



HAL
open science

Des isonitriles aux pyruvamides : Nouveaux développements des réactions de Ugi et phospho-Brook.

Laetitia Gaultier

► **To cite this version:**

Laetitia Gaultier. Des isonitriles aux pyruvamides : Nouveaux développements des réactions de Ugi et phospho-Brook.. Génie chimique. Ecole Polytechnique X, 2005. Français. NNT: . pastel-00001908

HAL Id: pastel-00001908

<https://pastel.hal.science/pastel-00001908>

Submitted on 28 Jul 2010

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.



Thèse de Doctorat
Spécialité : Chimie organique

Présentée par
Laetitia GAULTIER

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE

Des isonitriles aux pyruvamides : Nouveaux développements des réactions de Ugi et Phospha-Brook

Soutenue le 21 décembre 2005 devant le jury composé de :

Melle	Corinne AUBERT	Rapporteur
MM.	Eric FOUQUET	Rapporteur
	Benoît CROUSSE	Examineur
	Laurent EL KAIM	Examineur
	Christophe MEYER	Examineur

Thèse préparée au laboratoire UCP
Ecole Nationale Supérieure de Techniques Avancées,
32, Bd Victor 75015 Paris

Impose ta chance,
Serre ton bonheur et va vers ton risque.
A te regarder, ils s'habitueront.

René Char

A mon père
31 12 1945 / 02 10 2005

REMERCIEMENTS

Au terme de ma thèse, je tiens à adresser mes remerciements à tous ceux qui ont contribué à l'aboutissement de ce travail au sein du Laboratoire de Chimie de l'Unité Chimie et Procédés de l'Ecole Nationale Supérieure de Techniques Avancées, mon laboratoire d'accueil.

Je remercie tout particulièrement le Dr Laurent El Kaim pour m'avoir accueilli au sein de son équipe. Il a permis à ce travail d'arriver à terme, a toujours veillé au ravitaillement du "petit quatre heures" lors de paris infructueux et a su trouver les mots quand il a fallu.

J'exprime ma profonde gratitude au Dr Corinne Aubert qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le Jury de cette thèse, ainsi qu'au Dr Eric Fouquet : Ils se sont tous deux aimablement acquittés de la tâche d'être rapporteurs de ce mémoire. Je tiens également à remercier les Dr Benoît Crousse et Christophe Meyer qui ont bien voulu juger de la qualité de ces travaux.

Au cours de ces quatre années, j'ai eu l'occasion de prendre conscience de ce qu'étaient les "aléas" de la recherche et cela aurait sûrement été moins évident sans le soutien, les éclaircissements RMN et la confiance que m'a témoigné le Dr Laurence Grimaud, en particulier sur un projet précocement avorté.

Merci tout particulièrement à Emeline (parents compris) qui a su être présente quand il le fallait, et discrète (si !si ! elle peut ;-)) si le besoin s'en faisait ressentir. Les balades champis, couteau suisse, houleuse baie de Royan, Papi raki, Knacki ball et j'en passe font partie de souvenirs communs lors de pauses entre extractions, évaporations et colonnes, la routine habituelle quoi ! J'espère que tu t'épanouiras dans la voie que tu t'es choisie, et puis, au pire, il y aura toujours une place dans notre future association à but ludocratif.

Le soutien de ma famille a également été déterminant : Papa, Maman, Robin, Claire, Filoupette, Max et Nico, Charlotte et Timothée, Cédric, Danièle et... Sylvestre : chacun retrouvera sa contribution personnelle (consciente ou pas) dans mon grand MERCI, les mots que je pourrais graffer ne sont pas à la hauteur de ce que je peux ressentir à votre égard.

Une bonne partie sur les phosphates a été rondement menée par Aurélie Dos Santos, à qui je prédis un brillant avenir dans la chimie et qui restera toujours ma "première stagiaire fille". Bienvenue à l'ENSTA !

Merci également à Simon, qui m'a notamment aidé à supporter les "diphthongues" des interprétations hasardeuses d'Emeline sur le CD des enfoirés vol.12 remasterisé, à l'année prochaine sur les bancs de l'agreg !

Sans oublier :

~ Mes amis tels Hélène (à quand la ballade à double tandem ?), Marie et Antoine (découvreurs officiels de Brunchs à Paris), le biscuit Lu à roulettes, Mylène et Cyril, Fanchon, Soizig et Julien (un jour je saurai comment écrire ton prénom, oh, oui, un jour je saurai...), Aurélie et Rastaman, Lisl et Didier, Simon & Garfunkel...et tous ceux que je n'ai pas cités mais qui se reconnaîtront.

~ Elise, qui a réussi à aplanir mes pointes de stress par une activité manuelle grâce à la création de la section sculpture, son gâteau Hermann et ses petites attentions de tous les jours.

~ Les airs et textes de Cali (tellement vrais, n'est ce pas Ouin-ouin ?), la BO de Garden State (merci Laurent), Air, Fatou Traoré, José Gonzalès et Gérald De Palmas (Tu finiras toute seule...).

~ Les filles du labo, à savoir Julie, Emilie et Marie (courage, plus que 52 piluliers Marie !).

~ L'ensemble du personnel de l'ENSTA pour sa disponibilité, sa gaieté et son entrain.

~ Fabrice Baronnet et Dominique Grésillon de l'Ecole Doctorale de L'Ecole Polytechnique pour leur sympathie, leur patience et leur compréhension.

TABLE DES MATIERES

A. INTRODUCTION GENERALE	7
B. LES ISONITRILES	11
1. <i>Introduction</i>	11
2. <i>Abondance naturelle et propriétés biologiques</i>	11
3. <i>Historique de synthèse</i>	12
4. <i>Méthodes de préparation des isonitriles</i>	15
5. <i>Chimie des isonitriles</i>	18
a. Acidité en α	19
b. Interaction avec les radicaux	21
c. α -Addition ionique	23
C. CHLORURE D'IMIDOYLE ET REARRANGEMENT DE CHAPMAN	32
1. <i>La réaction de Nef</i>	34
2. <i>Le réarrangement de Chapman / Overman</i>	36
a. Chapman	36
b. Overman	39
3. <i>Premier essai</i>	39
4. <i>Mise au point de la formation du chlorure d'imidoyle</i>	40
a. Influence de l'halogénure d'acide	41
b. Influence de l'isonitrile	43
D. INTRODUCTION PYRUVAMIDES	47
E. LES TRICHLOROPYRUVAMIDES :	48
1. <i>Synthèse : premiers essais, optimisation et quelques applications</i>	48
2. <i>Valorisation : addition de nucléophiles</i>	49
F. LES TRIFLUOROPYRUVAMIDES	51
1. <i>Importance des produits fluorés et trifluorés en particulier</i>	51
a. Historique	51
b. Activité biologique	51
c. Les trifluoropyruvamide	54
2. <i>Additions nucléophiles sur les trifluoro-pyruvamide</i>	56
a. Addition de cétones	56
b. Optimisation de la formation de pyrrolidinones	62
c. Stratégie <i>N</i> -acyliminium	70
3. <i>Additions d'autres nucléophiles</i>	80
a. Addition de dérivés nitrés	80
b. Addition de carbanions	90

c.	Addition d'acétyléniques	90
d.	Transfert de groupements alkyles	91
4.	Conclusion sur l'addition de nucléophiles	94
a.	Cétones	94
b.	Nitrés	94
c.	Transfert d'alkyles	94
5.	Addition inverse : Umpolung ?	95
a.	Umpolung	95
b.	Sml ₂	97
c.	Premiers essais	101
d.	Hétéropinacolisation et Phopsha-Brook	106
G.	REDUCTION DE CARBONYLES PAR LE DIMETHYLPHOSPHITE	115
1.	Bibliographie	115
a.	Les phosphites	115
b.	Dialkyles phosphites et carbonyles non activés	116
c.	Carbonyles et amines	119
d.	Carbonyles activés	119
2.	Optimisation	121
a.	Nature de la base et quantités.....	122
b.	Choix du solvant et température.....	123
c.	Traitement	123
d.	Bilan.....	123
3.	Applications	123
a.	Carbonyles aromatiques	124
b.	Carbonyles hétéroaromatiques	125
c.	Aldéhydes <i>a,b</i> -insaturés.....	126
d.	Aldéhydes aliphatiques	127
e.	Imines	127
4.	Conclusion sur la Phospha-Brook	127
5.	Valorisation	128
a.	Couplages	128
b.	Transfert d'alkyle	131
c.	Substitution par des nitros sous irradiation.....	134
6.	Conclusion sur la valorisation	139
H.	UGI SUR ACIDES CETOCARBOXYLIQUES	143
1.	Introduction	143
2.	Bibliographie	143
a.	Réaction multicomposant	143
b.	Ugi et acides cétoacidoxyliques	146
3.	Mise au point des conditions expérimentales.....	150
a.	Influence de l'ordre d'ajout des réactifs.....	151
b.	Influence de la formation de l'imine <i>in situ</i>	151
c.	Influence du temps de réaction	151
d.	Influence du solvant	151
4.	Etude et formation de dicétopipérazines	152
a.	Isonitriles et cétoacides	152
b.	Déplacement de l'équilibre vers la formation de l'aminal A.....	154
c.	Confirmation de la structure.....	157

d. Mécanisme de formation de la 2,5-dicétopipérazine.....	158
5. Applications	168
a. Variations sur l'imine	168
b. Variations sur l'acide	168
c. Variations sur l'isonitrile	169
d. Tentatives en intermoléculaire.....	170
6. Conclusion et perspectives.....	171
I. CONCLUSION.....	175
J. PARTIE EXPERIMENTALE.....	179
K. ANNEXES.....	273

ABREVIATIONS

A	Abramov
AIBN	2, 2'-azobisisobutyronitrile
All	allyle
APTS	acide <i>para</i> -toluènesulfonique
ar	aromatique
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
BV	basse vacante (orbitale)
CAM	molybdate de cérium et d'ammonium
cat.	catalyseur / catalytique
CCM	chromatographie sur couche mince
CSA	acide camphor sulfonique
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCM	dichlorométhane
DIBA-H	hydrure de diisobutylaluminium
DIPA	diisopropylamine
DKP	dicétopipérazine
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DME	diméthyléthanolamine
DMF	diméthylformamide
DMP	diméthylphosphite
DMSO	diméthylsulfoxyde
Eq.	équivalent
E. P.	éther de pétrole
GP	Groupement Protecteur
HMPA	hexaméthylphosphoramide
imid.	Imidazole
I. R.	infrarouge
MKV	méthylvinylcétone
OAc	acétate

PB	Phospha-Brook
PDC	Pyridinium dichromate
PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyle
ppm	particule par million
Rdt	rendement
R _f	facteur de rétention
RMN	résonance magnétique nucléaire
sat.	saturé(e)
S _{RN1}	substitution radicalaire nucléophile d'ordre 1
TA	température ambiante
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TEA	triéthylamine
TES	triéthylsilyle
Tf	triflate
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TMS	triméthylsilyle
Tos	tosyle
UDC	Ugi déBoc Cyclise
UV	ultraviolet

A. INTRODUCTION GENERALE

Le travail décrit dans cette thèse s'articule autour d'un thème central : les isonitriles et leurs applications. Ces composés, dont la structure est associée à une réactivité riche et variée, trouvent ici de nouvelles applications et participent à l'élaboration de méthodologies originales et efficaces.

Nous présenterons, après un rappel bibliographique sur les isonitriles, de nouvelles réactions d'addition de méthylcétones et composés nitrés sur les trifluoropyruvamides issus de divers isonitriles.

Nous avons par la suite tenté de réaliser des couplages de type pinacolique qui nous ont amené à découvrir une réduction originale d'aldéhydes aromatiques par les dialkylphosphites. Ces derniers ont pu être valorisés dans différentes réactions de couplage.

Enfin, une association originale entre la réaction de Ugi et une cyclisation de type Pictet-Spengler nous a permis d'obtenir de manière très rapide des structures tricycliques incluant un noyau 2,5-dicétopipérazine à fort potentiel synthétique.

**LES
ISONITRILES**

B. LES ISONITRILES

1. Introduction

La structure particulière des isonitriles a été le sujet de nombreuses discussions scientifiques depuis une centaine d'années. Dans un premier temps, ils ont été représentés avec un carbone divalent.¹ Cependant, au fur et à mesure que la nature de la liaison chimique se précisait, cette représentation a été remplacée par une formule semi polaire, accompagnée de deux formes de résonance² (schéma 1).

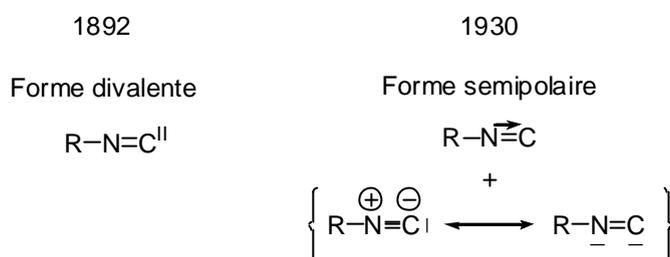


Schéma 1 : Représentation formelle des isonitriles

Néanmoins, même la chimie quantique moderne ne s'oppose pas à l'utilisation du concept de divalence du carbone : cette notion modélise concrètement la réactivité des isonitriles qui peut finalement se résumer à des réactions d'*a*-additions et d'*a*-éliminations, comme nous le verrons plus loin.

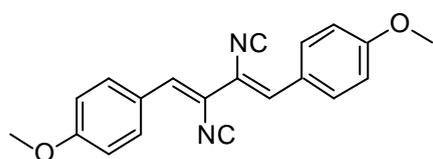
2. Abondance naturelle et propriétés biologiques

Plusieurs centaines de produits naturels contenant une fonction isonitrile ont été isolés par Sheurer, essentiellement à partir d'espèces marines.³ Quelques-uns ont été représentés sur le schéma 2 :

¹ a) I. U. Nef, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1892**, 270, 267 ; b) I. U. Nef, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1899**, 309, 126.

² H. Lindermann, L. Wiegrebe, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1930**, 63, 1650.

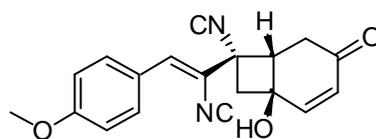
³ Pour une revue sur l'extraction et la détermination de structures d'isonitriles naturels, voir : a) P. J. Scheuer, *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 433 ; b) M. S. Edenborough, R. B. Herbert, *Nat. Prod. Rep.* **1988**, 5, 229.



Xanthocilline

Extraite de *Penicillium chrysogenum*

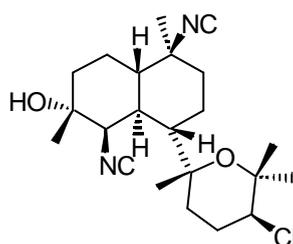
Activité Antibiotique



Leptocilline

Extraite de *Penicillium chrysogenum*

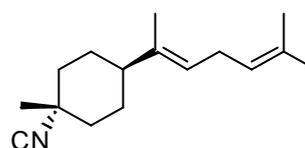
Activité Antibiotique



Kalihinol A

Extrait de *Acanthella spec.*

Activité Antimalariale



(E)-3-isocyanobisabolane-7,10-diène

Extrait de *Axinyssa spec.*

Activité Anti-crevette de saumure

IC₅₀ 0.1 µg.mL⁻¹

Schéma 2 : Petit échantillon d'isonitriles naturels bioactifs

Des isonitriles ont été utilisés dans les années 60 pour protéger les récoltes des insectes nuisibles, tout en préservant les espèces animales à sang chaud. Cette sélectivité est à associer à la très faible toxicité pour l'homme de la plupart de ces derniers. Parmi les isonitriles biologiquement actifs, on peut noter l'extraordinaire activité antibiotique des di- et triisonitriles pour lesquels aucun phénomène de résistance important n'a pu être observé.⁴

3. Historique de synthèse

Le premier à isoler des isonitriles fut Lieke, en 1859, qui pensait synthétiser des nitriles.⁵ Cependant lorsqu'il tenta d'hydrolyser ces derniers en acides carboxyliques, il n'obtint

⁴ La xanthocilline est un diisonitrile commercialisé comme antibiotique courant.

⁵ W. Lieke, *Justus Ann. Chem.* **1859**, 112, 316.

que les formamides correspondants. Les premiers isonitriles furent ainsi obtenus par addition du cyanure d'argent sur des halogénures avec un rendement ne dépassant pas 25% (schéma 3).

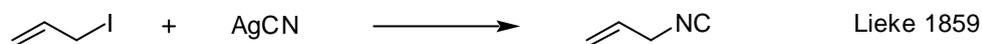


Schéma 3 : Synthèse de Lieke

Vers 1902, Wade fut le premier à suggérer que le mécanisme de cette alkylation passait par la formation d'un complexe isonitrile-argent, dont l'isonitrile est libéré par action du cyanure de potassium.⁶

Parallèlement aux travaux de Gautier sur la structure et la toxicité des isonitriles, Hoffman trouva une nouvelle approche de synthèse, dite réaction carbylamine, à partir d'amines primaires, de potasse et de chloroforme, avec un rendement plafonnant à 45%.⁷

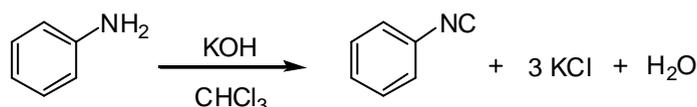


Schéma 4 : Synthèse d'Hoffman à partir d'amines

Plus tard, en 1897, cette réaction sera interprétée par Nef comme l'addition du dichlorocarbène sur une amine primaire, suivie par la *b*-élimination d'une première molécule de chlorure d'hydrogène, puis l'*a*-élimination d'une deuxième :⁸

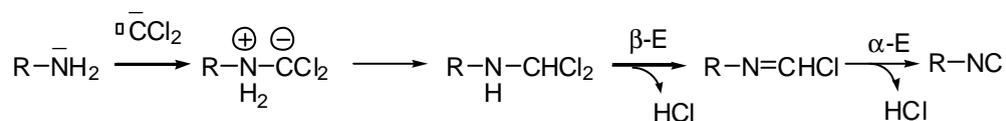


Schéma 5 : Mécanisme de la réaction d'Hoffman proposé par Nef

⁶ J. Wade, *J. Chem. Soc.* (London) **1902**, 81, 1596.

⁷ A. W. Hoffman, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, 144, 114.

⁸ I. U. Nef, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1897**, 298, 202.

En 1870, Hoffman proposa une autre voie de synthèse à partir d'isothiocyanates basée sur une réaction redox, avec un rendement allant de 17 à 57% (schéma 6).⁹

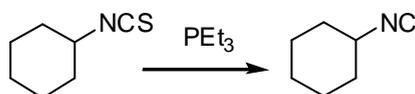


Schéma 6 : Synthèse d'Hoffman à partir d'isothiocyanates

Toutefois, toutes les méthodes décrites à cette période étaient compliquées, peu reproductibles et conduisaient à l'isonitrile souvent pollué de nitriles ou de réactifs résiduels.¹⁰

Seule une dizaine fut utilisée très sporadiquement dans les 100 premières années de leur découverte, en raison des faibles rendements observés au cours de leur synthèse mais surtout à cause de leur odeur si particulière : les chimistes étaient souvent forcés de travailler à l'extérieur. En effet, la plupart des isonitriles comme le benzyl- ou *tert*-butylisonitrile, sont volatils et sont généralement caractérisés par ce parfum répulsif sacré tel "la réminiscence de l'artichaut et du phosphore combinés".¹¹ Malgré une odeur prononcée, d'après les tests préliminaires de Gautier au milieu du 19^{ème} siècle et les investigations de la compagnie Bayer, vers 1960, cette classe de composés est en général peu toxique mis à part quelques exceptions.¹² Une inhalation prolongée induirait même une augmentation de l'intensité des rêves la nuit.¹³

La chimie des isonitriles fut donc relativement boudée pendant le premier siècle suivant leur découverte. Néanmoins, depuis presque 50 ans, elle a beaucoup évolué : alors que l'on ne référençait que 12 isonitriles jusqu'au milieu du 20^{ème} siècle, on a pu en compter 375 en 1971 et 1657 (d'après le Beilstein) en 2005. Quelle est la cause de ce bouleversement ? L'avancée remarquable des méthodes de synthèse couplée à la découverte de réactions importantes impliquant des isonitriles qui ont permis et permettent encore aujourd'hui l'exploitation de la réactivité originale de ces composés.

⁹ A. W. Hoffman, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1870**, 3, 766.

¹⁰ Gautier fut le premier à mettre en évidence la relation d'isomérisie entre les isonitriles et les nitriles : A. Gautier, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1869**, 146, 119.

¹¹ A. Gautier, *Ann. Chim. (Paris)* **1869**, 17, 218.

¹² Valeurs IC50 de 1 à 5 g.kg⁻¹ de corps de souïs par injection sous-cutanée et / ou ingestion. Par contre, le 1,4-diisocyanobutane est extrêmement toxique avec un IC50 < 10 mg.kg⁻¹ d'après les tests réalisés par Bayer AG.

¹³ A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168.

4. Méthodes de préparation des isonitriles

Parmi plusieurs douzaines de méthodes décrites,¹⁴ deux grandes voies de synthèse ont supplanté toutes les autres du point de vue prix, rendement et manipulation.

La première, proposée par Ugi en 1972, est dérivée de la synthèse d'Hoffman, impliquant la condensation d'une amine sur le chloroforme.¹⁵ Elle préconise simplement de réaliser la réaction dans un mélange dichlorométhane / eau, en présence d'un catalyseur de transfert de phase (schéma 7), facilitant ainsi les diverses étapes de déprotonation et améliorant la sélectivité de l'attaque du dichlorocarbène sur l'amine.

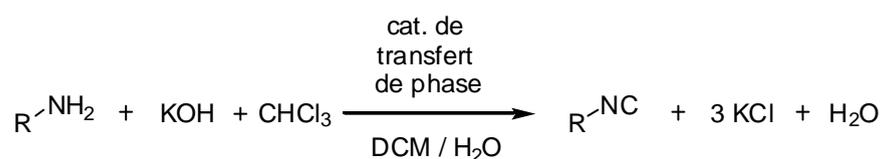


Schéma 7 : La méthode carbylamine revisitée par Ugi

La seconde méthode, quant à elle, est basée sur la déshydratation d'un *N*-formamide. En 1869, Gautier suggère en effet, que les isonitriles peuvent être considérés comme des produits de déshydratation de formamides issus d'amines primaires.¹⁶ Il fut ainsi le premier à tester leur synthèse à partir de formamides, mais l'utilisation d'un nombre d'équivalents de base trop faible ne lui permit pas d'obtenir une synthèse efficace. A partir de 1960, les travaux de Hagedorne mirent en évidence l'intérêt d'utiliser un agent acylant en présence d'une base pour piéger l'acide

¹⁴ Plusieurs revues sur les isonitriles ont été publiées : a) I. A. O'Neil dans *Comprehensive Organic Functional group transformations*, vol. 3 (Eds. A. R. Katritzky, D. Meth-Cohn, C. W. Rees), Pergamon, Oxford, **1995**, 963 ; b) P. Hoffman, G. Gokel, D. Marquarding, I. Ugi dans *Isonitrile Chemistry* (Ed. I. Ugi), Academic Press, New York, **1971**, 9.

¹⁵ a) W. P. Weber, G. W. Gokel, I. K. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 530 ; b) G. W. Gokel, R. P. Widera, W. P. Weber, *Org. Synth.* **1976**, *55*, 96.

¹⁶ a) A. Gautier, *Ann. Chim. (Paris)* **1869**, *17*, 193 ; b) A. Gautier, *Ann. Chim. (Paris)* **1869**, *17*, 203.

dégagé.¹⁷ Ugi utilisera le phosgène et ses dérivés vers 1970 (schéma 8),¹⁸ procédé efficace mais nécessitant un environnement adapté à la grande toxicité de ces derniers.

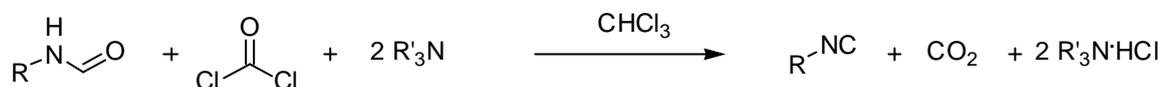


Schéma 8 : Synthèse d'isonitriles à partir de phosgène en présence d'une amine tertiaire

Il décrira ensuite l'intérêt d'utiliser un déshydratant inorganique (notamment le POCl_3) en présence d'une base,¹⁹ dont la nature peut varier en fonction de la sensibilité du substrat. L'utilisation de diverses amines comme la triéthylamine, la pyridine, la quinoline, le DABCO ou encore la diisopropylamine a été décrite.²⁰ Correctement choisie, elle induit la formation de l'isonitrile, avec des rendements élevés équivalents à ceux obtenus avec le phosgène, en requérant moins de précautions matérielles (schéma 9).²¹

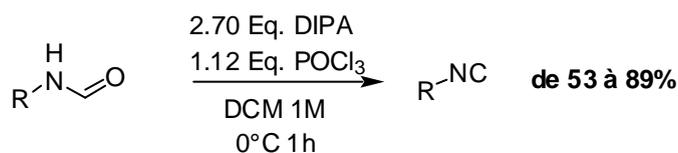


Schéma 9 : Synthèse à partir du N-formamide

Plusieurs applications de cette méthode ont été décrites sur support solide ; ce domaine étant assez vaste, on ne s'y attardera pas ici.²²

Une nouvelle méthode de déshydratation du formamide utilisant les micro-ondes a été publiée tout récemment par Porcheddu.²³ Elle semble prometteuse de par ses conditions douces et

¹⁷ I. Hagedorn et al., *Chem. Ber.* **1960**, *5*, 190. Il se propose ici de synthétiser la xanthocilline à partir du dihydrate de dixanthocilline en utilisant le chlorure de benzène sulfonyle comme agent déshydratant, en présence de pyridine.

¹⁸ a) I. Ugi, U. Fetzer, U. Eholzer, H. Knupfer, K. Offermann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 474; b) G. Skorna, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 259.

¹⁹ I. Ugi, R. Meyr, *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 239.

²⁰ A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168.

²¹ R. Obrecht, R. Herrman, I. Ugi, *Synthesis*, **1985**, 400. Ugi décrit un nouveau protocole où il remplace la triéthylamine, couramment utilisée, par la diisopropylamine. Elle induit une augmentation remarquable des rendements d'obtention d'isonitriles sur la majeure partie des substrats.

²² R. Ashady, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 374.

faciles à mettre en œuvre, tout en conduisant à un large panel d'isonitriles avec de très bons rendements (schéma 10) :

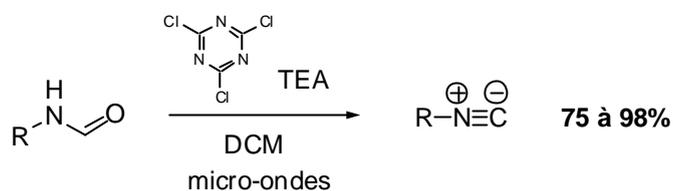


Schéma 10 : Conversion de formamides en isonitriles à base de micro-ondes

Malgré les différentes voies de synthèse et la variété de substrats possibles, toutes les fonctionnalités ne résistent pas systématiquement à ces traitements robustes... Et seulement quelques isonitriles sont commerciaux.

Plus récemment, on peut noter une troisième approche permettant la formation d'isonitriles fonctionnalisés à partir d'isonitriles commerciaux. Ces méthodes utilisées de manière combinatoire, fournissent un nombre important d'isonitriles à partir d'un même schéma réactionnel. On peut ainsi citer les travaux de Bienaymé : il forme un isonitrile *in situ* à partir d'une condensation de Bredereck, qu'il incorpore directement dans une réaction multicomposants de Passerini.²⁴ Nous le retrouverons plus loin dans cette étude.

²³ A. Porcheddu, G. Giacomelli, M. Salaris, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2361.

²⁴ H. Bienaymé, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4255.

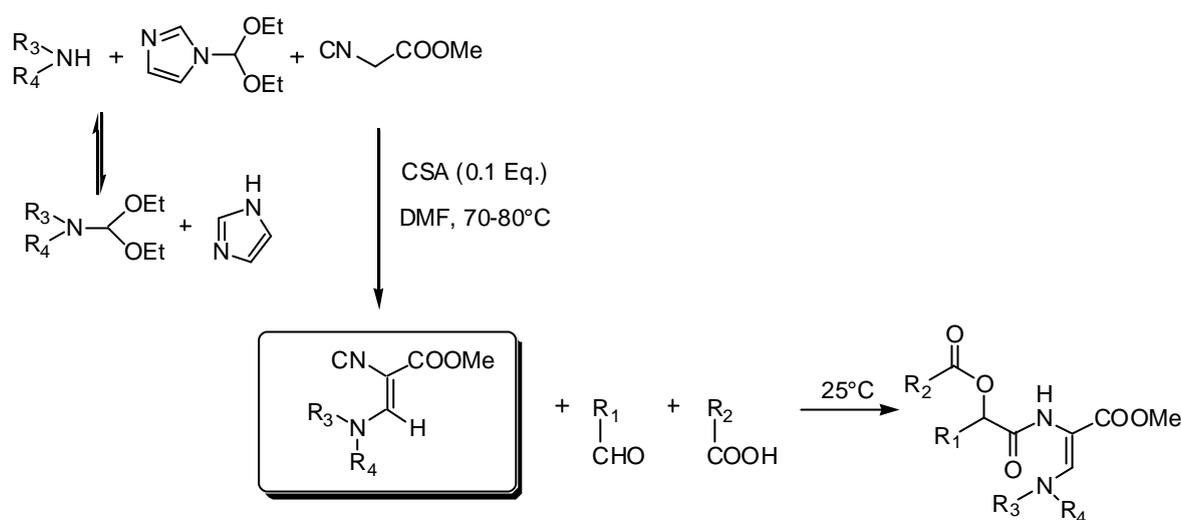


Schéma 11 : Synthèse de Bienaymé

L'association de ces trois méthodes, carbylamine, déshydratation du *N*-formamide et synthèse combinatoire, nous offre ainsi un éventail de substrats importants adapté à l'essor et la valorisation de la chimie des isonitriles.

5. Chimie des isonitriles

Les isonitriles représentent la seule classe de composés organiques stables à porter un carbone divalent avec le monoxyde de carbone.²⁵ Dans l'isonitrile, le coefficient orbitalaire sur l'atome de carbone étant plus grand que celui de l'azote dans l'orbitale π^* (BV), l'attaque d'un nucléophile sous contrôle orbitalaire se fera préférentiellement sur l'atome de carbone. Les électrophiles réagissent, quant à eux, avec l'orbitale σ (HO-1) développée uniquement sur le carbone ; c'est donc une fois encore l'atome de carbone qui réagira, sous contrôle orbitalaire. Le carbone terminal de la fonction isonitrile possède donc la capacité de se lier à la fois avec un électrophile et un nucléophile de façon simultanée.

De nombreux groupes fonctionnels disposent de la faculté de réagir à la fois avec un nucléophile et un électrophile, mais sur deux centres distincts, comme les carbonyles *a,b*-insaturés ou encore les nitriles. Ces derniers sont attaqués par les nucléophiles sur l'atome de

²⁵ Les carbènes possèdent également un atome de carbone divalent mais ces derniers en l'absence d'encombrement stérique important dimérisent rapidement.

carbone (plus haut coefficient π^*) et par les électrophiles sur l'atome d'azote (plus haut coefficient π). Ils satisfont ainsi le concept de "consonance dissonance" d'Evans : les nucléophiles et les électrophiles réagissent avec des atomes différents d'un même groupement fonctionnel. Dans le cas des isonitriles, la nature carbénique est associée avec la possibilité d'effectuer ces additions sur le même carbone terminal.

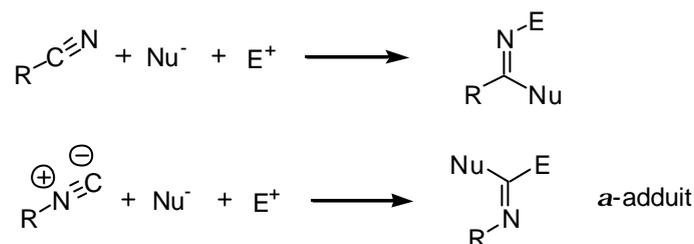


Schéma 12 : Réactivités comparées du nitrile et de l'isonitrile

Ainsi, le passage d'une valence II à III puis IV va donc s'observer aussi bien dans des additions d'espèces anioniques et cationiques, que dans des additions d'espèces radicalaires. A côté de ces réactions, on observera des transformations ne modifiant pas la nature de la fonction isonitrile, mais jouant sur l'acidité des hydrogènes en α de l'isonitrile.

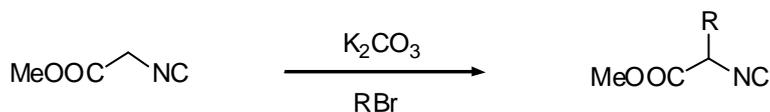
La réactivité des isonitriles est donc caractérisée par trois propriétés majeures :²⁶

- ★ Acidité en **a**
- ★ Interaction avec les radicaux
- ★ **a**-Addition d'espèces ioniques

a. Acidité en a

La transformation de l'amine primaire en isonitrile augmente fortement l'acidité des protons en **a** de l'azote. Cette dernière se trouve encore plus renforcée par la présence de substituants attracteurs sur cette même position. Esters, nitriles, esters phosphoriques ou encore sulfones, facilitent la génération d'un centre nucléophile en milieu basique assez doux.

²⁶ A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168.

Schéma 13 : Alkylation en α de l'isonitrile

Ces réactions ont surtout trouvé des applications importantes en synthèse hétérocyclique. Les noms de Schöllkopf et Van Leusen représentent beaucoup dans le développement de ce domaine.²⁷ Notamment les synthèses d'imidazolines et imidazoles,²⁸ oxazolines et oxazoles²⁹, pyrrole,³⁰ et triazoles,³¹ entres autres, ont été décrites à partir d'isonitriles (schéma 14).

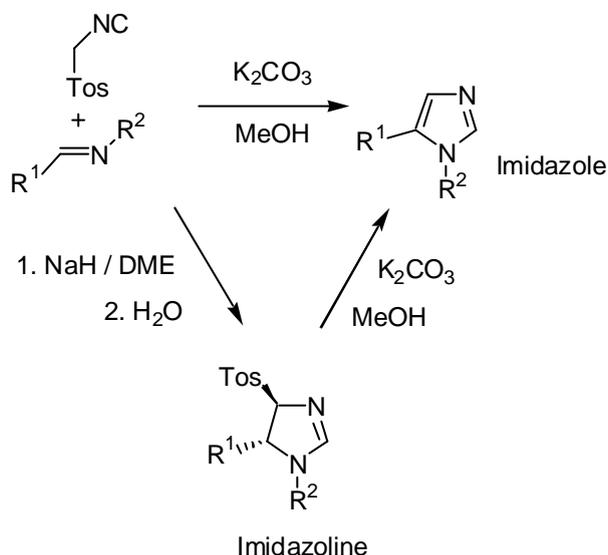


Schéma 14 : Synthèse d'imidazoles à partir d'imines et de l'isonitrile TosMIC

Ces déprotonations d'isonitriles peuvent conduire à des oléfines trisubstituées comme représenté dans le schéma ci-dessous.³²

²⁷ D. Hoppe, U. Schöllkopf, *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 763.

²⁸ A. M. Van Leusen, J. Wieldeman, O. H. Oldenzel, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1153.

²⁹ R. Schröder, U. Schöllkopf, E. Blume, I. Hoppe, *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 533.

³⁰ A. M. Van Leusen, H. Siderius, B. E. Hoogenboom, D. Van Leusen, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 5337.

³¹ A. M. Van Leusen, B. E. Hoogenboom, H. A. Houwing, *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 711.

³² D. Hoppe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, 13, 789.

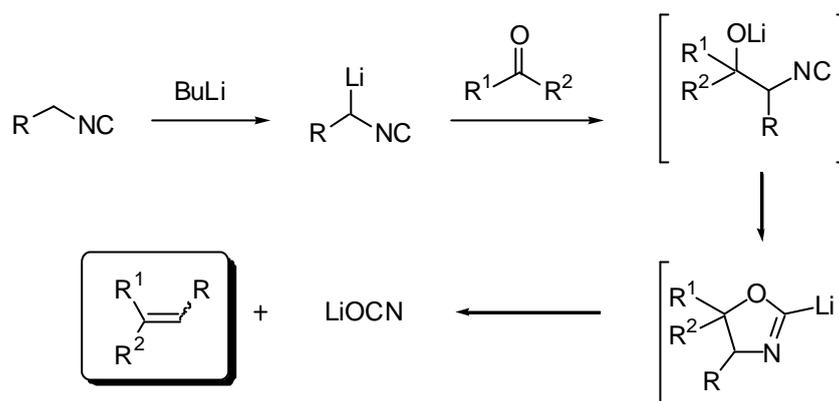


Schéma 15 : Utilisation d'isonitriles α -métallés dans la synthèse d'alcènes

Ces synthèses font intervenir dans une deuxième étape, une réaction de cyclisation par une α -addition sur l'isonitrile. L'intérêt synthétique des isonitriles réside essentiellement dans cette dernière propriété :

b. Interaction avec les radicaux

Les espèces radicalaires s'additionnent aisément sur les isonitriles pour former une nouvelle espèce de type imidoyloxy par une addition de type α :



Schéma 16 : Addition de radicaux sur les isonitriles

Ces additions étudiées par Saegusa et Bachi³³ ont été plus récemment exploitées par Curran dans des synthèses élégantes de systèmes polycycliques :³⁴

³³ a) T. Saegusa, S. Kobayashi, Y. Ito, N. Yasuda, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *15*, 4138; b) M. D. Bachi, A. Balanov, N. Bar-Ner, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7752.

³⁴ D. P. Curran, H. Liu, H. Josien, S.-B. Ko, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 11385.

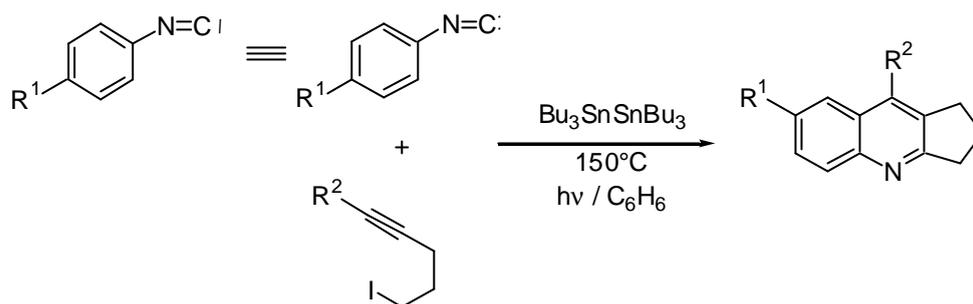


Schéma 17 : Synthèse de cyclopentaquinoléines à partir d'isonitriles aromatiques et de iodopentyne

L'addition du radical aliphatique sur l'isonitrile conduit à un radical vinylique qui induit une cyclisation 1,6 pour mener à une cyclopentaquinoline disubstituée après oxydation.

Un produit naturel contenant un enchaînement 2,3-dihydro-1H-cyclopenta-[b]quinoline peut ainsi être synthétisé à partir d'isonitriles aromatiques *via* une cascade de cyclisations monoélectroniques. Un exemple connu, décrit sur le schéma 18, est la synthèse de la partie cyclique ABCD de l'inhibiteur de topoisomérase II, la Camptothécine et ses dérivés, décrite par Curran en 1998.³⁵

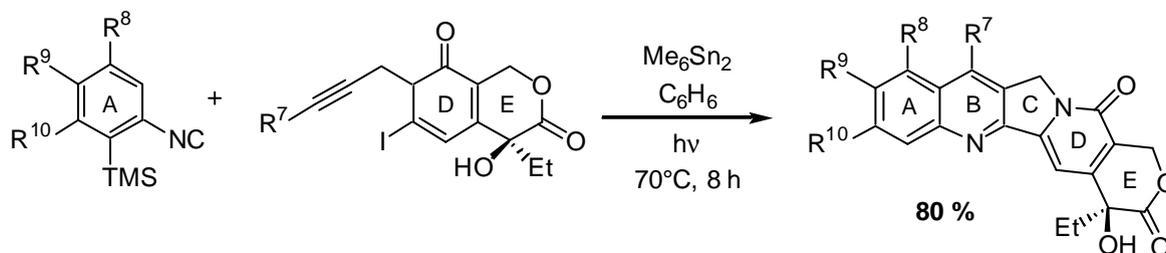


Schéma 18 : Synthèse de la Camptothécine par cascade radi calaire

³⁵ H. Josien, S. -B. Bom, D. P. Curran, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 67.

C. *a*-Addition ionique

Les *a*-additions de composés ioniques se traduisent par la formation d'un carbone tétravalent par addition d'un électrophile et d'un nucléophile sur le carbone terminal de l'isonitrile (schéma 19) :

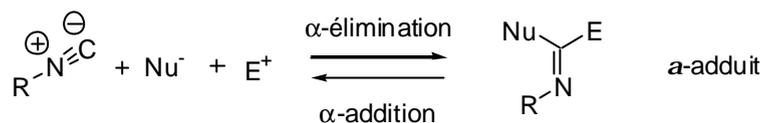


Schéma 19 : Représentation de la réactivité de l'isonitrile en *a*

Parmi les réactions les plus simples de ce type, on peut citer les additions d'organométalliques, de composés acides (XH: acides halogénés, acides carboxyliques, alcools...) et de substances halogénées (chlorures d'acides, hypochlorites, dihalogènes...). Ces additions se retrouvent aussi dans des transformations plus complexes telles que les synthèses multicomposants de Passerini et Ugi.

➤ **Additions d'isonitriles sur les composés organométalliques :**

Les exemples de formation d'alcènes trisubstitués vus au paragraphe **a** correspondent à une addition intramoléculaire de l'alcoxyde de lithium ROLi sur un isonitrile. De manière plus générale, les organométalliques s'additionnent sur les isonitriles pour conduire à des dérivés organométallés de type imidoyle :

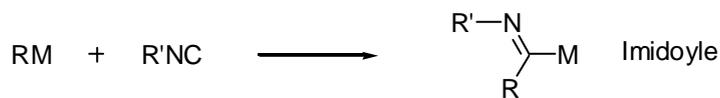


Schéma 20 : *a*-Métallation déprotonation

Les réactions les plus étudiées de cette famille correspondent probablement aux études de Walborsky sur l'addition d'organolithiens sur les isonitriles :³⁶

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

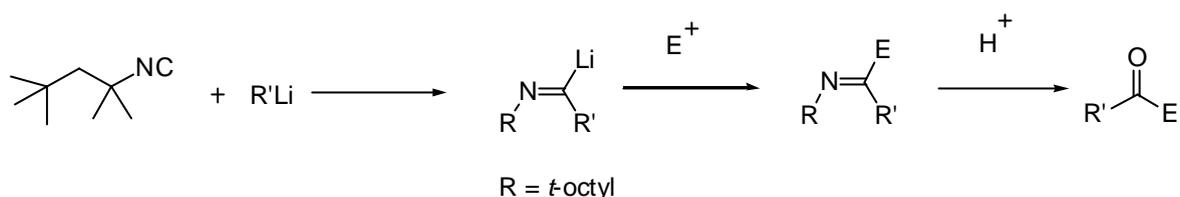


Schéma 21 : Travaux de Walborsky sur les isonitriles

Les réactifs de Grignard quant à eux s'additionnent sur les isonitriles de façon similaire aux lithiens.³⁷

➤ ***α*-Addition d'isonitriles sur les composés acides :**

Les isonitriles étant plutôt riches en électrons, ils interagissent normalement avec des espèces électrophiles et donc relativement facilement avec des composés acides. Les halogénures d'hydrogène réagissent ainsi très violemment sur les isonitriles et forment des sels d'halogénures de formimidoyles isolables à basse température.³⁸ Les acides carboxyliques pour leur part conduisent aux formamides et anhydrides correspondants *via* un *α*-adduit qui subit une seconde attaque du carboxylate :

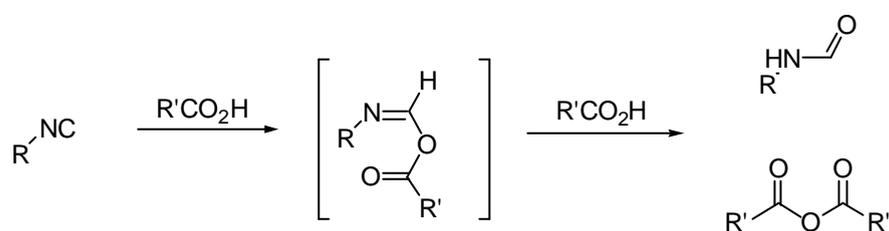


Schéma 22 : Réaction avec un acide carboxylique

Cependant, plus l'acidité du réactif diminue, plus l'insertion de l'isonitrile dans la liaison hétéroatome-hydrogène s'avère difficile. Ainsi les alcools, trop faiblement acides, ne sont pas réactifs vis-à-vis des isonitriles. Des additions sont cependant possibles en présence d'acide de Lewis. De manière plus générale, la présence d'une quantité catalytique de métaux des groupes

³⁷ I. Ugi, U. Fetzer, *Chem. Ber.* **1961**, 94, 2239.

³⁸ J. U. Nef, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1892**, 270, 269.

IB ou IIB permet à l'isonitrile de s'insérer dans les liaisons =N-H, =P-H, -O-H, -S-H, et -Si-H et conduit aux dérivés acides formimidiques correspondants :³⁹

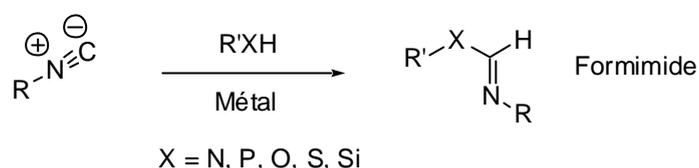


Schéma 23 : Insertions d'isonitriles dans la liaison X-H

➤ *a-Addition d'isonitriles sur les composés halogénés :*

La réaction d'un isonitrile avec un chlorure d'acide a été décrite par Nef en 1894 et conduit à un *a*-cétoamide après hydrolyse du chlorure d'imidoyle intermédiaire.⁴⁰ Ayant utilisé cette réaction au cours de nos recherches, nous y reviendrons plus en détails en temps voulu au cours de ce mémoire.

En présence d'un hypochlorite, l'isonitrile peut être oxydé en isocyanate suivant le schéma ci-dessous :⁴¹

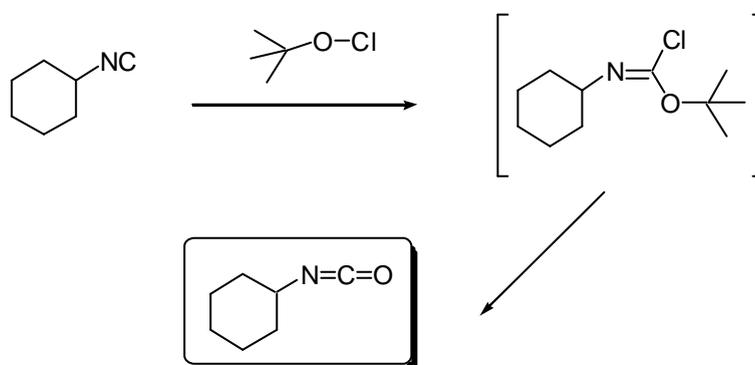


Schéma 24 : Oxydation du cyclohexylisonitrile en isocyanate

Les dihalogènes quant à eux réagissent violemment avec les isonitriles pour former les halogénures de *N*-alkylimidocarbonyle par un processus redox.⁴²

³⁹ a) T. Saegusa, Y. Ito, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 935; b) T. Saegusa, Y. Ito, S. Kobayashi, K. Hirota, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 521; c) T. Saegusa, Y. Ito, S. Kobayashi, K. Hirota, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2240; d) T. Saegusa, Y. Ito, S. Kobayashi, N. Takeda, K. Hirota, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 1273.

⁴⁰ J. U. Nef, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, 280, 261.

⁴¹ M. Okano, Y. Ito, T. Shono, R. Oda, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1963**, 36, 1314.

Les α -additions sur les isonitriles s'observent aussi dans des réactions plus complexes faisant intervenir aldéhydes et cétones. La mise au point de plusieurs réactions multicomposants associées à ces additions est à la base du succès rencontré aujourd'hui par les isonitriles.

➤ **Addition multicomposants**

Passerini puis Ugi ont su reconnaître l'importance synthétique des additions d'isonitriles sur les aldéhydes et les cétones.

En 1921, Passerini mit en évidence une réaction entre un acide carboxylique, un carbonyle et un isonitrile et ouvrit une voie d'accès aux α -acyloxy-carboxamides.⁴³

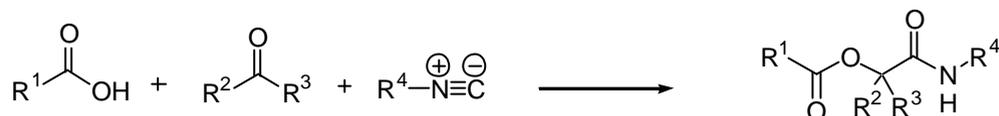


Schéma 25 : Réaction de Passerini

Cette réaction est basée sur l'addition d'un isonitrile sur une cétone ou un aldéhyde activés par l'acide carboxylique.

Elle est rapide dans des solvants aprotiques à température ambiante à de fortes concentrations. Les liaisons hydrogène joueraient un rôle important dans la formation de l'état de transition cyclique présumé pour cette réaction. :

⁴² J. U. Nef, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1892**, 270, 269.

⁴³ a) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 26 ; b) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 181.

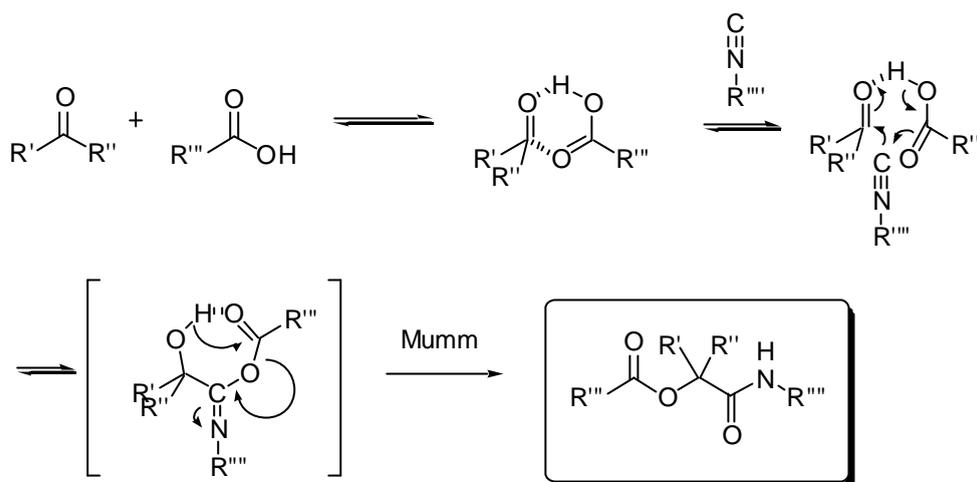


Schéma 26 : La réaction de Passerini

En 1959, Ugi, en proposant d'ajouter une amine dans une condensation de type Passerini, mit probablement au point la réaction la plus importante des isonitriles. Il s'agit d'une condensation 4-composants (U-4CC : Ugi-4-Component Condensation).⁴⁴ Le cœur de cette réaction réside dans l'addition préférentielle de l'isonitrile sur l'imine plutôt que sur l'aldéhyde, comme observé dans les couplages de type Mannich.

Dans sa description initiale, elle implique la condensation d'un aldéhyde, d'une amine, d'un acide carboxylique ainsi que d'un isonitrile et mène à un dérivé amide α -aminoacylé comme le présente le schéma 27 :

⁴⁴ a) I. Ugi, R. Meyer, U. Fetzer, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386. b) I. Ugi, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267.

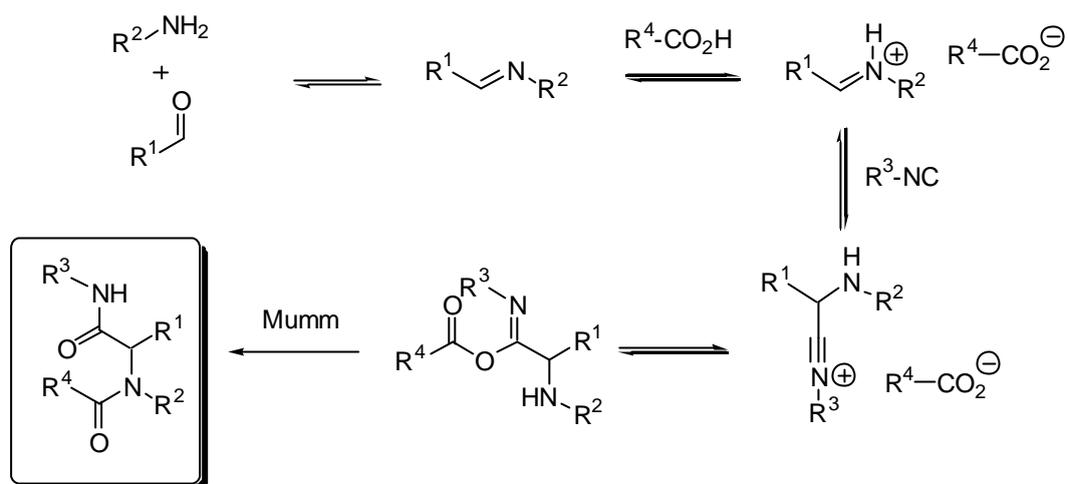


Schéma 27 : La U-4CC

Ces additions peuvent être activées par des acides de Lewis comme TiCl_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ et plus récemment par un complexe du cuivre (II).⁴⁵

La validité de ce mécanisme a été confirmée par diverses études cinétiques (la résolution du jeu d'équations cinétiques a été réalisée à l'époque avec l'un des premiers ordinateurs Zuse sur le marché).⁴⁶

⁴⁵ P. R. Andreana, C. C. Liu, S. L. Schreiber, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 4231.

⁴⁶ R. Kaufhold, I. Ugi, *Liebigs Ann. Chem.* **1997**, 709, 11.



Figure 1 : Le professeur Zuse devant son ordinateur

Acides carboxyliques, acides hydrazoïques, thiocyanates,⁴⁷ monoesters d'acides carboniques, sels d'amines secondaires, l'eau ou encore le sulfure d'hydrogène sont utilisés comme composés acides dans la U-4CC et réagissent sur des cétones ou aldéhydes, avec des amines secondaires ou primaires, hydrazines, hydroxylamines en présence d'isonitriles.

De nombreuses applications de la réaction de Ugi ont été réalisées depuis 1959.⁴⁸ Marcaccini a par exemple proposé une synthèse de dérivés de la 1,4-benzodiazépine (schéma 28) :⁴⁹

⁴⁷ I. Ugi, F. K. Rosendahl, F. Bodesheim, *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 666, 54.

⁴⁸ Notament : a) I. Ugi, A. Demharter, W. Hiirl, T. Schmid, *Tetrahedron*, 1996, 52, 11657 ; b) P. Cristau, J.-P. Vorsb, J. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5575.

⁴⁹ S. Marcaccini, M. Miliciani, R. Pepino, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 711.

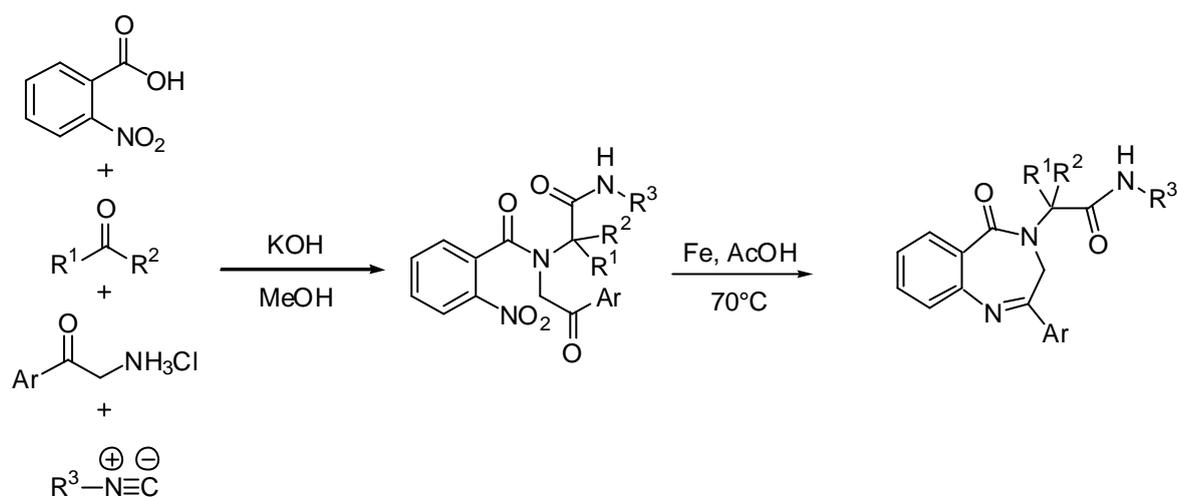


Schéma 28 : Synthèse de benzodiazépines *via* une condensation de Ugi

Lockhoff décrit la condensation de divers oligosaccharides à l'aide de la U-4CC et ouvre la voie à la synthèse de chimiothèques de molécules glycoconjuguées :⁵⁰

⁵⁰ O. Lockhoff, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3436.

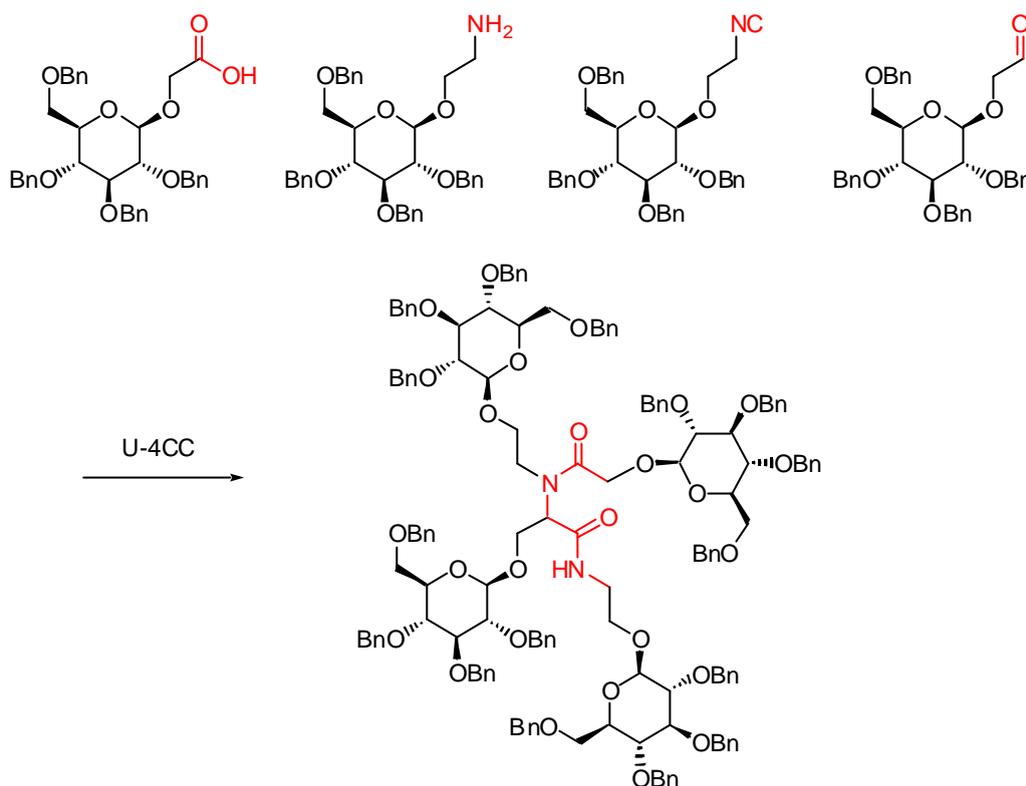


Schéma 29 : Synthèse de molécules tétraglycomimétiques

En faisant réagir la glycine, l'aldéhyde propionique, le méthyl isonitrile et l'azoture de sodium en présence de Dowex® dans le méthanol, Ugi explore une voie de synthèse de peptides cycliques et parvient à obtenir une tétrazolyl-2,6-dicétopipérazine one pot.⁵¹

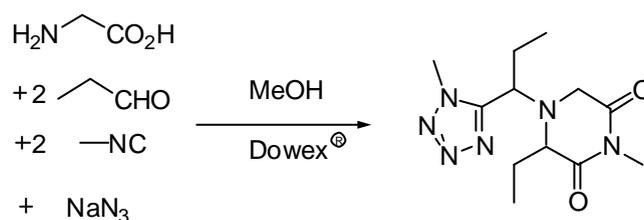


Schéma 30 : Formation d'hétérocycles par la condensation multicomposants de Ugi

Les isonitriles, de par leur réactivité particulière, permettent ainsi de réaliser des séquences réactionnelles originales. Abordons maintenant la réaction de Nef plus en détails.

⁵¹ I. Ugi, B. Ebert, W. Hörl, *Chemosphere*, **2001**, 43, 75.

C. CHLORURE D'IMIDOYLE ET REARRANGEMENT DE CHAPMAN

Dans la plupart des réactions de type Passerini ou Ugi, l'isonitrile est converti en amide monosubstitué dans le produit final. La présence d'un NH libre au sein d'un amide est associée à l'existence d'une conformation majoritaire de type transoïde. Ces formes sont un handicap lorsque l'on souhaite réaliser des réactions de cyclisation pour former des pyrrolidones ou des pipéridinones par voie radicalaire ou ionique.

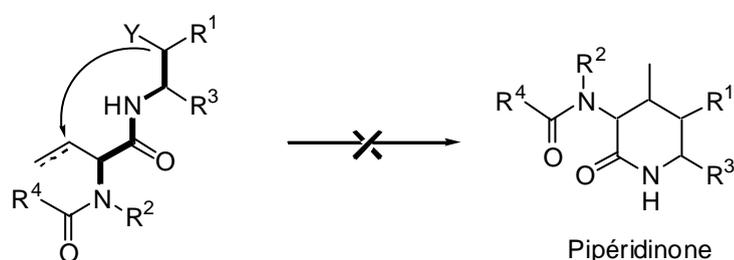
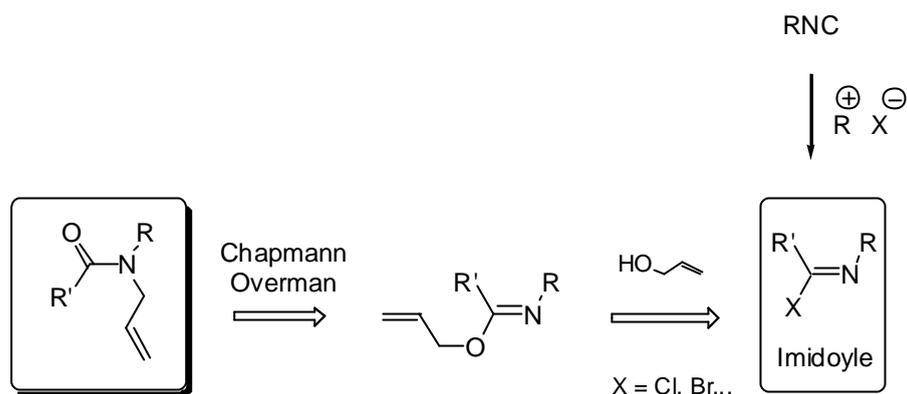


Schéma 31 : Forme transoïde défavorisant la cyclisation

Est-il possible d'imaginer des conversions d'isonitriles en amides *N*-disubstitués possédant un groupement allyle adapté à différentes réactions de cyclisation ?

La plupart des réactions impliquant des isonitriles (de type Passerini, Ugi, Nef entre autres...), passent par un intermédiaire de type imidoyle. Une voie potentielle pour former les *N*-allylamides tertiaires serait d'envisager un réarrangement de type Chapman/Overman à partir d'un précurseur iminoallyloxy issu de l'addition de l'alcool allylique sur le chlorure d'imidoyle (suivant une approche mécanistique proche de celle observée lors des dernières étapes de la réaction de Ugi avec le réarrangement de type Mumm) :

Schéma 32 : Stratégie de formation d'un amide *N*-allylé

La réaction de Nef, impliquant l'addition d'un isonitrile sur un chlorure d'acide, mène généralement à ce type de structure avant hydrolyse (schéma 33).

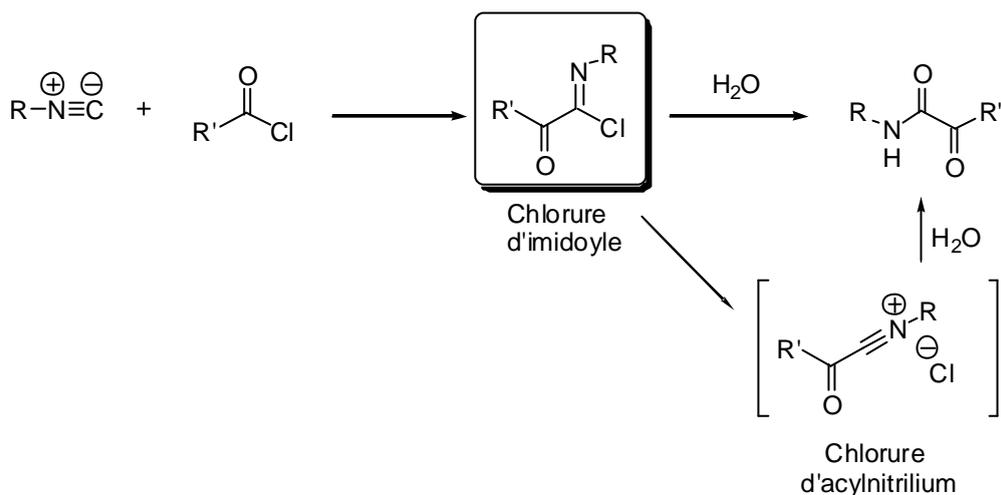


Schéma 33 : Formation d'un pyruvamide par la réaction de Nef

Notre projet étant de réaliser la réaction de Nef à partir d'un isonitrile et d'un chlorure d'acide, de piéger le chlorure d'imidoye *in situ* par l'ajout d'alcool allylique puis de réaliser le réarrangement de Chapman/Overman, nous avons dû procéder en premier lieu à une recherche bibliographique sur les implications et les limitations du couplage de Nef et du réarrangement de Chapman/Overman...

1. La réaction de Nef

La réaction d'un isonitrile sur un chlorure d'acide fut observée par Nef en 1894.⁵² Ce fut Ugi qui, en 1961, fut le premier à étudier cette α -addition et à isoler le chlorure d'imidoyle correspondant :^{53,54}

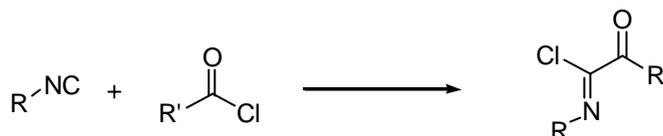


Schéma 34 : Formation du chlorure d'imidoyle

Il fallut cependant attendre 1985 pour voir Livinghouse développer une chimie utilisant leur capacité à former des espèces électrophiles **B** de type acylnitrilium :⁵⁵

⁵² J. U. Nef, *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1894**, 280, 291.

⁵³ I. Ugi, U. Fetzer, *Chem. Ber.* **1961**, 94, 1116.

⁵⁴ Une seconde méthode de synthèse de chlorures d'imidoyles à partir de formamides en présence d'agents déshydratants est également connue (Avec SOCl_2 , PCl_5 , ou POCl_3 en excès, ou encore par traitement à l'aide de $\text{PPh}_3/\text{CCl}_4$ à TA : W. Kantelehner, dans *Comprehensive Organic Synthesis* ; Eds. B. M. Trost, I. Fleming; Pergamon Press: New York, **1991**, Vol. 6, p 485) et a été tout récemment été revisitée par Bilodeau (P. J. Manley, M. T. Bilodeau, *Org. Lett.* **2002**, 18, 3127.).

L'utilisation d'une quantité stoechiométrique de chlorure d'oxalyle en présence d'un excès de 2,6-lutidine à 0°C permet de former le chlorure d'imidoyle attendu sans sous-produits, en milieu anhydre et directement utilisable sous forme brute.

Cependant, notre but étant de valoriser les isonitriles, nous ne ferons que citer cette méthode.

⁵⁵ a) M. Westling, T. Livinghouse, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 44, 5389; b) M. Westling, T. Livinghouse, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1159.

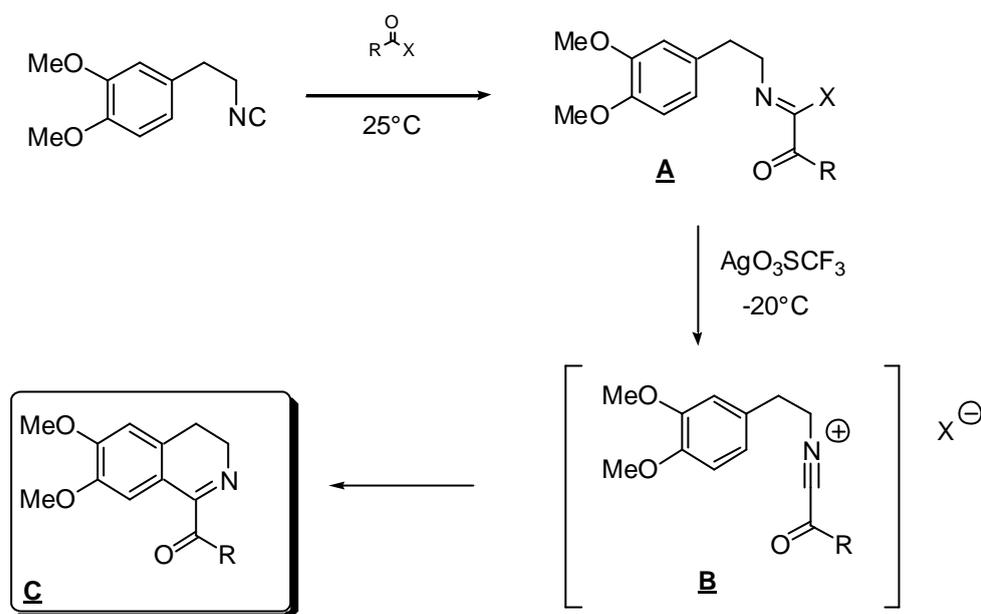


Schéma 35 : Approche du squelette Erythrinane via la cyclisation d'un halogénure d'imidoyle assistée par des sels d'argent

L'halogénure d'imidoyle formé par l'homovératrylisonitrile et un chlorure d'acide cyclise facilement en présence de sels d'argent pour former l'hétérocycle correspondant avec de bons rendements allant de 31 à 87%.

Livinghouse proposa ensuite une synthèse totale stéréocontrôlée de la Dendrobine à partir d'une hétéroannulation encore initiée par l'ion acylnitrilium correspondant :⁵⁶

⁵⁶ C. H. Lee, M. Westling, T. Livinghouse, A. C. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4089.

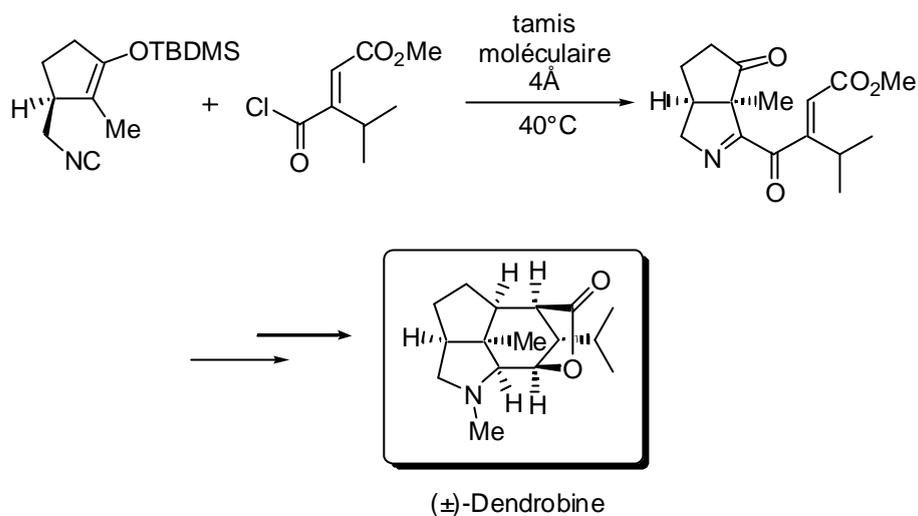


Schéma 36 : Synthèse de la (±)-Dendrobine

La formation du chlorure d'imidoyl semble accessible assez facilement avec de bons rendements. Dans la majeure partie des exemples, le piégeage de ce dernier est réalisé de façon intramoléculaire. De rares exemples décrivent l'addition d'alcooates de sodium sur le chlorure d'imidoyl.⁵⁷ Greffer l'alcool allylique et procéder au réarrangement "one pot" serait un résultat innovant en plus d'une avancée dans notre projet.

2. Le réarrangement de Chapman / Overman

a. Chapman⁵⁸

Le réarrangement de Chapman, découvert en 1915 par Mumm, Hesse et Volquartz⁵⁹ est plus connu pour la conversion thermique des *N*-aryldiphénylaminates en *N*-aroyldiphénylaminés :

⁵⁷ M. Lauer, R. G. Lockwood, *J. Amer. Chem. Soc.* **1954**, 76, 3974.

