117.93, 123.47, 126.68, 127.20, 127.74, 128.54, 128.66, 129.88, 131.87, 133.27, 134.21, 144.90, 167.46.

259, 90' Réduction par $NaBH_4$



259, 26 %



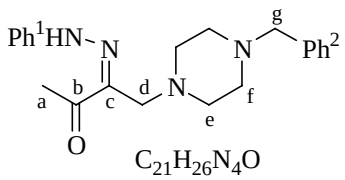
90', 64 %

◆ To a solution of 700 mg (2.0 mmol., 1.0 eq.) of Mannich adduct **90** in 5 mL of MeOH at 0 °C were added in small portions 83 mg of $NaBH_4$ (2.20 mmol., 1.1 eq.). The mixture was stirred for 1 hour at 0 °C and 2 hours at room temperature. 1M HCl was then added at 0 °C until pH was 1 and the mixture was allowed to warm gently to room temperature for 1 hour.

◆ The solution was then neutralised with sodium carbonate until pH is 10. MeOH was evaporated under reduced pressure. The resulting mixture was partitioned between 10 mL of dichloromethane and 5 mL of water. The aqueous layer was extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ filtered and concentrated *in vacuo*.

◆ Purification by flash chromatography on silica gel with a gradient of Et_2O/PE (40 to 100 %) gave 450 mg (**64 %**) of the isomer **90'** of the starting Mannich adduct and 182 mg (**26 %**) of the desired reduced adduct **259**.

90' : 4-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-3-(phenylhydrazono)-butan-2-one



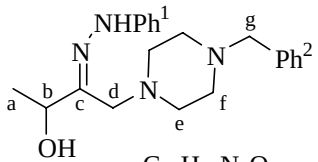
$C_{21}H_{26}N_4O$
Mol. Wt.: 350,46

R_f : 0.25 (Et_2O/PE, 40:60).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.37 – 7.28 (m, 7H, Har), 7.21 – 7.20 (m, 2H, Har), 7.04 (m, 1H, Har), 3.72 (s, 2H, H_d), 3.55 (s, 2H, H_g), 2.65-2.38 (m, 4H_2, H_e, H_f), 2.49 (s, 3H, H_a).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 197.4 (C_q, C=O), 143.9 (C_q, Ph^1), 138.3, 138.2 (C_q, C_c, Ph^2), 129.8, 129.5, 128.7 (CHar), 127.6 (CH_{para}-Ph^2), 122.6 (CH_{para}-Ph^1), 114.2 (CH_{ortho}-Ph^1), 63.2 (CH_2, C_g), 52.9 (CH_2, C_d), 53.7, 52.6 (CH_2, C_e, C_f), 24.6 (CH_3).

259 : 4-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-3-(phenylhydrazono)-butan-2-ol



$C_{21}H_{28}N_4O$
Mol. Wt.: 352,47

R_f : 0.45 (Et_2O).

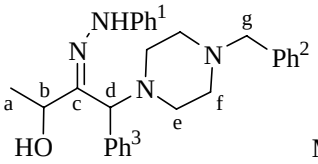
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.32 (s, 1H, NH), 7.42 – 7.29 (m, 7H, Har), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, Har), 6.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 4.25 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H, H_b), 3.70 (s, 2H, H_d), 3.63 – 3.57 (m, 2H, H_g), 2.52 – 2.42 (m, 4H_2, $H_{e,f}$), 1.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H_a).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 145.8, 143.8 (C_q, Ph^1, C_c), 138.0 (C_q, Ph^2), 129.7, 129.6, 128.7, 127.6 (CHar), 120.0 (CH_{para}-Ph^1), 112.8 (CH_{ortho}-Ph^1), 69.8 (CH, C_b), 63.2 (CH_2, C_g), 56.6 (CH_2, C_d), 53.7, 52.8 (CH_2, C_e, C_f), 22.1 (CH, C_a).

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 354 (MH_2^+), 336 (MH_2^+ - H_2O), 178.

260

4-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-4-phenyl-3-(phenylhydrazono)-butan-2-ol



$C_{27}H_{32}N_4O$
Mol. Wt.: 428,57

◆ To a solution of 426 mg (1.0 mmol., 1.0 eq.) of Mannich adduct **95** in 2.5 mL of MeOH at 0 °C were added in small portions 42 mg of $NaBH_4$ (1.10 mmol., 1.1 eq.). The mixture was stirred 1 hour at 0 °C and 2 hours at room temperature. 1M HCl was then added at 0 °C until pH is 1, and the mixture was allowed to warm gently to room temperature for 1 hour.

◆ The solution was then neutralised with sodium carbonate until pH is 10. MeOH was evaporated under reduced pressure. The resulting mixture was partitioned between 5 mL of dichloromethane and 2.5 mL of water. The aqueous layer was extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*.

◆ Purification by flash chromatography on silica gel with a gradient of Et_2O/PE (40 to 100 %) gave 333 mg (**78 %**) of the starting Mannich adduct and 84 mg (**20 %**) of the desired reduced adduct **260** as a 85/15 mixture of two inseparable isomers.

Major alcohol :

R_f : 0.15 (Et_2O/PE, 30:70).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.76 (s, 1H, NH), 7.46 – 7.27 (m, 12H, Har), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, Har), 6.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 4.23 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H, H_b), 3.94 (s, 1H, H_d), 3.61 – 3.54 (m, 2H, H_g), 2.52 – 2.42 (m, 4H_2, $H_{e,f}$), 1.42 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H_a).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 145.4, 145.4 (C_q, Ph^1, C_c), 137.8 (C_q, Ph^2), 137.2 (C_q, Ph^3), 129.8, 129.6, 129.5, 129.0, 128.7, 127.7 (CHar), 119.9 (CH_{para}-Ph^1), 112.5 (CH_{ortho}-Ph^1), 73.7 (CH, C_d), 68.1 (CH, C_b), 63.2 (CH_2, C_g), 53.7 (CH_2, C_e, C_f), 23.4 (CH, C_a).

IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3464, 2818, 1600, 1511, 1495, 1167, 1135, 1072, 1004.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 430 (MH_2^+), 412 (MH_2^+ - H_2O), 253, 235, 178.

Minor alcohol :

R_f : 0.15 (Et_2O/PE, 30:70).

Significant peaks

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.87 (s, 1H, NH), 4.16 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_b), 4.03 (s, 1H, H_d), 1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H_a).

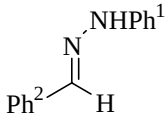
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 145.6, 145.2 (C_q, Ph^1, C_c), 137.9 (C_q, Ph^2), 129.3 (CHar), 22.4 (CH, C_a).

Chapitre II

General procedure for the synthesis of starting hydrazones

To a 3 M solution of 1.0 eq. of aldehyde (put it first in the solvent, and wait its complete dissolution, heat if needed) in ethanol were added 1.0 eq. of the desired hydrazine. The resulting mixture was stirred at room temperature until a precipitate appeared[1] (if not, add a drop of acetic acid) and then for two more hours. The solid was filtered, rinsed with a solution of petroleum ether / ethanol (80:20) and then dried *in vacuo*.

273
N-Benzylidene-*N'*-phenylhydrazine



$C_{13}H_{12}N_2$
Mol. Wt.: 196,25

Hydrazine : phenylhydrazine, 2.78 mL (28.3 mmol),
Aldehyde : benzaldehyde 2.87 mL (28.3 mmol),
Yield : 4.88 g of hydrazone (**88 %**) as a white solid.

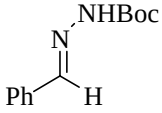
R_f : 0.55 (Et_2O/PE, 40:60).

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 10.37 (s, 1H, NH), 7.89 (s, 1H, CH=N), 7.66 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^2), 7.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{meta}-Ph^2), 7.29 (tt, *J* = 7.3 Hz, 1.2 Hz, 1H, H_{para}-Ph^2), 7.23 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, H_{meta}-Ph^1), 7.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^1), 6.76 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1).

^{13}C NMR (DMSO, 100.6 MHz) δ 145.7 (C_q, Ph^1), 136.8 (CH=N), 136.2 (C_q, Ph^2), 129.5 (CH_{meta}-Ph^1), 129.0 (CH_{meta}-Ph^2), 128.2 (CH_{para}-Ph^2), 126.0 (CH_{ortho}-Ph^2), 119.1 (CH_{para}-Ph^1), 112.4 (CH_{ortho}-Ph^1).

This product has already been described by Valérie Atlan p 186.

274
2,2-Dimethyl-propionic acid benzylidene-hydrazide



$C_{12}H_{16}N_2O_2$
Mol. Wt.: 220,27

Hydrazine : *tert*-butylcarbazate (2,2-dimethyl-propionic acid hydrazide), 5.35 g (40.5 mmol),
Aldehyde : benzaldehyde 4.24 mL (40.5 mmol),
Yield : 8.91 g of hydrazone (**97 %**) as a white solid.

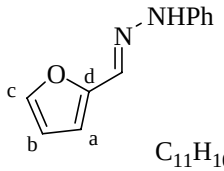
[1] The expected hydrazone is solid in most cases with aromatic aldehydes. With aliphatic aldehydes, it is often an oil.

R_f : 0.40 (Et_2O/PE, 40:60).

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 10.83 (s, 1H, NH), 8.00 (s, 1H, C<u>H</u>=N), 7.61 – 7.59 (m, 2H, Ph), 7.43 – 7.37 (m, 3H, Ph), 1.47 (s, $3H_3$, C(C<u>H</u>$_3$)$_3$).

^{13}C NMR (DMSO, 100.6 MHz) δ 157.2 (C_q, O=C-O), 143.5 (CH=N), 135.0 (C_q, Ph), 129.7, 129.1, 126.8 (CH, Ph), 79.8 (C_q, <u>C</u>$(CH_3)_3$), 28.4 (C(<u>C</u>$H_3)_3$).

N-Furan-2-ylmethylene-*N'*-phenylhydrazine



$C_{11}H_{10}N_2O$
Mol. Wt.: 186,21

<u>*Hydrazine :*</u> phenylhydrazine, 2.25 mL (22.9 mmol),
<u>*Aldehyde :*</u> furfural 1.90 mL (22.9 mmol),
<u>*Yield :*</u> 3.86 g of hydrazone (**88 %**) as an orange solid.

<u>*Most stable isomer*</u>

R_f : 0.50 (Et_2O/PE, 40:60).

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 10.33 (s, 1H, NH), 7.77 (s, 1H, CH=N), 7.71 (dd, *J* = 1.8 Hz, 0.7 Hz, 1H, H_c), 7.21 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{meta}-Ph), 7.01 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1.1 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph), 6.74 (tt, *J* = 7.5 Hz, 1.1 Hz, 1H, H_{para}-Ph), 6.64 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H_a), 6.56 (dd, *J* = 3.3 Hz, 1.8 Hz, 1H, H_b).

^{13}C NMR (DMSO, 100.6 MHz) δ 151.1 (C_q, C_d), 145.4 (C_q, Ph), 143.5 (CH, C_c), 129.5 (CH_{meta}-Ph), 127.5 (CH=N), 119.1 (CH_{para}-Ph), 112.2 (CH_{ortho}-Ph), 112.2 (CH, C_b), 109.2 (CH, C_a).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3340, 1600, 1510, 1494, 1255, 1156, 1125.

Mass (GC ICP NH_3) *m/z* 187 (MH^+).

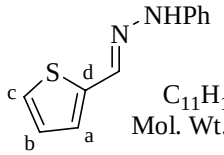
<u>*Less stable isomer*</u>

R_f : 0.30 (Et_2O/PE, 40:60).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.64 (s, 1H, NH), 7.54 (s, 1H, CH=N), 7.46 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H_c), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{meta}-Ph), 7.09 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph), 6.88 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{para}-Ph), 6.54 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H_a), 6.46 (dd, *J* = 3.3 Hz, 1.5 Hz, 1H, H_b).

^{13}C is not described, isomerisation comes too fast.

N-Phenyl-*N'*-thiophen-2-ylmethylene-hydrazine



$C_{11}H_{10}N_2S$
Mol. Wt.: 202,28

Hydrazine : phenylhydrazine, 1.97 mL (20.0 mmol),
Aldehyde : 2-thiophenecarboxaldehyde 1.90 mL (20.0 mmol),
Yield : 3.31 g of hydrazone (**82 %**) as a white solid.

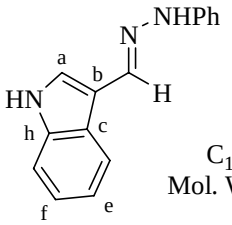
R_f : 0.45 (Et_2O/PE, 30:70).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.79 (s, 1H, CH=N), 7.49 (s, 1H, NH), 7.33 – 7.28 (m, 3H, H_a or H_c, H_{meta}-Ph), 7.12 – 7.09 (m, 3H, H_c or H_a, H_{ortho}-Ph), 7.04 (dd, *J* = 4.9, 3.6 Hz, 1H, H_b), 6.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{para}-Ph).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 144.8 (C_q, Ph), 140.9 (C_q, C_d), 132.7 (CH=N), 129.7 (CH_{meta}-Ph), 127.6, 126.9, 126.3 (CH, C_a, C_b, C_c), 120.6 (CH_{para}-Ph), 113.2 (CH_{ortho}-Ph).

Bull. Russ. Acad. Sci. Div. Chem. Sci., **1992**, 1459-1461.

N-(1H-indol-3-ylmethylene)-*N'*-phenylhydrazine



$C_{15}H_{13}N_3$
Mol. Wt.: 235,28

Hydrazine : phenylhydrazine, 1.47 mL (15.0 mmol),
Aldehyde : indole-3-carboxaldehyde 2.17 g (15.0 mmol)
Yield : 3.12 g of hydrazone (**88 %**) as a white solid.

R_f : 0.85 (Et_2O).

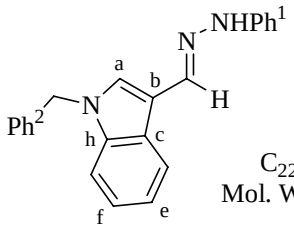
^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 11.35 (s, 1H, NH-indole), 9.85 (s, 1H, NHPh), 8.31 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H H_e), 8.15 (s, 1H, CH=N), 7.65 (s, 1H, H_a), 7.44 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_g), 7.26-7.17 (m, 4H, H_{meta}-Ph, H_d, H_f), 7.08 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph), 6.70 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, H_{para}-Ph).

^{13}C NMR (DMSO, 100.6 MHz) δ 146.6 (C_q, Ph), 137.4 (C_q, C_h), 135.3 (CH=N), 129.5 (CH_{meta}-Ph), 127.6 (CH, C_a), 124.6 (C_q, C_c), 122.6 (CH, C_f), 122.0 (CH, C_e), 120.4 (CH, C_d), 117.9 (CH_{para}-Ph), 113.2 (C_q, C_b), 112.0 (CH, C_g), 112.2 (CH_{ortho}-Ph).

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 253 (MNH_4^+), 236 (MH^+).

Preparation, description : *Indian J. Chem. Sect.*, **1984**, 989-991, *J. Org. Chem.*, **1945**, 128, 132.

N-(1-benzyl-1H-indol-3-ylmethylene)-*N'*-phenylhydrazine



$C_{22}H_{19}N_3$
Mol. Wt.: 325,41

Hydrazine : phenylhydrazine, 984 µL (10.0 mmol.),
Aldehyde : 1-benzylindole-3-carboxaldehyde 2.35 g (10.0 mmol),
Yield : 3.25 g of hydrazone (**95 %**) as a white solid.

R_f : 0.50 (Et_2O/PE, 60:40).

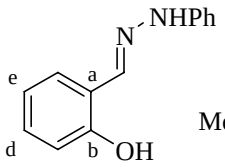
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.93 (s, 1H, NH), 8.35 – 8.31 (m, 1H, H_e), 8.15 (s, 1H, CH=N), 7.80 (s, 1H, H_a), 7.52 – 7.48 (m, 1H, H_g), 7.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^2), 7.27-7.20 (m, 7H, H_{meta}-Ph^1, H_{meta}-Ph^2, H_{para}-Ph^2, H_d, H_f), 7.09 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^1), 6.71 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 5.43 (s, 2H, N-CH_2-Ph^2).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 146.5 (C_q, Ph^1), 138.2 (C_q, Ph^2), 137.4 (C_q, C_h), 134.6 (CH=N), 130.1 (CH, C_a), 129.5 (CH_{meta}-Ph^1), 128.9 (CH_{ortho}-Ph^2), 127.8 (CH_{para}-Ph^2), 127.4 (CH_{meta}-Ph^2), 125.3 (C_q, C_c), 122.9 (CH, C_f), 122.3 (CH, C_e), 120.7 (CH, C_d), 118.0 (CH_{para}-Ph^1), 113.0 (C_q, C_b), 111.8 (CH_{ortho}-Ph^1), 110.8 (CH, C_g), 49.6 (N-CH_2-Ph^2).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3339, 3027, 3010, 1600, 1535, 1506, 1491, 1466, 1391, 1330, 1298, 1256, 1170, 1119.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* **:** 326 (MH^+), 169, 102.

2-(Phenyl-hydrazonomethyl)-phenol



$C_{13}H_{12}N_2O$
Mol. Wt.: 212,25

Hydrazine : phenylhydrazine, 1.47 mL (15.0 mmol),
Aldehyde : salicylaldehyde 1.57 mL (15.0 mmol),
Yield : 2.85 g of hydrazone (**89 %**) as a white solid.

R_f : 0.80 (Et_2O/PE, 60:40).

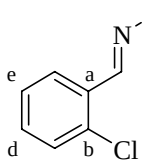
^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 10.58 (s, 1H, OH), 10.43 (s, 1H, NH), 8.17 (s, 1H, CH=N), 7.55 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.6 Hz, 1H, H_f), 7.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{meta}-Ph), 7.17 (td, *J* = 7.7 Hz, 1.7 Hz, 1H, H_d), 6.99 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph), 6.91 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_c), 6.88 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_e), 6.78 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{para}-Ph).

^{13}C NMR (DMSO, 100.6 MHz) δ 156.1 (C_q, C_b), 145.1 (C_q, Ph), 137.8 (CH=N), 129.6 (CH_{meta}-Ph), 129.5 (CH, C_d), 127.7 (CH, C_f), 120.8 (C_q, C_a), 119.7 (CH, C_e), 119.3 (CH_{para}-Ph), 116.3 (CH, C_c), 112.1 (CH_{ortho}-Ph).

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 230 (MNH_4^+), 213 (MH^+), 169.

Preparation, descritpion : *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1985**, 793-794. *Bull. Soc. Chem. Fr.*, **1984**, 172-174.

N-(2-chlorobenzylidene)-*N'*-phenylhydrazine



$C_{13}H_{11}ClN_2$
Mol. Wt.: 230,69

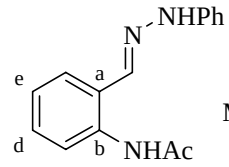
Hydrazine : phenylhydrazine, 1.47 mL (15.0 mmol),
Aldehyde : *o*-chlorobenzaldehyde 1.69 mL (15.0 mmol),
Yield : 2.12 g of hydrazone (**64 %**) as a white solid.

R_f : 0.85 (Et_2O/PE, 40:60).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.12 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, H_f), 8.10 (s, 1H, CH=N), 7.92 – 7.65 (brs, 1H, NH), 7.40 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H, H_c), 7.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{meta}-Ph), 7.31 – 7.28 (m, 1H, H_e), 7.26 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H, H_d), 7.17 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph), 6.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{para}-Ph).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 144.7 (C_q, Ph), 133.9 (CH=N), 133.1, 132.9 (C_q, C_a, C_b), 130.1 (CHar), 129.5 (CH_{meta}-Ph), 129.6, 127.3 (CHar), 127.0 (CH, C_f), 120.9 (CH_{para}-Ph), 113.3 (CH_{ortho}-Ph).

N-[2-(Phenyl-hydrazonomethyl)-phenyl]-acetamide



$C_{15}H_{15}N_3O$
Mol. Wt.: 253,30

Hydrazine : phenylhydrazine, 295 µL (3.00 mmol.),
Aldehyde : 2-acetamidobenzaldehyde, 489 mg (3.00 mmol.),
Yield : 669 mg of hydrazone (**88 %**) as a white solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.23 (s, 1H, NH), 8.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H_c), 7.85 (s, 1H, CH=N), 7.36 – 7.31 (m, 3H, H_{meta}-Ph, H_d), 7.20 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H, H_f), 7.11 (s, 1H, NH), 7.10 (td, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H, H_e), 7.07 – 7.04 (m, 2H, H_{ortho}-Ph), 6.97 (tt, *J* = 7.3, 0.9 Hz, 1H, H_{para}-Ph), 2.35 (3H, CH_3-C=O).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 169.5 (C_q, C=O), 144.3 (C_q, Ph), 141.6 (CH=N), 137.7 (C_q, C_b), 131.2 (CH, C_f), 129.9 (CH_{meta}-Ph), 129.9 (CH, C_d), 123.4 (CH, C_e), 121.3 (CH_{para}-Ph), 120.7 (C_q, C_a), 120.4 (CH, C_c), 113.1 (CH_{ortho}-Ph), 26.0 (CH_3-C=O).

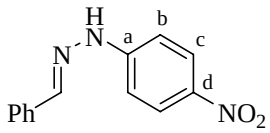
IR ($CHCl_3$, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3276, 1686, 1604, 1537, 1514, 1439, 1293, 1255, 1200, 1144.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 254 (MH^+).

Micro analysis : found : C 71.05, H 5.99, calculated : C 71.13, H 5.97.

Mp : 185.5 – 186.5 °C.

284
N-Benzylidene-*N*'-(4-nitrophenyl)-hydrazine



$C_{13}H_{11}N_3O_2$
Mol. Wt.: 241,25

Hydrazine : *p*-nitrophenylhydrazine, 3.06 g (20.0 mmol),
Aldehyde : benzaldehyde, 2.03 mL (20.0 mmol),
Yield : 3.35 g (**70 %**) of hydrazone **284** as an orange solid.

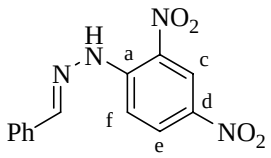
R_f : 0.40 (CH_2Cl_2/PE, 60:40).

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 11.30 (s, 1H, NH), 8.13 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_c), 8.05 (s, 1H, CH=N), 7.73 (dd, *J* = 7.2, 1.5 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph), 7.45 (td, *J* = 7.2, 1.3 Hz, 2H, H_{meta}-Ph), 7.37 (tt, *J* = 7.2, 1.5 Hz, 1H, H_{para}-Ph), 7.17 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_b).

^{13}C NMR (DMSO, 100.6 MHz) δ 150.9 (C_q, C_a), 142.1 (CH=N), 138.8, 135.1 (C_q, C_d, Ph), 129.5, 129.1, 126.8 (CH-Ph), 126.5 (CH, C_c), 111.6 (CH, C_b).

Mass (ID ICP NH$_3$) *m/z* 259 (MNH_4^+), 242 (MH^+), 226, 190, 169, 102.

N-Benzylidene-*N*'-(2,4-dinitrophenyl)-hydrazine



$C_{13}H_{10}N_4O_4$
Mol. Wt.: 286,24

Hydrazine : *o*,*p*-dinitrophenylhydrazine, 3.96 g (20.0 mmol),
Aldehyde : benzaldehyde, 2.03 mL (20.0 mmol),
Yield : 5.26 g of hydrazone (**92 %**) as an orange solid.

This hydrazone was poorly soluble in most common deuterated solvents. Best results were obtained in pyridine-d_5, but the concentration of solubilized hydrazone was too low to detect quaternary carbons.

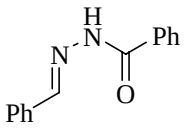
Characteristic peaks :

^{1}H NMR (py-d_5, 400 MHz) δ 13.18 (s, 1H, NH), 10.19 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H_c), 9.55 (dd, *J* = 9.6, 2.6 Hz, 1H, H_e), 9.28 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H_f), 9.01 – 9.00 (m, 2H, Ph), 8.63 – 8.56 (m, 3H, Ph)

^{13}C NMR (py-d_5, 100.6 MHz) δ 133.0 (CH, Ph) 131.9 (CH, C_e), 131.4, 130.0 (CH, Ph), 125.6 (CH, C_c), 119.0 (CH, C_f)

Mass (ID ICP NH$_3$) *m/z* 304 (MNH_4^+), 287 (MH^+), 169, 102, 85.

288
Benzoic acid benzylidene-hydrazide



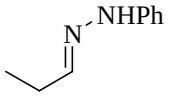
$C_{14}H_{12}N_2O$
Mol. Wt.: 224,26

Hydrazine : benzoic hydrazide, 4.08 g (30.0 mmol),
Aldehyde : benzaldehyde, 3.05 mL (30.0 mmol),
Yield : 5.78 g (**86 %**) of hydrazone **288** as an orange solid.

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 11.89 (s, 1H, NH), 8.49 (s, 1H, N=CH), 7.95 – 7.93 (m, 2H, Har), 7.76 – 7.74 (m, 2H, Har), 7.62 – 7.44 (m, 6H, Har).

^{13}C NMR (DMSO, 100.6 MHz) δ 163.5 (C_q, C=O), 148.1 (CH=N), 134.7, 133.8 (C_q, Ph), 132.1, 130.4, 129.2, 128.8, 128.0, 127.5 (CH, Ph).

289
N-Phenyl-*N'*-propylidene-hydrazine



$C_9H_{12}N_2$
Mol. Wt.: 148,21

Hydrazine : phenylhydrazine, 2.95 mL (30.0 mmol),
Aldehyde : propionaldehyde, 2.16 mL (30.0 mmol),
Yield : Purification by flash chromatography on silica gel with a gradient of Et_2O/PE (5% to 15%) gave 2.71 g (**61 %**) of hydrazone as an orange oil. It was obtained in a mixture of two inseparable isomers.

R_f : 0.80 (Et_2O/PE, 20:80).

Major Isomer

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.33 – 6.54 (m, 7H, Har, NH, CH=N), 2.37 (qd, *J* = 7.5, 5.2 Hz, 2H, $C\underline{H}_2$-CH_3), 1.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH_2-$C\underline{H}_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 143.1 (CH=N), 129.7, 119.9, 113.0 (CHar), 26.0 ($\underline{CH}_2$-CH_3), 11.7 (CH_2-$\underline{CH}_3$).

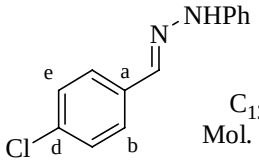
Minor Isomer

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.33 – 6.54 (m, 7H, Har, NH, CH=N), 2.37 (qd, *J* = 7.7 Hz, 5.3 Hz, 2H, $C\underline{H}_2$-CH_3), 1.19 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H, CH_2-$C\underline{H}_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 143.0 (CH=N), 129.7, 120.6, 113.5 (CHar), 19.8 ($\underline{CH}_2$-CH_3), 11.1 (CH_2-$\underline{CH}_3$).

Preparation, description : *J. Org. Chem. USSR (Eng)*, **1982**, 1684-1691.*Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1886**, *236*, 137.

N-(4-chlorobenzylidene)-*N'*-phenylhydrazine



$C_{13}H_{11}ClN_2$
Mol. Wt.: 230,69

Hydrazine : phenylhydrazine, 2.78 mL (28.3 mmol),
Aldehyde : *p*-chlorobenzaldehyde, 3.98 g (28.3 mmol),
Yield : 5.58 g (**86 %**) of the hydrazone as a pale solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.61 (s, 1H, CH=N), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Har), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Har), 7.35 – 7.28 (m, 2H, H_{meta}-Ph), 7.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph), 6.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{para}-Ph).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 144.8 (C_q, Ph), 136.3 (CH=N), 134.4, 134.2 (C_q, C_a, C_d), 129.8, 129.2, 127.7 (CHar), 120.8 (CH_{para}-Ph), 113.2 (CH_{ortho}-Ph).

I) Mise au point des conditions réactionnelles

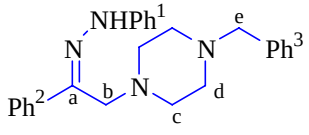
B. Sans solvant

General procedure for the synthesis of Mannich adducts without solvent

To 1.0 eq. of starting hydrazone were added 2.0 eq. of formaldehyde (as a 40% aqueous solution) and 2.0 eq. of *N*-benzylpiperazine. The resulting mixture was heated at 110 °C and stirred for two hours. One more equivalent of aldehyde and amine were then added and the whole was heated again for two hours.

The mixture was diluted with CH_2Cl_2 then washed with a saturated aqueous solution of $CuSO_4$ (10 mL / mmol. of hydrazone), so that the excess of amine precipitated. It was then filtered on celite and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE gave the Mannich adduct.

275
N-[2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-1-phenylethylidene]-*N'*-phenylhydrazine



$C_{25}H_{28}N_4$
Mol. Wt.: 384,52

Hydrazone : *N*-benzylidene-*N'*-phenylhydrazine (**273**), 1.57 g, 8.00 mmol.
Formaldehyde : 1.24 + 0.62 mL, 16.0 + 8.0 mmol., 2.0 + 1.0 eq.
N-benzylpiperazine : 2.78 + 1.39mL, 1.08 + 0.54 mmol., 2.0 + 1.0 eq.
Heating : 2 + 2 hours.
Yield : Purification with Et_2O/PE (20%) gave 2.52 g (**82 %**) of Mannich adduct as an orange oil.

R_f : 0.35 (Et_2O/PE, 40:60).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.25 (s, 1H, NH), 7.83 - 7.80 (m, 2H, Har), 7.44 - 7.30 (m, 10H, Har), 7.24 - 7.22 (m, 2H, H_{ortho}-Ph^1), 6.94 (tt, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 3.80 (s, 2H, H_b), 3.59 (s, 2H, H_e), 2.85-2.40 (m, $4H_2$, $H_{c,\,d}$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 146.1 (C_q, Ph^1), 139.6, 139.4 (C_q, C=N, Ph^2), 138.4 (C_q, Ph^3), 129.7, 129.6, 128.8, 128.7 (CHar), 128.1 (CH, Ph^2), 127.6 (CH, Ph^3), 126.0 (CHar), 120.2 (CH_{para}-Ph^1), 113.4 (CH_{ortho}-Ph^1), 63.3 (CH_2, C_e), 56.9 (CH_2, C_b), 53.8, 52.9 (CH_2, $C_{c,d}$).

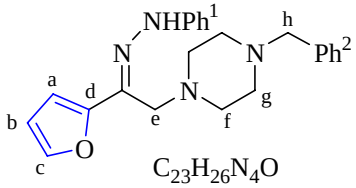
IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3165, 3062, 3027, 2939, 2812, 2768, 1601, 1556, 1513, 1493, 1445, 1324, 1254, 1152, 1135, 1007.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 384 ($M^{\cdot+}$), 209, 177.