⁵⁸ J. W. Schulenberg, S. Archer, *Organic Reactions*, **1965**, 14, 1.

⁵⁹ O. Mumm, H. Hesse, H. Volquartz, *Ber.* **1915**, 48, 379.

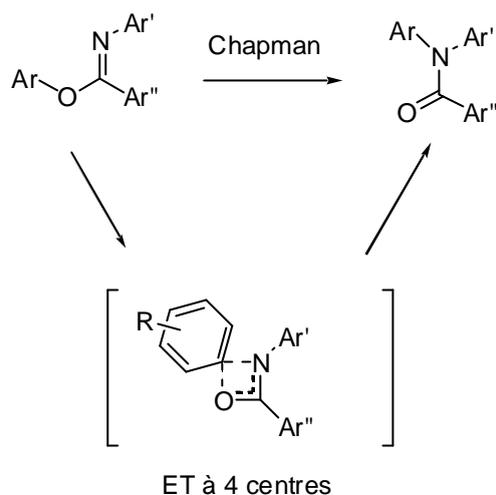


Schéma 37 : Le réarrangement de Chapman

Le réarrangement de Chapman est une réaction intramoléculaire⁶⁰ dans laquelle un groupement aryle migre d'un oxygène à un azote en 1,3. La réaction, qui se déroule *via* un état de transition à 4 centres, peut être considérée comme une attaque nucléophile de l'azote sur le groupe aromatique migrateur.

Les imidates allyliques aromatiques se réarrangent également thermiquement mais plus rapidement que les dérivés méthylés ou benzylés. La réaction fut pour la première fois observée par Mumm et Möller sur la molécule **A** :⁶¹

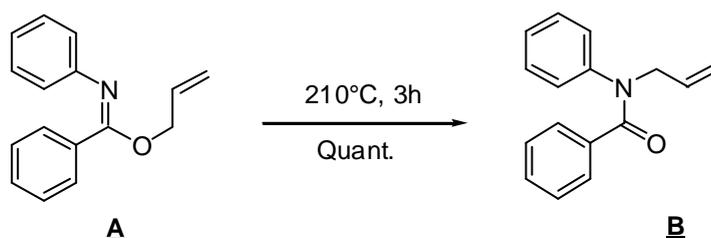


Schéma 38 : Réarrangement de type Chapman sur un allylimidate

Ce réarrangement peut se produire suivant deux états de transitions : à 4 ou 6 centres. Mumm démontre que le mécanisme se rapproche plus du réarrangement à 6 centres de Claisen que de celui de Chapman :

⁶⁰ K. B. Wiberg, B. I. Rowland, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 2205.

⁶¹ O. Mumm, H. Möller, *Ber.* **1937**, 70, 2214.

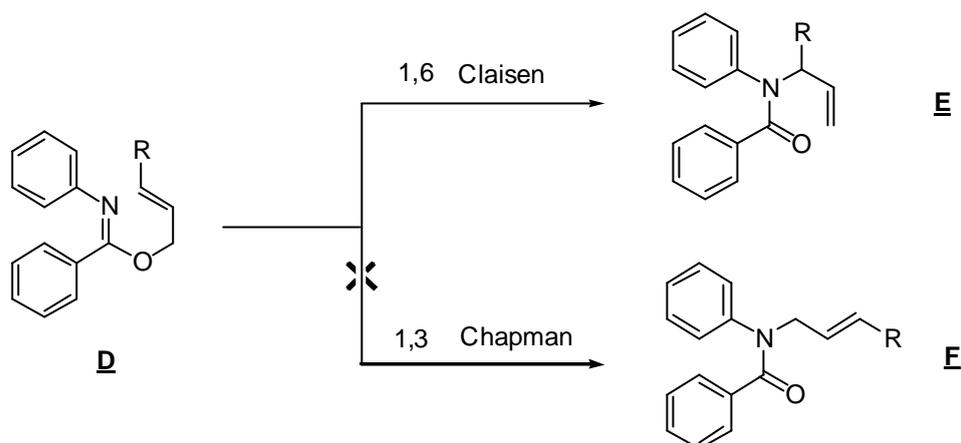


Schéma 39 : Démonstration du mécanisme

En effet, lorsque l'imidate **D** (avec R = Me) est chauffé 1h à 215°C, aucun produit de type **F** n'est observé, seul celui de type **E** est isolé de façon quantitative. Lorsqu'il est chauffé 3h à 290°C, avec R = Et, le groupement allyle est susceptible de se greffer sur l'aromatique *via* un état de transition de type Claisen à nouveau à 6 centres :

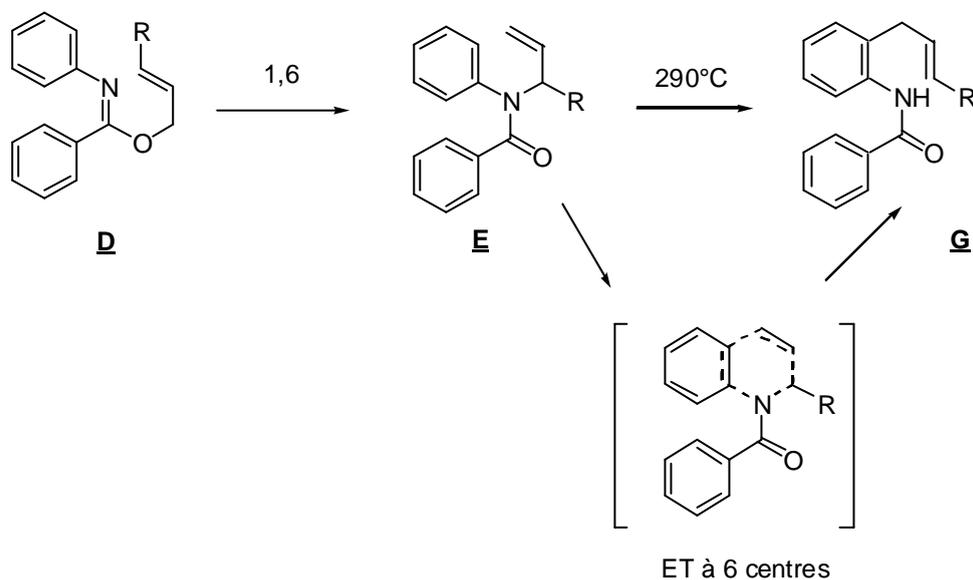


Schéma 40 : Double réarrangement en cas de chauffage intensif prolongé

Nous tiendrons compte de ce phénomène lors de nos expérimentations pour éviter ce second réarrangement.

b. Overman⁶²

Un parallèle peut être également fait entre notre projet et le réarrangement d'Overman. Ce dernier consiste au réarrangement sigmatropique [3,3] d'espèces hétérodiéniques de type **A** :

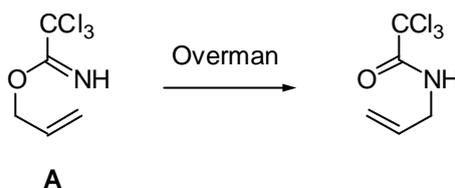


Schéma 41 : Réarrangement de type Overman

La présence du groupement trichloroacétimide permet d'activer la réaction et de la réaliser dans des conditions un peu plus douces que celles du réarrangement de Chapman ou Claisen.⁶³ La molécule issue de la réaction de Nef disposerait d'un groupement carbonyle en **a** de l'imidate. Serait-il susceptible d'avoir des effets similaires au CCl_3 ?

3. Premier essai

Nous avons en premier lieu suivi le mode de synthèse de chlorures d'imidoyles décrit par Ugi⁶⁴. Il consiste en l'addition lente de l'isonitrile sur le chlorure d'acide en solution dans le toluène et au chauffage de l'ensemble au reflux 2 heures. Le benzylisonitrile et le chlorure de *para*-chlorobenzoyl ont été utilisés de façon arbitraire lors de notre premier essai.

L'addition de l'alcool allylique avec un équivalent de triéthylamine⁶⁵ n'a pas conduit au résultat escompté : après un chauffage de 30 minutes à 50°C, le produit majoritaire formé est l'ester allylique du chlorure d'acide **C2** (89 % isolé) indiquant que le couplage de Nef ne s'est pas effectué (schéma 42).

⁶² L. E. Overman, *J. Amer. Chem. Soc.* **1976**, *10*, 2901.

⁶³ Lauer et Lockwood décrivent ce type de réarrangement dès 1954 mais dans des conditions assez drastiques : W. M. Lauer, R. G. Lockwood, *J. Amer. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 3974.

⁶⁴ I. Ugi, U. Fetzer, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 1116.

⁶⁵ Un équivalent de HCl étant dégagé au cours de la substitution, une amine est placée dans le milieu pour le piéger et l'empêcher d'inhiber le réarrangement de Chapman.

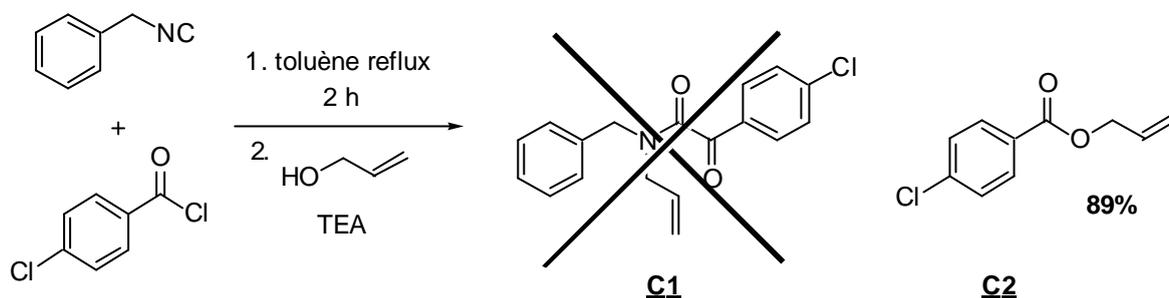


Schéma 42 : Tentative infructueuse de synthèse du pyruvamide *N*-substitué "one pot"

Nous nous sommes donc focalisés sur l'optimisation de l'étape correspondant à la réaction de Nef et avons tenté d'isoler l'intermédiaire imidoyle, dont l'hydrolyse devrait conduire au pyruvamide NH libre comme vu précédemment.

4. Mise au point de la formation du chlorure d'imidoyle

Plusieurs voies ont été explorées en restant dans un premier temps basé sur les conditions de Ugi. L'augmentation du temps de réaction de 2 h à 48 h, l'utilisation du chlorure d'acétyle ou du chlorure de *para*-fluorobenzoyle, n'ont pas fourni le produit **C3** attendu. Après hydrolyse, le produit majoritaire isolé ne présente pas les bonnes caractéristiques : le CH₂ benzylique intègre pour trop peu et disparaît même dans certains cas.

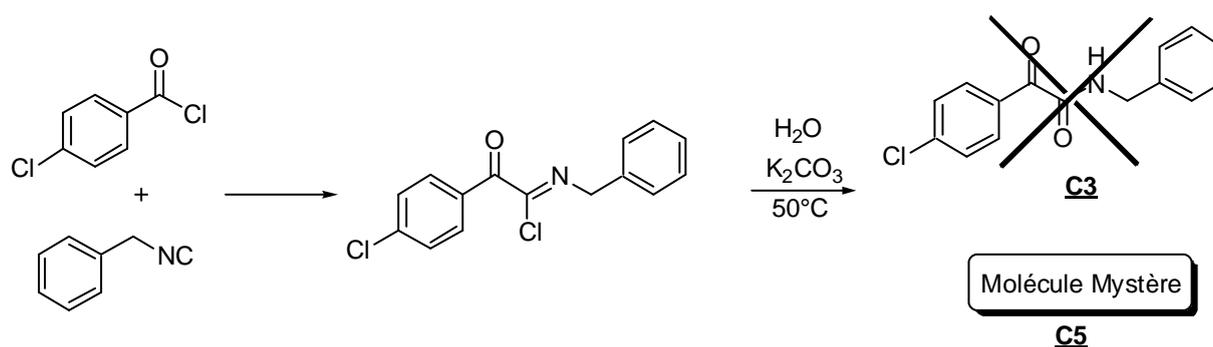


Schéma 43 : Tentative d'isolation du pyruvamide secondaire après hydrolyse

L'emploi de dichlorométhane à TA⁶⁶ à la place du toluène à reflux conduit au même résultat. L'activation électrophile du chlorure d'acide par $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ n'a conduit qu'à la polymérisation de l'isonitrile.⁶⁷

a. Influence de l'halogénure d'acide

Nous nous sommes ensuite proposé de générer un bromure d'imidoyle, beaucoup plus rapide à se former et plus réactif d'après les travaux de Livinghouse.⁶⁸ A cet effet, nous avons dans un premier temps entrepris de synthétiser le bromure d'acide correspondant *via* la dibromotriphénylphosphine et l'acide *para*-bromobenzoïque à 0°C dans le dichlorométhane.⁶⁸

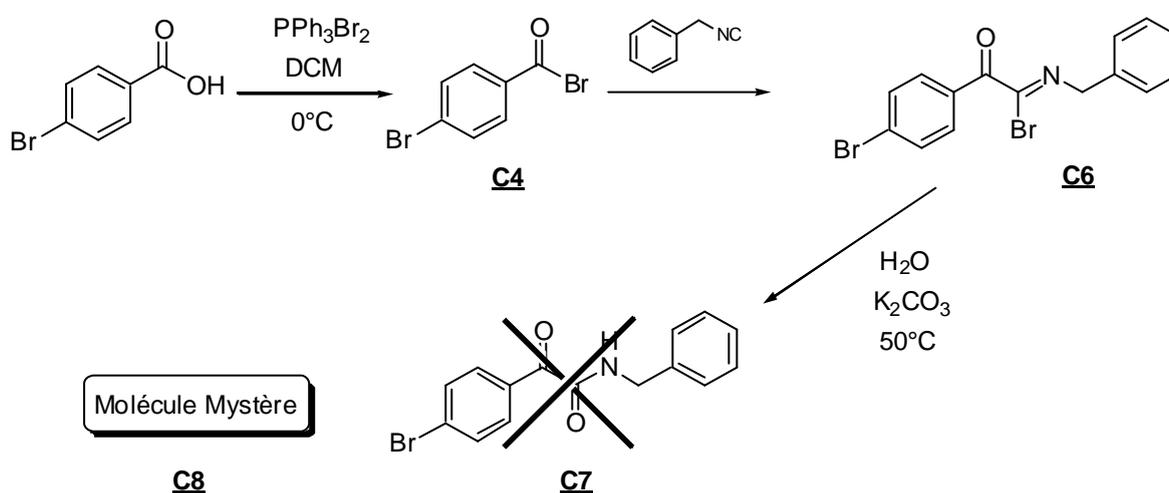


Schéma 44 : Synthèse du bromure d'acide et réaction de Nef

Le bromure de *para*-bromobenzoylé **C4** a pu être formé de façon quantitative dans ces conditions, et a été directement engagé dans la réaction de Nef. Malheureusement, le produit

⁶⁶ Livinghouse forme les bromures ou chlorures d'imidoyle respectivement à 0°C ou TA dans le DCM : M. Westling, R. Smith, T. Livinghouse, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1159.

⁶⁷ Le chlorure d'acide n'avait pas été condensé sur l'isonitrile lors de notre premier essai. Le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ à -10°C aurait pu l'activer et forcer la réaction, sans succès.

⁶⁸ Pour une synthèse et application "one pot" de la dibromotriphénylphosphine : J. M. Aizpurua, C. Palomo, *Synthesis*, **1982**, 684.

formé majoritairement ne présente pas les signaux RMN du CH₂ benzylique attendus pour la molécule **C7**.

Le produit **C5** isolé majoritairement que l'on a surnommé "molécule mystère" a tout de même attiré notre attention de par ses caractéristiques spectroscopiques :

Masse : Pic moléculaire à 433 bien visible accompagné de pics isotopiques du chlore, alors que nous attendions une masse de 273.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 8.63 (s, 1H, NH ?), 8.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Har **A**₁), 7.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H, Har **B**₁ et **C**₁), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Har **A**₂), 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Har **B**₂), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Har **C**₂).

- * **A**, **B** et **C** reflètent les couplages mis en évidence par une analyse COSY.
- * Aucun signe du CH₂ benzylique.
- * Protons aromatiques exclusivement.
- * 3 systèmes AB correspondant certainement à 3 noyaux benzéniques.

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 163.2 (C_{IV}), 158.5 (CH?), 142.2 (C_{Ivar}), 140.5 (C_{Ivar}), 135.2 (C_{Ivar}), 134.9 (C_{Ivar}), 132.2 (CHar **B**₂), 131.8 (C_{Ivar} ?), 131.6 (C_{Ivar} ?), 131.5 (CHar **A**₁), 130.1 (CHar **C**₁), 129.5 (CHar **A**₂), 129.0 (CHar **B**₁), 128.8 (CHar ?), 128.2 (CHar **C**₂), 126.9 (C_{Ivar} ?).

- * Attribution de la plupart des carbones correspondants aux signaux des protons par analyse HSQC : cependant, sur 16 carbones au total, nous n'en avons identifié que 11.
- * Un carbone quaternaire à 163.2 ppm correspondant probablement au carbonyle de l'amide.
- * Un CH à 158.5 signe de la présence d'une imine ?
- * 7 carbones quaternaires dont 2 au pied d'un chlore aromatique.

L'analyse de cette molécule à l'aide de la masse haute résolution nous a confirmé la présence de deux atomes de chlore⁶⁹ et d'un atome d'azote⁷⁰, mais n'a pu nous renseigner sur

⁶⁹ Les isotopes forment des pics caractéristiques autour du pic moléculaire.

⁷⁰ Le produit présente un pic de masse moléculaire de valeur impaire.

l'enchaînement des différentes fonctions repérées par la RMN proton et carbone. Les différents spectres sont d'ailleurs reproduits en annexe : nous n'avons en effet pas de structure à proposer à ce jour...

b. Influence de l'isonitrile

L'utilisation du cyclohexyl ne nous a pas conduit au même type de structure, mais plutôt au produit de Nef classique isolé malgré tout avec un rendement faible de 38% (schéma 45) :

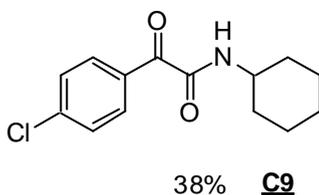


Schéma 45 : Structure du pyruvamide isolés issu de l'hydrolyse du chlorure d'imidoyle

Les difficultés observées dans la reproduction des résultats du couplage de Nef nous ont amenés, dans l'attente de données structurales complémentaires (RX, etc), à réorienter notre étude sur l'application de la réaction de Nef entre isonitriles et l'anhydride trifluoroacétique connue depuis une dizaine d'années au laboratoire.

**LES
PYRUVAMIDES**

D. INTRODUCTION PYRUVAMIDES

L'addition d'un isonitrile sur l'anhydride trifluoroacétique, basée sur la réaction de Nef, a été mise au point par El Kaïm il y a une dizaine d'années :⁷¹

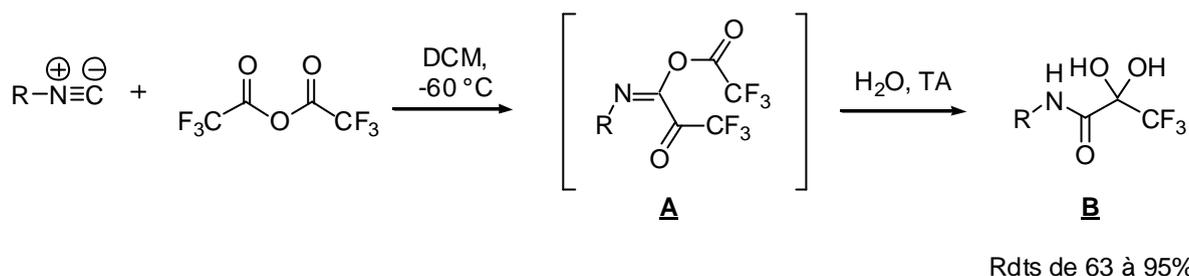


Schéma 46 : Synthèse de trifluoropyruvamides par El Kaïm

L'isonitrile réagit avec l'anhydride trifluoroacétique dans le dichlorométhane à $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. L'adduit intermédiaire **A** est hydrolysé pour conduire à la forme hydratée de la trifluorométhylcétone **B**. Divers trifluoropyruvamides sont alors isolés avec de bons rendements (R = aryl, alkyle, tosyle..).

Nous aborderons plus loin dans ce mémoire l'utilité synthétique de ces trifluoropyruvamides. Nous avons voulu dans un premier temps tester la réactivité des isonitriles vis-à-vis de l'anhydride trichloroacétique : est-il possible de former l'analogue chloré du trifluoropyruvamide par la réaction de Nef, la synthèse de ce dernier n'ayant pas été décrite à notre connaissance ? Le cas échéant, comment réagira-t-il face à divers nucléophiles ? Observera-t-on des éliminations de type haloforme ?

⁷¹ L. El Kaïm, E. Pinot-Périgord, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 3799.

E. LES TRICHLOROPYRUVAMIDES :⁷²

1. Synthèse : premiers essais, optimisation et quelques applications

En nous basant sur les conditions expérimentales de formation des trifluoropyruvamides, nous avons dans un premier temps additionné le chlorure de trichloroacétyle sur le 4-chlorobenzylisonitrile à basse température :

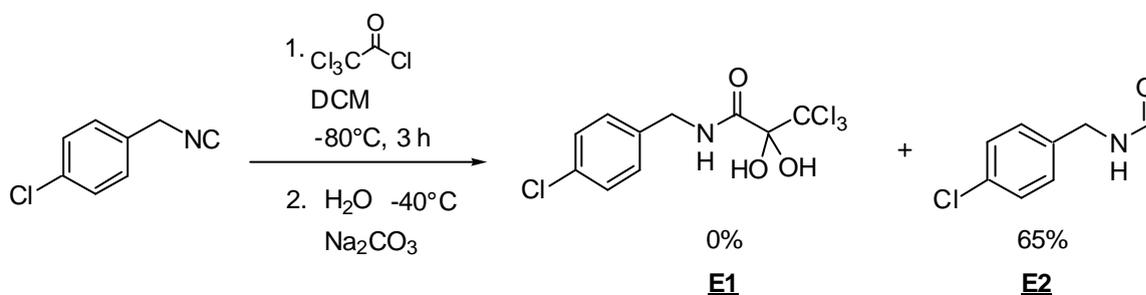


Schéma 47 : Premier essai

Seul le 4-chlorobenzylformamide **E2**, issu de l'hydrolyse de l'isonitrile correspondant, a pu être isolé avec un rendement de 65%. En laissant monter graduellement la température à chaque expérience, et en utilisant l'anhydride trichloroacétique, le rapport pyruvamide / formamide a augmenté jusqu'à atteindre une valeur intéressante après 16h à température ambiante. Deux hydrates de trichloropyruvamides **E3** et **E4** ont ainsi pu être isolés avec de bons rendements :

⁷² L. El Kaim, L. Gaultier, L. Grimaud, E. Vieu, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 43, 8047.

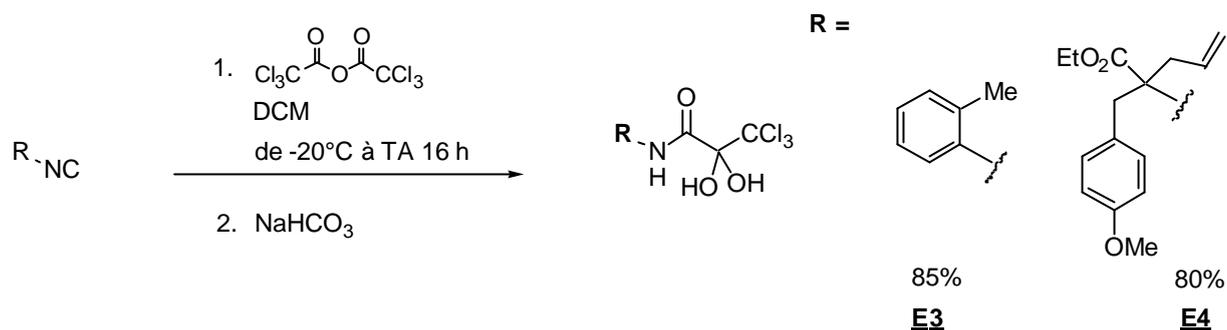


Schéma 48 : Application sur deux isonitriles

De la même façon qu'avec les trifluoropyruvamides, les analogues chlorés sont fortement solubles dans le toluène à chaud et insolubles à température ambiante, signe possible d'un équilibre potentiel entre l'hydrate et sa cétone libre. Cette dernière, de par son électrophilie accrue, devrait permettre l'addition de nucléophiles suivie d'une éventuelle élimination du groupement trichlorométhyle en milieu basique.

2. Valorisation : addition de nucléophiles

L'utilisation de divers nucléophiles tels que le nitrométhane, quelques méthylcétones en présence d'une base... n'a pas permis d'obtenir le produit de couplage, mais n'a cependant pas laissé l'hydrate de trichloropyruvamide intact : le groupement trichlorométhyle a été éliminé pour mener à l'obtention du composé **E5** :

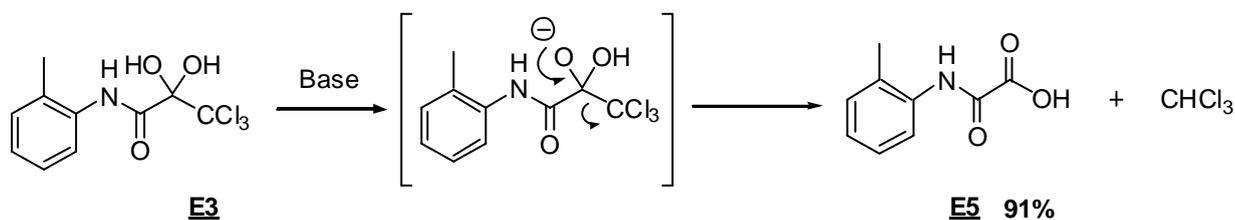


Schéma 49 : Réaction haloforme sur l'hydrate de trichloropyruvamide

Le groupement CCl_3 se révèle donc ici plus labile que prévu, son élimination étant observée avant l'addition des nucléophiles testés. Depuis la découverte de la réaction haloforme

en 1934,⁷³ le groupement CCl_3 des trichlorométhylcétones est reconnu comme un bon groupe partant, sa fragmentation étant initiée par la formation d'une charge négative en position β . C'est ainsi le cas lors du procédé d'addition-élimination entre une amine et une trichlorométhylcétone.⁷⁴

Nous avons testé de la même façon l'addition d'amines, pour obtenir des oxamides non symétriques dans un second temps, l'intérêt pharmacologique de ces derniers nous poussant dans ce sens.⁷⁵ Cependant, en chauffant le chloropyruvamide **E3** en présence de morpholine au reflux du toluène, seul l'acide **E5** issu du départ du groupement trichlorométhyle est encore isolé majoritairement, l'oxamide **E6** n'étant présent que sous forme de traces :

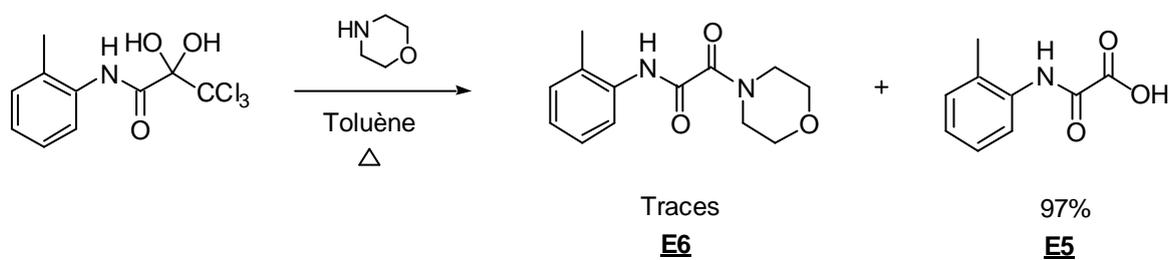


Schéma 50 : Tentative de formation d'oxamides

L'obtention des trichloropyruvamides sous forme d'hydrate limite donc fortement les applications synthétiques de ces composés, nous nous sommes ainsi proposé de revenir sur les trifluoropyruvamides possédant un groupement CF_3 non labile et dont la présence valorise énormément ces composés dans diverses applications pharmaceutiques et agrochimiques.

⁷³ R.C. Fuson, B.A. Bull, *Chem. Rev.* **1934**, 15, 275.

⁷⁴ a) S. Braverman, M. Cherkinsky, E. V. K. S. Kumar, H. E. Gottlieb, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 4521 ; b) J.R. Salim, F. Nome, M. C. Rezende, *Synth. Commun.* **1989**, 19, 1181 ; c) B. Sukornick, dans *Organic Syntheses*, Ed. H. E. Baumgarten,; John Wiley & Sons: New York, **1973**; Vol. 5, p 1074.

⁷⁵ M. Mulliez, J. Royer, *Tetrahedron*, **1984**, 40, 5143.

F. LES TRIFLUOROPYRUVAMIDES

1. Importance des produits fluorés et trifluorés en particulier

a. Historique

Le fluor a été isolé pour la première fois par Moissan en 1866.⁷⁶ Il a été par la suite progressivement introduit dans le domaine de la chimie organique malgré l'obstacle constitué par sa forte réactivité. Le chimiste belge Swarts a été l'initiateur de la chimie des organofluorés : en 1896, il a synthétisé le fluoroacétate de méthyle par une réaction de substitution du fluorure d'argent sur l'iodoacétate de méthyle.⁷⁷ Les années 30 voient la mise en évidence de l'intérêt des dérivés polyfluorocarbonés en tant que réfrigérants et lubrifiants.⁷⁸ Ces produits ont connu un essor important durant la seconde guerre mondiale : les dérivés polyfluorés saturés pouvant alors combler une demande croissante en produits alliant stabilité thermique et chimique.

b. Activité biologique

Le fluor n'est entré que tardivement dans le domaine pharmaceutique. Il existe peu de dérivés fluorés naturels : la découverte de la relation liant la toxicité de certaines plantes d'Afrique du Sud ou d'Australie à la présence de fluoroacétate d'éthyle marque probablement le début des études dans ce domaine.⁷⁹

L'activité de recherche autour de ces composés est aujourd'hui intense, tant ils parviennent à modifier les propriétés biologiques des substrats dans lesquels ils sont incorporés :

⁷⁶ H. C. Moissan, *R. acad. sciences*, **1886**, 102, 1543.

⁷⁷ F. Swarts, *Bull. Soc. Chem. Belg*, **1896**, 15, 1134.

⁷⁸ "Organofluorine Chemicals and their Industrial Applications", ed. R. E. Banks, Ellis Horwood, Chichester, **1979**.

⁷⁹ Ces plantes contiennent toutes en effet un dérivé de l'acide monofluoroacétique, qui perturbe de manière irréversible les cycles enzymatiques : J. S. C. Marais, *Onderstepoort J. Vet. Sci. Anim. Ind.* **1943**, 18, 203.

* L'introduction d'un atome de fluor à la place d'un atome d'hydrogène dans la plupart des molécules organiques n'induit pas de perturbation notable de la géométrie :⁸⁰ rayons de Van der Waals proches, liaisons C-F et C-H de longueurs comparables (environ 0.4 Å de différence).

* Les liaisons C-F et C-H sont en revanche très différentes d'un point de vue électronique. La liaison C-F est fortement polarisée à cause de l'électronégativité importante du fluor.⁸¹ Ces caractéristiques électroniques peuvent perturber, voire même paralyser tous les systèmes enzymatiques qui ne distinguent l'analogue fluoré du non fluoré et qui tentent de faire intervenir la liaison C-F dans des réactions chimiques.

* La liaison C-F permet une augmentation importante de la lipophilie des dérivés organiques : le groupe CF₃ est un des groupements les plus lipophiles connus. Il faut en effet rappeler qu'un médicament, avant d'être actif après son injection dans un organisme, doit souvent traverser plusieurs membranes lipidiques. Cette propriété est particulièrement intéressante pour l'industrie pharmaceutique. On s'intéresse notamment de plus en plus à la synthèse d'acides aminés trifluorés, qui peuvent être incorporés *in vivo* dans une protéine, dont les propriétés seront ainsi fortement modifiées.⁸²

L'application de ces principes a abouti à la mise au point de deux classes de médicaments importants. Tout d'abord dans le domaine des stéroïdes, Fried et Saba ont découvert un gain considérable d'activité pour les corticostéroïdes lors de la substitution d'un hydrogène par un fluor en position 9, stimulant ainsi la recherche sur les fluorocorticoïdes, produits très utilisés en médecine en tant qu'anti-inflammatoires.⁸³

⁸⁰ G. Resnati, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 9385.

⁸¹ Dans l'échelle de Pauling, les électronégativités relatives du fluor et de l'hydrogène sont respectivement de 3.98 et 2.20.

⁸² P. Wang, D. A. Tirrell, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6900.

⁸³ J. Fried, E. F. Saba, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1455.

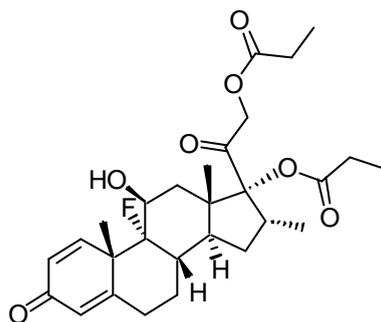
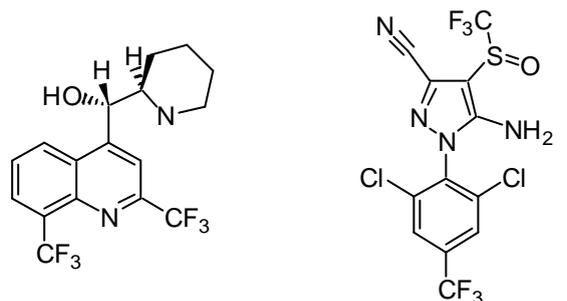


Schéma 51 : La dexaméthasone, un corticoïde couramment utilisé

Le groupement trifluorométhyle se retrouve dans un nombre important de composés pharmaceutiques et agrochimiques : on peut citer par exemple l'exploitation d'un antipaludéen commercialisé sous le nom de Lariam, dont le principe actif, la méfloquine, est remarquable par la présence de deux groupes trifluorométhyles sur l'unité quinoléinique.⁸⁴



méfloquine (Lariam)

fipronil (Frontline)

Schéma 52 : Molécules trifluorées biologiquement actives

Plus récemment, l'exploitation du fipronil, commercialisé sous le nom de Frontline dans des applications vétérinaires, a permis une avancée notable dans la lutte antiparasitaire des exploitations agricoles, des animaux de compagnie et de la terrasse de Laurent Elkaim.

⁸⁴ a) "Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry", ed. J.N. Delgado, W.A. Remers, **1991**, 726; b) "Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications"; R. Filler, Y. Kobayashi, L. M. Yagupolskii, Eds. Elsevier : New York, **1993**, 1.

C. Les trifluoropyruvamides

Les trifluoropyruvamides, préparés il y a une dizaine d'années dans l'équipe, sont les analogues des esters trifluoropyruviques largement utilisés comme intermédiaires de synthèse. Ainsi récemment Prakash et Olah ont décrit l'addition de composés aromatiques sur le trifluoropyruvate d'éthyle en présence d'un superacide, en vue d'obtenir des dérivés de l'acide de Moscher.⁸⁵

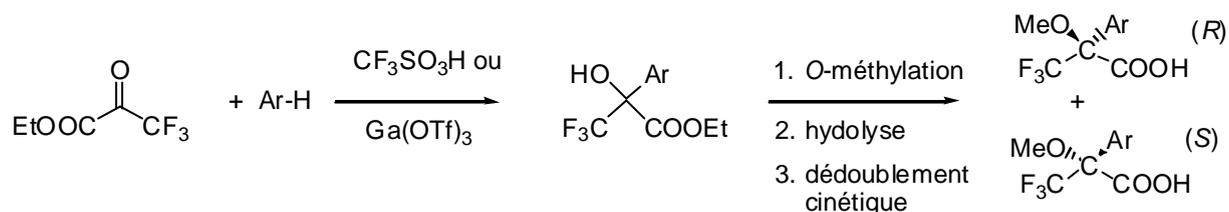


Schéma 53 : Utilisation d'esters trifluoropyruviques dans la synthèse de l'acide de Moscher

Parmi toutes les applications réalisées sur les esters trifluorés, on trouve principalement des attaques nucléophiles sur le carbonyle fortement activé par le groupement CF_3 et l'ester en position **a**. Dans notre cas, l'obtention d'une forme hydratée du carbonyle limite énormément les applications synthétiques de ces composés (les pKa des nucléophiles utilisés doivent être compatibles avec les formes hydroxylées). Toutes les tentatives de déshydratation permettant d'isoler la cétone ont échoué, l'application la plus notable a consisté en des additions de type Friedel-Craft étudiées et publiées à la suite de ces travaux :⁸⁶

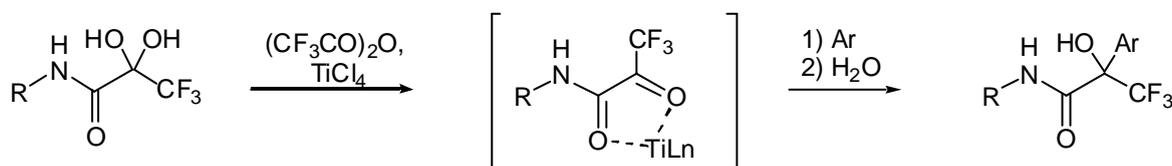
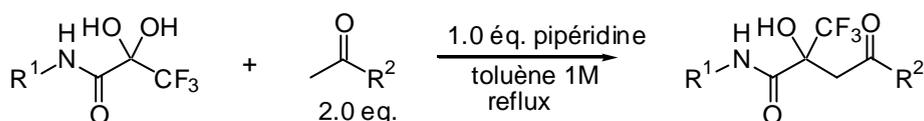


Schéma 54 : Addition de type Friedel-Crafts en présence d'un acide de Lewis

⁸⁵ G. K. S. Prakash, P. Yan, B. Török, G. A. Olah, *Synlett*, **2003**, 4, 527.

⁸⁶ L. El Kaïm, S. Guyoton, C. Meyer, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 375.

Lors du stage de BTS d'Aymeric JUMEAU, un ballon lavé à l'acétone et mal séché a conduit à l'obtention d'un produit d'addition de l'acétone sur l'hydrate de pyruvamide trifluoré. Cette observation nous a mené à la mise au point d'additions de méthylcétones sur les hydrates de trifluoropyruvamides **FD** en présence d'amines secondaires (tableau 1). Ainsi, lorsque l'hydrate de pyruvamide **FD1** issu du *N-tert*-butylisonitrile est chauffé dans le toluène en présence de pipéridine et d'acétone, le nouvel adduit **F2** est obtenu après 3 heures au reflux avec un rendement de 69%.



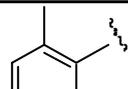
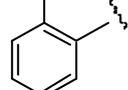
Entrée	R ¹	Nom	R ²	Rdts	Composé
1		FD1	<i>p</i> -ClPh	75%	F1
2		FD1	Me	69 %	F2
3		FD2	<i>i</i> -Pr	34 %	F3
4		FD2	Me	-	F4

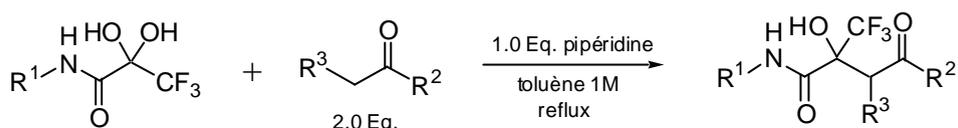
Tableau 1

La *para*-chloroacétophénone se comporte de manière similaire avec le *N-tert*-butylpyruvamide (*Entrée 1*). En revanche, les essais effectués avec le pyruvamide **FD2** issu du tolylisonitrile sont particulièrement décevants. Aucun adduit **F4** n'a été isolé avec l'utilisation de l'acétone (*Entrée 4*). Il nous a donc semblé intéressant de poursuivre cette étude en optimisant le couplage avec les cétones et en testant l'addition d'autres familles de nucléophiles.

2. Additions nucléophiles sur les trifluoropyruvamides

a. Addition de cétones⁸⁷

➤ *Divers essais et proposition de mécanisme*



R ¹	Nom	Cétone	Rdts	Composé
	FD1		6 %	F5
	FD2		0 % (SD seul)	F6

Tableau 2

Dès que l'on passe à une cétone substituée en **a**, le rendement chute dramatiquement, quel que soit le pyruvamide utilisé. La présence d'une amine secondaire s'avérant indispensable dans cette réaction, nous pensons que l'addition se produit *via* la formation d'une énamine comme le décrit le schéma 55 :

⁸⁷ T. Colin, L. El Kaïm, L. Gaultier, L. Grimaud, V. Michaut, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 29, 5611.

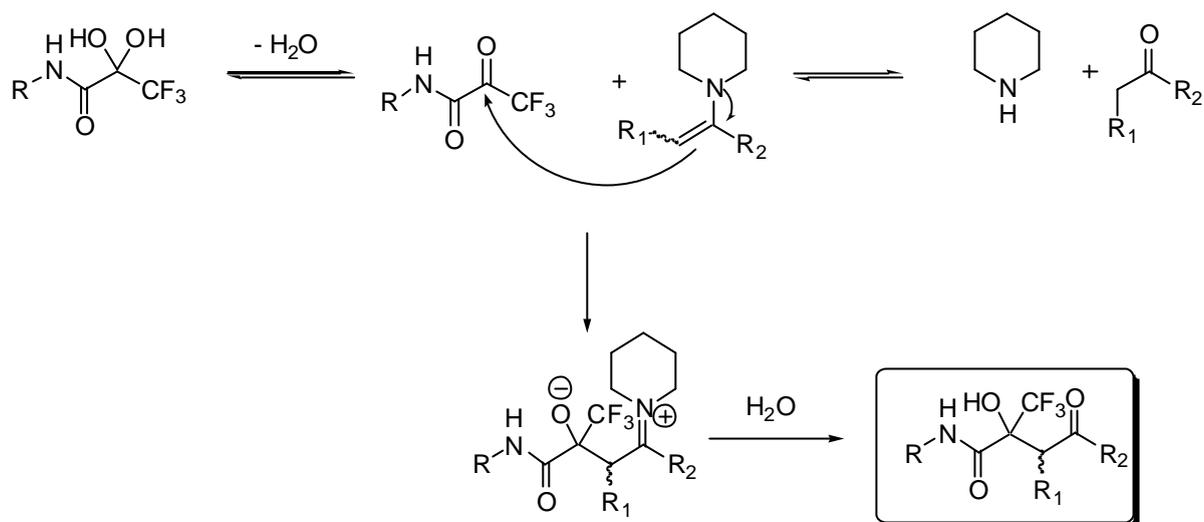


Schéma 55 : Mécanisme proposé pour l'addition de cétones

L'utilisation d'une énamine préformée, le morpholinocyclopentène, a permis d'augmenter légèrement le rendement d'obtention de **F7** dans des conditions particulières légèrement différentes de celles décrites par El Kaïm :⁸⁸

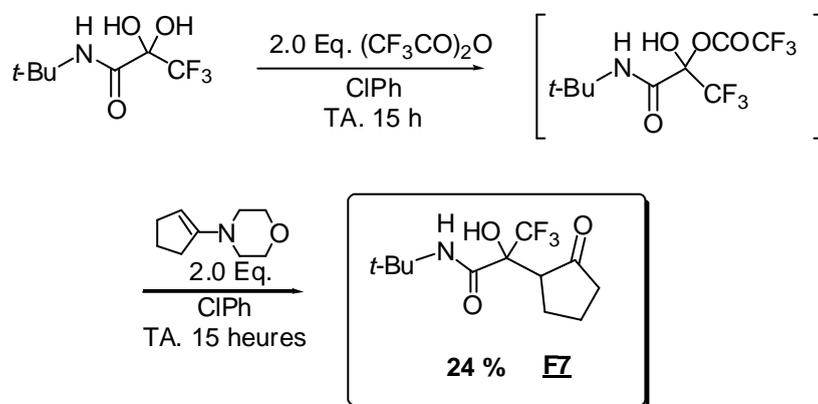


Schéma 56 : Utilisation du morpholinocyclopentène

Le rendement en produit d'addition est amélioré, mais reste faible, même en utilisant le *N*-*tert*-butylpyruvamide. Ce résultat confirme néanmoins le passage probable par des additions nucléophiles d'énamines sur les pyruvamides.

⁸⁸ Formation *in situ* de la trifluorocétone en présence d'anhydride trifluoroacétique et TiCl_4 : L. El Kaïm, E. Pinot-Périgord, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 3799. Dans notre cas, l'utilisation du TiCl_4 a rapidement dégradé le milieu, nous nous sommes donc placés dans les mêmes conditions, sans ce réactif.

➤ **Optimisation avec la pyrrolidine**

En partant de l'hypothèse que c'est effectivement l'intermédiaire énamine qui s'additionne, nous nous sommes proposé de remplacer la pipéridine par la pyrrolidine, conduisant à une énamine plus réactive. Nous avons obtenu les résultats suivants :⁸⁹

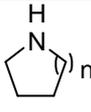
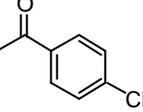
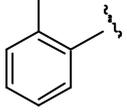
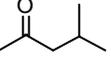
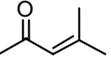
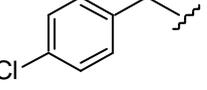
Entrées	R ¹ -Hydrate	Nom	Cétone	 n =	Temps	Rdts (Autre produit)	Composé
1		FD1		2	12h	69%	F2
2				1	3h	(8 et 15%)	F11 F12
3				2	10h	75%	F1
4				1	5h	48%	
4'		FD2		1	1h	85%	F8'
6				2	16h	34%	F8
7				1	3h	53%	
8				1	3h	(46%)	F9
9		FD3		2	2h	(11%)	F10
10				1	3h	0%	

Tableau 3

L'utilisation de la pyrrolidine a facilité la formation de l'énamine, l'a rendue plus réactive⁹⁰ et a permis, dans la majeure partie des cas, d'augmenter le rendement d'obtention du

⁸⁹ Les résultats obtenus avec l'utilisation de la pipéridine ont été réinsérés dans le tableau pour permettre une comparaison plus aisée.

produit d'addition de cétones sur les pyruvamides en un délai 2 à 6 fois plus court (*Entrées 3 à 7*). La réactivité plus importante de la pyrrolidine a cependant présenté quelques inconvénients lors de l'addition d'acétone sur le *N-tert*-butylpyruvamide (*Entrée 2*) : le produit d'addition attendu a réagi une seconde fois soit avec l'acétone, soit avec le pyruvamide de départ pour former les produits de double addition **F11** et **F12** respectivement :

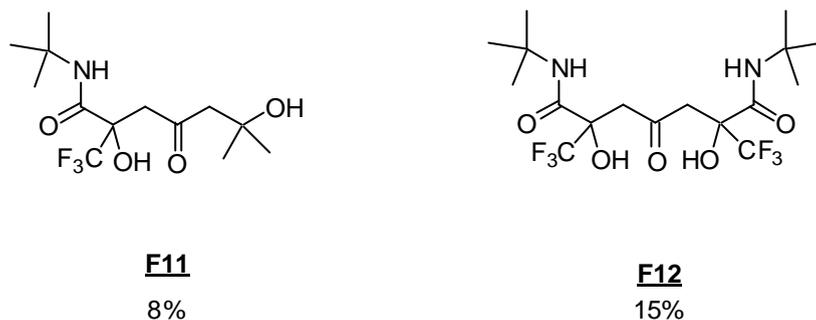


Schéma 57 : Produits de double addition

Nos résultats rappellent les travaux de List sur l'aminocatalyse asymétrique⁹¹ :

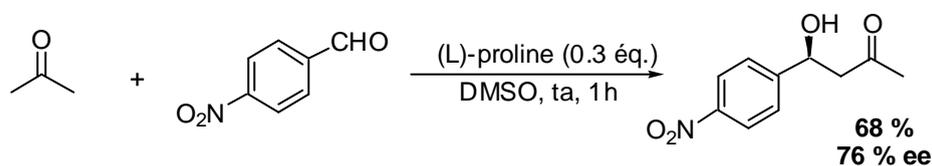


Schéma 58 : Travaux de List

Il réalise une aldolisation asymétrique catalysée par la proline. Cette dernière forme une énamine chirale avec la cétone, qui s'additionne sur l'aldéhyde.⁹²

Voyant la possibilité d'obtenir une variante énantiosélective de notre réaction, nous nous sommes proposé de tenter un couplage en présence de (L)-proline en nous basant sur les conditions décrites par List. Le rendement du couplage a pu être optimisé à 55% pour **F1** (dans le

⁹⁰ a) E. Diez, M. Fernandez, J. Vasquez, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5144; b) G. Häfelinger, H. G. Mack, dans *The Chemistry of Enamines*, S. Patai, Z. Rappoport Eds. John Wiley and sons : New-York, **1994**, p. 1 à 85.

⁹¹ B. List, *Synlett*, **2001**, *11*, 1675.

⁹² L'hypothèse de la réaction inverse, *ie* addition d'un énoil sur l'iminium formé par l'amine et l'aldéhyde, est discutée, et réfutée par l'auteur.

cas de la *para*-chloroacétophénone sur le *N-tert*-butylpyruvamide) cependant, aucun excès énantiomérique n'a pu être observé.⁹³

L'utilisation de l'oxyde de mésityle a conduit à la formation de la tétrahydropyranone correspondante **F9** avec un rendement de 46% :

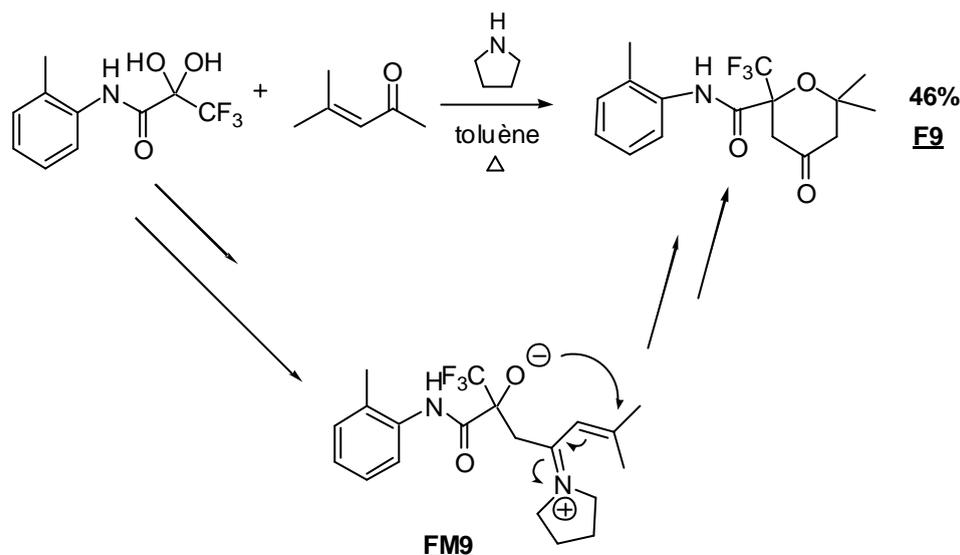


Schéma 59 : Formation de la tétrahydropyranone

L'alcoolate post-additionnel généré *in situ* a attaqué l'iminium *a,b*-insaturé **FM9** suivant la réaction de Michael et mène au produit cyclique **F9** après hydrolyse.

Les résultats obtenus démontrent l'obtention d'adduits efficace lorsque l'amide est encombré (groupe *tert*-butyle sur l'azote) ou encore lorsque la cétone finale est stabilisée (conjugaison avec un groupe phényle). Ces observations suggèrent le passage par des formes cycliques issues de l'addition de l'azote de l'amide sur la cétone. Cette hypothèse est confirmée par les résultats obtenus en travaillant sur le *N-para*-chlorobenzylpyruvamide (schéma 60). Aucun produit d'addition n'est isolé que ce soit avec la pyrrolidine ou la pipéridine. Après réaction, on isole un produit majoritaire avec 11% de rendement ! Ce dernier ne présente aucun

⁹³ Le dédoublement des pics de la RMN du proton (obtenus par ajouts de sels d'euprium ou par estérification en présence de l'acide de Moscher) s'est avéré parfaitement symétrique et a donc infirmé la présence d'un excès énantiomérique.

pic RMN caractéristique de la cétone libre. L'analyse du spectre du ^{13}C est en revanche compatible avec une structure cyclique de type aminorale **F13** par la présence d'un pic de carbone quaternaire à 87 ppm, typique d'un NC-OH :

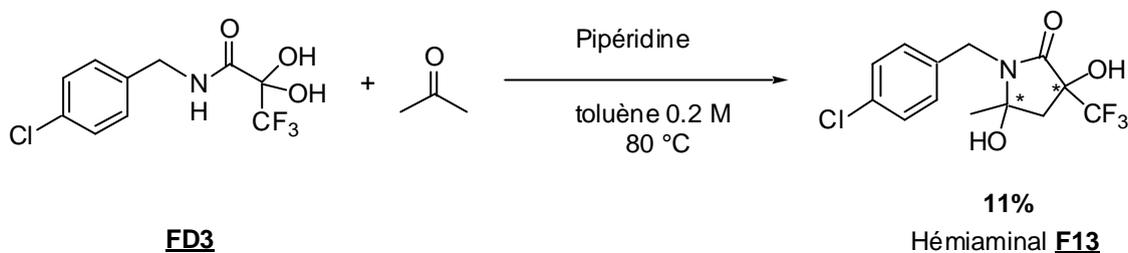


Schéma 60 : Isolement d'une pyrrolidinone trifluorée

Ce résultat est à rapprocher des expériences de dimérisation de pyruvamides réalisées par Scudi puis Stewart dans des conditions basiques :⁹⁴



Schéma 61 : Formation de pyrrolidinones par dimérisation de pyruvamides

Ils confirment cette structure par différentes réactions et étudient la configuration des centres asymétriques formés, après séparation des diastéréomères. De la même façon, au cours de notre cyclisation, plusieurs diastéréomères sont susceptibles de se former. Bien que nous n'en n'isolions qu'un seul dans notre réaction, le rendement très faible observé ne permet pas de conclure sur la sélectivité de la cyclisation, les autres diastéréomères pouvant se dégrader dans le milieu.

L'obtention de pyrrolidinones fluorées est un résultat important, qui nécessite néanmoins d'être optimisé. Ces dernières représentent en effet une famille de composés aux activités

⁹⁴ a) J. V. Scudi, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *89*, 1403; b) JK. D. Stewart, C. Bailey, W. R. Hall, R. Crouch, *J. heterocyclic Chem.* **1993**, *30*, 1153.

biologiques importantes et l'accès à divers analogues fluorés valoriserait fortement la chimie des pyruvamides : Brown décrit notamment la synthèse et l'activité anesthésique de dérivés trifluorés de l'Isatine :⁹⁵

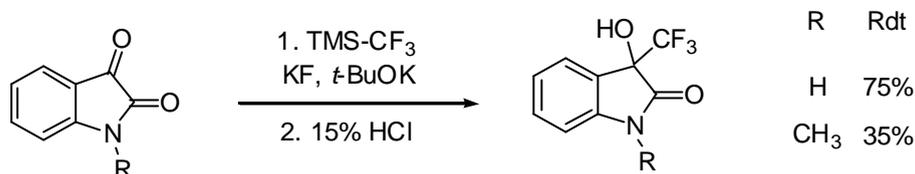


Schéma 62 : Synthèse de pyrrolidones trifluorées par Brown

b. Optimisation de la formation de pyrrolidinones

➤ Mécanisme et sous-produits potentiels :

L'addition de l'acétone sur le pyruvamide passant par la formation de l'énamine **A** de la cétone, l'intermédiaire post-additionnel **B** peut évoluer de deux façons différentes : soit s'hydrolyser pour donner les cétoamides précédents **C**, soit conduire directement à une forme cyclique retenant l'amine introduite **C'**. Ainsi, de nombreuses formes cycliques de polarités très différentes sont susceptibles de se former dans le milieu :

⁹⁵ I. C. Mukherjee, H. A. Schenck, S. Cechova, T. N. Pajewski, J. Kapur, J. Ellene, D. S. Cafiso, M. L. Brown, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2494.

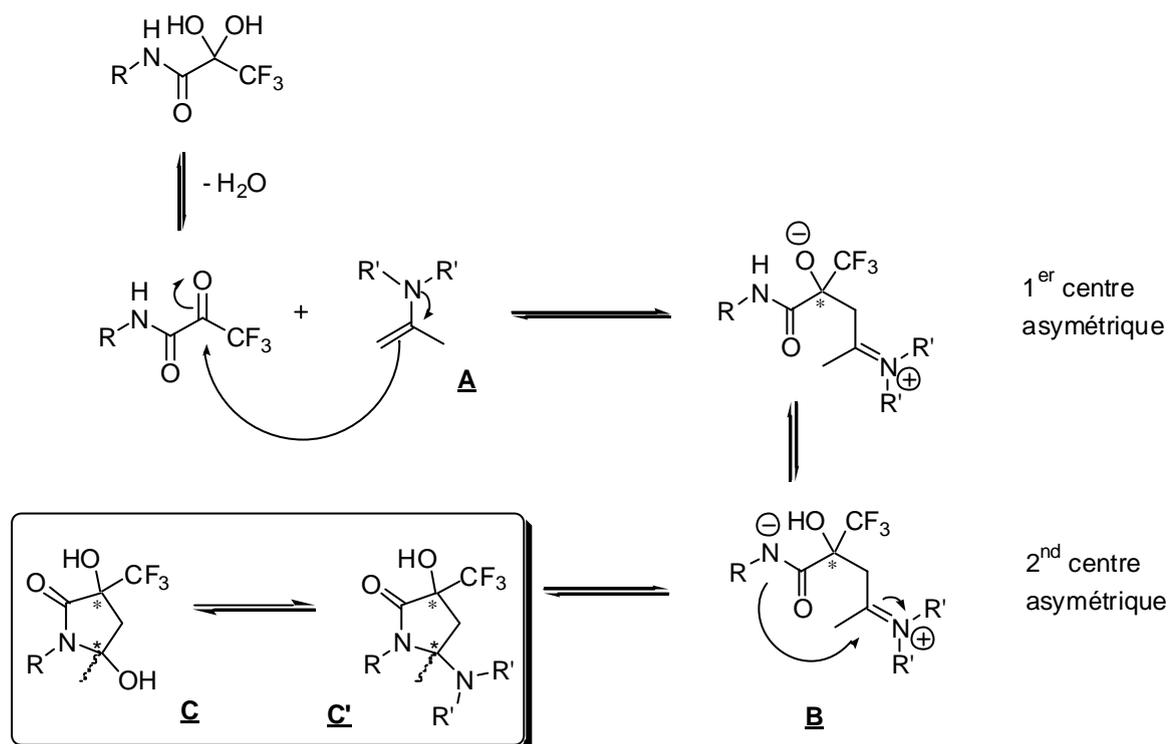


Schéma 63 : Obtention de 8 diastéréomères cycliques

➤ Optimisation de la réaction :

Nous avons opté pour deux voies d'optimisation distinctes : la première a consisté en l'amélioration des conditions de formation de l'hémiaminal **F13**, essentiellement basée sur le choix de l'amine la plus appropriée; la seconde quant à elle, repose sur une optimisation des rendements en empêchant une éventuelle réversibilité de la réaction de cyclisation (stabilisation de la pyrrolidone).

○ Conditions expérimentales

D'une façon générale, la cétone est ajoutée au pyruvamide en solution dans le toluène en présence d'une amine. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 80°C. L'ensemble des conditions expérimentales a été distribué suivant trois critères : la nature de l'amine et sa quantité, la concentration en pyruvamide et le type de traitement effectué.

Nous avons choisi d'optimiser ces réactions de cyclisation en travaillant sur l'acétone, seul substrat carbonyle sur lequel nous avons pu isoler cette structure cyclique.

Importance de l'amine :

Diverses modifications ont été tentées et sont recensées dans le tableau ci-après :

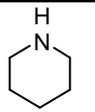
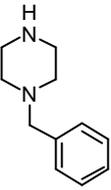
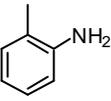
Entrée	Nature de l'amine	Quantité d'amine (Eq.)	Rdt en F13
1		1	11%
2		0.5	19%
3		1	17%
4		0.5	28%
5		0.25	18%
6		0.2	0%
7		0.5	0%
8		0.5	0%

Tableau 4 : Nature et quantité d'amine engagée dans l'aldolisation

Nature de l'amine :

Nous inspirant des travaux déjà effectués sur les pyruvamides, nous avons tout d'abord porté notre choix sur la pipéridine (*Entrées 1 et 2*). Celle-ci s'est avérée efficace, mais le rendement n'a jamais dépassé les 11% après colonne sur silice, c'est pourquoi nous avons fait une tentative avec la 1-benzylpipérazine. Cette fois, le rendement a atteint 28%, ce qui constitue notre meilleur résultat (*Entrée 4*). L'utilisation de l'*ortho*-tolylamine (*Entrée 7*) et de la pyrrolidine (*Entrée 8*) n'a pas permis d'augmenter le rendement, bien au contraire.

Quantité d'amine :

Un premier essai avec un équivalent de 1-benzylpipérazine a permis d'isoler 17% de produit en mélange avec des traces d'amine (*Entrée 3*). Il est possible que le produit reste sous la

forme d'un aminal ou encore d'énamine intermédiaire, susceptibles de s'hydrolyser au cours du traitement. En jouant sur l'existence d'un équilibre réversible entre ces formes et le produit attendu, nous avons par la suite diminué la quantité d'amine investie dans la réaction. Les diverses tentatives (*Entrées 4, 5 et 6*) démontrent que le meilleur rendement est obtenu en utilisant 0.5 équivalent d'amine. Son introduction dans le milieu en quantité inférieure fait décliner le rendement sensiblement et dès 0.2 équivalent, la réaction n'a plus lieu.

Importance de la concentration du milieu :

Nous avons toujours employé le toluène car il solubilise parfaitement le *N*-(4-chloro-benzyl)-trifluoropyruvamide et permet le chauffage de la réaction à 80°C. Dans les deux cas représentés dans le tableau suivant, notre choix s'est porté sur les conditions les plus prometteuses : avec 0.5 équivalents de benzylpipérazine. La concentration en pyruvamide étant la seule variable étudiée :

<i>Entrées</i>	<i>Concentration (M)</i>	<i>Rdt <u>F13</u></i>
<i>1</i>	0.4	-
<i>2</i>	0.2	28%
<i>3</i>	0.1	-

Tableau 5 : Influence de la concentration en pyruvamide

La concentration en pyruvamide est donc un facteur non négligeable dans l'optimisation de la réaction. Nous avons conservé une concentration de 0.2 M dans la suite de notre étude.

Importance du traitement et de la séparation sur colonne :

Au début de nos investigations, nous souhaitons dans un premier temps éliminer l'amine résiduelle au moyen d'un traitement à l'aide d'une solution d'acide citrique, puis purifier le produit sur colonne comme le montre le tableau ci-dessous :

<i>Entrées</i>	<i>Traitement</i>	<i>Rdt F13</i>
<i>1</i>	Acide citrique	28%
<i>2</i>	-	8%
<i>3</i>	Sulfate de cuivre	Séparation impossible

Tableau 6 : Influence du traitement sur l'isolation de la pyrrolidinone

Dans la pratique, cette méthode n'a pas été à la hauteur de nos espérances, le rendement ne dépassant pas les 28% (*Entrée 1*). Il est possible que l'acidité résiduelle catalyse la dégradation de l'hétérocycle.⁹⁶ Cependant, l'utilisation de 0.5 équivalents d'amine doit fournir au minimum 50% d'hémiaminal *in situ* qu'il nous est apparemment impossible de sortir proprement de colonne (le bilan massique est à chaque fois décevant).

Une simple concentration du brut avant colonne par évaporation sous vide et sans traitement préalable (*Entrée 2*) fournit la pyrrolidinone avec un rendement demeurant cependant très faible (8%).

Un traitement à base de sulfate de cuivre (*Entrée 3*) n'a abouti qu'à un mélange inséparable.

La réalisation d'une colonne sur alumine neutre n'a en rien purifié le brut initial.

Ces observations nous ont poussé par la suite à ne pas nécessairement traiter le brut une fois la réaction achevée, mais à tenter de piéger l'hétérocycle sous une forme plus stable et différente de l'hémiaminal.

○ Essais de stabilisation de l'hétérocycle :

Notre objectif étant de supprimer l'hydroxyle porté par le carbone en α de l'atome d'azote afin d'isoler le produit sous une forme stabilisée, nous avons exploré deux approches différentes : la réduction (borohydrures, DIBAL-H), menant aux composés **R1** et/ou **R2** (dans le cas de

⁹⁶ B. Snider, F. Song, B. Foxman, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 793.

réduction totale de la fonction carbonyle), et l'élimination, devant permettre la formation des composés **EL1** et **EL2** (schéma 64).

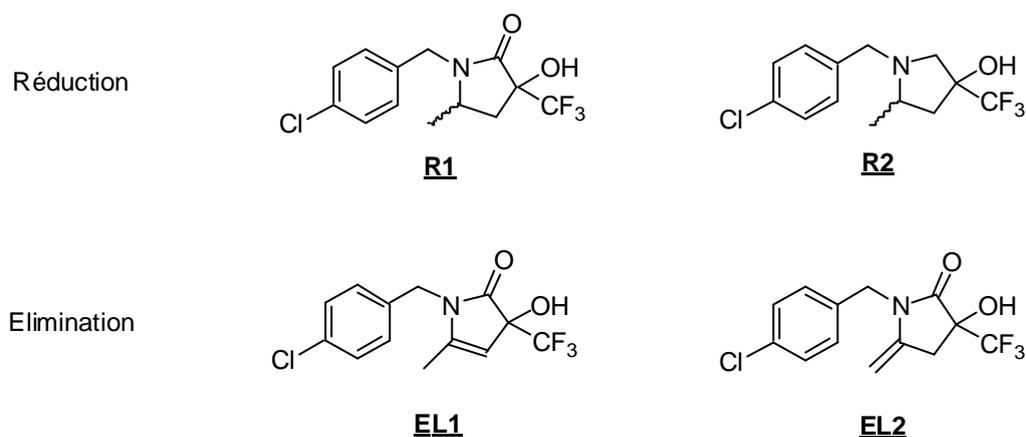
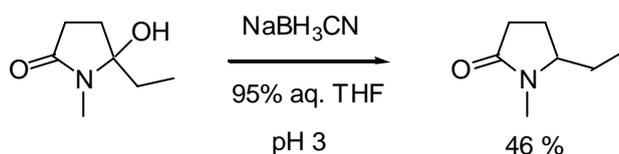


Schéma 64 : Divers dérivés de la pyrrolidinone obtenus après transformation

Tentatives de réduction :

Le brut issu de l'addition de l'acétone a directement été engagé dans différentes conditions de réduction décrites dans le tableau ci-dessous, après évaporation du toluène et dissolution dans le méthanol à la même concentration (soit 0.2 M).

Nous nous sommes en partie inspirés des travaux de Vollhardt décrivant la réduction à pH 3 d'un alcool dérivé de l'addition d'un éthylmagnésien sur le *N*-méthylsuccinimide par le cyanoborohydrure de sodium avec un rendement de 46% (schéma 65) :⁹⁷



⁹⁷ J. Drage, R. Earl, P. Vollhardt, *J. Heterocyclic Chem.* **1982**, *19*, 701.

<i>Entrée</i>	<i>Prétraitement</i>	<i>Agent Réducteur</i>	<i>Structure Attendue</i>	<i>Résultat</i>
1	-	NaBH ₄	<u>R1</u>	11% <u>F13</u>
2	-	NaBH ₃ CN	<u>R1</u>	13% <u>F13</u>
3	acide citrique		<u>R1</u>	27% <u>F13</u>

Tableau 7 : Différentes conditions de réduction de l'hémiaminal

Dans l'ensemble de ces conditions, seul l'hétérocycle de départ **F13** a pu être récupéré avec un rendement allant de 11 à 27%, parmi un mélange inextricable.

Meyers quant à lui, effectue des réductions de lactames bicycliques en utilisant le DIBAL-H :⁹⁸

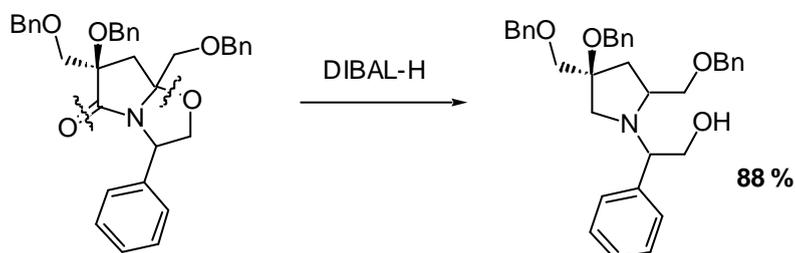


Schéma 66 : Ouverture de l'ainoacétal par le DIBAL-H

Malheureusement, même en nous plaçant dans les conditions exactes publiées, là encore, nous n'avons pu isoler que quelques traces substrat de départ **F13**.

Les tentatives de réduction de l'aminal n'ayant pas porté leurs fruits, nous avons opté pour une voie différente : l'élimination.

⁹⁸ M. Mechelke, A. I. Meyers, *Tetrahedron Letters*, **2000**, *41*, 9379.

Tosylation puis élimination :

Nous comptons piéger l'aminal par le chlorure de tosyle et induire l'élimination du tosylate, afin de synthétiser les hétérocycles insaturés **EL1** ou **EL2**.

A cet effet, le brut réactionnel contenant l'aminal préalablement traité à l'acide citrique a été mis en présence de chlorure de tosyle dans la pyridine à TA :

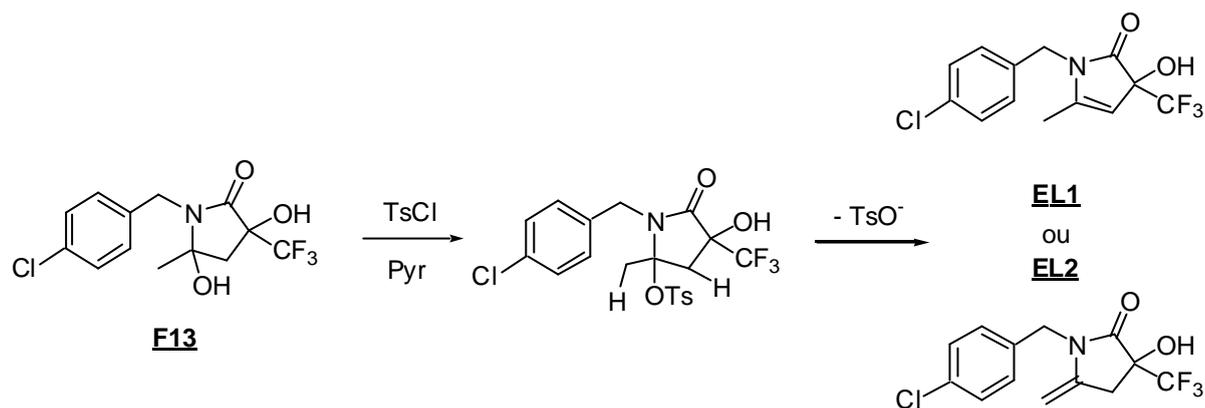


Schéma 67 : Tosylation et élimination de l'aminal

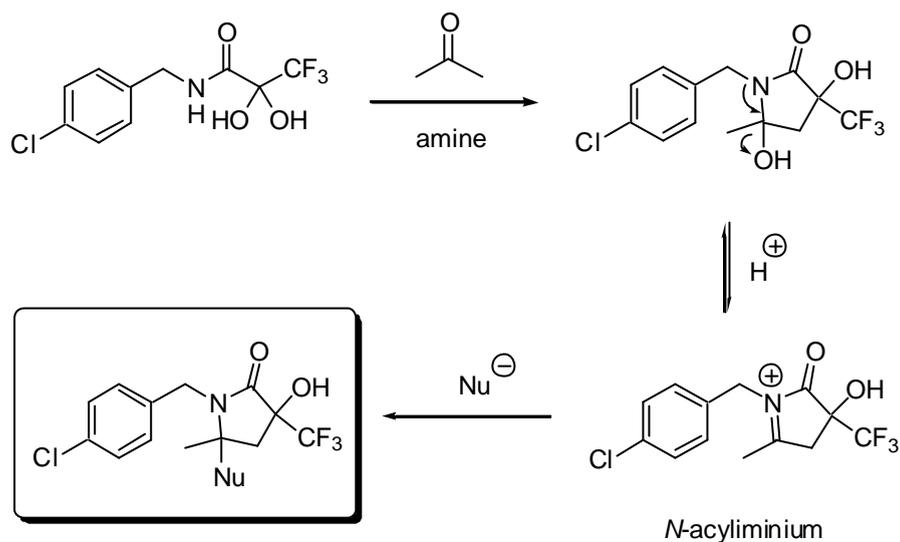
A nouveau, ce fut un échec : nous n'avons récupéré que quelques milligrammes d'aminal de départ, sans trouver la moindre trace de nouveaux hétérocycles insaturés ou même de produit tosylé. La fonction hydroxylée est probablement trop encombrée pour permettre une approche du chlorure de sulfonyle.

Traitement à l'aide d'un acide de Lewis :

L'assistance électrophile du $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ aurait du favoriser le départ de l'hydroxyle, de la même manière qu'avec le chlorure de tosyle, et aurait pu conduire aux produits d'élimination **EL1** ou **EL2**. Cependant, en dépit de 4 jours de chauffage à 80°C , seul le substrat de départ était visible par CCM. Après traitement, l'analyse du brut en RMN ne dévoila qu'une forêt de pics. Sans résultat probant malgré les conditions assez drastiques, nous avons décidé de nous orienter vers une autre alternative : tenter des attaques nucléophiles sur les dérivés de type *N*-acyliminium de notre hémiaminal.

C. Stratégie N-acyliminium

Le départ de l'hydroxyle assisté par l'azote conduit à des intermédiaires cationiques de type N-acyliminium. Ces derniers, se retrouvant dans certaines synthèses importantes,⁹⁹ pourraient nous permettre de figer la pyrrolidinone tout en augmentant le nombre de ses substituants :



Afin de connaître les conditions de formation de cette espèce et d'étudier la faisabilité de notre projet, nous nous sommes dans un premier temps proposé de procéder à une brève étude bibliographique.

○ Chimie des N-acyliminiums

Les ions iminiums représentent une classe importante d'espèces réactives en synthèse dans la construction de liaisons Carbone-Carbone ou Carbone-Hétéroatome.¹⁰⁰ Ils interviennent

⁹⁹ Telles que les synthèses d'alkaloïdes utilisant la réaction de Pictet-Spengler. Pour un exemple récent, voir : J-F. Rousseau, R. H. Dodd, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2731.

¹⁰⁰ Une très bonne revue sur les N-acyliminiums : W. N. Speckamp, M. J. Moolenaar, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 3817.

notamment en tant qu'espèces électrophiles dans les réactions de Mannich¹⁰¹ ainsi que dans de nombreuses synthèses d'hétérocycles telles que celle de Pictet-Spengler :¹⁰²

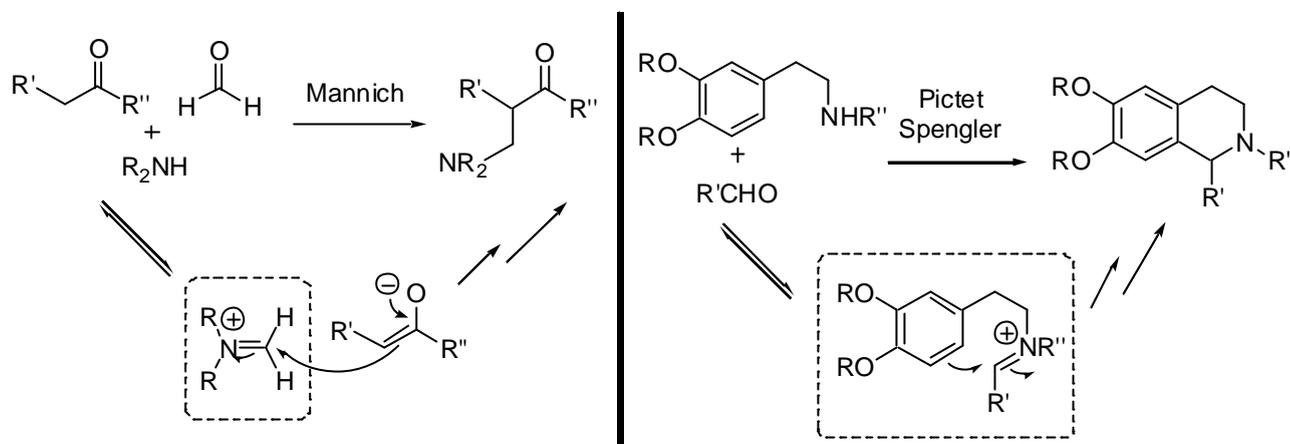


Schéma 69 : Les réactions de Mannich et Pictet-Spengler

La présence d'un groupe carbonyle sur l'atome d'azote rend le carbone de l'iminium encore plus déficient en électrons et permet ainsi l'attaque de nucléophiles moins réactifs qui n'auraient donné aucune réaction sur un *N*-alkyliminium.

Une grande partie des applications de l' α -amidoalkylation est réalisée à partir de *N*-acyliminiums linéaires, nous nous concentrerons cependant sur les modes de synthèse et applications des acyliminiums cycliques, plus proches de nos problématiques.

Précurseurs de *N*-acyliminiums :

Les précurseurs générant un iminium endocyclique sont très répandus en synthèse. Pas moins de 400 publications dans la littérature font référence à des méthodes diverses et variées d'obtention d'*N*-acyliminium cycliques : outre la réduction du carbonyle d'un lactame qui a marqué le début d'une expansion rapide du champ d'action des *N*-acyliminiums depuis ces 25

¹⁰¹ M. Arend, B. Westermann, N. Rich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1044.

¹⁰² A. Pictet, T. Spengler, *Ber.* **1911**, *44*, 2030.

dernières années,¹⁰³ on peut observer l'addition d'organo-magnésiens¹⁰⁴ ou lithiens sur des pyrrolidine-2,5-diones :¹⁰⁵

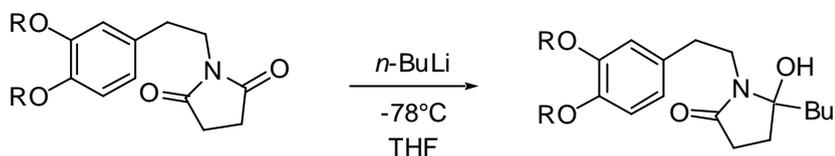


Schéma 70 : Synthèse d'un précurseur de *N*-acyliminium

D'autres méthodes, dérivées de la chimie des sucres,¹⁰⁶ des acides aminés,¹⁰⁷ ou basées sur la présence d'une sulfone comme groupement partant¹⁰⁸ ont été récemment décrites :

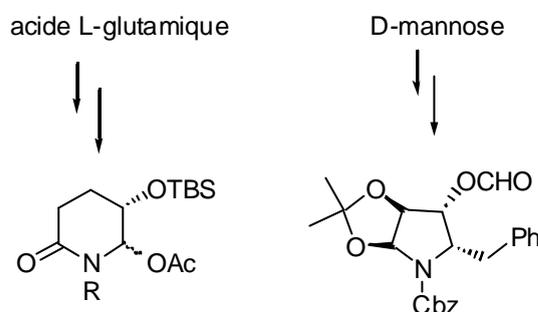


Schéma 71 : Précurseurs de *N*-acyliminiums dérivés de sucres ou acides aminés

Et enfin, plus simplement, la cyclisation d'amido aldéhydes ou cétones linéaires¹⁰⁹ permettant la formation d'hydroxylactames à partir d'analogues peptidiques (rappelant notre cas) sont aussi de bons précurseurs d'*N*-acyliminiums cycliques.

¹⁰³ a) H.-D. Arndt, K. Polborn, U. Koert, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3879 ; b) I. Collado, J. Ezquerra, C. Pedregal, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 5011 ; c) M. V. Chiesa, L. Manzoni, C. Scolastico, *Synlett*, **1996**, 441.

¹⁰⁴ a) P. Q. Huang, S. L. Wang, J. L. Ye, Y. P. Ruan, Y. Q. Huang, H. Zheng, J. X. Gao, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 12547 ; b) P. D. Bailey, K. M. Morgan, D. I. Smith, J. M. Vernon, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7115.

¹⁰⁵ M. I. Collado, I. Monteca, N. Sotomayor, M.-J. Villa, E. Lete, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2080.

¹⁰⁶ a) H. S. Overkleeft, J. Van Wiltenburg, U. K. Pandit, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2527 ; b) H. S. Overkleeft, J. Van Wiltenburg, U. K. Pandit, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 4215.

¹⁰⁷ P. D. Bailey, J. Clayson, A. N. Boa, *Contemp. Org. Synth.* **1995**, 2, 173.

¹⁰⁸ D. S. Brown, P. Charreau, T. Hansson, S. V. Ley, *Tetrahedron*, **1991**, 47, 1311.

¹⁰⁹ a) S. Hanessian, G. McNaughton-Smith, H.-G. Lombart, W. D. Lubell, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 12789 ; b) J. A. Robl, M. P. Cimarusti, L. M. Simpkins, H. M. Weller, Y. A. Pan, M. Malley, J. D. DiMarco, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2348.

Génération *in situ* des *N*-acyliminiums :

La formation *in situ* du *N*-acyliminium se réalise en présence d'acides (protiques ou acides de Lewis) et dépend essentiellement de la nature du nucléophile employé. En effet, dans le cas de nucléophiles sensibles, comme les éthers d'énol, les alkényl-silanes ou les dérivés organométalliques, l'utilisation d'un acide protique (de type acide formique ou trifluoroacétique) se limite souvent aux réactions intramoléculaires. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, SnCl_4 et TiCl_4 sont les acides de Lewis les plus couramment utilisés lors des réactions intermoléculaires en cas d'échec avec un acide protique.

Réactions intermoléculaires :

Plusieurs espèces nucléophiles sont utilisées dans la littérature lors de couplages avec le *N*-acyliminium généré *in situ* en présence d'acides de Lewis. Parmi un panel de références assez riche, on trouve notamment l'utilisation de l'allyltriméthylsilane combiné au TiCl_4 menant à l'amide correspondant *α*-allylé :¹¹⁰

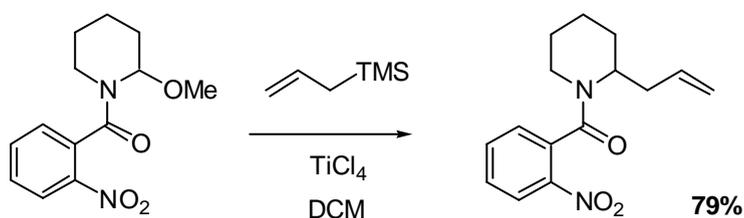


Schéma 72 : *α*-Allylation d'une pipéridine

Le 3-TMSO-2-butenolate associé au TMSOTf sur la 5-éthoxy-pyrrolid-2-one permet l'introduction d'un *b*-cétioester :¹¹¹

¹¹⁰ a) G. Han, M. G. LaPorte, M. C. McIntosh, S. M. Weinreb, M. J. Parvez, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9483; b) Y. Arai, M. Matsui, A. Fujii, T. Kontani, T. Ohno, T. Koizumi, M. Shiro, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1994**, 25.

¹¹¹ S. Louwrier, M. Ostendorf, A. Tuyenman, H. Hiemstra, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 905.

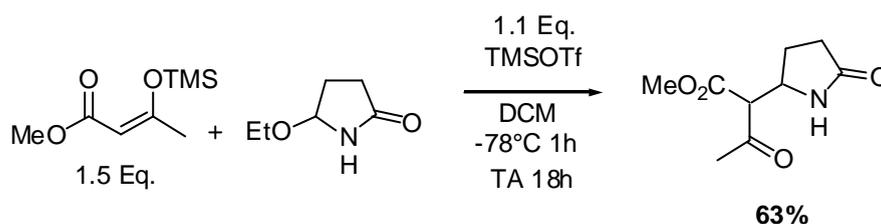
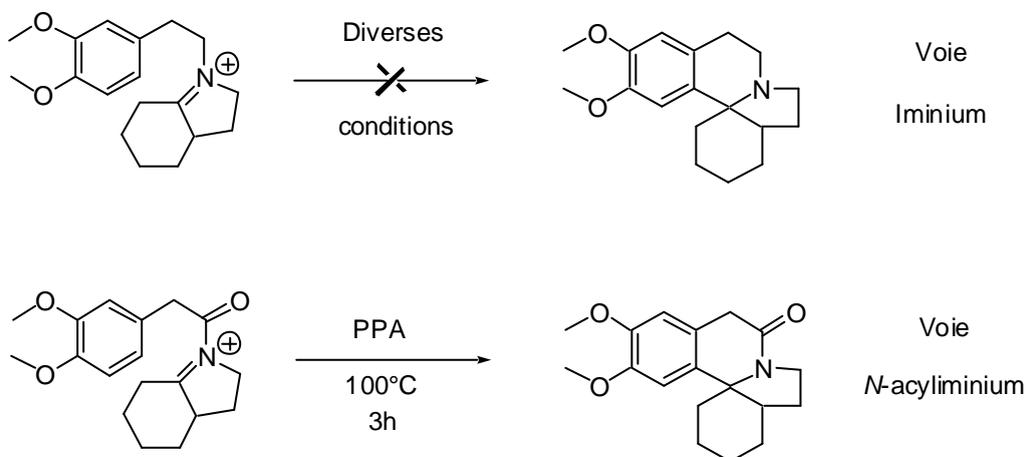


Schéma 73 : Addition d'un éther d'énol silylé

Réactions intramoléculaires :

Les réactions intramoléculaires d'ions *N*-acyliminiums ont été beaucoup étudiées ces 50 dernières années, notamment dans la synthèse d'alcaloïdes naturels.¹¹² Par exemple, l'approche Pictet-Spengler dans la synthèse de tétrahydroisoquinoléines est limitée par sa sensibilité à la moindre modification structurale dans l'environnement de l'iminium. La variante *N*-acyliminium offre l'avantage de permettre une cyclisation plus facile en augmentant l'électrophilie de l'iminium :¹¹³

Schéma 74 : Avantage du *N*-acyliminium dans la réaction de Pictet-Spengler

¹¹² a) W. N. Speckamp, H. Hiemstra, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 4367; b) W. N. Speckamp, H. Hiemstra, *The Alkaloids*, **1988**, *32*, 271; c) W. N. Speckamp, H. Hiemstra, dans *Comprehensive Organic Synthesis*, Ed. B. M. Trost, I. Fleming, Pergamon: Oxford, **1991**, *vol. 2*, p. 1047.

¹¹³ E. E. Van Tamelen, J. Weber, G. P. Schiemenz, W. Barker, *Bioorg. Chem.* **1976**, *5*, 283.

Ainsi Collado forme le précurseur de l'acyliminium et cyclise "one pot" avec un très bon rendement :¹¹⁴

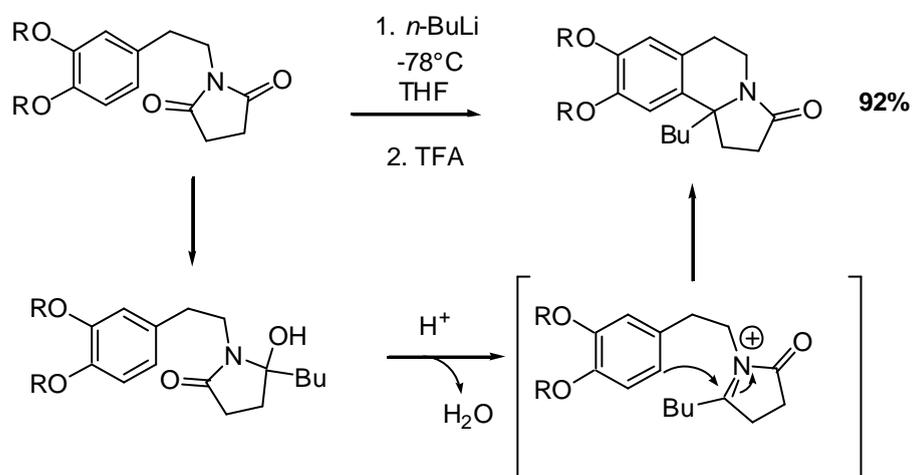


Schéma 75 : Addition et cyclisation "one-pot" via un *N*-acyliminium

Un large éventail d'exemples¹¹⁵ ont été décrits depuis une vingtaine d'années sur les réactions intramoléculaires impliquant la formation de nouvelles liaisons C-C ou C-hétéroatome à partir de groupements alkanoyles, aroyles, carbaloxys, *N,N*-dialkylcarbamyloxy ou sulfonyles... toujours basés sur le principe de formation *in situ* du *N*-acyliminium puis de la cyclisation "one pot".

Shono décrit ainsi l'addition d'un énolate sur le *N*-acyliminium :¹¹⁶

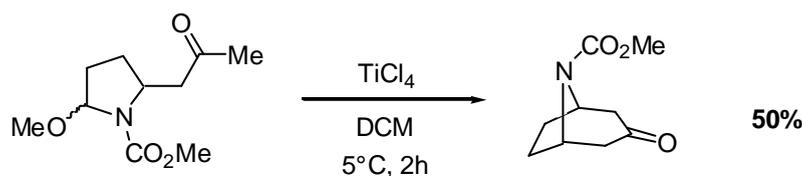


Schéma 76 : Addition d'un énolate

Avec un groupement CF_3 sur le carbone de l'iminium, l'électrophilie se voit augmentée et les rendements s'améliorent :¹¹⁷

¹¹⁴ M. I. Collado, I. Monteca, N. Sotomayor, M.-J. Villa, E. Lete, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2080.

¹¹⁵ "Cyclizations of *N*-Acyliminium Ions" : B. E. Maryanoff, H.-C. Zhang, J. H. Cohen, I. J. Turchi, C. A. Maryanoff, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1431.

¹¹⁶ T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1172.

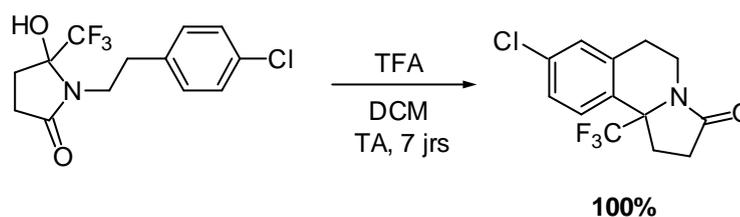


Schéma 77 : Effet du groupement CF_3 au pied de l'iminium

Notre stratégie impliquant la formation puis le piégeage d'un *N*-acyliminium comportant un groupement trifluorométhyle sur le carbone semble ainsi réalisable d'après l'étude bibliographique.

○ Formation et piégeage du *N*-acyliminium

Premier essai :

Nous sommes partis de l'hydrate de pyruvamide **FD4** et l'avons placé dans un premier temps dans les conditions d'addition de l'acétone. Après 3 heures à 110°C, 20% d'acide trifluoroacétique sont ajoutés dans le milieu et l'ensemble est agité à température ambiante 1 heure :

¹¹⁷ T. Okano, T. Sakaida, S. Eguchi, *Heterocycles*, **1997**, 44, 227.

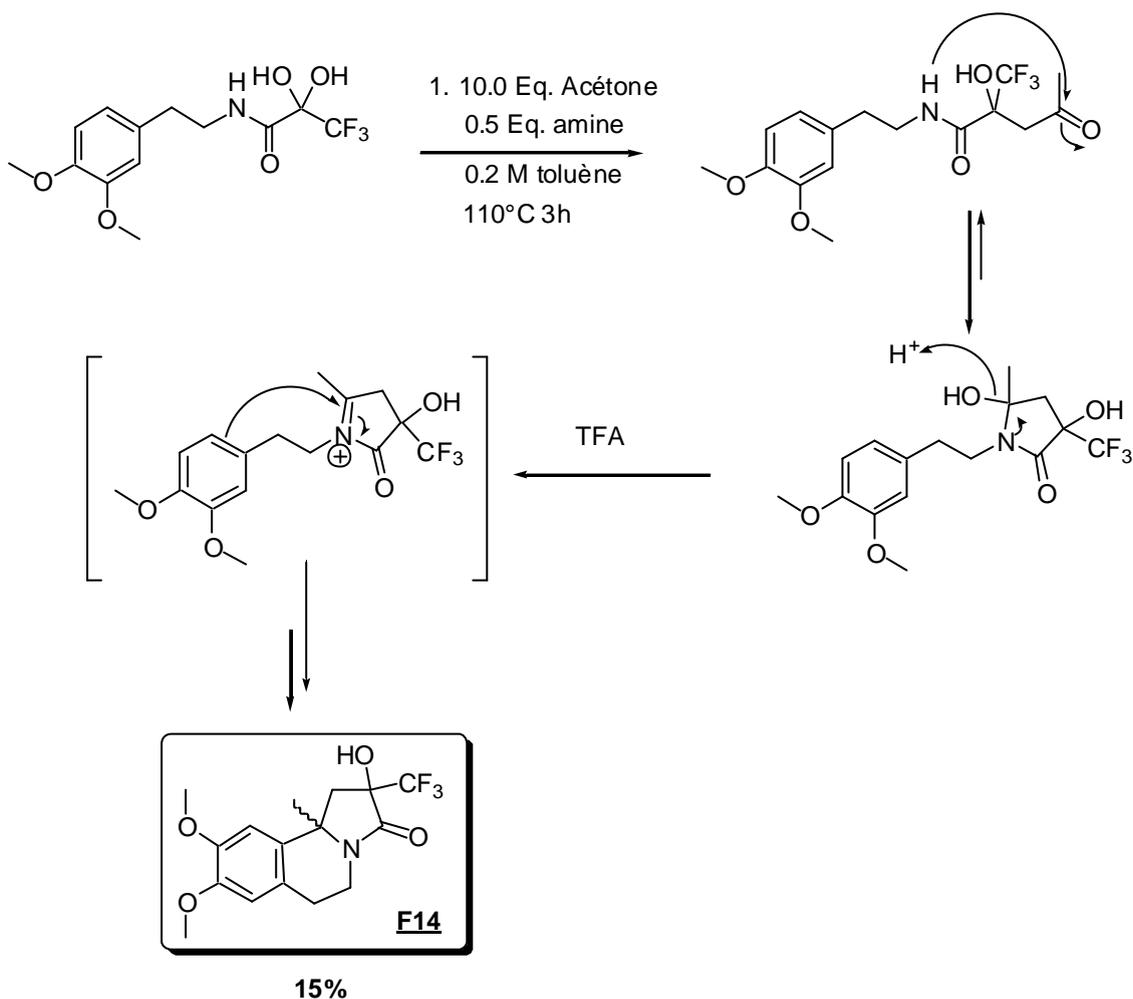


Schéma 78 : Addition et cyclisation "one-pot"

La pyrrolidinone tricyclique **F14** a pu ainsi être obtenue dans un premier temps avec un rendement de 15%.

Optimisation

L'utilisation de la benzylpipérazine a permis une augmentation du rendement (28%). Ceci associé à l'évaporation du toluène après couplage puis mise en suspension dans le TFA pur, la pyrrolidinone **F14** a pu être isolée avec un rendement de 59% sous forme d'un seul diastéréoisomère dont la géométrie est en cours de détermination.

Applications

* Variation de cétone

Nous nous sommes proposés de revenir sur les cas d'addition de cétones qui ne fonctionnaient pas ou peu en addition simple : les cétones α -substituées.

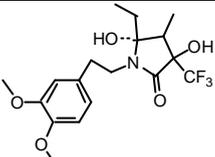
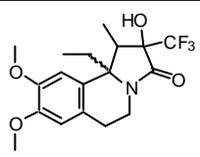
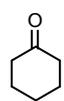
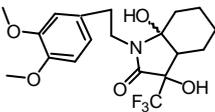
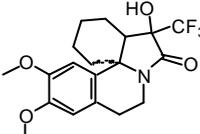
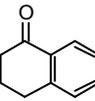
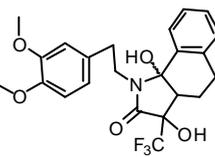
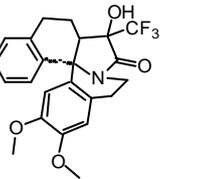
Entrée	Cétone (2 Eq.)	Temps dans TFA	Aminal	Structure bicyclique	Ratio dias
1		3h30	 F15' 82%	 F15 14%	1 dia
2		5h30	 F16' 0%	 F16 60%	2 dias 1 : 4.3
3		30 min	 F17' 24%	 F17 40%	2 dias 1 : 2.5

Tableau 8 : Addition et Cyclisation "one pot" à partir de cétones α -substituées

Le piégeage du *N*-acyliminium formé *in situ* à partir de l'hémiaminal a permis d'augmenter fortement le rendement d'isolation des produits d'addition. La formation de composés polycycliques valorise ainsi fortement la formation des trifluoropyruvamides en tirant parti de fonctionnalités présentes sur l'isonitrile.

✖ *Piégeage intermoléculaire*

Forts des résultats obtenus dans le piégeage intramoléculaire, nous nous sommes dans un second temps focalisés sur une voie intermoléculaire à l'aide du 1,4-diméthoxybenzène :

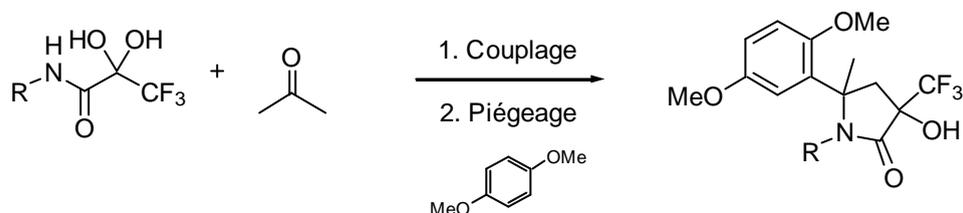


Schéma 79 : Tentatives de piégeage intermoléculaire

L'application des conditions du piégeage intramoléculaire n'a pas permis d'isoler le produit attendu que ce soit sur l'*o*-tolyl **FD2** ou sur le 4-chlorobenzylpyruvamide **FD3**. L'augmentation du nombre d'équivalents de diméthoxybenzène ou du temps de réaction (de 1h à 24h) n'ont mené qu'à des produits de dégradation.

Conclusion

A ce stade de nos recherches, deux voies nous ont semblé intéressantes à poursuivre :

- ✖ Tout d'abord, tenter d'ajouter d'autres espèces nucléophiles sur les hydrates de pyruvamides et explorer brièvement leurs potentialités synthétiques.
- ✖ Puis, dans un second temps, revenir sur les *N*-acyliminiums en ayant pour objectif de trouver une nouvelle stratégie de valorisation des isonitriles.

3. Additions d'autres nucléophiles

a. Addition de dérivés nitrés

Le couplage d'un dérivé nitré avec un composé carbonyle en milieu basique donnant des *b*-nitroalcools a été découvert par Henry en 1895.¹¹⁸

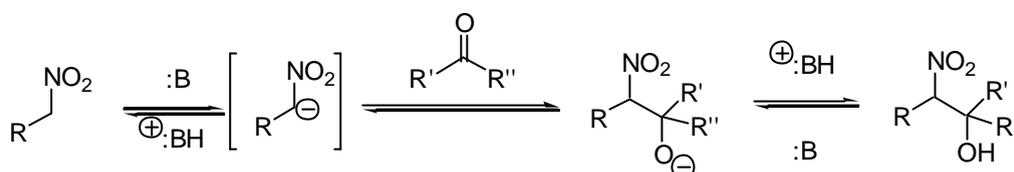


Schéma 80 : La réaction de Henry

La réaction de Henry a permis de nombreuses applications dans la fonctionnalisation de squelettes carbonés de produits naturels avec de grandes chimio- et régio-sélectivités.¹¹⁹ Le pKa des dérivés nitrés nous semblant compatible avec la présence d'un hydrate, il nous a paru intéressant de tester l'addition de ces composés sur les pyruvamides.

➤ Premiers essais et optimisation :

Nous nous sommes placés dans un premier temps dans des conditions d'addition rappelant celles utilisées pour l'addition de méthylcétones sur l'hydrate de pyruvamide : le *para*-chlorobenzylpyruvamide a été chauffé dans le toluène avec le nitrométhane en présence de 10% de DBU (schéma 81) :

¹¹⁸ L. Henry, C. R. Hebd. *Seances Acad. Sci.* **1895**, 120, 1265.

¹¹⁹ Pour diverses applications d'adduits de Henry : a) L. R. Krepski, K. M. Jensen, S. M. Heilmann, J. K. Rasmussen, *Synthesis*, **1986**, 301 ; b) J. M. Z. Gladych, D. Harthley, dans *Comprehensive Organic Chemistry*, ed. D. H. R. Barton et W. D. Ollis, Pergamon Press, Oxford, **1979**, vol. 2, p. 1.

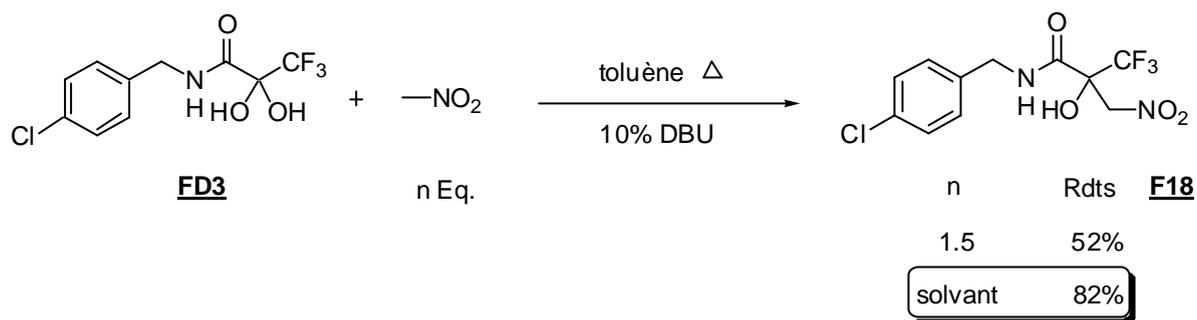


Schéma 81 : Addition de Henry sur le 4-chlorobenzylpyruvamide

En présence d'un équivalent et demi de nitrométhane, l'adduit **F18** est obtenu avec un rendement correct sans autre purification qu'un lavage à l'aide d'une solution d'acide citrique afin d'éliminer le DBU. L'utilisation du nitrométhane en solvant (0.6M) a permis d'isoler l'adduit **F18** avec un très bon rendement de 82% après le même traitement.

L'optimisation réalisée, il ne nous restait plus qu'à faire varier la substitution du pyruvamide, puis celle du dérivé nitré.

➤ **Applications sur divers pyruvamides et valorisation :**

Plusieurs pyruvamides **FD** ont été testés suivant la méthode optimisée décrite précédemment et ont permis l'obtention de divers adduits de Henry avec de très bons rendements :

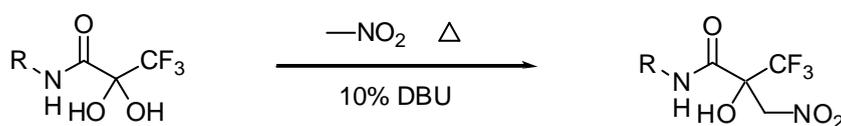


Schéma 82

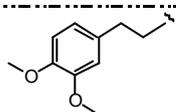
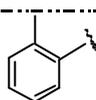
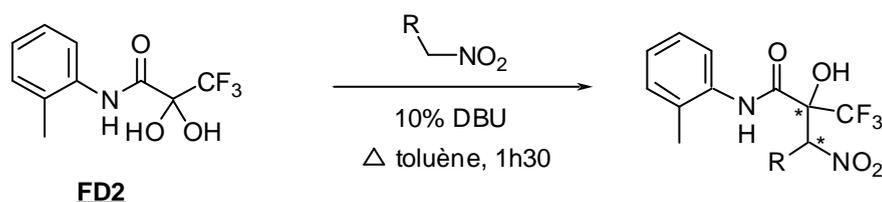
<i>Entrée</i>	<i>R =</i>	<i>Rdt</i>	<i>Composé</i>
1	 FD1	86%	F19
2	 FD4	97%	F20
3	 FD2	98%	F21

Tableau 9 : Application sur divers pyruvamides

La modification du pyruvamide n'abaisse en rien le taux de conversion obtenu avec le *N*-4-chlorobenzyl-pyruvamide et permet d'isoler les nitrométhylpyruvamides correspondants avec d'excellents rendements ; que le substituant soit encombré (*Entrée 1*), aliphatique (*Entrée 2*) ou aromatique (*Entrée 3*).

➤ **Variabilité du partenaire nitré :**

Au vu des résultats encourageants obtenus lors des réactions de Henry en présence du nitrométhane, nous nous sommes proposés de placer l'hydrate d'*o*-tolylpyruvamide **FD2**¹²⁰ face à des dérivés nitrés secondaires :



¹²⁰ Nous utiliserons l'*ortho*-tolylpyruvamide tout au long de notre étude sur les additions de nucléophiles : il présente l'avantage d'être modérément encombré et facilement discernable en RMN du proton.

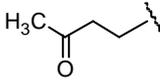
<i>Entrées</i>	<i>R-</i>	<i>Eq. Nitro</i>	<i>Rendement (corrigé)</i>	<i>Composé</i>	<i>Ratio de dias</i>
<i>1</i>		solvant	Quant.	F22	1 : 2
<i>2¹²¹</i>		1.5	46% (62%)	F23	1 : 1.25

Schéma 83 : Addition de dérivés nitrés secondaires

Il apparaît clairement que, de façon similaire à l'emploi du nitrométhane, il est plus efficace d'utiliser le dérivé nitré en solvant pour le greffer sur l'hydrate de pyruvamide. Cependant, ce fait limite le champ de dérivés nitrés utilisables : ils doivent en effet présenter des caractéristiques permettant leur élimination de façon relativement simple (par évaporation, recristallisation...).

Constatant que l'addition de dérivés nitrés secondaires sur les pyruvamides était assez restreinte, nous nous sommes proposés de valoriser l'adduit de Henry du nitrométhane sur les pyruvamides *via* diverses réactions liées à la présence du groupement nitro (tentatives d'additions de Michael ou encore hydrogénation...).

➤ *Valorisation de l'adduit de Henry*

○ *Sans protection de l'hydroxyle*

Le nitrométhylpyruvamide **F21** issu du couplage de Henry dispose de protons labiles en **a** du groupe nitro. Pourquoi ne pas tenter de créer une liaison C-C par des additions de type Henry ou Michael sur un électrophile carboné ?

¹²¹ Ce partenaire électrophile a été obtenu par un couplage de Henry entre la MKV et le nitrométhane, à TA selon Hesse : A. Janowitz, M. Vavrecka, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta*, **1991**, *74*, 1352.

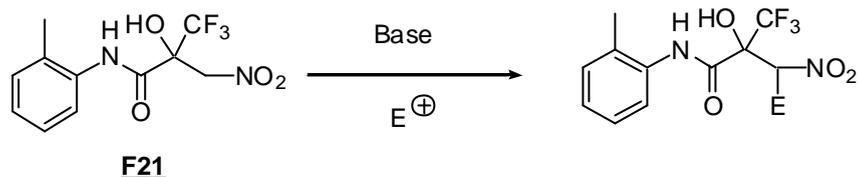


Schéma 84 : Valorisation de l'adduit de Henry

Nous nous sommes dans un premier temps proposé d'ajouter le formaldéhyde ou la méthylvinylcétone (MKV) sur l'adduit de Henry, en présence de diverses bases :

<i>Entrées</i>	<i>Electrophile</i>	<i>Solvant</i>	<i>Base (Eq.)</i>	<i>Résultats</i>
<i>1</i>			TEA (1)	Mélange inextricable
<i>2</i>			DBU (1)	
<i>3</i>		 37% dans l'eau	TEA (1)	RétroHenry 59% FD2
<i>4</i>			DBU (1)	RH 65% FD2
<i>5</i>			EtOH / H ₂ O 30 / 70	K ₂ CO ₃ (1)
<i>6</i>		THF	DBU (1)	Couplage 21% F24
<i>7</i>			TBAF (10%)	Couplage 45% F24

Tableau 10

L'isopropanol utilisé en solvant ne menant qu'à l'obtention de mélanges de produits non identifiés (*Entrées 1 et 2*), nous avons tenté de réaliser le couplage dans le formaldéhyde (37%

dans l'eau) en solvant (*Entrées 3 et 4*). Seul l'hydrate de départ **FD2**, issu d'une réaction de type Rétro Henry, a pu être isolé dans des proportions non négligeables :

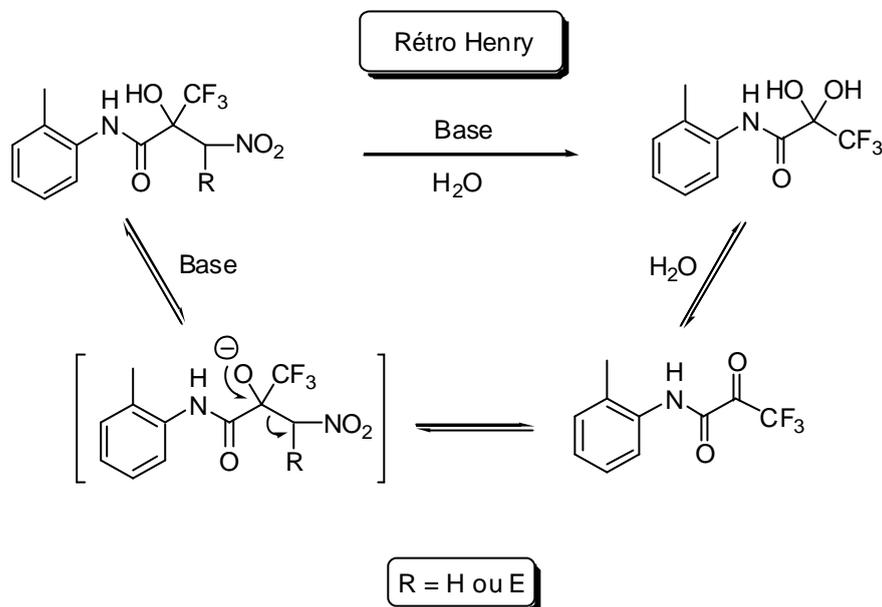


Schéma 85 : Formation du produit de Rétro Henry

La réaction de Rétro Henry pouvant s'effectuer indifféremment sur le nitrométhylpyruvamide **F21** (R=H) ou le produit de couplage attendu (R=E), nous ne sommes pas en mesure de conclure sur l'effectivité du couplage : la réaction se réalise probablement mais le produit semble être instable.

L'utilisation de conditions basiques plus douces produit l'effet inverse que celui escompté : 82% de l'hydrate ont pu être récupérés (*Entrée 5*).

L'emploi de la méthylvinylcétone a permis d'obtenir un produit de couplage **F24** avec un rendement modeste en présence de DBU (*Entrée 6*) plafonné à 45% avec 10% de fluorure de *tert*-butylammonium (*Entrée 7*). La variation de divers paramètres ne nous ayant pas permis d'augmenter ces rendements, nous avons opté pour une technique de contournement.

○ Avec protection de l'hydroxyle :

Liaison covalente :

La Rétro Henry étant accélérée par la formation de l'alcoolate du nitro-alcool, nous nous sommes proposé de protéger le groupement hydroxy lors d'une étape préliminaire :

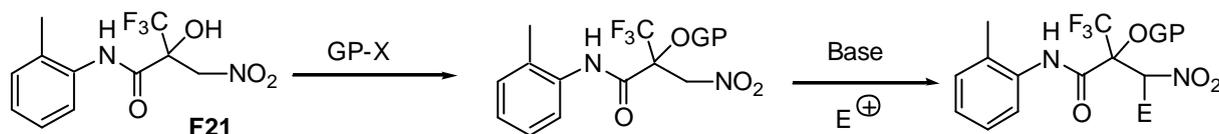


Schéma 86 : Protection de l'hydroxyle avant un second couplage de Henry

L'anhydride trifluoroacétique ou le chlorure d'acétyle dans le dichlorométhane ont été sans effet sur le nitrométhylpyruvamide **F21**. Nous sommes parvenus à le silyler une fois seulement (et une seule !) avec un excellent rendement de 98% (qui ne fut malheureusement pas reproductible) et avons tenté une addition de Michael sur la méthylvinylcétone dans la foulée : seul un mélange de substances indéterminées a pu être isolé (schéma 87).

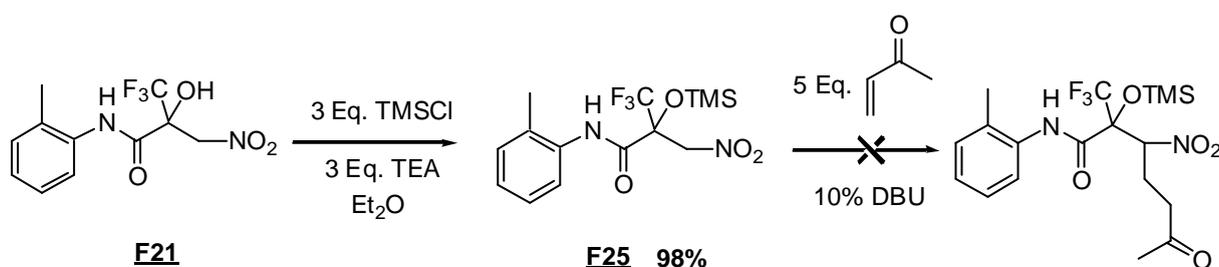


Schéma 87 : Silylation et tentative d'addition de Michael

La protection de l'hydroxyle de façon covalente n'ayant pas porté ses fruits, nous nous sommes penchés sur une approche différente, basée sur l'utilisation de métaux oxophiles.

Coordination par l'aluminium :

Nous avons tenté de coordiner l'oxygène par l'aluminium avant de procéder au couplage :

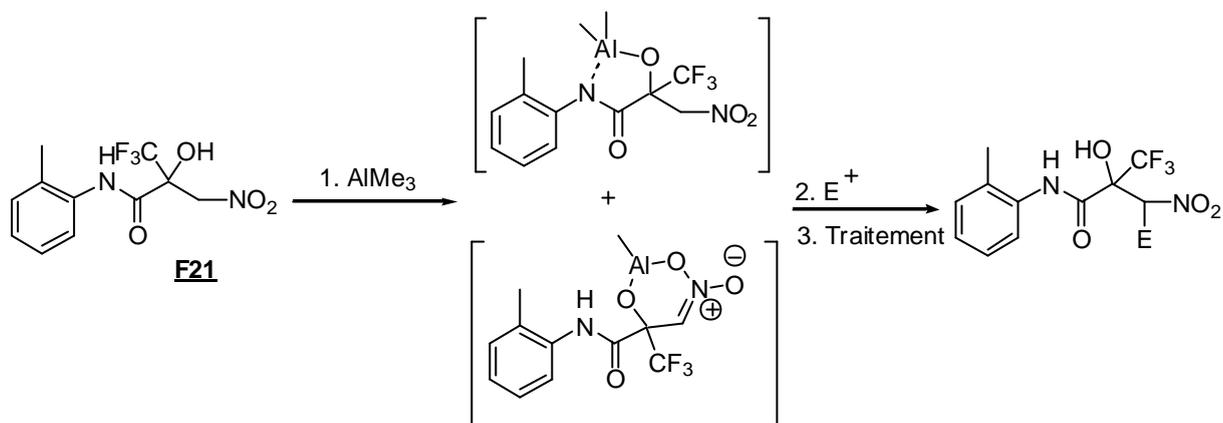


Schéma 88 : Protection par coordination

Nous espérons, avec un alane, à la fois bloquer l'hydroxy et former un nitronate d'aluminium nucléophile dans le milieu. Diverses conditions d'addition ont été testées, sans succès :

<i>Entrée</i>	<i>Eq. AlMe₃</i>	<i>Base</i>	<i>Electrophile</i>	<i>Résultat</i>	
<i>1</i>	1	-		DEGRADATION	
<i>2</i>	2				
<i>3</i>	1	10% DBU			
<i>4</i>	2				
<i>5</i>	1	1 Eq. DBU			
<i>6</i>					

Tableau 11 : Tentatives de couplage pinacolique après coordination

L'addition ne se déroulant pas après coordination, nous avons tenté d'ajouter une base dans le milieu pour générer l'anion nucléophile. Aucun produit d'addition n'est observé dans ces conditions que la DBU soit en quantité catalytique ou stoechiométrique (*Entrées 3 à 6*).

Nous avons testé en parallèle différentes valorisations de ces composés nitrés en insistant plus particulièrement sur la transformation en amines.

○ Hydrogénation :

Plusieurs systèmes réducteurs du groupement nitro sont décrits dans la littérature : dans des conditions réactionnelles très diversifiées et adaptées à la solubilité des réactifs et produits,¹²² les catalyseurs les plus fréquemment utilisés sont le Palladium ou le Platine, sur charbon, ou encore le Nickel de Raney.¹²³ C'est ce dernier que nous avons utilisé (le dilemme n'a pas été très long, c'était en effet le seul disponible au laboratoire au moment de nos premiers essais).

Premières tentatives :

Nous avons placé le nitrométhylpyruvamide **F21** dans le méthanol ou l'éthanol sous atmosphère de dihydrogène à pression atmosphérique, en présence de Nickel de Raney (approximativement 55% en masse):¹²⁴

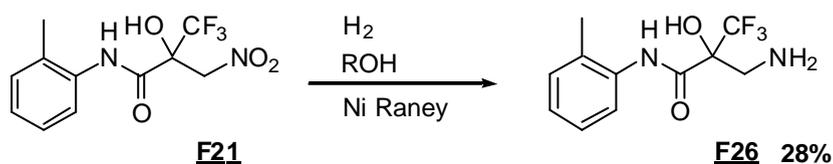


Schéma 89 : Tentatives d'hydrogénation simple

¹²² V. Dubois, G. Jannes, J. L. Dallons, A. van Geysel dans *Catalysis of Organic Reactions*, M. E. Ford Eds ; Marcel Dekker : New York, **1994**, 42, 1.

¹²³ a) R. L. Augustine *Heterogeneous Catalysis for the Synthetic Chemist*, Marcel Dekker: New York, **1996**. b) E. Auer, M. Berweiler, M. Gross, J. Pietsch, D. Ostgard, P. Panster dans *Catalysis of Organic Reactions*, M. E. Ford Eds ; Marcel Dekker : New York, **2000**, 82, 293. c) S. Nishimura, *Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis* ; Wiley : New York, **2001**.

¹²⁴ Le nickel de Raney étant pyrophorique, il est conditionné sous forme de suspension à 50% dans l'eau... La quantité de solide prélevé a été pesée systématiquement et tourne autour de 55mg pour 100mg d'hydrate engagé.

Le composé nitré a entièrement disparu par CCM dans les deux cas, mais le rendement de produit isolé **F26** est resté très faible malgré nos différentes tentatives de purification... La molécule attendue est très polaire et l'association d'un amide, d'un alcool et d'une amine primaire la rendent difficile à purifier sur colonne.

Piégeage *in situ* de l'amine :

Piéger l'amine primaire *in situ* nous a semblé être une bonne alternative à ce problème d'isolement. Une fois fonctionnalisée, elle doit baisser en polarité. A cet effet, après filtration et concentration, le brut est directement engagé dans différentes conditions de protection :

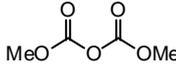
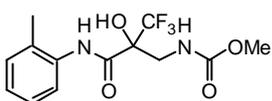
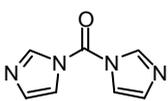
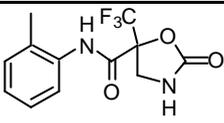
<i>Entrées</i>	<i>Electrophile</i>	<i>Conditions</i>	<i>Produit attendu</i>	<i>Rendement</i>
1		3 Eq. AcCl cat. Pyridine solv.		Dégradation
2		1.2 Eq. TEA 1.2 Eq. THF	F27	80%
3		10 Eq. DMAP cat. THF		11% Amine F26

Tableau 12

L'utilisation de l'anhydride acétique ou du 1,1'-diimidazolecarbonyl (*Entrées 1 et 3*) ne nous permet pas d'évaluer correctement le rendement de l'hydrogénation. En revanche, le piégeage de l'amine par le chloroformiate de méthyle conduit au carbamate attendu **F27** avec un très bon rendement de 80% sur deux étapes (*Entrée 2*).

Il est donc possible d'introduire une amine sur le pyruvamide trifluoré avec de bons rendements et cela dans des conditions expérimentales relativement simples.

b. Addition de carbanions

Diverses tentatives d'addition de malonates, isoxazolones et de 2-méthylimidazoles, dans des conditions basiques douces, allant jusqu'au reflux du toluène ont laissé l'hydrate d'*ortho*-tolylpyruvamide **FD2** de départ intact.

C. Addition d'acétyléniques

Il nous a semblé intéressant de tester l'addition de dérivés acétyléniques sur nos pyruvamides. Ils ont ainsi été mis en réaction en présence de DBU, au reflux du toluène, avec le phényl- ou le triméthylsilylacétylène. Malheureusement, ces conditions ont été sans effet sur l'hydrate de pyruvamide :

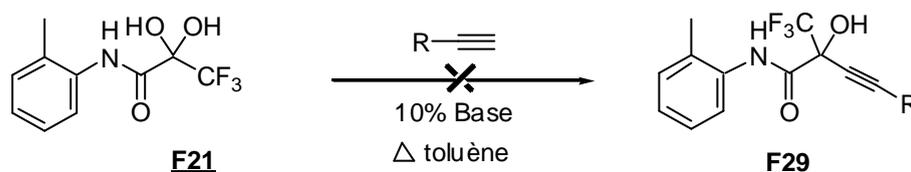


Schéma 90 : Addition d'acétyléniques

Nous nous sommes dans un second temps basés sur les travaux de Iqbal, qui utilise des sels de Cuivre (I) dans la synthèse d'isoquinoléines à partir d'acétyléniques vrais :¹²⁵

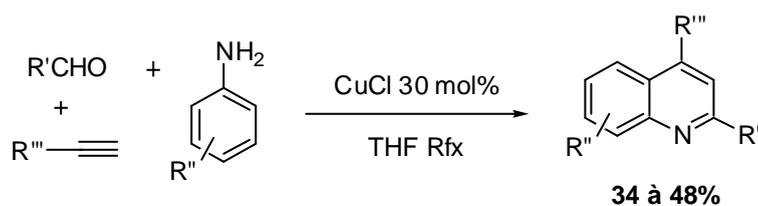


Schéma 91 : Formation de quinoléines

Il propose un mécanisme passant par le dérivé cuivré de l'acétylénique, pouvant s'additionner sur la base de Schiff :

¹²⁵ H. Z. S. Huma, R. Halder, S. S. Kalra, J. Das, J. Iqbal, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6485.

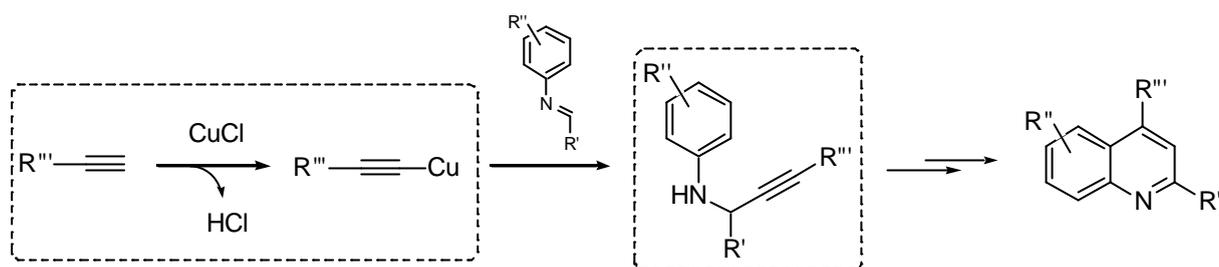


Schéma 92 : Addition de l'acétylénique sur l'imine catalysée par le cuivre (I)

Nous nous sommes ainsi placés dans les conditions décrites par Iqbal, au reflux du THF. L'augmentation des proportions du chlorure de cuivre de 30 à 100%, la préformation de l'acétylénique cuivré avant ajout de l'hydrate et le changement de solvant n'ont malheureusement pas permis l'isolation du produit d'addition attendu **F29**.

d. Transfert de groupements alkyles

Nous avons pu constater qu'AlMe₃ était inerte vis-à-vis de l'hydrate lors du paragraphe précédent. Cependant, qu'en est-il lorsque un des hydroxyles ou les deux sont modifiés par introduction d'un groupe protecteur ?

L'aluminium devrait se chélater sur le NH et un des hydroxyles du pyruvamide. Si l'hydroxyle restant est substitué, son départ pourrait être favorisé par la présence de l'aluminium et induire le transfert d'un groupement méthyle de ce dernier :

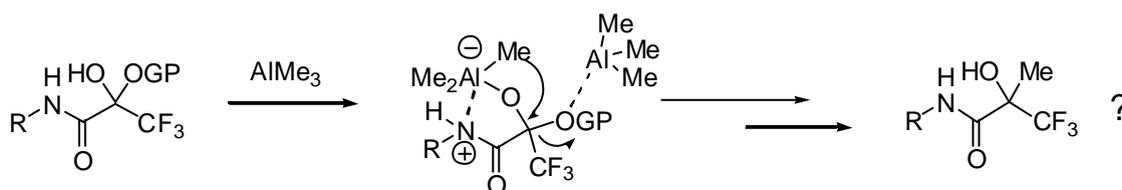


Schéma 93 : Chélation de l'Aluminium et transfert de méthyle

Diverses conditions de transfert ont été tentées à partir du pyruvamide silylé obtenu *in situ* :

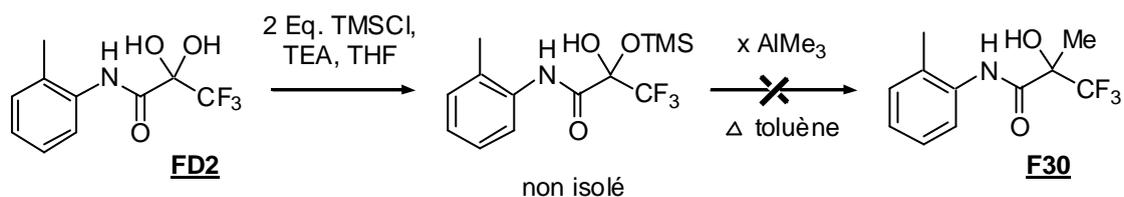
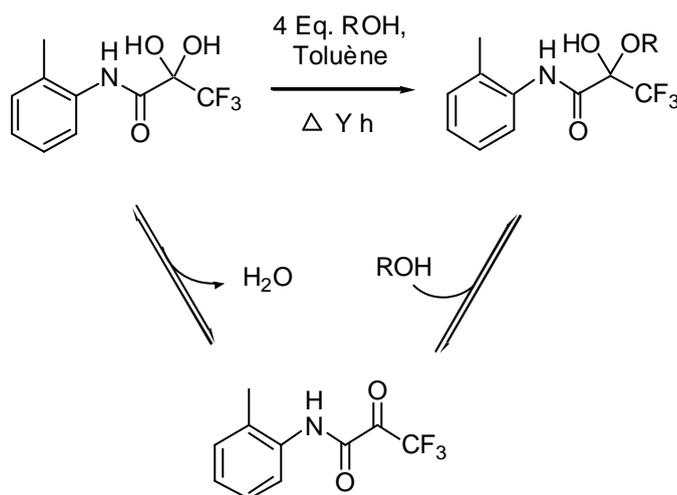


Schéma 94 : Protection / Activation par silylation puis transfert de méthyle

Après filtration, concentration sous vide et remise en solution dans le toluène, le dérivé silylé n'a pas permis de former le produit de couplage **F30**, malgré une augmentation du nombre d'équivalents de triméthylaluminium et du temps de chauffage. Seuls l'hydrate de départ ou ses produits de dégradation ont pu être isolés.

Le dihydroxyle étant assimilé à une cétone hydratée, nous nous sommes proposé dans un second temps d'en former l'hémiacétal à chaud en présence de divers alcools aliphatiques :



<i>Entrée</i>	<i>R</i>	<i>Temps (Y)</i>	<i>Rdt</i>	<i>Composé</i>
1		2h30	75%	F31
2		4h	91%	F32
3		4h	Quant.	F33

Tableau 13 : Hémiacétalisation

L'hémiacétalisation a été réalisée avec succès sur des alcools plus ou moins encombrés.

L'étape suivante a consisté au transfert de méthyle. Après optimisation du nombre d'équivalents d'AlMe₃ (2 Eq.) et du temps de chauffage (2h30), nous avons pu isoler le produit de couplage **F34** avec un rendement plafonné à 27%. L'hémiacétalisation et le couplage réalisés "one pot"¹²⁶ ont permis d'optimiser ce rendement à 38% :

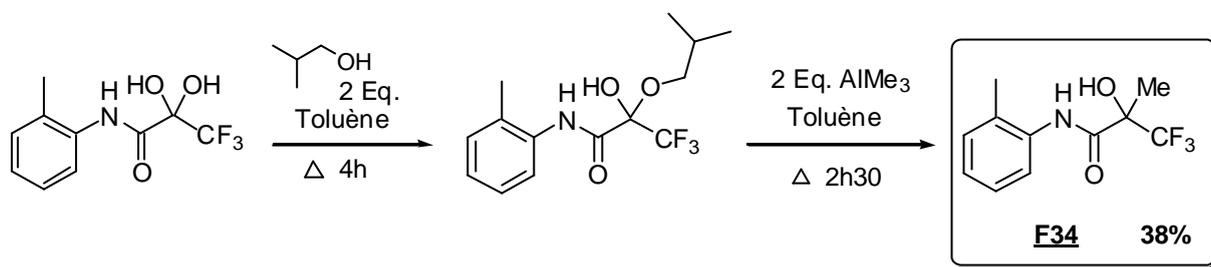


Schéma 95 : Addition d'un méthyle sur le pyruvamide

L'oxophilie de l'aluminium, couplée au fait que l'alcool coordonné soit un bon groupement partant, peuvent probablement expliquer l'obtention de produits d'addition :

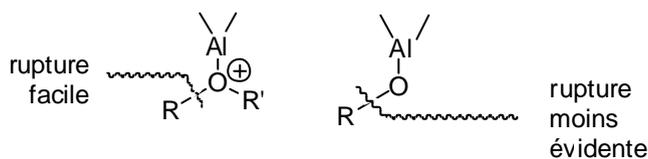


Schéma 96 : Départ de l'alcoolate d'aluminium

Le rendement, restant cependant assez moyen après optimisation, ne nous permet pas de poursuivre plus loin nos investigations sur ce sujet.

¹²⁶ Après concentration sous pression réduite permettant l'élimination de l'eau par la formation d'un azéotrope avec le toluène et remise en solution dans ce même solvant.

4. Conclusion sur l'addition de nucléophiles

a. Cétones

Les hydrates de pyruvamides se sont avérés être de bon partenaires électrophiles lors de couplages avec diverses méthylcétones. L'utilisation du 4-chlorobenzylpyruvamide avec l'acétone nous a permis de mettre en évidence la formation de pyrrolidinones dont l'obtention a pu être optimisée en piégeant des *N*-acyliminiums dans des réactions de cyclisation.

b. Nitrés

Les dérivés de type nitrométhyle peuvent être additionnés facilement sur les hydrates de pyruvamides. Après hydrogénation et protection *in situ*, il nous a été possible d'isoler le carbamate correspondant avec un très bon rendement de 80%.

c. Transfert d'alkyles

L'hydrate de pyruvamide silylé semble ne pas convenir dans l'addition de groupement alkyle dans le cas d'un transfert de méthyle avec le triméthylaluminium dans le toluène. Seul l'hémiacétal de l'hydrate a permis le transfert d'un groupement méthyle avec un rendement moyende 38%.

5. Addition inverse : Umpolung ?

Jusqu'à présent au cours de ce mémoire, nous avons étudié l'addition de divers nucléophiles sur les hydrates de pyruvamides trifluorés, avec de bons résultats la plupart du temps. Mais est-il possible d'inverser la réactivité de ces derniers, de les rendre nucléophiles et de générer une liaison C-C en piégeant différentes espèces électrophiles ?

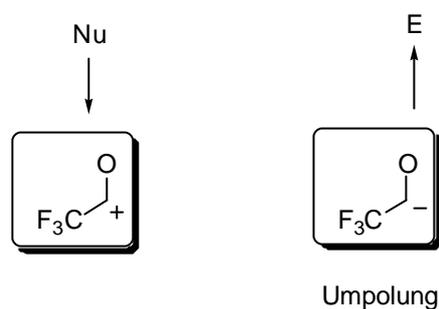


Schéma 97 : Inversion de réactivité

a. Umpolung

➤ **Principe :**

L'umpolung consiste en l'inversion de la polarité normale de groupements fonctionnels organiques. Il génère énormément d'intérêt en synthèse organique de par la grande flexibilité qu'il autorise sur les schémas rétrosynthétiques de molécules naturelles.

Cette inversion de polarité est principalement utilisée dans la synthèse de systèmes dits "dissonants", comme notamment les composés dicarboxylés (1,2), (1,4) ou (1,6), ne pouvant être issus d'une réaction de Claisen (1,3) ou encore d'une addition de type Michael (1,5) :

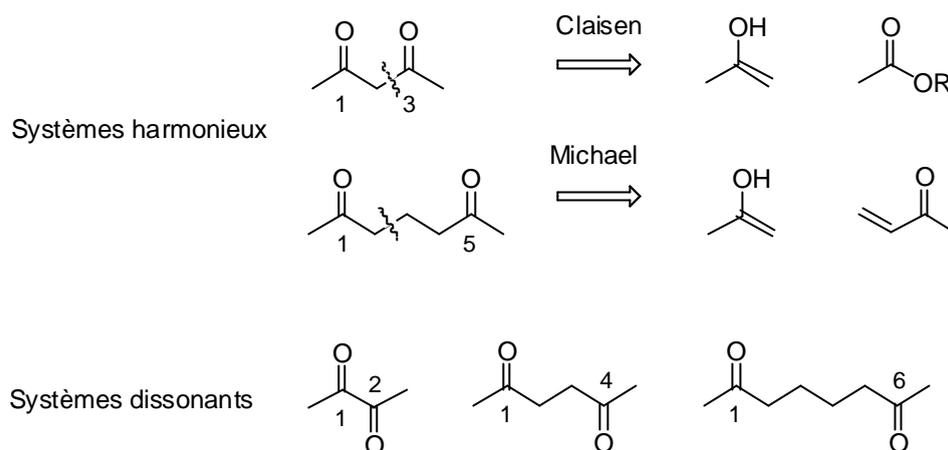


Schéma 98 : Umpolung nécessaire dans la synthèse de systèmes dissonants

➤ Diverses stratégies

L'utilisation de dérivés nitrés est très répandue en synthèse. Après déprotonation en présence d'une base, ils sont susceptibles de s'additionner sur un électrophile. Le groupement nitro de l'adduit résultant peut ensuite être converti en carbonyle par la réaction de Nef et subir l'attaque d'un nucléophile dans une seconde étape :¹²⁷

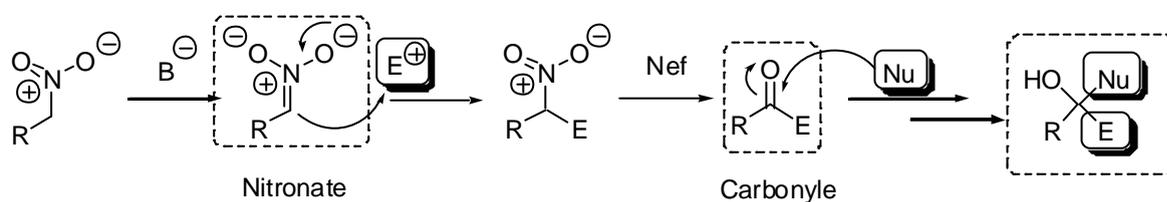


Schéma 99 : Umpolung à partir de dérivés nitrés

Les cyanhydrines protégées¹²⁸ ou encore des dithianes¹²⁹ peuvent également être utilisés comme nucléophiles. Hoffmann réalise ainsi la synthèse asymétrique de la moitié nord C1-C16

¹²⁷ I. U. Nef, *J. Chem. Soc.* **1894**, 66, 265.

¹²⁸ a) D. A. Evans, L. K. Truesdale, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 49, 4932; b) S. Kobayashi, Y. Tsuchiya, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1991**, 537.

¹²⁹ D. Seebach, E. J. Corey, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 231.

d'une Bryostatine avec un rendement de 9% en se basant sur la substitution nucléophile d'un dithiane sur le groupement triflate en position 10 :¹³⁰

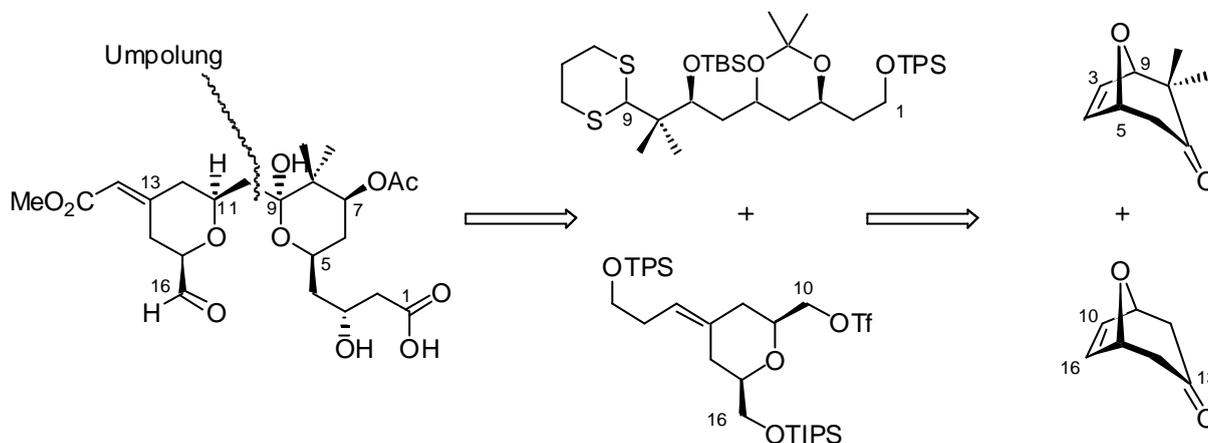


Schéma 100 : Rétrosynthèse de la moitié nord d'une Bryostatine

Alors que l'umpolung des groupements carbonylés est très bien décrit dans la littérature¹³¹ et qu'une inversion similaire de la liaison C=N commence à être explorée avec l'iodure de samarium,¹³² aucune tentative de couplage de trifluorométhylcétones en présence de ce dernier n'a été décrite à notre connaissance.

b. SmI_2

Notre choix s'est porté sur l'iodure de Samarium, connu pour son pouvoir réducteur unique et sa compatibilité avec un grand nombre de groupes fonctionnels contrairement à la plupart des réducteurs monoélectroniques classiques (alcalins, sodium naphthalène...)¹³³.

¹³⁰ A. Vakalopoulos, T. F. J. Lampe, H. M. R. Hoffmann, *Org. Lett.* **2001**, 3, 929.

¹³¹ a) D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, 18, 239 ; b) D. J. Ager dans *Umpoled Synthons : A Survey of Sources and Uses in Synthesis*, Wiley, New-York, **1987**.

¹³² G. Masson, P. Cividino, S. Py, Y. Vallée, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2265.

¹³³ A titre de comparaison $E^\circ(Sm^{3+}/Sm^{2+}) : -1.55$ V et $E^\circ(Na^+/Na) : -2.71$ V.

Le domaine d'application de ce lanthanide étant très vaste, nous nous sommes focalisés brièvement sur les réactions impliquant les groupements carbonylés, en ligne directe avec nos travaux.

On peut distinguer deux grandes classes de réactions : la réduction de fonctions organiques et la création de liaisons C-C. Ces transformations peuvent faire intervenir des radicaux organiques ou des organosamariens. Comme nous pourrons le voir, la stœchiométrie du réactif, la nature du solvant et la présence d'additifs jouent un rôle crucial dans la finalité de la réaction. Ainsi, il a été observé que certaines réactions sont accélérées de façon significative par l'ajout de co-solvants tels l'HMPA. Ce dernier joue le rôle de ligand donneur vis-à-vis du SmI_2 : il a en effet été démontré qu'en sa présence :

- ★ Le potentiel de réduction du complexe passe de -1.55 V à -1.95 en présence de 3 équivalents d'HMPA et à -2.05 V avec 4 équivalents ou plus. Son pouvoir réducteur est donc augmenté.
- ★ Le complexe Samarium (III) formé au cours de la réaction est fortement stabilisé. Il évite ainsi la formation de réactions parasites.

➤ **Réductions :**

Outre les dérivés halogénés¹³⁴ et d'autres composés,¹³⁵ le SmI_2 peut servir de réducteur des agents carbonylés en faisant intervenir la formation de radicaux cétyles coordonnés au Samarium par l'oxygène :

¹³⁴ a) J. L. Namy, P. Girard, H. B. Kagan, *New J. Chem.* **1981**, 5, 479 ; b) J. L. Namy, P. Girard, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2693.

¹³⁵ a) G. A. Molander, G. Hahn, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1135 ; b) G. A. Molander, G. Hahn, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2596.

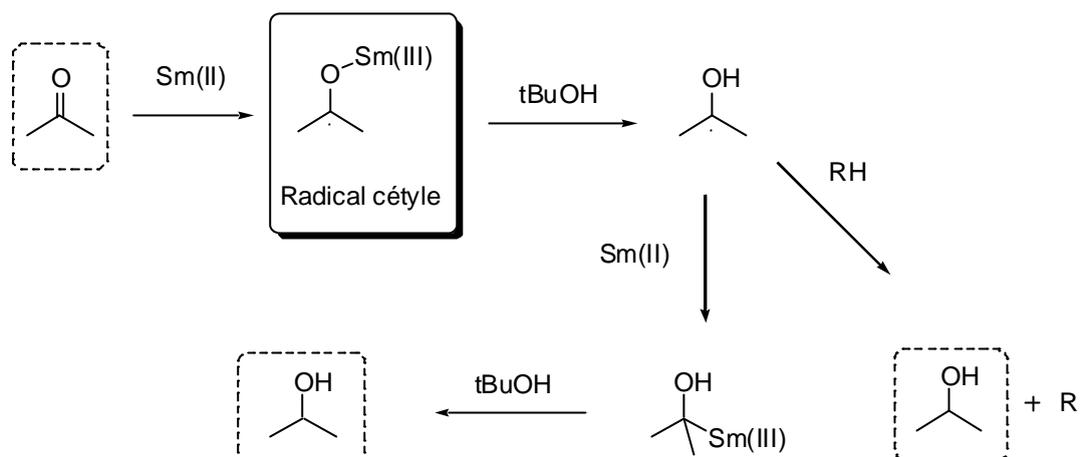


Schéma 101 : réduction d'une cétone par le Sm(II)

Le radical cétyle obtenu peut subir une réaction SH_2 avec le solvant ou être réduit une seconde fois en organosamarien, les deux voies conduisant à l'obtention de l'alcool correspondant, produit de réduction.

Ces réactions sont très sélectives : le Sm(II) est en général inerte vis-à-vis des acides carboxyliques, des esters, des amides et des nitriles. Dans ces cas particuliers, il s'avère nécessaire de se placer en milieu fortement basique (NaOH , LiNH_2 , LiOMe ...) ¹³⁶ ou acide (H_3PO_4). ¹³⁷

➤ Liaisons C-C :

En l'absence de source de protons et en présence d'un électrophile compatible dans le milieu, il est possible de générer une ou plusieurs liaisons C-C. Les organosamariens ayant une durée de vie de l'ordre de quelques minutes à quelques heures à température ambiante, il suffit la plupart du temps de mélanger tous les réactifs simultanément.

Outre la synthèse d'alcools à partir d'halogénures d'alkyle et de cétones, ¹³⁸ une des applications les plus importantes de l'iodure de samarium permet de réaliser la pinacolisation d'aldéhydes et de cétones : ¹³⁹

¹³⁶ a) Y. Kamochi, T. Kudo, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3511 ; b) Y. Kamochi, T. Kudo, *Chem. Lett.* **1991**, 863 ; c) Y. Kamochi, T. Kudo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, 65, 3049.

¹³⁷ Y. Kamochi, T. Kudo, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 4301.

¹³⁸ G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 29 et les références citées.

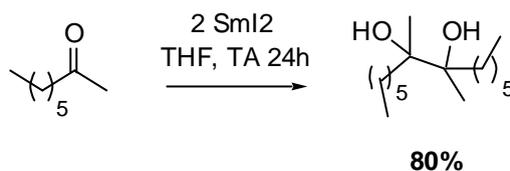


Schéma 102 : Pinacolisation de cétones avec le diiodure de samarium

La pinacolisation réalisée de façon intramoléculaire permet la formation de cycles à 5 ou 6 chaînons et, par un choix judicieux des substituants, avec une bonne stéréosélectivité :¹⁴⁰

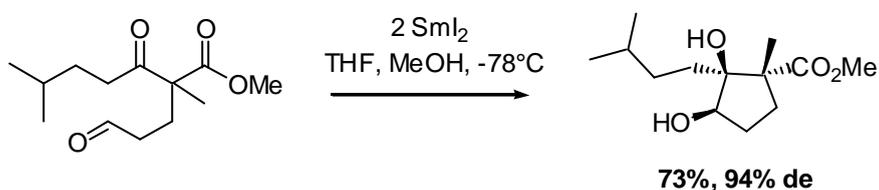


Schéma 103 : Cyclisation diastéréosélective

Au vu de ces résultats, il nous a semblé intéressant de déterminer les effets du SmI_2 sur l'hydrate et de tenter l'addition d'électrophiles sur les intermédiaires réduits.

¹³⁹ a) J. L. Namy, J. Soupe, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 765; b) A. Fürstner, R. Cauk, C. Rohrer, H. Weidmann, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 1729.

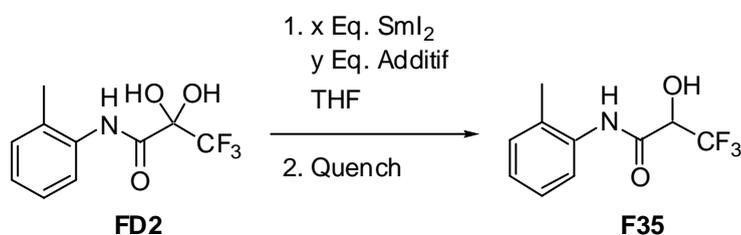
¹⁴⁰ G. A. Molander, C. Kenny, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2132; b) G. A. Molander, C. Kenny, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8236.