Micro analysis : found : C 78.12, H 7.61, calculated : C 78.09, H 7.34.

276

N-[2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-1-furan-2-yl-ethylidene]-*N*'-phenylhydrazine



$C_{23}H_{26}N_4O$
Mol. Wt.: 374,48

Hydrazone : *N*-furan-2-ylmethylene-*N'*-phenylhydrazine, 280 mg, 1.50 mmol.

Formaldehyde : 232 + 116 µL, 3.0 + 1.5 mmol., 2.0 + 1.0 eq.

N-benzylpiperazine : 521 + 260 µL, 3.0 + 1.50 mmol., 2.0 + 1.0 eq.

Heating : 2 + 2 hours.

Yield : Purification with a gradient of Et_2O/PE (10 to 30%) gave 265 mg (**71 %**) of Mannich adduct **276** as an orange oil. Two isomers were isolated, in a proportion of 90/10.

Major isomer

R_f : 0.35 (Et_2O/PE, 40:60).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.06 (s, 1H, NH), 7.48 (dd, *J* = 1.7, 0.6 Hz, 1H, H_c), 7.38 – 7.28 (m, 7H, Har), 7.18 (dd, *J* = 8.6, 1.0 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^1), 6.92 (tt, *J* = 7.3, 1.0 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 6.61 (dd, *J* = 3.3, 0.6 Hz,1H, H_a), 6.46 (dd, *J* = 3.3, 1.7 Hz, 1H, H_b), 3.69 (s, 2H, H_e), 3.57 (s, 2H, H_h), 2.75 - 2.38 (m, $4H_2$, $H_{f,\,g}$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 153.2 (C_q, C_d), 145.7 (C_q, Ph^1), 143.0 (CH, C_c), 138.4 (C_q, Ph^2), 132.7 (C_q, C=N), 129.7, 129.5, 128.7 (CHar), 127.6 (CH, Ph^2), 120.3 (CH_{para}-Ph^1), 113.4 (CH_{ortho}-Ph^1), 111.9 (CH, C_b), 107.4 (CH, C_a), 63.3 (CH_2, C_h), 56.3 (CH_2, C_e), 53.8 (CH_2, C_g), 52.9 (CH_2, C_f).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3163, 3027, 2939, 2812, 2768, 1602, 1559, 1514, 1494, 1456, 1316, 1258, 1166, 1154, 1135, 1072, 1008.

Mass : (ID ICP NH_3) *m/z* 375 (MH^+), 292, 267, 199, 177.

HRMS (CI, CH_4) *m/z* calculated : 375.2185 ; found : 375.2190 (MH^+).

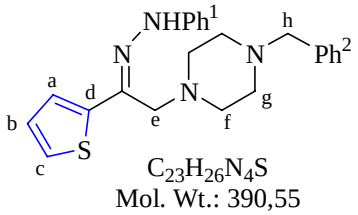
Minor isomer

R_f : 0.20 (Et_2O/PE, 40:60).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.78 (s, 1H, NH), 7.61 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H_c), 7.36 – 7.28 (m, 7H, Har), 7.19 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^1), 6.92 – 6.88 (m, 2H, H_a, H_{para}-Ph^1), 6.45 (dd, *J* = 3.4, 1.6 Hz, 1H, H_b), 3.54 (s, 2H, H_h), 3.48 (s, 2H, H_e), 2.75 – 2.38 (m, 4H_2, $H_{f, g}$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 151.0 (C_q, C_d), 145.3 (C_q, Ph^1), 142.3 (CH, C_c), 138.6 (C_q, Ph^2), 129.2 (C_q, C=N), 129.6, 129.5, 128.6 (CHar), 127.4 (CH, Ph^2), 120.5 (CH_{para}-Ph^1), 113.3 (CH_{ortho}-Ph^1), 112.2, 111.8 (CH, C_b, C_a), 63.4, 63.0 (CH_2, C_e, C_h), 53.6, 53.4 (CH_2, $C_{f, g}$).

277
N-[2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-1-thiophen-2-yl-ethylidene]-*N'*-phenylhydrazine



$C_{23}H_{26}N_4S$
Mol. Wt.: 390,55

Hydrazone : *N*-phenyl-*N*'-thiophen-2-ylmethylene-hydrazine, 202 mg, 1.00 mmol.

Formaldehyde : 155 + 77 µL, 2.0 + 1.0 mmol., 2.0 + 1.0 eq.

N-benzylpiperazine : 347 + 173 µL, 2.0 + 1.0 mmol., 2.0 + 1.0 eq.

Heating : 2 + 2 hours.

Yield : Purification gel with Et_2O/PE (20 %) gave 367 mg (**94 %**) of Mannich adduct as an orange oil.

R_f : 0.30 (Et_2O/PE, 60:40).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.99 (s, 1H, NH), 7.37 – 7.28 (m, 7H, Har), 7.23 (dd, *J* = 5.1, 1.0 Hz, 1H, H_a or H_c), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^1), 7.11 (dd, *J* = 3.7, 1.0 Hz, 1H, H_a or H_c), 7.00 (dd, *J* = 5.1, 3.7 Hz, 1H, H_b), 6.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 3.74 (s, 2H, H_e), 3.57 (s, 2H, H_h), 2.75-2.38 (m, 4H_2, $H_{f, g}$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 145.3 (C_q, Ph^1), 144.9, 135.8 (C_q, C=N, C_d), 137.8 (C_q, Ph^2), 129.7, 129.0, 128.4 (CHar), 127.3, 127.2 (CH, CH_{para}-Ph^2, C_b), 126.0, 123.3 (CH, $C_{a, c}$), 119.9 (CH_{para}-Ph^1), 112.9 (CH_{ortho}-Ph^1), 62.9 (CH_2, C_h), 56.9 (CH_2, C_e), 53.3 (CH_2, C_g), 52.4 (CH_2, C_f).

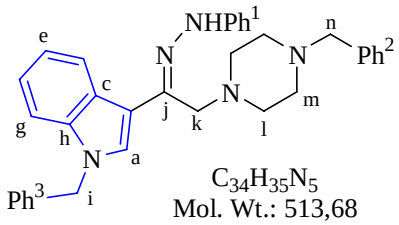
IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3170, 3064, 3027, 2938, 2812, 1601, 1564, 1495, 1456, 1314, 1255, 1153, 1134, 1008.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 391 (MH^+), 390, 215, 177.

HRMS (CI, CH_4) *m/z* calculated : 391.1956 ; found : 391.1955 (MH^+)

279

N-[1-(1-Benzyl-1*H*-indol-3-yl)-2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-ethylidene]-*N*'-phenylhydrazine



$C_{34}H_{35}N_5$
Mol. Wt.: 513,68

Hydrazone : *N*-(1-benzyl-1*H*-indol-3-ylmethylene)-*N*'-phenylhydrazine, 325 mg, 1.00 mmol.

Formaldehyde : 155 + 77 µL, 2.0 + 1.0 mmol., 2.0 + 1.0 eq.

N-benzylpiperazine : 347 + 173 µL, 2.0 + 1.0 mmol., 2.0 + 1.0 eq.

Heating : 2 + 2 hours.

Yield : Purification with EtOAc/PE (20 %) gave 359 mg (**68 %**) of the Mannich adduct, as a mixture of two inseparable isomers (90/10).

Major isomer :

R_f : 0.30 (EtOAc/PE, 25:75).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.89 (s, 1H, NH), 8.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_d), 7.41 – 7.28 (m, 14H, Har), 7.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Har), 7.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^1), 6.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 5.34 (s, 2H, H_i), 3.71 (s, 2H, H_k), 3.57 (s, 2H, H_n), 2.75 – 2.51 (m, 4H_2, $H_{l, m}$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 146.8 (C_q, Ph^1), 138.9 (C_q, C_j), 138.4 (C_q, Ph^3), 138.0 (C_q, C_h), 137.5 (C_q, Ph^2), 129.7, 129.6, 129.3, 128.7, 128.2, 127.6 (CHar), 127.2 (CH_{ortho}-Ph^2), 126.1 (C_q, C_c), 124.1 (CH, C_d), 123.4, 121.4 (CH, C_e, C_f), 119.4 (CH_{para}-Ph^1), 116.8 (C_q, C_b), 113.1 (CH_{ortho}-Ph^1), 110.0 (CH, C_g), 63.4 (CH_2, C_n), 58.1 (CH_2, C_k), 53.8 (CH_2, C_m), 52.9 (CH_2, C_l), 50.6 (CH_2, C_i).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3162, 3065, 3011, 2942, 2816, 1600, 1540, 1496, 1465, 1455, 1386, 1311, 1258, 1167, 1130, 1008.

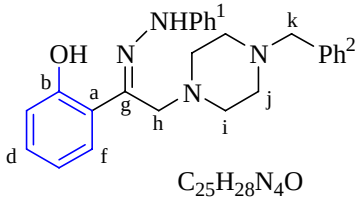
Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 515 (MH_2^+), 337, 177.

Micro analysis : found : C 79.03, H 6.93, calculated : C 79.50, H 6.87.

Mp : 165 – 166° C (toluene + cyclohexane).

280

2-[2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-1-(phenylhydrazono)-ethyl]-phenol



$C_{25}H_{28}N_4O$
Mol. Wt.: 400,52

Hydrazone : *N*-(2-chlorobenzylidene)-*N*'-phenylhydrazine, 212 mg, 1.00 mmol.

Formaldehyde : 155 + 77 µL, 2.0 + 1.0 mmol., 2.0 + 1.0 eq.

N-benzylpiperazine : 347 + 173 µL, 2.0 + 1.0 mmol., 2.0 + 1.0 eq.

Heating : 2 + 2 hours.

Yield : Purification with a gradient of Et_2O/PE (40 to 60 %) gave 20 mg (**5 %**) of the expected Mannich adduct (**280**) and 113 mg (**20%**) of a disubstituted product (**281**).

R_f : 0.50 (Et_2O/PE, 60:40).

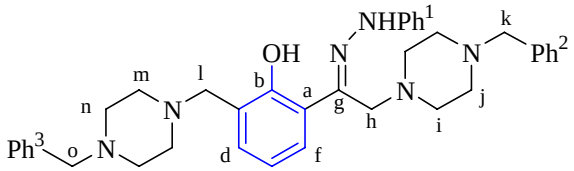
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.64 (s, 1H, OH), 11.22 (s, 1H, NH), 7.47 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H, H_f), 7.37 - 7.22 (m, 9H, Har), 7.04 - 7.01 (m, 2H, H_{ortho}-Ph^1), 6.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 6.88 (td, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H, H_e), 3.85 (s, 2H, H_h), 3.57 (s, 2H, H_k), 2.85 - 2.40 (m, $4H_2$, $H_{i, j}$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 158.3 (C_q, C_b), 144.7, 144.5 (C_q, Ph^1, Ph^2), 138.2 (C_q, C_g), 130.2 (CH, C_d), 129.9, 129.5, 128.8 (CHar), 127.6 (CH, Ph^2), 126.4 (CH, C_f), 121.1 (CH_{para}-Ph^1), 120.3 (C_q, C_a), 119.1 (CH, C_e), 117.9 (CH, C_c), 113.2 (CH_{ortho}-Ph^1), 63.2 (CH_2, C_k), 55.3 (CH_2, C_h), 53.7, 52.9 (CH_2, $C_{i, j}$).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3063, 3028, 2930, 2812, 2768, 1730, 1602, 1196, 1455, 1304, 1260, 1152, 1135, 1007.

281

2-(4-Benzylpiperazin-1-ylmethyl)-6-[2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-1-(phenylhydrazono)-ethyl]-phenol



$C_{37}H_{44}N_6O$
Mol. Wt.: 588,79

R_f : 0.10 (Et_2O/PE, 60:40).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.34 (s, 1H, NH), 7.41 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H, H_f), 7.39 - 7.26 (m, 12H, Har), 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_d), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^1), 6.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 6.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_e), 3.84 (s, 2H, H_h), 3.73 (s, 2H, H_l), 3.57, 3.56 (s, $2H_2$, H_k and H_o), 2.72 - 2.40 (m, 1H, OH, and $8H_2$, $H_{i, j, m, n}$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 156.6 (C_q, C_b), 145.3 (C_q, Ph^1), 143.7 (C_q, C_g), 138.5, 138.3 (C_q, Ph^2, Ph^3), 130.6 (CH, C_d), 129.8, 129.6, 129.5, 128.7, 128.6 (CHar), 127.6, 127.4 (CH_{para}-Ph^2, CH_{para}-Ph^3), 126.9 (CH, C_f), 124.6 (C_q, C_c), 122.7 (C_q, C_a), 120.5 (CH_{para}-Ph^1), 118.7 (CH, C_e), 113.2 (CH_{ortho}-Ph^1), 63.4, 63.2 (CH_2, C_k, C_o), 58.3 (CH_2, C_l), 56.9 (CH_2, C_h), 53.8, 53.4, 53.3, 52.8 (CH_2, $C_{i, j, m, n}$).

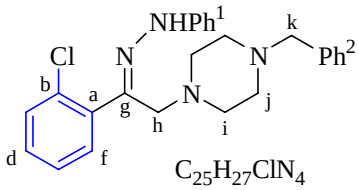
Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 590 (MH^+), 497, 308, 177.

IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2940, 2815, 1601, 1496, 1453, 1134, 1007.

HRMS (CI, CH_4) *m/z* calculated : 589.3655 ; found : 589.3653 (MH^+).

282

N-[2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-1-(2-chlorophenyl)-ethylidene]-*N*'-phenylhydrazine



$C_{25}H_{27}ClN_4$
Mol. Wt.: 418,96

Hydrazone : *N*-(2-chlorobenzylidene)-*N*'-phenylhydrazine, 230 mg, 1.0 mmol.

Formaldehyde : 155 + 77 µL, 2.0 + 1.0 mmol., 2.0 + 1.0 eq.

N-benzylpiperazine : 347 + 173 µL, 2.0 + 1.0 mmol., 2.0 + 1.0 eq.

Heating : 2 + 2 hours.

Yield : Purification with Et_2O/PE (20 %) gave 316 mg (**73 %**) of the expected product as a yellow oil.

R_f : 0.45 (Et_2O/PE, 40:60).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.53 (s, 1H, NH), 7.46 – 7.44 (m, 1H, Har), 7.42 – 7.39 (m, 1H, Har), 7.36 – 7.35 (m, 4H, Har), 7.33 – 7.25 (m, 5H, Har), 7.11 (dd, *J* = 8.6, 1.0 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^1), 6.89 (tt, *J* = 7.3, 1.0 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 3.76 (s, 2H, H_h), 3.59 (s, 2H, H_k), 2.85 - 2.40 (m, 4H_2, $H_{i, j}$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 145.8 (C_q, Ph^1), 139.6 (C_q, C_g, $C_{a\ or\ b}$), 137.9 (C_q, Ph^2), 132.7 (C_q, $C_{b\ or\ a}$), 131.4, 130.3, 129.6, 129.4, 128.7, 128.7, 127.6, 127.2 (CHar), 120.2 (CH_{para}-Ph^1), 113.4 (CH_{ortho}-Ph^1), 63.3 (CH_2, C_k), 60.2 (CH_2, C_h), 53.8, 52.8 (CH_2, $C_{i, j}$).

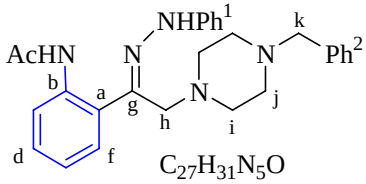
IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3341, 3029, 2962, 2827, 2810, 1695, 2654, 1602, 1556, 1492, 1446, 1365, 1332, 1264, 1233, 1195, 1169, 1152, 1133, 1003.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 419 (MH^+), 258, 243, 205, 177.

Micro analysis : found : C 71.84, H 6.97, calculated : C 71.67, H 6.50.

283

N-{2-[2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-1-(phenylhydrazono)-ethyl]-phenyl}-acetamide



$C_{27}H_{31}N_5O$
Mol. Wt.: 441,57

Hydrazone : *N*-[2-(phenylhydrazonomethyl)-phenyl]-acetamide, 600 mg, 2.37 mmol.

Formaldehyde : 367 + 183 µL, 4.74 + 2.37 mmol., 2.0 + 1.0 eq.

N-benzylpiperazine : 823 + 411 µL, 4.74 + 2.37 mmol., 2.0 + 1.0 eq.

Heating : 2 + 2 hours.

Yield : Purification with Et_2O/PE (20 %) gave 681 mg (**65 %**) of adduct as a white solid (and 8 % of starting hydrazone).

R_f : 0.30 (Et_2O/PE, 40:60).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.53 (s, 1H, N=NH), 11.35 (s, 1H, NHAc), 8.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H_c), 7.41 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H, H_f), 7.38 – 7.29 (m, 8H, Har), 7.10 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^1), 7.09 (m, 1H, H_d), 6.97 (tt, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 3.81 (s, 2H, H_h), 3.58 (s, 2H, H_k), 2.80 – 2.40 (m, 4H_2, $H_{i, j}$), 2.22 (s, 3H, CH_3-C=O).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 169.1 (C_q, C=O), 145.4 (C_q, Ph^1), 141.6 (C_q, C_g), 138.2 (C_q, Ph^2), 136.7 (C_q, C_b), 130.0, 129.5, 129.1, 128.7, 128.0, 127.7 (CHar), 125.5 (C_q, C_a), 123.4 (CH, C_d), 121.9 (CH, C_c), 121.0 (CH_{para}-Ph^1), 113.0 (CH_{ortho}-Ph^1), 63.2 (CH_2, C_k), 58.8 (CH_2, C_h), 53.8, 52.8 (CH_2, $C_{i,j}$), 25.9 ($\underline{C}H_3$-C=O).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3028, 2940, 2813, 1697, 1602, 1584, 1513, 1445, 1300, 1257, 1161, 1006.

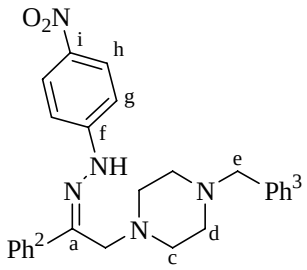
Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 442 (MH^+), 333, 266, 178.

Micro analysis : found : C 73.32, H 7.09, calculated : C 73.44, H 7.08.

Mp : 164 – 165 °C. (1:1 dichloromethane/ether).

285

N-[2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-1-phenyl-ethylidene]-*N*'-(4-nitrophenyl)-hydrazine



$C_{25}H_{27}N_5O_2$
Mol. Wt.: 429,51

Hydrazone : *N*-benzylidene-*N*'-(4-nitrophenyl)-hydrazine **284**, 241 mg, 1.00 mmol.
Formaldehyde : 155 + 77 µL, 2.0 + 1.0 mmol., 2.0 + 1.0 eq.
N-benzylpiperazine : 347 + 173 µL, 2.0 + 1.0 mmol., 2.0 + 1.0 eq.
Heating : 2 + 2 hours.
Yield : Purification with CH_2Cl_2/PE (60%) gave 410 mg (**95 %**) of Mannich adduct as a yellow solid.

R_f : 0.75 (EtOAc/PE, 60:40).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.23 (s, 1H, NH), 8.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_h), 7.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, Har), 7.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, Har), 7.40 - 7.30 (m, 6H, Har), 7.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_g), 3.83 (s, 2H, H_b), 3.59 (s, 2H, H_e), 2.85 - 2.40 (m, $4H_2$, $H_{c,d}$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 150.8 (C_q, C_f), 143.8 (C_q, C_a), 140.4 (C_q, C_i), 138.2, 138.0 (C_q, $Ph^{2,3}$), 129.5, 129.2, 128.9, 128.7, 127.7 (CHar), 126.6 (CH, C_h), 126.3 (CHar), 112.2 (CH, C_g), 63.2 (CH_2, C_e), 57.5 (CH_2, C_b), 53.7 (CH_2, C_d), 52.9 (CH_2, C_c).

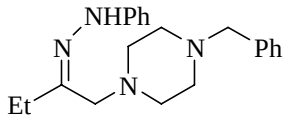
IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3619, 3025, 2974, 2941, 2820, 1600, 1503, 1325, 1274, 1206, 1132, 1110, 1005.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 431 (MH_2^+), 254, 177.

HRMS (CI, CH_4) *m/z* calculated : 430.2243 ; found : 430.2241 (MH^+).

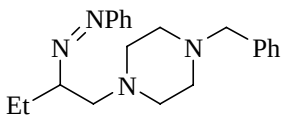
Mp : 153 - 155 °C.

290 - 291



290

$C_{21}H_{28}N_4$
Mol. Wt.: 336,47



291

Hydrazone : *N*-phenyl-*N*'-propylidene-hydrazine **289**, 453 mg, 3.06 mmol.

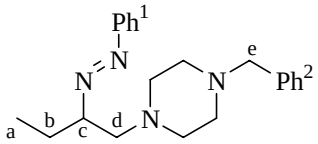
Formaldehyde : 474 + 237 µL, 6.12 + 3.06 mmol., 2.0 + 1.0 eq.

N-benzylpiperazine : 1.10 + 0.55 mL, 6.12 + 3.06 mmol., 2.0 + 1.0 eq.

Heating : 2 + 2 hours.

Yield : Purification with Et_2O/PE (40 %) gave **8 %** of a mixture of isomers **290** and **291**.

291 : [1-(4-Benzylpiperazin-1-ylmethyl)-propyl]-phenyldiazene



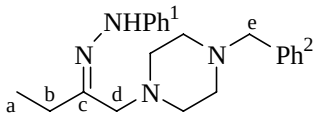
AZO adduct, characteristic peaks :

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.80 (ddd, *J* = 13.1, 8.2, 4.7 Hz, 1H, H_c), 3.54 (s, 2H, H_e), 3.03 (dd, *J* = 12.8, 8.2 Hz, 1H, H_d), 2.76 (dd, *J* = 12.8 Hz, 4.7 Hz, 1H, H_d), 1.94 – 1.86 (m, 2H, H_b), 0.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H_a).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 152.7, 138.5 (C_q, $Ph^{1,2}$), 130.5, 129.6, 129.3, 128.5, 127.4, 122.5 (CH, $Ph^{1,2}$), 77.7 (CH, C_c), 63.4 (CH_2, C_e), 61.5 (CH_2, C_d), 53.8, 53.4 (N-CH_2-CH_2-N), 25.5 (CH_2, C_b), 10.9 (CH_3, C_a).

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* : 337 (MH^+), 283, 267, 189, 177, 149.

290 : *N*-[1-(4-Benzylpiperazin-1-ylmethyl)-propylidene]-*N*'-phenylhydrazine



HYDRAZONO adduct, mixture of two isomers, characteristic peaks :

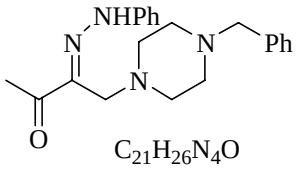
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.77 (s, 1H, NH), 3.55 (s, 2H, H_e), 3.26 (s, 2H, H_d), 3.25 (s, 2H, H_d), 2.82 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_b), 2.80 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_b), 1.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H_a), 1.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H_a).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 165.4, 157.6 (C_q, C_c), 145.9 (C_q, Ph^1), 138.2, 138.0 (C_q, Ph^2), 129.8, 129.6, 129.5, 128.7, 125.4 (CH, $Ph^{1,2}$), 63.3 (CH_2, C_e), 56.9 (CH_2, C_d), 53.7, 53.0 (N-CH_2-CH_2-N), 22.1, 20.4 (CH_2, C_b), 13.0, 12.7 (CH_3, C_a),

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* : 337 (MH^+), 309, 177.

Comparaison avec la version dans le toluène

90
3-(phenylhydrazono)-4-(4-phenylpiperazin-1-yl)-butan-2-one



$C_{21}H_{26}N_4O$
Mol. Wt.: 350,46

Hydrazone : 1-(phenylhydrazono)-propan-2-one **76**, 186 mg, 1.07 mmol.

Formaldehyde : 166 µL, 2.15 mmol., 2.0 eq.

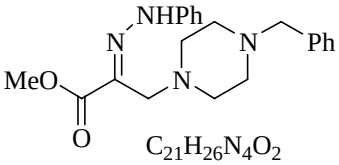
N-benzylpiperazine : 373 µL, 2.15 mmol., 2.0 eq.

Heating : 3 hours.

Yield : Purification with Et_2O/PE (40 %) gave 365 mg (**97 %**) of hydrazone as a yellow solid.

Product already described in chapter I, part I.

94
2-(phenylhydrazono)-3-(4-phenylpiperazin-1-yl)-propionic acid methyl ester



$C_{21}H_{26}N_4O_2$
Mol. Wt.: 366,46

Hydrazone : *N*-(phenylhydrazono)-acetic acid methyl ester **89**, 356 mg, 2.00 mmol.

Formaldehyde : 310 + 155 µL, 4.0 + 2.0 mmol., 2.0 + 1.0 eq.

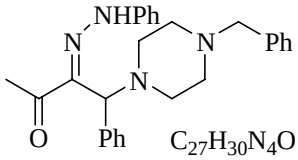
N-benzylpiperazine : 694 + 347 µL, 4.0 + 2.0 mmol., 2.0 + 1.0 eq.

Heating : 2 + 2 hours.

Yield : Purification with Et_2O/PE (30 %) gave 370 mg (**50 %**) of hydrazone as a yellow solid. Two non separable isomers were observed, in a proportion of 85/15.

Product already described in chapter I, part I.

95
4-(4-benzylpiperazin-1-yl)-4-phenyl-3-(phenylhydrazono)-butan-2-one



$C_{27}H_{30}N_4O$
Mol. Wt.: 426,55

Hydrazone : 1-(phenylhydrazono)-propan-2-one **76**, 162 mg, 1.00 mmol.

Benzaldehyde : 102 µL, 2.0 mmol., 2.0 eq.

N-benzylpiperazine : 347 µL, 2.0 mmol., 2.0 eq.

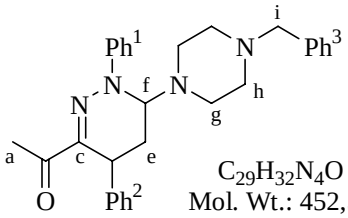
Heating : 3 hours.

Yield : 366 mg (**86 %**).

Product already described in chapter I, part I.

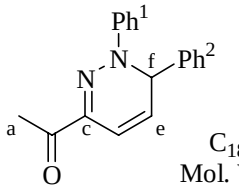
292

1-[6-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-1,4-diphenyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-3-yl]-ethanone



$C_{29}H_{32}N_4O$
Mol. Wt.: 452,59

292



$C_{18}H_{16}N_2O$
Mol. Wt.: 276,33

293

Hydrazone : 1-(phenylhydrazono)-propan-2-one **76**, 162 mg, 1.00 mmol.

Cinnamaldehyde : 252 µL, 2.0 mmol., 2.0 eq.

N-benzylpiperazine : 347 µL, 2.0 mmol., 2.0 eq.

Heating : 2 + 2 hours.

Yield : Purification with a gradient of Et_2O/PE (5 to 40 %) gave 322 mg (**71 %**) of adduct **292** as a single diastereoisomer and 25 mg (**9 %**) of elimination product **293**.

Major product : **292**

R_f : 0.70 (EtOAc/PE, 50:50).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Har), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, Har), 7.34 – 7.20 (m, 11H, Har), 4.61 (dd, *J* = 6.4, 4.2 Hz, 1H, H_f), 4.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_d), 3.46 (s, 2H, H_i), 2.65 – 2.55 ($2H_2$, H_h), 2.46 (s, 3H, H_a), 2.43 – 2.29 (m, 1H and $2H_2$, H_e, H_g), 2.00 (ddd, *J* = 13.7, 7.8 Hz, 4.2 Hz, 1H, H_e) .

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 196.6 (C_q, C_b), 145.7 (C_q, Ph^1), 143.5, 143.2 (C_q, C_c, Ph^2), 138.4 (C_q, Ph^3), 129.6, 129.2, 128.9, 128.6, 127.6, 127.5, 126.9, 118.4 (CHar), 70.4 (CH, C_f), 63.4 (CH_2, C_i), 53.5 (CH_2, C_h), 47.7 (CH_2, C_g), 35.3 (CH, C_d), 29.2 (CH_2, C_e), 25.1 (CH_3, C_a).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 1704, 1678.

This product has already been prepared by Valérie Atlan, these p 213.

Minor adduct : **293**, 1-(1,6-Diphenyl-1,6-dihydropyridazin-3-yl)-ethanone

R_f : 0.70 (EtOAc/PE, 50:50).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.61 – 7.26 (m, 9H, Har), 7.09 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, Har), 6.67 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H_d), 6.07 (dd, *J* = 9.8, 5.6 Hz, 1H, H_e), 5.89 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H_f), 2.56 (s, 3H, H_a).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 195.8 (C_q, C_b), 142.2 (C_q, Ph^2), 139.5, 134.4 (C_q, Ph^1, C_c), 129.4, 129.0, 128.9, 125.7, 125.5 (CH, $Ph^{1,2}$), 125.7 (CH, C_e), 112.7 (CH, C_d), 59.0 (CH, C_f), 24.5 (CH_3, C_a).

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 277 (MH^+), 254, 177.

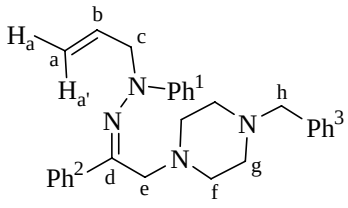
IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3065, 2927, 2852, 1676, 1598, 1496, 1251, 1205, 1178, 1154.

HRMS (CI, CH_4) *m/z* calculated : 277.1341 ; found :277.1343 (MH^+).

C. Alkylation en α sur les adduits de Mannich

300

N-Allyl-*N'*-[2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-1-phenyl-ethylidene]-*N*-phenylhydrazine



$C_{28}H_{32}N_4$
Mol. Wt.: 424,58

To a solution of 219 mg (0.57 mmol, 1.0 eq.) of Mannich adduct **275** in 6 mL of THF at – 78 °C were added 704 µL (1.20 mmol, 2.1 eq.) of *t*-BuLi (1.7 M in pentane) over 30 mn. The mixture was stirred at 0 °C for 30 mn, then recooled to - 78 °C and 99 µL (1.14 mmol., 2.0 eq.) of allyl bromide were added. The cold bath was allowed to warm gently to room temperature and the resulting mixture was stirred for 3 hours and quenched with a saturated solution of ammonium chloride. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous $NaSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O / PE (15:85) gave 80 mg (**33 %**) of *N*-allylated adduct **300** and **18 %** of starting adduct.