C. Premiers essais

➤ Réduction simple préliminaire :

○ Sans activation

Avant de nous lancer dans des couplages de type pinacolique, nous avons voulu dans un premier temps trouver les conditions optimales d'addition de l'iodure de Samarium sur l'hydrate de pyruvamide **FD2**.¹⁴¹ Le milieu réactionnel a donc été hydrolysé sans ajout de partenaire électrophile. Diverses conditions ont été testées :



Entrées	(Eq. SmI ₂) x	(Eq. Additif) y	Traitement	Résultats	
				SD FD2	Red. F35
1	2	-	H ₂ O	91%	-
2	3	(H ₂ O) 1	HCl 0.1N	78%	-
3	4	15		41%	17%
4	2	(HMPA) 8		82%	-
5	3	12		-	Traces
6	4	16		-	21%
7		(LiCl) 12		62%	28%

Tableau 14 : Réduction simple

¹⁴¹ Typiquement, une solution de SmI₂ 0.1 M a été réalisée avec 1.5 Eq. de samarium métal et 1 Eq. de diiode, 12h sous agitation dans le THF à TA.

L'iodure de Samarium utilisé seul n'est pas suffisamment puissant (*Entrée 1*). L'utilisation d'additifs s'est avérée nécessaire dans l'obtention du produit de réduction de l'hydrate **F35**. Les rendements restent cependant médiocres (*Entrées 3, 6 et 7*).

○ Modification de l'hydrate :

Devant le manque de réactivité de l'hydrate, nous avons testé un moyen simple de le transformer en composés plus facile à réduire. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux additions de phosphites.¹⁴²

Dans la plupart des cas, l'addition d'esters de phosphore (III) sur des aldéhydes et cétones conduit à l'*α*-hydroxyphosphonate correspondant :

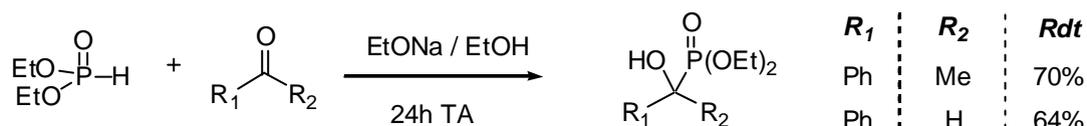


Schéma 104 : La réaction de Pudovik-Abramov sur aldéhydes et cétones non activés

Les *α*-hydroxyphosphonates ont ainsi suscité beaucoup d'attention pour l'intérêt biologique des adduits obtenus ainsi que pour leur facilité d'utilisation en synthèse.

Cependant, l'évolution de cette réaction dépend énormément de l'environnement électronique du carbonyle : dans le cas de carbonyles substitués par un groupement ayant la capacité de stabiliser l'anion sur la position *α*, l'hydroxyphosphonate se réarrange en phosphate.¹⁴³

¹⁴² A. N. Pudovik, I. V. Konovalova, *Synthesis*, **1979**, 81 et les références citées.

¹⁴³ Nous reviendrons plus en détail sur ce phénomène plus loin dans ce manuscrit.

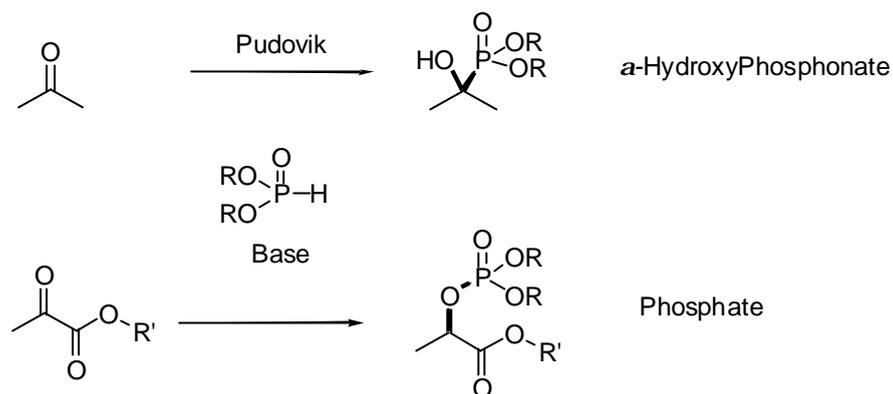


Schéma 105 : Additions de dialkyles phosphites sur carbonyles non activés / activés

L'utilisation de groupements phosphorés en présence de l'iodure de Samarium est décrite dans la littérature,¹⁴⁴ notamment en tant que groupements partants.^{145,146}

o Formation de phosphates

Les divers hydrates de pyruvamide ont donc été chauffés au reflux du toluène avec un équivalent de diméthylphosphite en présence d'une quantité catalytique de DBU :¹⁴⁷



¹⁴⁴ G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 29.

¹⁴⁵ F. Orsini, A. Caselli, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7255.

¹⁴⁶ Y. Tanigushi, N. Fujii, K. Takaki, Y. Fujiwara, *J. Organomet. Chem.* **1995**, 491, 173.

¹⁴⁷ L'utilisation du trialkyle phosphite à la place du dialkyle phosphite ne nécessite pas la présence d'une base et donne de tout aussi bons résultats. Nous ne l'avons cependant pas retenu du fait de sa forte odeur et surtout de sa toxicité.

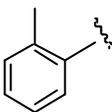
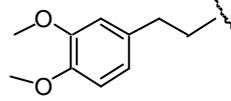
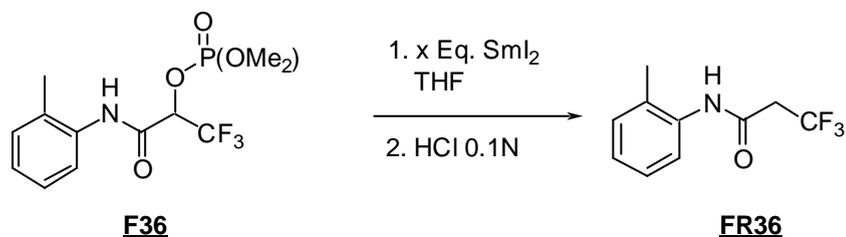
<i>Entrées</i>	<i>Pyruvamide</i>	<i>Rdts</i>	<i>Composé</i>
1	 FD2	93%	F36
2	 FD1	47%	F37
3	 FD4	38%	F38

Schéma 106 : Réduction des hydrates en phosphates

Comme prévu, notre cétone étant activée en α par la présence de l'amide et du groupement CF_3 , seul le produit de réduction a pu être isolé, le phosphonate se réarrangeant en phosphate. La phosphorylation ayant très bien fonctionné sur l'*o*-tolylpyruvamide **FD2** (*Entrée 1*), c'est sur le substrat **F36** que nous avons tenté d'optimiser la réduction :

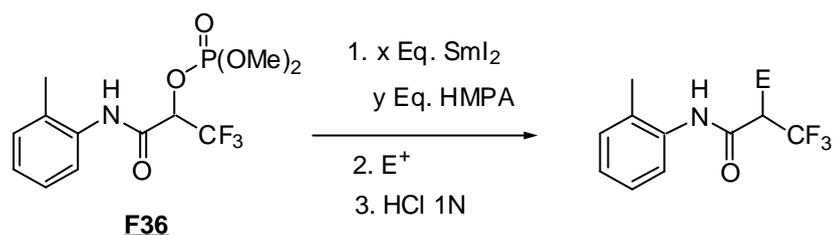


<i>Entrée</i>	<i>x</i>	<i>Conditions</i>	<i>Rdt FR36 (SD)</i>
1	2	TA, 2h	13% (71%)
2	3	De -50°C à TA, 5h	21% (48%)
3	8	TA, 2h	26% (39%)
4	8	TA, 12h	59% (39%)

Schéma 107 : Réduction du phosphate de pyruvamide

➤ Tentatives de couplage

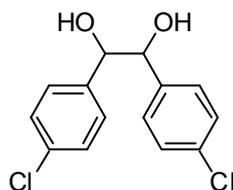
A partir de ces dernières conditions (*Entrée 4*) nous avons tenté différents types de couplages. Nous nous sommes en effet directement penchés sur la formation de liaisons C-C avec un électrophile en pensant que le rendement de 59% en **FR36** obtenu au cours de la réduction simple serait suffisant pour observer un couplage dans une étape supplémentaire s'il avait lieu.



<i>Entrées</i>	<i>x Eq.</i> <i>SmI₂</i>	<i>y Eq.</i> <i>HMPA</i>	<i>Electrophile</i>	<i>SD</i> <u>F36</u>	<i>Réduction</i> <u>FR36</u>	<i>Couplage</i> <u>FC36</u>
1	8	-		26%	-	-*
2	4	16		14%	17%	-
3	8	-		41%	11%	-
4	4	16		36%	22%	-
5	8	-		12%	-	-

Tableau 15 : Tentatives de couplage pyruvamide phosphoré / électrophile à l'aide du SmI_2

Aucun produit de couplage n'a pu être observé quel que fut l'électrophile investi dans la réaction (*Entrées 1, 3 et 5*). L'utilisation d'HMPA n'a eu d'effet que de favoriser l'obtention de produits de réduction simple **FR36** (*Entrées 2 et 4*). Lorsque l'aldéhyde a été placé dans le milieu simultanément avec les autres réactifs, il a directement réagi avec lui-même en présence de diiodure de samarium pour former un produit de pinacolisation **F39** (*Entrée 1**).

**F39****Schéma 108 : Produit de pinacolisation**

Nous avons donc ensuite du introduire l'électrophile dans un second temps afin d'éviter cette réaction parasite (*Entrées 2 à 5*).

L'échec de ces tentatives peut être du à la présence du NH libre sur notre molécule de départ, autorisant un transfert de proton sur la molécule réduite,¹⁴⁸ avant réaction avec l'électrophile.

Nous n'avons cependant pas poussé plus loin les investigations sur ce sujet et avons préféré opter pour une stratégie différente, sans samarium, à partir du mécanisme de formation du phosphate de pyruvamide.

d. Hétéropinacolisation et Phospha-Brook

➤ **Stratégie**

Comme nous l'avons vu précédemment, dans le cas de carbonyles substitués par un groupement ayant la capacité de stabiliser l'anion sur la position α , l'hydroxyphosphonate se réarrange en phosphate. Ce phénomène se produit probablement *via* un mécanisme de type Phospha-Brook en milieu basique :¹⁴⁹

¹⁴⁸ Skrydstrup a déjà observé ce type de phénomène de protonation du à la présence du NH libre et nous en a fait part au cours d'une discussion scientifique lors d'une visite à l'Ecole Polytechnique.

¹⁴⁹ A. N. Pudovik, I. V. Konovalova, *Synthesis*, **1979**, 81 et les références citées.

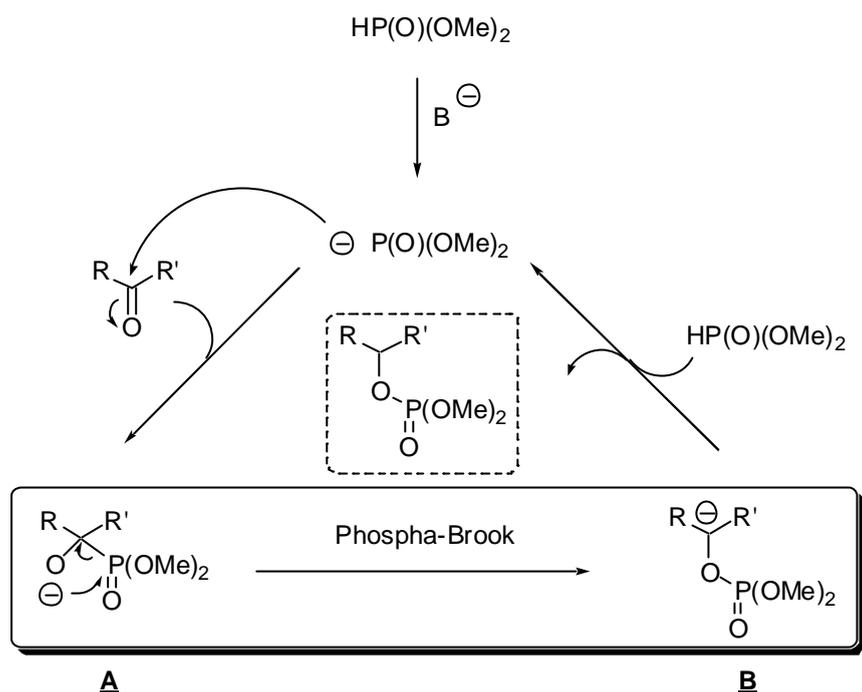


Schéma 109 : Mécanisme proposé pour le réarrangement phosphonate / phosphate

Ce phénomène rappelle le réarrangement de type Brook¹⁵⁰ qui consiste initialement en la migration du groupement silylé du carbone vers l'oxygène à partir de fonctions organosilylées :

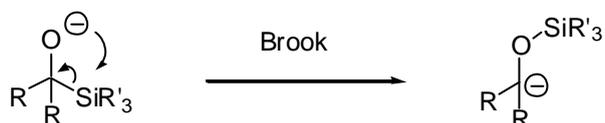


Schéma 110 : Le réarrangement de Brook

Le mécanisme de ce phénomène est décrit comme étant dû à l'augmentation de la stabilité de l'anion transitoire, ainsi qu'à la force de la liaison O-Si créée, plus stable que la liaison C-Si :

- ★ l'énergie de la liaison O-Si (452 kJ/mol) est plus forte que celle de la liaison C-Si (318 kJ/mol) : elle est ainsi plus stable.
- ★ la liaison C-Si (1.85 Å) est plus longue que la liaison O-Si (1.66 Å) : elle est donc susceptible de se rompre plus facilement.

¹⁵⁰ a) A. G. Brook, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 1886; b) A. G. Brook, *Acc. Chem. Res.* **1974**, 7, 77; c) W. H. Moser, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 2065.

Du fait de ces caractéristiques, le réarrangement de Brook n'est pas, ou très peu réversible.

Ces mêmes principes peuvent être envisagés dans le cas du phosphore, de par ses propriétés oxophiles et la valeur des énergies de la liaison qu'il forme avec le carbone ou l'oxygène : l'énergie de la liaison O-P est de l'ordre de 330 kJ.mol^{-1} pour une longueur de 1.63 \AA alors que celle de la liaison C-P avoisine les 260 kJ.mol^{-1} pour 1.84 \AA .

➤ Tentatives de piégeage *in situ*

L'anion cétyle intermédiaire **B** (schéma 109) généré à partir de l'hydroxyphosphonate déprotonné **A** est potentiellement nucléophile. De la même façon qu'il est possible de générer des liaisons C-C à partir de la réaction de Brook,¹⁵¹ est-il possible de le piéger par un électrophile halogéné ou carbonyle avant qu'il ne se reprotonne ?

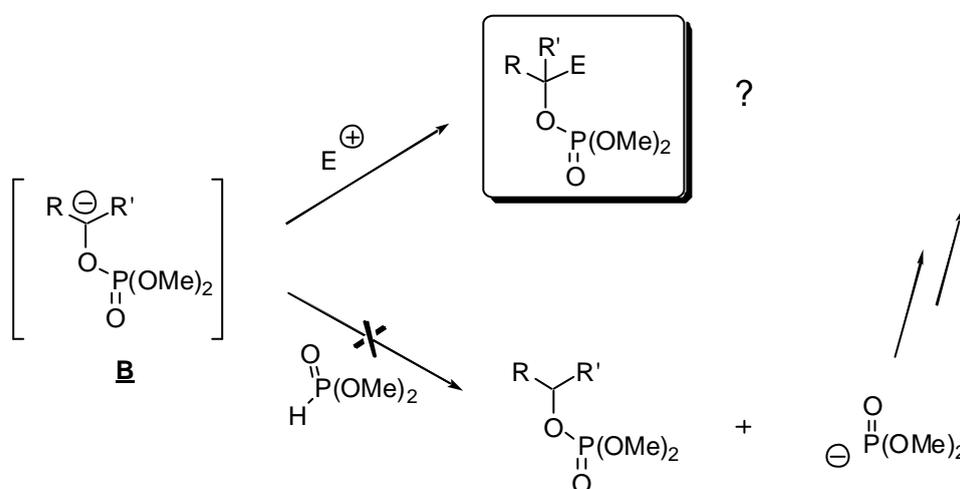


Schéma 111 : Projet de piégeage de l'anion *in situ* par un électrophile

Pour répondre à ces questions, nous nous sommes proposés de procéder à diverses tentatives de couplage de l'*o*-tolylpyruvamide **FD2** avec le benzaldéhyde : la Phospha-Brook

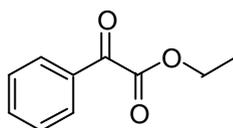
¹⁵¹ W. H. Moser, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 2065.

n'étant pas connue sur les aldéhydes aromatiques, ce dernier ne subirait que l'addition réversible du phosphite suivant la réaction d'Abramov (voir schéma 114).

Plusieurs essais ont été tentés,¹⁵² mais de la même façon que lorsque nous tentions de réaliser un couplage à l'aide du SmI_2 , seul le produit de réduction simple a pu être isolé : l'anion est reprotonné avant d'avoir pu s'additionner sur l'électrophile dans le milieu et cela malgré un séchage rigoureux de la verrerie et des solvants. La présence du NH libre doit être susceptible d'inhiber la réaction de couplage.

➤ *Utilisation d'un substrat sans proton labile :*

Pour confirmer cette hypothèse, nous nous sommes proposés de tester la réactivité du phénylpyruvate d'éthyle **FD5** :



FD5

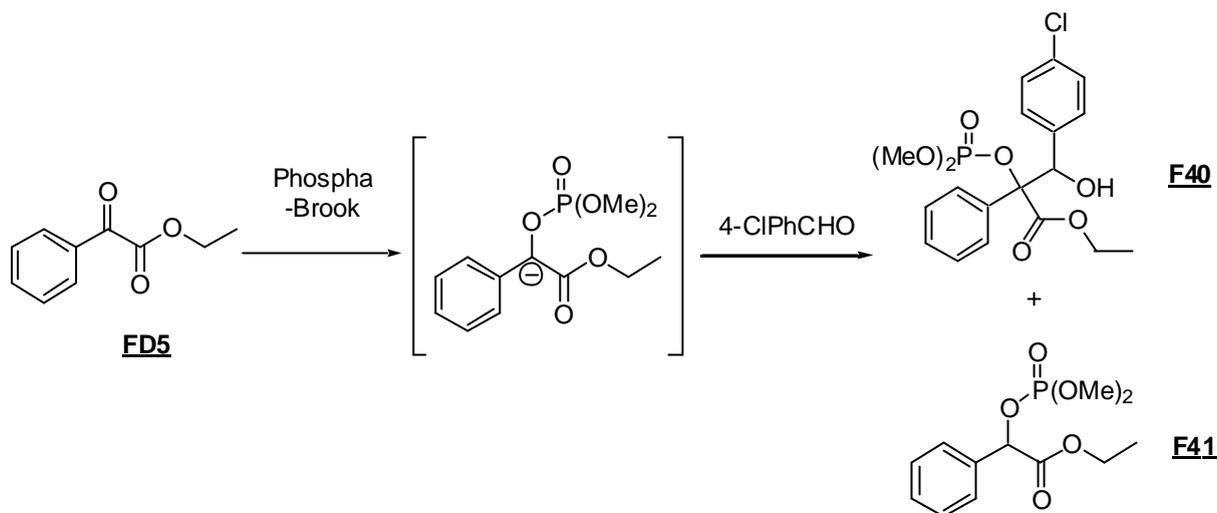
Schéma 112 : Remplacement du pyruvamide

Ce substrat possède des propriétés intéressantes pour notre étude : il comporte un groupement carbonyle qui, activé par le cycle aromatique et l'ester en **a**, pourra être le siège du réarrangement de type Phospha-Brook. Mais surtout, il ne dispose pas de proton labile, susceptible de piéger le carbanion intermédiaire.

Nous avons donc placé ce substrat dans diverses conditions de couplage dans le toluène, résumées dans le tableau suivant :¹⁵³

¹⁵² L'utilisation du DBU en quantités stoechiométrique et substoichiométrique, du BuLi à basse température (avec ajout de l'aldéhyde après 15, 30 ou 60 minutes) n'ont pas permis d'observer la formation du produit de couplage.

¹⁵³ Le triméthylphosphite, nucléophile et ne disposant pas d'hydrogène labile, nous paraissait être un bon partenaire pour le couplage post-phospha-Brook. Il nous a seulement permis d'isoler le produit de réarrangement simple PB après une addition de type Arbuzov.



<i>Entrées</i>	<i>Phospha-rook</i>		<i>Conditions</i>		<i>Résultats</i>		
	<i>"P"</i>	<i>Base</i>	<i>T °C</i>	<i>tps</i>	<i>Couplage</i> <u>F40</u>	<i>PB</i> <u>F41</u>	<i>Autres</i> <u>G2</u>
<i>1</i>	DMP	DBU 5%	100°C	1h	-	71%	4%
<i>2</i>		DBU 1 Eq	100°C	1h	-	78%	9%
<i>3</i>		BuLi 1 Eq.	-50°C TA	2h	12%	47%	11%

Tableau 16 : Conditions de couplage

La base utilisée avec le diméthylphosphite joue un rôle important dans la formation du produit de couplage (*Entrées 1 et 3*) : le DBU est en effet susceptible de relarguer son proton dans le milieu alors que le butyllithium est une base beaucoup plus forte, qui a permis d'isoler le produit attendu **F40** avec un rendement de 12% (*Entrée 4*). Ce fut un bon résultat pour un premier essai. Cependant, notre attention a été attirée par la formation d'un produit inattendu **G2** dont le rendement est monté jusque 11% :

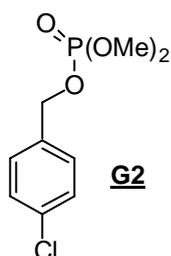


Schéma 113 : Isolation du phosphate aromatique **G2**

Nous avons choisi un aldéhyde aromatique comme partenaire électrophile en nous appuyant sur le fait qu'aucun exemple de réarrangement de type Phospha-Brook n'avait été décrit sur ce substrat très peu activé. Seules sont connues sur ce substrat les additions de type Abramov, éventuellement réversibles :

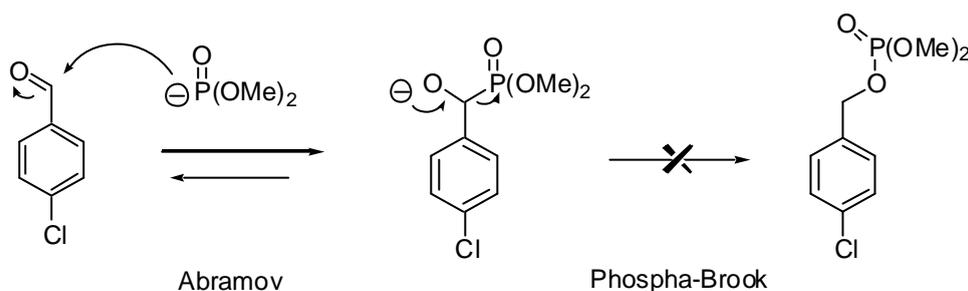


Schéma 114 : Addition du DMP sur le 4-chlorobenzaldéhyde

La réduction simple d'aldéhydes aromatiques par le diméthylphosphite nous semblant être un résultat très intéressant, nous allons étudier plus avant cette réaction et approfondir la bibliographie sur ces additions pour mettre en relief l'intérêt de cette transformation.

LES PHOSPHATES

G. REDUCTION DE CARBONYLES PAR LE DIMETHYLPHOSPHITE¹⁵⁴

1. Bibliographie

a. Les phosphites

La chimie du P(III) est dominée par la nucléophilie des phosphines et phosphites. La formation de la liaison P=O (575 kJ/mol, liaison forte) accompagnée de l'oxydation du P(III) en P(V) est la force motrice de nombreuses transformations.

On peut classer les phosphites en deux familles selon qu'il existe ou non des groupes hydroxyles sur le phosphore :

- ? Les trialkyles phosphites
- ? Les phosphites d'ordres inférieurs : dialkyles, monoalkyles ou sans alkyles

Les familles de phosphites les plus utilisées sont les trialkyles et les dialkyles phosphites :

× Les trialkyles phosphites

Moins nucléophiles que les phosphines à cause des groupements alkoxy électroattracteurs, les réactions d'alkylation nécessitent la plupart du temps de longs chauffages.

Une des applications les plus courantes de ces composés est la réaction d'Arbuzov : elle consiste en l'addition de trialkyles phosphites sur un dérivé halogéné pour conduire au phosphonate correspondant :

¹⁵⁴ A. Dos Santos, L. El Kaim, L. Gaultier, *Synlett*, **2005**, 2335.

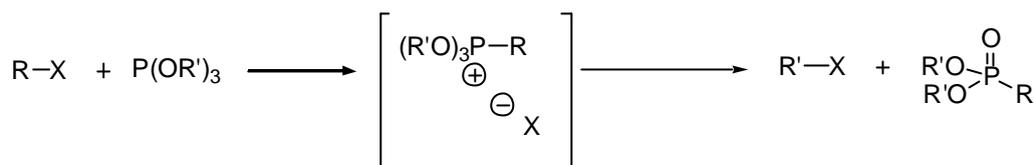


Schéma 115 : La réaction d'Arbuzov

× Les dialkyles phosphites

Ces composés sont connus pour leur équilibre entre une forme phosphonate et une forme phosphite plus nucléophile :

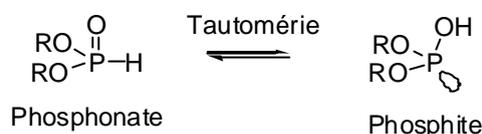


Schéma 116 : Equilibre phosphonate / phosphite

Contrairement aux trialkyles phosphites, une base permet d'augmenter fortement la nucléophilie du phosphite et de réaliser des alkylations à des températures beaucoup plus basses : l'hydruire de sodium est ainsi utilisé dans la réaction de Michaelis-Becker :¹⁵⁵

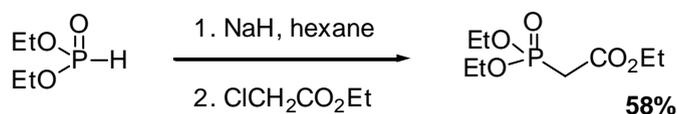


Schéma 117 : Addition du diéthylphosphite sur un dérivé halogéné

Les dialkyles phosphites présentent de plus l'avantage d'être beaucoup moins odorants et moins toxiques que leurs équivalents trialkylés.

b. Dialkyles phosphites et carbonyles non activés

Les réactions de Pudovik et Abramov représentent les plus importants modes de phosphorylation de composés organiques par la création d'un dérivé tétra-coordiné avec une

¹⁵⁵ G. M. Kosolapoff, *J. Amer. Chem. Soc.* **1946**, *66*, 1103.

liaison P-C.¹⁵⁶ Alors que la réaction d'Abramov consiste en l'addition d'un dialkyle phosphite sur le groupement carbonylé d'un composé organique, la réaction de Pudovik, quant à elle est caractérisée par l'addition du phosphore sur un alcène activé. Ces deux réactions impliquent la rupture de la liaison P-H dans une étape préliminaire induite par la présence d'une base dans le milieu.

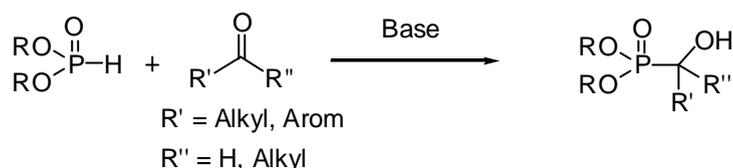


Schéma 118 : La réaction d'Abramov

L'addition de phosphites (III) sur ces carbonyles se produit assez difficilement à température ambiante et nécessite un chauffage assez élevé ou la présence d'une catalyse basique, de type amine ou alcoxyde. Dans ces conditions le rendement d'obtention des hydroxyphosphonates est généralement proche du quantitatif.

L'addition de dérivés phosphorés (III) sur des carbonyles *a,b*-insaturés, qu'ils soient éthyléniques¹⁵⁷ ou acétyléniques,¹⁵⁸ donnent de bons résultats et se font essentiellement en 1,2 :

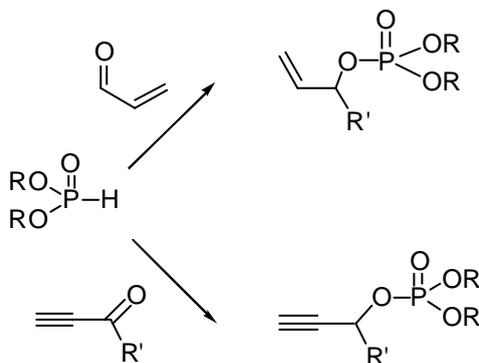


Schéma 119 : Addition 1,2 du dialkyle phosphite sur les carbonyles *a,b*-insaturés

¹⁵⁶ Voir la revue sur les réactions d'additions d'esters phosphorés : A. N. Pudovik, I. V. Konovalova, *Synthesis*, **1979**, 79, 81.

¹⁵⁷ A. N. Pudovik, R. A. Zameteva, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Otd. Khim.* **1952**, 932 ; *C. A.* **1953**, 47, 10467.

¹⁵⁸ A. N. Pudovik, O. S. Shunlyndina, *Zh. Obshch. Khim.* **1968**, 38, 2074 ; *C. A.* **1969**, 70, 19334.

L'action des dialkyles phosphites sur les carbonyles peut aussi se produire en présence de peroxydes,¹⁵⁹ d'acide chlorhydrique¹⁶⁰ ou sulfurique, de pyridine ou de trifluoroboroéthérate. Il peut ainsi conduire à des acétoxyéthènéphosphonates après action sur les cétènes :¹⁶¹

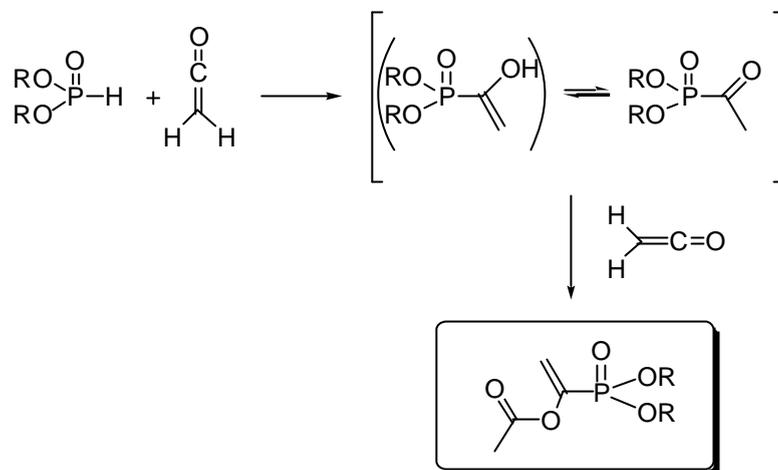


Schéma 120 : Action du dialcyle phosphite sur un cétène

Les dialcyles phosphites réagissent notamment sur la 1,2-benzoquinone,¹⁶² les aldéhydes¹⁶³ et cétones hétérocycliques,¹⁶⁴ sur les pipéridinones,¹⁶⁵ les cétoépoxydes¹⁶⁶ pour conduire aux dérivés α -hydroxyphosphonates correspondants.

¹⁵⁹ A. N. Pudovik, *Usp. Khim.* **1954**, 23, 547 ; *C. A.* **1955**, 47, 2687.

¹⁶⁰ S. A. Buckler, M. Epstein, *Tetrahedron*, **1962**, 18, 1221.

¹⁶¹ A. J. Kirby, S. G. Warren, *The Organic Chemistry of Phosphorous*, Elsevier, Amsterdam, London, New York, **1967**.

¹⁶² M. M. Sidky, F. H. Osman, *Tetrahedron*, **1973**, 29, 1725.

¹⁶³ a) P. F. Hudson, *Structure and Mechanism in Organophosphorous Chemistry*, Academic Press, London and New York, **1967** ; b) B. A. Arbuzov, V. M. Zoroastrova, G. A. Trudy, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.* **1970**, 90 ; *C. A.* **1970**, 72, 111564.

¹⁶⁴ a) A. A. Aveytisyanyan, A. N. Dahandzhapanyan, M. T. Dangyan, *Zh. Obshch. Khim.* **1976**, 46, 2074 ; *C. A.* **1977**, 86, 29918 ; b) A. N. Pudovik, M. G. Zimin, A. A. Sobanov, *Zh. Obshch. Khim.* **1972**, 42, 2174 ; *C. A.* **1973**, 78, 58543.

¹⁶⁵ I. N. Azerbaev, B. Zh. Dzhiembaev, Sh. E. Ismailova, D. B. Abiyurov, *Zh. Obshch. Khim.* **1975**, 45, 275 ; *C. A.* **1975**, 82, 171146.

¹⁶⁶ A. N. Pudovik, M. G. Zimin, A. A. Sobanov, *Zh. Obshch. Khim.* **1975**, 45, 1232 ; *C. A.* **1975**, 83, 131686.

C. Carbonyles et amines

Les dialkyles phosphites réagissent sur les aldéhydes ou cétones en présence d'amines pour conduire aux α -aminophosphonates correspondants *via* un mécanisme rappelant la réaction de Mannich. Fields isole ainsi le diéthylaminométhylphosphonate **A** avec un excellent rendement :¹⁶⁷

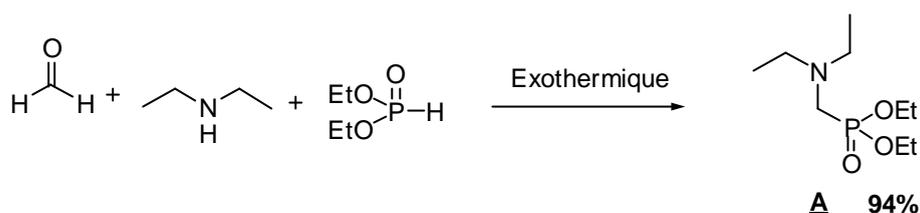


Schéma 121 : Formation d' α -aminophosphonates

La variation des aldéhydes, cétones, amines ou composés phosphorés permet la synthèse d'un large panel d' α -aminophosphonates.¹⁶⁸

d. Carbonyles activés

Les carbonyles comportant des substituants électro-attracteurs en position α conduisent également à des composés de type α -hydroxyphosphonate avec de bons rendements. Certains de ces derniers, comme les aldéhydes et cétones perhalogénoalkylés,¹⁶⁹ les benzophénones¹⁷⁰ les cyclopentadiénones,¹⁷¹ ou les composés α -dicarbonylés,¹⁷² peuvent cependant mener aux phosphates correspondants lorsqu'ils sont placés dans des conditions assez drastiques :

¹⁶⁷ E. K Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1528.

¹⁶⁸ K. A. Petrov, V. A. Chauzov, T. S. Erokhina, *Usp. Khim.* **1974**, 43, 2045; *C. A.* **1975**, 82, 43486.

¹⁶⁹ a) A. V. Fokin, Y. N. Studnev, A. I. Rapkin, K. I. Pasevina, O. V. Verenikin, A. F. Kolomiets, *Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim.* **1981**, 7, 1655. b) V. I. Krutikov, S. F. Aleinikov, I. N. Rogozina, A. N. Lavrent'ev, *Zh. Obshch. Khim.* **1986**, 56, 2027.

¹⁷⁰ H. Timmler, J. Kurz, *Chem. Ber.* **1971**, 104, 3740.

¹⁷¹ a) M. J. Gallagher, I. D. Jenkins, *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 2605 ; b) A. J. Floyd, K. C. Symes, G. I. Fray, G. E. Gymer, A. W. Oppenheimer, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 20, 1735.

¹⁷² a) A. N. Pudovik, I. V. Gur'yanova, M. G. Zimin, A. V. Durnova, *Zh. Obshch. Khim.* **1969**, 39, 1018 ; b) A. N. Pudovik, I. V. Konovalova, L. V. Dedova, *Zh. Obshch. Khim.* **1964**, 34, 2902 ; c) I. V. Konovalova, L. A. Burnaeva, I. V. Loginova, A. N. Pudovik, *Zh. Obshch. Khim.* **1991**, 61, 1018 ; d) N. A. Polezhaeva, O. V. Ovodova, I. A. Litvinov, E. V. El'shina, V. A. Naumov, B. A. Arbutov, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.* **1986**, 8, 1860.

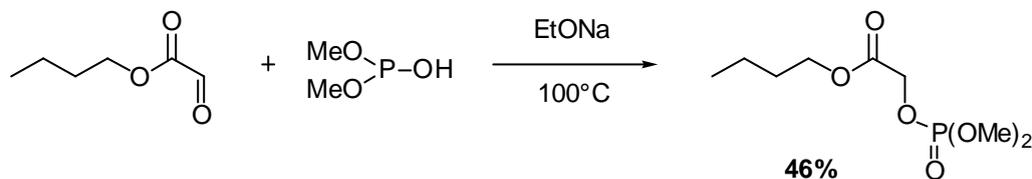


Schéma 122 : Addition du DMP sur le glyoxalate de butyle

En présence d'alcoxydes de sodium, les dialkyles phosphites réagissent sur la 1,4-benzoquinone pour conduire aux 4-hydroxyphénylphosphates correspondants :

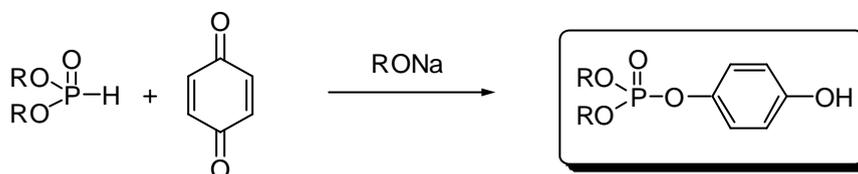


Schéma 123 : Formation d'un phosphate à partir du dialkyle phosphite et de la 1,4-benzoquinone

Les composés carbonylés α -halogénés (ou comportant un groupe partant), quant à eux, mènent aux phosphates correspondants après réarrangement du phosphonate et élimination de chlorure d'hydrogène.¹⁷³ Ainsi le trichloroacétaldéhyde conduit à l'éthénylphosphate en milieu basique :

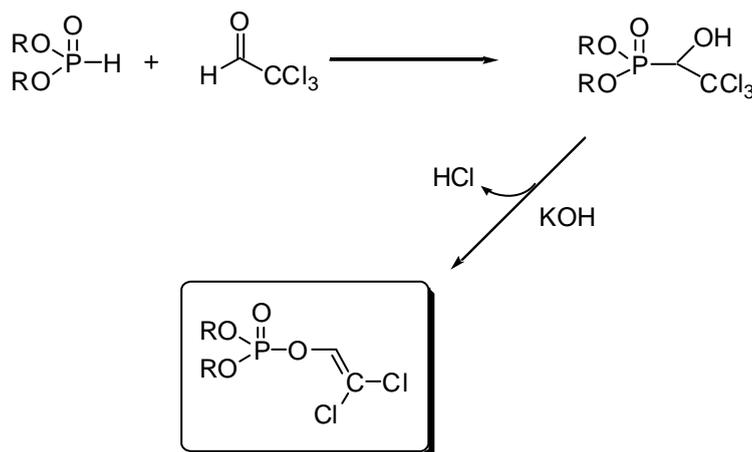


Schéma 124 : Réarrangement phosphonate / phosphate en milieu basique

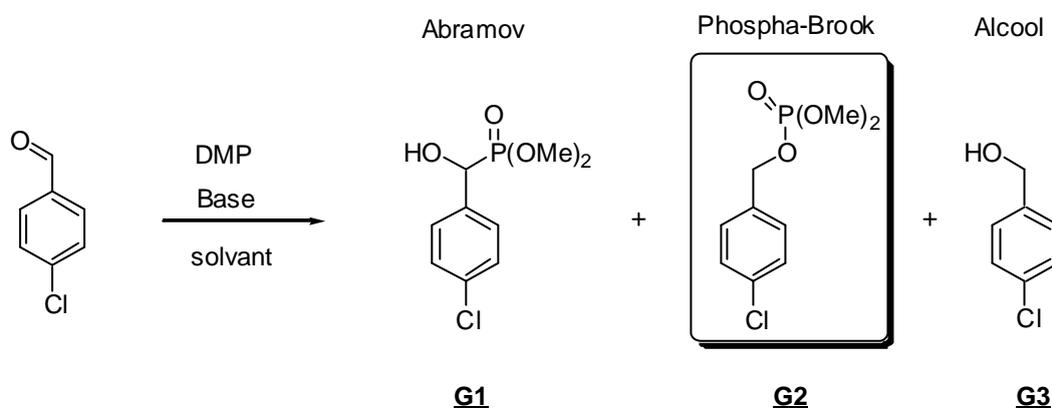
¹⁷³ K. H. Worms, M. Schmidt-Dunner dans *Organophosphorous Compounds*, L. Maier, G. M. Kosolapoff, Eds, 2nd Edit. Vol. 7, John Wiley & Sons, New York, 1976, 28 ; Vol. 5, 1973, 73.

De la même façon, ces composés peuvent aussi être formés à partir de *sym*-dichlorotétrafluoroacétone sans l'aide de catalyseurs.¹⁷⁴

Aucun exemple de réarrangement phosphonate / phosphate de type Phospha-Brook n'a été décrit à notre connaissance sur des aldéhydes et cétones peu activés. La conversion de ces derniers en phosphates en un pot peut représenter une méthode de réduction intéressante en synthèse organique.

2. Optimisation

Plusieurs conditions ont été tentées sur le 4-chlorobenzaldéhyde en partant toujours du principe de l'utilisation de 1.2 équivalents de diméthylphosphite, en présence d'une base, dans un solvant précisé dans le tableau :



¹⁷⁴ S. Z. Ivin, V. K. Promonenkov, E. A. Fokin, *Zh. Obshch. Khim.* **1967**, 37, 1642 ; C. A. **1978**, 68, 12378.

<i>Entrée</i>	<i>Base</i>	<i>Eq. Base</i>	<i>Solvant</i>	<i>T°C</i>	<i>Tps</i>	<i>Abramov</i> <u>G1</u>	<i>P-Brook</i> <u>G2</u>	<i>Alcool</i> <u>G3</u>
<i>1</i>	BuLi	1	THF	de - 15°C à TA	2 h	12%	-	-
<i>2</i>			DMF			23%	4%	-
<i>3</i>		1.5				28%	5%	9%
<i>4</i>		2	25%			18%	3%	
<i>5</i>	KOH	1.2 ¹⁷⁵	H ₂ O/DCM	TA	12 h	-	8%	-
<i>6</i>			H ₂ O/DMF			7%	11%	-
<i>7</i>	DBU	10%	Toluène	110°C	5 h	69%	16%	-
<i>8</i>			DMF	60°C	1h30	21%	24%	-
<i>9</i> ¹⁷⁶						15%	44%	-

Tableau 17 : Optimisation sur le 4-chlorobenzaldéhyde

L'interprétation de ces résultats nous a conduit à plusieurs constatations :

a. Nature de la base et quantités

L'utilisation d'une base forte comme le BuLi n'a pas permis une augmentation majeure du rendement, qu'il soit utilisé en quantité stœchiométrique ou en excès (*Entrées 1 à 4*). La potasse susceptible de conduire à l'hydrolyse du phosphate ne convient pas à l'isolation du produit attendu (*Entrées 5 et 6*). Le DBU, utilisé en quantité catalytique, fait monter le rendement à 44% lorsque le choix du solvant et le traitement sont appropriés (*Entrée 9*).

¹⁷⁵ L'aldéhyde est mis en solution dans un mélange 50/50 (KOH à 50% dans H₂O)/DCM en présence de 5% de TEBA comme catalyseur de transfert de phase.

¹⁷⁶ Seul le traitement diffère entre les entrées 8 et 9, le meilleur rendement est obtenu lorsque l'on ne procède pas à de multiples lavages à l'eau pour éliminer le DMF, mais à une concentration sous pression réduite dans un four à boules de type Kügel-Rohr.

b. Choix du solvant et température

Lorsque le milieu réactionnel ou le brut est en contact avec H₂O, le rendement chute dramatiquement (*Entrées 5, 6 et 8, 9*). Le produit du réarrangement de Phospha-Brook pourrait s'hydrolyser en alcool en milieu basique et être soluble en milieu aqueux.

La polarité du solvant joue un rôle important : même chauffé à 110°C, l'adduit d'Abramov ne se convertit pas en produit réarrangé dans le toluène (*Entrée 7*). L'utilisation du DMF à 60°C permet un réarrangement plus efficace et plus rapide (*Entrée 9*).¹⁷⁷

c. Traitement

Comme nous avons pu le constater ci-dessus, le produit réarrangé est très peu compatible avec l'eau. Ainsi, lorsque le DMF est éliminé par distillation et non par plusieurs lavages de petit volume, le rendement se voit presque doubler (*Entrées 8 et 9*). Une simple purification par chromatographie sur gel de silice suffit ensuite à isoler le produit pur.

d. Bilan

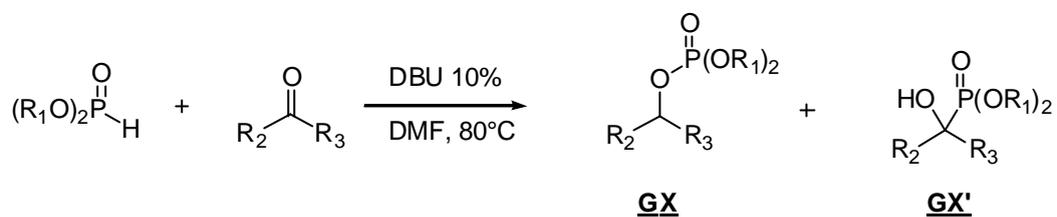
Le réarrangement est donc efficace lorsqu'il est réalisé avec un léger chauffage (60°C) dans un solvant polaire (DMF) qui est ensuite éliminé par distillation sous pression réduite.

3. Applications

Divers substrats carbonylés ont été placés dans ces conditions afin de déterminer le champ d'action de cette nouvelle réaction.

¹⁷⁷ Ces réactions donnent des résultats similaires lorsqu'elles sont réalisées dans le DMSO. Cependant, il est un peu plus difficile à éliminer lors du traitement. Nous avons donc opté pour l'utilisation du DMF.

a. Carbonyles aromatiques



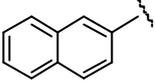
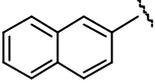
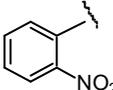
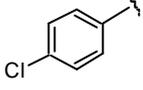
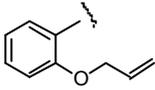
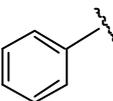
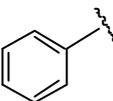
Entrée	R ₁	R ₂	R ₃	Tps	Rdt	
					P-Brook	A
1	Ethyl		H	10 h	15% G4	-
2	Méthyl			2 h	72% G5	-
3				2 h 30	68% G6	-
4				1 h	78% G7	-
5				2 h 30	44% G8	15% G8'
6				12 h	26% G9	21% G9'
7				CH ₃	2 h	-
8			CF ₃	2 h	58% G11	-

Tableau 18 : Réarrangement sur les aldéhydes aromatiques

Sans surprise, les aldéhydes et cétones pauvres en électrons conduisent aux meilleurs rendements en un temps plus court (*Entrées 4 et 8*). L'*o*-allyloxybenzaldéhyde, comportant un

groupeur donneur en électrons, permet le réarrangement avec un rendement médiocre de 26%, accompagné de 21% de l' α -hydroxyphosphonate **G9'** correspondant (*Entrée 6*).

Contrairement aux résultats obtenus avec le diméthylphosphite, les précurseurs hydroxyphosphonates obtenus à partir du diéthylphosphite se réarrangent difficilement en phosphates et avec de faibles rendements (*Entrées 1 et 2*).

b. Carbonyles hétéroaromatiques

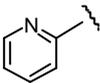
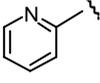
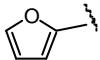
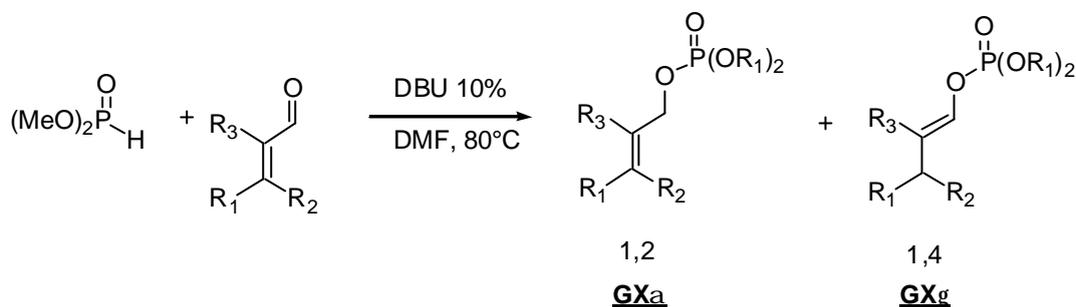
<i>Entrée</i>	R_2	R_3	<i>Tps</i>	<i>Rdt</i>	
				<i>P-Brook</i>	<i>A</i>
<i>1</i>		CH ₃	5 h	57% G12	-
<i>2</i>		H	2 h	92% G13	-
<i>3</i>			3 h	-	56% G14'

Tableau 19 : Réarrangement sur substrats hétéroaromatiques

Le furfural ne se réarrange pas dans ces conditions et conduit exclusivement à l'adduit d'Abramov **G14'** avec un rendement de 56% (*Entrée 3*). Alors que la 2-pyridylméthylcétone mène au phosphate **G12** avec 57% de rendement (*Entrée 1*), l'équivalent aldéhyde est converti de façon presque quantitative (*Entrée 2*).

C. Aldéhydes *a,b*-insaturés



Entrées	R_1	R_2	R_3	Tps	Rdt	
					1,2	1,4
1	CH ₃		H	1 h	51% <u>G15a</u>	-
2	H		H	8 h	Mél. Insep.	
3			CH ₃	3 h	Traces <u>G16a</u>	40% <u>G16g</u>
4			PhCH ₂	3 h	Traces* <u>G17a</u>	31% <u>G17g</u>

* 50% d'*a*-hydroxyphosphonate **G17'** ont été isolés en plus du produit de réduction 1,4.

Tableau 20 : Réarrangement sur les aldéhydes *a,b*-insaturés

Les aldéhydes *a,b*-insaturés conduisent à divers produits (soit l'*a*-hydroxyphosphonate, le produit de Phospha-Brook 1,2 ou 1,4...) avec des rendements plus ou moins bons. De façon similaire à un exemple isolé dans la littérature,¹⁷⁸ le cinnamaldehyde en présence du diméthylphosphite conduit à un mélange de produits inséparables lorsqu'il est placé dans nos conditions (Entrée 2). Lorsque le citrale est engagé dans la réaction (Entrée 1), le phosphate attendu **G15a** est isolé avec un rendement de 51%. Le meilleur rendement obtenu avec le citrale semble indiquer que l'augmentation du degré de substitution sur l'oléfine permet d'améliorer la Phospha-Brook probablement en raison d'une limitation des additions de Michael potentielles.

¹⁷⁸ B. A. Arbuzov, G. A. Tudrii, A. V. Fuzhenkova, *Izv. Akad. Nauk. SSSR*, **1977**, 9, 2156.

d. Aldéhydes aliphatiques

Les aldéhydes aliphatiques, non activés, ne conduisent qu'à la formation des adduits de Pudovik lorsqu'ils sont placés dans les conditions de réarrangement de type phospha-Brook. L'hydrocinnamaldéhyde mène ainsi à l' α -hydroxyphosphonate **G18'** correspondant avec un rendement de 71%.

e. Imines

Nous nous sommes proposé d'appliquer nos conditions sur la nitrobenzylidène-butylamine **GD1** et la nitrobenzylidène-aniline **GD2**.

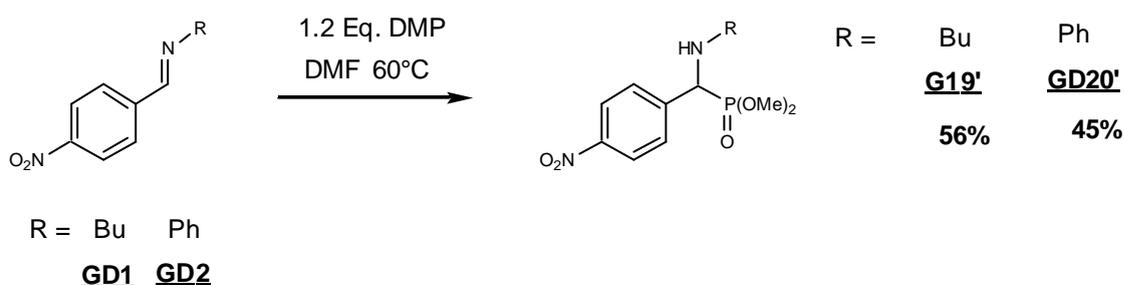


Schéma 125 : Addition du diméthylphosphite sur des imines

Cependant, malgré l'utilisation d'un équivalent de base ou encore d'un chauffage plus long, seuls les adduits de Pudovik **G19'** et **G20'** ont pu être isolés avec des rendements de 56 et 45% respectivement. Nous n'avons pas poussé plus loin nos expérimentations.

4. Conclusion sur la Phospha-Brook

Nous avons pu mettre en évidence le réarrangement de type phospha-Brook sur les aldéhydes aromatiques, hétéroaromatiques pauvres et *a,b*-insaturés par le choix judicieux d'un solvant polaire tel que le DMF en présence d'une quantité catalytique de DBU.

Les cétones quant à elles sont moins réactives à moins d'être fortement appauvries en électrons par la présence d'un groupement CF₃ ou hétéroaromatique pauvre en électrons.

5. Valorisation

En plus de leur intérêt biologique, les phosphates générés par le réarrangement de Phospha-Brook peuvent-ils être utilisés comme intermédiaires synthétiques ?

a. Couplages

➤ *Pinacologique simple*

Ayant réussi à mettre au point des conditions de réduction d'aldéhydes activés par le diméthylphosphite, nous nous sommes proposés de revenir sur la stratégie de couplage pinacologique par piégeage de l'anion intermédiaire assez peu développée dans le chapitre précédent. Cependant, au lieu de prendre l'aldéhyde comme substrat de départ, nous avons préféré utiliser l' α -hydroxyphosphonate **G5'** correspondant, obtenu quantitativement après chauffage au reflux du toluène 1 heure en présence de 10% de DBU et d'un équivalent et demi de DMP. L'utilisation de l'adduit d'Abramov permet en effet de s'affranchir des résidus de DMP potentiels et de se focaliser uniquement sur l'étape du couplage désiré.

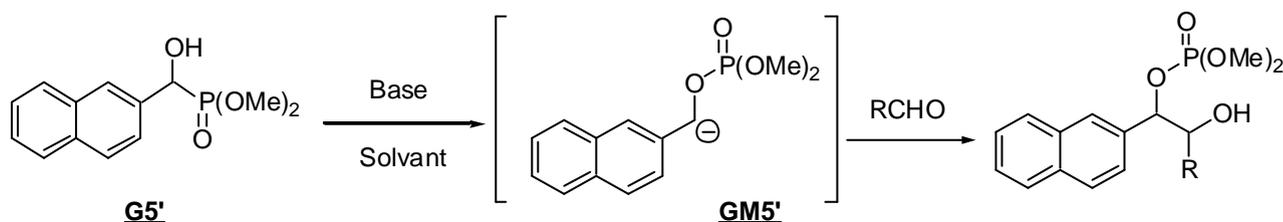


Schéma 126 : Couplage pinacologique *via* l'anion intermédiaire **GM5'**

Malgré l'utilisation de diverses bases (DBU, BuLi, NaH) dans différents solvants (THF, DMF), aucun produit de couplage avec le carbonyle utilisé (MKV, 4-fluoro ou 4-chlorobenzaldéhyde, citronellal) n'a pu être isolé. Seuls le phosphate issu du réarrangement **G5** ou l'adduit d'Abramov du citronellal ont pu être obtenus avec des rendements fluctuants entre 21 et 58%.

➤ Pinacolique protégé

Nous nous sommes alors proposé de protéger la fonction hydroxyle afin d'éliminer toute source de proton et de réaliser une séquence déprotection / couplage "one pot" :

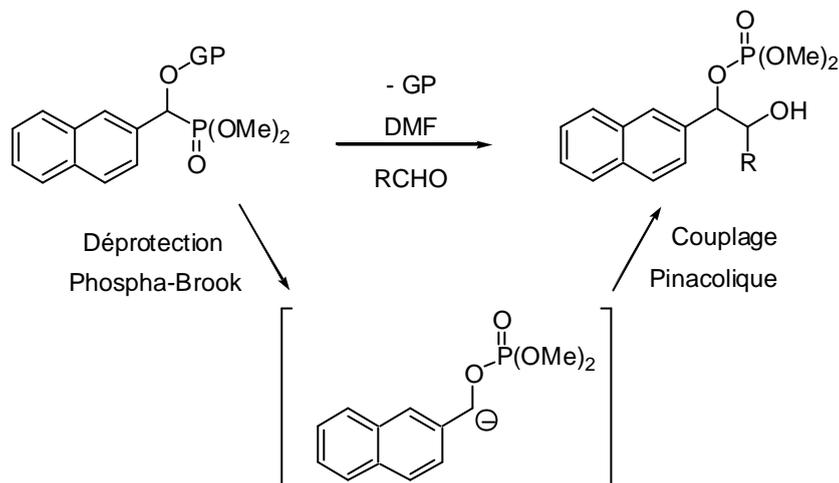
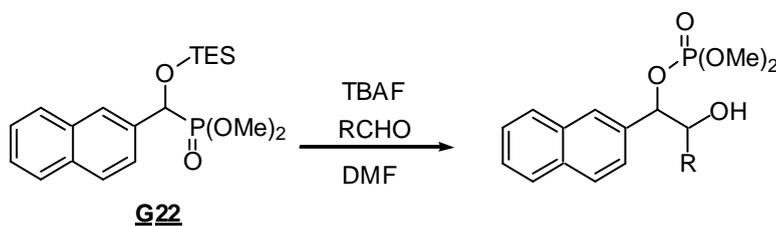


Schéma 127 : Séquence déprotection / couplage one pot

A cet effet, l'hydroxyphosphonate **G5'** a été silylé à l'aide du chlorure de triéthylsilyle dans le DMF en présence d'imidazole avec un rendement de 75%. Le phosphonate protégé **G22** a ensuite été engagé dans la réaction de couplage, en présence de TBAF et de l'électrophile, dans le DMF.



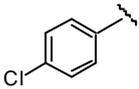
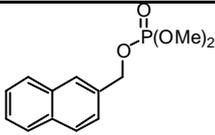
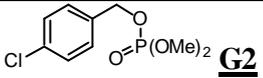
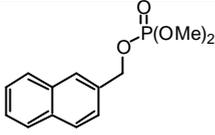
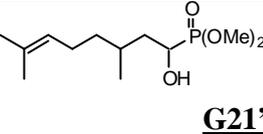
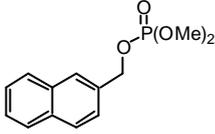
<i>Entrée</i>	<i>R</i>	<i>Eq. TBAF</i>	<i>T°C</i>	<i>Tps</i>	<i>Résultat</i>	<i>Rdt</i>
1		10 %	80°C	3 h	Mélange Inexploitable	
2		1	60°C Puis 80°C	12 h 1 h	 G5	4%
					 G2	5%
3		10 %	80°C	3 h	 G5	34%
					 G21'	14%
4		1	60°C Puis 80°C	12 h 1 h	 G5	4%

Tableau 21 : Résultats déprotection / couplage

Aucun produit de couplage n'a pu être observé. On peut cependant remarquer le transfert du groupement phosphoré sur les aldéhydes partenaires, probablement par un mécanisme intermoléculaire (*Entrées 2 à 4*). Ce phénomène étant accompagné du réarrangement phosphonate / phosphate de type Phospha-Brook dans le cas de l'aldéhyde aromatique (*Entrée 2*) et non dans le cas de l'aliphatique qui reste sous forme d' α -hydroxyphosphonate **G21'** (*Entrée 3*).

➤ *Substitution d'halogénoalkyles*

Afin d'éviter tout transfert du phosphore sur l'aldéhyde, nous nous sommes proposé d'engager deux dérivés bromés en tant que partenaires électrophiles, sans succès : alors que

l'utilisation du bromure d'allyle ne conduit qu'à la formation du phosphate **G5** sans aucune trace de couplage, le bromure de 4-*tert*-butylbenzyle est piégé par l'alcoolate phosphoré et non par le carbanion correspondant issu du réarrangement :

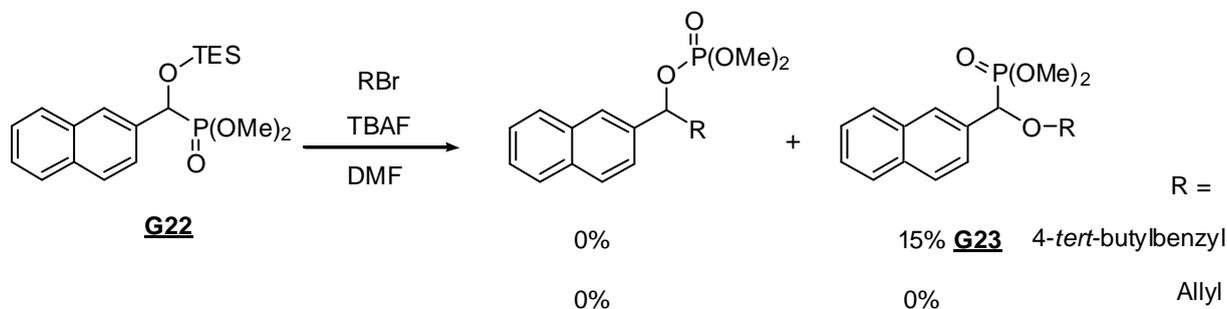


Schéma 128 : Piégeage par un dérivé bromé

Le carbanion issu du réarrangement se refusant à se faire piéger, nous avons décidé d'axer nos recherches sur une façon différente de valoriser la formation de phosphates "one pot" à partir d'aldéhydes aromatiques.

b. Transfert d'alkyle

Yamamoto décrit la substitution d'un phosphate allylique en présence de triméthylaluminium :¹⁷⁹

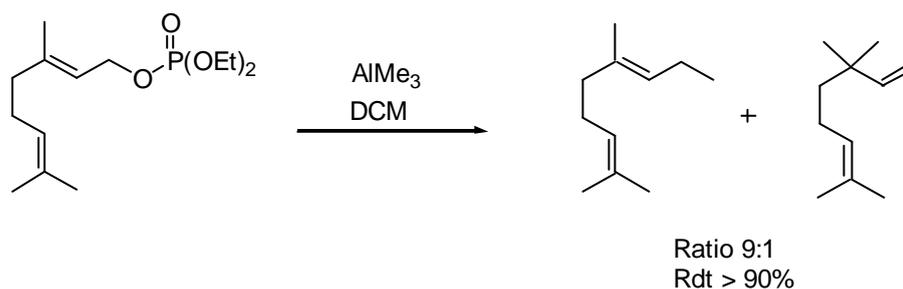


Schéma 129 : Substitution du phosphate par un méthyle

¹⁷⁹ Y. Kitagawa, S. Hashimoto, S. Iemura, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 5030.

De la même façon, le triméthylaluminium, de par ses propriétés oxophiles, pourrait-il se coordiner sur le phosphate aromatique et transférer un méthyle en favorisant son départ ?

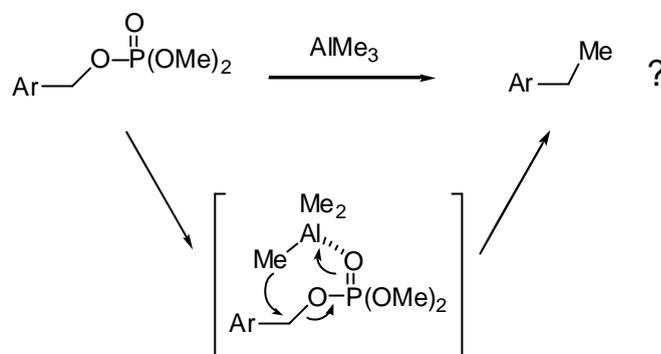


Schéma 130 : Transfert de méthyle à l'aide d'AlMe₃

➤ Premiers essais

Le naphthaldéhyde a ainsi été réduit par le diméthylphosphite dans les conditions décrites plus haut, puis l'ensemble du milieu réactionnel a été abaissé à -30°C pour permettre l'addition de l'AlMe₃. Cependant, malgré l'augmentation du nombre d'équivalents de triméthylaluminium ou un chauffage du milieu réactionnel jusqu'à une nuit, aucun produit d'alkylation n'a pu être observé.

➤ Ajout de sels de Cuivre (I)

Généralement couplés à l'aluminium dans le cas d'additions de Michael sur des carbonyles *a,b*-insaturés et plus récemment sur des nitroalcènes,¹⁸⁰ les sels de cuivre sont également utilisés pour faciliter le transfert de groupes allyles sur des acétals :¹⁸¹

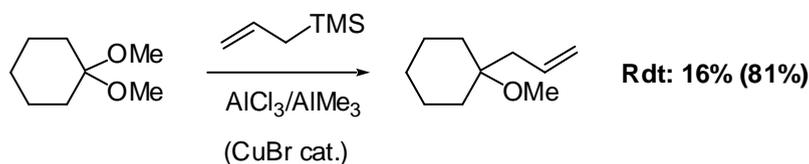


Schéma 131 : Alkylation d'acétals

¹⁸⁰ A. Alexakis, D. Polet, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1529.

¹⁸¹ M. E. Jung, A. Maderna, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5301.

Notre molécule disposant d'un ester phosphoré, est-il possible de lui appliquer ce raisonnement et de remplacer plus facilement ce dernier par un méthyle ?

Ces réactions n'ont pas été réalisées à partir du phosphate purifié, mais du brut du mélange réactionnel. Le 4-nitrobenzaldéhyde¹⁸² a été réduit dans le diméthylformamide pendant 1 heure.

Le CuBr a été ajouté après avoir laissé redescendre le milieu à la température ambiante. Le triméthylaluminium est ensuite additionné à -30°C et l'ensemble remonté à TA sur une nuit, puis chauffé 1h à 100°C .

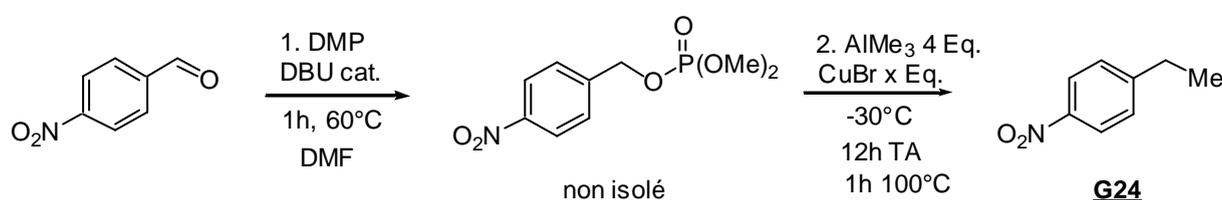


Schéma 132 : Tentatives de transfert

Dans ces conditions, le produit attendu **G24** a été obtenu avec des rendements allant de 0 (0.1 Eq de CuBr), 18% (0.5 Eq.), à 39% (1 Eq.).

¹⁸² L'utilisation de l'*o*-nitrobenzaldéhyde permet de diminuer le temps de formation du phosphate correspondant par rapport à l'*o*-naphtaldéhyde.

<i>Entrée</i>	<i>Solvant</i>	<i>Conditions</i>	<i>Rendement</i> <u>G24</u>
1	Toluène	TA 2h	17%
2		TA 2h30, 45°C 3h	39%
3	DCM	TA 4h, 40°C 1 nuit	23%
4	DMF	TA 2h, 40°C 1 nuit	12%
6		TA 1 nuit	23%

Tableau 22

L'utilisation de divers solvants n'a pas permis une augmentation notable du rendement. De plus, cette réaction s'est avérée peu reproductible lancée dans des conditions identiques, le sel de cuivre étant peu soluble dans les différents milieux. La sonication du sel de cuivre en présence du triméthylaluminium, l'inversion de l'ordre d'ajout des réactifs ou l'adjonction de phosphines pour augmenter la solubilité du cuivre n'ont pas eu d'effet sur cette réaction.

Le fait de remplacer le cuivre par du nickel, d'ajouter de l'eau pour activer l'aluminium ou de laisser la réaction se dérouler à l'air ambiant n'a pas eu plus de succès.

C. Substitution par des dérivés nitrés sous irradiation

La présence d'un groupe nitro sur le cycle aromatique accélère la réaction de réarrangement de type Phospha-Brook et permet d'en augmenter le rendement. Peut-elle aussi favoriser une réaction de type $S_{RN}1$ photostimulée en présence de dérivés nitrés ?

➤ **La $S_{RN}1$**

Le mécanisme de substitution nucléophile de type $S_{RN}1$ a une place importante dans les réactions de substitution nucléophiles aromatiques et aliphatiques. Le processus implique une

phase d'initiation (I) (le plus souvent photostimulée) et un cycle de propagation, étapes (II) à (IV) (schéma 133) :

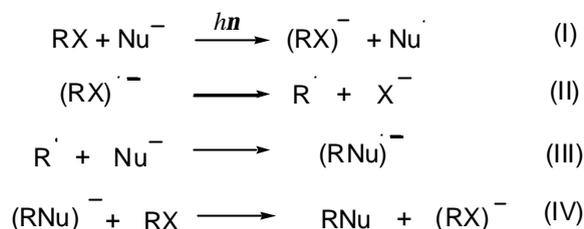


Schéma 133 : La réaction S_{RN1}

➤ Photochimie des phosphates benzyliques

Givens démontre l'efficacité de la photofragmentation des arylméthylphosphates excités, par la formation de l'anion dialkylphosphate sous irradiation :¹⁸³

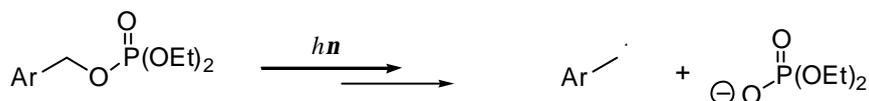


Schéma 134 : Photofragmentation de phosphates benzyliques

Il décrit ensuite le piégeage de ce radical par les différents solvants utilisés, comme le méthanol. Nos aldéhydes réduits pourraient ainsi jouer le rôle de partenaires électrophiles de type RX dans la réaction de S_{RN1}.

➤ Photochimie des dérivés nitrés

Les dérivés nitrés secondaires sont connus pour leur nucléophilie lorsqu'ils sont engagés dans des réactions radicalaires. Cependant, en fonction du groupement partant sur le système *para*-nitrobenzyle, la distribution des produits est modifiée dans la compétition S_{N2} / S_{RN1}. Alors que l'*O*-alkylation est attribuée au mécanisme de type S_{N2}, conduisant à l'aldéhyde

¹⁸³ R. S. Givens, B. Matuszewski, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6860 et les références citées.

correspondant après hydrolyse, la C-alkylation se produit par un mécanisme de type $S_{RN}1$ (schéma 135) :¹⁸⁴

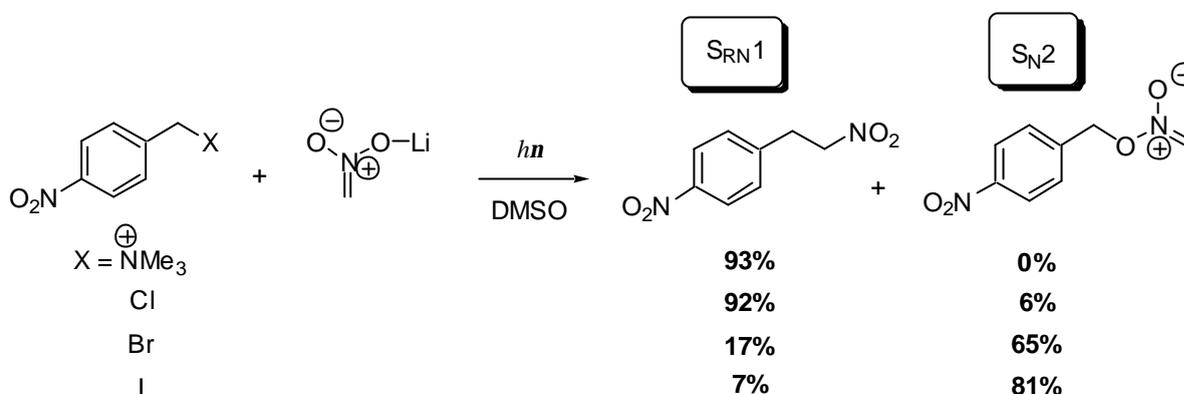


Schéma 135 : Addition de dérivés nitrés sur des halogénures benzyliques

L'utilisation d'une base est nécessaire pour former le nitronate.¹⁸⁵ Rossi utilise ainsi le *tert*-butylate de potassium dans l'addition de dérivés nitrés sur des systèmes encombrés.