R_f : 0.45 (Et_2O/PE, 20:80).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.03 – 8.01 (m, 2H, Har), 7.43 – 7.42 (m, 3H, Har), 7.32 – 7.26 (m, 7H, Har), 6.96 – 6.94 (m, 3H, H_{ortho}-Ph^1, H_{para}-Ph^1), 6.06 (tdd, *J* = 17.2, 10.4, 5.6 Hz, 1H, H_b), 5.32 (ddt, *J* = 17.2, 1.6, 1.3 Hz, 1H, $H_{a'}$), 5.21 (ddt, *J* = 10.3, 1.5, 1.3 Hz, 1H, H_a), 4.23 (dt, *J* = 5.6, 1.3 Hz, 2H, H_c), 3.59 (s, 2H, H_e), 3.45 (s, 2H, H_h), 2.50 - 2.25 (m, 4H_2, H_f, H_g).

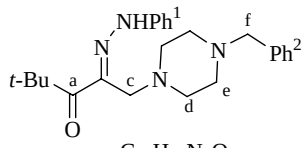
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 167.3 (C_q, C_d), 151.3 (C_q, Ph^1), 138.6 (C_q, Ph^3), 137.7 (C_q, Ph^2), 135.3 (CH, C_b), 129.9, 129.6, 129.3, 128.6, 128.3, 128.2, 127.4 (CHar), 121.1 (CH_{para}-Ph^1), 117.6 (CH_2, C_a), 117.3 (CH_{ortho}-Ph^1), 63.4 (CH_2, C_h), 61.4 (CH_2, C_c), 55.6 (CH_2, C_e), 53.4 (CH_2, C_f, C_g).

IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2926, 2854, 1599, 1494, 1461, 1366, 1331, 1203, 1008.

This product has been fully described by Cornelia Tirla in : *Nouvelles reactions des hydrazones et des trialkyl alanes.* Thèse. **2003**.

303

1-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-4,4-dimethyl-2-(phenylhydrazono)-pentan-3-one



$C_{24}H_{32}N_4O$
Mol. Wt.: 392,54

To a solution of 183 mg (0.50 mmol, 1.0 eq.) of Mannich adduct **94** in 5 mL of THF at – 78 °C were added 589 µL (1.00 mmol, 2.0 eq.) of *t*-BuLi (1.7 M in pentane) over 30 mn. From pale yellow, the solution turned to red-black at the end of the addition. It was then stirred at 0 °C for 30 mn, recooled to - 78 °C and 65 µL (0.75 mmol., 2.0 eq.) of allyl bromide were added. The cold bath was allowed to warm gently to room temperature and the resulting mixture was stirred for 3 hours. The mixture was quenched with a saturated solution of ammonium chloride. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with a gradient of Et_2O/PE (20 to 40 %) gave 41 mg (**21 %**) of adduct **303**.

R_f : 0.45 (Et_2O).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.20 (s, 1H, NH), 7.38 – 7.28 (m, 7H, Har), 7.16 (dd, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^1), 7.01 (tt, J = 7.3, 1.0 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 3.69 (s, 2H, H_c), 3.55 (s, 2H, H_f), 2.68 - 2.45 (m, $4H_2$, $H_{d,\ e}$), 1.43 (s, $3H_3$, $C(CH_3)_3$).

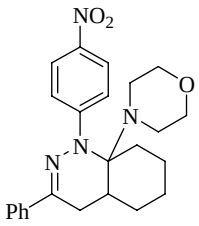
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 203.8 (C_q, C_a), 144.3 (C_q, Ph^1), 138.2, 136.9 (C_q, C_b, Ph^2), 129.9, 129.5, 128.7 (CHar), 127.6 (CH_{para}-Ph^2), 122.1 (CH_{para}-Ph^1), 114.1 (CH_{ortho}-Ph^1), 63.3 (CH_2, C_f), 54.2 (CH_2, C_c), 53.7, 52.7 (CH_2, $C_{d,\ e}$), 44.0 (C_q, $\underline{C}(Me)_3$), 29.1 ($C(\underline{C}H_3)_3$).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2950, 2811, 1651, 1601, 1560, 1494, 1255, 1191, 1167, 1008.

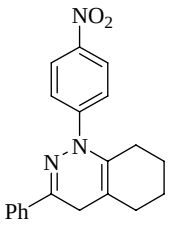
Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 392 (MH^+), 217, 177.

D. Génération de l'azoalcène et attaque nucléophile

307 - 308 Addition sur adduit de Mannich



307



308

To a solution of 224 mg (0.522 mmol, 1.0 eq.) of Mannich adduct **275** in 1.5 mL of toluene at room temperature were added 175 µL (1.04 mmol, 2.0 eq.) of morpholinocyclohexene and 180 µL (2.08 mmol, 4.0 eq.) of 1,2-dibromoethane. The resulting mixture was heated to reflux, stirred for 2 hours and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with EtOAc/PE (5 %) gave 46 mg of mixture of two inseparable adducts : 26 mg (**12 %**) of **307** and 20 mg (**12 %**) of **308**. The ratio was calculated from mass chromatogram.

307 : 8a-Morpholin-4-yl-1-(4-nitro-phenyl)-3-phenyl-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-cinnoline

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 419 ($M-H^-$), 333 (M – morpholine = **308**).

308 : 1-(4-Nitro-phenyl)-3-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-cinnoline

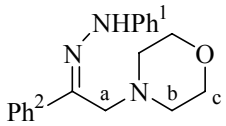
Described later in this chapter, part III.

II) Utilisation d'autres amines

A. Mise au point

313

N-(2-morpholin-4-yl-1-phenylethylidene)-*N'*-phenylhydrazine



$C_{18}H_{21}N_3O$
Mol. Wt.: 295,38

To 196 mg (1.00 mmol, 1.0 eq.) of *N*-benzylidene-*N'*-phenylhydrazine **273** were added 155 µL (2.00 mmol, 2.0 eq.) of formaldehyde (in a 40% aqueous solution) and 175 µL (2.00 mmol, 2.0 eq.) of morpholine. The resulting mixture was heated at 110 °C for two hours. One more equivalent of aldehyde and amine were then added and the whole was heated again for two hours. The mixture was diluted with CH_2Cl_2 and washed with 12 mL of a saturated aqueous solution of $CuSO_4$, so that the excess of amine precipitated. It was filtered on celite and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (15 %) gave 52 mg (**26 %**) of starting material, and 167 mg (**57 %**) of Mannich adduct **313** as a pale oil that crystallizes slowly.

R_f : 0.35 (Et_2O/PE, 40:60).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.03 (s, 1H, NH), 7.79 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^2), 7.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{meta}-Ph^1), 7.36 - 7.31 (m, 3H, H_{meta}-Ph^2, H_{para}-Ph^2), 7.20 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^1), 6.92 (tt, *J* = 7.4, 1.1 Hz,1H, H_{para}-Ph^1), 3.80, 3.79 (s, $3H_2$, H_a, H_c), 2.62 (s, $2H_2$, H_b).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 145.9 (C_q, Ph^1), 139.2, 139.0 (C_q, C=N, Ph^2), 129.7 (CH_{meta}-Ph^2), 128.8 (CH_{meta}-Ph^1), 128.1 (CH_{para}-Ph^2), 125.9 (CH_{ortho}-Ph^2), 120.4 (CH_{para}-Ph^1), 113.4 (CH_{ortho}-Ph^1), 67.6 (CH_2, C_c), 57.0 (CH_2, C_a), 53.2 (CH_2, C_b).

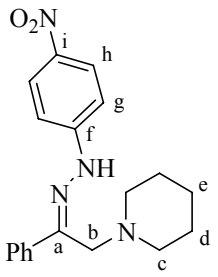
IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3174, 3059, 3026, 2966, 2852, 2817, 1601, 1583, 1556, 1513, 1493, 1454, 1445, 1323, 1253, 1166, 1147, 1119, 1071, 1004.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 296 (MH^+), 197.

Micro analysis : found : C 73.36, H 7.19, calculated : C 73.19, H 7.17.

314

N-(4-Nitrophenyl)-*N*'-(1-phenyl-2-piperidin-1-yl-ethylidene)-hydrazine



$C_{19}H_{22}N_4O_2$
Mol. Wt.: 338,40

To 482 mg (2.00 mmol, 1.0 eq.) of starting hydrazone **284** were added 301 µL (4.00 mmol, 2.0 eq.) of formaldehyde (in a 40% aqueous solution) and 396 µL (4.00 mmol, 2.0 eq.) of piperidine. The resulting mixture was heated at 110 °C for two hours. One more equivalent of aldehyde and amine were added, and the whole was heated again for two hours. The mixture was diluted with CH_2Cl_2, dried over anhydrous $MgSO_4$, and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (20 %) gave 607 mg (**90 %**) of Mannich adduct **314** as an orange solid.

R_f : 0.50 (Et_2O/PE, 30:70).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.58 (s, 1H, NH), 8.19 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H_h), 7.89 – 7.76 (m, 2H, H_{ortho}-Ph), 7.44 – 7.35 (m, 3H, Ph), 7.12 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H_g), 3.78 (s, 2H, H_b), 2.56 (brs, $2H_2$, H_c), 1.79 – 1.65 (m, $2H_2$, H_d), 1.65 – 1.52 (m, 2H, H_e).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 150.9 (C_q, C_f), 144.3 (C_q, C_a), 140.1 (C_q, C_i), 138.4 (C_q, Ph), 129.2 (CH_{para}-Ph), 128.9 (CH_{meta}-Ph), 126.7 (CH, C_h), 126.3 (CH_{ortho}-Ph), 112.0 (CH, C_g), 58.4 (CH_2, C_b), 54.3 (CH_2, C_c), 26.7 (CH_2, C_d), 24.2 (CH_2, C_e).

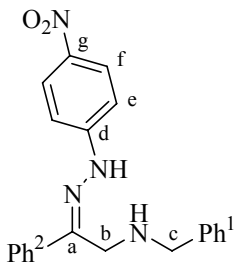
IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2940, 2854, 2804, 1600, 1508, 1329, 1264, 1140, 1110.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 338 (M), 279, 87.

Micro analysis : found : C 67.42, H 6.68, calculated : C 67.44, H 6.55.

315

Benzyl-{2-[(4-nitrophenyl)-hydrazono]-2-phenyl-ethyl}-amine



$C_{21}H_{20}N_4O_2$
Mol. Wt.: 360,41

To a solution of 50 mg (0.148 mmol, 1.0 eq.) of Mannich adduct **314** in 1.0 mL of chlorobenzene at room temperature were added 32 µL (0.296 mmol, 2.0 eq.) of benzylamine. The resulting mixture was heated at reflux and stirred for 8 hours. The solvent was evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with a gradient of Et_2O/PE (10 to 20%) gave 33 mg (**40 %**) of **315** as an orange solid, with 28 mg (**57 %**) of starting adduct.

R_f : 0.30 (Et_2O/PE, 20:80).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.92 (s, 1H, N-NH), 8.19 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, H_f), 7.74 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^2), 7.44 – 7.32 (m, 8H, Har), 7.13 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, H_e), 4.12, 3.89 (s, $2H_2$, H_b, H_c).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 150.8 (C_q, C_d), 145.0 (C_q, C_a), 140.3 (C_q, C_g), 138.9, 138.1 (C_q, Ph), 129.2, 129.2, 129.0, 128.7, 128.2, 126.6, 126.3 (CHar), 112.2 (CH, C_e), 53.7, 48.0 (CH_2, C_b, C_c).

IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2926, 1599, 1503, 1322, 1143, 1111.

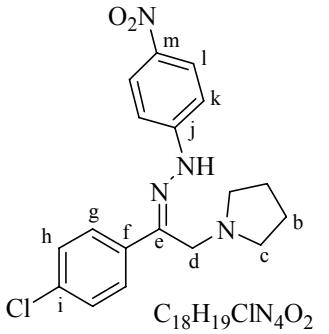
Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 360 ($M^{+\cdot}$), 254, 109.

HRMS (EI+) *m/z* calculated : 361.1665 ; found : 361.1659.

Mp : 118 – 120 °C.

317

N-[1-(4-chlorophenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-ethylidene]-*N*'-(4-nitrophenyl)-hydrazine



$C_{18}H_{19}ClN_4O_2$
Mol. Wt.: 358,82

To 275 mg (1.00 mmol, 1.0 eq.) of starting hydrazone **316** were added 232 µL (3.00 mmol, 3.0 eq.) of formaldehyde (in a 40% aqueous solution) and 417 µL (5.00 mmol, 5.0 eq.) of pyrrolidine. The resulting mixture was heated at 80 °C for three hours. The mixture was diluted with CH_2Cl_2, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (25%) gave 331 mg (**92 %**) of Mannich adduct **317** as a yellow solid.

R_f 0.50 (Et_2O/PE, 40:60).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.31 (s, 1H, NH), 8.18 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, H_l), 7.72 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 2H, H_g), 7.37 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 2H, H_h), 7.09 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H_k), 3.90 (s, 2H, H_d), 2.66 (brs, $2H_2$, H_c), 1.90 (brs, $2H_2$, H_b).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 150.7 (C_q, C_j), 144.5 (C_q, C_e), 140.3 (C_q, C_m), 136.6 (C_q, C_f), 135.0 (C_q, C_i), 129.0 (CH, C_h), 127.6 (CH, C_g), 126.6 (CH, C_l), 112.0 (CH, C_k), 58.4 (CH_2, C_d), 54.3 (CH_2, C_c), 24.2 (CH_2, C_b).

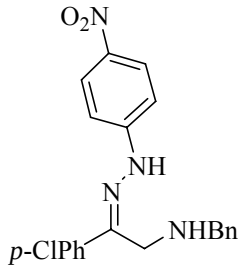
IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2963, 2929, 2809, 1598, 1508, 1492, 1331, 1268, 1110.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 358 (M), 219, 74.

Micro analysis : found : C 60.45, H 5.44, calculated : C 60.25, H 5.34.

Mp : 119 – 120 °C.

318
Benzyl-{2-[(4-nitrophenyl)-hydrazono]-2-phenyl-ethyl}-amine

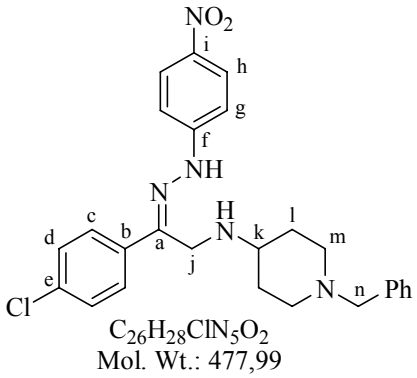


$C_{21}H_{19}ClN_4O_2$
Mol. Wt.: 394,85

To a solution of 75 mg (0.209 mmol, 1.0 eq.) of Mannich adduct **317** in 1.0 mL of chlorobenzene at room temperature were added 46 µL (0.419 mmol, 2.0 eq.) of benzylamine. The resulting mixture was heated at reflux and stirred for 8 hours. Solvent was evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (20 %) gave 17 mg (**18 %**) of **318** along with 16 mg (**16 %**) of starting adduct.

The preparation of this adduct is optimized later, the product is described in the following pages.

319
(1-Benzylpiperidin-4-yl)-{2-[(4-nitrophenyl)-hydrazono]-propyl}-amine



$C_{26}H_{28}ClN_5O_2$
Mol. Wt.: 477,99

To a solution of 75 mg (0.208 mmol, 1.0 eq.) of Mannich adduct **317** in 1.0 mL of chlorobenzene at room temperature were added 85 µL (0.417 mmol, 2.0 eq.) of 4-amino-*N*-benzylpiperidine. The resulting mixture was heated at reflux. The solvent was evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with EtOAc/PE (40%) gave 33 mg (**33 %**) of **319** as an orange solid.

R_f : 0.45 (EtOAc/PE, 40:60).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.22 (s, 1H, N-NH), 8.18 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H_h), 7.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_c), 7.37 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_d), 7.35 – 7.27 (m, 5H, Ph), 7.10 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H_g), 4.09 (s, 2H, H_j), 3.53 (s, 2H, H_n), 2.89 (brd, *J* = 11.8 Hz, 2H, H_m), 2.58 (ddd, *J* = 14.2, 10.2, 4.0 Hz, 1H, H_k), 2.10 – 2.05 (m, 2H, H_m), 1.96 (brd, *J* = 11.8 Hz, 2H, H_l), 1.57 – 1.48 (m, 2H, H_l).

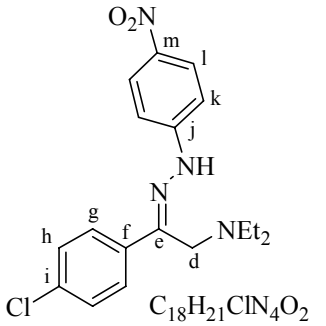
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 150.6 (C_q, C_f), 144.2 (C_q, C_a), 140.4 (C_q, C_i), 138.5 (C_q, Ph), 136.5 (C_q, C_b), 135.1 (C_q, C_e), 129.6 (CH, Ph), 129.2 (CH, C_d), 128.7 (CH, Ph), 127.5 (CH, Ph), 127.4 (CH, C_c), 126.6 (CH, C_h), 112.3 (CH, C_g), 63.5 (CH_2, C_n), 55.2 (CH, C_k), 52.5 (CH_2, C_m), 46.0 (CH_2, C_j), 32.9 (CH_2, C_l).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2928, 1599, 1508, 1492, 1330, 1267, 1110, 1096.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 478 (MH^+), 279, 192.

HRMS (CI, CH_4) *m/z* calculated : 478.2010 ; found : 478.2014 (MH^+).

320
[2-(4-chlorophenyl)-2-(4-nitrophenylhydrazono)-ethyl]-diethylamine



$C_{18}H_{21}ClN_4O_2$
Mol. Wt.: 360,84

To 275 mg (1.00 mmol, 1.0 eq.) of starting hydrazone **316** were added 232 µL (3.00 mmol, 3.0 eq.) of formaldehyde (in a 40% aqueous solution) and 1.0 mL (10.0 mmol, 10.0 eq., 0.1 M) of diethylamine. The resulting mixture was heated at reflux for 12 hours. The mixture was concentrated *in vacuo* and evaporated three times with toluene (3 x 5 mL) to remove any bis(diethylamino)methane formed. Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (15 %) gave 313 mg (**87 %**) of Mannich adduct as an orange oil.

R_f : 0.40 (Et_2O/PE, 20:80).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.58 (s, 1H, NH), 8.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_l), 7.72 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 2H, H_g), 7.37 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 2H, H_h), 7.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_k), 3.83 (s, 2H, H_d), 2.64 (q, *J* = 7.1 Hz, $2H_2$, -$\underline{CH_2}$-CH_3), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, $2H_3$, -CH_2-$\underline{CH_3}$).

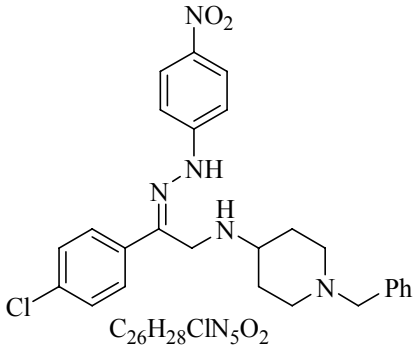
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 150.6 (C_q, C_j), 143.7 (C_q, C_e), 140.3 (C_q, C_m), 136.8 (C_q, C_f), 135.0 (C_q, C_i), 129.1 (CH, C_h), 127.5 (CH, C_g), 126.6 (CH, C_l), 112.1 (CH, C_k), 53.4 (CH_2, C_d), 47.5 (-$\underline{CH_2}$-CH_3), 12.4 (-CH_2-$\underline{CH_3}$).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2973, 2935, 2822, 1599, 1508, 1491, 1329, 1267, 1146, 110, 1096.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 360(M).

Micro analysis : found : C 59.91, H 6.06, calculated : C 59.91, H 5.87.

319
(1-Benzylpiperidin-4-yl)-{2-[(4-nitrophenyl)-hydrazono]-propyl}-amine



$C_{26}H_{28}ClN_5O_2$
Mol. Wt.: 477,99

To a solution of 75 mg (0.208 mmol, 1.0 eq.) of Mannich adduct **320** in 1.0 mL of chlorobenzene at room temperature were added 85 µL (0.417 mmol, 2.0 eq.) of 4-amino-*N*-benzylpiperidine. The resulting mixture was heated at reflux for 5 hours. The solvent was evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with EtOAc/PE (40 %) gave 78 mg (**78 %**) of **319** as an orange solid.

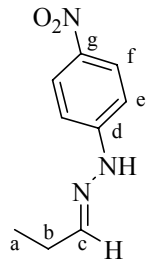
Description : see above.

B. Etude des nouvelles conditions

General procedure for the synthesis of starting hydrazones

To a solution of 1.0 eq. of aldehyde (put it first in the solvent, and wait its complete dissolution, heat if needed) in ethanol (3 M) were added 1.0 eq. of the desired hydrazine. The resulting mixture was stirred at room temperature until a precipitate appeared[254] (if not, add a drop of acetic acid) and then for two more hours. The solid was filtered off and rinsed with a solution of petroleum ether / ethanol (80:20) and then dried *in vacuo*.

328
N-(4-Nitrophenyl)-*N*'-propylidenehydrazine



$C_9H_{11}N_3O_2$
Mol. Wt.: 193,20

Hydrazine : *p*-nitrophenylhydrazine, 1.0 g (6.5 mmol),

Aldehyde : propionaldehyde, 470 µL (6.5 mmol),

Yield : 1.25 g (**100 %**) of hydrazone as an orange solid. It was obtained in a mixture (6:1) of two inseparable isomers.

R_f : 0.20 (Et_2O/PE 40:60).

Minor Isomer

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.16 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_f), 7.08 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_e), 6.64 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, H_c), 2.30 (qd, *J* = 7.5, 5.0 Hz, 2H, H_b), 1.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H_a).

Major Isomer

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.14 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_f), 7.96 (s, 1H, NH), 7.25 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, H_c), 7.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_e), 2.38 (qd, *J* = 7.5, 5.0 Hz, 2H, H_b), 1.17 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H_a).

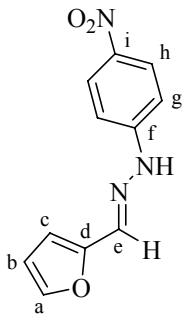
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 150.7 (C_q, C_d), 147.0 (CH, C_c), 139.9 (C_q, C_g), 126.5 (CH, C_f), 111.6 (CH, C_e), 26.1 (CH_2, C_b), 11.3 (CH_3, C_a).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3340, 2975, 1600, 1505, 1322, 1302, 1111.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 211 (MNH_4^+), 195 (MH_2^+).

[254] The expected hydrazone is solid in most cases with aromatic aldehydes. With aliphatic ones, it is often an oil.

330
N-Furan-2-ylmethylene-*N*'-4-nitrophenylhydrazine



$C_{11}H_9N_3O_3$
Mol. Wt.: 231,21

Hydrazine : *p*-nitrophenylhydrazine, 1.85 g (12.0 mmol),
Aldehyde : furfural, 1.00 mL (12.0 mmol),
Yield : 2.56 g (**92 %**) of hydrazone **330** as a red solid.

R_f : 0.30 (Et_2O/PE 60:40).

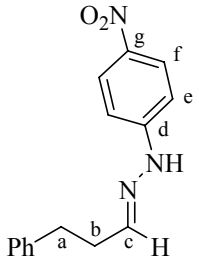
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.19 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_h), 8.12 (s, 1H, NH), 7.73 (s, 1H, H_e), 7.54 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H_a), 7.13 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_g), 6.73 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H_c), 6.52 (dd, *J* = 3.5, 1.5 Hz, 1H, H_b).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 149.8 (C_q, C_d), 149.6 (C_q, C_f), 144.5 (CH, C_a), 140.8 (C_q, C_i), 131.7 (CH, C_e), 126.6 (CH, C_h), 112.3 (CH, C_b), 112.2 (CH, C_g), 112.0 (CH, C_c).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3336, 1599, 1504, 1329, 1300, 1253, 1111.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 249 (MNH_4^+), 232 (MH^+).

332
N-(4-nitrophenyl)-*N*'-(3-phenylpropylidene) hydrazine



$C_{15}H_{15}N_3O_2$
Mol. Wt.: 269,30

Hydrazine : *p*-nitrophenylhydrazine, 1.0 g (6.5 mmol),
Aldehyde : hydrocinnamaldehyde, 860 µL (6.5 mmol),
Yield : 1.56 g (**89 %**) of hydrazone **332** as a pale yellow solid.
R_f : 0.35 (Et_2O/PE 60:40).

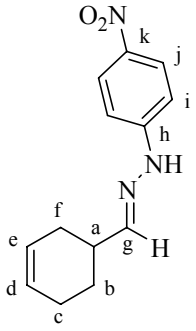
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.14 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_f), 7.70 (s, 1H, NH), 7.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, Ph), 7.26 – 7.20 (m, 4H, Ph and H_c), 6.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_e), 2.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_a), 2.68 (td, *J* = 7.5, 5.0 Hz, 2H, H_b).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 150.5 (C_q, C_d), 144.8 (CH, C_c), 141.2 (C_q, Ph), 140.1 (C_q, C_g), 128.9, 128.8 (CH, Ph), 126.7 (CH, C_f), 111.6 (CH, C_e), 34.1 (CH_2, C_b), 33.3 (CH_2, C_a).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3340, 2925, 1600, 1505, 1326, 1261, 1110.

Mass (ID ICP NH_3) ***m/z*** 287 (MNH_4^+), 270 (MH^+).

333
N-Cyclohex-3-enylmethylene-*N*'-(4-nitrophenyl) hydrazine



$C_{13}H_{15}N_3O_2$
Mol. Wt.: 245,28

Hydrazine : *p*-nitrophenylhydrazine, 1.0 g (6.5 mmol),
Aldehyde : 1,2,3,6-tetrahydrobenzaldehyde, 762 µL (6.5 mmol),
Yield : 1.59 g (**100 %**) of hydrazone **333** as an orange solid.
R_f : 0.25 (Et_2O/PE 40:60).

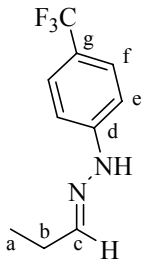
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.16 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_j), 7.74 (s, 1H, NH), 7.19 (d, *J* = 5 Hz, 1H, H_g), 7.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_i), 5.75 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, H_d or H_e), 5.74 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, H_d or H_e), 2.68 – 2.60 (m , 1H, H_a), 2.31 – 2.28 (m, 1H, H_f), 2.17 – 2.13 (m, 3H, H_c, H_f), 2.00 – 1.94 (m, 1H, H_b), 1.66 – 1.57 (m, 1H, H_b).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 150.4 (C_q, C_h), 148.9 (CH, C_g), 140.2 (C_q, C_k), 127.5, 125.7 (CH, C_d, C_e), 126.5 (CH, C_j), 111.6 (CH, C_i), 36.9 (CH, C_a), 29.1 (CH_2, C_f), 26.7 (CH_2, C_b), 24.7 (CH_2, C_c).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3339, 2985, 1600, 1505, 1325, 1304, 1110.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 263 (MNH_4^+), 246 (MH^+).

342
N-(4-Trifluoromethylphenyl)-*N*'-propylidenehydrazine



$C_{10}H_{11}F_3N_2$
Mol. Wt.: 216,20

Hydrazine : *p*-trifluoromethylphenylhydrazine, 881 mg (5.0 mmol),
Aldehyde : propionaldehyde, 0.36 mL (5.0 mmol),
Yield : 1.08 g (**100 %**) of hydrazone **342** as a red oil. Two isomers (4:1) were dectected by NMR, but not separated.
R_f : 0.65 (Et_2O/PE 40:60).

Minor Isomer

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.51 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Har), 7.10 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Har), 6.57 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, H_c), 2.26 (qd, *J* = 7.5, 5.0 Hz, 2H, H_b), 1.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H_a).
NH is over 13.0 ppm.

Major Isomer

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_f), 7.39 (s, 1H, NH), 7.14 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, H_c), 7.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_e), 2.36 (qd, *J* = 7.5, 5.0 Hz, 2H, H_b), 1.16 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H_a).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 148.2 (C_q, C_d), 144.5 (CH, C_c), 126.9 (CH, C_f), 125.2 (q, J_{C-F} = 270 Hz, C_q, CF_3), 121.5 (q, J_{C-F} = 32 Hz, C_q, C_g), 112.7 (CH, C_e), 25.9 (CH_2, C_b), 11.5 (CH, C_a).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3341, 2981, 2937, 2878, 1615, 1529, 1419, 1328, 1162, 1113, 1063.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 233, 218 (MH_2^+), 217 (MH^+), 198.

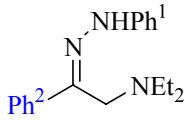
General procedure for the synthesis of Mannich adducts in diethylamine

To 1.0 eq. of starting hydrazone were added 3.0 eq. of formaldehyde (in a 40% aqueous solution) (2.0 eq. with other aldehydes) and 10.0 eq. of diethylamine[255]. The resulting mixture was heated at reflux.

After completion, the mixture was diluted with CH_2Cl_2, concentrated *in vacuo* and evaporated three times with toluene (3 x 5 mL) to remove any bis(diethylamino)methane formed. Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE gave the Mannich adduct.

1. Hydrazones non activées

321
Diethyl-2-phenyl-2-phenylhydrazonoethylamine



$C_{18}H_{23}N_3$
Mol. Wt.: 281,40

Hydrazone : *N*-benzylidene-*N'*-phenyl-hydrazine **273**, 197 mg, 1.0 mmol.
Formaldehyde : 225 µL, 3.00 mmol., 3.0 eq.
Diethylamine : 1.0 mL, 10.0 mmol., 10.0 eq.
Heating : 24 hours.
Yield : Purification with Et_2O/PE (10 %) gave 240 mg (**85 %**) of hydrazone **321** as a brown oil.

R_f : 0.80 (Et_2O/PE 30:70).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.50 (s, 1H, NH), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^2), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{meta}-Ph^2), 7.33-7.29 (m, 3H, H_{para}-Ph^2, H_{meta}-Ph^1), 7.17 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^1), 6.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 3.83 (s, 2H, CH_2-N), 2.64 (q, *J* = 7.0 Hz, $2H_2$, -C$\underline{H_2}$-CH_3), 1.17 (t, *J* = 7.0 Hz, $2H_3$, -CH_2-C$\underline{H_3}$).

[255] Si les quantités de réactifs sont suffisamment élevées, il est possible de réduire la stoechiométrie de l'amine à 3 - 5 eq., en veillant à conserver au minimum 1 mL d'amine.

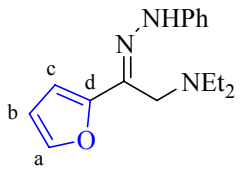
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 146.1 (C_q, Ph^1), 140.5 (C_q, C=N), 139.5 (C_q, Ph^2), 129.6, 128.7 (CH_{meta}-$Ph^{1,2}$), 127.9 (CH_{para}-Ph^2), 125.9 (CH_{ortho}-Ph^2), 119.9 (CH_{para}-Ph^1), 113.2 (CH_{ortho}-Ph^1), 53.0 (N=C-$\underline{C}H_2$-N), 47.4 ($\underline{C}H_2$-CH_3), 12.5 (CH_2-$\underline{C}H_3$).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2972, 2935, 1602, 1493, 1444, 1256, 1166.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 281 (M^+), 209, 75.

Microanalysis : found : C 76.65, H 8.28, calculated : C 76.83, H 8.24.

322
Diethyl-2-furan-2-yl-2-(4-nitrophenylhydrazono)-ethylamine



$C_{16}H_{21}N_3O$
Mol. Wt.: 271,36

Hydrazone : *N*-furan-2-ylmethylene-*N'*-phenylhydrazine, 187 mg, 1.0 mmol.
Formaldehyde : 225 µL, 3.00 mmol., 3.0 eq.
Diethylamine : 1.0 mL, 10.0 mmol., 10.0 eq.
Heating : 24 hours.
Yield : Purification with Et_2O/PE (10 %) gave mg (**44 %**) of hydrazone **322** as a brown oil.

R_f : 0.75 (Et_2O/PE 30:70).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.28 (s, 1H, NH), 7.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H_a), 7.30 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{meta}-Ph), 7.14 – 7.12 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph), 6.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{para}-Ph), 6.61 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H_c), 6.47 (dd, *J* = 3.5, 2.0 Hz, 1H, H_b), 3.73 (s, 2H, CH_2-N), 2.63 (q, *J* = 7.0 Hz, $2H_2$, $C\underline{H}_2$-CH_3), 1.16 (t, , *J* = 7.0 Hz, $2H_3$, CH_2-$C\underline{H}_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 153.4 (C_q, C_d), 145.8 (C_q, Ph), 142.9 (CH, C_a), 133.8 (C_q, C=N), 129.6 (CH_{meta}-Ph), 120.1 (CH_{para}-Ph), 113.3 (CH_{ortho}-Ph), 112.0 (CH, C_b), 107.2 (CH, C_c), 52.3 (N=C-$\underline{C}H_2$-N), 47.2 ($\underline{C}H_2$-CH_3), 12.3 (CH_2-$\underline{C}H_3$).

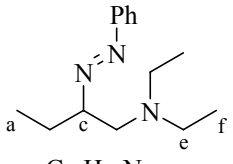
IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2971, 2934, 1601, 1559, 1514, 1494, 1259, 1165.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 271 (M^+), 199, 75.

HRMS (EI+) *m/z* calculated : 271.1685 ; found : 271.1681.

2. Vers un couplage efficace d'alkylhydrazones

323
Diethyl-(2-phenylazobutyl)-amine



$C_{14}H_{23}N_3$
Mol. Wt.: 233,35

Hydrazone : *N*-phenyl-*N'*-propylidene-hydrazine **VmIIth13**, 161 mg, 1.09 mmol.
Formaldehyde : 155 + 155 µL, 2.17 + 2.17 mmol., 2.0 + 2.0 eq.
Diethylamine : 1.0 mL, 10.0 eq.
Heating : 5 + 5 hours.
Yield : Purification with a gradient of Et_2O/PE (20 to 40 %) gave 81 mg (**44 %**) of azo adduct **323** as a yellow oil.

R_f : 0.50 (Et_2O/PE, 40:60).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.70 – 7.67 (m, 2H, Har), 7.48 – 7.43 (m, 3H, Har), 3.80 (ddd, *J* = 13.1, 8.0, 4.8 Hz, 1H, H_c), 3.10 (dd, *J* = 13.5, 8.0 Hz, 1H, H_d), 2.87 (dd, *J* = 13.5, 4.8 Hz, 1H, H_d), 2.54 (q, *J* = 7.1 Hz, $2H_2$, H_e), 1.92 – 1.85 (m, 2H, H_b), 1.00 (t, *J* = 7.1 Hz, $2H_3$, H_f), 0.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H_a).

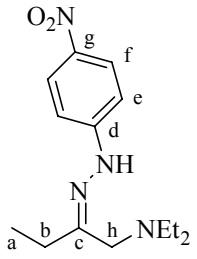
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 152.7 (C_q, Ph), 130.5, 129.0, 122.6 (CH, Ph), 77.7 (CH, C_c), 61.5 (CH_2, C_d), 48.0 (CH_2, C_e), 25.5 (CH_2, C_b), 12.3 (CH_3, C_f), 10.9 (CH_3, C_a).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2969, 2933, 2805, 1601, 1454, 1383, 1204, 1069.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 234 (MH^+), 218, 191, 150.

HRMS (EI+) *m/z* calculated : 233.1892 ; found : 233.1886.

329
Diethyl-2-(4-nitrophenylhydrazono)-butylamine



$C_{14}H_{22}N_4O_2$
Mol. Wt.: 278,35

Hydrazone : *N*-(4-nitrophenyl)-*N*'-propylidenehydrazine **328**, 193 mg, 1.00 mmol.
Formaldehyde : 255 µL, 3.00 mmol., 3.0 eq.
Diethylamine : 1.0 mL, 10.0 eq.
Heating : 24 hours.
Yield : Purification with a gradient of EtOAc/PE (10 to 100 %) gave 50 mg (**18 %**) and 134 mg (**48 %**) of the two isomers of the Mannich adduct **329** as orange-brown solids.

Major Isomer

R_f : 0.05 (EtOAc).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.15 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_f), 7.80 (s, 1H, NH), 7.08 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_e), 3.20 (s, 2H, H_h), 2.56 (q, *J* = 7.0 Hz, $2H_2$, N-$C\underline{H_2}$-CH_3), 2.42 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_b), 1.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H_a), 1.05 (t, *J* = 7.0 Hz, $2H_3$, N-CH_2-$C\underline{H_3}$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 154.6 (C_q, C_c), 150.7 (C_q, C_d), 140.3 (C_q, C_g), 126.5 (CH, C_f), 112.1 (CH, C_e), 59.0 (CH_2, C_h), 47.4 (N-$\underline{C}H_2$-CH_3), 20.3 (CH_2, C_b) 12.4 (N-CH_2-$\underline{C}H_3$), 10.1 (CH_3, C_a).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2985, 2927, 1597, 1503, 1328, 1111.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 278 (M^+).

HRMS (EI+) *m/z* calculated : 278.1741 ; found : 278.1743.

Mp : 90 – 91 °C.

Minor Isomer

R_f : 0.60 (EtOAc/PE 30:70).

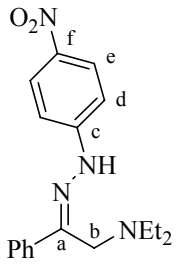
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.15 (s, 1H, NH), 8.12 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_f), 6.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_e), 3.35 (s, 2H, H_h), 2.53 (q, *J* = 7.0 Hz, $2H_2$, N-$C\underline{H_2}$-CH_3), 2.31 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_b), 1.17 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H_a), 1.12 (t, *J* = 7.0 Hz, $2H_3$, N-CH_2-$C\underline{H_3}$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 151.2 (C_q, C_d), 150.6 (C_q, C_c), 139.2 (C_q, C_g), 126.7 (CH, C_f), 111.1 (CH, C_e), 59.0 (CH_2, C_h), 47.3 (N-$\underline{C}H_2$-CH_3), 31.5 (CH_2, C_b) 12.2 (N-CH_2-$\underline{C}H_3$), 11.4 (CH_3, C_a).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2986, 2928, 1597, 1503, 1319, 1110.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 278 (M^+).

334
Diethyl-2-(4-nitrophenylhydrazono)-2-phenylethylamine



$C_{18}H_{22}N_4O_2$
Mol. Wt.: 326,39

Hydrazone : *N*-benzylidene-*N*'-(4-nitrophenyl)-hydrazine **284**, 241 mg, 1.00 mmol.

Formaldehyde : 255 µL, 3.00 mmol., 3.0 eq.

Diethylamine : 1.0 mL, 10.0 eq.

Heating : 18 hours.

Yield : Purification with Et_2O/PE (20 %) gave 279 mg (**85 %**) of Mannich adduct **334** as an orange solid.

R_f : 0.20 (Et_2O/PE 20:80).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.58 (s, 1H, NH), 8.19 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_e), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph), 7.45 – 7.36 (m, 3H, Ph), 7.11 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_d), 3.87 (s, 2H, H_b), 2.66 (q, *J* = 7.0 Hz, $2H_2$, $C\underline{H}_2$-CH_3), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, $2H_3$, CH_2-$C\underline{H}_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 150.8 (C_q, C_c), 145.0 (C_q, C_a), 140.1 (C_q, C_f), 138.4 (C_q, Ph), 129.1 (CH_{para}-Ph), 128.9 (CH_{meta}-Ph), 126.6 (CH, C_e), 126.3 (CH_{ortho}-Ph), 112.0 (CH, C_d), 53.7 (CH_2, C_b), 47.5 ($\underline{C}H_2$-CH_3), 12.4 (CH_2-$\underline{C}H_3$).

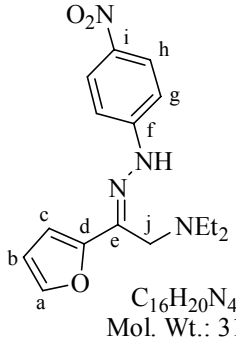
IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2972, 2934, 1600, 1507, 1495, 1326, 1268, 1167, 1142, 1110.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 326 (M^+), 253, 75.

HRMS (EI+) *m/z* calculated : 326.1743 ; found : 326.1746.

Mp : 73 – 74 °C.

336
Diethyl-2-furan-2-yl-2-(4-nitrophenylhydrazono)-ethylamine



$C_{16}H_{20}N_4O_3$
Mol. Wt.: 316,36

Hydrazone : *N*-furan-2-ylmethylene-*N'*-4-nitrophenylhydrazine **330**, 232 mg, 1.00 mmol.

Formaldehyde : 255 µL, 3.00 mmol., 3.0 eq.

Diethylamine : 1.0 mL, 10.0 eq.

Heating : 2.5 hours.

Yield : Purification with Et_2O/PE (30 %) gave 291 mg (**91 %**) of Mannich adduct **336** as an orange solid.

R_f : 0.40 (Et_2O/PE 30:70).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.29 (s, 1H, NH), 8.17 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_h), 7.50 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H_a), 7.07 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_g), 6.71 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H_c), 6.48 (dd, *J* = 3.5, 1.7 Hz, 1H, H_b), 3.76 (s, 2H, H_j), 2.64 (q, *J* = 7.0 Hz, $2H_2$, $C\underline{H}_2$-CH_3), 1.17 (t, , *J* = 7.0 Hz, $2H_3$, CH_2-$C\underline{H}_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 152.2 (C_q, C_d), 150.4 (C_q, C_f), 143.9 (CH, C_a), 140.2 (C_q, C_i), 137.7 (C_q, C_e), 126.6 (CH, C_h), 112.2 (CH, C_b), 112.0 (CH, C_g), 109.3 (CH, C_c), 52.6 (CH_2, C_j), 47.3 ($\underline{C}H_2$-CH_3), 12.1 (CH_2-$\underline{C}H_3$).

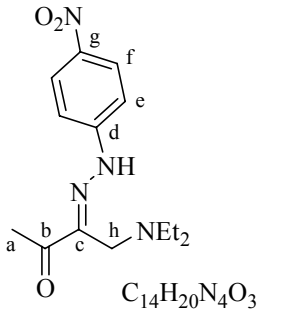
IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2972, 2927, 1599, 1502, 1324, 1283, 1111.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 316 (M^+), 75.

HRMS (EI+) *m/z* calculated : 316.1535 ; found : 316.1530.

Mp : 121 – 122 °C.

337
4-diethylamino-3-(4-nitrophenylhydrazono)-butan-2-one



$C_{14}H_{20}N_4O_3$
Mol. Wt.: 292,33

Hydrazone : 1-(4-nitrophenylhydrazono)-propan-2-one, 207 mg, 1.00 mmol.

Formaldehyde : 255 µL, 3.00 mmol., 3.0 eq.

Diethylamine : 1.0 mL, 10.0 eq.

Heating : 4 hours.

Yield : Purification with Et_2O/PE (30 %) gave 241 (**83 %**) of Mannich adduct **337** as an orange solid.

R_f : 0.30 (Et_2O/PE 50:50).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.24 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_f), 7.18 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_e), 3.78 (s, 2H, H_h), 2.55 (q, *J* = 7.0 Hz, $2H_2$, $C\underline{H}_2$-CH_3), 2.51 (s, 3H, H_a), 1.11 (t, *J* = 7.0 Hz, $2H_3$, CH_2-$C\underline{H}_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 197.5 (C_q, C_b), 149.0 (C_q, C_d), 143.2 (C_q, C_c), 142.1 (C_q, C_g), 126.4 (CH, C_f), 113.4 (CH, C_e), 49.4 (CH_2, C_h), 47.2 ($\underline{C}H_2$-CH_3), 24.8 (CH, C_a), 12.0 (CH_2-$\underline{C}H_3$).

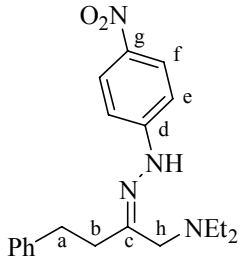
IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2976, 2935, 1671, 1601, 1569, 1507, 1330, 1229, 1167, 1111.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 293 (MH^+), 220, 76.

Microanalysis : calculated : C 57.52, H 6.90, found : C 57.22 , H 6.95.

Mp : 81 – 82 °C.

338
Diethyl-2-(4-nitrophenylhydrazono)-4-phenylbutylamine



$C_{20}H_{26}N_4O_2$
Mol. Wt.: 354,45

Hydrazone : *N*-(4-nitrophenyl)-*N*'-(3-phenylpropylidene) hydrazine, **332**, 269 mg, 1.00 mmol.

Formaldehyde : 255 µL, 3.00 mmol., 3.0 eq.

Diethylamine : 1.0 mL, 10.0 eq.

Heating : 15 hours.

Yield : Purification with a gradient of Et_2O/PE (50 to 80 %) gave 264 mg (**75 %**) and 63 mg (**18 %**) of the two isomers of the Mannich adduct **338** as an orange solid.

Major Isomer

R_f : 0.20 (Et_2O/PE 80:20).

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.07 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_f), 7.36 – 7.33 (m, 2H, Ph), 7.35 (s, 1H, NH), 7.29 – 7.23 (m, 3H, Ph), 6.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_e), 3.19 (s, 2H, H_h), 2.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H_a), 2.76 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H_b), 2.57 (q, *J* = 7.0 Hz, $2H_2$, $C\underline{H_2}$-CH_3), 1.07 (t, *J* = 7.0 Hz, $2H_3$, -CH_2-$C\underline{H_3}$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 153.5 (C_q, C_c), 150.9 (C_q, C_d), 141.5 (C_q, Ph), 140.1 (C_q, C_g), 129.4, 128.7 (CH, Ph), 127.3 (CH_{para}-Ph), 126.3 (CH, C_f), 112.0 (CH, C_e), 59.2 (CH_2, C_h), 47.4 ($\underline{C}H_2$-CH_3), 30.7 (CH_2, C_a), 29.7 (CH_2, C_b), 12.2 (CH_2-$\underline{C}H_3$).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2971, 2933, 1598, 1503, 1322, 1111.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 354 (M^+), 281, 75.

HRMS (EI+) *m/z* calculated : 354.2056 ; found : 354.2057.

Mp : 85 – 87 °C.

Minor Isomer

R_f : 0.20 (Et_2O/PE 20:80).

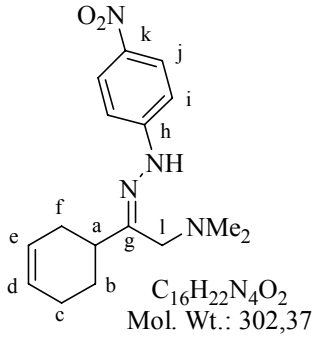
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.23 (s, 1H, NH), 8.15 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_f), 7.36 – 7.32 (m, 2H, Har), 7.29 – 7.22 (m, 3H, Har), 6.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_e), 3.37 (s, 2H, H_h), 2.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_b), 2.63 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_a), 2.55 (q, *J* = 7.0 Hz, $2H_2$, $C\underline{H_2}$-CH_3), 1.13 (t, *J* = 7.0 Hz, $2H_3$, CH_2-$C\underline{H_3}$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 151.2 (C_q, C_d), 148.7 (C_q, C_c), 141.8 (C_q, Ph), 139.4 (C_q, C_g), 128.9, 128.8 (CHar), 126.6 (CH, C_f), 126.5 (CH, Ph), 111.2 (CH, C_e), 56.5 (CH_2, C_h), 47.3 ($\underline{C}H_2$-CH_3), 39.9 (CH_2, C_a), 33.1 (CH_2, C_b), 12.4 (CH_2-$\underline{C}H_3$).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2978, 2934, 1597, 1501, 1318, 1109.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 354 (M^+), 75.

340
2-Cyclohex-3-enyl-2-(4-nitrophenylhydrazono)-ethyldimethylamine



$C_{16}H_{22}N_4O_2$
Mol. Wt.: 302,37

Hydrazone : *N*-Cyclohex-3-enylmethylene-*N*'-(4-nitrophenyl) hydrazine, **333**, 179 mg, 0.73 mmol.

Bis(dimethylamino)methane *:* 1.0 mL, 10.0 eq.

Heating : 10 hours.

Yield : Purification with a gradient of Et_2O/PE (20 to 50 %) gave two isomers of the desired Mannich adduct **340** as orange solids [major one : 78 mg (**26 %**), minor one : 18 mg (**6 %**)] and **59 %** of the starting hydrazone.

Major isomer

R_f : 0.40 (Et_2O/PE 40:60).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.76 (s, 1H, NH), 8.11 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_j), 6.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_i), 5.75 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, H_d or H_e), 5.71 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, H_d or H_e), 3.26 (s, 2H, H_l), 2.46 – 2.37 (m , 1H, H_a), 2.26 (s, $2H_3$, Me), 2.23 – 2.17 (m, 2H, H_f), 2.18 – 2.10 (m, 2H, H_c), 1.99 – 1.92 (m, 1H, H_b), 1.62-1.52 (m, 1H, H_b).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 151.5 (C_q, C_g), 151.3 (C_q, C_h), 139.4 (C_q, C_k), 127.1, 126.6 (CH, C_d, C_e), 126.2 (CH_j), 111.5 (CH_i), 60.4 (CH_2, C_l), 45.2 (N-Me_2), 42.2 (CH, C_a), 29.3 (CH_2, C_f), 26.9 (CH_2, C_b), 25.8 (CH_2, C_c).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2926, 1598, 1506, 1327, 1274, 1110.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 302 (M^+), 270.

HRMS (EI+) *m/z* calculated : 302.1743 ; found : 302.1740.

Mp : 125 – 126 °C.

Minor isomer

R_f : 0.10 (Et_2O/PE 40:60).

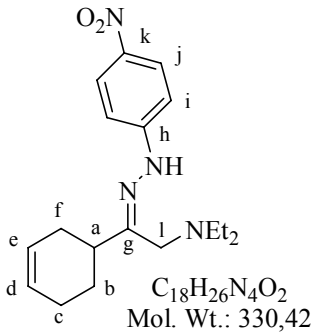
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.16 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_j), 7.92 (s, 1H, NH), 6.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_i), 5.78 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, H_d or H_e), 5.77 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, H_d or H_e), 3.14 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H_l), 3.06 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H_l), 2.87 – 2.79 (m, 1H, H_a), 2.51 – 2.41 (m , 1H, H_b), 2.27 (s, $2H_3$, N-Me_2), 2.21 – 2.16 (m, 3H, H_f, H_b), 1.94 – 1.90 (m, 2H, H_c).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 153.6 (C_q, C_g), 150.6 (C_q, C_h), 140.4 (C_q, C_k), 127.5, 126.6 (CH, C_d, C_e), 126.5 (CH, C_j), 112.2 (CH, C_i), 63.7 (CH_2, C_l), 45.9 (N-Me_2), 34.4 (CH, C_a), 27.5 (CH_2, C_f), 25.6 (CH_2, C_b), 25.3 (CH_2, C_c).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2941, 1598, 1506, 1330, 1263, 1111.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 302 (M^+), 270.

341
2-Cyclohex-3-enyl-2-(4-nitrophenylhydrazono)-ethyldiethylamine



$C_{18}H_{26}N_4O_2$
Mol. Wt.: 330,42

Hydrazone : *N*-cyclohex-3-enylmethylene-*N*'-(4-nitrophenyl) hydrazine, **333**, 179 mg, 0.73 mmol.

Bis(diethylamino)methane : 0.57 mL, 4.0 eq.

Heating : 12 hours.

Yield : Purification with Et_2O/PE (10 %) gave 142 mg (**59 %**) of the Mannich adduct **341** as an orange solid.

R_f : 0.65 (Et_2O/PE 40:60).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.29 (s, 1H, NH), 8.12 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_j), 6.94 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_i), 5.75 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, H_d or H_e), 5.72 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, H_d or H_e), 3.40 (s, 2H, H_l), 2.54 (q, *J* = 7.0 Hz, $2H_2$, N-C$\underline{H}_2$-CH_3), 2.46 – 2.37 (m , 1H, H_a), 2.23 – 2.19 (m, 2H, H_f), 2.17 – 2.11 (m, 2H, H_c), 1.98 – 1.94 (m, 1H, H_b), 1.63 – 1.52 (m, 1H, H_b), 1.13 (t, *J* = 7.0 Hz, $2H_3$, N-CH_2-C$\underline{H}_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 152.0 (C_q, C_g), 151.3 (C_q, C_h), 139.3 (C_q, C_k), 127.1, 126.7 (CH, C_d, C_e), 126.3 (CH, C_j), 111.1 (CH, C_i), 55.3 (CH_2, C_l), 47.2 (N-$\underline{C}H_2$-CH_3), 42.3 (CH, C_a), 29.5 (CH_2, C_f), 27.1 (CH_2, C_b), 25.9 (CH_2, C_c), 12.3 (N-CH_2-$\underline{C}H_3$).

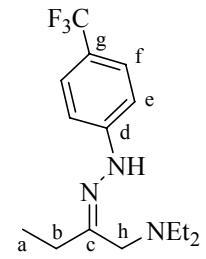
IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2927, 2358, 1598, 1507, 1328, 1264, 1110.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 330 (M^+), 300, 228, 195, 87, 75.

HRMS (EI+) *m/z* calculated : 330.2056 ; found : 330.2058.

Mp : 84 – 85 °C.

343
Diethyl-2-(4-trifluoromethylphenylhydrazono)-butylamine



$C_{15}H_{22}F_3N_3$
Mol. Wt.: 301,35

Hydrazone : *N*-(4-trifluoromethylphenyl)-*N'*-propylidenehydrazine **342** , 216 mg, 1.00 mmol.
Formaldehyde : 255 µL, 3.00 mmol., 3.0 eq.
Diethylamine : 1.0 mL, 10.0 eq.
Heating : 15 hours.
Yield : Purification with a gradient of Et_2O/PE (20 to 50 %) gave 35 mg (**12 %**) of Mannich adduct **343** as a red oil and 47 mg (**22 %**) of starting hydrazone.

R_f : 0.45 (Et_2O/PE 30:70).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H, NH), 7.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_f), 7.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_e), 3.33 (s, 2H, H_h), 2.53 (q, *J* = 7.0 Hz, $2H_2$, N-C$\underline{H_2}$-CH_3), 2.31 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_b), 1.17 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H_a), 1.12 (t, *J* = 7.0 Hz, $2H_3$, N-CH_2-C$\underline{H_3}$).

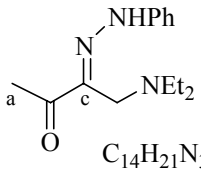
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 149.1 (C_q, C_d), 147.8 (C_q, C_c), 126.8 (CH, C_f), 125.5 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 278 Hz, C_q, CF_3), 120.3 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32 Hz, C_q, C_g), 111.8 (CH, C_e), 55.7 (CH_2, C_h), 47.2 (N-C$\underline{H_2}$-CH_3), 31.6 (CH_2, C_b) 12.2 (N-CH_2-C$\underline{H_3}$), 11.5 (CH_3, C_a).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2973, 2935, 1613, 1532, 1322, 1164, 1108, 1062.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 302 (MH^+), 257, 229, 76.

3. Hydrazones portant un groupement attracteur

344
4-Diethylamino-3-(phenylhydrazono)-butan-2-one



$C_{14}H_{21}N_3O$
Mol. Wt.: 247,34

Hydrazone : 1-(phenylhydrazono)-propan-2-one **76**, 162 mg, 1.00 mmol.
Formaldehyde : 155 µL, 2.00 mmol., 2.0 eq.
Diethylamine : 1.0 mL, 10.0 eq.
Heating : 4 hours.
Yield : Purification with Et_2O/PE (15 %) gave 246 mg (**100 %**) of Mannich adduct **344** as a yellow oil.

R_f : 0.35 (Et_2O/PE, 20:80).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.30 (brs, 1H, NH), 7.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{meta}-Ph), 7.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph), 7.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{para}-Ph), 3.75 (s, 2H, H_d), 2.52 (q, *J* = 7.2 Hz, $2H_2$, N-C$\underline{H_2}$-CH_3), 2.49 (s, 3H, H_a), 1.10 (t, *J* = 7.2 Hz, $2H_3$, N-CH_2-C$\underline{H_3}$).

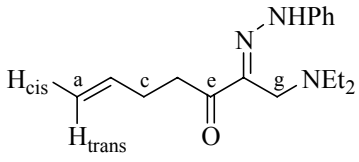
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 197.5 (C_q, C_b), 144.0, 139.6 (C_q, C_c, Ph), 129.8 (CH_{meta}-Ph), 122.4 (CH_{para}-Ph), 114.2 (CH_{ortho}-Ph), 48.7 (CH_2, C_d), 47.1 (N-$\underline{C}H_2$-CH_3) 24.6 (CH, C_a), 12.1 (N-CH_2-$\underline{C}H_3$).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2971, 2934, 2843, 1666, 1602, 1556, 1494, 1455, 1376, 1291, 1228, 1190, 1167.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 248 (MH^+), 175, 75.

Micro analysis : found : C 68.14, H 8.55, calculated : C 67.98, H 8.56.

345
1-Diethylamino-1-phenyl-2-(phenylhydrazono)-hept-6-en-3-one



$C_{17}H_{25}N_3O$
Mol. Wt.: 287,40

Hydrazone : 1-(phenylhydrazono)-hex-5-en-2-one, **211**, 308 mg, 1.52 mmol.
Formaldehyde : 236 µL, 3.05 mmol., 2.0 eq.
Diethylamine : 1.5 mL, 10.0 eq.
Heating : 8 hours.
Yield : Purification with Et_2O/PE (10 %) gave 272 mg (**38 % over 5 steps**) of Mannich adduct **351** as an orange oil.
R_f : (Et_2O/PE, 40:60).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.37 (brs, 1H, NH), 7.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{meta}-Ph), 7.19 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph), 7.01 (tt, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H, H_{para}-Ph), 5.92 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 7.0 Hz, 1H, H_b), 5.10 (dd, *J* = 17.0, 1.7 Hz, 1H, H_{trans}), 5.00 (dd, *J* = 10.2, 1.7 Hz, 1H, H_{cis}), 3.75 (s, 2H, H_g), 3.08 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H_d), 2.52 (q, *J* = 7.2 Hz, $2H_2$, C$\underline{H_2}$$CH_3$), 2.46 (dt, *J* = 7.0, 7.0 Hz, 2H, H_c), 1.10 (t, *J* = 7.2 Hz, $2H_3$, CH_2C$\underline{H_3}$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 204.8 (C_q, C_e), 144.0, 139.1 (C_q, C=N, Ph), 138.4 (CH, C_b), 129.8 (CH_{meta}-Ph), 122.4 (CH_{para}-Ph), 115.2 (CH_2, C_a), 114.1 (CH_{ortho}-Ph), 48.9 (CH_2, C_g), 47.1 (C$\underline{H_2}$$CH_3$), 35.7 ($CH_2$, C_d), 29.8 (CH_2, C_c), 12.1 (CH_2C$\underline{H_3}$).

IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2976, 1659, 1602, 1559, 1495, 1379, 1232, 1208, 1167.

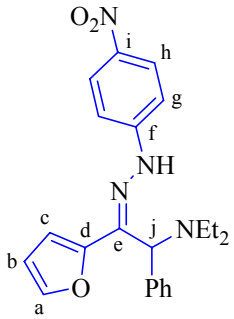
Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 288 (MH^+), 215.

Micro analysis : found : C 70.86, H 8.72, calculated : C 71.04, H 8.77.

4. Autres aldéhydes

348

Diethyl-2-furan-2-yl-2-(4-nitrophenylhydrazono)-1-phenylethylamine



$C_{22}H_{24}N_4O_3$
Mol. Wt.: 392,45

Hydrazone : *N*-furan-2-ylmethylene-*N'*-4-nitrophenylhydrazine, **330**, 232 mg, 1.0 mmol.

Benzaldehyde : 203 µL, 2.0 mmol., 2.0 eq.

Diethylamine : 1.0 mL, 10.0 eq.

Heating : 24 hours.

Yield : Purification with a gradient of Et_2O/PE (0 to 10 %) gave 110 mg (**28 %**) of Mannich adduct **348** as an orange solid.

R_f : 0.20 (Et_2O/PE 20:80).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 13.29 (s, 1H, NH), 8.20 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_h), 7.50 (dd, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph), 7.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H_a), 7.32 – 7.30 (m, 3H, Ph), 7.12 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_g), 6.73 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H_c), 6.43 (dd, *J* = 3.5, 2.0 Hz, 1H, H_b), 5.03 (s, 1H, H_j), 2.77 (q, *J* = 7.0 Hz, H_2, $C\underline{H_2}$-CH_3), 2.73 (q, *J* = 7.0 Hz, H_2, $C\underline{H_2}$-CH_3), 1.05 (t, *J* = 7.0 Hz, $2H_3$, CH_2-$C\underline{H_3}$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 152.1 (C_q, C_d), 150.1 (C_q, C_f), 143.5 (CH, C_a), 140.2 (C_q, Ph), 138.7 (C_q, C_i), 137.6 (C_q, C_e), 129.4, 129.1 (CH, Ph), 128.8 (CH_{para}-Ph), 126.7 (CH, C_h), 112.2 (CH, C_b), 111.0 (CH, C_g), 109.2 (CH, C_c), 69.3 (CH, C_j), 42.8 ($\underline{C}H_2$-CH_3), 10.5 (CH_2-$\underline{C}H_3$).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2972, 2927, 1599, 1508, 1328, 1268, 1110.