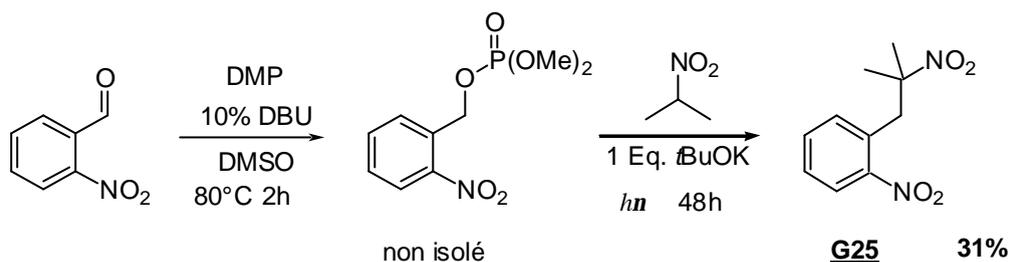
Au vu des ces études, il parait intéressant de voir s'il est possible de réaliser une réaction de type $S_{RN}1$ sur un phosphate benzylique issu d'un réarrangement de type Phospha-Brook. L'utilisation du DMSO étant compatible avec ce dernier, il nous est possible de tester la succession de ces deux réactions de façon "one pot".

➤ Premier essai

L'*ortho*-nitrobenzaldéhyde a donc été placé dans les conditions de shift dans le DMSO en présence de DMP et d'une quantité catalytique de DBU :

¹⁸⁴ N. Kornblum, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 734.

¹⁸⁵ G. L. Borosky, A. B. Pierini, R. A. Rossi, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3705.

Schéma 136 : Premier essai de $S_{RN}1$

Une fois la réaction terminée, l'ensemble est dégazé par un bullage d'argon maintenu 15 minutes puis le nitropropane et le *tert*-butylate de potassium sont ajoutés juste avant 48 heures d'irradiation à 360 nm.

Dès notre premier essai, nous avons pu isoler le produit issu de la $S_{RN}1$ très proprement sans observer la formation de sous produits (de la S_N2 ou autres). Les phosphates benzyliques semblent être de bons partenaires.

➤ *Optimisation*

Nous nous sommes proposé dans un premier temps d'augmenter le temps d'irradiation de 24 heures et de préformer le nitronate. Après 3 jours au total, nous avons pu isoler le produit **G25** avec un rendement de 38% accompagné de 19% du produit d'élimination du dérivé nitré correspondant **GE25** :

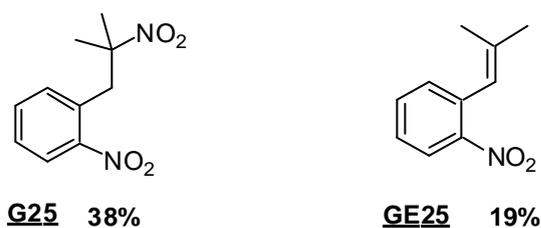


Schéma 137 : Isolation de 19% de produit d'élimination

Ce résultat nous a semblé intéressant du point de vue synthétique : en utilisant un dérivé nitré *b,g*-insaturé dans la S_{NR1} , le diène conjugué ainsi formé pourrait électrocycliser thermiquement, l'ensemble en un pot:¹⁸⁶

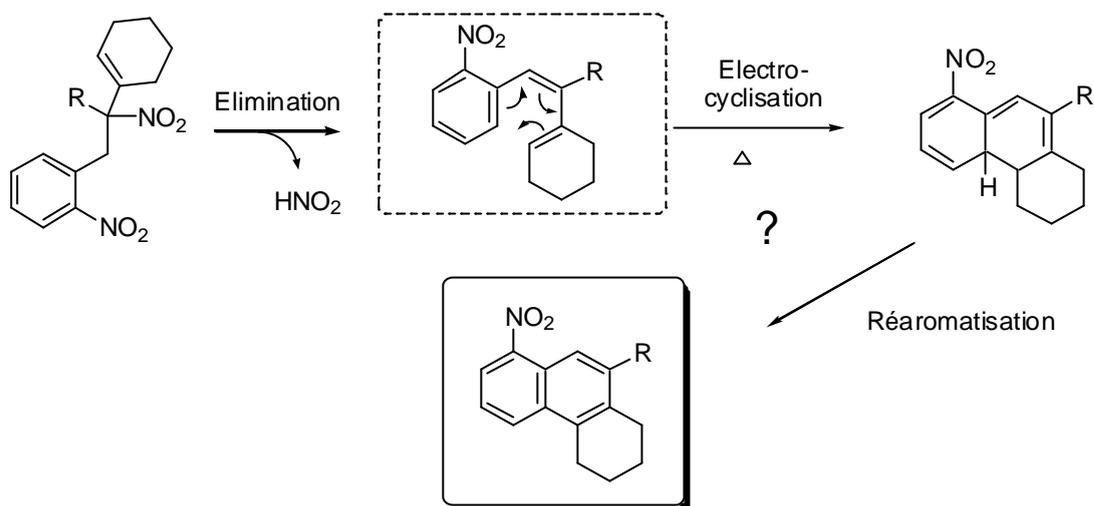


Schéma 138 : Electrocyclisation

A cet effet, nous avons appliqué cette réaction à divers dérivés nitrés *b,g*-insaturés cycliques.

¹⁸⁶ Dans cet objectif, le *para*-nitrobenzaldéhyde remplace l'*ortho*-nitrobenzaldéhyde : il présente la même réactivité mais n'empêche pas une cyclisation ultérieure.

➤ Applications

Deux dérivés nitrés **b,g** insaturés ont donc été placés dans les conditions décrites ci-dessus :

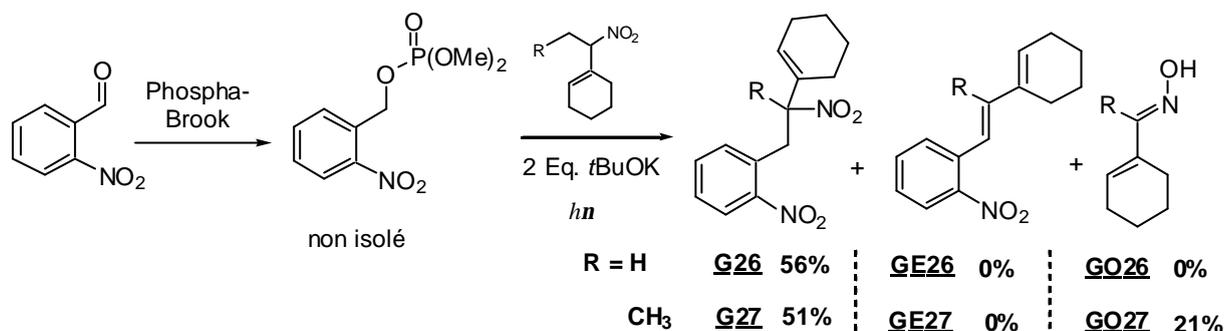


Schéma 139 : S_{RN1} sur nitros insaturés

Seuls les produits d'addition simple **G26** et **G27** ont pu être isolés en présence de l'oxyme correspondante **GO27** dans le cas de R = CH₃. Aucun produit d'élimination **GEX** n'a pu être isolé dans ces conditions.

Il nous a été nécessaire d'isoler et de chauffer l'additif simple **G27** à 130°C dans le mésitylène pour pouvoir former **GE27** dans une seconde étape avec un rendement de 71%.

6. Conclusion sur la valorisation

Au cours de cette étude, nous avons pu mettre en évidence la substitution d'un phosphate benzylique par un méthyle à l'aide d'AlMe₃ en présence de bromure de cuivre.

Nous avons également démontré qu'une réaction de type S_{RN1} avec des nitros **b,g** insaturés peut conduire à des produits d'addition avec de bons rendements.

**LA REACTION
DE
UGI**

H. UGI SUR ACIDES CETOCARBOXYLIQUES

1. Introduction

Il s'agit ici de revenir sur la chimie des *N*-acyliminiums tout en valorisant celle des isonitriles *via* la réaction de Ugi par un choix judicieux des différents partenaires.

Revenons dans un premier temps sur les réactions multicomposants et la réaction de Ugi pour comprendre les bases de notre stratégie.

2. Bibliographie

a. Réaction multicomposant

➤ **Introduction** :¹⁸⁷

Le mode de synthèse divergeant ou séquentiel des molécules cibles, incluant des étapes plus ou moins complexes, est le problème majeur de la synthèse totale multiétapes. Elle implique souvent une augmentation de l'utilisation de solvants et une perte de temps non négligeable par ses opérations d'extraction et de purification. Les progrès faits ces cinquante dernières années dans la synthèse totale de produits naturels ont été mis en évidence lors de la comparaison d'une nouvelle voie de synthèses de la strychnine avec celle de Woodward :¹⁸⁸ une bonne part de cette avancée est due à l'optimisation des réactions et opérations de purification. Ainsi, la synthèse idéale, comme représentée sur le schéma 138, devrait conduire au produit désiré en un minimum d'étapes possible, avec un bon rendement global et en ayant utilisé des réactifs compatibles avec l'environnement.¹⁸⁹

¹⁸⁷ A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168.

¹⁸⁸ a) Woodward annonce un rendement global de 6.10^{-5} % pour la première synthèse de la strychnine, voir : M. P. Cava, W. D. Ollis, H. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4749. Puis Magnus, Overman, Rawahl et Kuehne l'augmentent d'un facteur 1 000 à 10 000 en diminuant le nombre d'étapes, voir : P. Magnus, M. Giles, Bonnert, C. S. Kim, L. McQuire, A. Merritt, N. Vicker, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4403 ; b) S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairaudeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9293 ; c) M. E. Kuehne, F. Xu, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7490 ; d) V. Rawahl, H. Iwasa, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2685.

¹⁸⁹ « Towards the ideal synthesis » : P. A. Wender, S. T. Handy, D. L. Wright, *Chem. Ind.* **1997**, 765.

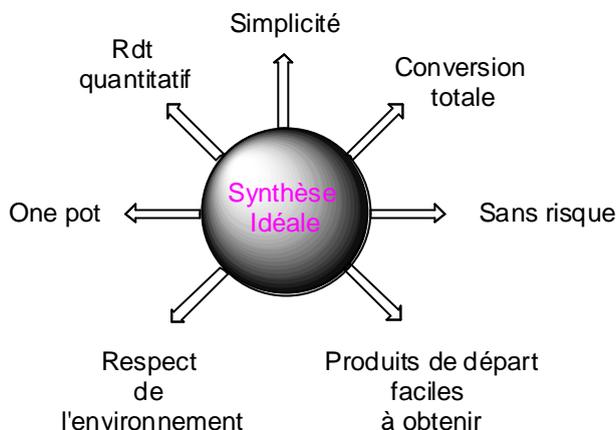


Schéma 140 : La synthèse chimique idéale

Les réactions multicomposants (RMC), dites convergentes, sont une bonne alternative à la synthèse séquentielle multiétapes : la molécule cible peut être obtenue "one pot" à partir de trois produits de départ ou plus. On peut ainsi atteindre les conditions optimales et se rapprocher du concept de synthèse idéale.

➤ Historique

La synthèse d'*α*-aminoacides de Strecker à partir d'*α*-aminonitriles, généralement considérée comme la première RMC, fut publiée en 1850.¹⁹⁰ (schéma 140)

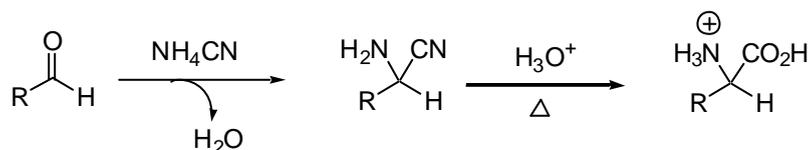


Schéma 141 : Synthèse multicomposant de Strecker

Karl Mannich mit en évidence l'importance de la réaction d'aminométhylation de composés à hydrogènes acides au 19^{ème} siècle :

¹⁹⁰ A. Strecker, *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27.

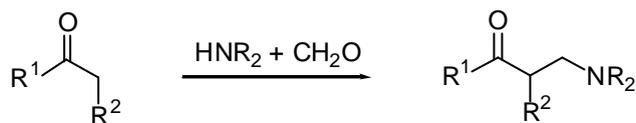


Schéma 142 : La réaction de Mannich

Cette réaction est une méthode classique de préparation de *b*-aminocétone (appelées bases de Mannich) à partir d'un composé carbonyle énolisable, d'un aldéhyde et d'une amine. Elle est à ce titre une réaction fondamentale en chimie organique.

La première application importante des RMC en synthèse de produits naturels s'appuie sur la réaction de Mannich et a été publiée en 1917 par Robinson.¹⁹¹ Il décrit la synthèse de la tropinone à partir du dialdéhyde succinique, de la méthylamine et de la diméthylacétonedicarboxylate (schéma 143) :

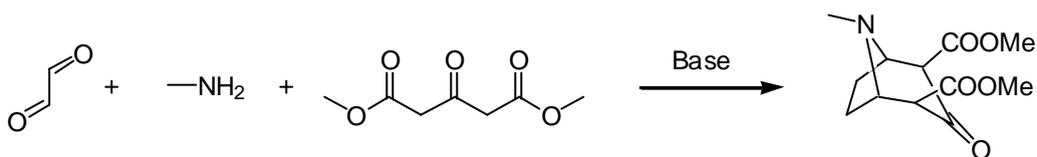


Schéma 143 : Synthèse de la tropinone

En tant que fonctions portant un carbone divalent nucléophile, les isonitriles ont profité d'un regain d'attention lorsqu'ils ont été introduits dans les RMC au début du 20^{ème} siècle. Leur capacité à former plusieurs liaisons sur le carbone terminal en une seule réaction a pu ainsi être étudiée et valorisée.

¹⁹¹ R. Robinson, *J. Chem. Soc. (London)* **1917**, 111, 876.

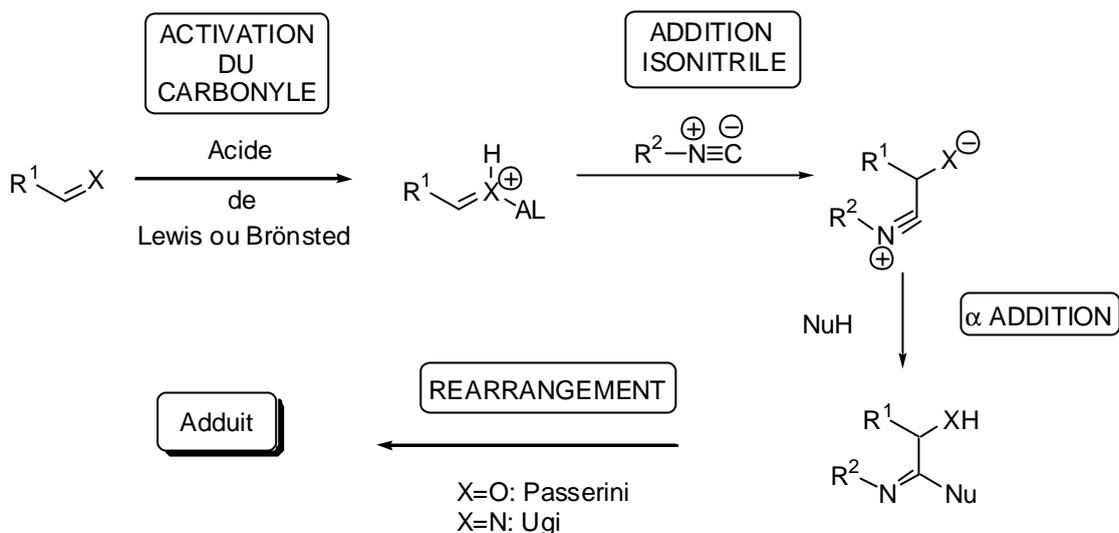


Schéma 144 : Représentation générale de RMC à base d'isonitriles

b. Ugi et acides cétoacétyliques

Revenons un moment sur cette RMC.¹⁹² Nous nous sommes intéressés à l'introduction d'un groupe carbonyle dans l'adduit de Ugi dans le but de réaliser des couplages post-condensation :

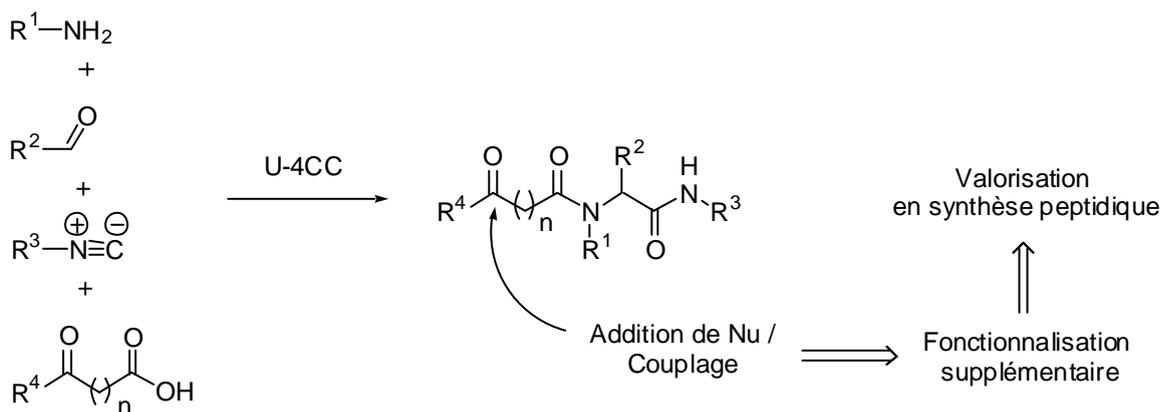


Schéma 145 : Intérêt de l'utilisation de cétoacides dans la U-4CC

¹⁹² Le principe général est décrit dans la partie bibliographique sur les isonitriles, il s'agit ici de se focaliser sur l'introduction d'un groupement carbonyle dans l'adduit.

La présence potentielle de ce centre électrophile carbonyle dans le produit de Ugi nous paraît intéressante : elle augmenterait le degré de variabilité des substituants présents sur l'acide formé "one pot" et permettrait de ce fait une valorisation supplémentaire du produit comme l'illustre le schéma ci-dessus.

En effet, en dépit de son grand potentiel synthétique, la réaction de Ugi est limitée à la formation de produits peptidomimétiques flexibles souvent classés "non actifs" et souffrant de problèmes de biodisponibilité. Ainsi, plusieurs variantes intramoléculaires de cette réaction ont été récemment décrites et consistent en l'interception de l'ion nitrilium intermédiaire.¹⁹³

Une approche différente est de contraindre l'adduit de Ugi par une modification post-condensation : divers exemples sont décrits dans la littérature à partir de différents composés bifonctionnels, la présence d'un carbonyle sur l'acide carboxylique pourrait y contribuer de par son caractère électrophile.

Des cétoacides ont déjà été utilisés dans diverses versions intramoléculaires de la réaction de Ugi, l'acide apportant les deux fonctions nécessaires au couplage. Dans ce cas les produits formés sont des lactames cycliques.

Ainsi, Pirrung isole plusieurs **b**-lactames en engageant des **b**-cétoacides dans la réaction de Ugi en présence d'amines primaires et du *tert*-butylisonitrile :¹⁹⁴

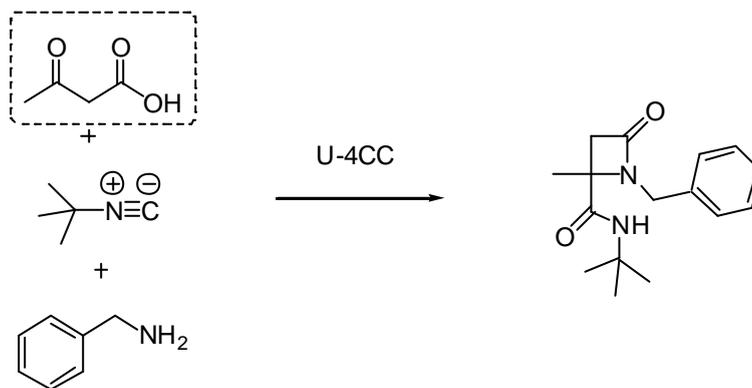


Schéma 146 : Utilisation d'un **b**-cétoacide dans la condensation de Ugi

¹⁹³ Voir la partie bibliographique sur les isonitriles et : a) C. Blackburn, B. Guan, P. Fleming, K. Shiosaki, S. Tsai, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3635 ; b) H. Bienayme, K. Bouzid, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 2234 ; c) R. Bossio, S. Marcaccini, P. Paoli, R. Pepino, *Synthesis* **1994**, 672 ; d) S.-J. Park, G. Keum, S.-B. Kang, H.-Y. Koh, Y. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7109.

¹⁹⁴ M. C Pirrung, K. D. Sarma, *Synlett*, **2004**, 8, 1425.

Harriman décrit notamment la formation de lactames de 5 à 8 chaînons à partir d'acides oxocarboxyliques avec de bons rendements :¹⁹⁵

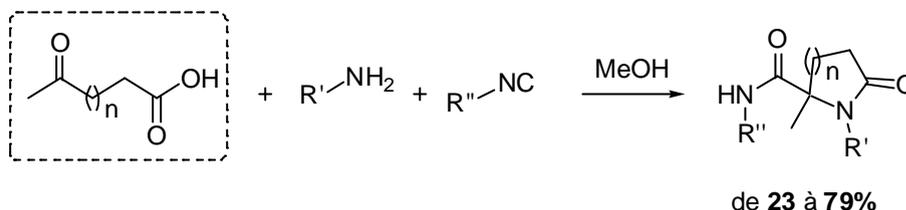


Schéma 147 : Synthèse de lactames 2,2-disubstitués

Les exemples dans lesquels le groupe carbonyle du cétoacide n'est pas affecté sont plus rares. Il y a en effet alors un problème de sélectivité entre le carbonyle du cétoacide et la cétone ou l'aldéhyde introduits dans le milieu.

Plus la cétone sera proche de l'acide, plus elle sera activée et susceptible d'entrer en compétition avec l'aldéhyde vis-à-vis de la formation de l'imine dans la réaction de Ugi : la formation d'*α*-cétoamides s'avère donc plus délicate. Il n'existe que deux exemples à notre connaissance qui décrivent la synthèse de ces derniers :

Nakamura décrit une voie détournée pour obtenir un *α*-cétoamide en deux étapes : la condensation de Ugi est réalisée sur l'acide lactique et est suivie d'une oxydation au PDC :¹⁹⁶

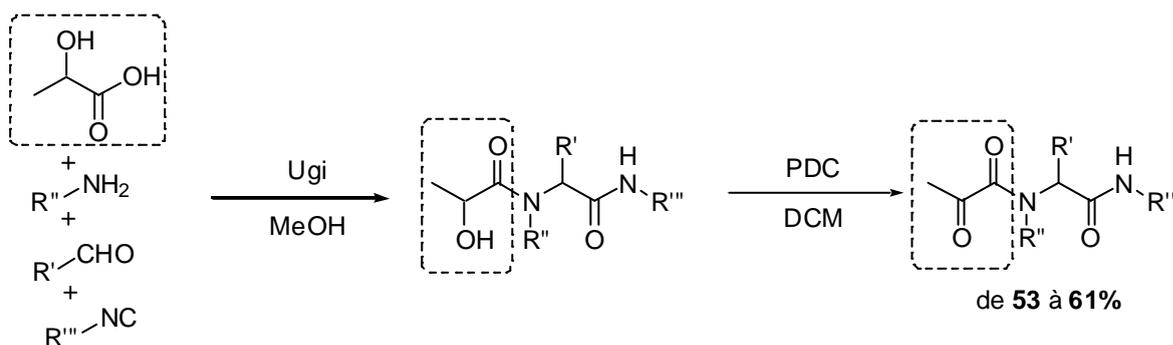


Schéma 148 : Oxydation nécessaire dans l'obtention de l'*α*-cétoamide

¹⁹⁵ G. C. B Harriman, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5591.

¹⁹⁶ M. Nakamura, J. Inoue, T. Yamada, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 2807.

L'utilisation du PDC réduit malheureusement l'intérêt de la réaction de Ugi de par sa toxicité.

Dans une publication assez récente, Hulme combine des acides glyoxyliques, des *N*-Boc-phenylènediamines avec un aldéhyde et un isonitrile pour obtenir le produit de condensation **A**. Un traitement acide lui permet d'isoler la quinoxalinone **B** avec de très bons rendements dans une seconde étape, par formation d'une imine cyclique :¹⁹⁷

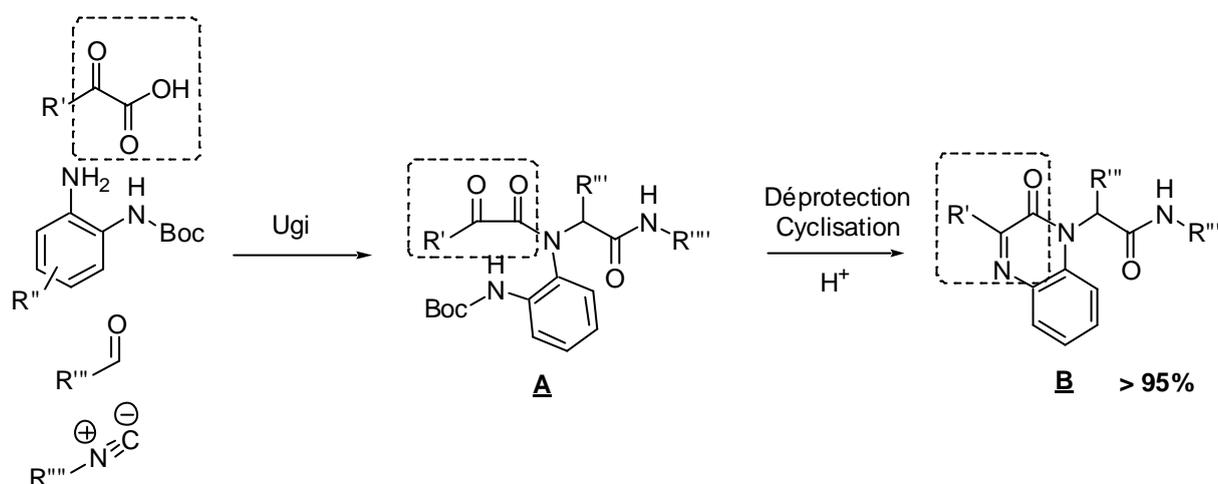


Schéma 149 : Ugi sur acide glyoxylique

Quelques substrats disposant d'un groupement carbonyle en α ont été décrits dans la condensation de Ugi, mais sans approfondissement. Dans la majeure partie des cas, le carbonyle n'est jamais plus proche de la fonction carbonylée que la position β . Seuls les dérivés halogénés en α de l'acide carboxylique ont été utilisés jusqu'à présent.¹⁹⁸

L'addition de divers nucléophiles sur le carbonyle autoriserait l'élongation de la chaîne ou créerait une ramification, et ouvrirait une nouvelle voie potentiellement exploitable dans la synthèse de produits peptidomimétiques.

¹⁹⁷ T. Nixey, P. Tempest, C. Hulme, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1637.

¹⁹⁸ Voir le chapitre sur les applications des isonitriles.

3. Mise au point des conditions expérimentales

Le protocole généralement adopté pour la réaction de Ugi, combinant une imine formée *in situ*, un acide et un isonitrile, est relativement simple à mettre en œuvre : l'aldéhyde est tout d'abord mis en solution dans un solvant protique. L'amine lui est ensuite ajoutée pour former l'imine *in situ* ; suivent ensuite l'acide puis l'isonitrile en dernier lieu. L'ensemble est alors agité 24 heures à température ambiante.

Nous nous sommes dans un premier temps alignés sur ces conditions lors de notre premier essai de condensation : une imine facilement et rapidement réalisable *in situ*, issue de la condensation de la butylamine sur l'*ortho*-nitrobenzaldéhyde, l'acide α -cétobenzoylique et le *tert*-butylisonitrile, présentant des caractéristiques RMN très différentes et facilement identifiables.

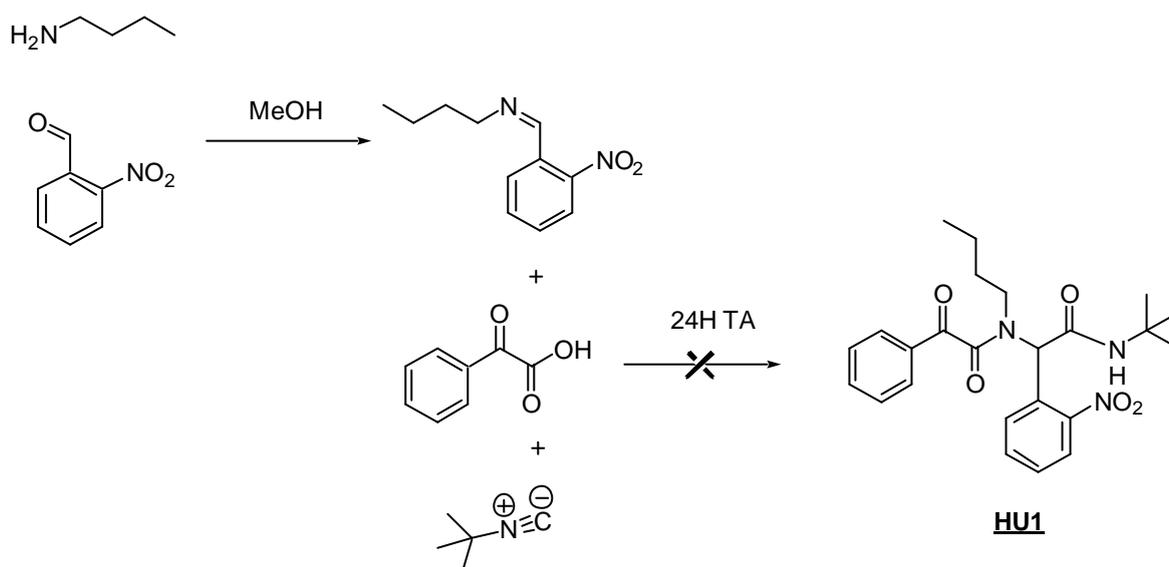


Schéma 150 : Premiers essais de condensation de type Ugi infructueux

Le choix du solvant a été plus simple : le méthanol est le premier qui vient à l'esprit dans la catégorie des solvants protiques. Nous avons donc mis toutes les chances de notre côté pour ce premier essai... qui s'avéra infructueux : on ne put que constater la formation lente de l'imine par CCM, qui ne fut pas consommée par la suite. Surpris par ce résultat peu encourageant, nous avons dû adapter différents facteurs à l'utilisation d'acides α -cétocarboxyliques dans la réaction de Ugi.

a. Influence de l'ordre d'ajout des réactifs

Lors de l'addition de l'acide au cours du premier essai, le milieu réactionnel a brusquement changé de couleur pour passer de l'incolore à l'orange. Nous avons donc tenté d'ajouter l'acide en dernier lieu, après l'isonitrile. Fait assez original, il s'avère que cette simple inversion est nécessaire et même indispensable dans notre adaptation de la 4-UCC, associée à quelques autres modifications citées ci-dessous. On ne s'explique pas facilement ce facteur car les réactions élémentaires dans la U4CC étant considérées comme des équilibres, l'ordre d'addition ne devrait pas jouer.

b. Influence de la formation de l'imine *in situ*

Supposant dans un premier temps que la condensation multicomposants ne fonctionnait pas à cause de la lenteur de la formation de l'imine (l'amine libre pouvant réagir sur le carbonyle de l'acide carboxylique), nous nous sommes proposés de la synthétiser¹⁹⁹ dans une étape antérieure et de l'engager ensuite dans la U4CC. Cela n'a aucun effet : l'adduit se forme indifféremment avec l'imine préalablement synthétisée ou générée *in situ*.

c. Influence du temps de réaction

L'imine est entièrement consommée après en moyenne 2 heures d'agitation à température ambiante. Il s'avère même que l'adduit se dégrade progressivement s'il est laissé un temps plus long en réaction, alors qu'il est généralement stable dans ces conditions. Nous discuterons plus bas des raisons de cette dégradation.

d. Influence du solvant

Le pyruvamide **HU1** se forme plus rapidement dans le méthanol que dans l'acétonitrile. Il semble de plus être moins accompagné d'impuretés et donc plus facilement isolable. Il restera le solvant de choix que nous utiliserons tout au long de cette étude.

¹⁹⁹ Synthèse surnommée "imine flash", qui consiste au mélange exothermique de l'orthonitrobenzaldéhyde et de la butylamine puis à l'ajout de quelques mL de toluène et au chauffage 10 minutes à reflux. Rendement quantitatif.

Il est à noter que l'on constate un dédoublement de certains pics en RMN du proton. Nous avons attribué ce fait à l'existence d'isomères de conformation de l'amide *N*-alkylé (schéma 151) :²⁰⁰

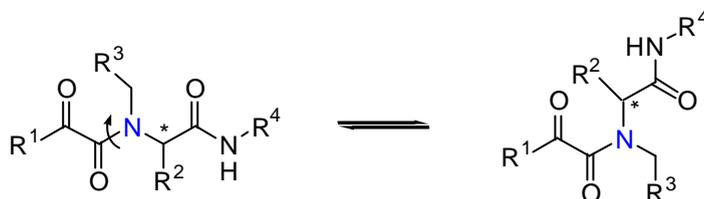


Schéma 151 : Rotamères de l'adduit de Ugi

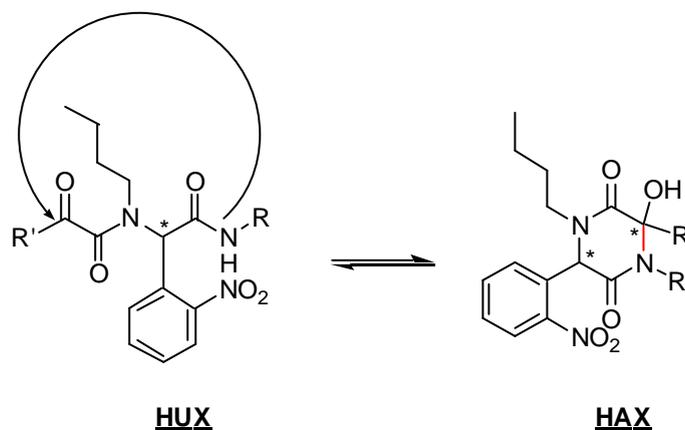
Ainsi, la réaction de condensation multicomposants U-4CC a pu être adaptée à l'utilisation de l'acide benzoylformique, sur le *tert*-butyl isonitrile, l'*ortho*-nitrobenzaldéhyde, et la butylamine avec un rendement optimisé de 78%.

Nous nous proposons maintenant d'appliquer ces conditions à divers isonitriles et jouer sur la nature du cétoacide pour provoquer des réactions de cyclisation.

4. Etude et formation de dicétopiérazines

a. Isonitriles et cétoacides

Nous avons testé sur différents isonitriles quels étaient les effets d'une substitution de l'acide benzoyle formique par l'acide pyruvique.



²⁰⁰ On retrouvera en effet la présence de ces rotamères tout au long de notre étude.

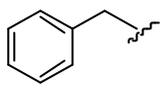
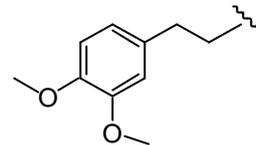
<i>Entrée</i>	<i>R - NC</i>	<i>R'-CO</i>	<i>Rdt</i> <u>HUX</u>	<i>Rdt</i> <u>HAX</u>
1	 <u>HD1</u>	Ph	78% <u>HU1</u>	-
2		Me	75% <u>HU2</u>	-
3	 <u>HD2</u>	Ph	84% <u>HU3</u>	-
4		Me	57% ²⁰¹ <u>HU4</u>	23% <u>HA4</u>
5	 <u>HD3</u>	Ph	73% <u>HU5</u>	-
6		Me	51% ²⁰² <u>HU6</u>	21% <u>HA6</u>

Tableau 23 : Formation de l'aminal **HAX** à partir de l'adduit de Ugi **HUX**

➤ Entrées 1 et 2: seuls les rotamères de l'adduit de Ugi sont isolés. Le *tert*-butyl est trop encombrant pour permettre l'attaque du NH sur le carbonyle, qu'il soit substitué par un méthyle ou un phényle.

➤ Entrées 3 et 5: une fois encore, seul l'adduit de Ugi est généré. Le phényle sur la cétone stabilise le carbonyle par conjugaison.

➤ Entrées 4 et 6: les substituants de l'isonitrile sont moins encombrants et la cétone n'est substituée que par un méthyle : la cyclisation peut avoir lieu et conduit à l'aminal **HA** sous forme de deux diastéréomères, en équilibre avec l'adduit **HU**.

Alors que l'acide benzoylformique donne les produits ouverts avec de bons rendements, on remarque avec l'acide pyruvique la formation de produits cycliques en faible quantité. La

²⁰¹ Rendements calculés à partir de produits isolés. L'aminal se présente sous la forme de deux diastéréomères isolés dans un rapport 2.7 pour 1.

²⁰² L'adduit et l'aminal n'ont pas été séparés dans ce cas : les rendements ont été calculés à partir de rapports de surfaces de pics RMN ¹H.

nature des isonitriles et la substitution de la cétone ont un impact important sur le devenir de l'adduit de Ugi. Sans entrave, il est en équilibre avec l'aminal.

En 1968, Gross, Gloede, Keitel et Kunath discutent de la réaction d'isonitriles sur différents dérivés de l'acide glyoxylique.²⁰³ Ils montrent que le cyclohexylisonitrile réagit sur l'acétal de l'acide glyoxylique en présence de benzylamine et d'isobutyraldéhyde pour conduire à l'adduit de Ugi correspondant (schéma 152).

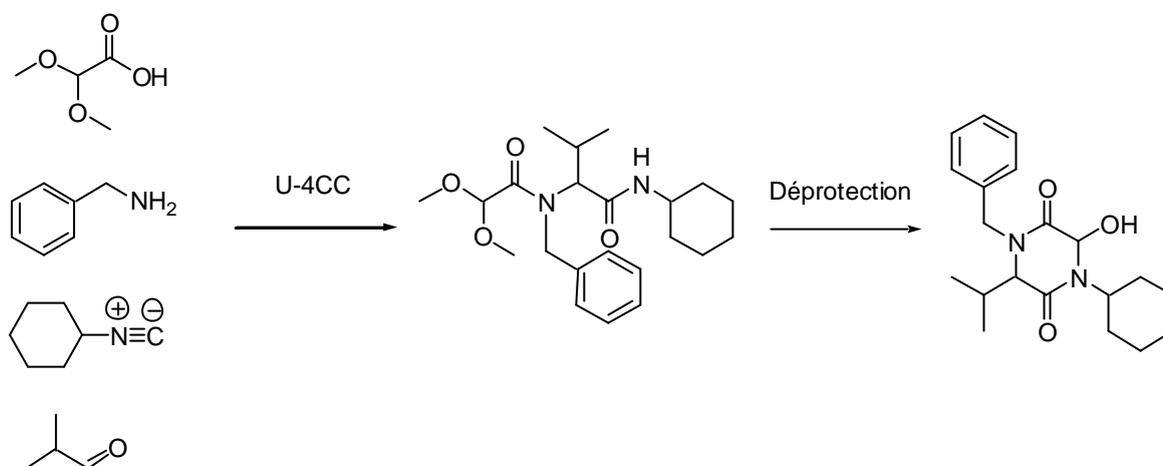


Schéma 152 : Utilisation de l'acétal du glyoxal dans la U4CC

Après déprotection, ils constatent la cyclisation spontanée de l'adduit menant à un dérivé de 2,5-dicétopiérazine, mais ne poussent pas plus loin leurs investigations et ne fournissent aucun rendement.

b. Déplacement de l'équilibre vers la formation de l'aminal A

Forts de ces résultats encourageants, nous nous sommes proposé dans un second temps de déplacer l'équilibre vers la formation de l'aminal **HA**. A cet effet, le brut réactionnel a directement été traité de deux façons différentes :

²⁰³ V. H. Gross, J. Gloede, I. Keitel, D. Kunath, *J. Prakt. Chem.* **1968**, 37, 192.

- Avec du chlorure de benzoyle en présence de pyridine dans le DCM, pour piéger l'alcoolate en suivant l'équation du schéma 153 :

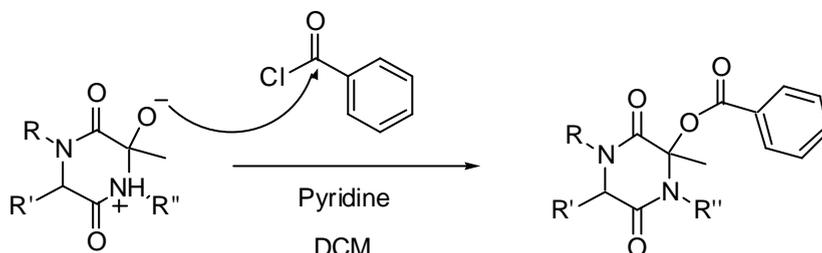


Schéma 153 : Tentative de piégeage de l'alcoolate par le chlorure d'acide

Cette voie a malheureusement échoué : quels que soient les substituants R, R' ou R'', le mélange adduit / aminoral n'a en rien été affecté par ce traitement. Les chaînes latérales du produit cyclique gênaient probablement l'approche du chlorure de benzoyle. Nous ne nous sommes pas attardés sur cette voie, la seconde s'étant avérée plus fructueuse.

- En milieu acide à l'aide d'acide trifluoroacétique.²⁰⁴ L'alcool tertiaire formé peut s'éliminer facilement, former le *N*-acyliminium correspondant susceptible d'être piégé par le méthanol ou le trifluoroacétate (schéma 154).

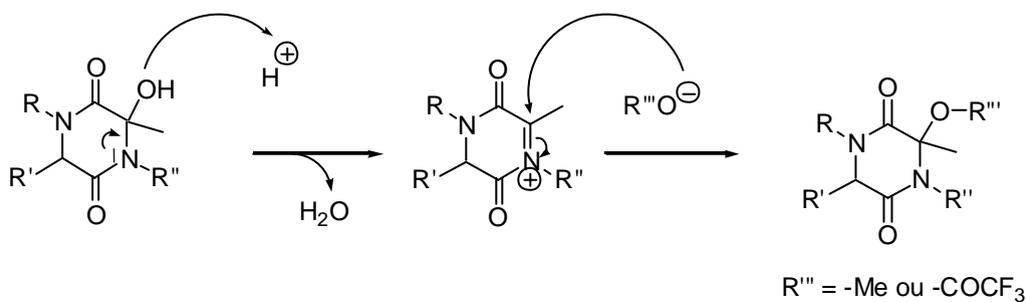


Schéma 154 : Piégeage de l'acyliminium par le solvant

Nous avons en premier lieu utilisé une solution à 10% de TFA dans le méthanol. Les résultats furent assez médiocres : l'acide a dû être utilisé en solvant (avec une concentration en adduit de 0.2 M), après évaporation du méthanol, comme présenté dans le tableau ci-dessous :

²⁰⁴ Le TFA est utilisé régulièrement en synthèse peptidique lors de déprotections et couplages sans toucher à la liaison amide : J. N. Lambert, J. P. Mitchell, K. D. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2001**, 471.

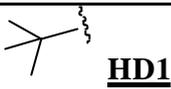
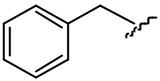
<i>Entrée</i>	<i>R</i>	<i>R'</i>	<i>Résultats</i>	
			<i>10% TFA MeOH</i>	<i>TFA solvant 0.2 M (reflux)</i>
<i>1</i>	 HD1	Me	HU2 seul	HU2 seul
<i>2</i>	 HD2	Ph	HU3 seul	HU3 seul Puis D
<i>3</i>		Me	41% HU4 35% HA4	Dégradation

Tableau 24 : Application sur divers isonitriles

L'acide trifluoroacétique ne provoque aucune réaction lorsque le *tert*-butyle substitue l'isonitrile de départ, même porté au reflux de l'acide (*Entrée 1*). La stabilisation de la cétone par le phényle est assez important pour qu'il n'y ait toujours pas d'aminal **HA** qui se forme. La tentative de forcer la cyclisation a échoué (*Entrée 2*).

Le TFA en quantité catalytique permet de former un peu plus d'aminal **HA4**. Cependant, dès que l'on augmente la concentration en acide, l'ensemble se dégrade assez rapidement (*Entrée 3*).

En nous basant sur les résultats obtenus lors de l'étude sur les trifluoropyruvamide, nous nous sommes proposé de piéger le *N*-acyliminium de façon intramoléculaire à l'aide de l'homovératrylisonitrile :

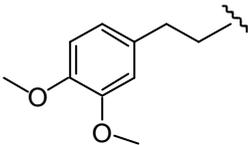
Entrée	R	R'	Résultats	
			10% TFA MeOH	TFA solvant 0.2 M (reflux)
4	 HD3	Ph	HU5 seul	HU5 seul Puis D
5		Me	27% HU6 35% HA6 12% HC6	69% HC6

Tableau 25 : Utilisation de l'homovératrylisonitrile

Non seulement, le TFA permet d'augmenter le taux de conversion de l'adduit de Ugi **HU6** en amina **HA6**, mais surtout il permet la formation d'une molécule **HC6** cyclisée, qui s'avère être isolée majoritairement lorsque le TFA est utilisé en solvant.

C. Confirmation de la structure

Il s'agit d'une dicétopipérazine bicyclique pentasubstituée comme représenté sur le schéma ci-dessous :

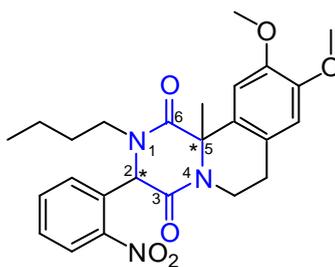


Schéma 155 : Structure de la molécule HC6 : une dicétopipérazine 1,2,4,5-pentasubstituée

Elle se présente sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères très difficilement séparables et se dégradant sur silice.²⁰⁵ Seuls deux protons aromatiques sont visibles sous forme de singulets à 7.76 et 6.51 ppm, proches du singulet à 6.22 ppm représentant l'hydrogène en C2 de la dicétopipérazine. De plus, la formation d'un centre quaternaire en C5 éclaire les signaux des protons environnants les atomes d'azote.

d. Mécanisme de formation de la 2,5-dicétopipérazine

Comme on a pu le voir plus haut (schéma 154), l'aminal **HA6** conduit en milieu acide à l'acyliminium, susceptible de subir les attaques de divers nucléophiles. Dans notre cas, l'attaque a été intramoléculaire, *via* une réaction de type Pictet-Spengler où le noyau aromatique riche a joué le rôle de nucléophile (schéma 156) :

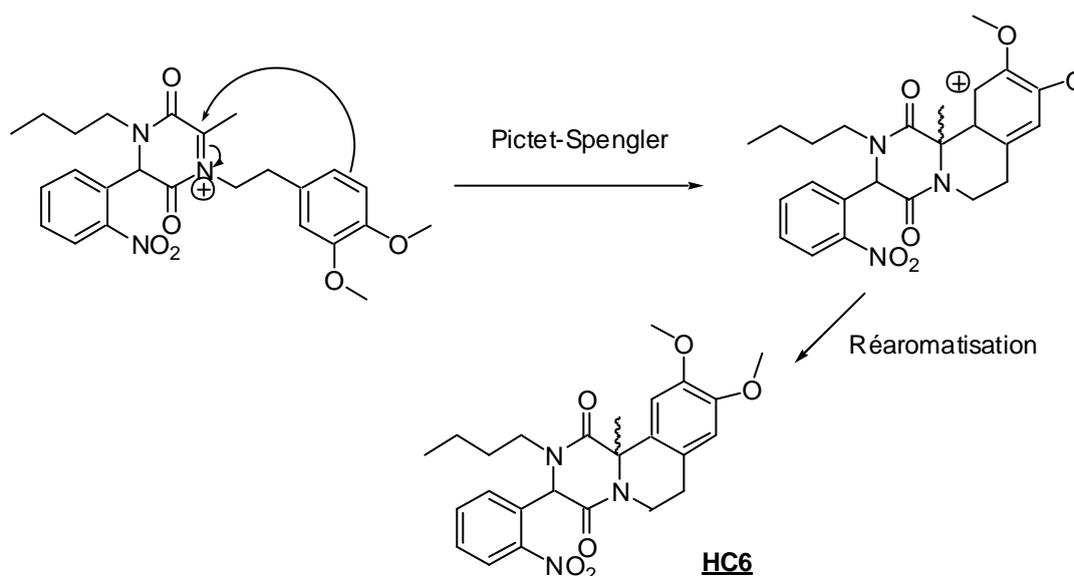


Schéma 156 : Mécanisme de formation de la dicétopipérazine bicyclique

²⁰⁵ Après deux colonnes sur gel de silice infructueuses, nous avons dû procéder à une chromatographie sur plaque préparative. Six migrations ont été nécessaires à l'isolation de 6% et 11% des différents dias lors de notre premier essai, dans le but d'effectuer des analyses de détermination structurale.

Cette réaction est à rapprocher des travaux de Czarnocki sur l'induction asymétrique des acides aminés naturels.²⁰⁶ Il décrit la synthèse diastéréosélective de dérivés de la benzyltétrahydroisoquinoléine à partir de la L-phénylalanine, de la L-valine ou encore de la L-proline (schéma 157).

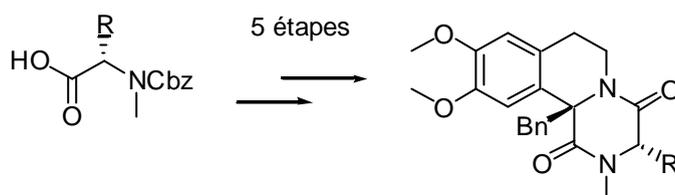


Schéma 157 : Synthèse de Czarnocki

Il synthétise le précurseur pas à pas par deux couplages peptidiques successifs, introduisant la 2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthylamine puis l'acide 2-oxo-3-phénylpyruvique après déprotection de l'amine par hydrogénation dans un second temps. Le brut est ensuite directement mis en solution dans le méthanol en présence d'HCl pour permettre la réaction de type Pictet-Spengler. Il isole ainsi quelques benzyltétrahydroisoquinoléines avec de bons rendements allant de 69 à 80%.

²⁰⁶A. Zawadzka, A. Leniewski, J. K. Maurin, K. Wojtasiewicz, Z. Czarnocki, *Org. Lett.* **2001**, 3, 997.

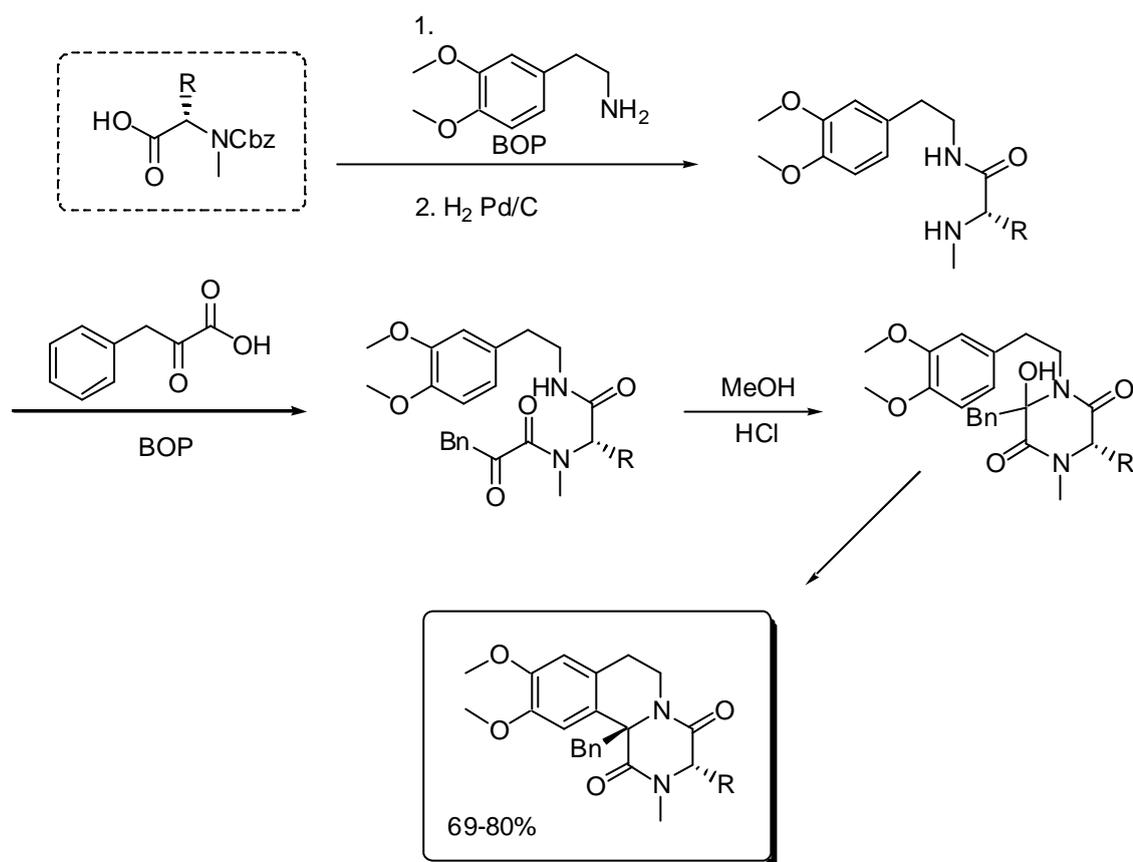


Schéma 158 : Détails de la synthèse de Czarnocki

Notre découverte est quelque peu amoindrie par les travaux de Czarnocki, mais reste intéressante car elle débute par une synthèse convergente multicomposants, "one pot", sans purification intermédiaire et a permis d'isoler la méthyltétrahydroisoquinoléine **HC6** avec un rendement plus que correct de 69%.

Le motif 2,5-dicétopipérazine, inclus dans notre molécule, est extrêmement répandu dans la classe des molécules biologiquement actives. En quoi la séquence réactionnelle que nous venons de découvrir est-elle intéressante et quelles sont les applications en synthèse de produits naturels ? Nous allons tenter de répondre à ces questions et appliquer cette stratégie à différents substrats de départ dans la partie suivante.

Les 2,5-dicétopipérazines représentent une classe d'hétérocycles intéressants de par leur diversité de champ d'action. Le schéma 159 représente cinq molécules qui disposent chacune d'une activité biologique particulière :

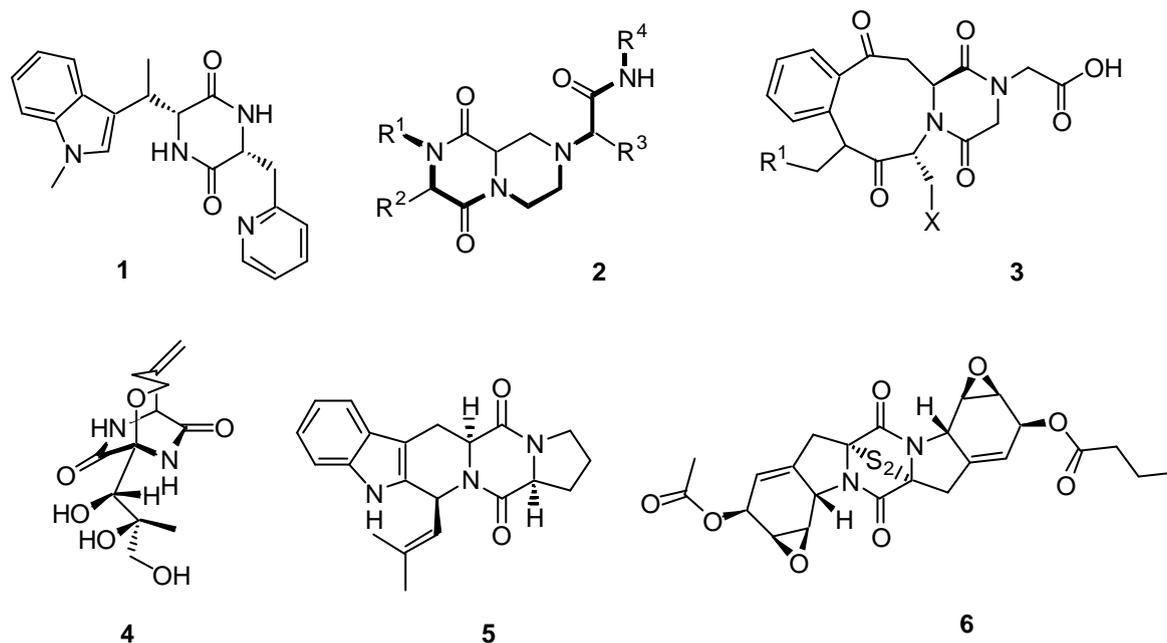


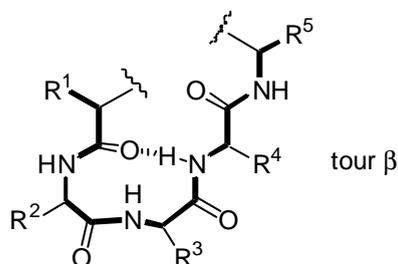
Schéma 159 : Dérivés de 2,5-dicétopipérazines biologiquement actifs

Le composé **1** est décrit comme étant inhibiteur d'un facteur d'activation de la réponse plaquettaire,²⁰⁷ la conformation contrainte de la molécule **2** peut être assimilée à un **b**-turn,²⁰⁸ des analogues tricycliques de la DKP comme **3** ont été décrits comme des antagonistes du récepteur CCK₂.²⁰⁹

²⁰⁷ N. Shimazaki, K. Hemmi, O. Nakaguti, Y. Miyazaki, M. Hashimoto, *European Patent Application EP 243*, **1987**, 122, 53.

²⁰⁸ A. Golebiowski, S. R. Klopfenstein, J. J. Chen, X. Shao, *Tetrahedron Letters*, **2000**, 41, 4841.

Un **b**-turn ou tour β , fait partie des structures secondaires dans l'organisation conformationnelle des protéines au même titre qu'une hélice α ou un feuillet β . La chaîne principale du polypeptide y forme un « demi-tour » ou U-turn. On en retrouve souvent à la jonction de deux segments de la chaîne formant un feuillet β antiparallèle. La conception de cet analogue bloqué permettrait de figer la conformation d'un polypeptide synthétique.



²⁰⁹ I. M. McDonald, D. J. Dunstone, S. B. Kalindjian, I. D. Linney, C. M. R. Low, M. J. Pether, K. I. M. Steel, M. J. Tozer, J. G. Vinter, *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 3518.

La Bicyclomycine **4** possède une activité antibiotique forte dont le mécanisme d'action reste assez obscur.²¹⁰ La DKP est présente dans plusieurs alcaloïdes naturels, notamment la Deméthoxyfunitremorgine C **5**, inhibant la progression des cellules mammaires chez le mammifère.²¹¹ Les esters de la scabrosine, comme la molécule **6**, isolés à partir de lichens *Xanthoparmelia scabrosa*, présentent une activité dans la nécrose cellulaire et ont un effet hyperpolarisant sur le potentiel membranaire des mitochondries.²¹²

La présence du motif 2,5-dicétopipérazine dans un nombre impressionnant de molécules actives a motivé de nombreuses études portant sur une synthèse efficace de cette entité peptidique.

Dans le cadre de la synthèse peptidique, les 2,5-dicétopipérazines sont généralement obtenues par cyclocondensation de deux α -aminoacides, estérifiés ou chlorés comme représenté sur le schéma 160.²¹³

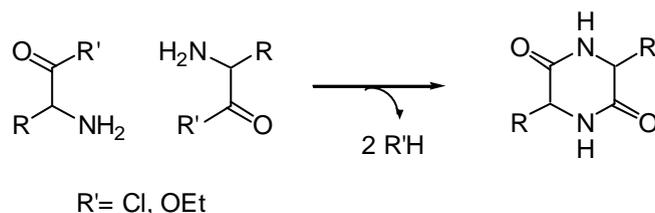


Schéma 160 : Formation de DKP par condensation de 2 acides aminés

Des composés dissymétriques peuvent être également isolés après la cyclisation thermo-induite d'un ester dipeptidique :

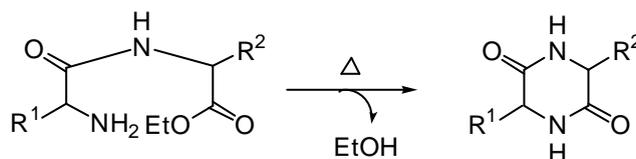


Schéma 161 : Cyclisation d'un dipeptide

²¹⁰ A. Someya, M. Iseki, N. Tanaka, *J. Antibiot.* **1978**, 31, 712.

²¹¹ H. Wang, A. Ganesan, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4327; pour une démonstration de l'activité et une synthèse en solution; H. Wang, A. Ganesan, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1647 pour une synthèse supportée.

²¹² K. L. Moerman, C. L. L. Chai, P. Waring, *Toxicology and Applied Pharmacology*, **2003**, 190, 232.

²¹³ R. Milcent, *Chimie Organique Hétérocyclique*, EDP Sciences, **2003**, 599.

Dans le cadre de la synthèse peptidomimétique, plusieurs stratégies sont décrites à partir d'isonitriles, notamment sur support solide, en suivant un même principe général : synthétiser un dipeptide et cycliser par l'intermédiaire de l'azote sur l'ester linker.

Szardenings utilise une condensation multicomposants pour construire "one pot" le dimère *N*-alkylé comme le décrit le schéma 162, avec un degré de variabilité supplémentaire (soit 4 au total).²¹⁴

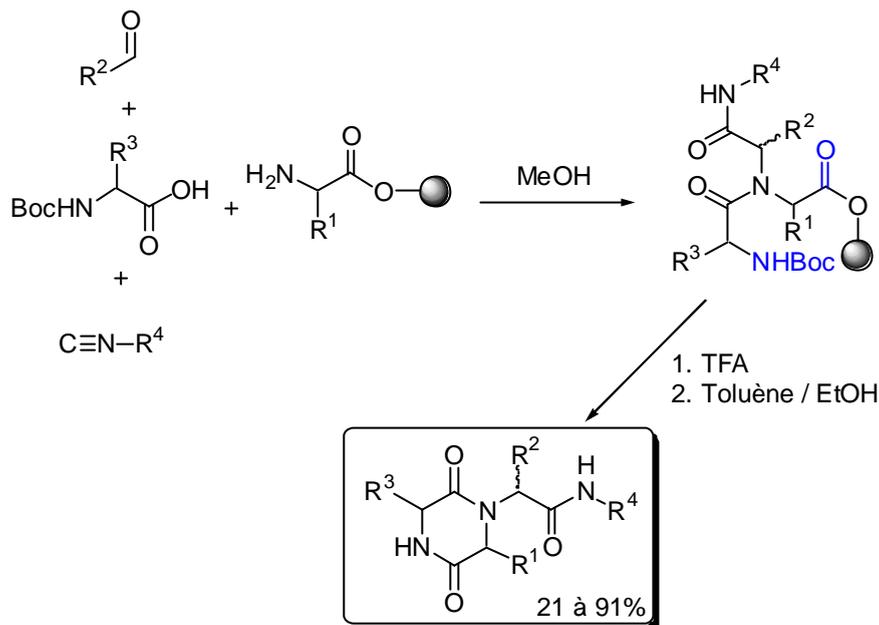


Schéma 162 : Synthèse de DKP par la voie multi-composants

Szardenings synthétise ainsi une vingtaine de DKP fonctionnalisées sur 3 ou 4 positions, souvent sous forme de mélanges d'isomères du carbone portant R^2 (R^1 et R^3 adoptant systématiquement la configuration *cis* au cours de la cyclisation); dans des conditions de cyclisation et clivage assez douces.

En 1998, Hulme développe une stratégie élégante nommée UDC,²¹⁵ dérivée de Szardenings et basée sur l'utilisation de l'isonitrile « Universel » décrit par Armstrong,²¹⁶ suivant une séquence réactionnelle relativement simple à mettre en œuvre (schéma 163).

²¹⁴ A. K. Szardenings, T. S. Burkoth, *Tetrahedron*, **1997**, *19*, 6573.

²¹⁵ Les initiales UDC sont utilisées pour la séquence réactionnelle Ugi / dé Boc / Cyclisation

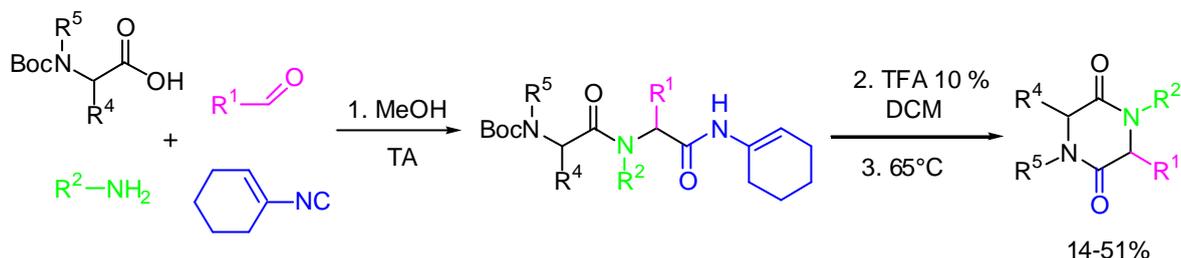


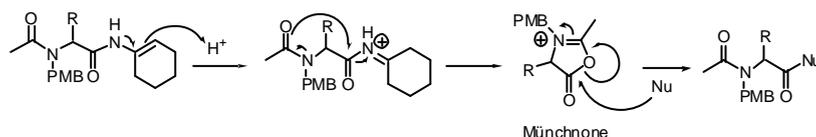
Schéma 163 : Synthèse de 2,5-dicétopiérazines par la voie Ugi / dé Boc / Cyclisation

Il engage dans un premier temps un acide α -aminobocué, une amine, un aldéhyde et le cyclohexène isonitrile dans une U-4CC. Après 24h à température ambiante, la séquence déprotection / cyclisation est induite par l'ajout d'acide trifluoroacétique.

Dans le cas de la synthèse de Hulme, le nucléophile est intramoléculaire et généré *in situ* en milieu acide par déprotection de l'amide. L'addition de l'azote ouvre l'acyliminium cyclique et conduit à la 2,5-dicétopiérazine tétrasubstituée avec des rendements allant de 14 à 51% sur deux étapes.

Un an plus tard, il vante les mérites du glyoxalate d'éthyle dans la formation de DKP à partir d'une U-4CC :²¹⁷

²¹⁶ T. A. Keating, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7842. Le cyclohexène pris comme substituant R^3 , peut s'hydrolyser en milieu acide à partir du condensat de Ugi : il conduit après protonation à une espèce intermédiaire *N*-acyliminium, qui cyclise et élimine pour former une « münchenone », Celle-ci s'ouvre en présence d'un nucléophile, notamment un alcool ou une amine, et mène respectivement à l'ester ou l'amide correspondants.



²¹⁷ C. Hulme, M.-P. Cherrier, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5295.

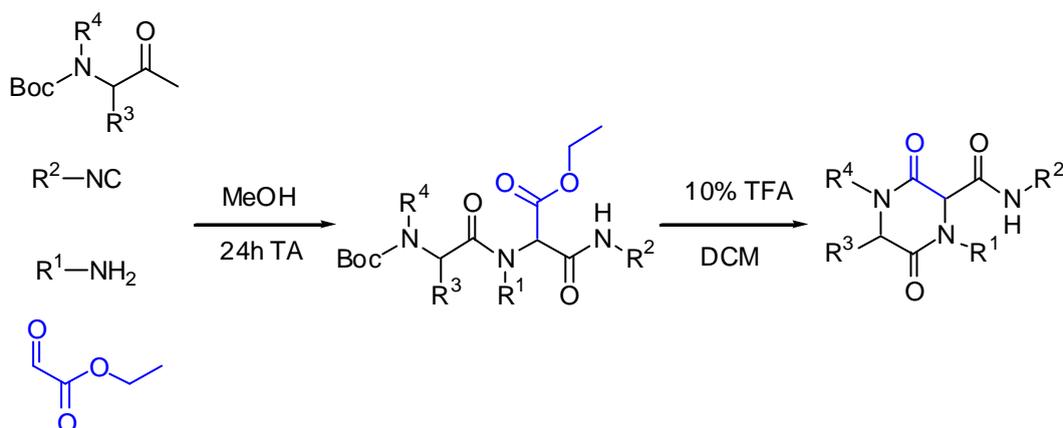


Schéma 164 : Stratégie UDC avec le glyoxalate d'éthyle

Un voie dérivée, récemment exploitée par Sollis en 2005, engage dans une condensation de type Ugi, un acide carboxylique α -aminoboqué qui lactamise après déprotection sur la fonction ester de l'imine de départ. Il se propose de discuter la stéréosélectivité de la cyclisation.²¹⁸

²¹⁸ S. L. Sollis, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4735.

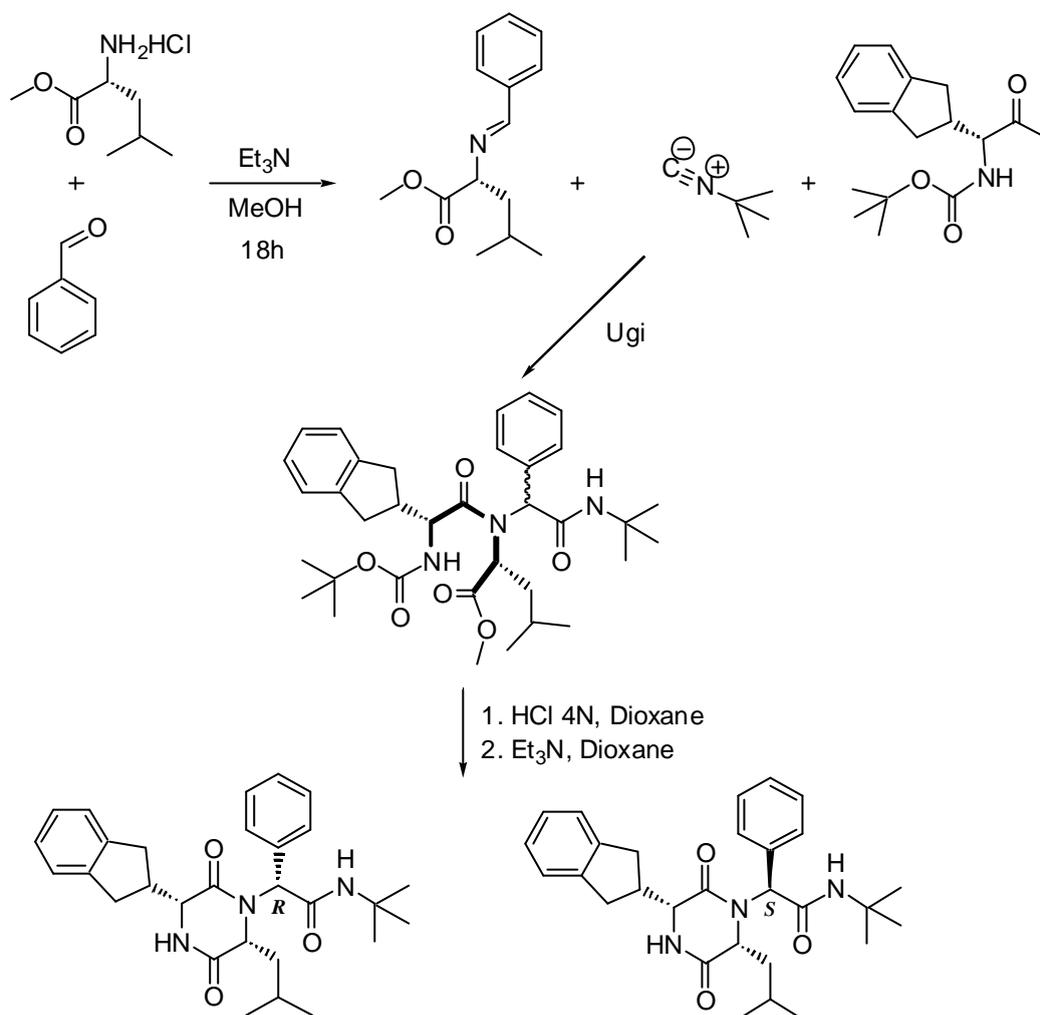


Schéma 165 : Formation de la 2,5-dicétopipérazine par déprotection et lactamisation

L'isonitrile et l'acide carboxylique dérivé de la glycine sont ajoutés à l'imine formée *in situ*. L'acide chlorhydrique ajouté au cours de la seconde étape possède une double fonction : il déprotège l'intermédiaire dipeptidique et induit une cyclisation spontanée dans un second temps, cette dernière étant menée à complétion par addition de triéthylamine. Sollis confirme la configuration absolue des centres asymétriques par des analyses de l'effet nOe entre le CH au pied de la fonction indanyle et le CH₂ du groupe isobutyle, et discute des effets de l'encombrement des substituants sur la stéréosélectivité de la cyclisation ; nous serons amenés à revenir sur ces observations au cours de cette étude.

En 2 étapes, Marcaccini parvient à isoler les 2,5-DKP en engageant l'acide chloroacétique dans la réaction de Ugi. L'azote de l'amide résultant procède à la cyclisation par substitution nucléophile du chlore en présence d'une base sous sonication (schéma 166).