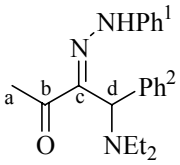
Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 391 ($M\text{-}H^+$), 319, 75.

HRMS (EI+) *m/z* calculated : 392.1849; found : 392.1848.

Mp : 98 – 100 °C.

349

4-Diethylamino-4-phenyl-3-(phenylhydrazono)-butan-2-one



$C_{20}H_{25}N_3O$
Mol. Wt.: 323,43

Hydrazone : 1-(phenylhydrazono)-propan-2-one, **76**, 172 mg, 1.06 mmol.

Benzaldehyde : 214 µL, 2.12 mmol., 2.0 eq.

Diethylamine : 1.0 mL, 10.0 eq.

Heating : 8 hours.

Yield : Purification with a gradient of Et_2O/PE (10 to 30 %) gave 251 mg (**74 %**) of Mannich adduct **349** and 60 mg (**21 %**) of alcohol **350** as orange oils.

R_f : 0.70 (Et_2O/PE, 20:80).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 13.00 (brs, 1H, NH), 7.54 (m, 2H, H_{ortho}-Ph^2), 7.38 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, H_{meta}-Ph^1), 7.33 – 7.28 (m, 3H, Har), 7.25 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^1), 7.00 (tt, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 5.41 (s, 1H, H_d), 2.72 (dq, *J* = 14.0, 7.1 Hz, 2H, N-C<u>H$_2$</u>-CH_3), 2.64 (dq, *J* = 14.0, 7.1 Hz, 2H, N-C<u>H$_2$</u>-CH_3), 2.42 (s, 3H, H_a), 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H_3, N-CH_2-C<u>H$_3$</u>).

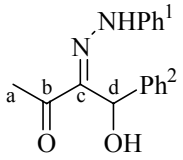
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 197.2 (C_q, C_b), 143.8 (C_q, Ph^1), 140.7 (C_q, C_c), 138.6 (C_q, Ph^2), 129.9, 129.1, 128.7, 128.0 (CHar), 122.4 (CH_{para}-Ph^1), 114.1 (CH_{ortho}-Ph^1), 64.5 (CH, C_d), 42.4 (N-<u>C</u>H_2-CH_3), 25.1 (CH_3, C_a), 10.4 (N-CH_2-<u>C</u>H_3).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3064, 3030, 2975, 2935, 2875, 1665, 1602, 1557, 1494, 1363, 1233, 1189, 1168, 1025.

Mass (IE) *m/z* 323 (M^{+}), 249, 231, 207, 105.

350

4-Hydroxy-4-phenyl-3-(phenylhydrazono)-butan-2-one



$C_{16}H_{16}N_2O_2$
Mol. Wt.: 268,31

R_f : 0.25 (Et_2O/PE, 20:80).

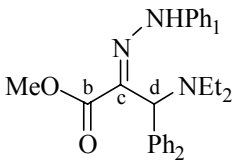
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.46 (brs, 1H, NH), 7.44 (m, 2H, H_{ortho}-Ph^2), 7.38 – 7.27 (m, 5H, Har), 7.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^1), 7.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 6.41 (s, 1H, H_d), 4.20 (brs, 1H, OH), 2.50 (s, 3H, H_a).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 198.3 (C_q, C_b), 143.2 (C_q, Ph^1), 141.1 (C_q, C_c), 139.8 (C_q, Ph^2), 129.8, 129.1, 128.3 (CHar), 126.2 (CH_{ortho}-Ph^2), 123.0 (CH_{para}-Ph^1), 114.5 (CH_{ortho}-Ph^1), 70.0 (CH, C_d), 25.1 (CH_3, C_a).

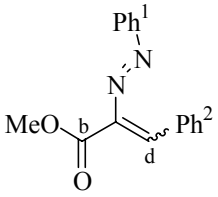
IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3429, 3307, 1665, 1647, 1552, 1366, 1236.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 269 (NH^{+}), 251, 164.

351
3-Diethylamino-2-(phenylhydrazono)-propionic acid methyl ester



$C_{20}H_{25}N_3O_2$
Mol. Wt.: 339,43
351



$C_{16}H_{14}N_2O_2$
Mol. Wt.: 266,29
352

Hydrazone : 1-(phenylhydrazono)-acetic acid methyl ester **89**, 178 mg, 1.00 mmol.

Benzaldehyde : 152 µL, 2.00 mmol., 2.0 eq.

Diethylamine : 1.0 mL, 10.0 eq.

Heating : 8 hours.

Yield : Purification with Et_2O/PE (5 %) gave 229 mg (**68 %**) of Mannich adduct **351** as an orange oil.

R_f : 0.45 (Et_2O/PE, 10:90).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 13.05 (1H, NH), 7.55 – 7.53 (m, 2H, Ph^2), 7.35 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{meta}-Ph^1), 7.31 – 7.28 (m, 3H, Ph^2), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^1), 7.00 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 5.23 (s, 1H, H_d), 3.80 (s, 3H, OMe), 2.74 (dq, *J* = 13.4, 7.0 Hz, 2H, $\underline{CH_2}$-CH_3), 2.69 (dq, *J* = 13.4, 7.0 Hz, 2H, $\underline{CH_2}$-CH_3), 1.5 (t, *J* = 7.0 Hz, $2H_3$, CH_2-$C\underline{H_3}$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 165.9 (C_q, C_b), 143.8 (C_q, Ph^1), 138.4 (C_q, Ph^2), 131.9 (C_q, C_c), 129.8, 129.2, 129.0, 128.3 (CHar), 122.2 (CH_{para}-Ph^1), 114.0 (CH_{ortho}-Ph^1), 67.5 (CH, C_d), 52.7 (OMe), 42.5 ($\underline{C}H_2$-CH_3), 10.4 (CH_2-$\underline{C}H_3$).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2973, 2950, 1698, 1603, 1566, 1495, 1436, 1235, 1188, 1168, 1094.

Mass (ID ICP NH3) *m/z* 339 (M), 267 (MH^+- $HNEt_2$), 76.

352
3-Phenyl-2-phenylazo-acrylic acid methyl ester

R_f : 0.60 (Et_2O/PE, 10:90).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.85 – 7.81 (m, 2H, Har), 7.73 (s, 1H, H_d), 7.59 – 7.55 (m, 2H, Har), 7.52 – 7.42 (m, 6H, Har), 3.94 (s, 3H, OMe).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 167.8 (C_q, C_b), 152.6, 149.6 (C_q), 140.7 (CH, C_d), 133.5 (C_q), 131.7, 130.6, 129.8, 129.5, 129.4, 123.3 (CHar), 52.8 (CH_3, OMe).

IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 1733, 1421, 1248, 1232, 1212, 1127.

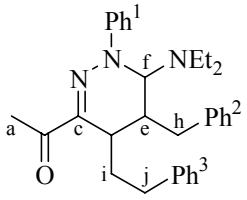
Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 267 (MH^+).

HRMS (CI, CH_4) *m/z* calculated : 267.1133 ; found : 267.1133 (MH^+).

Mannich reaction with various aldehydes and amines

354

1-(5-Benzyl-6-diethylamino-4-phenethyl-1-phenyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-3-yl)-ethanone



$C_{31}H_{37}N_3O$
Mol. Wt.: 467,65

Hydrazone : 1-(phenylhydrazono)-propan-2-one **76**, 162 mg, 1.00 mmol.

Dihydrocinnamaleldyde : 197 µL, 1.50 mmol., 1.5 eq.

Diethylamine : 1.0 mL, 10.0 eq.

Heating : 8 hours.

Yield : Purification with Et_2O/PE (5 %) gave 139 mg (**40 %**) of adduct **354** as an orange oil.

R_f : 0.55 (Et_2O/PE, 20:80).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.40 – 7.19 (m, 12H, Har), 7.08 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, Har), 6.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, Har), 4.62 (brs, 1H, H_f), 2.91 – 2.84 (m, 1H, H_j), 2.70 – 2.47 (m, 3H, H_e, H_j, H_d), 2.57 (dq, *J* = 13.6, 6.9 Hz, 2H, $\underline{CH_2}$-CH_3), 2.54 (s, 3H, H_a), 2.49 (dq, *J* = 13.6, 6.9 Hz, 2H, $\underline{CH_2}$-CH_3), 2.30 (dd, *J* = 13.7, 6.2 Hz, 1H, H_h), 2.27 – 2.18 (m, 1H, H_i), 2.15 (dd, *J* = 13.7, 9.7 Hz, 1H, H_h), 2.05 – 1.98 (m, 1H, H_i), 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H_3, $CH_2C\underline{H_3}$).

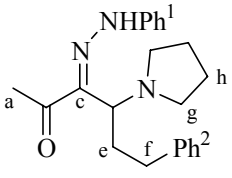
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 198.1 (C_q, C_b), 147.4 (C_q, Ph^1), 145.1 (C_q, C_c), 142.6 (C_q, Ph^3), 139.8 (C_q, Ph^2), 129.5, 129.5, 129.0, 128.9, 128.7, 126.8, 126.1, 122.8, 116.0 (CHar), 70.5 (CH, C_f), 43.5 (N-$\underline{C}H_2$-CH_3), 40.6 (CH_2, C_h), 37.3 (CH, C_e), 34.4 (CH_2, C_j), 33.7 (CH, C_d), 32.7 (CH_2, C_i), 25.4 (CH_3, C_a), 13.6 (N-CH_2-$\underline{C}H_3$)

IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2976, 1670, 1597, 1569, 1495, 1277, 1258, 1148.

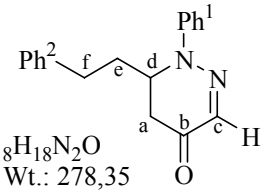
Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 469 (MH_2^+), 394 (M-$HNEt_2$), 325, 289, 190, 76.

HRMS (EI+) *m/z* calculated : 468.3015 ; found : 468.3005.

355
6-Phenyl-3-(phenylhydrazono)-4-pyrrolidin-1-yl-hexan-2-one



$C_{22}H_{27}N_3O$
Mol. Wt.: 349,47
355



$C_{18}H_{18}N_2O$
Mol. Wt.: 278,35
356

Hydrazone : 1-(phenylhydrazono)-propan-2-one, **76**, 162 mg, 1.00 mmol.

Dihydrocinnamaldedyde : 197 µL, 1.50 mmol., 1.5 eq.

Pyrrolidine : 1.0 mL, 10.0 eq.

Heating : 5.5 hours.

Yield : Purification with a gradient of Et_2O/PE (10 to 30 %) gave 214 mg (**61 %**) of adduct **355** as a brown oil and 70 mg (**26 %**) of cyclized product **356** as a yellow oil.

R_f : 0.15 (Et_2O/PE, 10:90).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.42 (s, 1H, NH), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{meta}-Ph^1), 7.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{meta}-Ph^2), 7.21 – 7.19 (m, 1H, H_{para}-Ph^2), 7.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^1), 7.17 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^2),7.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 4.14 (dd, *J* = 9.6, 4.0 Hz, 1H, H_d), 2.72 – 2.65 (m, 2H, H_g), 2.60 (dd, *J* = 11.8, 5.3 Hz, 1H, H_f), 2.54 (dd, *J* = 11.8, 5.3 Hz, 1H, H_f), 2.51 (s, 3H, H_a), 2.46 – 2.40 (m, 2H, H_g), 2.28 – 2.18 (m, 1H, H_e), 2.10 – 2.02 (m, 1H, H_e), 1.87 – 1.78 (m, 4H, H_h).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 197.7 (C_q, C_b), 144.0 (C_q, Ph^1), 142.2 (C_q, Ph^2), 142.0 (C_q, C_c), 129.8 (CH_{meta}-Ph^1), 128.7, 128.6 (CH, Ph^2), 126.3 (CH_{para}-Ph^2), 122.4 (CH_{para}-Ph^1), 114.2 (CH_{ortho}-Ph^1), 61.6 (CH, C_d), 52.4 (CH_2, C_g), 33.0 (CH_2, C_f), 32.8 (CH_2, C_e), 24.8 (CH_3, C_a), 23.9 (CH_2, C_h).

IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3048, 2967, 1659, 1601, 1560, 1496, 1380, 1226, 1191, 1168.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 349 (M), 279, 188, 74.

Micro analysis : found : C 75.78, H 7.83, calculated : C 75.61, H 7.79.

356

6-Phenethyl-1-phenyl-5,6-dihydro-1*H*-pyridazin-4-one

R_f : 0.30 (Et_2O/PE, 30:70).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.34 – 7.30 (m, 4H, Har), 7.62 – 7.23 (m, 1H, H_{para}-Ph^2), 7.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^1), 7.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, H H_{ortho}-Ph^2), 7.08 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 6.93 (d, *J* = 6.93 Hz, 1H, H_c), 4.56 (dddd, *J* = 10.6, 6.4, 4.4, 1.9 Hz, 1H, H_d), 2.95 (dd, *J* = 16.9, 6.4 Hz, 1H, H_a), 2.81 (m, 2H, H_a, H_f), 2.54 (ddd, *J* = 14.1, 8.7, 8.4 Hz, 1H, H_f), 2.18 (dddd, *J* = 13.7, 10.6, 8.4, 5.1 Hz, 1H, H_e), 1.93 (dddd, *J* = 13.7, 8.9, 8.7, 4.4 Hz, 1H, H_e).

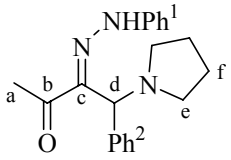
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 186.0 (C_q, C_b), 144.8 (C_q, Ph^1), 140.2 (C_q, Ph^2), 131.5 (CH, C_c), 129.8, 129.1 (CHar), 128.8 (CH_{ortho}-Ph^2), 127.0 (CH_{para}-Ph^2), 123.8 (CH_{para}-Ph^1), 116.6 (CH_{ortho}-Ph^1), 55.0 (CH, C_d), 37.0 (CH_2, C_a), 31.5 (CH_2, C_f), 27.7 (CH_2, C_e).

IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3059, 3050, 1676, 1598, 1514, 1491, 1456, 1276, 1252, 1240, 1121.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 279 (MH^+).

357

3-(4-Nitrophenylhydrazono)-4-phenyl-4-pyrrolidin-1-ylbutan-2-one



$C_{20}H_{23}N_3O$
Mol. Wt.: 321,42

Hydrazone : 1-(phenylhydrazono)-propan-2-one, **76**, 162 mg, 1.00 mmol.

Benzaldehyde : 200 µL, 2.00 mmol., 2.0 eq.

Pyrrolidine : 1.0 mL, 10.0 eq.

Heating : 1 hour.

Yield : Purification with Et_2O/PE (30 to 70 %) gave 200 mg (**62 %**) of adduct **357** as an orange solid and 38 mg (**15 %**) of cyclized product **358** as an orange solid.

R_f : 0.7 (Et_2O/PE 30:70).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.92 (s, 1H, NH), 7.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^2), 7.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{meta}-Ph^1), 7.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_{meta}-Ph^2), 7.25 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H, Har), 7.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 5.05 (s, 1H, H_d), 2.62 – 2.54 (m, 2H, H_e), 2.43 (s, 3H, H_a), 2.52 – 2.44 (m, 2H, H_e), 1.89 – 1.83 (m, $2H_2$, H_f).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 197.1 (C_q, C_b), 144.0 (C_q, Ph^1), 140.9 (C_q, C_c), 139.3 (C_q, Ph^2), 129.8, 129.0, 128.4 (CHar), 127.9 (CH_{para}-Ph^2), 122.4 (CH_{para}-Ph^1), 114.2 (CH_{ortho}-Ph^1), 61.7 (CH, C_d), 53.4 (CH_2, C_e), 25.1 (CH_3, C_a), 24.0 (CH_2, C_f).

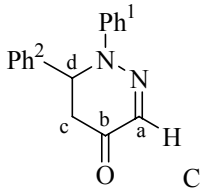
IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2973, 1818, 1660, 1601, 1558, 1494, 1363, 1283, 1231, 1190.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 321 (M^+), 251, 74.

HRMS (EI+) *m/z* calculated : 321.1841 ; found : 321.1836.

Mp : 90 – 92 °C.

358 : 1,6-Diphényl-5,6-dihydro-1*H*-pyridazin-4-one



$C_{16}H_{14}N_2O$
Mol. Wt.: 250,30

R_f : 0.30 (Et_2O/PE 30:70).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.28 – 7.36 (m, 7H, Har), 7.27 – 7.13 (m, 2H, Har), 7.12 – 7.08 (m, 1H, Har), 6.95 (s, 1H, H_a), 5.74 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_d), 3.30 (dd, *J* = 16.5, 7.5 Hz, 1H, H_c), 2.98 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, H_c).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 183.3 (C_q, C_b), 143.7 (C_q, Ph^1), 133.6 (C_q, Ph^2), 130.7 (CH, C_a), 127.9, 127.8, 126.7, 124.6, 122.1, 114.5 (CHar), 57.9 (CH, C_d), 39.2 (CH_2, C_c).

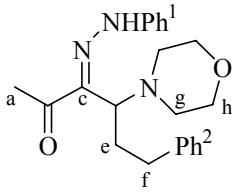
IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3049, 1679, 1598, 1518, 1492, 1369, 1237, 1117.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 251 (MH^+).

HRMS (EI+) *m/z* calculated : 250.1106 ; found : 250.1101.

Mp : 98 – 99 °C.

359
4-Morpholin-4-yl-6-phenyl-3-(phenylhydrazono)-hexan-2-one



$C_{22}H_{27}N_3O_2$
Mol. Wt.: 365,47

Hydrazone : 1-(phenylhydrazono)-propan-2-one, **76**, 162 mg, 1.00 mmol.

Dihydrocinnamaledyde : 197 µL, 1.50 mmol., 1.5 eq.

Morpholine : 1.0 mL, 10.0 eq.

Heating : 4 hours.

Yield : Purification with Et_2O/PE (10 %) gave 291 mg (**80 %**) of adduct **359** as a yellow oil and 20 mg (about **5 %**) of elimination product **360**.

R_f : 0.20 (Et_2O/PE, 20:80).

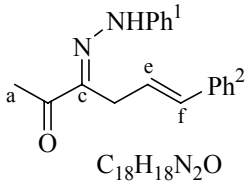
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.29 (s, 1H, NH), 7.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{meta}-Ph^1), 7.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{meta}-Ph^2), 7.24 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^1), 7.20 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{para}-Ph^2), 7.16 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^2), 7.06 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 4.20 (dd, *J* = 8.8, 4.7 Hz, 1H, H_d), 3.76 – 3.70 (m, $2H_2$, H_h), 2.78 – 2.62 (m, 2H, H_g), 2.65 – 2.48 (m, 2H, H_f), 2.53 (s, 3H, H_a), 2.44 – 2.35 (m, 2H, H_g), 2.20 – 2.05 (m, 2H, H_e).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 197.7 (C_q, C_b), 143.6 (C_q, Ph^1), 141.9 (C_q, Ph^2), 140.1 (C_q, C_c), 130.0 (CH_{meta}-Ph^1), 128.8, 128.6 (CH_{meta}-Ph^2, CH_{ortho}-Ph^2), 126.5 (CH_{para}-Ph^2), 122.7 (CH_{para}-Ph^1), 114.2 (CH_{ortho}-Ph^1), 67.7 (CH_2, C_h), 62.1 (CH, C_d), 51.7 (CH_2, C_g), 32.8 (CH_2, C_f), 30.2 (CH_2, C_e), 24.9 (CH_3, C_a).

IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2970, 2854, 1661, 1601, 1559, 1495, 1230, 1190, 1168, 1120.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 365 ($M^{+\cdot}$), 279 (MH^+ - HNC_4H_8O), 188, 90.

360 : 6-Phenyl-3-(phenylhydrazono)-hex-4-en-2-one



$C_{18}H_{18}N_2O$
Mol. Wt.: 278,35

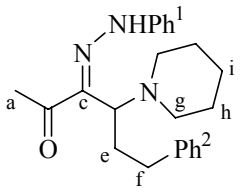
R_f : 0.30 (Et_2O/PE, 20:80).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.31 (s, 1H, NH), 7.37 – 7.22 (m, 7H, Har), 7.19 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^1), 7.03 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 6.52 (dt, *J* = 16.0, 1.6 Hz, 1H, H_f), 6.15 (dt, *J* = 16.0, 6.2 Hz, 1H, H_e), 3.59 (dd, *J* = 6.2, 1.6 Hz, 2H, H_d), 2.57 (s, 3H, H_a).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 197.2 (C_q, C_b), 143.2 (C_q, Ph^1), 141.7 (C_q, C_c), 136.9 (C_q, Ph^2), 132.9 (CH, C_f), 129.0, 128.8 (CH_{meta}-$Ph^{1,2}$), 128.1 (CH_{para}-Ph^2), 126.6 (CH_{ortho}-Ph^2), 123.2 (CH, C_e), 122.9 (CH_{para}-Ph^1), 114.4 (CH_{ortho}-Ph^1), 26.3 (CH_2, C_d), 24.7 (CH_3, C_a).

see chapter I

361
6-Phenyl-3-(phenylhydrazono)-4-piperidin-1-yl-hexan-2-one



$C_{23}H_{29}N_3O$
Mol. Wt.: 363,50

Hydrazone : 1-(phenylhydrazono)-propan-2-one, **76**, 180 mg, 1.11 mmol.

Dihydrocinnamaledyde : 220 µL, 1.67 mmol., 1.5 eq.

Morpholine : 1.0 mL, 10.0 eq.

Heating : 2 hours.

Yield : Purification with a gradient of Et_2O/PE (10 to 100 %) gave 338 mg (**85 %**) of adduct **361** as a yellow oil.

R_f : 0.35 (Et_2O/PE, 20:80).

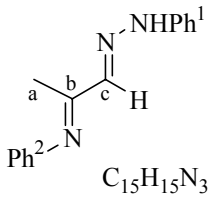
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.68 (s, 1H, NH), 7.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{meta}-Ph^1), 7.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{meta}-Ph^2), 7.27 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^1), 7.19 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{para}-Ph^2), 7.16 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^2), 7.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 4.14 (dd, *J* = 8.2, 4.5 Hz, 1H, H_d), 2.70 – 2.60 (m, 2H, H_g), 2.59 – 2.54 (m, 2H, H_f), 2.53 (s, 3H, H_a), 2.40 – 2.28 (m, 2H, H_g), 2.20 – 2.05 (m, 2H, H_e), 1.70 – 1.60 (m, 4H, H_h), 1.58 – 1.48 (m, 2H, H_i).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 197.8 (C_q, C_b), 143.9 (C_q, Ph^1), 142.2 (C_q, Ph^2), 141.8 (C_q, C_c), 129.9 (CH_{meta}-Ph^1), 128.8, 128.6 (CH, Ph^2), 126.4 (CH_{para}-Ph^2), 122.4 (CH_{para}-Ph^1), 114.1 (CH_{ortho}-Ph^1), 62.4 (CH, C_d), 52.2 (CH_2, C_g), 32.8 (CH_2, C_f), 31.1 (CH_2, C_e), 27.1 (CH_2, C_h), 24.9 (CH_3, C_a), 24.8 (CH_2, C_i).

IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2938, 1660, 1601, 1557, 1496, 1230, 1192, 1168.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 363 (M^{+}), 279 (MH^+ - HNC_5H_{10}), 188, 88.

362
[1-Methyl-2-(phenylhydrazono)-ethylidene]-phenyl-amine



$C_{15}H_{15}N_3$
Mol. Wt.: 237,30

To a solution of 324 mg (2.00 mmol, 1.0 eq.) of 1-(phenylhydrazono)-propan-2-one in 1.0 mL of toluene at room temperature were added 182 µL (2.00 mmol, 1.0 eq.) of aniline and 1 drop of acetic acid. The resulting mixture was stirred for two days at this temperature. The solvent was evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with a gradient of Et_2O/PE (20 to 40 %) gave 222 mg (**47 %**) of imine as an orange solid and as a 9:1 mixture of two isomers.

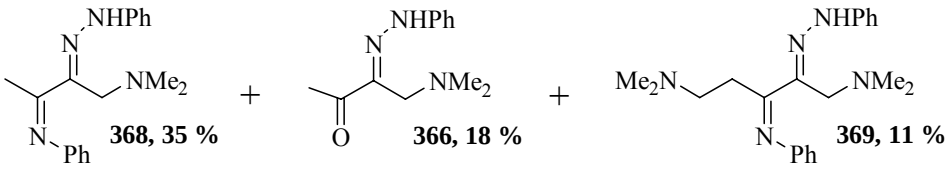
R_f : 0.30 (Et_2O/PE, 40:60).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.0 (s, 1H, NH), 7.66 (s, 1H, H_c), 7.41 – 7.30 (m, 4H, Har), 7.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, Har), 7.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, Har), 6.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, Har), 6.82 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, Har), 2.07 (s, 3H, H_a).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 162.9 (C_q, C_b), 148.8, 142.2 (C_q, $Ph^{1,2}$), 136.4 (CH, C_c), 127.2, 126.9, 121.1, 118.0, 117.4 (CHar), 110.4 (CH_{ortho}-Ph_1), 12.5 (CH, C_a).

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 238 (MH^+), 164, 103, 87.

368



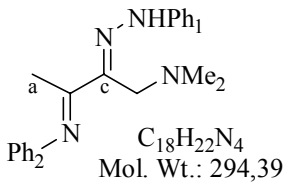
method A

To a solution of 324 mg (2.00 mmol, 1.0 eq.) of 1-(phenylhydrazono)-propan-2-one in 1.0 mL of ethanol at room temperature were added 182 µL (2.00 mmol, 1.0 eq.) of aniline and 1 drop of acetic acid. The resulting mixture was stirred for two days. The solvent was evaporated *in vacuo*. The crude solid was then dissolved in 2.0 mL of bis(dimethylamino)methane and heated at reflux for 4 hours. The mixture was concentrated *in vacuo* and purification by flash chromatography on silica gel with 15% Et_2O/PE gave 68 mg (**12 %**) of Mannich adduct **368**.

method B

187 mg (0.789 mmol, 1.0 eq.) of [1-Methyl-2-(phenylhydrazono)-ethylidene]-phenyl-amine **362** were dissolved in 2.0 mL of bis(dimethylamino)methane and heated at reflux for 4 hours. The mixture was concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with 10% EtOAc/PE gave 80 mg (**35 %**) of the expected Mannich adduct **368**, with 25 mg (**18 %**) of deprotected adduct **366** and 31mg (**11 %**) of double addition adduct **369**.

368 : [3-Dimethylamino-1-methyl-2-(phenylhydrazono)-propylidene]-phenyl-amine



$C_{18}H_{22}N_4$
Mol. Wt.: 294,39

R_f : 0.40 (EtOAc/PE, 20:80).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.73 (s, 1H, NH), 7.37 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{meta}-Ph^2), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{meta}-Ph^1), 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^1), 7.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{para}-Ph^2), 6.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 6.77 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^2), 3.88 (s, 2H, H_d), 2.33 (s, $2H_3$, NMe_2), 2.19 (s, 3H, H_a).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 166.2 (C_q, C_b), 152.1 (C_q, Ph^2), 145.1 (C_q, Ph^1), 141.3 (C_q, C_c), 129.7, 129.3 (CH_{meta}-$Ph^{1,2}$), 123.4 (CH_{para}-Ph^2), 121.1 (CH_{para}-Ph^1), 119.9 (CH_{ortho}-Ph^2), 113.7 (CH_{ortho}-Ph^1), 55.0 (CH_2, C_d), 45.0 (CH_3, NMe_2), 15.5 (CH_3, C_a).

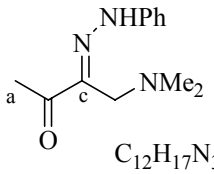
IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2829, 2783, 1602, 1562, 1244, 1221.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 295 (MH^+), 250, 203.

HRMS (CI, CH_4) *m/z* calculated : 294.1845 ; found : 294.1846.

Mp : 88 – 90 °C.

366 : 4-Dimethylamino-3-(phenylhydrazono)-butan-2-one



$C_{12}H_{17}N_3O$
Mol. Wt.: 219,28

R_f : 0.15 (EtOAc/PE, 20:80).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.91 (s, 1H, NH), 7.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{meta}-Ph), 7.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph), 7.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{para}-Ph), 3.62 (s, 2H, H_d), 2.49 (s, 3H, H_a), 2.25 (s, $2H_3$, NMe_2).

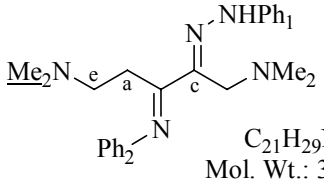
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 197.4 (C_q, C_b), 143.9 (C_q, Ph), 139.1 (C_q, C_c), 129.7 (CH_{meta}-Ph), 122.5 (CH_{para}-Ph), 114.4 (CH_{ortho}-Ph), 54.1 (CH_2, C_d), 45.0 (CH_3, NMe_2), 24.6 (CH_3, C_a).

IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 1661, 1602, 1561, 1379, 1255, 1231, 1022.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 220 (MH^+), 176, 164, 96.

Preparation : Ried, W. ; Keil, G. *Justus Liebig Ann. Chem.* **1957**, 605, 167

369 : N^1, N^1, N^5, N^5-Tetramethyl-2-(phenylhydrazono)-3-phenylimino-pentane-1,5-diamine



$C_{21}H_{29}N_5$
Mol. Wt.: 351,49

R_f : 0.10 (EtOH/EtOAc, 5:95).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (s, 1H, NH), 7.35 – 7.28 (m, 4H, Har), 7.19 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^1), 7.06 (tt, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H, H_{para}-Ph^2), 6.95 (tt, *J* = 7.3, 1.0 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 6.74 (dd, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^2), 3.82 (s, 2H, H_d), 2.92 – 2.88 (m, 2H, H_a), 2.57 – 2.52 (m, 2H, H_e), 2.30 (s, $2H_3$, NMe_2), 2.13 (s, $2H_3$, $N\underline{Me}_2$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 167.8 (C_q, C_b), 151.6 (C_q, Ph^2), 145.0 (C_q, Ph^1), 140.3 (C_q, C_c), 129.7, 129.3 (CHar), 123.4 (CH_{para}-Ph^2), 121.1 (CH_{para}-Ph^1), 119.4 (CH_{ortho}-Ph^2), 113.7 (CH_{ortho}-Ph^1), 58.3 (CH_2, C_e), 55.1 (CH_2, C_d), 45.4 (CH_3, $N\underline{Me}_2$), 45.0 (CH_3, NMe_2), 26.6 (CH_2, C_a).

IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2949, 1601, 1563, 1494, 1249, 1219.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 351 (M), 307 (MH^+- $HNMe_2$), 262 (MH^+- 2 $HNMe_2$), 232, 188, 96.

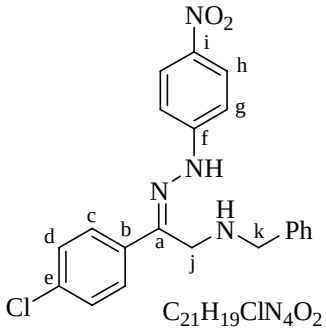
III) Etude des nucléophiles

General procedure for the addition of various nucleophiles

To a solution of 1.0 eq. of Mannich adduct in chlorobenzene (0.2 M) were added n eq. of the chosen nucleophile. The resulting mixture was stirred at reflux. Solvent was evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE gave the desired adduct.

A. Nucléophiles aminés

318
Benzyl-{2-[(4-nitrophenyl)-hydrazono]-2-phenyl-ethyl}-amine



$C_{21}H_{19}ClN_4O_2$
Mol. Wt.: 394,85

Mannich adduct : **320**, 150 mg, 0.417 mmol.

Nucleophile : benzylamine, 91 µL, 0.833 mmol, 2.0 eq.

Heating : 2 hours.

Yield : Purification with AcOEt/PE (15 %) gave 119 mg (**91% for the two steps**) of adduct as an orange solid

R_f : 0.45 (AcOEt/PE, 20:80).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.98 (s, 1H, NH), 8.18 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H_h), 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_c), 7.42 – 7.28 (m, 7H, Har), 7.11 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H_g), 4.08 (s, 2H, H_j), 3.87 (s, 2H, H_k).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 150.6 (C_q, C_f), 143.7 (C_q, C_a), 140.4 (C_q, C_i), 138.8 (C_q-ar), 136.5 (C_q, C_b), 135.1 (C_q, C_e), 129.3 (CH-ar), 129.1 (CH, C_d), 128.7, 128.3 (CH-ar), 127.5 (CH, C_c), 126.6 (CH, C_h), 112.2 (CH, C_g), 53.6 (CH_2, C_k), 47.7 (CH_2, C_j).

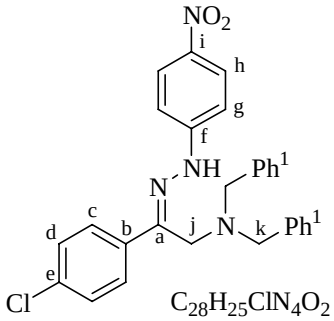
IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3030, 2923, 1596, 1503, 1492, 1420, 1327, 1251, 1146, 1110, 1094.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 395 (MH^+), 393, 288, 157.

Micro analysis : found : C 63.45, H 4.78, calculated : C 63.88, H 4.85.

Mp : 134 – 136 °C.

370
Dibenzyl-{2-(4-chlorophenyl)-2-[(4-nitrophenyl)-hydrazono]-ethyl}-amine



$C_{28}H_{25}ClN_4O_2$
Mol. Wt.: 484,98

Mannich adduct : **320**, 103 mg, 0.286 mmol.

Nucleophile : dibenzylamine, 59 + 59 µL, 0.305 + 0.305 mmol, 1.1 + 1.1 eq.

Heating : 5 + 4 hours.

Yield : Purification with Et_2O/PE (20 %) gave 100 mg (**80 % for two steps**) of **370** as an orange oil.

R_f : 0.30 (Et_2O/PE, 20:80).

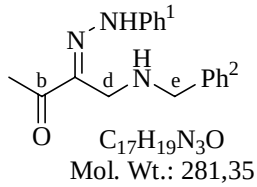
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.39 (s, 1H, N=NH), 8.18 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H_h), 7.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_c), 7.40 – 7.33 (m, 8H, Har), 7.29 – 7.26 (m, 4H, Har), 7.10 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H_g), 3.81 (s, 2H, H_j), 3.64 (s, 4H, H_k).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 150.3 (C_q, C_f), 143.5 (C_q, C_a), 140.6 (C_q, C_i), 137.6 (C_q, Ph^1), 136.8 (C_q, C_b), 135.2 (C_q, C_e), 129.8, 129.3 (CH, Ph^1), 129.1 (CH, C_d), 128.5 (CH, Ph^1), 127.6 (CH, C_c), 126.6 (CH, C_h), 112.2 (CH, C_g), 59.3 (CH_2, C_k), 52.9 (CH_2, C_j).

IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3029, 2927, 2834, 1598, 1508, 1492, 1331, 1268, 1110, 1096.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 485 (MH^+), 287, 198.

371
4-Benzylamino-3-(phenylhydrazono)-butan-2-one



$C_{17}H_{19}N_3O$
Mol. Wt.: 281,35

Mannich adduct : 4-diethylamino-3-(phenylhydrazono)-butan-2-one **344**, 102 mg, 0.405 mmol.

Nucleophile : dibenzylamine, 88 µL, 0.810 mmol, 2.0 eq.

Heating : 2 hours.

Yield : Purification with Et_2O/PE (30 %) gave 100 mg (**64 % for two steps**) of **371** as a pale white solid.

R_f : 0.30 (Et_2O/PE, 30:70).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.79 (s, 1H, NH), 7.39 – 7.31 (m, 7H, Har), 7.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^1), 7.03 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 3.99 (s, 2H, H_d), 3.75 (s, 2H, H_e), 2.49 (s, 3H, H_a).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 197.5 (C_q, C_b), 143.8 (C_q, Ph^1), 139.7 (C_q, C_c), 139.4 (C_q, Ph^2), 129.8, 129.1, 128.8, 128.0 (CHar), 123.1 (CH_{para}-Ph^1), 114.4 (CH_{ortho}-Ph^1), 53.7 (CH_2, C_e), 43.5 (CH_2, C_d), 24.7 (CH_3, C_a).

IR (CCl_4, CaF_2) : 3030, 1667, 1603, 1560, 1237.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 281(M^{+}), 176, 109.

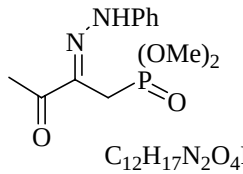
Micro analysis : found : C 72.03, H 6.73, calculated : C 72.57, H 6.81.

HRMS (EI+) *m/z* calculated : 281.1528 ; found : 281.1528.

Mp : 188 – 190 °C.

B. Nucléophiles phosphorés

162
[3-Oxo-2-(phenylhydrazono)-butyl]-phosphonic acid dimethyl ester



$C_{12}H_{17}N_2O_4P$
Mol. Wt.: 284,25

Mannich adduct : 4-diethylamino-3-(phenylhydrazono)-butan-2-one **344**, 250 mg, 1.01 mmol.

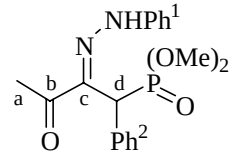
Nucleophile : trimethylphosphite, 239 µL, 2.02 mmol, 2.0 eq.

Heating : 1 hour.

Yield : Purification with CH_2Cl_2/EtOAc (1 %) gave 236 mg (**82 %**) of **162** as a yellow oil.

This product has already been described in chapter I, part I.

372
[3-Oxo-2-(phenylhydrazono)-1-phenyl-butyl]-phosphonic acid dimethyl ester



$C_{18}H_{21}N_2O_4P$
Mol. Wt.: 360,34

Mannich adduct : **349**, 154 mg, 0.452 mmol.

Nucleophile : trimethylphosphite, 106 µL, 0.903 mmol, 2.0 eq.

Heating : 2 hours.

Yield : Purification with CH_2Cl_2 gave 67 mg (**74 % for two steps**) of **VmIphos14** as a yellow oil.

R_f : 0.35 (CH_2Cl_2).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.38 (brs, 1H, NH), 7.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^2), 7.37 - 7.26 (m, 7H, Har), 7.04 (tt, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 5.68 (d, J_{C-P} = 28.0 Hz, 1H, H_d), 3.74 (d, J_{C-P} = 11.0 Hz, 3H, P-O-CH_3), 3.70 (d, J_{C-P} = 11.0 Hz, 3H, P-O-CH_3), 2.56 (s, 3H, H_a).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 196.5 (d, *J* = 7.7 Hz, C_q, C_b), 143.6 (C_q, Ph^1), 136.0 (d, J_{C-P} = 3.5 Hz, C_q, C_c), 132.6 (d, J_{C-P} = 3.6 Hz, C_q, Ph^2), 129.7, 129.5, 129.4, 128.2 (CHar), 123.1 (CH_{para}-Ph^1), 114.9 (CH_{ortho}-Ph^1), 54.6 (d, J_{C-P} = 7.2 Hz, CH_3, P-OMe), 53.9 (d, J_{C-P} = 7.3 Hz, CH_3, P-OMe), 39.0 (d, J_{C-P} = 140 Hz, CH, C_d), 25.0 (CH_3, C_a).

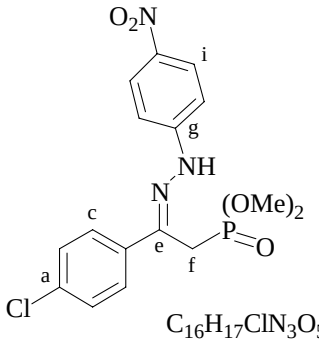
IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2960, 2932, 1660, 1602, 1572, 1530, 1496, 1253, 1231, 1201.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 360 (M).

Micro analysis : found : C 60.14, H 6.14, calculated : C 60.00, H 5.87.

373

[2-(4-chlorophenyl)-2-(4-nitrophenylhydrazono)-ethyl]-phosphonic acid dimethyl ester



$C_{16}H_{17}ClN_3O_5P$
Mol. Wt.: 397,75

Mannich adduct : **320**, 109 mg, 0.303 mmol.

Nucleophile : trimethylphosphite, 76 µL, 0.605 mmol, 2.0 eq.

Heating : 2 hours.

Yield : Purification with a gradient of AcOEt/CH_2Cl_2 (0 to 5 %) gave 11 mg (**11 % for two steps**) of **373**.

R_f : 0.35 (CH_2Cl_2).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.11 (brs, 1H, NH), 8.20 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, H_i), 7.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_c), 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_b), 7.24 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, H_h), 3.80 (d, J_{H-P} = 11.0 Hz, 2H_3, P-O-Me), 3.41 (d, J_{H-P} = 22.8 Hz, 2H, H_f).

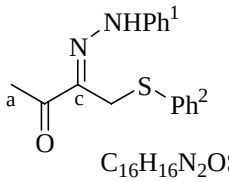
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 151.8 (C_q, C_g), 141.2 (C_q, C_j), 139.8, 135.7 (C_q, C_d, C_e, C_a), 129.3 (CH, C_b), 127.6 (CH, C_c), 126.3 (CH, C_i), 113.3 (CH, C_h), 54.7 (d, J_{C-P} = 6.7 Hz, CH_3, P-OMe), 27.6 (d, J_{C-P}= 138.6 Hz, CH_2, C_f).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3049, 2927, 1596, 1505, 1499, 1330, 1275, 1252, 1111, 1056, 1036.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 398 (MH^+), 396 (M - H^+), 381, 364, 261.

C. Nucléophiles soufrés

376
3-(Phenylhydrazono)-4-phenylsulfanyl-butan-2-one



$C_{16}H_{16}N_2OS$
Mol. Wt.: 284,38

Mannich adduct : Mannich adduct **344**, 110 mg, 0.445 mmol.

Nucleophile : thiophenol, 91 µL, 0.891 mmol, 2.0 eq.

Heating : 1.5 hours.

Yield : Purification with Et_2O/PE (10 %) gave 102 mg (**81 %, two steps**) of **376** as a yellow solid.

R_f 0.25 (Et_2O/PE, 10:90).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.89 (s, 1H, NH), 7.43 – 7.41 (m, 2H, H_{ortho}-Ph^2), 7.36 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_{meta}-Ph^1), 7.31 – 7.27 (m, 3H, Ph^2), 7.27 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^1), 7.07 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 4.11 (s, 2H, H_d), 2.38 (s, 3H, H_a).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 196.4 (C_q, C_b), 143.1 (C_q, Ph^1), 138.4 (C_q, C_c), 133.7 (C_q, Ph^2), 131.9 (CH_{ortho}-Ph^2), 129.8, 129.6 (CHar), 128.2 (CH_{para}-Ph^2), 123.3 (CH_{para}-Ph^1), 114.7 (CH_{ortho}-Ph^1), 25.6 (CH_2, C_d), 24.6 (CH_3, C_a).

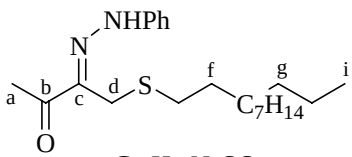
IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3321, 3062, 1674, 1603, 1556, 1510, 1494, 1363, 1255, 1221, 1198, 1170.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 301, 284, 248, 175, 103, 86.

Micro analysis : found : C 67.61, H 5.65, calculated : C 67.58, H 5.67.

Mp : 105 – 106 °C.

377
4-Dodecylsulfanyl-3-(phenylhydrazono)-butan-2-one



$C_{22}H_{36}N_2OS$
Mol. Wt.: 376,60

Mannich adduct : Mannich adduct **344**, 114 mg, 0.461 mmol.

Nucleophile : 1-dodecanethiol, 221 µL, 0.923 mmol, 2.0 eq.

Heating : 1.5 hours.

Yield : Purification with Et_2O/PE (10 %) gave 142 mg (**89 % for two steps**) of **377** as a yellow solid.

R_f : 0.75 (Et_2O/PE, 20:80).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.27 (s, 1H, NH), 7.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{meta}-Ph), 7.27 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph), 7.06 (td, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{para}-Ph), 3.75 (s, 2H, H_d), 2.52 (s, 3H, H_a), 2.44 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_e), 1.58 (quint, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_f), 1.34 – 1.25 (m, 18H), 0.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_i).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 196.9 (C_q, C_b), 143.4 (C_q, Ph), 139.0 (C_q, C_c), 129.8 (CH_{meta}-Ph), 123.2 (CH_{para}-Ph), 114.7 (CH_{ortho}-Ph), 32.3, 32.0, 30.0, 30.0, 29.9, 29.8, 29.6, 29.5, 29.1 (CH_2), 24.6 (CH_3, C_a), 23.1 (CH_2), 22.1 (CH_2, C_d), 14.6 (CH_3, C_i).

IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3257, 2931, 2853, 1667, 1602, 1556, 1495, 1223, 1200, 1170.

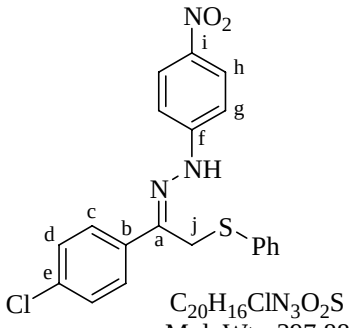
Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 376 ($M^{\cdot+}$), 176.

HRMS (EI+) *m/z* calculated : 376.2548 ; found : 376.2554.

Mp : 53 – 55 °C.

378

N-[1-(4-Chlorophenyl)-2-phenylsulfanyl-ethylidene]-*N'*-(4-nitrophenyl)-hydrazine



$C_{20}H_{16}ClN_3O_2S$
Mol. Wt.: 397,88

Mannich adduct : Mannich adduct **320**, 188 mg, 0.522 mmol.

Nucleophile : thiophenol, 107 µL, 1.04 mmol, 2.0 eq.

Heating : 3 hours.

Yield : Purification with AcOEt/PE (10 %) gave 91 mg (**55 %, two steps**) of **378** as an orange solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.43 (s, 1H, NH), 8.19 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H_h), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_c), 7.51 – 7.49 (m, 2H, Ph), 7.37 – 7.33 (m, 3H, Ph), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_d), 7.10 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H_g), 4.16 (s, 2H, H_j).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 149.9 (C_q, C_f), 143.2 (C_q, C_a), 141.4 (C_q, C_i), 135.8 (C_q, C_b or Ph), 135.5 (C_q, C_e), 133.5 (C_q, C_b or Ph), 132.7 (CH, Ph), 130.0 (CHar), 129.1 (CHar), 129.1 (CH, Ph), 127.5 (CH, C_c), 126.4 (CHar), 113.0 (CH, C_g), 31.1 (CH_2, C_j).

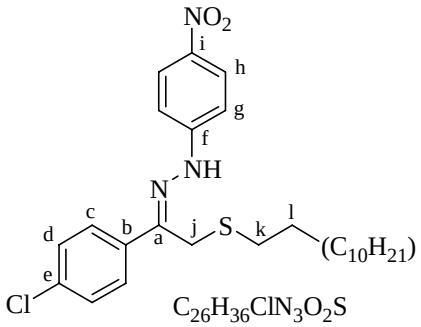
IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 1597, 1522, 1505, 1491, 1330, 1258, 1111.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 396 ($M\text{-}H^+$), 288.

Mp : 170 – 172 °C.

379

N-[1-(4-Chlorophenyl)-2-dodecylsulfanyl-ethylidene]-*N'*-(4-nitrophenyl)-hydrazine



$C_{26}H_{36}ClN_3O_2S$
Mol. Wt.: 490,10

Mannich adduct : Mannich adduct **320**, 188 mg, 0.522 mmol.

Nucleophile : 1-dodecanethiol, 262 µL, 1.094 mmol, 2.0 eq.

Heating : 3 hours.

Yield : Purification with Et_2O/PE (10 %) gave 124 mg (**58 % for two steps**) of **379** as a yellow oil.

R_f : 0.52 (Et_2O/PE, 20:80).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.13 (s, 1H, NH), 8.22 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, H_h), 7.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_c), 7.41 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_d), 7.22 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, H_g), 3.85 (s, 2H, H_j), 2.60 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_k), 1.62 (quint, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_l), 1.37 – 1.25 (m, 18H), 0.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, Me).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 150.1 (C_q, C_f), 143.4 (C_q, C_a), 141.3 (C_q, C_i), 136.4 (C_q, C_b), 135.5 (C_q, C_e), 129.3 (CH, C_d), 127.5 (CH, C_c), 126.4 (CH, C_h), 113.0 (CH, C_g), 32.7 (CH_2, C_k), 32.3, 30.0, 30.0, 29.9, 29.8, 29.7, 29.5, 29.1, 23.1 (CH_2), 27.3 (CH_2, C_j), 14.5 (CH_3).

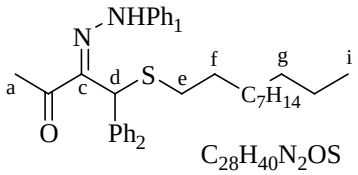
IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3061, 3047, 2927, 2854, 1597, 1330, 1111.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 490 (MH^+), 458, 353, 289, 287.

HRMS (EI+) *m/z* calculated : 490.2295 ; found : 490.2301.

380

4-Dodecylsulfanyl-4-phenyl-3-(phenylhydrazono)-butan-2-one



$C_{28}H_{40}N_2OS$
Mol. Wt.: 452,70

Mannich adduct : Mannich adduct **349**, 154 mg, 0.452 mmol.

Nucleophile : 1-dodecanethiol, 237 µL, 0.992 mmol, 2.0 eq.

Heating : 4 hours.

Yield : Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (20 %) gave 126 mg (**56 % for two steps**) of **380** as a yellow oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.16 (s, 1H, NH), 7.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{meta}-Ph^1), 7.36 – 7.31 (m, 4H, Har), 7.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, H_{para}-Ph^2), 7.19 (dd, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^1), 7.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 6.17 (s, 1H, H_d), 2.59 (s, 3H, H_a), 2.56 (td, *J* = 7.6, 6.4 Hz, 1H, H_e), 2.44 (dt, *J* = 12.5, 7.6 Hz, 1H, H_e), 1.67 – 1.54 (m, 2H, H_f), 1.37 – 1.25 (m, 18H), 0.91 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_i).

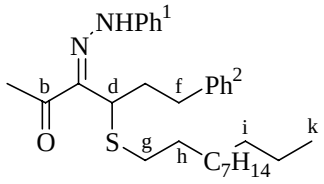
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 197.1 (C_q, C_b), 143.1 (C_q, Ph^1), 138.5 (C_q, C_c), 136.0 (C_q, Ph^2), 129.8, 129.3, 128.1, 128.0 (CHar), 123.2 (CH_{para}-Ph^1), 114.5 (CH_{ortho}-Ph^1), 41.6 (CH, C_d), 32.5 (CH_2, C_e), 32.3 (CH_2, C_g or C_h), 30.1, 30.0, 29.9, 29.8, 29.5, 29.3 (CH_2), 29.2 (CH_2, C_f), 24.9 (CH_3, C_a), 23.1 (CH_2, C_h or C_g), 14.6 (CH_3, C_i).

IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3201, 2927, 2854, 1664, 1601, 1557, 1509, 1491, 1362, 1228.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 454 (MH_2^+), 251.

HRMS (EI+) *m/z* calculated : 452.2861 ; found : 452.2842.

381
4-Dodecylsulfanyl-6-phenyl-3-(phenylhydrazono)-hexan-2-one



$C_{30}H_{44}N_2OS$
Mol. Wt.: 480,75

Mannich adduct : Mannich adduct **355**, 144 mg, 0.413 mmol.

Nucleophile : 1-dodecanethiol, 197 µL, 0.825 mmol, 2.0 eq.

Heating : 4 hours.

Yield : Purification by flash chromatography on silica gel with a gradient of Et_2O/PE (1 to 20 %) gave 93 mg (**47 %**) of **381** as a yellow oil.

R_f : 0.50 (Et_2O/PE, 5:95).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.50 (s, 1H, NH), 7.43 – 7.38 (m, 2H, Har), 7.33 – 7.19 (m, 7H, Har), 7.10 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 4.95 (dd, *J* = 8.5, 7.0 Hz, 1H, H_d), 2.83 (ddd, *J* = 14.0, 10.3, 5.5 Hz, 1H, H_f), 2.63 (ddd, *J* = 14.0, 10.4, 6.2 Hz, 1H, H_f), 2.52 (s, 3H, H_a), 2.45 (ddd, *J* = 12.6, 7.8, 6.1 Hz, 1H, H_g), 2.34 (dd, *J* = 12.6, 7.7 Hz, 1H, H_g), 2.26 (dddd, *J* = 13.5, 10.3, 8.5, 6.2 Hz, 1H, H_e), 2.12 (dddd, *J* = 13.5, 10.4, 7.0, 5.5, 1H, H_e), 1.58 – 1.53 (m, 2H, H_h), 1.45 – 1.20 (m, 18H), 0.95 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H_k).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 197.4 (C_q, C_b), 143.5 (C_q, Ph^1), 141.2 (C_q, Ph^2), 139.6 (C_q, C_c), 129.8, 128.8, 128.7 (CHar), 126.6 (CH_{para}-Ph^2), 123.1 (CH_{para}-Ph^1), 114.5 (CH_{ortho}-Ph^1), 37.5 (CH, C_d), 34.7 (CH_2, C_f), 32.4 (CH_2, C_i or C_j), 31.9 (CH_2, C_e), 31.6 (CH_2, C_g), 30.1, 30.0, 29.9, 29.8, 29.5, 29.4 (CH_2), 29.1 (CH_2, C_h), 24.9 (CH_3, C_a), 23.1 (CH_2, C_j or C_i), 14.6 (CH_3, C_k).

IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3204, 2926, 2854, 1664, 1602, 1558, 1507, 1495, 1422, 1234, 1216.

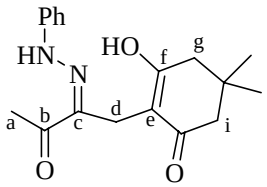
Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 482 (MH_2^+), 279, 188.

HRMS (EI+) *m/z* calculated : 481.3253 ; found : 481.3247.

D. Nucléophiles carbonés

182

3-Hydroxy-5,5-dimethyl-2-[3-oxo-2-(phenylhydrazono)-butyl]-cyclohex-2-enone



$C_{18}H_{22}N_2O_3$
Mol. Wt.: 314,38

Mannich adduct : Mannich adduct **344**, 153 mg, 0.619 mmol.

Nucleophile : 5,5-dimethylcyclohexan-1,3-dione, 174 mg, 1.24 mmol, 2.0 eq.

Heating : 2 hours.

Yield : Purification by flash chromatography on silica gel with a gradient of Et_2O/PE (5 to 20 %) gave 179 mg (**96 %**) of **182** as a white solid.

This product has already been described in chapter I, part I.

382

5-Cyclohex-1-enyl-5-nitro-3-(phenylhydrazono)-pentan-2-one

Mannich adduct : Mannich adduct **344**, 112 mg, 0.453 mmol.

Nucleophile : 1-nitromethylcyclohexene, 103 mg, 0.907 mmol, 2.0 eq, and one drop of DBU.

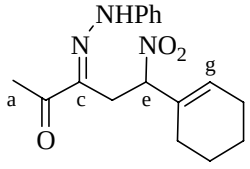
Heating : 2 hours.

Yield : After a rapid filtration on silica gel with dichloromethane, solvents were evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (15 %) gave 35 mg (about **26 %**) of a mixture of two inseparable products :

- the expected nitro adduct **382**,
- one product of elimination, **383**.

NMR spectra have not been fully elucidated, only significant peaks are given

382



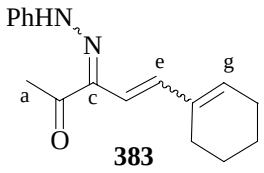
$C_{17}H_{21}N_3O_3$
Mol. Wt.: 315,37

Significant peaks :

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{para}-Ph), 4.84 (dd, *J* = 13.2, 6.8 Hz, 1H, H_e), 3.34 (dd, *J* = 17.9, 13.2 Hz, 1H, H_d), 2.91(dd, *J* = 17.9, 6.8 Hz, 1H, H_d), 2.51 (s, 3H, H_a).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 194.5 (C_q, C_b), 147.6 (C_q, C_c), 143.1 (C_q, Ph), 136.3 (C_q, C_f), 129.4 (CH_{meta}-Ph), 125.1 (CH, C_g), 121.9 (CH_{para}-Ph), 114.8 (CH_{ortho}-Ph), 68.5 (CH, C_e), 36.9 (CH_2, C_d), 25.7 (CH_3, C_a).

383



383

$C_{17}H_{20}N_2O$
Mol. Wt.: 268,35

Significant peaks :

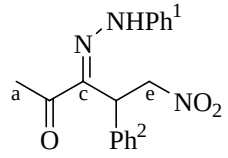
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.67 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H_d or H_e), 5.99 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H_d or H_e), 5.72 – 7.70 (m, 1H, H_g).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 126.0 (CH, C_d or C_e), 125.1 (CH, C_g), 115.2 (CH, C_d or C_e).

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 268 ($M^{\cdot+}$).

384

5-Nitro-4-phenyl-3-(phenylhydrazono)-pentan-2-one



$C_{17}H_{17}N_3O_3$
Mol. Wt.: 311,34

A solution of 125 mg (0.387 mmol, 1.00 eq.) of Mannich adduct **349** and one drop of DBU in 2.5 mL of nitromethane was heated at reflux and stirred for 4 hours. After a rapid filtration on silica gel with dichloromethane, solvents were evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (5 %) gave 46 mg (**38 %**) of **384** as a yellow solid.

R_f : 0.25 (Et_2O/PE, 20:80).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{meta}-Ph^1), 7.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{meta}-Ph^2), 7.28 – 7.25 (m, 3H, H_{ortho}-Ph^1, H_{para}-Ph^2), 7.22 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^2), 7.06 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 4.64 (dd, *J* = 12.6, 5.5 Hz, 1H, H_d), 4.38 (dd, *J* = 12.6, 11.0 Hz, 1H, H_e), 4.09 (dd, *J* = 11.0, 5.5 Hz, 1H, H_e), 2.50 (s, 3H, H_a).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 193.2 (C_q, C_b), 151.0 (C_q, C_c), 143.2 (C_q, Ph^1), 141.6 (C_q, Ph^2), 129.8, 129.4, 127.7, 127.5 (CHar), 122.3 (CH_{para}-Ph^1), 114.5 (CH_{ortho}-Ph^1), 59.2 (CH_2, C_e), 48.0 (CH, C_d), 23.1 (CH_3, C_a).

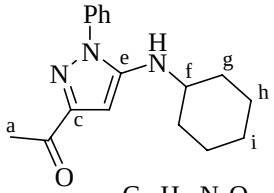
IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2926, 1660, 1600, 1530, 1501, 1359, 1337, 1286, 1216, 1151.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 265 (MH^+-HNO_2).

HRMS (EI+) *m/z* calculated : 265.1336 ; found : 265.1341 ($M^{\cdot+}$ - NO_2).

Mp : 118 – 120 °C.

385
1-(5-Cyclohexylamino-1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-ethanone



$C_{17}H_{21}N_3O$
Mol. Wt.: 283,37

Mannich adduct : Mannich adduct **344**, 102 mg, 0.413 mmol.

Nucleophile : cyclohexylisocyanide, 62 + 62 µL, 0.495 + 0.495 mmol, 1.1 + 1.1 eq.

Heating : 2 + 3 hours.

Yield : Purification with a gradient of Et_2O/PE (10 to 30%) gave 76 mg (**69 % for the two steps**) of **385** as a pale yellow oil.

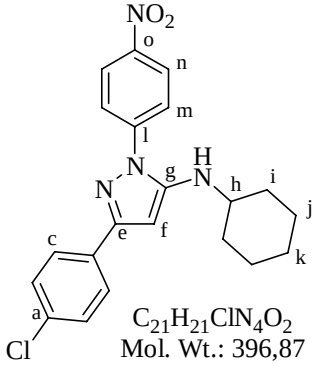
R_f : 0.25 (Et_2O/PE, 20:80).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.57 – 7.50 (m, 4H, Har), 7.43 – 7.40 (m, 1H, Har), 6.00 (s, 1H, H_d), 3.64 (brd, J = 7.1 Hz, 1H), 3.12 – 3.06 (m, 1H), 2.57 (s, 3H, H_a), 2.06 – 2.02 (m, 2H), 1.75 – 1.69 (m, 2H), 1.64 – 1.61 (m , 1H), 1.35 – 1.10 (m, 5H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 195.4 (C_q, C_b), 151.9, 148.8, 138.5 (C_q), 130.2, 128.7, 125.1 (CHar), 87.0 (CH, C_d), 54.9 (CH, C_f), 33.5 (CH_2), 26.3 (CH_3, C_a), 26.0, 25.2 (CH_2).

The product has already been prepared by Valerie Atlan, these (p 231).

386
Cyclohexyl-[5-methyl-2-(4-nitrophenyl)-2*H*-pyrazol-3-yl]-amine



$C_{21}H_{21}ClN_4O_2$
Mol. Wt.: 396,87

Mannich adduct : Mannich adduct **320**, 100 mg, 0.278 mmol.