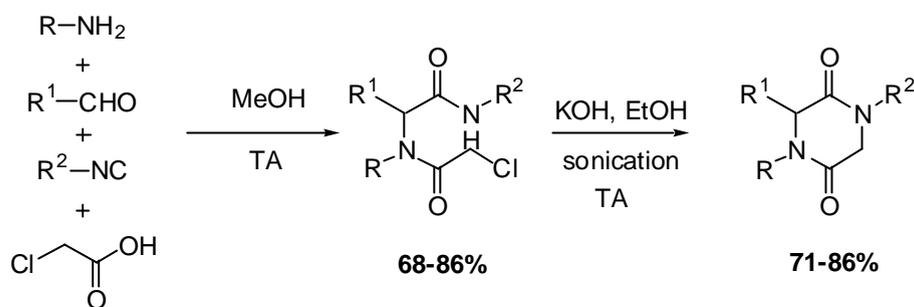


Schéma 166 : Synthèse de 2,5-dicétopipérazines par substitution nucléophile

Il obtient ainsi un panel de dicétopipérazines trifonctionnalisées avec de bons rendements.²¹⁹

La 2,5-dicétopipérazine s'avère donc être un motif extrêmement récurrent dans les produits naturels ou dérivés biologiquement actifs. Différents modes de synthèse ont été décrit depuis une cinquantaine d'années, en s'appuyant tantôt sur un couplage peptidique, tantôt sur une réaction multicomposants de type Ugi. Quelques stratégies de synthèse totale de polycycles potentiellement actifs comportant ce motif ont été développées, certes avec de bons rendements, mais souvent de manière séquentielle et sans grande originalité synthétique...

Notre voie est donc novatrice : la synthèse deux étapes one pot de 2,5-dicétopipérazines bicycliques à 5 degrés de variabilité, basée sur la condensation de Ugi à quatre composants à partir d'acides pyruviques et d'isonitriles aromatiques riches mérite d'être un peu plus approfondie.

²¹⁹ S. Marcaccini, R. Pepino, C. Pozo, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2727.

5. Applications

a. Variations sur l'imine

L'utilisation de l'allyl ou de la *para*-méthoxyphénylamine condensées sur l'*ortho*-nitrobenzaldéhyde a permis de former les dicétopiérazines correspondantes **HC7** et **HC8** avec de très bons rendements :

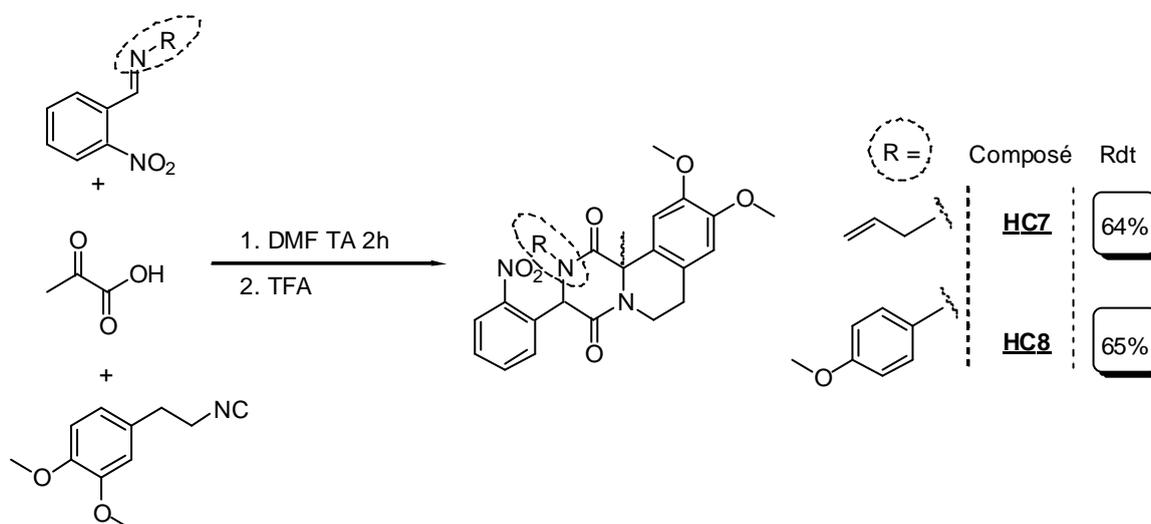


Schéma 167 : Variations sur l'amine R

b. Variations sur l'acide

De la même façon, l'acide benzylpyruvique et l'acide dérivé d'un thiophène sont engagés dans la succession de réactions :

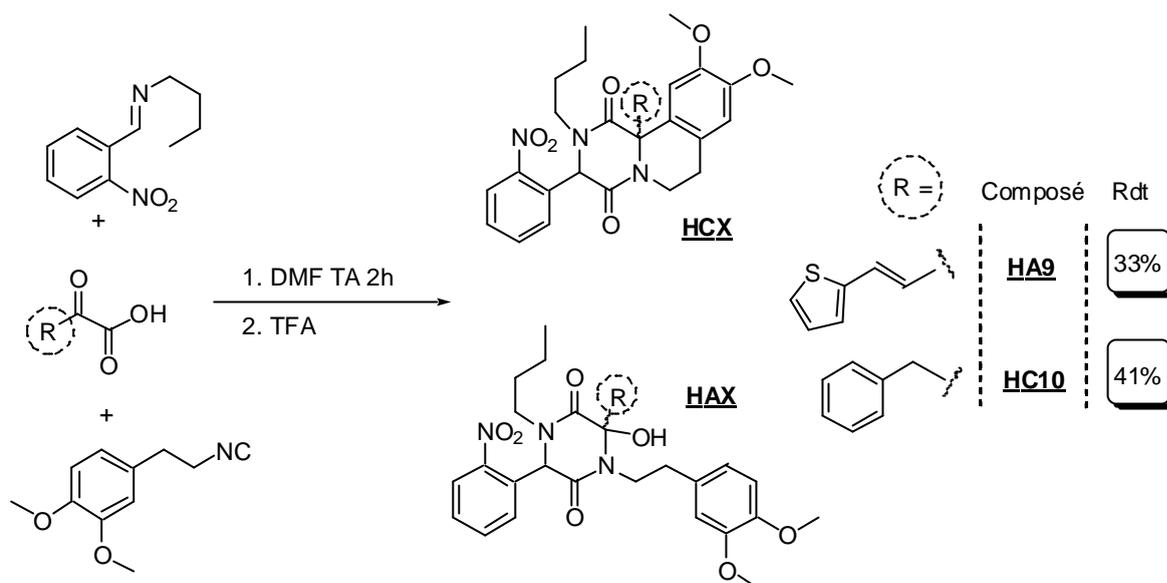


Schéma 168 : Variations sur l'acide R

Cependant, dans le cas du thiophène insaturé, il ne nous a pas été possible de former la dicétopiérazine tricyclique. Seul l'aminal **HA9** issu de la condensation de Ugi a pu être isolé. L'insaturation en α du thiophène pouvant générer la réaction de Pictet-Spengler de par sa rigidité, un essai supplémentaire devrait être tenté après hydrogénation de cette dernière.

L'utilisation de l'acide phénylpyruvique quant à elle a permis l'obtention du produit tricyclique attendu **HC10** avec un rendement de 41%.

C. Variations sur l'isonitrile

La tentative sur un isonitrile dérivé d'un indole **HD5** ne nous a conduit qu'à un mélange inexploitable.

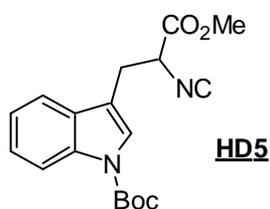


Schéma 169 : Variation sur l'isonitrile

d. Tentatives en intermoléculaire

La perspective d'ouvrir notre méthode de synthèse à des nucléophiles en voie intermoléculaire nous a semblé intéressante. Le benzyl- et l'*ortho*-tolylisonitrile ont été engagés dans la condensation de Ugi, puis, le 1,4-diméthoxybenzène a été placé dans le milieu avant ajout de l'acide trifluoroacétique. Malheureusement, nous n'avons obtenu qu'un mélange inexploitable.

6. Conclusion et perspectives

Grâce à l'utilisation d'acides α -carbonylés dans la réaction de Ugi, il nous a été possible d'isoler diverses 2,5-dicétopipérazines pentasubstituées en un temps très court avec de très bons rendements.

Les applications à divers acides et isonitriles demandent à être optimisées et sont en cours d'étude au laboratoire.

Il est prévu d'en optimiser les conditions de cyclisation puis de tenter d'engager le vératrylisonitrile afin d'obtenir des cycles à 5 chaînons dans la réaction de Pictet-Spengler.

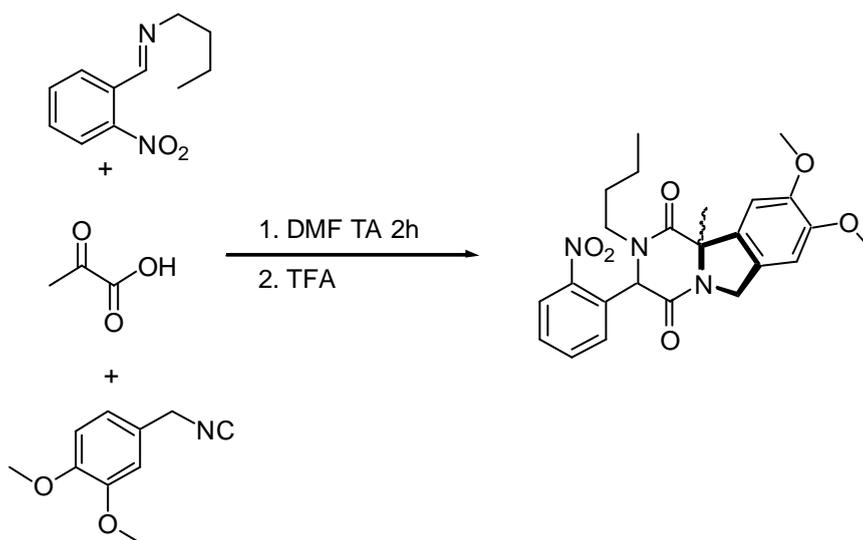


Schéma 170 : Perspective de formation de cycles à 5 chaînons

La perspective d'une réaction de Pictet-Spengler intermoléculaire ouvrirait l'accès à l'utilisation d'un large panel de composés nucléophiles.

CONCLUSION GENERALE

I. CONCLUSION

Nous avons développé les interactions entre isonitriles et dérivés d'acides, dont une part importante a été consacrée à la valorisation des pyruvamides fluorés.

Il nous a ainsi été possible de démontrer l'intérêt des hydrates de trifluoropyruvamides en tant qu'électrophiles vis-à-vis de cétones et de dérivés nitrés.

De plus, la tentative de couplage pinacolique des pyruvamides nous a mené à étudier une réduction très originale d'aldéhydes aromatiques par le diméthylphosphite menant aux phosphates correspondants probablement *via* un réarrangement de type Phospha-Brook.

D'autres valorisations feront l'objet d'études futures.

Nous sommes ensuite revenus sur la chimie des isonitriles où nous avons pu combiner une réaction de type Ugi avec une cyclisation de Pictet-Spangler pour aboutir à une synthèse "one pot" de dicétopipérazines tricycliques *via* la chimie des *N*-acyliminiums.

Cette association de réactions dont le potentiel synthétique est important mérite quelques études complémentaires.

PARTIE EXPERIMENTALE

J. PARTIE EXPERIMENTALE

GENERALITES

Appareillage et techniques analytiques

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés sur un appareil Brücker Avance 400 MHz fonctionnant respectivement à des fréquences de 400 et 100,6 MHz. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) et déterminés en prenant le solvant deutérié comme référence pour le ^{13}C et le solvant résiduel non deutérié pour le ^1H . Les constantes de couplage, notées J , sont exprimées en Hertz (Hz). Les abréviations suivantes sont utilisées pour décrire les couplages observés : s pour singulet, d pour doublet, t pour triplet, q pour quadruplet, qt pour quintuplet, sext pour sextuplet, hept pour heptuplet, m pour multiplet. L'abréviation Q_V est utilisée pour préciser le caractère quaternaire de l'atome de carbone désigné.

Les spectres de masse (MS) ont été enregistrés sur un spectromètre Hewlett Packard HP 5989 avec introduction directe (ID) ou par chromatographie en phase gazeuse (GC). La méthode d'ionisation utilisée est soit l'impact électronique (EI), soit l'ionisation chimique positive à l'ammoniac (ICP NH_3). Seuls les pics principaux sont mentionnés.

Les spectres de masse haute résolution (HRMS) ont été effectués par le laboratoire d'analyse du DCSO à l'Ecole Polytechnique.

Les spectres infrarouge (IR) ont été enregistrés sur un appareil Brücker IFS 66 à partir des composés purs ou en solution dans le dichlorométhane.

Les microanalyses ont été réalisées par le service central d'analyse du CNRS de l'ICSN de Gif-sur-Yvette.

Chromatographies

Les chromatographies flash ont été réalisées en utilisant de la silice Matrex 60 (35-70 μm). Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur plaques de gel de silice de type $^{60}\text{F}_{254}$ (Merck) et éventuellement révélées au CAM (Ceric Ammonium Molybdate) qui est

une solution oxydante préparée à base d'eau, de sulfate de cérium, de molybdate d'ammonium ($\text{Mo}_6\text{O}_7(\text{NH}_4)_{24}$) et d'acide sulfurique. Les chromatographies sur plaques préparatives ont été réalisées en utilisant des plaques de gel de silice de type $^{60}\text{F}_{254}$ (Merck) de 1 mm d'épaisseur.

Purification des solvants et conditions expérimentales usuelles

Toutes les réactions sont réalisées sous atmosphère inerte (argon), avec des solvants fraîchement distillés. Le THF, l'éther diéthylique et le toluène ont été distillés sur sodium en présence de benzophénone. Le dichlorométhane, le DMF, la triéthylamine et la pyridine ont été distillés sur hydruure de calcium. Les réactifs et les solvants ont été introduits grâce à des seringues purgées.

1. Isonitriles

Conditions générales¹

Une solution aqueuse de soude à 45% (7 Eq.) est préparée dans un réacteur muni d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre ainsi que d'un réfrigérant.

L'amine (1 Eq.), le chloroforme (1 Eq.) et le TEBA (chlorure de triéthylbenzylammonium, 1% mol Eq.) préalablement dissous dans le DCM (2M) lui sont ajoutés goutte à goutte en 1 heure, en conservant la température aux alentours de 45°C. Après 1 heure d'agitation forte sous atmosphère inerte, la suspension est abaissée à TA et agitée pendant 16 heures.

150 mL d'eau sont alors ajoutés. La phase organique est récupérée à l'aide d'une canule et la phase aqueuse extraite avec 2 fois 100 mL de DCM. Après séchage sur MgSO₄ et filtration, les phases organiques réunies sont concentrées sous vide. Le brut obtenu est filtré sur gel de silice pour fournir l'isonitrile voulu.

HD1

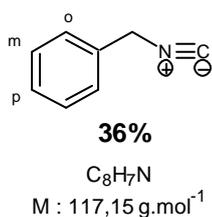
tert-butylisonitrile



Cet isonitrile avait déjà été préparé au laboratoire suivant la procédure de : Gokel, G. W. ; Widera, R. P. ; Weber, W. P. dans *Organic Syntheses* ; Noland, W. E. ; Ed. ; John Wiley & Sons, **1988**, Collect. Vol. VI, p 232-235.

HD2

Benzylisonitrile



Amine : benzylamine, 188.0 mL (1.63 mol, 1 Eq.).

Chloroforme : 132.0 mL (1.63 mol, 1 Eq.).

Hydroxyde de sodium : 462.0 g (11.60 mol, 7 Eq.).

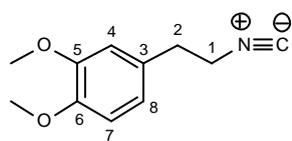
TEBA : 3.96 g (16 mmol, 1% mol Eq.).

Rendement : **36%**.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : d 7.46-7.33 (m, 5H, CHar), 4.67 (s, 2H, Ar-CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : d 152.7 (C_{IV}isonitrile), 130.8 (C_{IV}ar), 129.8 (CHar_(p)), 129.6 (2*CHar), 128.4 (2*CHar), 45.4 (Ar-CH₂).

¹ L. El Kaim, E. Pinot-Perigord, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 3799.

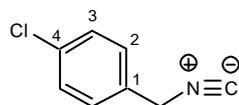
HD3*Homoveratrylisonitrile*¹**48%**

$C_{11}H_{13}NO_2$
M : 191,23 g.mol⁻¹

Amine : Homoveratrylamine, 39.0 mL (230 mmol, 1 Eq.).Chloroforme : 18.3 mL (230 mmol, 1 Eq.).Hydroxyde de sodium : 64.4 g (1.610 mol, 7 Eq.).TEBA : 550 mg (2 mmol, 1% mol Eq.).Rendement : **48%** (soit 21.1 g) sous forme de cristaux rosés.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 6.87-6.74 (m, 3H, CHar_(4,8,7)), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.61 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂₍₁₎), 2.94 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂₍₂₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 157.8 (C_{IV}isonitrile), 149.5 (C_{IV}ar₍₅₎), 148.6 (C_{IV}ar₍₆₎), 129.6 (C_{IV}ar₍₃₎), 121.1 (CHar₍₈₎), 112.3 (CHar₍₇₎), 111.8 (CHar₍₄₎), 56.3 (2*OCH₃), 43.6 (CH₂₍₁₎), 35.7 (CH₂₍₂₎).

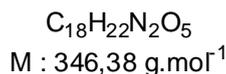
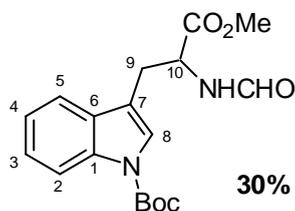
HD4*p*-Chloro-Benzylisonitrile¹**66%**

C_8H_6ClN
M : 151,59 g.mol⁻¹

Amine : *p*-chlorobenzylamine, 30.0 mL (250 mmol, 1 Eq.).Chloroforme : 20.3 mL (250 mmol, 1 Eq.).Hydroxyde de sodium : 70.0 g (1.750 mol, 7 Eq.).TEBA : 550 mg (2 mmol, 1% mol Eq.).Rendement : **66%** (soit 25.2 g) sous forme d'une huile brune.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): d 7.39 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Har₍₂₎), 7.29 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Har₍₃₎), 4.64 (s, 2H, Ar-CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz): d 158.5 (C_{IV}isonitrile), 134.8 (C_{IV}ar₍₄₎), 131.4 (C_{IV}ar₍₁₎), 129.6 (CHar₍₂₎), 128.4 (CHar₍₃₎), 45.4 (Ar-CH₂).

HDD5**3-(2-Formylamino-2-méthoxycarbonyl-éthyl)-indole-1-Boc²**

A une solution de 2-formylamino-3-(1H-indol-3-yl)-propionate de méthyle (3.00 g, 12.2 mmol) dans le THF (0.5 M) sont ajoutés le DMAP (15 mg, 1.2 mmol, 10% mol) et le Boc₂O (2.93 g, 13.5 mmol, 1.1 Eq.) à température ambiante. L'ensemble est agité une nuit à cette même température.

Après dilution du milieu réactionnel dans 20 mL d'éther et 10 mL d'eau, la phase étherée est extraite à l'aide de 3 fois 10 mL d'éther. Les phases organiques sont ensuite réunies, lavées à l'aide d'une solution aqueuse de NaCl sat., séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite.

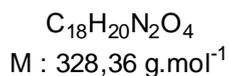
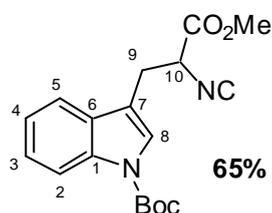
Le brut obtenu est purifié sur colonne de gel de silice avec un éluant de 50% d'éther dans l'éther de pétrole.

1,266 g de l'indole protégé **HDD5** sont obtenus sous forme d'un gel dense avec un rendement de **30%**.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): d 8.11 (s, 1H, CHO), 8.06 (s élargi, 1H, NH), 7.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, Har₍₂₎), 7.40 (s, 1H, Har₍₈₎), 7.29 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H, Har₍₃₎), 7.20 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H, Har₍₄₎), 6.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, Har₍₅₎), 4.96 (dd, *J* = 5.5 et 8.9 Hz, 1H, CH₍₁₀₎), 3.67 (s, 3H, OMe), 3.21 (qd, *J* = 5.5 et 14.9 Hz, 2H, CH₂₍₉₎), 1.63 (s, 9H, C(CH₃)₃).

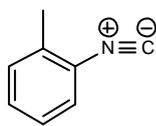
RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz): d 172.1 (C_{IV}, CO₂Me), 161.4 (CH, CHO), 149.9 (C_{IV}, COO^{*t*}-Bu), 135.6 (C_{Ivar(1)}), 130.7 (C_{Ivar(6)}), 124.9 (CHar₍₅₎), 124.6 (CHar₍₄₎), 123.0 (CHar₍₃₎), 119.2 (CHar₍₈₎), 115.7 (CHar₍₂₎), 115.2 (C_{Ivar(7)}), 84.2 (C_{IV}, C(CH₃)₃), 52.9 (CH₍₁₀₎), 51.5 (CH₃, OMe), 28.5 (CH₃, C(CH₃)₃), 27.7 (CH₂₍₉₎).

² D. Pelting, D. C. Horwell, *Synthesis*, **1990**, 6, 465.

HD5**3-(2-Isocyano-2-méthoxycarbonyl-éthyl)-indole-1-Boc²**

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): d 8.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, Har₍₂₎), 7.62 (s, 1H, Har₍₈₎), 7.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, Har₍₅₎), 7.36 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H, Har₍₃₎), 7.28 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H, Har₍₄₎), 4.58 (dd, *J* = 5.3 et 8.9 Hz, 1H, CH₍₁₀₎), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.37 (qd, *J* = 5.3 et 15.1 Hz, 2H, CH₂₍₉₎), 1.69 (s, 9H, C(CH₃)₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz): d 167.1 (C_{IV}, CO₂Me), 151.3 (C_{IV}, NC), 149.8 (C_{IV}, COO*t*-Bu), 135.8 (C_{Ivar(1)}), 129.9 (C_{Ivar(6)}), 125.4 (CHar₍₅₎), 125.2 (CHar₍₄₎), 123.1 (CHar₍₃₎), 118.7 (CHar₍₈₎), 115.9 (CHar₍₂₎), 113.6 (C_{Ivar(7)}), 84.4 (C_{IV}, C(CH₃)₃), 57.0 (CH₍₁₀₎), 53.9 (CH₃, OMe), 29.5 (CH₃, C(CH₃)₃), 28.6 (CH₂₍₉₎).

HD6*o*-tolylisonitrile

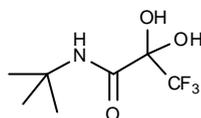
C_8H_7N
M : 117,15 g.mol⁻¹

Cet isonitrile avait déjà été préparé au laboratoire suivant la procédure de: Ugi, I. ; Meyr, R. dans *Organic Syntheses* ; Baumgarten, H. E. ; Ed. ; John Wiley & Sons, **1973**, Collect. Vol. V, p 1060-1063.

2. Hydrates

FD1

*N-ter-butyl-3,3,3-trifluoro-2,2-dihydroxy-propionamide*³



62%

C₇H₁₂F₃NO₃
M : 215,17 g.mol⁻¹

9.08 mL (64.4 mmol, 1.2 Eq.) d'anhydride trifluoroacétique sont ajoutés à une solution de *ter*-butylisonitrile (4.46 g 53.7 mmol, 1.0 Eq.) dans le DCM sec (107 mL, 0.5M) à -80 °C sous atmosphère inerte. L'ensemble est ensuite agité à cette température pendant 3h. Après addition de 26 mL de méthanol à -40 °C, le milieu réactionnel est agité à TA pendant 1h supplémentaire. Après évaporation des solvants sous pression réduite, l'hémiacétal est obtenu sous forme d'une huile incolore.

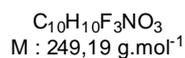
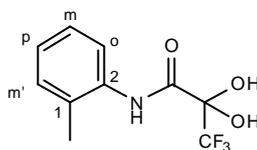
Le chauffage au reflux 24h dans une solution de toluène (150 mL), eau (30 mL) et HCl concentré (0.76 mL, 0.4 Eq.) mène, après évaporation des solvants, à l'hydrate de pyruvamide attendu (7.10 g) sous forme de cristaux blancs avec un rendement de **62%**.

R_f : 0.66 (EtOH / CH₂Cl₂, 5:95).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 8.67 (s élargi, 2H, 2*OH), 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 165.8 (C_{IV}, NHC=O), 122.9 (q, *J*_{C-F} = 290.1 Hz, C_{IV}, CF₃), 90.8 (q, ²*J*_{C-F} = 31.8 Hz, C_{IV}, CF₃-C(OH)₂), 50.9 (C_{IV}, C(CH₃)₃), 28.3 (C(CH₃)₃).

³ L. El Kaim, E. Pinot-Périgord, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 3799.

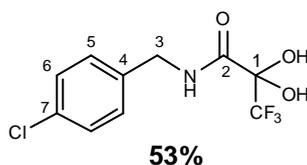
FD2**3,3,3-Trifluoro-2,2-dihydroxy-N-o-tolyl-propionamide³**

L'*o*-tolylisonitrile (6.3 mL, 50 mmol, 1.0 Eq.) est dissout dans le toluène distillé (125 mL, 0.4 M) et lentement abaissé à -80°C sous atmosphère inerte. Après addition lente de l'anhydride trifluoroacétique (8.5 mL, 60 mmol, 1.2 Eq.), l'ensemble est maintenu sous agitation 2h à cette même température. La réaction est ensuite stoppée à l'aide de 15 mL de méthanol puis le milieu réactionnel est laissé remonter lentement à TA. Après évaporation du solvant et purification sur gel de silice (hydrolysant l'hémiacétal), l'hydrate de pyruvamide attendu (8.2 g) est obtenu sous forme de cristaux blanc cassé avec un rendement de **66%**.

R_f : 0.70 (EtOH / DCM, 5 : 95)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 8.16 (s élargi, 1H, NH), 7.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, CHar_(o)), 7.27-7.19 (m, 3H, CHar_(m, m', p)), 4.35 (s élargi, 2H, 2*(OH)), 2.29 (s, 3H, Ar-CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 160.0 (C_{IV}, NHC=O), 138.5 (C_{Ivar(2)}), 131.2 (C_{Ivar(1)}), 123.4 (q, *J*_{C-F} = 287.8 Hz, C_{IV}, CF₃), 127.4 (CHar_(m')), 127.2 (CHar_(m, o)), 123.2 (CHar_(p)), 89.4 (q, ²*J*_{C-F} = 34.4 Hz, C_{IV}, CF₃-C(OH)₂), 17.7 (Ar-CH₃).

FD3*N*-(4-chloro-benzyl)-3,3,3-trifluoro-2,2-dihydroxy-propionamide³**53%**

$C_{10}H_9ClF_3NO_3$
 M : 283,63 g.mol⁻¹

1.3 mL d'anhydride trifluoroacétique (9.07 mmol, 1.2 Eq.) sont additionnés à une solution de *p*-chlorobenzylisonitrile (7.56 mmol, 1mL, 1.0 Eq.) dans 20 mL de DCM à -80°C sous atmosphère inerte. Le tout est laissé remonter à -70°C et maintenu sous agitation pendant 3 heures à cette température.

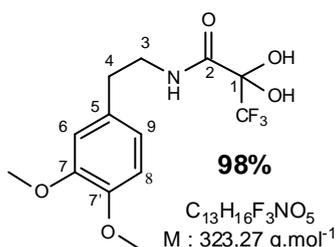
5 mL d'eau et 500 mg de bicarbonate de sodium sont ajoutés au mélange sous agitation avant de laisser remonter celui-ci à température ambiante. Lorsque l'hydrate commence à précipiter, 5 mL de toluène sont ajoutés à la solution et l'ensemble est filtré sur fritté. Le solide obtenu est lavé avec 10 mL d'un mélange eau/acétone (50:50) et séché jusqu'à obtention d'une poudre blanche (850 mg).

Le filtrat résiduel est extrait avec deux fois 15 mL d'éther. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. La chromatographie sur gel de silice de ce résidu (gradient d'Et₂O de 10 à 40 % dans le DCM) fournit 292 mg d'une poudre blanche ajoutée à la poudre précédente pour donner 1.14 g de produit cherché avec un rendement de **53 %**.

R_f 0.70 (EtOH / DCM, 5:95)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 8.69 (s élargi, 1H, NH), 7.65 (s, 2H, 2*(OH)), 7.20-7.23 (m, 2H, CHar₍₅₎), 7.10-7.11 (m, 2H, CHar₍₆₎), 4.10 (s, 2H, CH₂₍₃₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 166.9 (C_{IV}, NHC=O₍₂₎), 138.5 (C_{Ivar(4)}), 131.6 (C_{Ivar(7)}), 129.3 (2*CHar₍₅₎), 128.4 (2*CHar₍₆₎), 122.9 (q, J_{C-F} = 289.7 Hz, C_{IV}, CF₃), 90.8 (q, ²J_{C-F} = 31.1 Hz, C_{IV}, CF₃-C(OH)₂), 42.0 (CH₂₍₃₎).

FD4***N*-[2-(3,4-Diméthoxy-phényl)-éthyl]-3,3,3-trifluoro-2,2-dihydroxy-propionamide³**

8.9 mL d'anhydride trifluoroacétique (62.8 mmol, 1.2 Eq.) sont additionnés à une solution d'homovératrylisonitrile (10.0 g, 53.0 mmol, 1.0 Eq.) dans 20 mL de DCM à -80°C sous atmosphère inerte. Le tout est laissé remonter à -50°C et maintenu sous agitation pendant 2 heures à cette température.

100 mL d'une solution eau/acétone (50:50) sont ajoutés au mélange sous agitation avant de laisser remonter celui-ci à température ambiante. Après addition de 50 mL d'une solution de bicarbonate de sodium, la phase aqueuse est extraite avec 4 fois 50 mL de DCM. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 10 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl et séchées sur MgSO_4 anhydre. Après filtration et concentration sous pression réduite, le produit attendu est obtenu pur sous forme d'une poudre blanche (16.8 g) avec un rendement de **98%**.

R_f 0.38 (100% DCM).

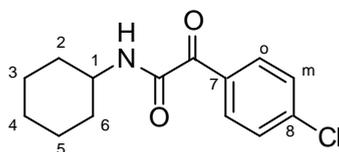
RMN ¹H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, $\text{CHar}_{(8)}$), 6.75 (dd, $J = 8.4 ; 2.0$ Hz, 1H, $\text{CHar}_{(9)}$), 6.72 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, $\text{CHar}_{(6)}$), 6.57 (s élargi, 1H, NH), 3.89 (s, 6H, 2*(OCH_3)), 3.61 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H, $\text{NH-CH}_2_{(3)}$), 2.83 (t, $J = 6.7$ Hz, Ar- $\text{CH}_2_{(4)}$), 2.10 (s élargi, 2H, 2*(OH)).

RMN ¹³C (CDCl_3 , 100.6 MHz) : δ 187.9 (C_{IV} , $\text{NHC}=\text{O}_{(2)}$), 149.4 ($\text{C}_{\text{Ivar}_{(7,7)}}$), 130.7 ($\text{C}_{\text{Ivar}_{(5)}}$), 124.3 (q, $J_{\text{C-F}} = 299.1$ Hz, C_{V} , CF_3), 121.1 ($\text{CHar}_{(9)}$), 112.2 ($\text{CHar}_{(6)}$), 111.7 ($\text{CHar}_{(8)}$), 91.1 (C_{IV} , $\text{CF}_3\text{-C}(\text{OH})_2$), 56.3 (OCH_3), 56.2 (OCH_3), 42.2 ($\text{CH}_2_{(3)}$), 35.2 ($\text{CH}_2_{(4)}$).

3. Nef

C9

2-(4-Chloro-phényl)-N-cyclohexyl-2-oxo-acétamide



38%

$C_{14}H_{16}ClNO_2$
M : 265,74 g.mol⁻¹

Le cyclohexylisocyanure (125 μ L, 1.0 mmol) et le chlorure de *para*-chlorobenzoyl (127 μ L, 1 mmol) sont agités en solution dans le DCM une nuit à TA. La réaction est ensuite stoppée par l'ajout de 5 mL d'une solution aqueuse de K_2CO_3 saturée. Le milieu réactionnel est dilué dans 5 mL de DCM et 5 mL d'eau puis les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite à l'aide de 3 fois 5 mL de DCM. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$ anhydre, filtrées et concentrées sous vides pour conduire à 100 mg du cétoamide C7 attendu avec un rendement de **38%**.

Rf : 0.40 (100% DCM).

RMN ¹H ($CDCl_3$, 400 MHz) : δ 8.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, $CH_{ar(o)}$), 7.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, $CH_{ar(m)}$), 7.03 (s élargi, 1H, NH), 3.85-3.73 (m, 1H, $CH_{(1)}$), 1.96-1.92 (m, 2H, $CH_{2(2)}$), 1.76-1.71 (m, 2H, $CH_{2(6)}$), 1.63-1.16 (m, 6H, $CH_{2(3, 4 \text{ et } 5)}$).

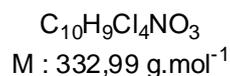
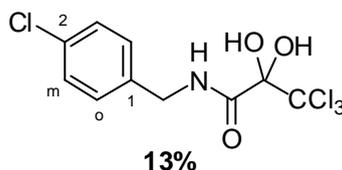
RMN ¹³C ($CDCl_3$, 100.6 MHz) : δ 187.1 (C_{IV} , $PhC=O$), 160.9 (C_{IV} , $NHC=O$), 141.3 ($C_{Ivar(8)}$), 134.9 ($CH_{ar(m)}$), 132.2 ($C_{Ivar(7)}$), 129.2 ($CH_{ar(o)}$), 48.9 ($CH_{(1)}$), 25.8 (3 CH_2), 25.1 (2 CH_2).

HRMS calculée pour $C_{14}H_{16}O_2NCl$: 265.0870, trouvée 215.0879.

4. Trichloropyruvamides

E1

*3,3,3-Trichloro-N-(4-chloro-benzyl)-
2,2-dihydroxy-propionamide*



A une solution de 4-chlorobenzylisonitrile (7.56 mmol, 1mL) sont ajoutés 20 mL de DCM dans un ballon sous atmosphère inerte. L'ensemble est refroidi à -60°C et 1 mL de chlorure de trichloroacétyle (1.2 éq.) sont additionnés au mélange. Le tout est remonté à TA puis maintenu sous agitation pendant 4 heures à cette température.

10 mL d'une solution de Na₂CO₃ saturée sont ajoutés au mélange. La phase aqueuse est extraite avec 2 fois 5 mL de DCM. Après réunion, les phases organiques sont lavées avec 2 fois 10 mL d'une solution de NaCl saturée, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées puis concentrées sous pression réduite afin d'obtenir 1792.6 mg de brut.

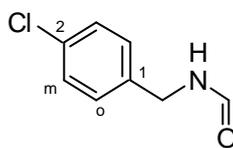
Après purification sur gel de silice (éluant : 100% DCM), l'hydrate de trichloropyruvamide est isolé avec un rendement de **13%** (soit 327 mg) accompagné de **65%** du formamide E2 indésirable.

R_f : 0.45 (100% DCM).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 9.21 (s élargi, 2H, 2*OH), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H, CHar_(o)), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 2H, CHar_(m)), 6.71 (t, J = 6.2 Hz, 1H, NH), 4.16 (d, J = 6.2 Hz, 2H, CH₂-NH).

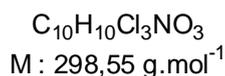
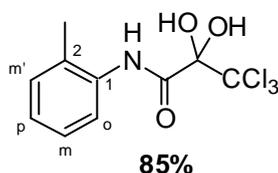
RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 167.9 (C_{IV}, NHC=O), 137.2 (C_{Ivar(1)}), 130.2 (C_{Ivar(2)}), 128.4 (CHar_(m)), 126.8 (CHar_(o)), 99.2 (C_{IV}, C(OH)₂(CCl₃)), 98.3 (C_{IV}, CCl₃), 45.9 (CH₂-Ar).

Masse (ID ICP NH₃) m/z : 333 (MH⁺), 298 (MH⁺-Cl).

E2*N*-(4-Chloro-benzyl)-formamide**65%**C₈H₈ClNOM : 169,61 g.mol⁻¹**R_f** : 0.55 (Et₂O/EP, 20/80).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 9.89-9.72 (m, 1H, NH), 8.67 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, NHCHO), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, CHar_(o)), 7.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, CHar_(o)), 4.17 (d, *J* = 5.6 Hz, CH₂-Ar).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 161.7 (CH, CHO), 132.8 (C_{Ivar}(₁)), 131.2 (C_{Ivar}(₂)), 128.8 (CHar_(m)), 128.1 (CHar_(o)), 43.9 (CH₂-Ar).

E3**3,3,3-Trichloro-2,2-dihydroxy-N-*o*-tolyl-propionamide**

A une solution d'*ortho*-tolylisonitrile (1 mmol, 117 mg) sont ajoutés 3 mL de DCM dans un ballon sous atmosphère inerte. L'ensemble est refroidi à -20°C et 219 µL d'anhydride trichloroacétique (1.2 éq.) sont additionnés au mélange. Le tout est remonté à TA puis maintenu sous agitation pendant 12 heures à cette température.

5 mL d'une solution de Na₂CO₃ saturée sont ajoutés au mélange. La phase aqueuse est extraite avec 2 fois 5 mL de DCM. Après réunion, les phases organiques sont lavées avec 2 fois 10 mL d'une solution de NaCl saturée, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées puis concentrées sous pression réduite.

Après purification sur gel de silice, l'hydrate de trichloropyruvamide est isolé avec un rendement de **85%** (soit 253 mg).

R_f : 0.40 (100% DCM).

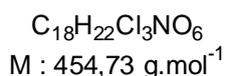
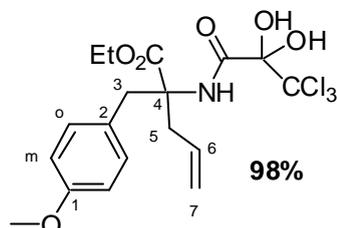
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 9.21 (s élargi, 2H, 2*OH), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, CHar_(o)), 7.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, CHar_(m)), 6.71 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, NH), 4.16 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂-NH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 166.6 (C_{IV}, NHC=O), 135.0 (C_{Ivar(1)}), 132.7 (C_{Ivar(2)}), 129.4 (CHar_(m')), 126.2 (CHar_(o)), 125.5 (CHar_(p)), 125.2 (CHar_(m)), 100.2 (C_{IV}, C(OH)₂(CCl₃)), 99.0 (C_{IV}, CCl₃), 17.9 (CH₃-Ar).

IR ν (cm⁻¹) :

E4

*2-(4-Méthoxy-benzyl)-2-(3,3,3-trichloro-2,2-dihydroxy-propionylamino)
-pent-4-énoate d'éthyle*



L'hydrate de trichloropyruvamide **E4** est synthétisé dans les mêmes conditions que **E3** à l'aide de 273 mg d'isonitrile (1mmol, 1 Eq.), 219 mL d'anhydride trichloroacétique (1.2 mmol, 1.2 Eq.) dans 3 mL de DCM.

445 mg de l'hydrate **E4** sont obtenus après purification sur gel de silice (gradient : de 10 à 50% E dans DCM) sous forme d'un liquide translucide avec un rendement de **98%**.

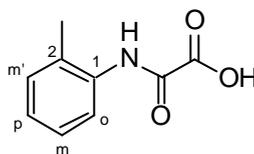
Rf : 0.35 (50% E dans DCM)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 8.78 (s élargi, 1H, NH), 7.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, CH_{ar(o)}), 6.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, CH_{ar(m)}), 5.75 (m, 1H, CH₍₆₎), 5.18-5.10 (m, 2H, CH₂₍₇₎), 4.29-4.17 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.59 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, CH₂₍₃₎), 3.42 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, CH₂₍₅₎), 3.26 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, CH₂₍₃₎), 2.68 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, CH₂₍₅₎), 1.31 (m, 3H, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 172.2 (C_{IV}, CO₂Et), 165.5 (C_{IV}, NHC=O), 159.1 (C_{Ivar(1)}), 131.7 (CH₍₆₎), 130.8 (C_{Ivar(2)}), 127.6 (CH_{ar(o)}), 120.4 (CH₂₍₇₎), 114.3 (CH_{ar(m)}), 102.3 (C_{IV}, C(OH)₂(CCl₃)), 97.3 (C_{IV}, CCl₃), 67.3 (C_{IV(4)}), 62.8 (CH₂, OCH₂CH₃), 55.6 (OCH₃), 39.9 (CH₂₍₅₎), 39.4 (CH₂₍₃₎), 14.6 (CH₃, OCH₂CH₃).

IR v (cm⁻¹) : 3371, 2980, 2356, 1731, 1683, 1527, 1300, 1247, 1165, 1023.

HRMS calculée pour C₁₈H₂₂O₆NCl₃ : 453.0513, trouvée : 453.0531.

E5*Acide N-o-tolyl-oxalamique***97%** $C_9H_9NO_3$ M : 179,17 g.mol⁻¹

Le chloropyruvamide **E3** (299 mg, 1 mmol) est chauffé 1h au reflux du toluène (0.3M) en présence de 1.2 Eq. de morpholine (95 µL, 1.2 mmol). Après concentration sous pression réduite, le brut est dilué dans 5 mL d'éther et lavé à l'aide de 2 fois 2 mL d'une solution aqueuse d'acide citrique. La phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre, filtrée et concentrée sous pression réduite. Seul l'acide **E5** est isolé très proprement avec un rendement de **97%** (soit 174 mg).

Rf : 0.25 (50% E dans DCM).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 9.81 (s élargi, 1H, NH), 7.99 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, CHar_(o)), 7.35 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, CHar_(p)), 7.13 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, CHar_(m et m')), 2.11 (s, 3H, Ar-CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 165.4 (C_{IV}, NHC=O), 162.5 (C_{IV}, CO₂H), 134.9 (C_{Ivar(1)}), 132.8 (C_{Ivar(2)}), 130.6 (CHar_(m')), 126.5 (CHar_(m)), 126.3 (CHar_(o)), 125.5 (CHar_(p)), 17.9 (Ar-CH₃).

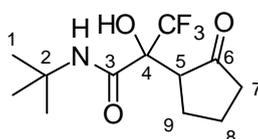
5. Addition de cétones

Procédure générale pour la synthèse de fluorocétones fonctionnalisées

A une suspension de pyruvamide dans le toluène (0.2M) sont ajoutés 1.0 Eq. d'amine et 2.0 Eq. de cétone. L'ensemble est chauffé 30 minutes à 80°C puis porté au reflux du solvant le temps indiqué. Après élimination du toluène sous pression réduite, le brut est repris dans l'éther et lavé 2 fois avec une solution aqueuse d'acide citrique saturée. La phase étherée est séchée sur MgSO₄ anhydre, filtrée et concentrée sous pression réduite. La purification du brut par chromatographie flash sur gel de silice avec un gradient d'Et₂O dans l'EP fournit la fluorocétone désirée.

F7

N-tert-Butyl-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(2-oxocyclopentyl)-propionamide



24%

C₁₂H₁₈F₃NO₃

M : 281,27 g.mol⁻¹

A une solution de 113 mg (0.525 mmol, 1.0 Eq.) de *N-tert*-butyl-3,3,3-trifluoro-2,2-dihydroxy-propionamide **FD1** dans 2.5 mL de chlorobenzène (0.2M) sont ajoutés 148 µL (1.05 mmol, 2.0 Eq.) d'acide trifluoroacétique. L'ensemble est laissé sous agitation à température ambiante 15 heures. 93 µL (0.58 mmol, 1.1 Eq.) de morpholinocyclopentène sont additionnés à cette température et l'ensemble laissé sous agitation à nouveau 15 heures. Après concentration sous pression réduite, le brut obtenu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant: AcOEt/CH₂Cl₂ (20:80)). 35 mg de la fluorocétone F7 sont obtenus avec un rendement de 24%.

R_f : 0.30 (CH₂Cl₂).

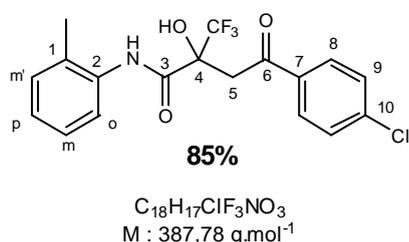
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.05 (s, 1H, OH), 5.19 (s, 1H, NH), 2.76 (dd, *J* = 11.7 et 8.1 Hz, 1H, H₍₅₎), 2.41–2.29 (m, 2H, H_(7 et 9)), 2.21–2.08 (m, 3H, H_(7, 8, 9)), 1.84–1.72 (m, 1H, H₍₈₎), 1.42 (s, 9H, H₍₁₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 216.5 (C_{IV}, C₆), 165.9 (C_{IV}, C₃), 124.3 (q, *J*_{C-F} = 287.6 Hz, CF₃), 76.7 (q, *J*_{C-F} = 27.9 Hz, C₄), 52.7 (C_{IV}, C₂), 51.7 (CH, C₅), 38.7 (CH₂, C₇), 28.7 (CH₃, C₁), 25.8 (CH₂, C₉), 20.7 (CH₂, C₈).

IR (CCl₄, CaF₂) ν (cm⁻¹) : 2967, 2927, 1699, 1523, 1193.

Masse (ID ICP NH₃) *m/z*. 299 (MNH₄⁺), 282 (MH⁺), 264.

HRMS : calculée pour C₁₂H₁₈O₃NF₃ : 281.1239, mesurée : 281.1232.

F8'4-(4-Chlorophényl)-2-hydroxy-4-oxo-N-o-tolyl-2-trifluorométhyl-butyramide

Pyruvamide : 3,3,3-trifluoro-2,2-dihydroxy-N-o-tolyl-propionamide **FD2**, 100 mg (0.40 mmol, 1 Eq.).

Amine : Pyrrolidine, 34 μ L (0.40 mmol, 1 Eq.).

Cétone : p-chloroacétophenone 74 mg (0.48 mmol, 1.2 Eq.).

Chauffage : 1h à 110°C.

Rendement : **85%** (soit 164 mg) sous forme d'un solide blanc après purification sur gel de silice avec un gradient d'Et₂O (de 10 à 20%) dans l'EP.

Rf : 0.20 (Et₂O/EP, 20/80).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 8.67 (s, 1H, NH), 7.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, CHar₍₈₎), 7.78-7.76 (m, 1H, CHar), 7.48 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, CHar₍₉₎), 7.22-7.18 (m, 2H, CHar), 7.13-7.09 (m, 1H, CHar), 6.08 (s, 1H, OH), 4.16 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, CH₂₍₅₎), 3.35 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, CH₂₍₅₎), 2.29 (s, 3H, Ar-CH₃).

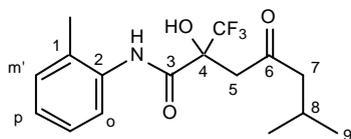
RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 199.9 (C_{IV}, C=O₍₆₎), 165.4 (C_{IV}, NHC=O₍₃₎), 142.0 (C_{Ivar(10)}), 134.9 (C_{Ivar(2)}), 134.3 (C_{Ivar(7)}), 131.0 (CHar_(m')), 130.4 (CHar₍₈₎), 129.8 (C_{Ivar(1)}), 129.7 (CHar₍₉₎), 127.2 (CHar), 126.3 (CHar), 123.5 (q, $J_{C-F} = 285.1$ Hz, C_{IV}, CF₃), 122.9 (CHar_(o)), 78.1 (q, $^2J_{C-F} = 29.0$ Hz, C_{IV}, CF₃-C₍₄₎(OH)), 37.9 (CH₂₍₅₎), 17.8 (Ar-CH₃).

IR (CH₂Cl₂, CaF₂) ν (cm⁻¹) : 2926, 2855, 1705, 1591, 1531, 1458, 1187, 1095.

Masse (ID ICP NH₃) m/z : 389 (MH⁺), 366.

Micro analyse : calculée pour C₁₈H₁₇ClF₃NO₃ : C 56.04, H 3.92 ; trouvée : C 55.86, H 3.94.

Pt fusion : 147 - 148 °C.

F8**2-Hydroxy-6-méthyl-4-oxo-N-o-tolyl-2-trifluorométhyl-heptanamide****53%**

$C_{16}H_{20}F_3NO_3$
M : 331,33 g.mol⁻¹

Pyruvamide : 3,3,3-trifluoro-2,2-dihydroxy-N-o-tolyl-propionamide **FD2**, 100 mg (0.40 mmol, 1 Eq.).

Amine : Pyrrolidine, 34 μ L (0.40 mmol, 1 Eq.).

Cétone : 4-méthylpentan-2-one, 102 μ L (0.80 mmol, 2 Eq.).

Chauffage : 1h au reflux.

Rendement : **53%** (soit 164 mg) sous forme d'un solide blanc après purification sur gel de silice avec un gradient d'Et₂O (de 20 à 40%) dans l'EP.

R_f : 0.33 (Et₂O/EP, 50/50).

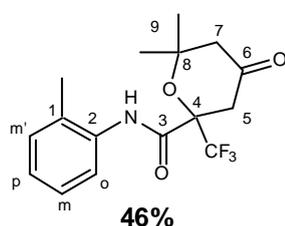
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 8.66 (s, 1H, NH), 7.36-7.12 (m, 4H, CH_{ar(m, m', o, p)}), 6.07 (s, 1H, OH), 3.56 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, CH₂₍₅₎), 2.90 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, CH₂₍₅₎), 2.46 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH₂₍₇₎), 2.29 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.16 (hept, $J = 6.6$ Hz, 1H, CH₍₈₎), 0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H, 2*(CH₃₍₉₎)).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 212.9 (C_{IV}, C=O₍₆₎), 165.6 (C_{IV}, NHC=O₍₃₎), 134.9 (C_{Ivar(2)}), 131.0 (CH_{ar(m')}), 129.9 (C_{Ivar(1)}), 127.2 (CH_{ar(m)}), 126.3 (CH_{ar(o)}), 123.1 (CH_{ar(p)}), 122.9 (q, $J_{C-F} = 321.9$ Hz, G_V, CF₃), 92.7 (q, $^2J_{C-F} = 32.0$ Hz, G_V, CF₃-C₍₄₎(OH)), 22.3 (CH₃₍₉₎), 17.8 (Ar-CH₃).

Masse (ID ICP NH₃) m/z 333 (MH⁺).

Micro analyse : calculée pour C₁₆H₂₀F₃NO₃ : C 58.00, H 6.08 ; trouvée : C 57.86, H 6.04.

IR (CH₂Cl₂, CaF₂) ν (cm⁻¹) : 3385, 2959, 1671, 1529, 1459, 1197.

F9**6,6-Diméthyl-4-oxo-2-trifluorométhyl-tétrahydropyran-2-N-o-tolyl-carboxamide**

$C_{16}H_{18}F_3NO_3$
M : 329,31 g.mol⁻¹

Pyruvamide : 3,3,3-trifluoro-2,2-dihydroxy-N-o-tolyl-propionamide

FD2, 100 mg (0.40 mmol, 1 Eq.).

Amine : Pyrrolidine, 34 μ L (0.40 mmol, 1 Eq.).

Cétone : 4-Méthyl-pent-3-en-2-one, 916 μ L (0.80 mmol, 2 Eq.).

Chauffage : 2h30 au reflux.

Rendement : **46%** (soit 60 mg) sous forme d'un solide blanc après purification sur gel de silice avec un gradient d'Et₂O (de 20 à 40%) dans l'EP.

Rf : 0.60 (Et₂O/EP 60:40)

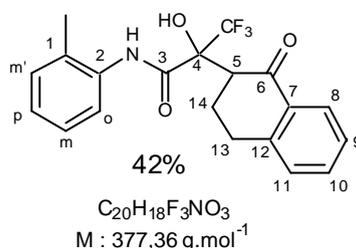
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 8.65 (s élargi, 1H, NH), 7.94 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, CHar_(o)), 7.28-7.24 (m, 2H, CHar_(m, m')), 7.15 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, CHar_(p)), 3.49 (d, $J = 18.9$ Hz, 1H, CH₂₍₅₎), 2.95 (d, $J = 18.9$ Hz, 1H, CH₂₍₅₎), 2.57 (s, 2H, CH₂₍₇₎), 2.33 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.52 (s, 3H, CH₃₍₉₎), 1.48 (s, 3H, CH₃₍₉₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 201.8 (C_{IV}, C=O₍₆₎), 165.4 (C_{IV}, NHC=O₍₃₎), 135.0 (C_{Ivar(2)}), 131.1 (CHar_(m)), 128.9 (C_{Ivar(1)}), 127.5 (CHar_(m')), 126.2 (CHar_(o)), 119.9 (CHar_(p)), 120.4 (q, $J_{C-F} = 252.1$ Hz, C_{IV}, CF₃), 79.5 (q, $^2J_{C-F} = 28.8$ Hz, C_{IV}, CF₃-C₍₄₎), 78.4 (C_{IV(8)}), 50.6 (CH₂₍₅₎), 37.6 (CH₂₍₇₎), 30.7 (CH₃₍₉₎), 30.1 (CH₃₍₉₎), 18.0 (Ar-CH₃).

Masse (ID ICP NH₃) m/z : 331 (MH⁺)

Microanalyse : trouvée pour C₁₆H₁₈F₃NO₃ : C 58.29, H 5.59 ; calculée : C 58.35, H 5.51.

IR (CH₂Cl₂, CaF₂) ν (cm⁻¹) : 1728, 1700, 1529, 1457, 1172, 1051.

F12**3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(1-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalèn-2-yl)-N-o-tolyl-propionamide**

A une solution de *N*-tolyl-3,3,3-trifluoro-2,2-dihydroxy-propionamide (100 mg, 0.4 mmol) dans le toluène (4 mL, 0.1 M) sont ajoutés 40 μ L de pipéridine (0.4 mmol, 1 équ.) et 106 μ L d' α -tétralone (0.8 mmol, 2.0 équ.). L'ensemble est agité sous argon à 60°C pendant 1h puis à 110°C pendant 24h. Le mélange réactionnel est évaporé sous vide puis purifié sur colonne de silice (DCM/EP 70/30). **42 %** (soit 63 mg) du produit attendu sont isolés sous forme d'un solide blanc rosé.

Rf 0.60 (Et₂O/EP 60:40)

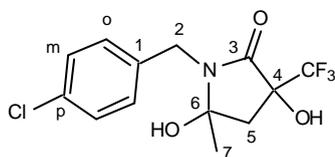
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 8.61 (s, 1H, NH), 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, CHar_(o)), 7.86 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, CHar₍₈₎), 7.53 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, CHar_(p)), 7.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, CHar₍₉₎), 7.29-7.23 (m, 3H, CHar_(m, m', 11)), 7.12 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, CHar₍₁₀₎), 5.82 (s, 1H, OH), 3.77 (dd, $J = 14.4 ; 5.3$ Hz, 1H, CH₍₅₎), 3.24-3.06 (m, 2H, CH₂₍₁₃₎), 2.72 (dd, $J = 14.4$ et 5.3 Hz, 1H, CH₂₍₁₄₎), 2.34 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.25 (dd, $J = 13.4$ et 5.3 Hz, 1H, CH₂₍₁₄₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 204.8 (C_{IV}, CO₍₆₎), 166.1 (C_{IV}, NHCO₍₃₎), 144.3 (C_{IV}, C₍₁₂₎), 135.1 (C_{Ivar(1)}), 135.0 (CHar), 132.4 (C_{IV(7)}), 130.9 (CHar_(m')), 129.9 (C_{Ivar(2)}), 129.1 (CHar), 128.1 (CHar), 127.3 (CHar), 127.2 (CHar_(p)), 126.1 (CHar_(o)), 123.4 (q, $J_{C-F} = 285.9$ Hz, C_{IV}, CF₃), 123.1 (CHar_(m)), 79.2 (q, $^2J_{C-F} = 27.8$ Hz, C_{IV(4)}), 50.9 (CH₍₅₎), 29.5 (CH₂₍₁₃₎), 25.2 (CH₂₍₁₄₎), 17.9 (Ar-CH₃).

Masse (ID ICP NH₃) m/z : 377 (M), 376 (M - H⁺)

IR (CH₂Cl₂, CaF₂) : 3390, 2925, 2360, 1683, 1601, 1533, 1458, 1248, 1183, 1155.

Microanalyse : calculée pour C₂₀H₁₈F₃NO₃: C 63.66, H 4.81 ; trouvée : C 63.61, H 4.90.

F13*N*-(4-Chloro-benzyl)-3,5-dihydroxy-5-méthyl-3-trifluorométhyl-pyrrolidin-2-one**28%**

$C_{13}H_{13}ClF_3NO_3$
 M : 323,70 g.mol⁻¹

Pyruvamide : *N*-(4-chloro-benzyl)-3,3,3-trifluoro-2,2-dihydroxy-propionamide, 125 mg (0.44 mmol, 1 Eq.).

Amine : 1-benzylpipérazine, 38 μ L (0.22 mmol, 0.5 Eq.).

Cétone : Acétone, 322 μ L (4.40 mmol, 10 Eq.).

Chauffage : 3h à 80°C.

Rendement : **28%** (soit 40.5 mg) sous forme d'un solide blanc après purification sur gel de silice avec un gradient d'Et₂O (de 40 à 70%) dans l'EP.

Rf 0.25 (Et₂O/EP 50/50).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.51 (s élargi, 1H, OH), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, CHar_(m)), 7.23 (s élargi, 1H, OH), 7.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, CHar_(o)), 4.71 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, CH₂₍₂₎), 4.32 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, CH₂₍₂₎), 2.59 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, CH₂₍₅₎), 2.40 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, CH₂₍₅₎), 1.38 (s, 3H, CH₃₍₇₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 169.7 (C_{IV}, NC=O₍₃₎), 135.8 (C_{Ivar(1)}), 133.8 (C_{Ivar(p)}), 129.3 (CHar_(o)), 129.3 (CHar_(m)), 124.4 (q, $J_{C-F} = 196.9$ Hz, C_{IV}, CF₃), 88.2 (C_{IV(6)}), 76.3 (q, $^2J_{C-F} = 31.5$ Hz, C_{IV}, CF₃C₍₆₎OH), 43.9 (CH₂₍₂₎), 42.6 (CH₂₍₅₎), 26.7 (CH₃₍₇₎).

Masse (ID, ICP, NH₃) m/z : 324 (M), 325 (MH⁺).

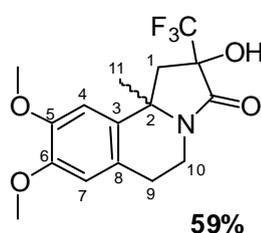
Micro analyse : calculée pour C₁₃H₁₃ClF₃NO₃ : C 48.24, H 4.05; trouvée : C 48.30, H 4.01.

6. Cyclisation *N*-acyliminium

De façon générale, la cétone est ajoutée à une solution d'hydrate de pyruvamide **FD4** (143 mg, 0.44 mmol, 1.0 Eq.) dans le toluène (0.5 M) en présence d'un demi équivalent de *N*-benzylpipérazine (38 μ L, 0.22 mmol, 0.5 Eq.). L'ensemble est ensuite chauffé au reflux le temps indiqué. Après contrôle de la disparition de l'hydrate par CCM, le solvant est évaporé sous pression réduite et le brut est remis en suspension dans 1 mL d'acide trifluoroacétique. Après 1 heure à TA, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite et le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

F14

2-Hydroxy-8,9-diméthoxy-10*b*-méthyl-2-trifluorométhyl-1,5,6,10*b*-tétrahydro-2*H*-pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-one



Cétone : acétone 400 μ L (4.40 mmol, 10.0 Eq.).

Chauffage : 3h à 110°C.

Rendement : **59%** (soit 95 mg) sous forme d'un solide blanc après purification sur gel de silice avec un gradient d'Et₂O (de 80 à 90%) dans l'EP.

C₁₆H₁₈F₃NO₄
M : 345,31g.mol⁻¹

R_f 0.45 (Et₂O / DCM 10 / 90)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 6.88 (s élargi, 1H, OH), 6.45 (s, 1H, Har₍₄₎), 6.23 (s, 1H, Har₍₇₎), 3.67 (s élargi, 6H, 2(OCH₃)), 3.33 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, CH₂₍₁₎), 3.17-3.11 (m, 1H, CH₂₍₁₀₎), 3.05-2.99 (m, 1H, CH₂₍₁₀₎), 2.96-2.92 (m, 1H, CH₂₍₉₎), 2.83 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, CH₂₍₁₎), 2.76-2.70 (m, 1H, CH₂₍₉₎), 1.57 (s, 3H, CH₃₍₁₀₎).

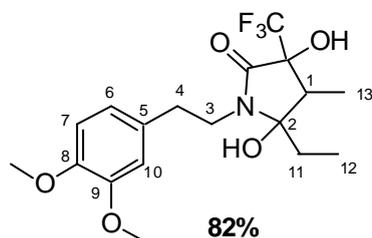
RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 167.7 (C_{IV}, NC=O), 135.8 (C_{Ivar(5)}), 133.8 (C_{Ivar(6)}), 135.8 (C_{Ivar(3)}), 129.5 (C_{Ivar(8)}), 125.4 (q, $J_{C-F} = 191.8$ Hz, C_{IV}, CF₃), 114.4 (CHar₍₇₎), 111.5 (CHar₍₄₎), 88.2 (q, $^2J_{C-F} = 31.5$ Hz, C_{IV}, CF₃COH), 67.3 (C_{IV(2)}), 56.2 (CH₃, 2(OCH₃)), 45.9 (CH₂₍₁₎), 34.6 (CH₂₍₁₀₎), 28.7 (CH₃₍₁₁₎), 26.4 (CH₂₍₉₎).

IR (v, cm⁻¹) : 730, 1154, 1269, 1358, 1515, 1688.

HRMS : calculée pour C₁₆H₁₈O₄NF₃ : 345.1188, mesurée : 345.1187.

F15

*1-[2-(3,4-Diméthoxy-phényl)-éthyl]-5-éthyl
-3,5-dihydroxy-4-méthyl-3-trifluorométhyl-pyrrolidin-2-one*

**82%**

$C_{18}H_{24}F_3NO_5$
M : 391,38 g.mol⁻¹

Cétone : diéthylcétone 70 μL (0.88 mmol, 2.0 Eq.).

Chauffage : 6h à 110°C.

Rendement : **82%** (soit 143 mg) sous forme d'un solide blanc après purification sur gel de silice avec un gradient d'Et₂O (de 80 à 100%) dans l'EP.

R_f 0.45 (Et₂O / DCM 10 / 90)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 6.65-6.62 (m, 1H, Har₍₇₎), 6.47 (s, 1H, Har₍₁₀₎), 6.40-6.34 (m, 1H, Har₍₆₎), 4.92 (s élargi, 2H, 2OH), 3.78 (s, 6H, 2 OCH₃), 3.20-3.13 (m, 2H, CH₍₃₎), 3.09-3.05 (m, 1H, CH₍₁₎), 3.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂₍₄₎), 2.87-2.64 (m, 1H, CH₂₍₁₁₎), 2.38-2.13 (m, 1H, CH₂₍₁₁₎), 1.18 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃₍₁₃₎), 1.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃₍₁₂₎).

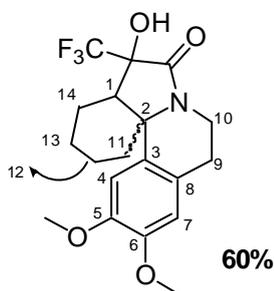
RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 166.3 (C_{IV}, NC=O), 148.6 (C_{Ivar(9)}), 147.2 (C_{Ivar(8)}), 133.5 (C_{Ivar(5)}), 119.1 (CH_{ar(6)}), 116.8 (q, *J*_{C-F} = 258.9 Hz, C_{IV}, CF₃), 111.0 (CH_{ar(7)}), 110.3 (CH_{ar(10)}), 99.3 (C_{IV(2)}), 83.8 (q, ²*J*_{C-F} = 31.2 Hz, C_{IV}, CF₃COH), 55.4 (CH₃, 2(OCH₃)), 49.3 (CH₍₁₎), 48.9 (CH₂₍₃₎), 33.7 (CH₂₍₄₎), 32.9 (CH₂₍₁₁₎), 9.8 (CH₃₍₁₃₎), 9.6 (CH₃₍₁₂₎).

IR (ν, cm⁻¹) : 760, 1163, 1269, 1516, 1685.

HRMS : calculée pour C₁₈H₂₄O₅NF₃ : 391.1607, mesurée : 391.1609.

F16

*5-Hydroxy-11,12-diméthoxy-5-trifluorométhyl-
1,2,3,4,4a,5,8,9-octahydro-indolo[7a,1-a]isoquinolin-6-one*



$C_{19}H_{22}F_3NO_4$
M : 385,38 g.mol⁻¹

Cétone : cyclohexanone 90 μ L (0.88 mmol, 2.0 Eq.).

Chauffage : 3h à 130°C.

Rendement : **60%** (soit 102 mg) d'un mélange de deux dias dans un rapport 1 :4.3, sous forme d'un gel rose pâle après purification sur gel de silice avec un gradient d'Et₂O (de 40 à 100%) dans l'EP.

R_f 0.45 (Et₂O / DCM 10 / 90)

Dia 1 majoritaire :

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 6.78 (s élargi, 1H, OH), 6.44 (s, 1H, Har₍₄₎), 6.18 (s, 1H, Har₍₇₎), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.56 (s, 3H, OCH₃), 3.29 (dd, $J = 13.7$ et 2.5 Hz, 1H, CH₍₁₎), 3.13-3.07 (m, 1H, CH₂₍₁₀₎), 3.01-2.91 (m, 2H, CH₂₍₁₀ et ₉₎), 2.77-2.71 (m, 1H, CH₂₍₉₎), 2.29-1.53 (m, 8H, CH_{2(11, 12,13} et ₁₄₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 166.8 (C_{IV}, NC=O), 149.7 (C_{Ivar(5)}), 148.2 (C_{Ivar(6)}), 136.7 (C_{Ivar(3)}), 127.1 (C_{Ivar(8)}), 114.4 (q, $J_{C-F} = 265.8$ Hz, C_{IV}, CF₃), 113.4 (CH_{ar(7)}), 109.5 (CH_{ar(4)}), 80.9 (q, $^2J_{C-F} = 28.6$ Hz, C_{IV}, CF₃COH), 64.7 (C_{IV(2)}), 56.4 (CH₃, 2(OCH₃)), 51.2 (CH₍₁₎), 36.9 (CH₂₍₁₀₎), 34.9 (CH₂₍₁₁₎), 28.7 (CH₂₍₁₃₎), 27.8 (CH₂₍₉₎), 26.4 (CH₂₍₁₂₎), 23.7 (CH₂₍₁₄₎).

Dia 2 minoritaire :

Pics caractéristiques :

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 6.51 (s élargi, 1H, OH), 6.40 (s, 1H, Har₍₄₎), 6.15 (s, 1H, Har₍₇₎), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.61 (s, 3H, OCH₃).

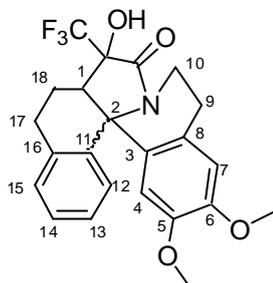
RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 165.5 (C_{IV}, NC=O).

IR (v, cm⁻¹) : 725, 905, 1157, 1269, 1516, 1683.

HRMS : calculée pour C₁₉H₂₂O₄NF₃ : 385.1501, mesurée : 385.1507.

F17

*5-Hydroxy-11,12-diméthoxy-5-trifluorométhyl-
1,2,3,4,4a,5,8,9-octahydro-benzo-indolo[7a,1-a]isoquinolin-6-one*



$C_{23}H_{22}F_3NO_4$
M : 433,42 g.mol⁻¹

Cétone : **a**-tétralone 110 μ L (0.88 mmol, 2.0 Eq.).

Chauffage : 2h à 110°C.

Rendement : **40%** (soit 76 mg) mélange de 2 dias dans un rapport 1 : 2.5, sous forme d'un solide blanc et **24%** (soit 95 mg) de **F17'** sous forme d'un solide blanc après purification sur gel de silice avec un gradient d'Et₂O (de 20 à 100%) dans l'EP.

R_f 0.45 (Et₂O / DCM 10 / 90)

Dia 1 majoritaire :

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.80 (m, 1H, CHar₍₁₂₎), 7.11-7.01 (m, 2H, CHar_(13, 14)), 6.97-6.85 (m, 1H, CHar₍₁₅₎), 6.78 (s élargi, 1H, OH), 6.68 (s, 1H, CHar₍₄₎), 6.22 (s, 1H, CHar₍₇₎), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.57 (s, 3H, OCH₃), 3.35 (dt, $J = 14.7$ et 2.8 Hz, 1H, CH₍₁₎), 3.23-3.17 (m, 3H, CH₂_(10 et 17)), 3.01-2.91 (m, 2H, CH₂_(17 et 9)), 2.77-2.71 (m, 1H, CH₂₍₉₎), 2.38-2.13 (m, 2H, CH₂₍₁₈₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 166.9 (C_{IV}, NHC=O), 150.6 (C_{Ivar}₍₅₎), 149.9 (C_{Ivar}₍₆₎), 141.2 (C_{Ivar}₍₁₁₎), 137.3 (C_{Ivar}₍₁₆₎), 132.0 (C_{Ivar}₍₃₎), 129.5 (CHar₍₁₅₎), 127.9 (C_{Ivar}₍₈₎), 127.2 (CHar₍₁₃₎), 126.8 (CHar₍₁₄₎), 121.1 (CHar₍₁₂₎), 114.6 (CHar₍₇₎), 114.2 (q, $J_{C-F} = 246.7$ Hz, C_{IV}, CF₃), 110.6 (CHar₍₄₎), 82.5 (q, $^2J_{C-F} = 32.2$ Hz, CF₃-C_{IV}), 64.4 (C_{IV}₍₂₎), 56.3 (CH₃, OCH₃), 56.1 (CH₃, OCH₃), 50.4 (CH₍₁₎), 38.1 (CH₂₍₁₀₎), 31.6 (CH₂₍₁₇₎), 27.5 (CH₂₍₉₎), 23.2 (CH₂₍₁₈₎).

Dia 2 minoritaire :

Pics caractéristiques :

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 6.28 (s élargi, 1H, OH), 6.64 (s, 1H, CHar₍₄₎), 6.18 (s, 1H, CHar₍₇₎).

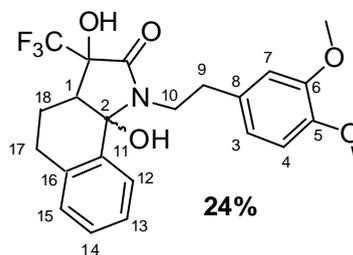
RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 165.4 (C_{IV}, NHC=O), 55.3 (CH₃, OCH₃), 56.9 (CH₃, OCH₃).

IR (v, cm⁻¹) : 730, 1156, 1269, 1515, 1684.

HRMS : calculée pour C₂₃H₂₂O₄NF₃ : 433.1501, mesurée : 433.1504.

F17'

3-[2-(3,4-Diméthoxy-phényl)-éthyl]-1,3a-dihydroxy-1-trifluorométhyl-1,3,3a,4,5,9b-hexahydro-benzo[e]indol-2-one



$C_{23}H_{24}F_3NO_5$
M : 451,44 g.mol⁻¹

R_f 0.45 (Et₂O / DCM 10 / 90)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.46 (m, 1H, CHar₍₁₂₎), 7.21-7.02 (m, 2H, CHar_(13, 14)), 6.96-6.90 (m, 1H, CHar₍₁₅₎), 6.65-6.55 (m, 1H, CHar₍₄₎), 6.51 (s, 1H, CHar₍₇₎), 6.44-6.32 (m, 1H, CHar₍₃₎), 4.81 (s élargi, 2H, 2 OH), 3.78 (s, 6H, 2(OCH₃)), 3.25-3.07 (m, 3H, CH₂₍₁₀₎ et CH₍₁₎), 3.23-3.17 (m, 3H, CH₂₍₁₀₎ et 17)), 3.05-2.96 (m, 2H, CH₂₍₁₇₎ et 9), 2.77-2.71 (m, 1H, CH₂₍₉₎), 2.57-2.38 (m, 2H, CH₂₍₁₈₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 165.6 (C_{IV}, NHC=O), 148.6 (C_{Ivar(5)}), 147.2 (C_{Ivar(6)}), 137.7 (C_{Ivar(11)}), 135.9 (C_{Ivar(16)}), 134.3 (CHar₍₁₃₎), 134.1 (C_{Ivar(8)}), 129.8 (CHar₍₁₅₎), 127.6 (CHar₍₁₂₎), 127.2 (CHar₍₁₄₎), 119.6 (CHar₍₃₎), 116.5 (q, $J_{C-F} = 246.7$ Hz, C_{IV}, CF₃), 111.0 (CHar₍₄₎), 110.9 (CHar₍₇₎), 91.4 (C_{IV(2)}), 82.0 (q, $^2J_{C-F} = 35.9$ Hz, CF₃-C_{IV}), 55.4 (CH₃, OCH₃), 55.3 (CH₃, OCH₃), 50.6 (CH₍₁₎), 50.2 (CH₂₍₁₀₎), 33.9 (CH₂₍₉₎), 30.8 (CH₂₍₁₇₎), 21.3 (CH₂₍₁₈₎).

IR (v, cm⁻¹) : 759, 1163, 1269, 1513, 1684, 2027.

HRMS : calculée pour C₂₃H₂₄O₅NF₃ : 451.1607, mesurée : 451.1611.

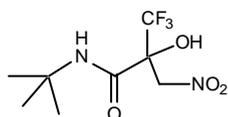
7. Addition de composés nitrés

Conditions générales d'addition du nitrométhane

L'hydrate de pyruvamide est chauffé au reflux du nitrométhane (0.5M, pt Eb : 101.2°C) en présence de 10% de DBU pendant le temps indiqué. Après dilution du milieu réactionnel dans le DCM et lavage avec une solution aqueuse d'acide citrique à 10%, l'ensemble est séché sur MgSO₄ anhydre, filtré, et concentré sous pression réduite. L'adduit de Henry obtenu est solide et ne nécessite généralement pas de purification supplémentaire.