Nucleophile : cyclohexylisocyanide, 41 µL, 0.333 mmol, 1.2 eq.

Heating : 3.5 hours.

Yield : Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (10 %) gave 78 mg (**89 % for the two steps**) of **386** as a yellow solid.

R_f : 0.45 (Et_2O/PE, 20:80).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.36 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H_n), 7.93 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H_m), 7.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_c), 7.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_b), 5.91 (s, 1H, H_f), 3.70 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, NH), 3.22 – 3.18 (m, 1H, H_h), 2.14 – 2.10 (m, 2H, H_i), 1.82 – 1.77 (m, 2H, H_j), 1.70 – 1.66 (m, 1H, H_k), 1.43 – 1.36 (m, 2H, H_j), 1.32 – 1.24 (m, 3H, H_i, H_k).

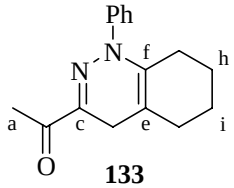
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 152.4 (C_q, C_e), 149.1 (C_q, C_g), 145.7 (C_q, C_l), 144.9 (C_q, C_o), 134.5 (C_q, C_a), 131.8 (C_q, C_d), 129.2 (CH, C_b), 127.4 (CH, C_c), 125.6 (CH, C_n), 123.2 (CH, C_m), 87.4 (CH, C_f), 55.2 (CH, C_h), 33.6 (CH_2, C_i), 26.1 (CH_2, C_k), 25.2 (CH_2, C_j).

IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3375, 2935, 2856, 1596, 1563, 1521, 1340, 1261.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 396 ($M^{\cdot+}$).

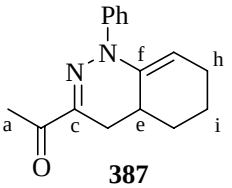
Mp : 164 – 165 °C.

133
1-(1-Phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydrocinnolin-3-yl)-ethanone



133

$C_{16}H_{18}N_2O$
Mol. Wt.: 254,33



387

Mannich adduct : Mannich adduct **344**, 105 mg, 0.425 mmol.

Nucleophile : morpholinocyclohexene, 86 µL, 0.510 mmol, 1.2 eq.

Heating : 1 hour.

Yield : Purification with Et_2O/PE (10 %) gave 78 mg (**72 % for the two steps**) of **133** as a pale yellow oil and 9 mg (**18 % for the two steps**) of isomer **387**.

*Major product,**133** already prepared by Valerie Atlan, these (p 232)*

R_f : 0.50 (Et_2O/PE, 20:80).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.39 (tt, *J* = 7.4, 1.9 Hz, 2H, Har), 7.32 – 7.29 (m, 2H, Har), 7.25 (tt, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H, Har), 2.98 (s, 2H, H_d), 2.41 (s, 3H, H_a), 2.05 – 2.03 (m, 2H), 1.92 – 1.90 (m, 2H), 1.67 – 1.61 (m, 4H).

Minor product : **387,** 1-(1-phenyl-1,4,4a,5,6,7-hexahydro-cinnolin-3-yl)-ethanone
R_f : 0.40 (Et_2O/PE, 20:80).

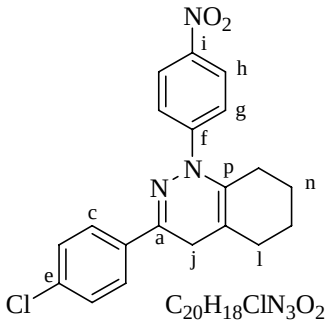
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.44 – 7.37 (m, 4H, Har), 7.20 (tt, *J* = 6.9, 1.5 Hz, 1H, H_{para}-Ph), 5.38 – 5.35 (m, 1H, H_g), 3.12 (dd, *J* = 17.7, 5.8 Hz, 1H, H_d), 2.46 – 2.40 (m, 1H, H_e), 2.38 (s, 3H, H_a), 2.21 – 2.13 (m, 2H, H_i or H_h), 1.95 (dd, *J* = 17.7, 12.5 Hz, 1H, H_d), 1.81 – 1.77 (m, 1H, H_i or H_h), 1.66 – 1.61 (m, 1H, H_i or H_h), 1.37 – 1.27 (m, 2H, H_j).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 197.6 (C_q, C_b), 145.4 (C_q, Ph), 141.2 (C_q, C_c), 137.3 (C_q, C_f), 129.2, 125.7, 124.2 (CHar), 109.6 (CH, C_g), 30.9 (CH_2, C_j), 28.1 (CH_3, C_a), 27.5 (CH_2, C_d), 25.4 (CH_2, C_i or C_h), 24.3 (CH, C_e), 21.7 (CH_2, C_i or C_h).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2927, 1674, 1495, 1261, 1196, 881.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 255 (MH^+).

388
3-(4-Chlorophenyl)-1-(4-nitrophenyl)-1,4,5,6,7,8-hexahydro-cinnoline



$C_{20}H_{18}ClN_3O_2$
Mol. Wt.: 367,83

Mannich adduct : Mannich adduct **320**, 102 mg, 0.283 mmol.

Nucleophile : morpholinocyclohexene, 57 µL, 0.340 mmol, 1.2 eq.

Heating : 3.5 hours.

Yield : Purification with Et_2O/PE (10%) gave 14 mg (**14 % for the two steps**) of **388** as a pale yellow oil, along with 29 mg (**27 %, two steps**) of adduct **389** as a brown oil.

R_f : 0.55 (EtOAc/PE, 40:60).

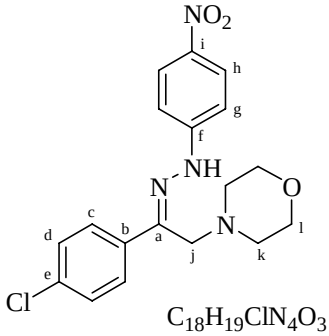
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.22 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, H_h), 7.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_c), 7.45 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, H_g), 7.41 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_d), 3.13 (s, 2H, H_j), 2.21 – 2.19 (m, $2H_2$, H_o and H_l), 1.80 – 1.69 (m, $2H_2$, H_m and H_n).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 149.2 (C_q, C_f), 142.9 (C_q, C_a), 142.5 (C_q, C_i), 135.6, 135.1 (C_q, $C_{b,\ e}$), 131.1 (C_q, C_p or C_k), 129.0, 127.6 (CHar), 125.0 (CH, C_h), 120.4 (CHar), 111.1 (C_q, C_p or C_k), 29.4, 29.2, 27.5, 23.8, 22.6 (CH_2).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2926, 1261, 1010.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 383, 367, 366 .

389 : *N*-[1-(4-Chlorophenyl)-2-morpholin-4-yl-ethylidene]-*N'*-(4-nitrophenyl)-hydrazine



$C_{18}H_{19}ClN_4O_3$
Mol. Wt.: 374,82

R_f : 0.25 (EtOAc/PE, 40:60).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.94 (s, 1H, NH), 8.19 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H_h), 7.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_c), 7.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_d), 7.13 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H_g), 3.80 (brs, $3H_2$, H_j, H_k, H_l), 3.64 (s, $2H_2$, H_k, H_l).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 150.4 (C_q, C_f), 142.0 (C_q, C_a), 140.7 (C_q, C_i), 136.6 (C_q, C_b), 135.3 (C_q, C_e), 129.2 (CH, C_d), 127.5 (CH, C_c), 126.6 (CH, C_h), 112.3 (CH, C_g), 67.4 (CH_2, C_k or C_l), 57.5 (CH_2, C_j), 53.2 (CH_2, C_k or C_l).

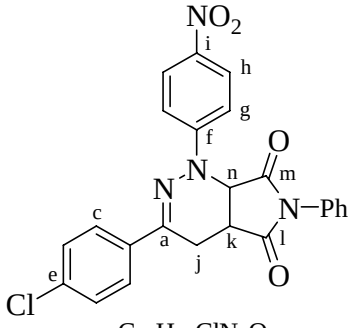
IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2926, 2855, 1596, 1423, 1326, 1278, 1249, 1111.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 374 (M^{+}), 290, 90.

HRMS (EI+) *m/z* calculated : 374.1146 ; found : 374.1140.

401

3-(4-Chlorophenyl)-1-(4-nitrophenyl)-6-phenyl-1,4,4a,7a-tetrahydro-pyrrolo[3,4-*c*]pyridazine-5,7-dione



$C_{24}H_{17}ClN_4O_4$
Mol. Wt.: 460,87

Mannich adduct : Mannich adduct **320**, 116 mg, 0.322 mmol.

Nucleophile : *N*-phenylmaleimide, 62 mg, 0.354 mmol, 1.1 eq.

Heating : 3 hours.

Yield : Purification with Et_2O/PE (10 %) gave 14 mg (**65 % for the two steps**) of **401** as a yellow solid.

R_f : 0.25 (EtOAc/PE, 20:80).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.20 – 8.17 (m, 2H, H_h), 7.77 – 7.74 (m, 2H, Har), 7.57 – 7.53 (m, 2H, Har), 7.45 – 7.36 (m, 5H, Har), 7.22 – 7.20 (m, 2H, Har), 5.41 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H_n), 3.80 – 3.74 (m, 1H, H_k), 3.09 – 2.95 (m, 2H, H_j).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 175.4 (C_q, C_l), 172.4 (C_q, C_m), 152.2 (C_q, C_f), 150.9 (C_q, C_a), 141.9, 136.8, 134.4, 131.2 (C_q, ar), 129.7, 129.6, 129.5, 127.3, 126.4, 125.6, 115.1 (CHar), 54.6 (CH, C_n), 39.4 (CH, C_k), 23.1 (CH_2, C_j).

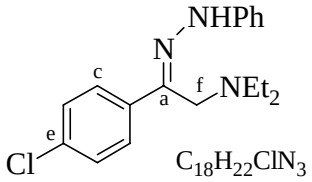
IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2926, 1722, 1594, 1497, 1381, 1324, 1200, 1113.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 478 (MNH_4^+), 461 (MH^+), 431, 157, 140, 110.

Mp : 115 – 117 °C.

402

[2-(4-Chlorophenyl)-2-(phenylhydrazono)-ethyl]-diethyl-amine



$C_{18}H_{22}ClN_3$
Mol. Wt.: 315,84

Hydrazone : *N*-(4-chlorobenzylidene)-*N'*-phenylhydrazine**,** 230 mg, 1.0 mmol.

Formaldehyde : 232 µL, 3.0 mmol., 3.0 eq.

Diethylamine : 1 mL, 10.0 mmol., 10.0 eq.

Heating : 4 hours.

Yield : purification with Et_2O/PE (10 %) gave 293 mg (**93 %**) of Mannich adduct **402**.

R_f : 0.45 (Et_2O/PE, 10:90).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.50 (s, 1H, NH), 7.73 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_c), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_d), 7.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{meta}-Ph), 7.15 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph), 6.88 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{para}-Ph), 3.79 (s, 2H, H_f), 2.62 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H_2, -$\underline{CH_2}$-CH_3), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H_3, -CH_2-$\underline{CH_3}$).

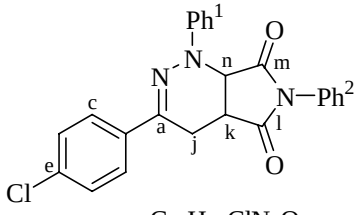
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 145.9 (C_q, Ph), 139.2 (C_q, C_a), 137.9 (C_q, C_b), 133.7 (C_q, C_e), 129.6, 128.9 (CH, C_d, CH_{meta}-Ph), 127.0 (CH, C_c), 120.2 (CH_{para}-Ph), 113.2 (CH_{ortho}-Ph), 52.8 (CH_2, C_f), 47.4 (-$\underline{CH_2}$-CH_3), 12.5 (-CH_2-$\underline{CH_3}$).

IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2976, 1601, 1576, 1551, 1491, 1242, 1166, 1152, 1091, 1010.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 315 ($M^{\cdot+}$), 243, 76.

403

3-(4-Chlorophenyl)-1,6-diphenyl-1,4,4a,7a-tetrahydro-pyrrolo[3,4-*c*]pyridazine-5,7-dione



$C_{24}H_{18}ClN_3O_2$
Mol. Wt.: 415,87

Mannich adduct : Mannich adduct [2-(4-Chlorophenyl)-2-(phenylhydrazono)-ethyl]-diethyl-amine **402**, 165 mg, 0.524 mmol.

Nucleophile : *N*-phenylmaleimide, 100 mg, 0.576 mmol, 1.1 eq.

Heating : 3 hours.

Yield : Purification with a gradient of Et_2O/PE (10 to 60 %) gave 186 mg (**86 %**) of **403** as a white solid.

R_f : 0.30 (Et_2O/PE, 40:60).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.78 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, Har), 7.45 – 7.39 (m, 6H, Har), 7.34 (tt, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H, H_{para}-Ph^2), 7.26 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{meta}-Ph^1), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Har), 6.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 5.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_n), 3.56 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_k), 3.07 (dd, *J* = 16.7, 8.0 Hz, 1H, H_j), 2.79 (dd, *J* = 16.7, 8.0 Hz, 1H, H_j).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 176.4 (C_q, C_l), 174.2 (C_q, C_m), 147.7 (C_q, Ph^1), 143.0 (C_q, C_a), 136.2, 133.6, 132.1 ($C_q$ar), 129.4, 129.1, 129.0, 129.0, 127.4, 127.1 (CHar), 121.2 (CH_{para}-Ph^1), 115.2 (CH_{ortho}-Ph^1), 54.5 (CH, C_n), 36.6 (CH, C_k), 22.3 (CH_2, C_j).

IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 1718, 1596, 1493, 1381, 1202.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 417 (MH_2^+), 247.

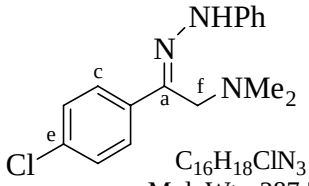
Micro analysis : found : C 69.06, H 4.36, calculated : C 69.31, H 4.36.

Mp : 218 – 220 °C.

IV) Vers une réaction multicomposants

406

[2-(4-Chlorophenyl)-2-(phenylhydrazono)-ethyl]-dimethyl-amine



$C_{16}H_{18}ClN_3$
Mol. Wt.: 287,79

To a solution of 140 mg (1.00 mmol, 1.0 eq.) of *p*-chlorobenzaldehyde in 1 mL of chlorobenzene at room temperature were added[256] 98 µL (1.00 mmol, 1.0 eq.) of phenylhydrazine and 545 µL (4.00 mmol, 4.0 eq.) of bis(dimethylamino)methane[257]. The resulting mixture was stirred at room temperature 30 mn and 24 hours at 80 °C. 2 additional equivalents of amine were added and the mixture was heated for 4 hours. Solvents were evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (1%) gave 235 mg (**82 % for the two steps**) of **406** as a yellow solid.

R_f : 0.20 (Et_2O/PE, 5:95).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11.06 (s, 1H, NH), 7.73 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_c), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_d), 7.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{meta}-Ph), 7.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph), 6.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{para}-Ph), 3.64 (s, 2H, H_f), 2.35 (s, $2H_3$, Me_2).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 145.8 (C_q, Ph), 139.0 (C_q, C_a), 137.8 (C_q, C_b), 133.8 (C_q, C_e), 129.6, 128.8 (CH, C_d, CH_{meta}-Ph), 127.1 (CH, C_c), 120.3 (CH_{para}-Ph), 113.4 (CH_{ortho}-Ph), 58.0 (CH_2, C_f), 45.2 (CH_3).

IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2829, 2782, 1601, 1491, 1248, 1148, 1091, 1008.

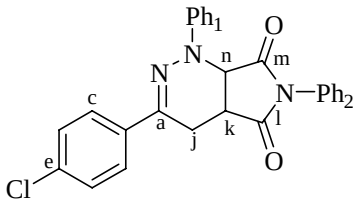
Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 288 (MH^+), 243, 196.

HRMS (EI+) *m/z* calculated : 287.1189 ; found : 287.1185.

[256] Make sure that the aldehyde is completely dissolved in the solvent before adding the hydrazine.
[257] A pale yellow solid precipitated after the addition of the hydrazine, but was immediately dissolved when addition of bis(dimethylamino)methane was performed.

403

3-(4-Chlorophenyl)-1,6-diphenyl-1,4,4a,7a-tetrahydro-pyrrolo[3,4-*c*]pyridazine-5,7-dione



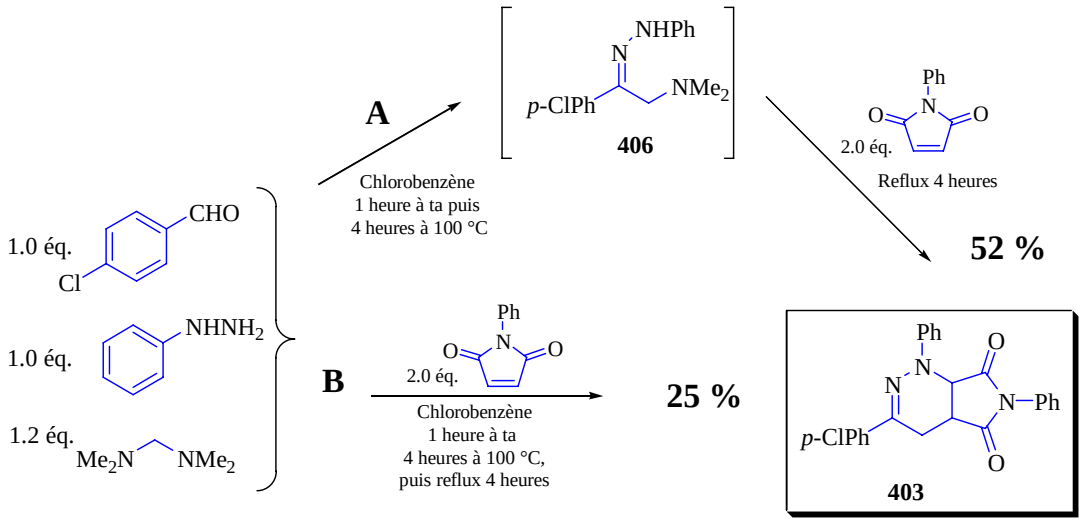
$C_{24}H_{18}ClN_3O_2$
Mol. Wt.: 415,87

Method A

To a solution of 140 mg (1.00 mmol, 1.0 eq.) of *p*-chlorobenzaldehyde in 1 mL of chlorobenzene at room temperature were added[258] 98 µL (1.00 mmol, 1.0 eq.) of phenylhydrazine and 234 µL (1.20 mmol, 1.2 eq.) of bis(dimethylamino)methane[259]. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h., 1.5 hours at 100 °C and 2 hours at 110 °C. Then 345 mg (2.00 mmol., 2.0 eq.) of *N*-phenylmaleimide were added and the mixture was heated for 2 hours at reflux (145 °C). Solvents were evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with a gradient of CH_2Cl_2/PE (30 to 80 %) gave 216 mg (**52 % for the three steps**) of **403** as a yellow solid and 7 % of Mannich adduct **406**.

Method B

To a solution of 140 mg (1.00 mmol, 1.0 eq.) of *p*-chlorobenzaldehyde in 1 mL of chlorobenzene at room temperature were added[260] 98 µL (1.00 mmol, 1.0 eq.) of phenylhydrazine, 234 µL (1.20 mmol, 1.2 eq.) of bis(dimethylamino)methane[261] and 345 mg (2.00 mmol., 2.0 eq.) of *N*-phenylmaleimide. The resulting mixture was stirred at room temperature 1 h., 1.5 hours at 100 °C, 2 hours at 110 °C and finally 4 hours at reflux (145 °C). Solvents were evaporated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with a gradient of CH_2Cl_2/PE (30 to 80 %) gave 105 mg (**25 % for the three steps**) of **406** as a yellow solid.



This product has already been prepared and described in chapter II, part III.

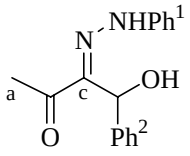
[258] Make sure that the aldehyde is completely dissolved in the solvent before adding the hydrazine.
[259] A pale yellow solid precipitated after the addition of the hydrazine, but was immediately dissolved when addition of bis(dimethylamino)methane was performed.
[260] Make sure that the aldehyde is completely dissolved in the solvent before adding the hydrazine.
[261] A pale yellow solid precipitated after the addition of the hydrazine, but was immediately dissolved when addition of bis(dimethylamino)methane was performed.

Chapitre III

General procedure for the synthesis of azaldol adducts in diisopropylamine

To 1.0 eq. of starting hydrazone were added 2.0 eq. of aldehyde and 10.0 eq. of DIPA[262]. The resulting mixture was heated at reflux. After completion, it was diluted with CH_2Cl_2 and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE gave the desired adduct.

350
4-Hydroxy-4-phenyl-3-(phenylhydrazono)-butan-2-one



$C_{16}H_{16}N_2O_2$
Mol. Wt.: 268,31

Method A : in DIPA as solvent.

Hydrazone : 1-(phenylhydrazono)-propan-2-one **76**, 162 mg, 1.00 mmol.

Benzaldehyde : 203 µL, 2.00 mmol., 2.0 eq.

DIPA : 1.0 mL, 10.0 eq.

Heating : 4.5 hours

Yield : Purification with Et_2O/PE (15 %) gave 184 mg (**69 %**) of adduct **350** as an orange oil.

Method B : with a Lewis acid, in THF as solvent.

A solution of 102 µL (1.00 mmol, 2.0 eq.) of benzaldehyde and 15 mg (0.025 mmol., 0.05 eq.) of $Sm(OTf)_3$ in 1 mL of THF was stirred at room temperature for 15 mn. 81 mg (0.50 mmol., 1.0 eq.) of 1-(phenylhydrazono)-propan-2-one **76** and 350 µL (2.5 mmol., 5.0 eq.) of DIPA (to solubilize the hydrazone) were then added. The resulting mixture was stirred first at reflux for ten hours and at room temperature overnight after the addition of 2.5 mL of dichloromethane and 2.5 mL of water.

After partition, the aqueous phase was extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous $NaHCO_3$ solution then brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE (20 %) gave 106 mg (**89 %**) of adduct **350** as an orange oil.

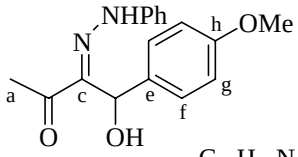
$\mathbf{R_f}$: 0.25 (Et_2O/PE, 20:80).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.46 (brs, 1H, NH), 7.44 (m, 2H, H_{ortho}-Ph^2), 7.38 – 7.27 (m, 5H, Har), 7.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^1), 7.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 6.41 (s, 1H, H_d), 4.20 (brs, 1H, OH), 2.50 (s, 3H, H_a).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 198.3 (C_q, C_b), 143.2 (C_q, Ph^1), 141.1 (C_q, C_c), 139.8 (C_q, Ph^2), 129.8, 129.1, 128.3 (CHar), 126.2 (CH_{ortho}-Ph^2), 123.0 (CH_{para}-Ph^1), 114.5 (CH_{ortho}-Ph^1), 70.0 (CH, C_d), 25.1 (CH_3, C_a).

This product has already been described in chapter II, part II.

419
4-Hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-3-(phenylhydrazono)-butan-2-one



$C_{17}H_{18}N_2O_3$
Mol. Wt.: 298,34

Hydrazone : 1-(phenylhydrazono)-propan-2-one **76**, 172 mg, 1.06 mmol.

p-anisaldehyde : 194 µL, 1.59 mmol., 1.5 eq.

DIPA : 1.0 mL, 10.0 eq.

Heating : 24 hours.

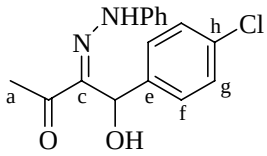
Yield : Purification with Et_2O/PE (20 %) gave 68 mg (**21 %**) of adduct **419** as a yellow oil and 57 mg (**33 %**) of starting hydrazone.

R_f : 0.55 (Et_2O/PE, 20:80).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.53 (s, 1H, NH), 7.35 – 7.31 (m, 4H, Har), 7.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph), 7.03 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{para}-Ph), 6.86 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, Har), 6.33 (s, 1H, H_d), 4.01 (brs, 1H, OH), 3.78 (s, 3H, OMe), 2.48 (s, 3H, H_a).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 197.9 (C_q, C_b), 159.8 (C_q, C_h), 143.3 (C_q, Ph), 140.9 (C_q, C_c), 131.7 (C_q, C_e), 129.9, 127.8 (CHar), 122.9 (CH_{para}-Ph), 114.6, 114.4 (CHar), 70.5 (CH, C_d), 55.7 (CH, OMe), 25.1 (CH, C_a).

420
4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-3-(phenylhydrazono)-butan-2-one



$C_{16}H_{15}ClN_2O_2$
Mol. Wt.: 302,76

Hydrazone : 1-(phenylhydrazono)-propan-2-one **76**, 162 mg, 1.00 mmol.

p-chlorobenzaldehyde : 281 µL, 2.00 mmol., 2.0 eq.

DIPA : 1.0 mL, 10.0 eq.

Heating : 12 hours.

Yield : Purification with Et_2O/PE (15 %) gave 228 mg (**75 %**) of adduct **420** as a yellow solid.

R_f : 0.45 (Et_2O/PE, 30:70).

[262] Si les quantités de réactifs sont suffisamment élevées, il est possible de réduire la stoechiométrie de l'amine à 3 - 5 eq., en veillant à conserver au minimum 1 mL d'amine.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.51 (brs, 1H, NH), 7.37 – 7.29 (m, 6H, Har), 7.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph), 7.06 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{para}-Ph), 6.38 (s, 1H, H_d), 4.69 (brs, 1H, OH), 2.49 (s, 3H, H_a).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 198.6 (C_q, C_b), 143.0 (C_q, Ph), 140.7 (C_q, C_c), 138.3 (C_q, C_e), 134.0 (C_q, C_h), 129.8, 129.2 (CHar), 127.6 (CH, C_f), 123.4 (CH_{para}-Ph), 114.6 (CH_{ortho}-Ph), 69.3 (CH, C_d), 25.1 (CH_3, C_a).

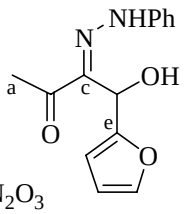
IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3586, 3303, 2927, 1662, 1602, 1560, 1492, 1268, 1236, 1170, 1014.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 303 (MH^+), 285, 164.

Micro analysis : found : C 63.63, H 5.23, calculated : C 63.47, H 4.99.

Mp : 110 – 112 °C.

421
4-furan-2-yl-4-hydroxy-3-(phenylhydrazono)-butan-2-one



$C_{14}H_{14}N_2O_3$
Mol. Wt.: 258,27

Hydrazone : 1-(phenylhydrazono)-propan-2-one **76**, 162 mg, 1.00 mmol.
p-chlorobenzaldehyde : 124 µL, 1.50 mmol., 1.5 eq.
DIPA : 1.0 mL, 10.0 eq.
Heating : 4 hours.
Yield : Purification with Et_2O/PE (20 %) gave 137 mg (**53 %**) of adduct **421** as a yellow oil.

R_f : 0.80 (Et_2O/PE, 60:40).

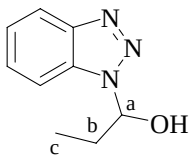
^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 10.45 (s, 1H, NH), 7.39 (brs, 1H, H_{fur}), 7.36 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_{meta}-Ph), 7.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph), 7.05 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{para}-Ph), 6.41 (s, 1H, H_d), 6.33 – 6.29 (m, 2H, H_{fur}), 4.05 (brs, 1H, OH), 2.49 (s, 3H, H_a).

^{13}C NMR (DMSO, 100.6 MHz) δ 195.5 (C_q, C_b), 151.8 (C_q, C_e), 143.4 (CH_{fur}), 143.3 (C_q, Ph), 138.0 (C_q, C_c), 129.8 (CH_{meta}-Ph), 123.2 (CH_{para}-Ph), 114.6 (CH_{ortho}-Ph), 111.0, 108.3 (CH_{fur}), 64.2 (CH, C_d), 24.9 (CH_3, C_a).

IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3579, 3309, 1664, 1563, 1365, 1240.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 259 (MH^+), 241.

422
1-Benzotriazol-1-yl-propan-1-ol



$C_9H_{11}N_3O$
Mol. Wt.: 177,20

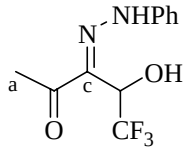
To 1.19 g (10.0 mmol, 1.0 eq.) of benzotriazole were added 720 µL (10.0 mmol, 1.0 eq.) of propionaldehyde and the resulting mixture was stirred at room temperature for 15 hours. Within 5 minutes, a white precipitate was formed. The solid was then filtered, washed with a 9:1 solution of Et_2O/propionaldehyde (in order to avoid precipitation of starting benzotriazole) and dried *in vacuo* to afford 1.08 g (**61 %**) of the desired *N,O*-acetal **422**.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Har), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.43 – 7.28 (m, 2H, Har), 6.34 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, H_a), 2.40 – 2.22 (m, 2H, H_b), 0.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H_c).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 146.3, 132.0 (C_q, ar), 127.8, 124.8, 111.9 (CHar), 90.6 (CH, C_a), 29.4 (CH_2, C_b), 29.5 (CH_3, C_c).

Preparation, description : Katritzky, A. R. ; Rachwal, S. ; Rachwal, B. ; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1987**, 791-797.

423
5,5,5-Trifluoro-4-hydroxy-3-(phenylhydrazono)-pentan-2-one



$C_{11}H_{11}F_3N_2O_2$
Mol. Wt.: 260,21

Hydrazone : 1-(phenylhydrazono)-propan-2-one **76**, 162 mg, 1.00 mmol.
Trifluromethyl acetaldehyde ethyl hemiacetal : 232 µL, 2.00 mmol., 2.0 eq.
DIPA : 1.0 mL, 10.0 eq.
Heating : 4 hours.
Yield : Purification with Et_2O/PE (40 %) gave 266 mg (**100 %**) of adduct **423** as a yellow solid.

R_f : 0.80 (Et_2O/PE, 60:40).

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 10.84 (s, 1H, NH), 7.91 (s, 1H, OH), 7.47 – 7.38 (m, 4H, Ph), 7.09 (tt, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 1H, H_{para}-Ph), 5.65 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_d), 2.46 (s, 3H, H_a).

^{13}C NMR (DMSO, 100.6 MHz) δ 195.4 (C_q, C_b), 142.9 (C_q, Ph), 132.6 (C_q, C_c), 129.8 (CH_{meta}, Ph), 125.1 (q, J_{C-F} = 285 Hz, C_q, CF_3), 123.3 (CH_{para}-Ph), 114.7 (CH_{ortho}-Ph), 65.4 (q, J_{C-F} = 32.4 Hz, CH, C_d), 24.6 (CH_3, C_a).