F19

N-tert-Butyl-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-nitrométhyl-propionamide



86%

C₇H₁₂F₃NO₃

M : 215,17 g.mol⁻¹

Pyruvamide : *N-tert-Butyl-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methoxy-propionamide*, 108 mg (0.5 mmol, 1 Eq.).

Nitrométhane : 1.0 mL (0.5M).

DBU : 7 µL (0.05 mmol, 10% mol Eq.).

Durée : 30 minutes.

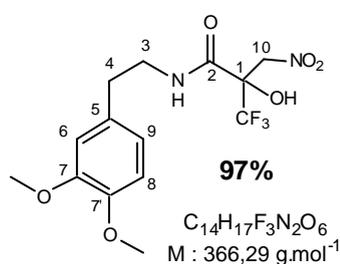
Rendement : **86%** (soit 111 mg) sous forme de cristaux blancs.

R_f 0.45 (Et₂O / DCM 10 / 90)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 6.74 (s élargi, 1H, NH), 5.40 (s élargi, 1H, OH), 5.19 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, CH₂NO₂), 4.78 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, CH₂NO₂), 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 164.7 (C_{IV}, NHC=O), 121.0 (q, *J*_{C-F} = 285.2 Hz, C_{IV}, CF₃), 80.9 (CH₂-NO₂), 71.2 (q, ²*J*_{C-F} = 28.1 Hz, CF₃-C_{IV}-OH), 58.7 (C_{IV}, C(CH₃)₃), 29.3 (CH₃, C(CH₃)₃).

IR (ν, cm⁻¹) : 1209, 1269, 1567, 1373, 1999.

F20*N*-[2-(3,4-Diméthoxy-phényl)-éthyl]-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-nitrométhyl-propionamide

Pyruvamide : N-[2-(3,4-Diméthoxy-phényl)-éthyl]-3,3,3-trifluoro-2,2-dihydroxy-propionamide, 200 mg (0.62 mmol, 1 Eq.).

Nitrométhane : 1.25 mL (0.5M).

DBU : 8 μL (0.06 mmol, 10% mol Eq.).

Durée : 1 h.

Rendement : **97%** (soit 220 mg) sous forme d'un solide jaune.

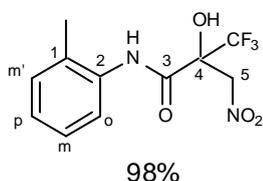
R_f 0.35 (Et₂O / DCM 10 / 90)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 7.19 (s élargi, 1H, OH), 6.83-6.80 (m, 1H, Har(8)), 6.79-6.73 (m, 2H, Har(6 et 9)), 6.07 (s élargi, 1H, NH), 5.24 (d, $J = 13.4 \text{ Hz}$, 1H, CH₂NO₂), 4.76 (d, $J = 13.4 \text{ Hz}$, 1H, CH₂NO₂), 4.11 (m, 2H, CH₂(3)), 3.84 (s, 6H, 2*(OMe)), 3.64-3.47 (m, 2H, CH₂(4)).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 163.9 (C_{IV}, NHC=O), 148.6 (C_{Ivar(7)}), 147.2 (C_{Ivar(7')}), 132.8 (C_{Ivar(5)}), 121.3 (q, $J_{C-F} = 286.7 \text{ Hz}$, C_{IV}, CF₃), 120.1 (CHar(9)), 111.5 (CHar(6)), 110.9 (CHar(8)), 81.1 (CH₂(10)), 70.5 (q, $^2J_{C-F} = 27.8 \text{ Hz}$, CF₃-C_{IV}-OH), 55.3 (CH₃, 2*(OMe)), 41.5 (CH₂(3)), 34.5 (CH₂(4)).

IR (v, cm⁻¹) : 729, 1236, 1557, 1374, 2017.

HRMS : calculée pour C₁₄H₁₇O₆N₂F₃ : 366.1033, mesurée : 366.1038.

F21**3,3,3-Trifluoro-2-hydroxy-2-nitrométhyl-N-o-tolyl-propionamide**

$C_{11}H_{11}F_3N_2O_4$
M : 292,21 g.mol⁻¹

Pyruvamide : N-tolyl-3,3,3-trifluoro-2,2-dihydroxy-propionamide, 2.0 g
(8.0 mmol, 1 Eq.).

Nitrométhane : 16 mL (0.5M).

DBU : 100 μ L (0.8 mmol, 10% mol Eq.).

Durée : 30 minutes.

Rendement : **98%** (soit 2.3 g) sous forme d'un solide jaune.

Rf : 0.50 (Et₂O / DCM 10 / 90).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 8.45 (s élargi, 1H, NH), 7.70 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, CHar_(o)), 7.24 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, CHar_(m,m')), 7.19-7.16 (m, 1H, CHar_(p)), 5.61 (s élargi, 1H, OH), 5.27 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H, CH₂₍₅₎), 4.85 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H, CH₂₍₅₎), 2.28 (s, 3H, Ar-CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 163.2 (C_{IV}, NHC=O₍₃₎), 133.9 (C_{Ivar(2)}), 132.3 (C_{Ivar(1)}), 131.3 (CHar_(m)), 131.2 (CHar_(m')), 127.3 (CHar_(p)), 124.2 (CHar_(o)), 122.7 (q, $J_{C-F} = 286.9$ Hz, C_{IV}, CF₃), 76.7 (q, $^2J_{C-F} = 27.8$ Hz, CF₃-C_{IV(4)}), 74.9 (CH₂₍₅₎), 17.7 (Ar-CH₃).

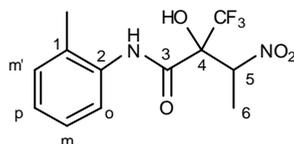
IR (v, cm⁻¹) : 1186, 1269, 1374, 1567, 1684, 2024.

Microanalyse : calculée pour C₁₁H₁₁F₃N₂O₄ : C, 45.21; H, 3.79 ; trouvée : C, 45.23, H 3.85 .

8. Addition de divers nitros

F22

2-Hydroxy-3-nitro-N-o-tolyl-2-trifluorométhyl-butynamide



Quant.

$C_{12}H_{13}F_3N_2O_4$
M : 306,24 g.mol⁻¹

L'hydrate de pyruvamide est mis en suspension dans le nitroéthane en présence d'une quantité catalytique de DBU sous atmosphère inerte. L'ensemble est chauffé 1h au reflux du nitroéthane (pt Eb. : 114°C).

Après dilution dans 3 mL de DCM, le brut réactionnel est lavé avec 3 mL d'une solution aqueuse saturée en acide citrique. Les phases sont séparées, la phase aqueuse extraite avec 2 fois 3 mL de DCM. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite.

Le produit attendu est obtenu sous forme d'une poudre jaune avec un rendement **quantitatif** (mélange de 2 diastéréomères dans un rapport 1:2)

Rf 0.45 (Et₂O/DCM 10/90)

Dia 1 majoritaire :

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 8.67 (s élargi, 1H, NH), 7.80 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, CHar_(o)), 7.29-7.27 (m, 2H, CHar_(m, m')), 7.17-7.15 (m, 1H, CHar_(p)), 5.48 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH₍₅₎), 2.31 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.73 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃₍₆₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 161.2 (C_{IV}, NHC=O₍₃₎), 134.2 (C_{Ivar(1)}), 131.2 (C_{Ivar(2)}), 129.9 (CHar_(m)), 127.4 (CHar_(o)), 126.8 (CHar_(m')), 124.8 (q, *J*_{C-F} = 275.3 Hz, C_{IV}, CF₃), 123.0 (CHar_(p)), 81.5 (CH₍₅₎), 78.6 (q, ²*J*_{C-F} = 29.4 Hz, CF₃-C_{IV(4)}), 22.3 (Ar-CH₃), 17.8 (CH₃₍₆₎).

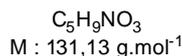
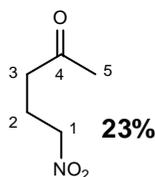
Dia 2 minoritaire :

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 8.39 (s élargi, 1H, NH), 7.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, CHar_(o)), 7.27-7.23 (m, 2H, CHar_(m, m')), 7.20-7.18 (m, 1H, CHar_(p)), 5.55 (q, *J* = 7.1 Hz, CH₍₅₎), 2.29 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.81 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃₍₆₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 161.2 (C_{IV}, NHC=O₍₃₎), 134.1 (C_{Ivar(1)}), 131.1 (C_{Ivar(2)}), 129.9 (CHar_(m)), 127.3 (CHar_(o)), 127.0 (CHar_(m')), 123.8 (CHar_(p)), 122.2 (q, *J*_{C-F} = 276.1 Hz, C_{IV}, CF₃), 82.9 (CH₍₅₎), 78.9 (q, ²*J*_{C-F} = 29.4 Hz, CF₃-C_{IV(4)}), 21.5 (Ar-CH₃), 15.4 (CH₃₍₆₎).

IR (v, cm⁻¹) : 1176, 1254, 1391, 1598, 1703, 2024.

HRMS : calculée pour C₁₂H₁₃O₄N₂F₃ : 306.0827, trouvée : 306.0820.

FD23**5-Nitro-pentan-2-one**⁴

407 μ L de méthylvinylcétone (5 mmol, 1 Eq.) sont additionnés à 1 mL de nitrométhane (5M) en présence d'une quantité catalytique de DBU (75 μ L, 0.5 mmol, 10% Eq.). L'ensemble est agité à TA pendant 2h.

Après dilution du milieu réactionnel dans le DCM (3 mL), la réaction est stoppée à l'aide de 3 mL d'une solution aqueuse de chlorure d'hydrogène 1N. La phase organique est décantée et lavée avec 3 mL d'une solution aqueuse d'acide citrique à 10%, séchée sur MgSO₄ anhydre, filtrée et concentrée sous pression réduite.

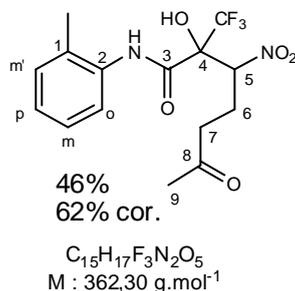
Le brut obtenu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant Et₂O / EP 60 / 40) pour conduire au produit attendu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de **23%** (soit 153 mg).

R_f 0.40 (Et₂O / EP 60 / 40)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 4.34 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH₂₍₁₎), 2.51 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH₂₍₃₎), 2.13 (qt, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH₂₍₂₎), 2.08 (s, 3H, CH₃₍₅₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 206.8 (C_{IV}, C=O₍₄₎), 74.9 (CH₂₍₁₎), 39.6 (CH₂₍₃₎), 29.4 (CH₃₍₅₎), 21.48 (CH₂₍₂₎).

⁴ A. Janowitz, M. Vavrecka, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta*, **1991**, 74, 1352.

F23*2-Hydroxy-3-nitro-6-oxo-2-trifluorométhyl-heptanoate d'o-tolylamide*

Le N-tolyl-3,3,3-trifluoro-2,2-dihydroxy-propioamide (100.0 mg, 0.4 mmol, 1 Eq.) est chauffé à 90°C pendant 6h dans le toluène en présence d'un équivalent de **FD23** (52.5 mg, 0.4 mmol, 1 Eq.) et d'une quantité catalytique de DBU (6 µL, 0.04 mmol, 10% mol Eq.).

Après concentration sous pression réduite, le brut est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : 5% Et₂O dans DCM). Le produit d'addition est isolé sous forme de 2 diastéréomères dans un rapport 1:1.25, avec un rendement global de **46%** (soit 68 mg au total sous forme d'une huile jaune pâle).

25% de l'hydrate de pyruvamide étant récupérés, le rendement d'obtention du produit d'addition peut être corrigé à **62%**.

Rf 0.40 (Et₂O / EP 60 / 40)

Dia 1 majoritaire :

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 8.70 (s élargi, NH), 7.79 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, CHar_(o)), 7.28-7.24 (m, 2H, CHar_(m, m')), 7.19-7.16 (m, 1H, CHar_(p)), 5.39 (dd, *J* = 4.4 ; 10.5 Hz, 1H, CH₍₅₎), 5.35 (s élargi, 1H, OH), 2.59-2.56 (m, 1H, CH₂₍₆₎), 2.50-2.45 (m, 2H, CH₂₍₇₎), 2.32 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.19-2.15 (m, 1H, CH₂₍₆₎), 2.18 (s, 3H, CH₃₍₉₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 205.2 (C_{IV}, C=O₍₈₎), 161.2 (C_{IV}, NHC=O₍₃₎), 134.2 (C_{Ivar(1)}), 134.0 (C_{Ivar(2)}), 127.3 (CHar_(o)), 127.1 (CHar_(m)), 124.2 (CHar_(m')), 124.0 (q, *J*_{C-F} = 276.3 Hz, C_{IV}, CF₃), 123.2 (CHar_(p)), 85.9 (CH₍₅₎), 78.4 (q, ²*J*_{C-F} = 28.8 Hz, CF₃-C_{IV(4)}), 39.3 (CH₂₍₆₎), 29.7 (CH₃₍₉₎), 23.4 (CH₂₍₇₎), 17.7 (Ar-CH₃).

Dia 2 minoritaire :

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 8.47 (s élargi, 1H, NH), 7.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, CHar_(o)), 7.35-7.17 (m, 3H, CHar_(m, m', p)), 5.47 (dd, *J* = 4.4 ; 10.5 Hz, 1H, CH₍₅₎), 4.33 (s élargi, 1H, OH), 2.66-2.62 (m, 1H, CH₂₍₆₎), 2.44-2.40 (m, 2H, CH₂₍₇₎), 2.26 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.18-2.16 (m, 1H, CH₂₍₆₎), 2.15 (s, 3H, CH₃₍₉₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 207.0 (C_{IV(8)}), 163.5 (C_{IV}, NHC=O₍₃₎), 134.2 (C_{Ivar(1)}), 134.0 (C_{Ivar(2)}), 131.2 (CHar_(o)), 130.1 (CHar_(m)), 127.4 (CHar_(m')), 124.3 (CHar_(p)), 123.8 (q, *J*_{C-F} = 276.1 Hz, C_{IV}, CF₃), 86.9 (CH₍₅₎), 79.0 (q, ²*J*_{C-F} = 28.9 Hz, CF₃-C_{IV(4)}), 43.3 (CH₂₍₆₎), 30.4 (CH₃₍₉₎), 22.5 (CH₂₍₇₎), 17.8 (Ar-CH₃).

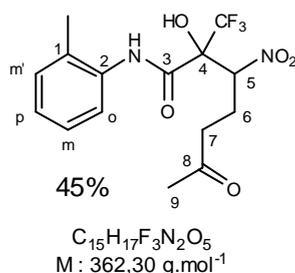
IR (ν, cm⁻¹) : 3383, 2925, 2358, 1704, 1558, 1532, 1181.

HRMS : calculée pour C₁₅H₁₇O₅N₂F₃ : 362.1090, mesurée : 362.1099.

9. Réaction de Henry sur nitros

F24

2-Hydroxy-3-nitro-6-oxo-2-trifluorométhyl-heptanoate d'o-tolylamide



La méthylvinylcétone (42 mL, 0.51 mmol, 1 Eq.) est ajoutée à un mélange de nitrométhylpyruvamide **F21** (150 mg, 0.51 mmol, 1 Eq.) et de TBAF (14 mg, 0.05 mmol, 10% mol Eq.) dans le THF (1 mL, 0.5M) sous atmosphère inerte. 1 Eq. de méthylvinylcétone est à nouveau ajouté après 3h d'agitation à TA. Et l'ensemble est laissé à cette même température pendant 3h supplémentaires.

Le milieu réactionnel est dilué dans 3 mL d'éther et 3 mL d'eau et la réaction est stoppée par ajout de 3 gouttes d'une solution de chlorure d'hydrogène 1N. Les phases sont séparées, la phase aqueuse extraite avec 2 fois 3 mL d'éther. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite.

Le produit d'addition est isolé après purification par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : Et₂O/EP 20:80) sous forme d'une poudre jaune avec un rendement de **45%**.

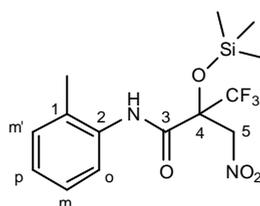
Rf 0.40 (Et₂O / EP 60 / 40)

RMN ¹H et ¹³C et autres analyses: sont identiques à celles décrites plus haut cf. **F23**

10. Protection des nitros

F25

3,3,3-Trifluoro-2-nitrométhyl-N-o-tolyl-2-triméthylsilanyloxy-propionamide



98%

$C_{14}H_{19}F_3N_2O_4Si$
M : 364,39 g.mol⁻¹

La triéthylamine (143 μ L, 1.02 mmol, 3 Eq.) est ajoutée à une solution de chlorure de triméthylsilylle (130 μ L, 1.02 mmol, 3 Eq.) et de nitrométhylpyruvamide **F21** (100 mg, 0.34 mmol, 1 Eq.) dans l'éther (1mL).

Après 2h30 d'agitation à TA sous atmosphère inerte, la réaction est stoppée avec l'ajout de 2 mL d'eau et 2 mL d'éther. Les phases sont séparées, la phase aqueuse extraite avec 2 fois 3 mL d'éther. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite.

122 mg de produit d'addition sont obtenus sans autre purification sous forme d'une huile incolore avec un rendement de **98%**.

Rf 0.85 (DCM 100%)

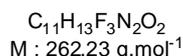
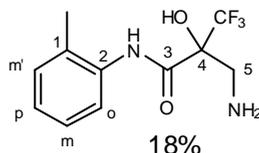
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 8.6 (s élargi, 1H, NH), 7.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, CHar_(o)), 7.27-7.22 (m, 2H, CHar_(m, m')), 7.16-7.13 (m, 1H, CHar_(p)), 5.48 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, CH₂₍₅₎), 4.76 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, CH₂₍₅₎), 2.30 (s, 3H, Ar-CH₃), 0.34 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 164.8 (C_{IV}, NHC=O₍₃₎), 134.7 (C_{Ivar(2)}), 132.3 (C_{Ivar(1)}), 131.7 (CHar_(m)), 131.2 (CHar_(m')), 127.3 (CHar_(p)), 124.2 (CHar_(o)), 122.1 (q, $J_{C-F} = 287.1$ Hz, C_{IV}, CF₃), 81.7 (q, $^2J_{C-F} = 28.7$ Hz, CF₃-C_{IV(4)}), 78.1 (CH₂₍₅₎), 17.7 (Ar-CH₃), 2.1 (Si(CH₃)₃).

11. Réduction des nitros

F26

2-Aminométhyl-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-N-o-tolyl-propionamide



Après avoir été lavé avec 3 fois 4 mL d'éthanol, le nickel de Raney (~55 mg de solide) est placé dans un schlenk sous atmosphère inerte et mis en suspension dans 1 mL (0.34M) de ce même solvant. Le nitrométhylpyruvamide **F21** (100 mg, 0.34 mmol) est ensuite ajouté et la température est abaissée à -30°C.

Après avoir été mis sous vide, le milieu réactionnel est placé sous atmosphère de dihydrogène à TA sous agitation et ce pendant 4h. Le catalyseur est ensuite éliminé par filtration et le filtrat concentré sous pression réduite.

La chromatographie flash sur gel de silice du résidu (éluant : 5% Et₂O dans le DCM) mène à 16 mg de l'amine attendue sous forme d'un gel incolore avec un rendement de **18%**.

R_f 0.25 (Et₂O / DCM 5 / 95)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 9.33 (s élargi, 1H, NH), 7.93 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, CHar_(o)), 7.26-7.19 (m, 2H, CHar_(m, m')), 7.12-7.08 (m, 1H, CHar_(p)), 3.39 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, CH₂₍₅₎), 3.23 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, CH₂₍₅₎), 3.18 (s élargi, 3H, OH et NH₂), 2.29 (s, 3H, Ar-CH₃).

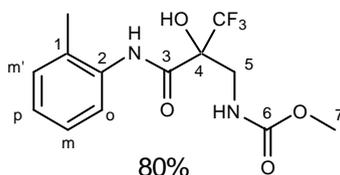
RMN ¹³C (MeOD, 100.6 MHz) : 165.9 (C_{IV}, NHC=O₍₃₎), 136.3 (C_{IV}ar₍₁₎), 133.5 (C_{IV}ar₍₂₎), 127.9 (CHar_(o)), 126.8 (CHar_(m, m')), 126.2 (CHar_(p)), 79.5 (m, CF₃-C_{IV}₍₄₎), 58.8 (CH₂₍₅₎), 20.7 (Ar-CH₃).

IR (v, cm⁻¹) : 3379, 1678, 1526, 1458, 1159.

12. Réduction et piégeage in situ

F27

Ester méthylique du 3,3,3-Trifluoro-2-hydroxy-carbamate de 2-o-tolyl-propylamide



80%

$C_{13}H_{15}F_3N_2O_4$
M : 320,26 g.mol⁻¹

Le nitrométhylpyruvamide **F21** (100 mg, 0.34 mmol) est réduit selon la même procédure que **F26**. Le résidu obtenu après concentration du filtrat est directement mis en solution dans 2 mL de THF (0.17M) puis 80 μ L de triéthylamine (0.47 mmol, 1.2 Eq.) et 35 μ L de chloroformiate de méthyle (0.56 mmol, 1.5 Eq.) lui sont ajoutés sous atmosphère inerte. L'ensemble est agité 2h à TA.

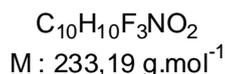
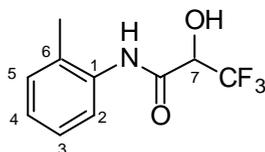
Après concentration sous pression réduite, la chromatographie flash sur gel de silice du résidu (éluant : 100% DCM) fournit 103 mg du produit attendu sous forme d'un gel blanc avec un rendement de **80%**.

R_f 0.35 (DCM 100%)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 8.9 (s élargi, 1H, Ar-NH-C=O), 7.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, CHar(o)), 7.28-7.13 (m, 3H, CHar(m, m', p)), 6.75 (s élargi, 1H, OH), 5.95 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, CH₂-NH), 3.81 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H, NH-CH₂(5)), 3.74 (s, 3H, OCH₃(7)), 2.27 (s, 3H, Ar-CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 165.9 (C_{IV}, NHC=O(3)), 153.8 (C_{IV}, NHC=O(6)), 133.7 (C_{Ivar}(1)), 132.2 (C_{Ivar}(2)), 131.8 (CHar(o)), 128.1 (CHar(m)), 125.5 (CHar(m')), 125.3 (CHar(p)), 122.4 (q, ²J_{C-F} = 300.2 Hz, C_{IV}, CF₃), 78.4 (m, CF₃-C_{IV}(4)), 53.0 (CH₃(7)), 47.5 (CH₂(5)), 17.7 (Ar-CH₃).

Microanalyse : calculée pour C₁₃H₁₅F₃N₂O₄ : C, 48.75; H, 4.72 ; trouvée : C 48.69, H 4.82.

F35**3,3,3-Trifluoro-2-hydroxy-N-o-tolyl-propionamide**

Une solution de LiCl (102 mg, 2.4 mmol, 12 Eq.), préalablement séché à la flamme sous vide, dans le THF dégazé est ajoutée à une solution de SmI₂ 0.1 M dans le THF (8 mL, 0.8 mmol, 4Eq.). Après 30 minutes d'agitation à TA, une solution d'hydrate **FD2** (50 mg, 0.2 mmol, 1Eq.) dans le THF est additionnée et l'ensemble est agité 14 heures à TA.

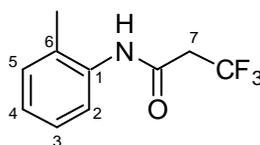
L'ajout de 5 mL d'une solution HCl 0.1 N stoppe la réaction. Après dilution du milieu réactionnel dans 10 mL d'éther, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'aide de 2 fois 5 mL d'éther. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite.

Le brut obtenu est ensuite purifié sur gel de silice pour obtenir l'alcool attendu **F35** (14 mg) avec un rendement de **28%**.

R_f 0.25 (DCM 100%)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 8.90 (s élargi, 1H, Ar-NH-C=O), 7.84 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, CHar₍₂₎), 7.66 (s élargi, 1H, OH), 7.28-7.13 (m, 3H, CHar_(3, 4 et 5)), 4.68 (q, *J* = 24.3 Hz, 1H, CF₃-CH₍₇₎), 2.12 (s, 3H, Ar-CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 166.7 (C_{IV}, NHC=O), 135.9 (C_{Ivar(1)}), 132.4 (C_{Ivar(6)}), 131.8 (CHar₍₅₎), 127.7 (CHar₍₃₎), 125.9 (CHar₍₄₎), 125.5 (CHar₍₂₎), 119.8 (q, ²*J*_{CF} = 295.3 Hz, C_{IV}, CF₃), 66.5 (q, *J* = 29.3 Hz, 1H, CF₃-CH₍₇₎), 17.9 (Ar-CH₃).

FR36*3,3,3-Trifluoro-N-o-tolyl-propionamide***59%**C₁₀H₁₀F₃NOM : 217,19 g.mol⁻¹

Le phosphate de pyruvamide **F36** (100 mg, 0.31 mmol, 1 Eq.) est mis en solution dans le THF (0.5 mL) et l'ensemble est dégazé 2 fois par congélation sous argon et décongélation sous vide. Après avoir été remonté le tout à TA, le SmI₂ (12 mL, 1.2 mmol, 4 Eq.) est ajouté lentement à cette température et l'agitation est maintenue 12 heures.

L'ajout de 5 mL d'une solution HCl 0.1 N stoppe la réaction. Après dilution du milieu réactionnel dans 10 mL d'éther, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'aide de 2 fois 5 mL d'éther. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite.

Le brut obtenu est ensuite purifié sur gel de silice pour obtenir le produit attendu **FR36** (39 mg) avec un rendement de **59%**.

Rf 0.80 (AcOEt / DCM 10 / 90)

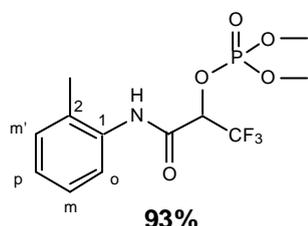
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 8.24 (s élargi, 1H, Ar-NH-C=O), 7.83 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, CHar₍₂₎), 7.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, CHar₍₄₎), 7.05-6.99 (m, 2H, CHar_(3 et 5)), 3.04 (q, *J* = 13.4 Hz, 2H, CF₃-CH₂₍₇₎), 2.12 (s, 3H, Ar-CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 168.1 (C_{IV}, NHC=O), 135.7 (C_{Ivar}₍₁₎), 132.0 (C_{Ivar}₍₆₎), 131.9 (CHar₍₅₎), 127.8 (CHar_(3 et 4)), 125.5 (CHar₍₂₎), 121.2 (q, ²*J*_{C-F} = 301.2 Hz, C_{IV}, CF₃), 39.1 (q, *J* = 28.0 Hz, 2H, CF₃-CH₂₍₇₎), 17.9 (Ar-CH₃).

13. Phosphates

F36

Ester diméthylique de l'acide 2,2,2-trifluoro-éthyl-1-o-tolylamido-phosphorique



$C_{12}H_{15}F_3NO_5P$
M : 341,22 g.mol⁻¹

Hydrate de o-tolyl- pyruvamide : 300 mg (1.20 mmol).

DMP : 132 μL (1.2 Eq., 1.44 mmol).

DBU : 11 μL (5% mol, 0.07 mmol).

Chauffage : 3h à 120°C.

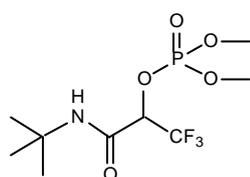
Rendement : **93%** (soit 361 mg) du produit shifté sous forme d'un gel translucide sont obtenus après chromatographie flash sur gel de silice (éluant : 50% Et₂O dans EP).

Rf 0.40 (Et₂O / EP 50 / 50).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 8.28 (s élargi, 1H, NH), 7.84-7.90 (m, 1H, CH_(o)), 7.29-7.24 (m, 2H, CH_{ar(m, m')}), 7.18-7.16 (m, 1H, CH_(p)), 5.33 (m, 1H, CF₃-CH), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 2.31 (s, 3H, Ar-CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 159.9 (C_{IV}, NHC=O), 134.4 (C_{Ivar(1)}), 132.1 (C_{Ivar(2)}), 131.1 (CH_{ar(m')}), 127.7 (CH_{ar(o)}), 126.8 (CH_{ar(m)}), 124.1 (q, J_{C-F} = 319.0 Hz, C_{IV}, CF₃), 123.6 (CH_{ar(p)}), 74.4 (q, ²J_{C-F} = 33.0 Hz, CF₃-CH), 55.8 (2*(OCH₃)), 17.8 (Ar-CH₃).

IR (v, cm⁻¹) : 3259, 1963, 1714, 1252, 1185, 1131, 1059.

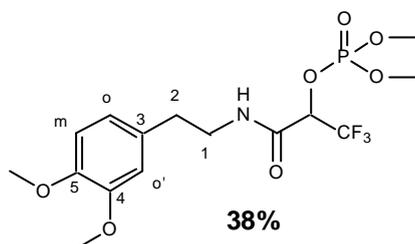
F37Ester diméthylique de l'acide 2,2,2-trifluoro-éthyl-1-tert-butylamido-phosphorique**47%**C₉H₁₇F₃NO₅PM : 307,20 g.mol⁻¹Hydrate de tButyl- pyruvamide : 86 mg (0.40 mmol).DMP : 37 μL (1 Eq., 0.40 mmol).DBU : 6 μL (10% mol, 0.04 mmol).Chauffage : 4h à 120°C.Rendement : **47%** (soit 55 mg) du produit shifté sous forme d'un gel

translucide sont obtenus après chromatographie flash sur gel de silice

(éluant : 30% Et₂O dans EP).**R_f** 0.40 (Et₂O / EP 30 / 70).**RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz) : δ 6.71 (s élargi, 1H, NH), 4.99 (m, 1H, CF₃-CH-OP), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 1.30 (s, 9H, C(CH₃)₃).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 160.8 (C_{IV}, NHC=O), 121.9 (q, J_{C-F} = 273.3 Hz, C_{IV}, CF₃), 74.37 (q, ²J_{C-F} = 27.5 Hz, CF₃-CH-OP), 55.5 (2*(OCH₃)), 52.2 (C_{IV}, C(CH₃)₃), 28.7 (C(CH₃)₃).**IR** (ν, cm⁻¹) : 3312, 2966, 1707, 1567, 1456, 1256, 1187, 1137, 1051.**HRMS** : calculée pour C₉H₁₇O₅NPF₃ : 307.0796, mesurée : 307.0801.

F38

*1-[2-(3,4-diméthoxy-phenyl)-éthylcarbamoyl]
-2,2,2-trifluoro-éthylphosphate de méthyle*

**38%**

$C_{15}H_{21}F_3NO_7P$
M : 415,30 g.mol⁻¹

Hydrate d'homovératryl-pyruvamide : 130 mg (0.40 mmol).

DMP : 37 μ L (1 Eq., 0.40 mmol).

DBU : 6 μ L (10% mol, 0.04 mmol).

Chauffage : 3h à 120°C.

Rendement : **38%** (soit 63 mg) du produit shifté sous forme d'un gel translucide sont obtenus après chromatographie flash sur gel de silice (éluant : 60% Et₂O dans EP).

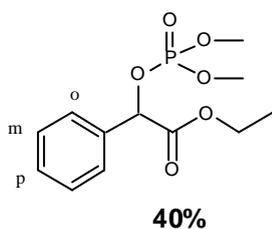
Rf 0.20 (Et₂O / EP 30 / 70).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.11 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, NH), 6.65 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, Har_(m)), 6.53 (s, 1H, Har_(o')), 6.47 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, Har_(o)), 5.35 (m, 1H, CF₃-CH-OP), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (s, 3H, POCH₃), 3.75 (s, 3H, POCH₃), 3.51 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH₂₍₁₎), 2.51 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH₂₍₂₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 168.0 (C_{IV}, NHC=O), 148.6 (C_{Ivar(4)}), 147.2 (C_{Ivar(5)}), 132.4 (C_{Ivar(3)}), 120.1 (CHar_(o)), 119.2 (q, $J_{C-F} = 292.5$ Hz, C_{IV}, CF₃), 111.5 (CHar_(o')), 110.9 (CHar_(m)), 71.5 (q, $^2J_{C-F} = 27.5$ Hz, CF₃-CH-OP), 55.4 (OCH₃), 55.3 (OCH₃), 54.8 (OCH₃), 54.4 (OCH₃), 41.4 (CH₂₍₁₎), 34.4 (CH₂₍₂₎).

Micro analyse : calculée pour C₁₅H₂₁F₃NO₇P: C, 43.38 ; H, 5.10 ; trouvée : C 43.41, H 5.07.

HRMS : calculée pour C₁₅H₂₁O₇NPF₃ : 415.1008, mesurée : 415.1015.

F41*(Diméthoxy-phosphoryloxy)-phényl-acetate d'éthyle*⁵C₁₂H₁₇O₆PM : 288,23 g.mol⁻¹Cétone : **FD5**, 100 mg (0.56 mmol).DMP : 52 μL (1 Eq., 0.56 mmol).DBU : 8 μL (10% mol, 0.06 mmol).Chauffage : 6h à 80°C.

Rendement : **40%** (soit 65 mg) de produit shifté sous forme d'un gel transparent incolore sont obtenus après chromatographie flash sur gel de silice (éluant : 100% DCM).

R_f 0.25 (DCM 100%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.52 (s, 2H, Har_(o)), 7.39 (s, 3H, Har_(m, p)), 5.76 (d, *J* = 8 Hz, 1H, Ar-CHOP), 4.29-4.14 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3.86 (d, *J* = 12.0 Hz, 3H, (OCH₃)), 3.61 (d, *J* = 12.0 Hz, 3H, (OCH₃)), 1.29-1.25 (m, 3H, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 169.2 (C_{IV}, COOEt), 135.4 (C_{IVar}), 130.4 (CH_{Ar(m)}), 129.7 (CH_{Ar(p)}), 127.6 (CH_{Ar(o)}), 77.3 (Ar-CHOP), 62.3 (OCH₂CH₃), 54.8 (2*(OCH₃)), 14.5 (OCH₂CH₃)..

⁵ K. Nishiyama, *Agric. Biol. Chem.* **1982**, 46, 1027.

14. Réduction des carbonyles en phosphates :

Procédure générale

Méthode A dite "one-pot"

A une solution d'aldéhyde ou de cétone (1 Eq.) dans le DMF (0.3 M) sous atmosphère inerte sont ajoutés le diméthylphosphite (1 Eq.) et le DBU (10% mol. Eq.). La réaction est maintenue sous agitation à température ambiante pendant 1 heure. Elle est ensuite chauffée à 80°C ou 65°C pendant le temps indiqué.

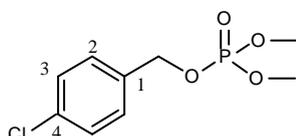
Après disparition du produit de départ par CCM (éluant : AcOEt/DCM 30/70), le mélange est refroidi à température ambiante puis concentré sous pression réduite à l'aide d'un four à boules.

Le produit attendu est isolé après purification par chromatographie flash sur gel de silice (généralement avec un gradient : AcOEt dans DCM de 10% à 50%).

A. Aldéhydes et cétones aromatiques

G2

4-chloro-benzyl-phosphate de méthyle



$C_9H_{12}ClO_4P$
M : 250,62 g.mol⁻¹

Aldéhyde : *p*-chloro-benzaldéhyde, 93 mg (0.64 mmol).

DMP : 60 μL (1 Eq., 0.64 mmol).

DBU : 9 μL (10% mol, 0.064 mmol).

Chauffage : 1h à TA puis 1h30 à 80°C.

Rendement : **44%** (soit 70 mg) sous forme d'un liquide jaune et **15%** (soit 44 mg) d'alcool correspondant sous forme de cristaux jaunes.

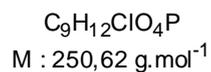
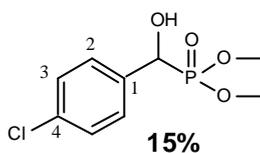
R_f 0.50 (AcOEt/DCM 30/70).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.36-7.31 (m, 4H, Har), 5.03 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H, CH₂OP), 3.74 (d, *J* = 12.0 Hz, 6H, 2*(OCH₃)).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 134.8 (C_{Ivar(4)}), 131.3 (C_{Ivar(1)}), 130.1 (2*CH_{ar(3)}), 129.2 (2*CH_{ar(2)}-), 68.8 (CH₂OP), 54.7 (2*(OCH₃)).

IR (ν, cm⁻¹) : 2956, 1600, 1493, 1285, 1011.

HRMS : calculée pour C₉H₁₂O₄ClP : 250.0162, mesurée : 250.0161.

G1**[(4-Chloro-phenyl)-hydroxy-méthyl]-phosphonate de méthyle⁶**

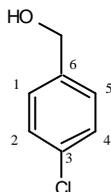
R_f 0.25 (AcOEt/DCM 30/70).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.46-7.27 (m, 4H, Har), 5.06 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, CHP), 4.13 (s élargi, 1H, OH), 3.80 (d, *J* = 16.0 Hz, 3H, OCH₃), 3.71 (d, *J* = 16.0 Hz, 3H, OCH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 135.3 (C_{Ivar(4)}), 134.5 (C_{Ivar(1)}), 128.9 (2*Char₍₃₎), 71.1 (d, *J*_{C-P} = 159.0 Hz, CHP), 54.5 (d, *J* = 42.5 Hz, 2*(OCH₃)).

IR (ν, cm⁻¹) : 3262, 2361, 1492, 1270, 1036.

⁶ H. R. Hudson, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1993**, 79, 239.

G3*(4-Chloro-phényl)-méthanol*⁷

C₇H₇ClO
M : 142,58 g.mol⁻¹

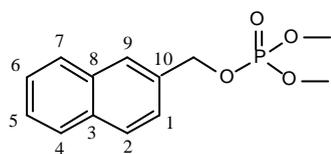
R_f 0.63 (AcOEt/DCM 30/70).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.32-7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Har_(2,4)), 7.28-7.23 (d, *J* = 20.0 Hz, 2H, Har_(1,5)), 4.62 (s, 2H, CH₂Ar), 2.62 (s. élargi, 1H, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 139.7 (C_{Ivar(6)}), 133.6 (C_{Ivar(3)}), 129.2 (m, CHar), 64.8 (CH₂Ar).

IR (ν, cm⁻¹) : 3330, 2930, 1491, 1407, 1011, 797.

⁷ R. S. Givens, B. Matuszewski, *J. Amer. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6860.

G5*Diméthylphosphate de 2-méthyl-naphthalène*

$C_{13}H_{15}O_4P$
M: 266,23 g.mol⁻¹

Aldéhyde : naphthaldéhyde, 100 mg (0.64 mmol).

DMP : 60 μ L (1 Eq., 0.64 mmol).

DBU : 9 μ L (10% mol, 0.064 mmol).

Chauffage : 2h à 80°C.

Rendement : **72%** (soit 120 mg) sous forme d'une huile incolore.

Rf 0.40 (AcOEt/DCM 30/70).

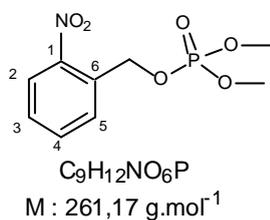
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.91-7.37 (m, 7H, Har), 5.30 (dd, $J = 2.8, 8.1$ Hz, 2H, CH₂OP), 3.76 (d, $J = 2.8$ Hz, 6H, 2*(OCH₃))

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ ?135.2 (C_{Ivar}(10)), 133.5 (C_{Ivar}(8)), 131.7 (C_{Ivar}(3)), 127.9 (CH_{ar}(1)), 127.5 (CH_{ar}(4)), 127.5 (CH_{ar}(7)), 127.2 (CH_{ar}(2)), 126.7 (CH_{ar}(9)), 125.7 (CH_{ar}(6)), 124.8 (CH_{ar}(5)), 71.7 (CH₂OP), 49.5 (2*(OCH₃)).

IR (v, cm⁻¹) : 1500, 1460, 1270, 1040.

SM (ID, ICP, NH₃) m/z : 268 (MH⁺).

Micro analyse : Calculée pour C₁₃H₁₅O₄P : C, 58.65 ; H, 5.68. Trouvée : C, 58.82 ; H, 5.86.

G7*2-nitro-benzylphosphate de méthyle*

Aldéhyde : *o*-nitro-benzaldéhyde, 100 mg (0.74 mmol).

DMP : 82 μ L (1.2 Eq., 0.89 mmol).

DBU : 11 μ L (10% mol, 0.074 mmol).

Chauffage : 1h à 80°C.

Rendement : **78%** (soit 150 mg) sous forme d'un liquide brun.

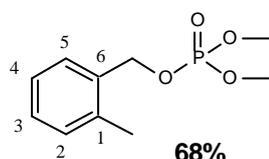
R_f 0.55 (AcOEt/DCM 30/70).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 8.14 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, Har₍₂₎), 7.79 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, Har₍₃₎), 7.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Har₍₅₎), 7.51 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, Har₍₄₎), 5.49 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H, CH₂OP), 3.82 (d, $J = 11.5$ Hz, 6H, 2*(OCH₃)).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 147.1 (C_{Ivar}(₁)), 134.5 (C_{Ivar}(₆)), 132.9 (CHar₍₄₎), 129.3 (s, CHar₍₃₎), 128.7 (s, CHar₍₅₎), 125.4 (CHar₍₂₎), 66.3 (CH₂OP), 55.0 (2*(OCH₃)).

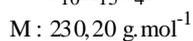
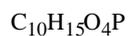
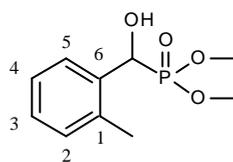
IR (ν , cm⁻¹) : 1527, 1343, 1270, 1030, 851.

HRMS : calculée pour C₉H₁₂O₄P (**G7** – NO₂) : 215.0473, mesurée : 215.0473.

G6**2-méthyl-benzylphosphate de méthyle**⁸**Aldéhyde** : *o*-tolualdéhyde, 150 μ L (1.28 mmol).**DMP** : 120 μ L (1.2 Eq., 1.28 mmol).**DBU** : 19 μ L (10% mol, 0.13 mmol). $C_{10}H_{15}O_4P$ **Chauffage** : 2h30 à 80°C.M : 230,20 g.mol⁻¹**Rendement** : **68%** (soit 201 mg) sous forme d'un liquide incolore et**21%** (soit 62 mg) d'adduit d'Abramov sous forme de cristaux blancs.**R_f** 0.55 (AcOEt/DCM 30/70).**RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.34 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H, Har_(3,5)), 7.20 (m, 2H, Har_(2,4)), 5.06 (d, $J = 24.0$ Hz, 2H, CH₂OP), 3.67 (d, $J = 24.0$ Hz, 6H, 2*(OCH₃)), 2.34 (s, 3H, CH₃-Ar).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 137.2 (C_{Ivar}(₆)), 134.2 (C_{Ivar}(₁)), 130.8 (CHar₍₂₎), 129.3 (CHar_(3,5)), 126.5 (CHar₍₄₎), 68.1 (CH₂OP), 54.6 (2*(OCH₃)), 19.1 (CH₃-Ar).**IR** (ν , cm⁻¹) : 1036, 1002, 844.**SM** (ID, ICP, NH₃) m/z : 231(MH⁺)**Micro analyse** : calculée pour C₁₀H₁₅O₄P : C, 52.18 ; H, 6.57; trouvée : C 52.29, H 6.71.⁸ F. Hammerschmidt, *Chem. Ber.* **1995**, 8, 1995.

G6'

(Hydroxy-*o*-tolyl-méthyl)-phosphonate de méthyle⁹



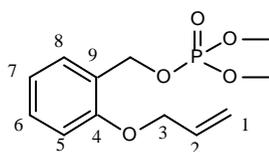
R_f 0.30 (AcOEt/DCM 30/70).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.68-7.11 (m, 4H, Har), 5.31 (s, 1H, CHP), 3.92 (s élargi, 1H, OH), 3.77 (d, *J* = 18.0 Hz, 3H, OCH₃), 3.62 (d, *J* = 18.0 Hz, 3H, OCH₃), 2.39 (s, 3H, CH₃-Ar).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 136.2 (Car IV₍₆₎), 136.1 (Car IV₍₁₎), 130.8 (CHar₍₂₎), 128.6 (CHar₍₃₎), 127.5 (CHar₍₅₎), 126.5 (CHar₍₄₎), 67.3 (d, *J*_{C-P} = 160.0 Hz, CHP), 54.1 (2*(OCH₃)), 19.9 (CH₃-Ar).

IR (ν, cm⁻¹) : 3281, 1462, 1288, 1270, 1033.

⁹ F. Hammerschmidt, *Synthesis*, **1996**, 6, 748.

G9*2-allyloxy-benzylphosphate de méthyle***26%**C₁₂H₁₇O₅PM : 272,23 g.mol⁻¹Aldéhyde : *o*- allylsalicylaldéhyde, 100 mg (0.62 mmol).DMP : 57 μL (1 Eq., 0.62 mmol).DBU : 9 μL (10% mol, 0.06 mmol).Chauffage : 12h à 80°C.Rendement : **26%** (soit 44 mg) sous forme d'un liquide jaune et **21%**

(soit 36 mg) d'adduit d'Abramov sous forme de cristaux jaunes.

Rf 0.55 (AcOEt/DCM 30/70).

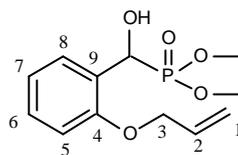
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.43 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, Har₍₈₎), 7.31 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H, Har₍₆₎), 7.01-6.97 (m, 1H, Har₍₇₎), 6.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, Har₍₅₎), 6.10-6.02 (m, 1H, CH₍₂₎), 5.44 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, CH₂₍₁₎), 5.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, CH₂₍₁₎), 5.17 (d, *J* = 20.0 Hz, 2H, CH₂OP), 4.59 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H, CH₂₍₃₎), 3.78 (d, *J* = 16.0 Hz, 6H, 2*(OCH₃)).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 156.5 (C_{IVar(4)}), 133.4 (CH₍₂₎), 130.1 (CH_{Ar(6)}), 129.7 (CH_{Ar(8)}), 124.9 (C_{IVar(9)}), 121.1 (CH_{Ar(7)}), 117.8 (CH₂₍₁₎), 111.9 (CH_{Ar(5)}), 69.2 (CH₂₍₃₎), 65.22 (CH₂OP), 54.7 (2*(OCH₃)).

IR (ν, cm⁻¹) : 2359, 1481, 1183, 1021.**HRMS** calculée pour C₁₂H₁₇O₅P : 272.0814, trouvée : 272.0813.

G9'

[(2-Allyloxy-phenyl)-hydroxy-methyl]-phosphonate de méthyle¹⁰



21%

C₁₂H₁₇O₅P

M : 272,23 g.mol⁻¹

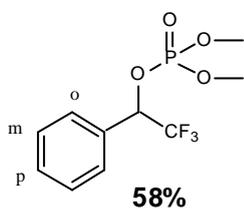
R_f 0.30 (AcOEt/DCM 30/70).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, Har₍₈₎), 7.27 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, Har₍₆₎), 7.02 (m, 1H, Har₍₇₎), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, Har₍₅₎), 6.05 (m, 1H, CH₍₂₎), 5.58 (m, 2H, CH₂₍₁₎), 5.31 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CHP), 4.62 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H, CH₂₍₃₎), 3.99 (s élargi, 1H, OH), 3.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H, OCH₃), 3.65 (d, *J* = 18.0 Hz, 3H, OCH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 156.1 (C_{Ivar(4)}), 133.4 (CH₍₂₎), 129.8 (CH_{ar(6)}), 129.1 (CH_{ar(8)}), 125.4 (C_{Ivar(9)}), 121.6 (CH_{ar(7)}), 118.1 (CH₂₍₁₎), 112.4 (CH_{ar(5)}), 69.7 (CH₂₍₃₎), 66.03 (d, *J*_{C-P} = 161.0 Hz, CHP), 54.0 (2*(OCH₃)).

IR (ν, cm⁻¹) : 3294, 2955, 1600, 1491, 1227, 1044.

¹⁰ H. Grans, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1993**, 84, 121.

G11*2,2,2-trifluoro-1-phenylphosphate de méthyle*

$C_{10}H_{12}F_3O_4P$
 M : 284,17 g.mol⁻¹

Cétone : trifluoroacétophénone, 71 μ L (0.50 mmol).

DMP : 50 μ L (1 Eq., 0.50 mmol).

DBU : 7 μ L (10% mol, 0.05 mmol).

Chauffage : 2h à 80°C.

Rendement : **58%** (soit 81 mg) de produit shifté sous forme d'un gel transparent incolore .

R_f 0.23 (AcOEt/DCM 20/80).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.51 (s, 2H, Har_(o)), 7.43 (s, 3H, Har_(m, p)), 5.61 (m, 1H, CF₃CHOP), 3.79 (d, $J = 11.7$ Hz, 3H, (OCH₃)), 3.56 (d, $J = 11.7$ Hz, 3H, (OCH₃)).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 131.6 (C_{Ivar}), 130.6 (CHar_(m)), 128.6 (CHar_(p)), 127.5 (CHar_(o)), 123.3 (q, $J_{C-F} = 271.5$, CF₃), 76.5 (q, $^2J_{C-F} = 33.0$ Hz, CF₃CHOP), 55.0 (2*(OCH₃)).

SM (ID, ICP, NH₃) m/z : 285 (MH⁺)

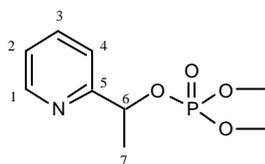
Micro analyse : calculée pour C₁₀H₁₂F₃O₄P : C, 42.27; H, 4.26 ; trouvée : C 42.31, H 4.35.

IR (v, cm⁻¹) : 2359, 1457, 1263, 1182, 1133, 1031.

C. Aldéhydes et cétones hétéroaromatiques

G12

1-pyridin-2-éthylphosphate de méthyle



57%

$C_9H_{14}NO_4P$
M : 231,19 g.mol⁻¹

Cétone : 2-acétylpyridine, 92.4 μ L (0.82 mmol).

DMP : 76 μ L (1 Eq., 0.82 mmol).

DBU : 13 μ L (10% mol, 0.08 mmol).

Chauffage : 1h à TA puis 5h à 80°C.

Rendement : **57%** (soit 148 mg) sous forme d'un liquide jaune sont obtenus après chromatographie flash sur gel de silice (gradient : AcOEt dans DCM de 10% à 50% et 100% AcOEt).

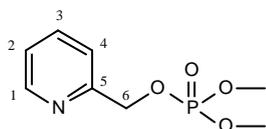
R_f 0.45 (AcOEt/DCM 30/70).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 8.52 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, Har₍₁₎), 7.68 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, Har₍₃₎), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Har₍₄₎), 7.18 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, Har₍₂₎), 5.49 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, CH₃CH-OP), 3.73 (d, $J = 12.0$ Hz, 3H, OCH₃), 3.67 (d, $J = 12.0$ Hz, 3H, OCH₃), 1.65 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH₃CH-OP).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 160.6 (C_{Ivar(5)}), 149.4 (CHar₍₁₎), 137.3 (CHar₍₃₎), 123.3 (CHar₍₄₎), 120.5 (CHar₍₂₎), 77.7 (CHOP), 54.6 (2*(OCH₃)), 22.9 (CH₃).

IR (v, cm⁻¹) : 3648, 2361.

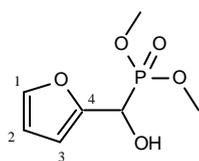
HRMS calculée pour C₉H₁₄O₄NP : 231.0660, trouvée : 231.0660.

G13*pyridin-2-méthylphosphate de méthyle*¹¹**92%**C₈H₁₂NO₄PM : 217,16 g.mol⁻¹Aldéhyde : 2-pyridyl-carboxaldéhyde, 96 μL (1.00 mmol).DMP : 92 μL (1 Eq., 1.00 mmol).DBU : 14 μL (10% mol, 0.10 mmol).Chauffage : 2h à 80°C.Rendement : **92%** (soit 199 mg) sous forme d'un liquide ocre.**R_f** 0.55 (AcOEt/DCM 30/70).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 8.58 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, Har₍₁₎), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Har₍₃₎), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Har₍₄₎), 7.25 (m, 1H, Har₍₂₎), 5.17 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H, CH₂OP), 3.79 (d, *J* = 11.0 Hz, 6H, 2*(OCH₃)).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 156.2 (C_{Ivar}(₅)), 149.7 (CHar₍₁₎), 137.4 (CHar₍₃₎), 123.5 (CHar₍₄₎), 121.7 (CHar₍₂₎), 69.9 (d, *J* = 5.5 Hz, CH₂OP), 54.9 (d, *J* = 6.0 Hz, 2*(OCH₃)).

¹¹ S. Cocks, K. R. Modro, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 265.

G14'*(Furan-2-yl-hydroxy-methyl)-phosphonate de méthyle*¹²**56%**

$C_7H_{11}O_5P$
 M : 206,13 g.mol⁻¹

Aldéhyde : furfural, 106 μ L (1.28 mmol).DMP : 120 μ L (1 Eq., 1.28 mmol).DBU : 19 μ L (10% mol, 0.13 mmol).Chauffage : 3h à 80°C.Rendement : **56%** de l'adduit d'Abramov (soit 148 mg) sous forme d'un liquide brun.**Rf** 0.40 (AcOEt/DCM 30/70).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.46 (s, 1H, Har₍₁₎), 6.55 (s, 1H, Har₍₂₎), 6.41 (s, 1H, Har₍₃₎), 5.07 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, CHP), 4.14 (s élargi, 1H, OH), 3.82 (d, $J = 12.0$ Hz, 3H, OCH₃), 3.75 (d, $J = 12.0$ Hz, 3H, (OCH₃)).

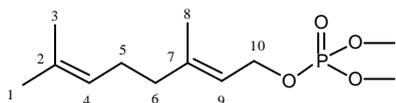
RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 150.1 (C_{ivar(4)}), 143.5 (C_{Har(1)}), 111.2 (C_{Har(2)}), 109.9 (C_{Har(3)}), 64.6 (d, $J_{C-P} = 167.0$ Hz, CHP), 54.3 (2*(OCH₃)).

IR (ν , cm⁻¹) : 3297, 1449, 1270, 1035, 833.¹² K. Abramov, *Zh. Obshch. Khim.* **1957**, 27, 173.

B. Aldéhydes α,β -insaturés

G15a

*3,7-diméthyl-octa-2,6-diénylphosphate de méthyle*¹³



51%

$C_{12}H_{23}O_4P$
M : 262,28 g.mol⁻¹

Aldéhyde : citrale, 112.6 μ L (0.66 mmol).

DMP : 73 μ L (1.2 Eq., 0.79 mmol).

DBU : 10 μ L (10% mol, 0.07 mmol).

Chauffage : 1h à 80°C.

Rendement : **51%** (soit 89 mg) sous forme d'un liquide jaune et 21% (soit 36 mg) d'adduit de Pudovik sous forme

de cristaux jaunes.

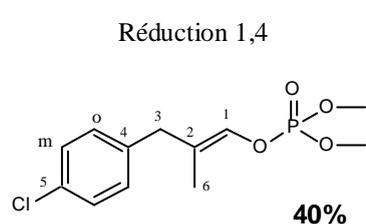
Rf 0.60 (AcOEt/DCM 30/70).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 5.33 (m, 1H, CH₍₉₎), 5.07 (m, 1H, CH₍₄₎), 4.67 (s, 2H, CH₂₍₁₀₎), 3.85 (d, $J = 20.0$ Hz, 3H, OCH₃), 3.78 (d, $J = 20.0$ Hz, 3H, OCH₃), 2.06 (m, 4H, CH_{2(5,6)}), 1.79-1.58 (m, 9H, CH_{3(1,3,8)}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 143.1 (C_{IV(7)}), 132.3 (C_{IV(2)}), 124.0 (CH₍₄₎), 119.7 (CH₍₉₎), 66.7 (CH₂₍₁₀₎), 53.9 (2*(OCH₃)), 40.1 (CH₂₍₆₎), 30.1 (CH₂₍₅₎), 25.9 (CH₃₍₁₎), 22.80 (CH₃₍₃₎), 17.9 (CH₃₍₈₎).

IR (v, cm⁻¹) : 1033, 805.

¹³ M.Julia, B. Pfeiffer, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4327.

G16g3-(4-chloro-phenyl)-2-méthyl-propénylphosphate de méthyle

$C_{12}H_{16}ClO_4P$

M : 290,68 g.mol⁻¹

Aldéhyde : 2-Méthy-3-(4-chloro-phenyl)-propenal, 180 mg (1.00 mmol).

DMP : 94 μL (1 Eq., 1.00 mmol).

DBU : 14 μL (10% mol, 0.10 mmol).

Chauffage : 3h à 60°C.

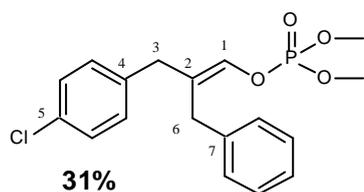
Rendement : **40%** (soit 117 mg) de produit de réduction 1,4 (majoritaire) et 1,2 (traces) inséparables sous forme d'un liquide incolore sont obtenus après chromatographie flash sur gel de silice (éluant : 100% DCM).

R_f 0.35 (DCM 100%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.36-7.28 (m, 2H, CH_{ar(o)}), 7.26-7.12 (m, 2H, CH_{ar(m)}), 6.54 (d, 1H, *J* = 5.9 Hz, CH₍₁₎), 3.91 (m, 2H, CH₂₍₃₎), 3.80 (d, *J* = 24.0 Hz, 6H, 2*(OCH₃)), 1.92 (s, 3H, CH₃₍₆₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 138.1 (CH₍₁₎), 135.6 (C_{Ivar(4)}), 132.3 (C_{IV(2)}), 131.0 (C_{IV(5)}), 130.5 (CH_{ar(o)}), 127.6 (CH_{ar(m)}), 55.1 (2*(OCH₃)), 43.5 (CH₂₍₃₎), 15.5 (CH₃₍₆₎).

Micro analyse : calculée pour C₁₂H₁₆ClO₄P : C, 49.58 ; H, 5.55 ; trouvée : C 49.53, H 5.46.

G17g2-benzyl-3-(4-chloro-phenyl)-propénylphosphate de méthyle

$C_{18}H_{20}ClO_4P$
M : 366,78 g.mol⁻¹

Aldéhyde : 2-Benzyl-3-(4-chloro-phenyl)-propenal, 128 mg
(0.50 mmol).

DMP : 47 μ L (1 Eq., 0.50 mmol).

DBU : 7 μ L (10% mol, 0.05 mmol).

Chauffage : 2h à 80°C.

Rendement : **31%** (soit 55 mg) du produit de réduction 1,4 sous forme d'un liquide incolore et **51%** (soit 86 mg) d'adduit d'Abramov sous forme de poudre blanche.

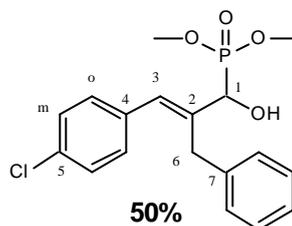
Rf 0.45 (AcOEt/DCM 30/70).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.33-7.24 (m, 5H, CHar), 7.13-7.07 (m, 4H, CHar), 6.57 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz, CH₍₁₎), 3.86 (d, $J = 12.0$ Hz, 6H, 2*(OCH₃)), 3.33 (s, 2H, CH₂₍₆₎), 3.14 (s, 2H, CH₂₍₃₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 138.5 (C_{Ivar(7)}), 137.6 (C_{Ivar(4)}), 132.8 (d, $J = 14.5$ Hz, CH₍₁₎), 132.7 (C_{Ivar(5)}), 132.4-126.9 (9 CHar), 125.9 (d, $J = 8.0$ Hz, C_{IV(2)}), 55.2 (2*(OCH₃)), 37.19 (CH₂₍₆₎), 32.2 (CH₂₍₃₎).

G17'

[2-Benzyl-3-(4-chloro-phényl)-1-hydroxy-allyl]-phosphonate de méthyle

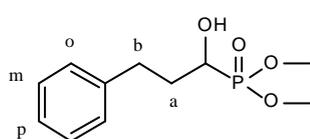


$C_{18}H_{20}ClO_4P$
M : 366,78 g.mol⁻¹

R_f 0.25 (AcOEt/DCM 30/70).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.29-7.17 (m, 9H, CH_{ar}), 7.07 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, CH₍₃₎), 4.85 (s élargi, 1H, OH), 4.47 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, CH₍₁₎), 4.04 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, CH₂₍₆₎), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.57 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, CH₂₍₆₎), 3.75 (s, 3H, OCH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 141.4 (C_{Ivar(7)}), 136.9 (C_{Ivar(4)}), 136.7 (C_{IV(2)}), 133.6 (C_{IV(5)}), 130.3 (CH_(o)), 128.9 (CH_(m)), 128.8 (5*CH_{ar}), 126.5 (CH₍₃₎), 69.9 (d, *J*_{C-P} = 157.5 Hz, CH₍₁₎), 54.4 et 54.1 (2*(OCH₃)), 35.5 (CH₂₍₆₎).

G18*diméthyl 1-hydroxy-3-phénylpropylphosphonate de méthyle***90%** $C_{11}H_{17}O_4P$ M : 244,22 g.mol⁻¹Aldéhyde : hydrocinnamaldéhyde, 66 μ L (0.50 mmol).DMP : 55 μ L (1.2 Eq., 0.50 mmol).DBU : 5 μ L (10% mol, 0.05 mmol).Chauffage : 2h à 110°C.

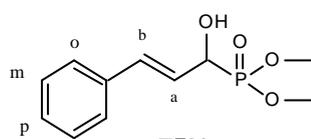
Rendement : **90%** (soit 110 mg) d'adduit de Pudovik sous forme de cristaux blancs.

Rf 0.30 (AcOEt/DCM 30/70).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.31-7.18 (m, 5H, Har), 4.78 (m, 1H, CHP), 3.93 (s élargi, 1H, OH), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 2.97 (m, 1H, CH_{2(b)}), 2.75 (m, 1H, CH_{2(b)}), 2.06 (m, 2H, CH_{2(a)}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 141.7 (C_{Ivar}), 129.0 (2*(CH_{ar(o)})), 128.8 (CH_{ar(m)}), 128.5 (CH_{ar(m)}), 126.7 (CH_{ar(p)}), 69.8 (d, J_{C-P} = 161.5 Hz, CHP), 57.9 (OCH₃), 49.7 (OCH₃), 33.4 (CH_{2(a)}), 31.9 (CH_{2(b)}).

SM (ID, ICP, NH₃) m/z : 245 (M), 246 (MH⁺).**Micro analyse** : calculée pour C₁₁H₁₇O₄P : C, 54.10 ; H, 7.02 ; trouvée : C 54.20, H 7.05.

G18'*(E)*-diméthyl 1-hydroxy-3-phénylallylphosphonate de méthyle**75%**C₁₁H₁₅O₄PM : 242,21 g.mol⁻¹Aldéhyde : cinnamaldéhyde, 1.260 mL (10.00 mmol).DMP : 1.100 mL (1 Eq., 10.00 mmol).DBU : 75 μL (5% mol, 1.00 mmol).Chauffage : 1h30 à 110°C.Rendement : **75%** (soit 1,889 g) d'adduit d'Abramov sous forme

de cristaux blancs.

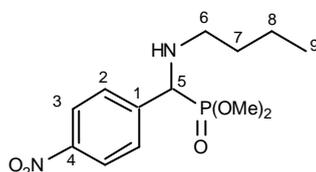
R_f 0.25 (AcOEt/DCM 30/70).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.44-7.42 (m, 1H, Har_(p)), 7.36-7.22 (m, 4H, Har_(o, m)), 6.81 (d, *J*_{trans} = 16.0 Hz, 1H, H_(a)), 6.35 (dt, *J*_{trans} = 16.0 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_(b)), 4.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CHP), 4.34 (s, 3H, OCH₃), 3.34 (s, 3H, OCH₃), 1.88 (s élargi, 1H, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 136.6 (C_{ivar}), 126.7 (CH_(b)), 123.8 (CH_(a)), 129.0 (CHar_(p)), 128.9 (CHar_(m)), 128.8 (CHar_(m)), 127.1 (CHar_(o)), 126.6 (CHar_(o)), 69.8 (d, *J*_{CP} = 162.0 Hz, CHP), 61.6 (s, OCH₃), 46.7 (s, OCH₃).

15. *Imines***G19'**

[Butylamino-(4-nitro-phényl)-méthyl]-phosphonate de méthyle¹⁴



56%

C₁₃H₂₁N₂O₅P

M : 316,29 g.mol⁻¹

R_f 0.40 (AcOEt/DCM 10/90).

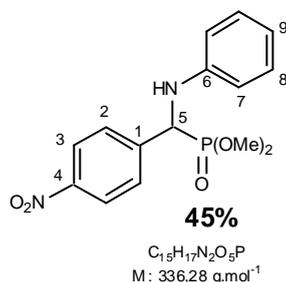
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 8.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CHar₍₂₎), 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CHar₍₃₎), 6.3 (s élargi, 1H, NH), 4.7 (s élargi, 1H, CH₍₅₎), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.54 (s, 3H, OCH₃), 3.12-2.90 (m, 2H, CH₂₍₆₎), 1.57-1.37 (m, 4H, CH_{2(7 et 8)}), 1.08 (t, *J* = 9.7 Hz, 3H, CH₃₍₉₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 149.9 (C_{Ivar(4)}), 134.1 (C_{Ivar(1)}), 128.9 (CHar₍₂₎), 124.3 (CHar₍₃₎), 61.2 (d, *J*_{C-P} = 149.3 Hz, CHP), 53.4 (OCH₃), 53.1 (OCH₃), 49.3 (CH₂₍₆₎), 30.9 (CH₂₍₇₎), 20.5 (CH₂₍₈₎), 14.0 (CH₃₍₉₎).

¹⁴ A. Halama, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1998**, 141, 239.

G20'

[(4-Nitro-phényl)-phénylamino-méthyl]-phosphonate de méthyle¹⁵



R_f 0.45 (AcOEt/DCM 10/90).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 8.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{ar(2)}), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{ar(3)}), 7.59-7.46 (m, 4H, H_{ar(7 et 8)}), 7.3 (s élargi, 1H, NH), 7.17-6.7 (m, H_{ar(9)}), 4.9 (s élargi, 1H, CH₍₅₎), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.54 (s, 3H, OCH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 149.8 (C_{Ivar(4)}), 133.7 (C_{Ivar(1)}), 132.1 (CH_{ar(2)}), 130.8 (CH_{ar(3)}), 130.7 (CH_{ar(8)}), 129.8 (C_{Ivar(6)}), 116.8 (CH_{ar(9)}), 116.1 (CH_{ar(7)}), 56.7 (d, *J*_{C-P} = 130.5 Hz, CHP), 53.7 (OCH₃), 53.4 (OCH₃).

¹⁵ M. Saidi, *Synthesis*, **2002**, 8, 1347.

16. Méthode B en 2 étapes

1. Synthèse de l'adduit d'Abramov

A une solution d'aldéhyde ou de cétone (1 eq.) dans le toluène (0.3 M) sous atmosphère inerte sont ajoutés le diméthylphosphite (1 Eq.) et le DBU (10% mol. Eq.). L'ensemble est agité le temps indiqué à 110°C.

Après disparition du produit de départ par CCM (éluant : AcOEt/DCM 30/70), le mélange est refroidi à température ambiante puis concentré sous pression réduite. Le brut obtenu est ensuite purifié par chromatographie flash sur gel de silice (généralement avec un gradient : AcOEt dans DCM de 50% à 100%).

2. Tentative de shift

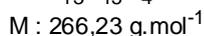
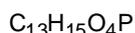
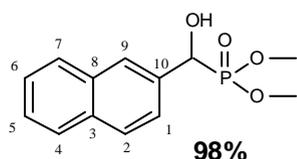
Le DBU (10% mol. Eq.) est ajouté à une solution d'adduit de Pudovik dans le DMF sous atmosphère inerte (0.3 M). La réaction est ensuite chauffée pendant le temps et à la température indiqués.

Après disparition du produit de départ par CCM (éluant : AcOEt/DCM 30/70), le mélange est refroidi à température ambiante puis concentré sous pression réduite à l'aide d'un four à boules.

Le produit attendu est isolé après purification par chromatographie flash sur gel de silice (généralement avec un gradient : AcOEt dans DCM de 10% à 50%).

G5'

(Hydroxy-naphtalèn-2-yl-méthyl)-phosphonate de méthyle



Aldéhyde : 2-naphtaldéhyde, 1.56 g (10.00 mmol).

DMP : 1.10 mL (1 Eq., 10.00 mmol).

DBU : 75 μ L (5% mol, 0.50 mmol).

Chauffage : 1h à 120°C.

Rendement : **98%** (soit 2.60 g) de l'adduit d'Abramov sous forme

de cristaux blancs sont obtenus après chromatographie flash sur gel de silice (éluant : 50% AcOEt dans DCM).

R_f 0.40 (AcOEt/DCM 30/70).

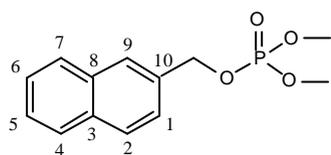
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.80 (s, 3H, CHar_(2, 4, 7)), 7.48 (s, 4H, CHar_(1, 5, 6, 9)), 5.24 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CHP), 4.98 (s élargi, 1H, OH), 3.71 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H, OCH₃), 3.69 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H, OCH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 133.7 (C_{Ivar(3)}), 132.2 (C_{Ivar(8)}), 130.5 (C_{Ivar(10)}), 129.2 (CHar_(1, 5, 6, 9)), 127.7 (CHar_(2, 4, 7)), 71.9 (d, $J_{CP} = 178.5$ Hz, CHP), 52.9 (2*(OCH₃)).

Micro analyse : calculée pour $C_{13}H_{15}O_4P$: C, 58.65 ; H, 5.68 ; trouvée : C 58.71, H 5.74.

G5

Phosphoric acid dimethyl ester naphthalen-2-ylmethyl ester



90%

$C_{13}H_{15}O_4P$
M : 266,23 g.mol⁻¹

Adduit : G5', 50 mg (0.18 mmol).

DBU : 3 μ L (10% mol, 0.02 mmol).

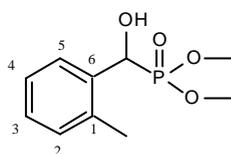
Chauffage : 12h à 40°C.

Rendement : 90% (soit 45 mg) de produit shifté sous forme d'une huile incolore.

Rendement global sur 2 étapes : 88%

G6'

(Hydroxy-*o*-tolyl-methyl)-phosphonic acid dimethyl ester¹⁶

**75%** $C_{10}H_{15}O_4P$ M : 230,20 g.mol⁻¹

Aldéhyde : *o*-tolualdéhyde, 578 μL (5.00 mmol).

DMP : 460 μL (1 Eq., 5.00 mmol).

DBU : 75 μL (10% mol, 0.50 mmol).

Chauffage : 1h30 à 120°C.

Rendement : **75%** (soit 863 mg) d'adduit d'Abramov sous forme de cristaux blancs.

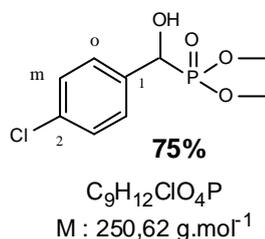
R_f 0.35 (AcOEt/DCM 30/70).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.68-7.11 (m, 4H, Har), 5.31 (s, 1H, CHP), 3.92 (s élargi, 1H, OH), 3.73 (d, *J* = 24.0 Hz, 3H, OCH₃), 3.65 (d, *J* = 24.0 Hz, 3H, OCH₃), 2.39 (s, 3H, CH₃-Ar).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 136.2 (C_{Ivar(6)}), 136.2 (C_{Ivar(1)}), 130.8 (CH_{Ar(2)}), 128.6 (CH_{Ar(3)}), 127.5 (CH_{Ar(5)}), 126.5 (CH_{Ar(4)}), 67.3 (d, *J* = 160.0 Hz, CHP), 54.1 (2*(OCH₃)), 19.9 (CH₃Ar).

IR (ν, cm⁻¹) : 3281, 1462, 1288, 1270, 1033.

¹⁶ Voir plus haut.

G1*[(4-Chloro-phenyl)-hydroxy-methyl]-phosphonic acid dimethyl ester*

Aldéhyde : *o*-tolualdéhyde, 578 μ L (5.00 mmol).

DMP : 460 μ L (1 Eq., 5.00 mmol).

DBU : 75 μ L (10% mol, 0.50 mmol).

Chauffage : 1h30 à 120°C.

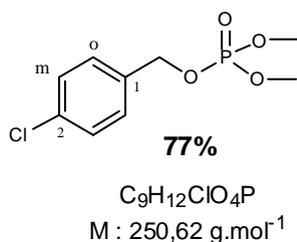
Rendement : **75%** (soit 863 mg) d'adduit d'Abramov sous forme de cristaux blancs.

R_f 0.18 (AcOEt/DCM 30/70).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.46-7.27 (m, 4H, Har), 5.06 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, CHP), 4.13 (s élargi, 1H, OH), 3.78 (d, $J = 19.5$ Hz, 3H, OCH₃), 3.71 (d, $J = 19.5$ Hz, 3H, OCH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 135.3 (C_{Ivar(1)}), 134.5 (C_{Ivar(2)}), 128.9 (CH_{ar(o, m)}), 70.2 (d, $J = 159.0$ Hz, CHP), 54.5 (OCH₃), 54.1 (OCH₃).

IR (v, cm⁻¹) : 3262, 2361, 1492, 1270, 1036.

G2*Phosphoric acid 4-chloro-benzyl ester dimethyl ester*

Adduit : **G1**, 100 mg (0.40 mmol).

DBU : 9 μ L (1 Eq., 0.40 mmol).

Chauffage : 2h à 80°C.

Rendement : **77%** (soit 77 mg) du produit shifté sous forme d'un liquide jaune.

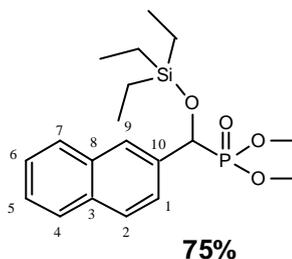
Rendement global sur 2 étapes : **53%**

17. Liaison carbone-carbone

A. Shift-couplage après protection de l'adduit de Pudovik :

G22

(Naphthalen-2-yl-triethylsilanyloxy-methyl)-phosphonic acid dimethyl ester



$C_{19}H_{29}O_4PSi$
M : 380,49 g.mol⁻¹

A une solution d'hydroxyphosphonate **G5'** (994 mg, 3.74 mmol) dans le DMF (12.5 mL, 0.3 M) sous atmosphère inerte sont ajoutés le TESCOI (985 μ L, 5.61 mmol, 1.5 Eq) et l'imidazole (509 mg, 7.47 mmol, 2 Eq.). La réaction est agitée pendant 1 heure à température ambiante.

Après élimination du DMF dans le four à boules puis extraction avec 3*3 mL d'éther et lavage avec 2*2 mL d'eau, les phases étherées sont réunies, séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous vide.

Le brut obtenu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : AcOEt/DCM 30/70) pour conduire à l'obtention du produit attendu (1.303 g) sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de **91%**.

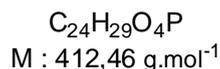
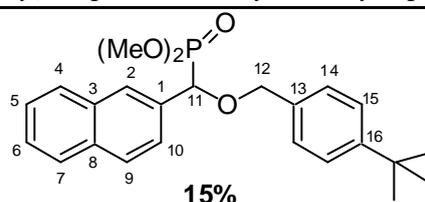
R_f 0.73 (AcOEt/DCM 30/70).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.92 (s, 1H, Har₍₉₎), 7.88-7.84 (m, 3H, Har_(2,4,7)), 7.63 (d, $J = 7$ Hz, 1H, Har₍₁₎), 7.51-7.48 (m, 2H, Har_(5,6)), 5.19 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, CHP), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 3.45 (s, 3H, OCH₃), 1.02-0.90 (m, 9H, Si(CH₂-CH₃)₃), 0.68-0.57 (m, 6H, Si(CH₂-CH₃)₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 135.4 (C_{Ivar}(₃)), 133.7 (C_{Ivar}(₈)), 133.4 (C_{Ivar}(₁₀)), 128.5 (CHar₍₁₎), 128.3 (CHar₍₄₎), 128.1 (CHar₍₇₎), 126.8 (CHar₍₂₎), 126.7 (CHar₍₉₎), 125.5 (CHar₍₆₎), 125.5 (CHar₍₅₎), 72.6 (d, $J_{C-P} = 171.5$ Hz, CHP), 54.4 (OCH₃), 53.9 (OCH₃), 7.0 (Si(CH₂-CH₃)₃), 5.0 (Si(CH₂-CH₃)₃).

G23

[(4-tert-Butyl-benzyloxy)-naphthalèn-2-yl-méthyl]-phosphonate de méthyle



A une solution d'hydroxyphosphonate **G5'** (100 mg, 0.376 mmol) dans le DMF (0.75 mL, 0.5 M) sous atmosphère inerte sont ajoutés le bromure de 4-*tert*-butylbenzyle (69 μ L, 0.451 mmol, 1.2 Eq.) et le NaH (13.5mg, 0.338 mmol, 0.9 Eq.). La réaction est maintenue 1 heure à température ambiante sous agitation.

Le DMF est éliminé à l'aide du four à boule et le brut obtenu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (AcOEt/DCM 10/90).

24 mg de produit sont obtenus sous forme d'un liquide marron avec un rendement de **15%**.

R_f 0.65 (AcOEt/DCM 30/70).

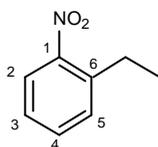
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.93-7.51 (m, 7H, Har), 7.39 (s, 2H, Har₍₁₅₎), 7.27 (s, 2H, Har₍₁₄₎), 4.92 (dd, $J = 6.5$ et 15.3 Hz, 1H, CH₍₁₁₎), 4.72 (dd, $J = 6.5$ et 11.6 Hz, 1H, CH₂₍₁₂₎), 4.43 (dd, $J = 6.5$ et 11.6 Hz, 1H, CH₂₍₁₂₎), 3.74 (d, $J = 10.2$ Hz, 3H, OCH₃), 3.66 (d, $J = 10.2$ Hz, 3H, OCH₃), 1.35 (s, 9H, C(CH₃)₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 150.9 (C_{Ivar(16)}), 136.1 (C_{Ivar(3)}), 133.9 (C_{Ivar(8)}), 132.2 (C_{Ivar(13)}), 131.1 (C_{Ivar(1)}), 129.7 (C_{Har(14)}), 128.8 (C_{Har(4 et 7)}), 128.6 (C_{Har(2, 10 et 9)}), 128.5 (C_{Har(5 et 6)}), 124.6 (C_{Har(15)}), 81.4 (d, $J_{C-P} = 156.3$ Hz, CHP), 73.2 (CH₂₍₁₂₎), 53.7 (OCH₃), 53.3 (OCH₃), 34.5 (C_{IV}, C(CH₃)₃), 31.3 (CH₃, C(CH₃)₃).

B. Transfert de méthyle assisté par le cuivre

G24

*1-Ethyl-2-nitro-benzène*¹⁷



51%

C₈H₉NO₂

M : 151,16 g.mol⁻¹

A une solution d'*o*-nitrobenzaldéhyde (135 mg, 1 mmol) dans le DMF (2 mL, 0.5 M) sous atmosphère inerte sont ajoutés le diméthylphosphite (110 µL, 1 mmol, 1 Eq.) et le DBU (15 µL, 10% mol. Eq.). La réaction est chauffée à 80°C pendant 1h.

Après disparition du produit de départ par CCM (éluant : AcOEt/DCM 30/70), l'ensemble est canulé sur une suspension de CuBr (144 mg, 1 Eq.) dans le DMF (1 mL) préalablement chauffée à 100°C. Le milieu réactionnel est ensuite abaissé à une température de 0°C pour permettre l'addition lente du triméthylaluminium (500 µL d'une solution à 2 M dans le toluène, 1 mmol, 1Eq.). L'ensemble est laissé remonter à température ambiante pendant 1h.

Le DMF est éliminé sous vide à l'aide d'un four à boules et le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : 100% EP).

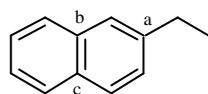
Le produit attendu est isolé sous forme d'un gel incolore avec un rendement de **51%** (soit 77 mg).

R_f 0.45 (100% EP).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Har₍₂₎), 7.54 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, Har₍₄₎), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Har₍₅₎), 7.51 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, Har₍₃₎), 2.92 (q, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 1.29 (t, *J* = 8.5 Hz, 3H, CH₂-CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 150.4 (C_{Ivar}(₁)), 137.6 (C_{Ivar}(₆)), 133.9 (CHar₍₄₎), 128.9 (CHar₍₃₎), 128.7 (CHar₍₅₎), 125.2 (CHar₍₂₎), 25.4 (CH₂-CH₃), 13.5 (CH₂-CH₃).

¹⁷ V. Mitchovitch, *Bull. Soc. Chim.* **1929**, 45, 966.

G24'**2-Ethyl-naphthalène¹⁸****39%**C₁₂H₁₂M : 156,22 g.mol⁻¹

Le composé **G5** (100 mg, 0.38 mmol) est ajouté à une suspension de CuBr (54 mg, 1.0 Eq) dans le toluène (2.5 mL, 0.15 M) à température ambiante sous atmosphère inerte. Après refroidissement du mélange à -30°C, le triméthylaluminium (1.0 Eq) est additionné goutte à goutte. L'ensemble est lentement remonté à température ambiante (2h30) puis chauffé 3h à 45°C.

L'ajout de 2 mL d'une solution saturée de tartrate de potassium et de sodium et 2 mL de diéthyléther permet de stopper la réaction. La phase aqueuse est alors extraite 3 fois avec de l'éther et la phase organique récupérée est lavée à l'eau. Après séchage sur MgSO₄ anhydre et filtration, les solvants sont évaporés sous pression réduite.

La purification par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : 100% EP) du brut obtenu mène au produit attendu avec un rendement de **39%** (soit 23 mg).

Rf 0.55 (100% EP)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.45-7.85 (m, 7H, Har), 2.85 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 1.30 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H, CH₂-CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 142.2 (C_{Ivar(a)}), 134.2 (C_{Ivar(b)}), 132.4 (C_{Ivar(c)}), 128.3 (CHar), 128.1 (CHar), 127.9 (CHar), 127.6 (CHar), 126.3 (CHar), 125.9 (CHar), 125.5 (CHar), 29.5 (CH₂-CH₃), 16.0 (CH₂-CH₃).

SM (ID, ICP, NH₃) *m/z* : 156 (M), 157 (MH⁺).

Micro analyse : calculée pour C₁₂H₁₂ : C, 92.26 ; H, 7.74 ; trouvée : C 92.31, H 7.89.

¹⁸ M. Brunel, *Chem. Ber.* **1884**, 17, 1179.

C. Addition de composés nitrés $S_{RN}1$

Procédure générale:

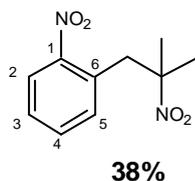
A une solution d'*o*-nitrobenzaldéhyde (1 Eq.) dans le DMSO (0.5 M) sous atmosphère inerte sont ajoutés le diméthylphosphite (1 Eq.) et le DBU (10% mol. Eq.). La réaction est chauffée à 80°C pendant 1h.

Après disparition du produit de départ par CCM (éluant : AcOEt/DCM 30/70), l'ensemble est canulé dans un réacteur réfrigéré. L'ajout de l'agent nitré (2 Eq.) et du *t*-butylate de potassium (2 Eq.) colore le milieu en marron. Après dégazage du milieu réactionnel par un fort bullage d'argon durant 5 minutes, l'ensemble est irradié sous une lampe ultra-violet ($\lambda = 254$ nm) pendant le temps indiqué.

Le DMSO est éliminé sous vide à l'aide d'un four à boules et le brut obtenu est repris dans l'éther et lavé avec 3*2 mL d'eau. La phase étherée est séchée sur MgSO₄ anhydre, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le brut est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (généralement avec un gradient : AcOEt dans DCM de 10% à 30%).

G25

1-(2-Méthyl-2-nitro-propyl)-2-nitro-benzène¹⁹



$C_{10}H_{12}N_2O_4$
M : 224,21 g.mol⁻¹

o-nitrobenzaldéhyde : (756 mg, 5.0 mmol).

DMP : (460 μ L, 5.0 mmol.).

DBU : (75 μ L, 0.5 Mmol.).

Nitré : 2-nitropropane (450 μ L, 10 mmol).

t-BuOK : (600 mg, 10 mmol).

Temps d'irradiation : 48 h.

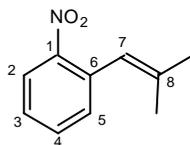
Le produit attendu est isolé sous forme d'aiguilles jaune-orangé avec un rendement de **38%** (soit 426 mg) en compagnie de **19%** du produit d'élimination sous forme d'un gel incolore.

Rf 0.35 (éluant : AcOEt/DCM 20/80).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Har₍₂₎), 7.53 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, Har₍₄₎), 7.70 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, Har₍₃₎), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Har₍₅₎), 3.74 (s, 2H, CH₂-Ar), 1.58 (s, , 6H, 2*CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 150.4 (C_{Ivar(1)}), 133.3 (C_{Ivar(6)}), 132.5 (CHar₍₄₎), 130.2 (CHar_(3 et 5)), 125.7 (CHar₍₂₎), 84.9 (C_{IV}, C(CH₃)₂), 42.6 (Ar-CH₂), 25.2 (2*CH₃).

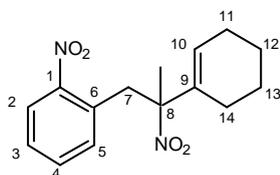
¹⁹ B. Hass, *J. Amer. Chem. Soc.* **1949**, 71, 3482.

GE25***1-(2-Méthyl-propényl)-2-nitro-benzène***²⁰**19%**C₁₀H₁₁NO₂M : 177,20 g.mol⁻¹**R_f** 0.85 (éluant : AcOEt/DCM 20/80).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Har₍₂₎), 7.48 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, Har₍₄₎), 7.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, Har₍₃₎), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Har₍₅₎), 6.49 (s, 1H, CH₍₇₎), 1.94 (s, 3H, CH₃), 1.71 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 138.9 (C_{Ivar(1)}), 135.7 (C_{Ivar(6)}), 133.9 (C_{Ivar(8)}), 132.5 (CH₍₄₎), 131.3 (CH₍₃₎), 129.9 (CH₍₅₎), 126.8 (CH₍₇₎), 124.4 (CH₍₂₎), 14.4 (2*CH₃).

²⁰ M. Akazome, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3375.

G26*1-(2-Cyclohex-1-ényl-2-nitro-propyl)-2-nitro-benzène***56%** $C_{15}H_{18}N_2O_4$ M : 290,31 g.mol⁻¹*o*-nitrobenzaldéhyde : (378 mg, 2.5 mmol).DMP : (230 μ L, 2.5 mmol.).DBU : (38 μ L, 0.3 Mmol.).Nitré : Méthyl-nitrocyclohexène (776 mg, 5.0 mmol).*t*-BuOK : (600 mg, 5 mmol).Temps d'irradiation : 12 h.

Le produit attendu est isolé sous forme d'un gel rose pâle avec un rendement de **56%** (soit 403 mg) après une chromatographie flash sur gel de silice (10% E dans EP).

R_f 0.82 (éluant : 100% DCM).

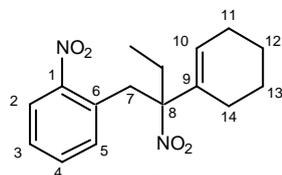
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Har₍₂₎), 7.53 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, Har₍₄₎), 7.44 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, Har₍₃₎), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Har₍₅₎), 5.78 (s, 1H, CH₍₁₀₎), 4.05 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, CH₂₍₇₎), 3.79 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, CH₂₍₇₎), 2.10-2.06 (m, 2H, CH₂₍₁₁₎), 1.95-1.89 (m, 2H, CH₂₍₁₄₎), 1.70-1.46 (m, 4H, CH_{2(12, 13)}), 1.46 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 151.2 (C_{IVar(1)}), 135.7 (C_{IVar(9)}), 134.0 (CH_{ar(4)}), 133.2 (CH_{ar(5)}), 130.3 (C_{IVar(6)}), 129.5 (CH_{ar(3)}), 127.2 (CH_{ar(2)}), 125.3 (CH₍₁₀₎), 96.1 (C_{IV(8)}), 37.50 (CH₂₍₇₎), 25.8 (CH₂₍₁₄₎), 24.8 (CH₂₍₁₁₎), 22.8 (CH₂₍₁₂₎), 21.9 (CH₂₍₁₃₎), 21.8 (CH₃).

Micro analyse : calculée pour C₁₅H₁₈N₂O₄ : C, 62.06 ; H, 6.25 ; trouvée : C 62.13, H 6.31.

IR (ν , cm⁻¹) : 2933, 1521, 1457, 1351.

HRMS : calculée pour C₁₅H₁₈O₄N₂ : 290.1267, mesurée : 290.1257.

G27*1-(2-Cyclohex-1-ényl-2-nitro-butyl)-2-nitro-benzène***51%** $C_{16}H_{20}N_2O_4$ M : 304,34 g.mol⁻¹*o*-nitrobenzaldéhyde : (756 mg, 5.0 mmol).DMP : (460 μ L, 5.0 mmol.).DBU : (75 μ L, 0.5 Mmol.).Nitré : Ethyl-nitrocyclohexène (1.692 g, 10 mmol).*t*-BuOK : (1.2 g, 10 mmol).Temps d'irradiation : 48 h.

Le produit attendu est isolé sous forme d'un solide blanc avec un rendement de **51%** (soit 776 mg) après une chromatographie flash sur gel de silice (10% E dans EP).

21% de l'oxyme **G027** (soit 322 mg) sont également isolés sous forme de cristaux blancs.

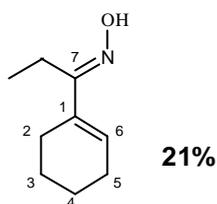
Rf 0.85 (éluant : AcOEt/DCM 20/80).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Har₍₂₎), 7.52 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, Har₍₄₎), 7.43 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, Har₍₃₎), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Har₍₅₎), 5.60 (s, 1H, CH₍₁₀₎), 4.09 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, CH₂₍₇₎), 3.68 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, CH₂₍₇₎), 2.14-2.06 (m, 2H, CH₂₍₁₁₎), 1.87 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H, CH₂-CH₃), 1.74-1.72 (m, 2H, CH₂₍₁₄₎), 1.67-1.61 (m, 2H, CH₂₍₁₂₎), 1.59-1.63 (m, 2H, CH₂₍₁₃₎), 0.88 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H, CH₂-CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 151.7 (C_{Ivar(1)}), 134.5 (C_{Ivar(9)}), 133.3 (CH_{ar(4)}), 132.8 (CH_{ar(5)}), 130.1 (C_{Ivar(6)}), 128.8 (CH_{ar(3)}), 128.2 (CH_{ar(2)}), 125.2 (CH₍₁₀₎), 99.9 (C_{IV(8)}), 34.45 (CH₂₍₇₎), 27.3 (CH₂-CH₃), 25.8 (CH₂₍₁₄₎), 25.2 (CH₂₍₁₁₎), 22.6 (CH₂₍₁₂₎), 21.9 (CH₂₍₁₃₎), 8.9 (CH₂-CH₃).

IR (ν , cm⁻¹) : 2933, 1530, 1456, 1356, 1275.

HRMS : calculée pour C₁₆H₂₀O₄N₂ : 304.1423, mesurée : 304.1424.

GO27*1-Cyclohex-1-ényl-propan-1-one oxime*²¹

$C_9H_{15}NO$
M : 153,22 g.mol⁻¹

Rf 0.25 (éluant : AcOEt/DCM 20/80).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 9.88 (s élargi, 1H, OH), 6.22 (s, 1H, CH₍₆₎), 2.66 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 2.27-2.27 (m, 4H, CH_{2(2, 5)}), 1.71-1.59 (m, 4H, CH_{2(3, 4)}), 1.13 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H, CH₂-CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 161.9 (C_{IV(7)}), 133.4 (C_{IV(1)}), 130.0 (CH₍₆₎), 26.4 (CH₂₍₂₎), 24.8 (CH₂-CH₃), 22.8 (CH₂₍₅₎), 22.5 (CH₂₍₄₎), 17.7 (CH₂₍₃₎), 11.9 (CH₂-CH₃).

²¹ C. Duroux, *Bull. Soc. Chim.* **1940**, 7, 459.

18. Synthèse des produits d'addition de Ugi

Procédure générale :

Méthode A

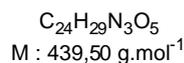
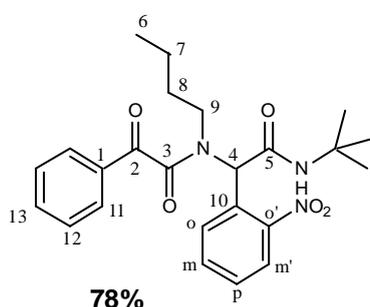
A une solution d'imine dans le méthanol (0.8 M) sous atmosphère inerte sont ajoutés l'isonitrile et l'acide carboxylique en quantités stoechiométriques. La réaction est maintenue sous agitation à température ambiante pendant le temps indiqué (généralement 2h30).

Après disparition des substrats par CCM (éluant : Et₂O/EP 70/30), le mélange est concentré sous pression réduite sans chauffage (nous verrons plus tard qu'il peut entraîner des réactions supplémentaires).

Le produit attendu est isolé après purification du brut (préalablement dilué dans quelques gouttes de DCM) par chromatographie flash sur gel de silice (généralement avec un gradient : Et₂O dans EP de 50% à 90%).

HU1

N-Butyl-*N*-[*tert*-butylcarbamoyl-(2-nitro-phényl)-méthyl]-2-oxo-2-phényl-acétamide



Imine : *o*-nitro-benzyl-butylimine, 170 mg (0.82 mmol).

*t*Butylisonitrile : 98 μL (1 Eq., 0.82 mmol).

Acide Benzoylformique : 123 mg (1 Eq., 0.82 mmol).

Temps de réaction : 2h à TA.

Rendement : **78%** (soit 280 mg) sous forme de cristaux blancs.

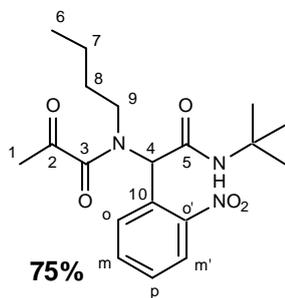
R_f 0.33 (Et₂O/EP 70/30).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.90-7.88 (m, 2H, Har₍₁₂₎), 7.77-7.67 (m, 3H, Har_(13, o et m')), 7.50-7.40 (m, 4H, Har_(11, m et p)), 6.44 (s, 1H, CH₍₄₎), 3.96-3.47 (m, 2H, CH₂₍₉₎), 1.47-1.40 (m, 4H, CH_{2(7 et 8)}), 1.34 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.00-0.88 (m, 3H, CH₃₍₆₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 180.1 (C_{IV}, C=O₍₂₎), 168.6 (C_{IV}, NHC=O₍₅₎), 159.3 (C_{IV}, N-C=O₍₃₎), 148.6 (C_{Ivar(10)}), 135.3 (C_{Ivar(1)}), 132.6-127.9 (8*CHar), 124.6 (CHar_(m')), 120.4 (C_{Ivar(o')}), 63.6 (CH₍₄₎), 60.2 (C_{IV}, C(CH₃)₃), 47.9 (CH₂₍₉₎), 30.7 (CH₂₍₈₎), 29.3 (C(CH₃)₃), 20.3 (CH₂₍₇₎), 13.9 (CH₃₍₆₎).

IR (ν, cm⁻¹) : 3354, 2964, 2933, 2362, 1684, 1637, 1529, 1352, 1222.

HRMS : calculée pour C₂₄H₂₉O₅N₃ : 439.2107, mesurée : 439.2099.

HU2*N-((tert-butylcarbamoyl)(2-nitrophényl)méthyl)-N-butyl-2-oxopropanamide*

$C_{19}H_{27}N_3O_5$
M : 377,43 g.mol⁻¹

Imine : nitrobenzyl-butylimine, 170 mg (0.82 mmol).

tButylisonitrile : 98 μ L (1 Eq., 0.82 mmol).

Acide pyruvique : 57 μ L (1 Eq., 0.82 mmol).

Temps de réaction : 2h à TA.

Rendement : **75%** (soit 231 mg) sous forme d'une huile jaune pâle en un mélange de 2 rotamères dans un rapport 1.3 : 1.

Rf 0.36 (Et₂O/EP 70/30).

Rotamère majo

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 8.00 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, Har_(m')), 7.65 (q, $J = 8.1$ Hz, 1H, Har_(m)), 7.56-7.13 (m, 2H, Har_(p, o)), 6.44 (s élargi, 1H, NH), 6.03 (s, 1H, CH₍₄₎), 3.50-3.42 (m, 2H, NCH₂₍₉₎), 3.33-3.14 (m, 2H, CH₂₍₈₎), 2.47 (s, 3H, CH₃₍₁₎), 1.37 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.12 (sext, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH₂₍₇₎), 0.76 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃₍₆₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 199.7 (C_{IV}, C=O₍₂₎), 167.4 (C_{IV}, NHC=O₍₅₎), 166.5 (C_{IV}, N-C=O₍₃₎), 149.9 (C_{Ivar(10)}), 133.7 (Char_(m)), 130.8 (C_{Ivar(o')}), 130.3 (Char_(o)), 129.7 (Char_(p)), 125.8 (Char_(m')), 61.9 (CH₍₄₎), 52.6 (C_{IV}, C(CH₃)₃), 46.1 (CH₂₍₉₎), 29.8 (CH₂₍₈₎), 28.8 (C(CH₃)₃), 27.7 (CH₃₍₁₎), 20.6 (CH₂₍₇₎), 13.9 (CH₃₍₆₎).

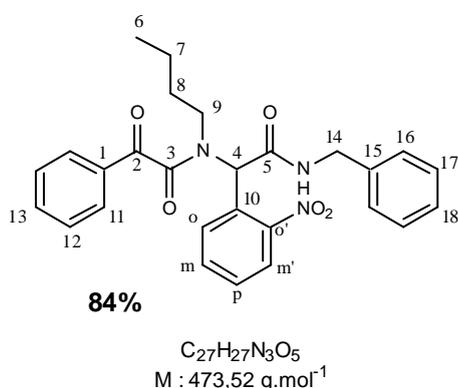
Rotamère mino

Pics caractéristiques : **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz) : δ 6.24 (s, 1H, CH₍₄₎), 5.90 (s élargi, 1H, NH), 1.33 (s, 9H, C(CH₃)₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 197.9 (C_{IV}, C=O₍₂₎), 168.1 (C_{IV}, NHC=O₍₅₎), 166.8 (C_{IV}, N-C=O₍₃₎), 150.0 (C_{Ivar(10)}), 133.7 (Char_(m)), 130.8 (C_{Ivar(o')}), 129.9 (Char_(o)), 129.8 (Char_(p)), 125.6 (Char_(m')), 60.5 (CH₍₄₎), 52.6 (C_{IV}, C(CH₃)₃), 47.8 (CH₂₍₉₎), 32.8 (CH₂₍₈₎), 28.8 (C(CH₃)₃), 27.9 (CH₃₍₁₎), 20.3 (CH₂₍₇₎), 13.8 (CH₃₍₆₎).

IR (ν , cm⁻¹) : 3351, 2920, 2359, 1607, 1635, 1502, 1349.

HRMS : calculée pour C₁₉H₂₇O₅N₃ : 377.1951, mesurée : 377.1957.

HU3*N*-[Benzylcarbamoyl-(2-nitro-phényl)-méthyl]-*N*-butyl-2-oxo-2-phényl-acétamide

Imine : *o*-nitro-benzyl-butylimine, 170 mg (0.82 mmol).

Benzylisonitrile : 157 mg (1 Eq., 0.82 mmol).

Acide Benzoylformique : 123 mg (1 Eq., 0.82 mmol).

Temps de réaction : 2h à TA.

Rendement : **84%** (soit 330 mg) sous forme de cristaux blancs en un mélange de 2 rotamères dans un rapport 3.7 : 1.

R_f 0.23 (Et₂O/EP 70/30).

Rotamère majo

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.91-7.88 (m, 2H, Har₍₁₁₎), 7.78-7.62 (m, 3H, Har_(13, o et m')), 7.50-7.40 (m, 4H, Har_(12, m et p)), 7.33-7.26 (m, 3H, Har_(17 et 18)), 7.02-6.95 (m, 2H, Har₍₁₆₎), 6.62 (s, 1H, CH₍₄₎), 4.39 (dd, *J* = 5.8 et 19.0 Hz, 2H, CH₂₍₁₄₎), 3.39-3.19 (m, 2H, CH₂₍₉₎), 1.39-1.25 (m, 2H, CH₂₍₈₎), 0.95-0.86 (m, 2H, CH₂₍₇₎), 0.54 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃₍₆₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 190.1 (C_{IV}, C=O₍₂₎), 168.7 (C_{IV}, NHC=O₍₅₎), 150.3 (C_{IV}, N-C=O₍₃₎), 138.5 (C_{Ivar(o')}), 137.7 (C_{Ivar(15)}), 135.3 (C_{Ivar(1)}), 132.1-127.4 (13*CHar), 123.8 (CHar_(m')), 121.1 (C_{Ivar(10)}), 69.1 (CH₍₄₎), 47.9 (CH₂₍₉₎), 44.3 (CH₂₍₁₄₎), 31.9 (CH₂₍₈₎), 20.0 (CH₂₍₇₎), 13.5 (CH₃₍₆₎).

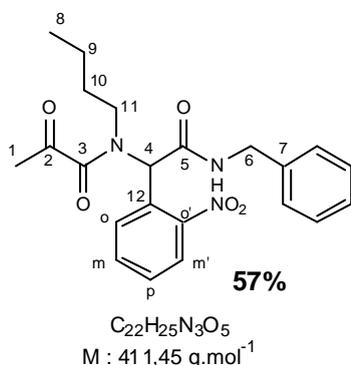
Rotamère mino

Pics caractéristiques :

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.94-7.92 (m, 2H, Har₍₁₁₎), 6.10 (s, 1H, CH₍₄₎), 4.36 (dd, *J* = 5.8 et 19.0 Hz, 2H, CH₂₍₁₄₎), 0.79 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃₍₆₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : 190.9 (C_{IV}, C=O₍₂₎), 168.1 (C_{IV}, NHC=O₍₅₎).

IR (ν, cm⁻¹) : 3322, 2959, 1680, 1642, 1021.

HU4*N*-[Benzylcarbamoyl-(2-nitro-phényl)-méthyl]-*N*-butyl-2-oxo-propanamide

Imine : *o*-nitro-benzyl-butylimine, 156 mg (0.82 mmol).

Benzylisonitrile : 157 mg (1 Eq., 0.82 mmol).

Acide pyruvique : 57 μL (1 Eq., 0.82 mmol).

Temps de réaction : 2h à TA.

Rendement : **57%** (soit 273 mg) sous forme d'un solide blanc cassé ainsi que **23%** de 2 diastéréoisomères (dans un rapport 1 : 2.8) de l'aminale **HA4** sous forme de gels translucides.

R_f 0.28 (Et₂O 100%).

Rotamère majo

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 8.05 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Har_(m')), 7.70-7.62 (m, 1H, Har_(m)), 7.60-7.52 (m, 2H, Har_(p, o)), 7.35-7.23 (m, 5H, 5*Har benzyle), 6.97 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H, NHCH₂), 6.27 (s, 1H, CH₍₄₎), 4.59-4.33 (m, 2H, CH₂₍₆₎), 3.49-3.21 (m, 2H, NCH₂₍₁₁₎), 2.43 (s, 3H, CH₃₍₁₎), 1.13-1.06 (m, 4H, CH_{2(9 et 10)}), 0.76-0.69 (m, 3H, CH₃₍₈₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 194.1 (C_{IV}, C=O₍₂₎), 167.7 (C_{IV}, NHC=O₍₅₎), 157.7 (C_{IV}, N-C=O₍₃₎), 148.6 (C_{IVar(o')}), 137.7 (C_{IVar(7)}), 131.9 (CHar_(p)), 128.6-127.4 (7*CHar), 123.8 (CHar_(m')), 120.6 (C_{IVar(10)}), 66.2 (CH₂₍₆₎), 58.6 (CH₍₄₎), 45.7 (CH₂₍₁₁₎), 29.5 (CH₃₍₁₎), 28.8 (CH₂₍₁₀₎), 20.3 (CH₂₍₉₎), 14.0 (CH₃₍₈₎).

Rotamère mino

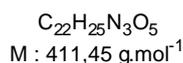
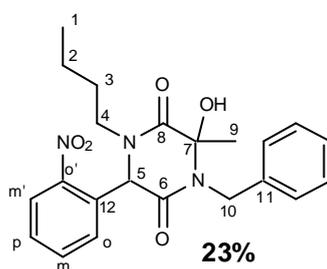
Pics caractéristiques :

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 8.01 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Har_(m')), 6.57 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H, NHCH₂), 6.36 (s, 1H, CH₍₄₎), 2.49 (s, 3H, CH₃₍₁₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 192.3 (C_{IV}, C=O₍₂₎), 168.3 (C_{IV}, NHC=O₍₅₎), 23.2 (CH₃₍₁₎).

IR (ν , cm⁻¹) : 2959, 2932, 1659, 1530, 1443, 1354, 1190.

HRMS : calculée pour C₂₂H₂₅O₅N₃ : 411.1794, mesurée : 411.1784.

HA4**4-Benzyl-1-butyl-3-hydroxy-3-méthyl-6-(2-nitro-phényl)-pipérazine-2,5-dione**

Rf 0.18 (Et₂O 100%).

Diastéréomère majo

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.96 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, Har_(m')), 7.62-7.55 (m, 2H, Har_(m, o)), 7.54-7.48 (m, 1H, Har_(m)), 7.31-7.25 (m, 5H, 5*Har benzyle), 6.15 (s élargi, 1H, CH₍₅₎), 4.85 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, CH₂₍₁₀₎), 4.61 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, CH₂₍₁₀₎), 3.93 (qd, *J* = 6.3 ; 9.8 Hz, 1H, NCH₂₍₄₎), 2.69 (qd, *J* = 6.3 ; 9.8 Hz, 1H, NCH₂₍₄₎), 1.69 (s, 3H, CH₃₍₉₎), 1.64-1.46 (m, 2H, CH₂₍₃₎), 1.32-1.26 (m, 2H, CH₂₍₂₎), 0.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃₍₁₎).

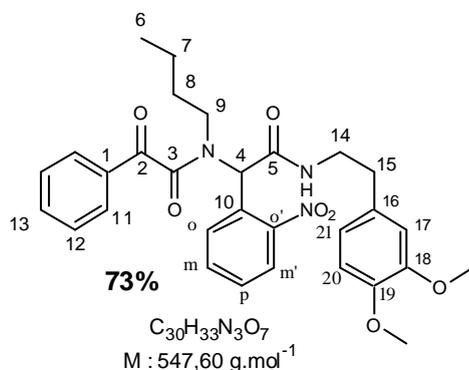
RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 167.9 (C_{IV}, N-C=O₍₈₎), 164.6 (C_{IV}, N-C=O₍₆₎), 150.2 (C_{Ivar(o')}), 138.2 (C_{Ivar(11)}), 133.8 (CHar_(m)), 131.3 (CHar_(o)), 130.3 (CHar_(p)), 128.8 (C_{Ivar(12)}), 128.7 (CHar benz), 128.5 (CHar_(m')), 128.0 (CHar benz), 127.5 (CHar benz), 127.4 (CHar benz), 125.8 (CHar benz), 84.0 (C_{IV(7)}), 66.3 (CH₍₅₎), 45.9 (Ar-CH₂₍₁₀₎), 45.5 (CH₂₍₄₎), 27.8 (CH₂₍₃₎), 20.3 (CH₂₍₂₎), 15.7 (CH₃₍₉₎), 14.0 (CH₃₍₁₎).

Diastéréomère mino

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Har_(m')), 7.68-7.59 (m, 2H, Har_(m, o)), 7.58-7.51 (m, 1H, Har_(p)), 7.38-7.17 (m, 5H, 5*Har benz), 6.36 (s, 1H, CH₍₅₎), 4.65 (s, 2H, CH₂₍₁₀₎), 3.98 (qd, *J* = 6.8 ; 9.9 Hz, 1H, NCH₂₍₄₎), 2.76 (qd, *J* = 6.8 ; 9.9 Hz, 1H, NCH₂₍₄₎), 1.65 (s, 3H, CH₃₍₉₎), 1.36-1.26 (m, 2H, CH₂₍₃₎), 1.31 (hept, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂₍₂₎), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃₍₁₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 169.1 (C_{IV}, N-C=O₍₈₎), 166.8 (C_{IV}, N-C=O₍₆₎), 150.9 (C_{Ivar(o')}), 138.0 (C_{Ivar(11)}), 133.1 (CHar_(m)), 130.3 (CHar_(o)), 129.0 (CHar_(p)), 128.9 (C_{Ivar(12)}), 128.7 (CHar benz), 128.6 (CHar_(m')), 128.6 (CHar benz), 127.6 (CHar benz), 127.5 (CHar benz), 126.6 (CHar benz), 83.2 (C_{IV(7)}), 58.6 (CH₍₅₎), 52.6 (Ar-CH₂₍₁₀₎), 45.7 (CH₂₍₄₎), 28.9 (CH₂₍₃₎), 20.4 (CH₂₍₂₎), 15.6 (CH₃₍₉₎), 14.0 (CH₃₍₁₎).

IR (ν, cm⁻¹) : 3326, 2959, 2932, 1659, 1530, 1443, 1354, 1190.

HU5*N*-Butyl-*N*-[[2-(3,4-diméthoxy-phényl)-éthylcarbamoyl]-
(2-nitro-phényl)-méthyl]-2-oxo-2-phényl-acétamide

Imine : *o*-nitro-benzyl-butylimine, 170 mg (0.82 mmol).

Homovératrylisonitrile : 157 mg (1 Eq., 0.82 mmol).

Acide Benzoylformique : 123 mg (1 Eq., 0.82 mmol).

Temps de réaction : 2h à TA.

Rendement : **73%** (soit 330 mg) sous forme de cristaux blancs.

Rf 0.23 (Et₂O/EP 70/30).

Rotamère 1

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.91-7.88 (m, 2H, Har₍₁₁₎), 7.80-7.69 (m, 3H, Har_(13, o et m')), 7.66-7.62 (m, 1H, NH), 7.50-7.42 (m, 4H, Har_(12, m et p)), 6.65 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, Har₍₂₀₎), 6.59 (s, 1H, CH₍₄₎), 6.54 (s, 1H, Har₍₁₇₎), 6.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, Har₍₂₁₎), 3.78 (s, 6H, 2*OMe), 3.69-3.47 (m, 2H, CH₂₍₉₎), 3.45 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂₍₁₄₎), 2.51 (m, 2H, CH₂₍₁₅₎), 1.47-1.36 (m, 4H, CH_{2(7 et 8)}), 0.52 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃₍₆₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 191.1 (C_{IV}, C=O₍₂₎), 167.7 (C_{IV}, NHC=O₍₅₎), 159.3 (C_{IV}, N-C=O₍₃₎), 148.6 (C_{Ivar(o')}), 148.5 (C_{Ivar(19)}), 147.2 (C_{Ivar(18)}), 135.3 (C_{Ivar(1)}), 132.1 (CH_{ar(13)}), 131.9 (CH_{ar(m)}), 130.5 (C_{Ivar(16)}), 129.3 (CH_{ar(11)}), 128.8 (CH_{ar(12)}), 127.9 (CH_{ar(p et 21)}), 123.8 (CH_{ar(m')}), 120.3 (C_{Ivar(10)}), 120.1 (CH_{ar(o)}), 112.3 (CH_{ar(17)}), 111.5 (CH_{ar(20)}), 66.2 (CH₍₄₎), 56.2 (2*OCH₃), 47.6 (CH₂₍₉₎), 41.6 (CH₂₍₁₄₎), 35.1 (CH₂₍₁₅₎), 31.8 (CH₂₍₈₎), 19.9 (CH₂₍₇₎), 13.5 (CH₃₍₆₎).

Rotamère 2

Pics caractéristiques :

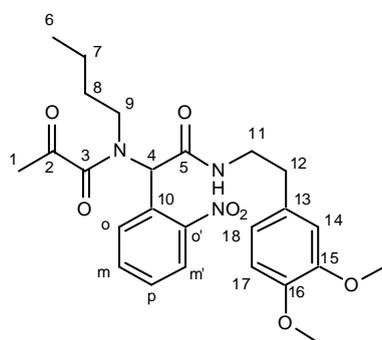
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 3.87 (s, 6H, 2*OMe), 6.29 (s, 1H, CH₍₄₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 192.3 (C_{IV}, C=O₍₂₎), 168.3 (C_{IV}, NHC=O₍₅₎).

IR (ν, cm⁻¹) : 3338, 2959, 2358, 1680, 1642, 1512, 1259.

HU6

N-Butyl-*N*-[[2-(3,4-diméthoxy-phényl)-éthylcarbamoyl]
-(2-nitro-phényl)-méthyl]-2-oxo-propionamide

**51%**

$C_{25}H_{31}N_3O_7$
M : 485,53 g.mol⁻¹

Imine : *o*-nitro-benzyl-butylimine, 170 mg (0.82 mmol).

Homovératrylisonitrile : 157 mg (1 Eq., 0.82 mmol).

Acide pyruvique : 57 µL (1 Eq., 0.82 mmol).

Temps de réaction : 2h à TA.

Rendement : **51%** (soit 203 mg) sous forme de cristaux blancs en un mélange de 2 rotamères dans un rapport 1.4 : 1.

Rf 0.15 (Et₂O/EP 70/30).

Rotamère majo

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.80-7.76 (m, 1H, Har_(m')), 7.66-7.61 (m, 1H, Har_(o)), 7.51-7.43 (m, 2H, Har_(m et p)), 6.57 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, Har₍₁₇₎), 6.49 (s, 1H, Har₍₁₄₎), 6.41 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, Har₍₁₈₎), 6.38 (s, 1H, CH₍₄₎), 3.71 (s, 6H, 2*OMe), 3.66-3.47 (m, 4H, CH_{2(9 et 11)}), 2.49 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂₍₁₂₎), 2.13 (s, 3H, CH₃₍₁₎), 1.47-1.36 (m, 4H, CH_{2(8 et 7)}), 0.68 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃₍₆₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 194.1 (C_{IV}, C=O₍₂₎), 168.4 (C_{IV}, NHC=O₍₅₎), 157.7 (C_{IV}, N-C=O₍₃₎), 148.8 (C_{Ivar(o')}), 148.6 (C_{Ivar(15)}), 147.2 (C_{Ivar(16)}), 131.9 (CH_{ar(m)}), 130.7 (C_{Ivar(13)}), 129.6 (CH_{ar(o)}), 127.9 (CH_{ar(p)}), 123.8 (CH_{ar(m')}), 120.1 (CH_{ar(18)}), 119.3 (C_{Ivar(10)}), 111.5 (CH_{ar(14)}), 110.9 (CH_{ar(17)}), 65.2 (CH₍₄₎), 54.5 (2*OCH₃), 47.7 (CH₂₍₉₎), 38.7 (CH₂₍₁₁₎), 34.4 (CH₂₍₁₂₎), 30.7 (CH₂₍₈₎), 25.5 (CH₃₍₁₎), 20.3 (CH₂₍₇₎), 14.2 (CH₃₍₆₎).

Rotamère mino

Pics caractéristiques :

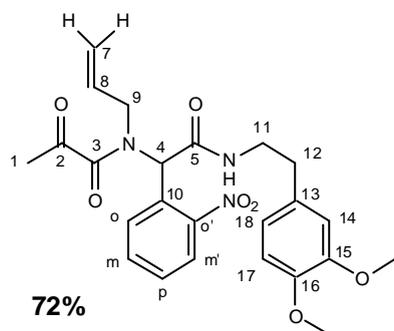
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 3.92 (s, 6H, 2*OMe), 6.26 (s, 1H, CH₍₄₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 191.9 (C_{IV}, C=O₍₂₎), 167.9 (C_{IV}, NHC=O₍₅₎).

IR (v, cm⁻¹) : 2938, 1653, 1531, 1512, 1463, 1256.

HU7

N-((3,4-diméthoxyphényl)éthylcarbamoyl)(2-nitrophényl)méthyl)-*N*-allyl-2-oxo-propanamide



72%

$C_{24}H_{27}N_3O_7$
M : 469,49 g.mol⁻¹

Imine : *o*-nitro-benzyl-allylimine, 156 mg (0.82 mmol).

Homovératrylisonitrile : 157 mg (1 Eq., 0.82 mmol).

Acide pyruvique : 57 μL (1 Eq., 0.82 mmol).

Temps de réaction : 3h à TA.

Rendement : **72%** (soit 273 mg) sous forme d'un solide blanc cassé en un mélange de deux rotamères dans un rapport 1.3 : 1.

Rf 0.12 (Et₂O 100%).

Rotamère majo

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.81-7.76 (m, 1H, Har_(m')), 7.68-7.63 (m, 1H, Har_(o)), 7.51-7.44 (m, 2H, Har_(m et p)), 6.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Har₍₁₇₎), 6.53 (s, 1H, Har₍₁₄₎), 6.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Har₍₁₈₎), 6.42 (s, 1H, CH₍₄₎), 5.55-5.45 (m, 1H, CH₍₈₎), 5.35-5.28 (m, 2H, CH₂₍₇₎), 4.28-4.11 (m, 2H, CH₂₍₉₎), 3.80 (s, 6H, 2*OMe), 3.49 (q, *J* = 5.8 Hz, 2H, CH₂₍₁₁₎), 2.51 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, CH₂₍₁₂₎), 2.21 (s, 3H, CH₃₍₁₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 193.1 (C_{IV}, C=O₍₂₎), 167.7 (C_{IV}, NHC=O₍₅₎), 157.7 (C_{IV}, N-C=O₍₃₎), 149.3 (C_{Ivar(o')}), 148.6 (C_{Ivar(15)}), 147.2 (C_{Ivar(16)}), 132.0 (CH_{ar(m)}), 130.7 (C_{Ivar(13)}), 130.0 (CH_{ar(o)}), 127.9 (CH_{ar(p)}), 126.8 (CH₍₈₎), 123.9 (CH₂₍₇₎), 123.8 (CH_{ar(m')}), 120.3 (C_{Ivar(10)}), 120.1 (CH_{ar(18)}), 111.5 (CH_{ar(14)}), 110.9 (CH_{ar(17)}), 62.5 (CH₍₄₎), 55.3 (2*OCH₃), 43.5 (CH₂₍₉₎), 38.7 (CH₂₍₁₁₎), 34.4 (CH₂₍₁₂₎), 25.5 (CH₃₍₁₎).

Rotamère mino

Pics caractéristiques :

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 3.76 (s, 6H, 2*OMe), 6.31 (s, 1H, CH₍₄₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 192.4 (C_{IV}, C=O₍₂₎), 167.9 (C_{IV}, NHC=O₍₅₎).

HRMS : calculée pour C₂₄H₂₇O₇N₃ : 469.1849, mesurée : 469.1848.

Méthode B

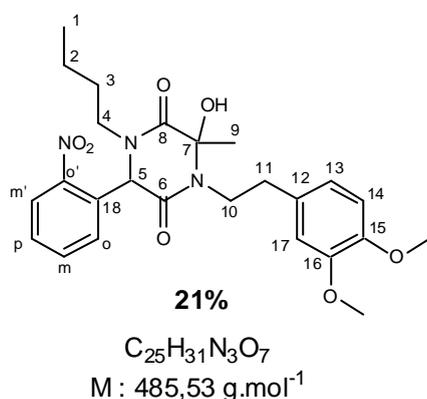
A une solution d'imine dans le méthanol (0.8 M) sous atmosphère inerte sont ajoutés l'isonitrile et l'acide carboxylique en quantités stoechiométriques. La réaction est maintenue sous agitation à température ambiante pendant le temps indiqué (généralement 2h30).

Après disparition des substrats par CCM (éluant : Et₂O/EP 70/30), le mélange est concentré sous pression réduite puis remis en solution dans 4 mL de TFA (0.2 M) à TA le temps indiqué.

La dicétopipérazine attendue et l'aminal sont isolés après purification du brut (préalablement dilué dans quelques gouttes de DCM) par chromatographie flash sur gel de silice (généralement avec un gradient : Et₂O dans EP de 50% à 100%).

HA6

1-Butyl-4-[2-(3,4-diméthoxy-phényl)-éthyl]-3-hydroxy-3-méthyl-6-(2-nitro-phényl)-pipérazine-2,5-dione



Imine : *o*-nitro-benzyl-butylimine, 170 mg (0.82 mmol).

Homovératrylisonitrile : 157 mg (1 Eq., 0.82 mmol).

Acide pyruvique : 57 µL (1 Eq., 0.82 mmol).

Temps de réaction : 2h à TA.

Rendement : **21%** (soit 163 mg) sous forme de cristaux blancs en un mélange de 2 diastéréomères dans un rapport 1.2 : 1 et **69%** (soit 396 mg) de **HC6** en un mélange de deux diastéréoisomères dans un même rapport .

R_f 0.17 (Et₂O 100%).

Diastéréomère majo

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.92-7.85 (m, 2H, Har_(m', o)), 7.57-7.47 (m, 2H, Har_(m, p)), 6.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, Har₍₁₄₎), 6.40 (s, 1H, Har₍₁₇₎), 6.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, Har₍₁₃₎), 5.13 (s, 1H, CH₍₅₎), 3.93-3.77 (m, 2H, NCH₂₍₄₎), 3.81 (s, 6H, 2*OMe), 3.22-3.05 (m, 2H, NCH₂₍₁₀₎), 2.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂₍₁₁₎), 1.67-1.60 (m, 2H, CH₂₍₃₎), 1.62 (s, 3H, CH₃₍₉₎), 1.41-1.32 (CH₂₍₂₎), 0.59 (t, *J* = 7.9 Hz, 3H, CH₃₍₁₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 166.9 (C_{IV}, N-C=O₍₈₎), 159.5 (C_{IV}, N-C=O₍₆₎), 148.6 (C_{Ivar}₍₁₆₎), 148.4 (C_{Ivar}_(o')), 147.2 (C_{Ivar}₍₁₅₎), 132.3 (C_{Ivar}₍₁₂₎), 132.1 (CH_{ar}_(m et o)), 128.6 (CH_{ar}_(p)), 124.3 (CH_{ar}_(m')), 119.9 (CH_{ar}₍₁₄₎), 119.7 (C_{Ivar}₍₁₈₎), 111.2 (CH_{ar}₍₁₃₎), 111.0 (CH_{ar}₍₁₇₎), 76.4 (C_{IV}₍₇₎), 64.4 (CH₍₅₎), 55.4 (2*OCH₃), 47.3 (CH₂₍₁₀₎), 46.5 (CH₂₍₄₎), 32.9 (CH₂₍₁₁₎), 31.9 (CH₂₍₃₎), 22.3 (CH₃₍₉₎), 20.9 (CH₂₍₂₎), 14.2 (CH₃₍₁₎).

Diastéréomère mino

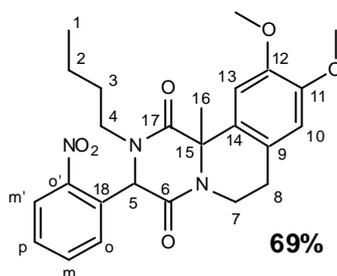
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 7.97-7.87 (m, 2H, $\text{Har}_{(\text{m}', \text{o})}$), 7.68-7.59 (m, 2H, $\text{Har}_{(\text{m}, \text{p})}$), 6.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, $\text{Har}_{(14)}$), 6.21 (s, 1H, $\text{Har}_{(17)}$), 6.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, $\text{Har}_{(13)}$), 5.52 (s, 1H, $\text{CH}_{(5)}$), 3.98-3.81 (m, 2H, $\text{NCH}_2(4)$), 3.75 (s, 6H, 2*OMe), 3.18-3.01 (m, 2H, $\text{NCH}_2(10)$), 2.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2(11)$), 1.67-1.60 (m, 2H, $\text{CH}_2(3)$), 1.58 (s, 3H, $\text{CH}_3(9)$), 1.41-1.32 ($\text{CH}_2(2)$), 0.67 (t, $J = 7.9$ Hz, 3H, $\text{CH}_3(1)$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100.6 MHz) : δ 165.6 (C_{IV} , $\text{N-C=O}_{(8)}$), 158.3 (C_{IV} , $\text{N-C=O}_{(6)}$), 148.6 ($\text{C}_{\text{IVar}_{(11)}}$), 148.4 ($\text{C}_{\text{IVar}_{(6)'}}$), 146.5.2 ($\text{C}_{\text{IVar}_{(15)}}$), 132.3 ($\text{C}_{\text{IVar}_{(12)}}$), 132.1 ($\text{CHar}_{(\text{m et o})}$), 128.6 ($\text{CHar}_{(\text{p})}$), 124.8 ($\text{CHar}_{(\text{m}')$), 119.1 ($\text{CHar}_{(14)}$), 118.3 ($\text{C}_{\text{IVar}_{(18)}}$), 111.8 ($\text{CHar}_{(13)}$), 111.1 ($\text{CHar}_{(17)}$), 76.4 ($\text{C}_{\text{IV}_{(7)}}$), 64.7 ($\text{CH}_{(5)}$), 55.4 (2* OCH_3), 47.3 ($\text{CH}_2(10)$), 46.5 ($\text{CH}_2(4)$), 32.9 ($\text{CH}_2(11)$), 31.9 ($\text{CH}_2(3)$), 23.9 ($\text{CH}_3(9)$), 20.9 ($\text{CH}_2(2)$), 14.2 ($\text{CH}_3(1)$).

IR (ν , cm^{-1}) : 3367, 2938, 1653, 1531, 1512, 1463, 1256.

HC6

2-Butyl-9,10-diméthoxy-11b-méthyl-3-(2-nitro-phényl)-2,3,7,11b-tétrahydro-6H-pyrazino[2,1-a]isoquinoline-1,4-dione



$C_{25}H_{29}N_3O_6$
M : 467,51 g.mol

Rf 0.15 (100% Et₂O)

Diastéréomère majo

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.94 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Har_(o)), 7.78 (s, 1H, Har₍₁₃₎), 7.40 (dt, *J* = 3.8 et 7.6 Hz, 2H, Har_(m' et m)), 6.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, Har_(p)), 6.55 (s, 1H, Har₍₁₀₎), 6.25 (s, 1H, CH₍₅₎), 4.69 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H, N-CH₂₍₄₎), 4.11 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H, N-CH₂₍₄₎), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.22 (dt, *J* = 4.3 et 12.6 Hz, 1H, CH₂₍₇₎), 2.79-2.64 (m, 2H, CH_{2(7, 8)}), 2.60 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, CH₂₍₈₎), 2.02 (s, 3H, CH₃₍₁₆₎), 1.67-1.57 (m, 2H, CH₂₍₃₎), 1.39-1.27 (m, 2H, CH₂₍₂₎), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, CH₃₍₁₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 167.8 (C_{IV}, C=O₍₁₇₎), 163.8 (C_{IV}, C=O₍₆₎), 150.6 (C_{Ivar}(12)), 148.8 (C_{Ivar}(11)), 147.8 (C_{Ivar}(o')), 133.3 (CH_{ar}(o)), 133.1 (CH_{ar}(m)), 132.2 (C_{Ivar}(14)), 129.7 (CH_{ar}(p)), 129.6 (C_{Ivar}(9)), 126.1 (C_{Ivar}(18)), 125.7 (CH_{ar}(m')), 111.9 (CH_{ar}(10)), 109.3 (CH_{ar}(13)), 62.8 (C_{IV}(15)), 58.1 (CH₍₅₎), 56.4 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 46.2 (CH₂₍₇₎), 37.8 (CH₂₍₈₎), 31.5 (CH₃₍₁₆₎), 29.0 (CH₂₍₄₎), 27.7 (CH₂₍₃₎), 20.4 (CH₂₍₂₎), 14.2 (CH₃₍₁₎).

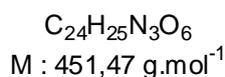
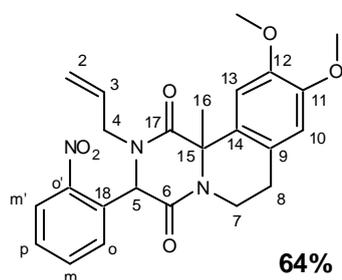
Diastéréomère mino

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.91 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Har_(o)), 7.74 (s, 1H, Har₍₁₃₎), 7.64 (dt, *J* = 1.2 et 7.8 Hz, 1H, Har_(m')), 7.53 (dt, *J* = 1.2 et 7.8 Hz, 1H, Har_(m)), 7.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Har_(p)), 6.50 (s, 1H, Har₍₁₀₎), 6.20 (s, 1H, CH₍₅₎), 4.65 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H, N-CH₂₍₄₎), 4.05 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H, N-CH₂₍₄₎), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.05 (q, *J* = 9.8 Hz, 1H, CH₂₍₇₎), 2.79-2.64 (m, 2H, CH_{2(7, 8)}), 2.60 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, CH₂₍₈₎), 1.98 (s, 3H, CH₃₍₁₆₎), 1.67-1.57 (m, 2H, CH₂₍₃₎), 1.39-1.27 (m, 2H, CH₂₍₂₎), 0.83 (t, *J* = 7.3 Hz, CH₃₍₁₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 168.7 (C_{IV}, C=O₍₁₇₎), 163.73 (C_{IV}, C=O₍₆₎), 150.9 (C_{Ivar}(12)), 148.8 (C_{Ivar}(11)), 147.5 (C_{Ivar}(o')), 133.2 (CH_{ar}(o)), 133.1 (CH_{ar}(m)), 131.5 (C_{Ivar}(14)), 129.9 (CH_{ar}(p)), 129.1 (C_{Ivar}(9)), 126.7 (C_{Ivar}(18)), 126.1 (CH_{ar}(m')), 111.6 (CH_{ar}(10)), 111.3 (CH_{ar}(13)), 62.8 (C_{IV}(15)), 58.4 (CH₍₅₎), 56.5 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 46.1 (CH₂₍₇₎), 37.8 (CH₂₍₈₎), 31.6 (CH₃₍₁₆₎), 29.0 (CH₂₍₄₎), 28.5 (CH₂₍₃₎), 20.3 (CH₂₍₂₎), 14.0 (CH₃₍₁₎).

IR (ν, cm⁻¹) : 2928, 2312, 1653, 1513, 1424, 1354, 1256.

HRMS : calculée pour C₂₅H₂₉O₆N₃ : 467.2056, mesurée : 467.2052.

HC7**2-Allyl-9,10-diméthoxy-11b-méthyl-3-(2-nitro-phényl)-2,3,7,11b-tétrahydro-6H-pyrazino[2,1-a]isoquinoline-1,4-dione**

Imine : *o*-nitro-benzyl-allylimine, 156 mg (0.82 mmol).

Homovératrylisonitrile : 157 mg (1 Eq., 0.82 mmol).

Acide pyruvique : 57 µL (1 Eq., 0.82 mmol).

Temps de réaction : 3h à TA.

Rendement : **64%** (soit 475 mg) sous forme d'un gel blanc cassé en un mélange de diastéréoisomères dans un rapport 1.3 : 1.

Rf 0.12 (Et₂O 100%).

Diastéréomère majo

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, Har_(o)), 7.77 (s, 1H, Har₍₁₃₎), 7.66 (dt, *J* = 8.3 Hz, 1H, Har_(m')), 7.54 (dt, *J* = 8.3 Hz, 1H, Har_(m)), 6.85-6.76 (m, 1H, Har_(p)), 6.56 (s, 1H, Har₍₁₀₎), 6.24 (s, 1H, CH₍₅₎), 5.89-5.77 (m, 1H, CH₍₃₎), 5.68-5.59 (m, 2H, CH₂₍₂₎), 4.48-4.29 (m, 2H, N-CH₂₍₄₎), 4.13-4.06 (m, 1H, CH₂₍₇₎), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.73-3.67 (m, 1H, CH₂₍₇₎), 3.21-3.05 (m, 2H, CH₂₍₈₎), 2.04 (s, 3H, CH₃₍₁₆₎).

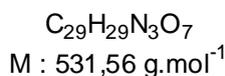
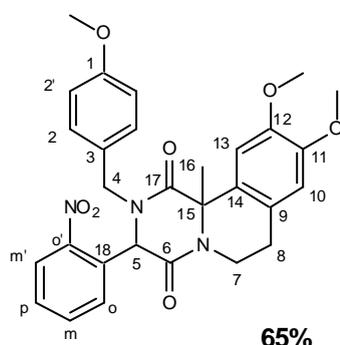
RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 167.3 (C_{IV}, C=O₍₁₇₎), 159.6 (C_{IV}, C=O₍₆₎), 149.5 (C_{Ivar}_(o')), 149.4 (C_{Ivar}₍₁₁₎), 148.8 (C_{Ivar}₍₁₂₎), 131.6 (CH_{ar}_(o)), 132.4 (CH_{ar}_(p)), 132.1 (CH₍₃₎), 128.6 (C_{Ivar}₍₁₄₎), 129.6 (C_{Ivar}₍₉₎), 126.2 (C_{Ivar}₍₁₈₎), 124.4 (CH_{ar}_(m')), 120.8 (CH₂₍₂₎), 113.5 (CH_{ar}₍₁₀₎), 109.0 (CH_{ar}₍₁₃₎), 66.5 (CH₍₅₎), 56.3 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 53.8 (C_{IV}₍₁₅₎), 52.1 (CH₂₍₄₎), 34.4 (CH₂₍₇₎), 31.6 (CH₃₍₁₆₎), 26.4 (CH₂₍₈₎).

Diastéréomère mino

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, Har_(o)), 7.73 (s, 1H, Har₍₁₃₎), 7.42 (dt, *J* = 3.5 et 7.8 Hz, 2H, Har_(m' et m)), 6.85-6.70 (m, 1H, Har_(p)), 6.52 (s, 1H, Har₍₁₀₎), 6.18 (s, 1H, CH₍₅₎), 5.89-5.77 (m, 1H, CH₍₃₎), 5.68-5.59 (m, 2H, CH₂₍₂₎), 4.78-4.59 (m, 2H, N-CH₂₍₄₎), 4.13-4.06 (m, 1H, CH₂₍₇₎), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.27-3.22 (m, 1H, CH₂₍₇₎), 3.08-3.05 (m, 2H, CH₂₍₈₎), 2.02 (s, 3H, CH₃₍₁₆₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 171.5 (C_{IV}, C=O₍₁₇₎), 158.9 (C_{IV}, C=O₍₆₎), 148.8 (C_{Ivar}_(o')), 147.8 (C_{Ivar}₍₁₁₎), 146.9 (C_{Ivar}₍₁₂₎), 133.2 (CH_{ar}_(o)), 132.4 (CH_{ar}_(p)), 131.1 (CH₍₃₎), 128.6 (C_{Ivar}₍₁₄₎), 126.9 (C_{Ivar}₍₉₎), 126.3 (C_{Ivar}₍₁₈₎), 124.3 (CH_{ar}_(m')), 120.3 (CH₂₍₂₎), 111.9 (CH_{ar}₍₁₀₎), 109.4 (CH_{ar}₍₁₃₎), 58.2 (CH₍₅₎), 56.4 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 53.8 (C_{IV}₍₁₅₎), 48.6 (CH₂₍₄₎), 37.8 (CH₂₍₇₎), 31.4 (CH₃₍₁₆₎), 28.4 (CH₂₍₈₎).

IR (ν, cm⁻¹) : 2938, 1653, 1515, 1263, 1144.

HC8**9,10-Diméthoxy-2-(4-méthoxy-benzyl)-11b-méthyl-3-(2-nitro-phényl)-2,3,7,11b-tétrahydro-6H-pyrazino[2,1-a]isoquinoline-1,4-dione**

Imine : *o*-nitrobenzyl-*para*-méthoxybenzylimine, 237 mg (0.82 mmol).

Homovératrylisonitrile : 157 mg (1 Eq., 0.82 mmol).

Acide pyruvique : 57 µL (1 Eq., 0.82 mmol).

Temps de réaction : 3h à TA.

Rendement : **65%** (soit 283 mg) sous forme d'un gel en un mélange de diastéréoisomères dans un rapport 1.2 :1.

R_f 0.10 (Et₂O 100%).

Diastéréomère majo

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.96 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, Har_(o)), 7.75 (s, 1H, Har₍₁₃₎), 7.66 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, Har_(m')), 7.54-7.47 (m, 4H, Har_(m, p et 2)), 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Har_(2')), 6.38 (s, 1H, Har₍₁₀₎), 5.98 (s, 1H, CH₍₅₎), 5.44 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, CH₍₄₎), 4.31 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, CH₍₄₎), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.36-3.31 (m, 2H, CH₂₍₇₎), 3.08-2.80 (m, 2H, CH₂₍₈₎), 1.67 (s, 3H, CH₃₍₁₆₎).

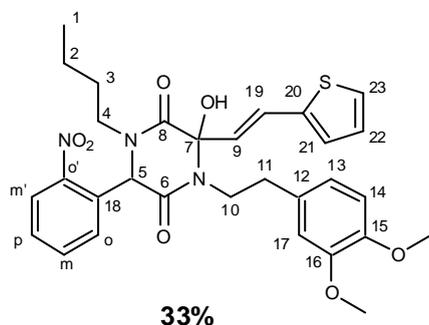
RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 167.7 (C_{IV}, C=O₍₁₇₎), 159.8 (C_{IV}, C=O₍₆₎), 159.3 (C_{Ivar(1)}), 149.5 (C_{Ivar(12)}), 149.4 (C_{Ivar(11)}), 148.8 (C_{Ivar(o')}), 132.8 (CH_{ar(o)}), 132.2 (CH_{ar(m)}), 131.7 (C_{Ivar(14)}), 129.1 (C_{Ivar(3)}), 128.8 (CH_{ar(2)}), 128.6 (CH_{ar(p)}), 125.6 (C_{Ivar(9)}), 124.9 (CH_{ar(m')}), 120.2 (C_{Ivar(18)}), 113.4 (CH_{ar(10)}), 112.5 (CH_{ar(2')}), 108.8 (CH_{ar(13)}), 67.5 (CH₍₅₎), 56.3 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 55.1 (OCH₃), 53.6 (C_{IV(15)}), 49.1 (CH₂₍₄₎), 34.7 (CH₂₍₇₎), 26.3 (CH₂₍₈₎), 22.6 (CH₃₍₁₆₎).

Diastéréomère mino

Pics caractéristiques :

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.89 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, Har_(o)), 7.63 (s, 1H, Har₍₁₃₎), 6.48 (s, 1H, Har₍₁₀₎), 6.22 (s, 1H, CH₍₅₎), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 2.11 (s, 3H, CH₃₍₁₆₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 167.0 (C_{IV}, C=O₍₁₇₎), 161.8 (C_{IV}, C=O₍₆₎), 116.7 (CH_{ar(10)}), 111.8 (CH_{ar(13)}), 71.3 (CH₍₅₎), 54.1 (C_{IV(15)}), 21.9 (CH₃₍₁₆₎).

HA9***1-Butyl-4-[2-(3,4-diméthoxy-phényl)-éthyl]-3-hydroxy-6-(2-nitro-phényl)-3-(2-thiophen-2-yl-vinyl)-pipérazine-2,5-dione***

$C_{30}H_{33}N_3O_7S$
M : 579,67 g.mol⁻¹

Imine : *o*-nitro-benzyl-butyldimine, 170 mg (0.82 mmol).

Homovératrylisonitrile : 157 mg (1 Eq., 0.82 mmol).

Acide 2-oxothiophénylbuténoïque : 149 mg (1 Eq., 0.82 mmol).

Temps de réaction : 3h à TA.

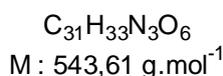
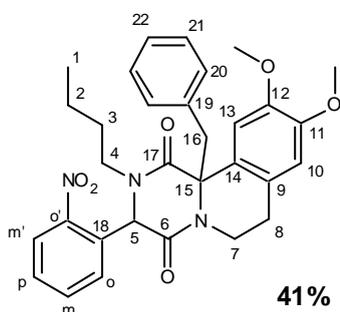
Rendement : **33%** (soit 157 mg) d'un seul diastéréoisomère sous forme d'un gel blanc cassé.

R_f 0.12 (Et₂O 100%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Har_(o)), 7.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Har_(m')), 7.57-7.48 (m, 3H, Har_(m, p et 23)), 7.49 (d, *J*_{trans} = 16.5 Hz, 1H, CH₍₉₎), 7.25-7.22 (m, 1H, CH₍₂₂₎), 7.09 (dt, *J* = 3.5 et 1.2 Hz, 1H, CH₍₂₁₎), 6.65 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, CHar₍₁₃₎), 6.43 (s, 1H, CHar₍₁₀₎), 6.37 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, CHar₍₁₄₎), 6.18 (d, *J*_{trans} = 16.5 Hz, 1H, CH₍₁₉₎), 4.69 (s, 1H, CH₍₅₎), 3.95-3.78 (m, 2H, N-CH₂₍₄₎), 3.96 (s, 6H, 2*OCH₃), 3.23-3.07 (m, 2H, CH₂₍₁₀₎), 2.95 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂₍₁₁₎), 1.67-1.60 (m, 2H, CH₂₍₃₎), 1.41-1.29 (m, 2H, CH₂₍₂₎), 2.04 (t, *J* = 10.6 Hz, 3H, CH₃₍₁₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 166.3 (C_{IV}, C=O₍₁₇₎), 158.6 (C_{IV}, C=O₍₆₎), 148.6 (C_{Ivar}_(o')), 148.4 (C_{Ivar}₍₁₅₎), 147.2 (C_{Ivar}₍₁₆₎), 132.6 (C_{Ivar}₍₁₂₎), 132.1 (C_{Ivar}₍₂₀₎), 132.4 (CHar_(o)), 132.3 (CHar_(m)), 132.1 (CHar₍₂₁₎), 128.6 (CHar_(p)), 128.0 (CHar₍₂₃₎), 124.3 (CHar_(m')), 124.2 (CH₍₉₎), 122.3 (CHar₍₂₂₎), 120.2 (C_{Ivar}₍₁₈₎), 119.8 (CHar₍₁₃₎), 119.1 (CH₍₁₉₎), 111.2 (CHar_(14 et 17)), 81.2 (C_{Ivar}₍₇₎), 64.6 (CH₍₅₎), 55.3 (OCH₃), 55.1 (OCH₃), 47.7 (CH₂₍₁₀₎), 46.3 (CH₂₍₄₎), 32.8 (CH₂₍₁₁₎), 31.8 (CH₂₍₃₎), 20.9 (CH₂₍₂₎), 14.1 (CH₃₍₁₎).

IR (v, cm⁻¹) : 2958, 2361, 1659, 1532, 1452, 1356, 1259.

HC10**11b-Benzyl-2-butyl-9,10-diméthoxy-3-(2-nitro-phényl)-2,3,7,11b-tétrahydro-6H-pyrazino[2,1-a]isoquinoléine-1,4-dione**

Imine : *o*-nitro-benzyl-butylimine, 170 mg (0.82 mmol).

Homovératrylisonitrile : 157 mg (1 Eq., 0.82 mmol).

Acide benzylpyruvique : 134 mg (1 Eq., 0.82 mmol).

Temps de réaction : 3h à TA.

Rendement : **41%** (soit 183 mg) sous forme d'un gel blanc cassé en un mélange de diastéréoisomères dans un rapport 1.2 :1.

Rf 0.12 (Et₂O 100%).

Diastéréomère majo

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, Har_(o)), 7.82 (s, 1H, Har₍₁₃₎), 7.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, Har_(m')), 7.57-7.42 (m, 4H, Har_(m, p et 20)), 6.43 (s, 1H, Har₍₁₀₎), 5.04 (s, 1H, CH₍₅₎), 4.34-4.01 (m, 2H, N-CH₂₍₄₎), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.73-3.67 (m, 2H, CH₂₍₇₎), 3.51-3.32 (m, 2H, CH₂₍₈₎), 3.40 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, CH₂₍₁₆₎), 3.24 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, CH₂₍₁₆₎), 1.64-1.57 (m, 2H, CH₂₍₃₎), 1.42-1.28 (m, 2H, CH₂₍₂₎), 0.93 (t, *J* = 9.8 Hz, 3H, CH₃₍₁₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 167.3 (C_{IV}, C=O₍₁₇₎), 160.1 (C_{IV}, C=O₍₆₎), 149.6 (C_{Ivar(o')}), 149.1 (C_{Ivar(12)}), 148.3 (C_{Ivar(11)}), 136.2 (C_{Ivar(19)}), 132.3 (CH_{ar(o et m)}), 131.0 (C_{Ivar(14)}), 129.1 (CH₂₍₂₁₎), 128.6 (CH_{ar(p)}), 127.9 (CH_{ar(20)}), 126.7 (C_{Ivar(9)}), 125.3 (CH_{ar(22)}), 124.3 (CH_{ar(m')}), 119.7 (C_{Ivar(18)}), 113.2 (CH_{ar(10)}), 109.6 (CH_{ar(13)}), 66.2 (CH₍₅₎), 56.3 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 53.8 (C_{IV(15)}), 52.1 (CH₂₍₄₎), 44.4 (CH₂₍₁₆₎), 35.1 (CH₂₍₇₎), 31.6 (CH₂₍₃₎), 26.4 (CH₂₍₈₎), 20.7 (CH₂₍₂₎), 14.2 (CH₃₍₁₎).

Diastéréomère mino

Pics caractéristiques :

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.83 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, Har_(o)), 7.76 (s, 1H, Har₍₁₃₎), 6.51 (s, 1H, Har₍₁₀₎), 5.23 (s, 1H, CH₍₅₎), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 0.88 (t, *J* = 9.8 Hz, 3H, CH₃₍₁₎).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6 MHz) : δ 167.0 (C_{IV}, C=O₍₁₇₎), 163.5 (C_{IV}, C=O₍₆₎), 112.3 (CH_{ar(10)}), 108.9 (CH_{ar(13)}), 67.2 (CH₍₅₎), 54.1 (C_{IV(15)}), 14.0 (CH₃₍₁₎).

IR (v, cm⁻¹) : 2989, 2351, 1662, 1526, 1299.

HRMS : calculée pour C₃₁H₃₃O₆N₃ : 543.2369, mesurée : 543.2379.

ANNEXES

Les spectres de la molécule **C5** de structure encore indéterminée sont reproduits ci-après.