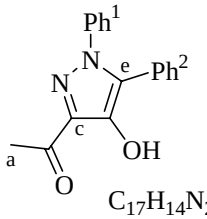
IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3579, 3329, 1666, 1603, 1561, 1495, 1368, 1268, 1179, 1136.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 261 (MH^+).

HRMS (EI+) *m/z* calculated : 261.0848 ; found : 261.0851.

Mp : 146 – 148 °C.

424
1-(4-Hydroxy-1,5-diphenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-ethanone



$C_{17}H_{14}N_2O_2$
Mol. Wt.: 278,31

Hydrazone : 1-(phenylhydrazono)-propan-2-one **76**, 162 mg, 1.00 mmol.
Phenylglyoxal monohydrate : 134 mg, 1.50 mmol., 1.5 eq.
DIPA : 1.0 mL, 10.0 eq.
Heating : 1 hour.
Yield : Purification with Et_2O/PE (5 %) gave 70 mg (**25 %**) of adduct **424** as a yellow solid and 20 mg (**12 %**) of starting hydrazone.

R_f : 0.35 (Et_2O/PE, 10:90).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.29 (s, 1H, OH), 7.40 – 7.24 (m, 10H, $Ph^{1,2}$), 2.67 (s, 3H, H_a).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 199.4 (C_q, C_b), 144.4 (C_q, C_e), 140.3 (C_q, ar), 137.8 (C_q, C_c), 129.6, 129.2, 128.9, 128.8, 128.5 (CHar), 128.2 (C_q, ar), 127.9 (C_q, C_d), 125.6 (CHar), 26.3 (CH_3, C_a).

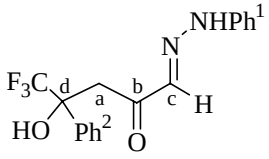
IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3355, 3048, 1657, 1598, 1511, 1435, 1360, 1314, 1272, 1252, 1228, 1190, 1131.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 279 (MH^+), 181.

Mp 122 – 123 °C.

Description : Begtrup, M. ; Nytoft, H. P. ; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1985**, 81 – 85.

425
5,5,5-Trifluoro-4-hydroxy-4-phenyl-1-(phenylhydrazono)-pentan-2-one



$C_{17}H_{15}F_3N_2O_2$
Mol. Wt.: 336,31

Hydrazone : 1-(phenylhydrazono)-propan-2-one **76**, 162 mg, 1.00 mmol.
Trifluoroacetophenone : 421 µL, 3.00 mmol., 3.0 eq.
DIPA : 1.0 mL, 10.0 eq.
Heating : 8 hours.
Yield : Purification with CH_2Cl_2 gave 169 mg (**50 %**) of adduct **425** as a yellow solid and 71 mg (**44 %**) of starting hydrazone.

R_f : 0.25 (CH_2Cl_2).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.88 (s, 1H, NH), 7.67 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, Har), 7.46 – 7.41 (m, 2H, H_{meta}-Ph^1), 7.40 – 7.32 (m, 2H, Har), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^1), 7.15 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 7.05 (s, 1H, H_c), 5.85 (s, 1H, OH), 4.14 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H_a), 3.43 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H_a)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 209.8 (C_q, C_b), 142.0 (C_q, Ph^1), 137.9 (C_q, Ph^2), 134.5 (CH, C_c), 130.2, 129.1, 128.7, 127.1 (CHar), 125.0 (q, J_{C-F} = 285 Hz, C_q, CF_3), 124.2, 114.8 (CHar), 77.0 (q, J_{C-F} = 28.4 Hz, C_q, C_d), 38.6 (CH_2, C_a).

IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3315, 3060, 3048, 1644, 1603, 1543, 1494, 1419, 1197, 1167.

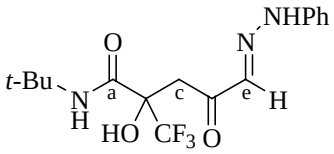
Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 336 ($M^{\cdot+}$), 164, 104.

Micro analysis : found : C 60.67, H 4.52, calculated : C 60.71, H 4.50.

Mp : 144.5 – 145.5 °C.

427

2-hydroxy-4-oxo-5-(phenylhydrazono)-2-trifluoromethyl-pentanoic acid *t*-butylamide



$C_{16}H_{20}F_3N_3O_3$
Exact Mass: 359,15

Hydrazone : 1-(phenylhydrazono)-propan-2-one **76**, 162 mg, 1.00 mmol.

N-tert-butyl-3,3,3-trifluoro-2,2-dihydroxy-propionamide : 215 mg, 1.00 mmol., 1.0 eq.

DIPA : 1.0 mL, 10.0 eq.

Heating : 24 hours.

Yield : Purification with Et_2O/PE (40 %) gave 142 mg of a mixture (75/25) of the starting hydrazone (**51 %**) and the desired adduct **427** (**about 16 %**).

Significant data :

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.00 (s, 1H, H_e), 4.00 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, H_c), 3.08 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, H_c), 1.38 (s, $3H_3$, ($(C\underline{H}_3)_3$).

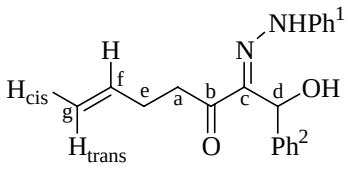
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 198.7 (C_q, C_d), 167.4 (C_q, C_a), 77.8 (q, J_{C-F} = 28.3 Hz, C_q, C_b), 52.2 (C_q, $\underline{C}$-Me_3), 35.8 (CH_2, C_c), 28.8 (CH_3, Me).

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 358 ($M\text{-}H^+$), 340, 321, 301, 163.

See chapter IV.

428

1-Hydroxy-1-phenyl-2-(phenylhydrazono)-hept-6-en-3-one



$C_{19}H_{20}N_2O_2$
Mol. Wt.: 308,37

Hydrazone : Crude 1-(phenylhydrazono)-hex-5-en-2-one **211**, 390 mg, 1.93 mmol.

Benzaldehyde : 294 µL, 2.90 mmol., 1.5 eq.

DIPA : 2.0 mL, 10.0 eq.

Heating : 6 hours.

Yield : Purification with Et_2O/PE (10 %) gave 176 mg (**15 % for 5 steps**) of adduct **428** as an orange oil that crystallized slowly.

R_f : 0.40 (Et_2O/PE, 30:70).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.41 (s, 1H, NH), 7.43 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, Har), 7.38 – 7.28 (m, 5H, Har), 7.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph^1), 7.03 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{para}-Ph^1), 6.42 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H_d), 5.88 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.6 Hz, 1H, H_f), 5.07 (ddd, *J* = 17.0, 1.5, 1.3 Hz, 1H, H_{trans}), 5.00 (dd, *J* = 10.2, 1.5 Hz, 1H, H_{cis}), 3.95 (brs, 1H, OH), 3.11 (dt , *J* = 15.6, 7.5, 1H, H_a), 3.04 (dt , *J* = 15.6, 7.5, 1H, H_a), 2.43 (qd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 2H, H_e).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 199.6 (C_q, C_b), 143.0 (C_q, Ph^1), 140.5 (C_q, C_c), 139.6 (C_q, Ph^2), 138.1 (CH, C_f), 129.8, 129.2, 128.3 (CHar), 126.2 (CH_{ortho}-Ph^2), 123.0 (CH_{para}-Ph^1), 115.5 (CH_2, C_g), 114.5 (CH_{ortho}-Ph^1), 70.2 (CH, C_d), 36.1 (CH_2, C_a), 29.5 (CH_2, C_e).

IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3585, 3436, 3300, 2922, 1660, 1602, 1567, 1508, 1494, 1371, 1286, 1207.

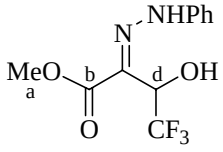
Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 308 ($M^{\cdot+}$), 291, 178.

HRMS (CI, CH_4) *m/z* calculated : 308.1525 ; found : 308.1519.

Mp : 74 – 76 °C.

429

4,4,4-Trifluoro-3-hydroxy-2-(phenylhydrazono)-butyric acid methyl ester



$C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$
Mol. Wt.: 276,21

Hydrazone : (phenylhydrazono)-acetic acid methyl ester **89**, 178 mg, 1.00 mmol.

Trifluromethyl acetaldehyde ethyl hemiacetal : 232 µL, 2.00 mmol., 2.0 eq.

DIPA : 1.0 mL, 10.0 eq.

Heating : 8 hours.

yield : Purification with a gradient of EtOAc in CH_2Cl_2 (0 to 20 %) gave 126 mg (**46 %**) and 79 mg (**29 %**) of two isomers of the adduct **429** as yellow solids (**75 %**).

Major isomer :

R_f : 0.50 (CH_2Cl_2).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12.40 (s, 1H, NH), 7.38 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_{meta}-Ph), 7.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph), 7.11 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{para}-Ph), 6.65 (dq, *J* = 10.1 Hz, J_{H-F} = 5.8 Hz, 1H, H_d), 3.90 (s, 3H, H_a), 3.67 (d**,** *J* **=** 10.1 Hz, 1H, OH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 162.9 (C_q, C_b), 142.2 (C_q, Ph), 129.9 (CH_{meta}-Ph), 124.4 (q, J_{C-F} = 284 Hz, C_q, CF_3), 124.3 (CH_{para}-Ph), 120.5 (C_q, C_c), 115.0 (CH_{ortho}-Ph), 68.6 (q, J_{C-F} = 32.1 Hz, CH, C_d), 52.6 (CH_3, C_a).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3539, 3252, 3223, 2954, 1688, 1603, 1556, 1504, 1438, 1239, 1157, 1074.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 276 ($M^{\cdot+}$), 259.

HRMS (EI+) *m/z* calculated : 276.0722 ; found : 276.0721.

Mp : 108 – 110 °C.

Minor isomer :

R_f : 0.10 (CH_2Cl_2).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.10 (s, 1H, NH), 7.32 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_{meta}-Ph), 7.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph), 7.04 (tt, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H, H_{para}-Ph), 5.61 (q, J_{H-F} = 7.9 Hz, 1H, H_d), 3.86 (s, 3H, H_a), 4.20 (brs, 1H, OH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 165.6 (C_q, C_b), 142.7 (C_q, Ph), 129.8 (CH_{meta}-Ph), 124.6 (q, J_{C-F} = 284 Hz, C_q, CF_3), 123.7 (CH_{para}-Ph), 121.9 (C_q, C_c), 115.8 (CH_{ortho}-Ph), 69.2 (q, J_{C-F} = 33.9 Hz, CH, C_d), 53.1 (CH_3, C_a).

IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3578, 3333, 3052, 1701, 1570, 1276, 1258, 1243, 1180, 1140, 1058.

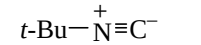
Mass (IE) *m/z* 275 ($M\text{-}H^+$), 215, 175, 91.

Micro analysis : found : C 47.63, H 4.09, calculated : C 47.83, H 4.01.

Mp : 167 - 169 °C. (Et_2O/PE).

Chapitre IV

tert-butylisonitrile



C_5H_9N
Mol. Wt.: 83,13

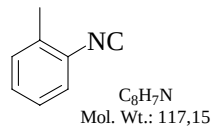
A solution of 150 g (3.75 mmol., 7.5 eq.) of sodium hydroxide in 150 mL (3.3 M) of water was heated at 50 °C. A mixture of 68 mL (0.65 mol, 1.3 eq.) of *tert*-butylamine, 40 mL (0.50 mol, 1.0 eq.) of chloroform and 1.00 g of TEBA (triethylbenzylammonium chloride, 4.39 mmol, 9.10^{-3} eq.) in 220 mL of dichloromethane was added dropwise to the stirred solution over a 1.5 hour period. The resulting mixture was stirred for 3 hours and was then diluted with 500 mL of ice and water. The aqueous layer was extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with water, brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting oil was distilled under argon. The expected isocyanide, boiling at 92 – 93 °C (725 mm.) was collected, yielding 25 g (**60 %**) of a translucent oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.44 (s, 3 H_3).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 152.6 (-N=C), 47.5 (C_q, C-Me_3), 31.1 (CH, Me_3).

Preparation : Gokel, G. W. ; Widera, R. P. ; Weber, W. P. in *Organic Syntheses* ; Noland, W. E. ; Ed. ; John Wiley & Sons, **1988**, Collect. Vol. VI, p 232-235.

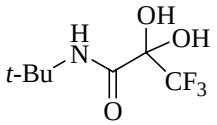
1-Isocyano-2-methyl-benzene



C_8H_7N
Mol. Wt.: 117,15

This isocyanide had already been prepared in our lab, according to the procedure of :
Ugi, I. ; Meyr, R. in *Organic Syntheses* ; Baumgarten, H. E. ; Ed. ; John Wiley & Sons, **1973**, Collect. Vol. V, p 1060-1063.

426
N-tert-Butyl-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methoxy-propionamide



$C_7H_{12}F_3NO_3$
Mol. Wt.: 215,17

To a solution 4.46 of *tert*-butylisocyanide (53.7 mmol., 1.0 eq.) in dry dichloromethane at – 80 °C under argon were added 9.08 mL (64.4 mmol., 1.2 eq.) of trifluoroacetic anhydride. The mixture was then stirred for 3 hours at this temperature. After addition of 26 mL of methanol at 0 °C, the mixture is stirred at room temperature for one hour. Evaporation of the solvents *in vacuo* gave the desired hydrate as a colourless oil.

It was then heated to reflux one day in a solution of 150 mL of toluene, 30 mL of water and 0.76 mL of concentrated HCl (20.8 mmol., 0.4 eq.). Evaporation of the solvent affords 7.10 g (**62 %**) of the desired pyruvamide as white crystals.

R_f : 0.66 ($EtOH/CH_2Cl_2$, 5:95).

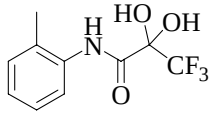
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.40 (s, 9H, $(CH_3)_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 165.8 (C_q, NHC=O), 122.9 (q, J_{C-F} = 290 Hz, C_q, CF_3), 90.8 (q, J_{C-F} = 31 Hz, C_q, C-CF_3), 50.9 (C_q, C-Me_3), 28.3 (Me_3).

Preparation : El Kaim, L. ; Pinot-Perigord, E. ; *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 3799-3806.

426'

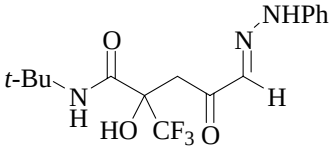
N-o-Tolyl-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methoxy-propionamide



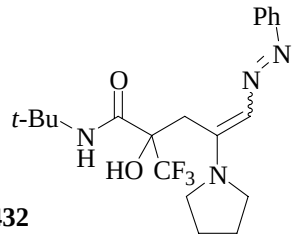
$C_{10}H_{10}F_3NO_3$
Mol. Wt.: 249,19

This pyruvamide had already been prepared in our laboratory, according to the procedure of : El Kaim, L. ; Pinot-Perigord, E. ; *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 3799-3806.

433 – 432



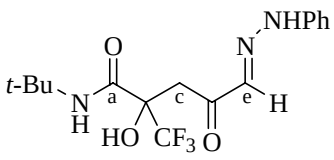
433



432

To a solution of 114 mg (0.53 mmol, 1.0 eq.) of trifluoropyruvamide **426** in 2.5 mL of toluene (0.2M) were added 44 µL (0.53 mmol, 1.0 eq.) of pyrrolidine and 86 mg (0.53 mmol, 1.0 eq.) of hydrazone **76**. The resulting mixture was heated two hours at 90 °C, then concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel with a gradient of EtOAc/PE (10 to 50 %) gave 30 mg (**23 %**) of the desired hydrazone **432** as a pale yellow solid and 116 mg (**67 %**) of azo-enamine **432**.

432 : 2-hydroxy-4-oxo-5-(phenylhydrazono)-2-trifluoromethyl-pentanoic acid *tert*-butylamide



$C_{16}H_{20}F_3N_3O_3$
Exact Mass: 359,15

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10.0 (s, 1H, NH), 7.17 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{meta}-Ph), 7.07 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph), 6.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{para}-Ph), 6.96 (s, 1H, H_e), 6.03 (s, 1H), 4.06 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, H_c), 3.02 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, H_c), 1.41 (s, 3H_3, ((CH_3)$_3$).

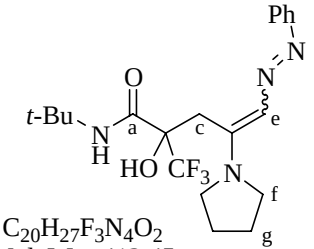
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 198.7 (C_q, C_d), 167.4 (C_q, C_a), 142.1 (C_q, Ph), 132.4 (CH, C_e), 129.7 (CH_{meta}-Ph), 123.6 (CH_{para}-Ph), 123.6 (q, J_{C-P} = 285 Hz, C_q, CF_3), 114.7 (CH_{ortho}-Ph), 78.3 (q, J_{C-F} = 28.3 Hz, C_q, C_b), 52.3 (C_q, $\underline{C}$-Me_3), 35.8 (CH_2, C_c), 28.8 (CH_3, Me).

IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3405, 3315, 3237, 3970, 2929, 1691, 1675, 1543, 1523, 1494, 1186.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 359 ($M^{\cdot+}$), 321, 164.

Mp : 211 - 213 °C.

433 : 2-hydroxy-5-phenylazo-4-pyrrolidin-1-yl-2-trifluoromethyl-pent-4-enoic acid *tert*-butylamide



$C_{20}H_{27}F_3N_4O_2$
Mol. Wt.: 412,45

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.70 – 7.62 (brs, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{ortho}-Ph), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{meta}-Ph), 7.31 (s, 1H, H_e), 7.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{para}-Ph), 7.04 (s, 1H), 4.20 (dt, *J* = 11.1, 5.9 Hz, 1H, H_f), 3.62 (d, J_{H-F} = 14.4 Hz, 1H, H_c), 3.55 (dt, *J* = 11.1, 5.9 Hz, 1H, H_f), 3.51 (d, J_{H-F} = 14.4 Hz, 1H, H_c), 3.42 (dt, *J* = 11.7, 6.3 Hz, 1H, H_f), 3.32 (dt, *J* = 11.7, 6.3 Hz, 1H, H_f), 1.95 – 2.03 (m, $2H_2$, H_g), 1.29 (s, $3H_3$, $((C\underline{H}_3)_3)$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 166.7 (C_q, C_a), 153.6, 153.5 (C_q, Ph, C_d), 129.8 (CH_{meta}-Ph), 127.8 (CH, C_e), 126.5 (CH_{para}-Ph), 124.5 (q, J_{C-F} = 287 Hz, C_q, CF_3), 121.1 (CH_{ortho}-Ph), 76.6 (q, J_{C-F} = 27.0 Hz, C_q, C_b), 51.6 (C_q, $\underline{C}$-Me_3), 50.1 (CH_2, C_f), 33.0 (CH_2, C_c), 28.7 (CH_3, Me), 25.6, 25.5 (CH_2, C_g).

IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3394, 2985, 1687, 1565, 1385, 1233, 1182.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 415, 359, 319, 216, 124.

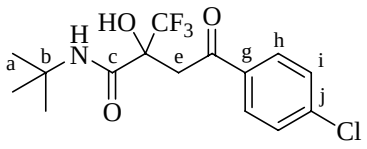
Mp : 138 - 140 °C.

General procedure for the synthesis of functionalized fluoroketones

To a solution of 1.0 eq. of pyruvamide in toluene (0.2M) were added 1.0 eq. of piperidine and 2.0 eq. of ketone. The resulting mixture was heated one hour at 80 °C, 12 hours at reflux, then concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel with Et_2O/PE gave the desired fluoroketone.

434

N-tert-Butyl-4-(4-chlorophenyl)-2-hydroxy-4-oxo-2-trifluoromethyl-butyramide



$C_{15}H_{17}ClF_3NO_3$
Mol. Wt.: 351,75

Pyruvamide : *N-tert*-butyl-3,3,3-trifluoro-2,2-dihydroxy-propionamide **426**, 100 mg (0.465 mmol),

Piperidine : 46 µL (0.465 mmol.)

p-chloroacetophenone : 121 µL (0.93 mmol.)

Heating : 12 hours.

Yield : Purification with a gradient of Et_2O/PE (5 to 20%) gave 122 mg (**75 %**) of **434**.

R_f : 0.30 (Et_2O/PE, 10:90).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.93 (dt, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 2H, H_h), 7.48 (dt, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 2H, H_i), 6.83 (brs, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.00 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, H_e), 3.26 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, H_e), 1.35 (s, $3H_3$, H_a).

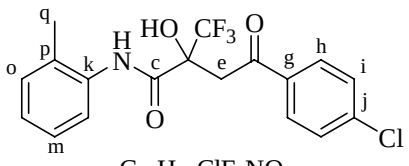
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 199.7 (C_q, C_f), 166.3 (C_q, C_c), 141.6 (C_q, C_j), 134.5 (C_q, C_g), 130.4 (CH, C_h), 129.6 (CH, C_i), 123.6 (q, J_{C-F} = 285 Hz, C_q, CF_3), 77.8 (q, J_{C-F} = 28.6 Hz, C_q, C_d), 52.1 (C_q, C_b), 38.1 (CH_2, C_e), 28.7 (CH_3, C_a).

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 352 (MH^+).

Mp : 135 - 136 °C.

435

4-(4-Chlorophenyl)-2-hydroxy-4-oxo-*N-o*-tolyl-2-trifluoromethyl-butyramide



$C_{18}H_{17}ClF_3NO_3$
Mol. Wt.: 387,78

Pyruvamide : 3,3,3-trifluoro-2,2-dihydroxy-*N-o*-tolyl-propionamide **426'**, 124 mg (0.50 mmol.),

Piperidine : 50 µL (0.50 mmol.)

p-chloroacetophenone : 130 µL (1.00 mmol.)

Heating : 12 hours.

Yield : Purification with a gradient of Et_2O/PE (10 to 20%) gave 154 mg (**80 %**) of **435** as a white solid.

Note : TLC of the reaction was made in EtOAc/CH_2Cl_2, 5:95.

R_f : 0.20 (Et_2O/PE, 20:80).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.67 (s, 1H, NH), 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_h), 7.78 – 7.76 (m, 1H, H_l), 7.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_i), 7.22 – 7.18 (m, 2H, Har), 7.13 – 7.09 (m, 1H, Har), 6.08 (s, 1H, OH), 4.16 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H_e), 3.35 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H_e), 2.29 (s, 3H, H_q).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 199.9 (C_q, C_f), 165.4 (C_q, C_c), 142.0 (C_q, C_j), 134.9 (C_q, C_k), 134.3 (C_q, C_g), 131.0 (CH, C_o), 130.4 (CH, C_h), 129.8 (C_q, C_p), 129.7 (CH, C_i), 127.2, 126.3 (CHar), 123.5 (q, J_{C-F} = 285.1 Hz, C_q, CF_3), 122.9 (CH, C_l), 78.1 (q, J_{C-F} = 29.0 Hz, C_q, C_d), 37.9 (CH_2, C_e), 17.8 (CH_3, C_q).

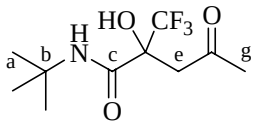
IR (CH_2Cl_2, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2926, 2855, 1705, 1591, 1531, 1458, 1187, 1095.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 384 ($M-H^+$), 366.

Micro analysis : found : C 55.86, H 3.94, calculated : C 56.04, H 3.92.

Mp : 147 - 148 °C.

436
2-Hydroxy-4-oxo-2-trifluoromethyl-pentanoic acid *tert*-butylamide



$C_{10}H_{16}F_3NO_3$
Mol. Wt.: 255,23

Pyruvamide : *N-tert*-butyl-3,3,3-trifluoro-2,2-dihydroxy-propionamide **426**, 100 mg (0.465 mmol),

Piperidine : 46 µL (0.465 mmol).

Acetone : 68 µL (0.93 mmol).

Heating : 12 hours.

Yield : Purification with CH_2Cl_2 gave 82 mg (**69 %**) of the fluoroketone **436** as a white solid.

R_f : 0.65 ($EtOH/CH_2Cl_2$, 5:95).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.26 (s, 1H), 5.50 (brs, 1H), 3.43 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H_e), 2.83 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H_e), 2.29 (s, 3H, H_g), 1.34 (s, $3H_3$, H_a).

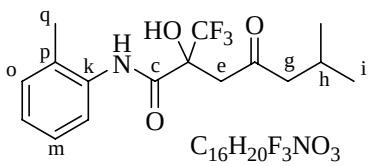
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 210.3 (C_q, C_f), 166.4 (C_q, C_c), 123.4 (q, J_{C-F} = 285 Hz, C_q, CF_3), 76.8 (q, J_{C-F} = 28.4 Hz, C_q, C_d), 51.9 (C_q, C_b), 42.8 (CH_2, C_e), 31.6 (CH_3, C_g), 28.4 (CH_3, C_a).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3418, 2968, 2928, 1697, 1520, 1187.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 256 (MH^+).

Mp : 68 – 69 °C.

437
2-hydroxy-6-methyl-4-oxo-2-trifluoromethyl-heptanoic acid *o*-tolylamide



$C_{16}H_{20}F_3NO_3$
Mol. Wt.: 331,33

Pyruvamide : 3,3,3-trifluoro-2,2-dihydroxy-*N*-*o*-tolyl-propionamide **426'**, 124 mg (0.50 mmol.)

Piperidine : 50 µL (0.50 mmol.)

4-methyl-pentan-2-one : 124 µL (1.00 mmol.)

Heating : 12 hours.

Yield : Purification with Et_2O/PE (30 %) gave 56 mg (**34 %**) of the fluoroketone **437** as a yellow solid.

R_f : 0.45 (Et_2O/EP 40:60).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) : δ 8.64 (s, 1H, NH), 7.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_l), 7.22 – 7.11 (m, 3H, $H_{m, n, o}$), 6.06 (s, 1H, OH), 3.53 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, H_e), 2.88 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, H_e), 2.42 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H, H_g), 2.40 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H, H_g), 2.30 (s, 3H, H_q), 2.24 – 2.13 (m, 1H, H_h), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, $2H_3$, H_i).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) : δ 212.9 (C_q, C_f), 165.5 (C_q, C_c), 134.8 (C_q, C_p), 130.9 (CH, C_o), 129.9 (C_q, C_k), 127.2 (CH, C_n), 126.2 (CH, C_l), 123.4 (q, J_{C-F} = 285.4 Hz, C_q, CF_3), 122.9 (CH, C_m), 78.2 (q, J_{C-F} = 29.3 Hz, C_q, C_d), 53.5 (CH_2, C_g), 41.8 (CH_2, C_e), 24.6 (CH, C_h), 22.8, 22.7 (CH_3, C_i), 17.8 (CH_3, C_q).

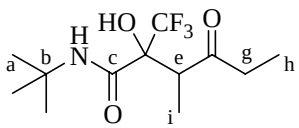
IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3399, 2961, 1697, 1590, 1530, 1459, 1266, 1180, 1151, 1118.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 332 (MH^+).

Micro analysis : found : C 57.92, H 6.15 ; calculated : C 58.00, H 6.08.

Mp : 85 – 87 °C.

439
2-Hydroxy-3-methyl-4-oxo-2-trifluoromethyl-hexanoic acid *tert*-butylamide



$C_{12}H_{20}F_3NO_3$
Mol. Wt.: 283,29

Pyruvamide : *N-tert*-butyl-3,3,3-trifluoro-2,2-dihydroxy-propionamide **426**, 100 mg (0.465 mmol),

Piperidine : 46 µL (0.465 mmol.)

Pentan-3-one : 100 + 100 µL (2.0 + 2.0 mmol.)

Heating : 12 + 12 hours.

Yield : Purification with CH_2Cl_2 gave 8 mg (**6 %**) of the fluoroketone **439** as a pale oil.

R_f : 0.40 (CH_2Cl_2).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.28 (s, 1H), 5.90 (brs, 1H), 3.52 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, H_e), 2.66 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_g), 1.39 (s, $3H_3$, H_a), 1.14 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_i), 1.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_h).

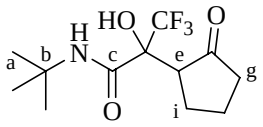
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 218.0 (C_q, C_f), 164.8 (C_q, C_c), 124.4 (q, J_{C-F} = 288 Hz, C_q, CF_3), 79.4 (q, J_{C-F} = 27 Hz, C_q, C_d), 52.0 (C_q, C_b), 42.7 (CH, C_e), 37.3 (CH_2, C_g), 28.7 (CH_3, C_a), 13.1, 7.4 (CH_3, C_i, C_h).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 3414, 2968, 2931, 1697, 1522, 1200, 1177.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 301 (MNH_4^+), 283 (M), 88.

440

N-tert-Butyl-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(2-oxocyclopentyl)-propionamide



$C_{12}H_{18}F_3NO_3$
Mol. Wt.: 281,27

To a solution of 113 mg (0.525 mmol, 1.0 eq.) of *N-tert*-butyl-3,3,3-trifluoro-2,2-dihydroxy-propionamide **426** in 2.5 mL of chlorobenzene (0.2M) were added 148 µL (1.05 mmol, 2.0 eq.) of trifluoroacetic acid. The mixture was allowed to stay at room temperature for 15 hours. Then 93 µL (0.58 mmol, 1.1 eq.) of morpholinocyclopentene were added at the same temperature and the mixture was stirred again 15 hours, then concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by flash chromatography on silica gel with AcOEt/CH_2Cl_2 (20:80) gave 35 mg (**24 %**) of the desired fluoroketone **440**.

R_f : 0.30 (CH_2Cl_2).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.05 (s, 1H, OH), 5.19 (s, 1H, NH), 2.76 (dd, *J* = 11.7, 8.1 Hz, 1H, H_e), 2.41 – 2.29 (m, 2H, H_g, H_i), 2.21 – 2.08 (m, 3H, $H_{g, h, i}$), 1.84 – 1.72 (m, 1H, H_h), 1.42 (s, $3H_3$, H_a).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 216.5 (C_q, C_f), 165.9 (C_q, C_c), 124.3 (q, J_{C-F} = 287.6 Hz, CF_3), 76.7 (q, J_{C-F} = 27.9 Hz, C_d), 52.7 (C_q, C_b), 51.7 (CH, C_e), 38.7 (CH_2, C_g), 28.7 (CH_3, C_a), 25.8 (CH_2, C_i), 20.7 (CH_2, C_h).

IR (CCl_4, CaF_2) ν (cm^{-1}) : 2967, 2927, 1699, 1523, 1193.

Mass (ID ICP NH_3) *m/z* 299 (MNH_4^+), 282 (MH^+), 264.