



HAL
open science

Des réactions multicomposants aux réactions de Tsuji-Trost des dérivés nitrés et phosphorylés

Mansour Dolé Kerim

► **To cite this version:**

Mansour Dolé Kerim. Des réactions multicomposants aux réactions de Tsuji-Trost des dérivés nitrés et phosphorylés. Chimie organique. Université Paris Saclay (COMUE), 2018. Français. NNT : 2018SACLX115 . tel-02062070

HAL Id: tel-02062070

<https://pastel.hal.science/tel-02062070>

Submitted on 8 Mar 2019

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.

DES REACTIONS MULTICOMPOSANTS AUX REACTIONS DE TSUJI-TROST DES DERIVES NITRES ET PHOSPHORYLES

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à l'Ecole polytechnique

École doctorale n°573 : interfaces : approches interdisciplinaires,
fondements, applications et innovation (Interfaces)
Spécialité de doctorat: Chimie

Thèse présentée et soutenue à PALAISEAU, le 19 Décembre 2018, par

M. Mansour Dolé KERIM

Composition du Jury :

M. Bastien NAY Directeur de Recherche, Ecole polytechnique Palaiseau (LSO)	Président
M. Philippe BELMONT Professeur, Université Paris Descartes (Faculté de Pharmacie de Paris)	Rapporteur
Mme. Laurence GRIMAUD Directrice de Recherche, Ecole normale Supérieur Paris (UMR 8640)	Rapporteur
M. Laurent ELKAIM Professeur, ENSTA Paris-Saclay et Ecole Polytechnique Palaiseau (UCP)	Directeur de thèse
Stellios ARSENIYADIS Reader/ Directeur de recherche, Queen Mary University of London	Invité

A la mémoire de mon frère « Kamil Lakaza KERIM »

A mes chers parents

A tous mes amis

Remerciements

Ces travaux de thèse ont été réalisés au laboratoire de chimie organique de l'Unité de Chimie et Procédés de l'Ecole Nationale Supérieure de Techniques Avancées, sous la direction du professeur Laurent EL KAÏM. Je tiens à le remercier de m'avoir accueilli au sein de son laboratoire et d'avoir été disponible pendant ces trois années. Il a su me donner goût à la chimie organique. Je voudrais aussi et surtout lui dire toute ma reconnaissance pour sa confiance, sa patience, son attention et sa bienveillance. C'est une immense chance d'avoir passé ces années à vos côtés. Merci !

J'adresse mes sincères remerciements aux professeurs Bastien Nay, Philippe Belmont, Laurence Grimaud, Stellios Arseniyadis qui ont accepté d'évaluer ce travail. Merci à mes deux rapporteurs, le professeur Philippe Belmont et le professeur Laurence Grimaud pour leur lecture attentive et leurs remarques pertinentes. Un grand merci au professeur Bastien Nay pour avoir assuré la présidence de ce jury.

Je remercie la Banque Islamique de développement pour le financement de ma thèse pendant ces trois années et qui a également financé mes études de master en Tunisie.

Je tiens à remercier mes collègues de laboratoires Aurélie (surtout pour sa contribution du deuxième chapitre de ma thèse), Alaa, Jia, Noisette, Aude, Samira, Sihem, Abdelbari, Nicolas, Sébastien, Elhachemia, Samira, Kacem, Valentina pour les bons moments qu'on a passé ensemble.

Je profite pour remercier toutes les personnes que j'ai rencontrées à l'UCP (Kevin, Fabien, Aurélien, Casimir, Amir, Neila, Ramy, Amokrane, Elise, Johnny, Laurent Catoire, Amokrane.....)

Je remercie vivement Annie pour sa gentillesse, son soutien, et son aide dans de nombreuses occasions.

J'adresse mes remerciements à Audrey Lemarechal pour son aide, sa gentillesse, sa disponibilité, son soutien et ses nombreux services.

Je tiens à remercier tous les collègues du LSO de l'école polytechnique en particulier Vincent pour les analyses de HRMS, sa disponibilité et sa patience.

Je souhaite remercier mes parents pour leurs soutiens, leurs encouragements et leur amour.

Je remercie tous mes proches (Aurélié Taou, Assanti, Fouad, Kaka, Assou, Landoukpo, Mawoussi, Kokoura, Amen, Crédo, Bernardin.....) pour leurs soutiens et leurs encouragements.

Table des matières

Table des matières

Liste des abréviations :	5
Introduction générale.....	9
Chapitre I : Synthèse des indoles propargyliques	11
A. Introduction.....	13
B. Bibliographie.....	14
I. Indole : Généralités	14
II. Couplage A3.....	20
C. Accès aux indoles propargyliques	30
I. Nouvelle méthodologie de synthèse des indoles propargyliques à partir des adduits A3 ...	30
II. Autres voies d'accès aux indoles propargyliques	39
D. Conclusion	44
Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen.....	45
A. Introduction.....	47
B. Bibliographie.....	49
I. La réaction de Tsuji – Trost.....	49
II. Généralités et intérêt des dérivés phosphorés.....	57
C. O-allylation des hydroxyphosphonates catalysée par le palladium.....	70
I. Mise au point des conditions opératoires.....	70
II. Préparation des adduits de Pudovik.....	74
III. Etude du champ d'application.....	77
IV. Développement d'une version monotope	81
V. Double allylation de l' α -hydroxyphosphonate provenant du paranitrobenzaldehyde	83
D. Métathèse cyclisante (vers la synthèse des phosphono-oxahétérocyles)	84
I. La métathèse des alcènes	84
E. Réarrangement de Claisen des α -hydroxyphosphonates	91
I. Introduction.....	91
II. Mise au point du réarrangement de Claisen sur α -hydroxyphosphonates O-allylés	94
III. Etude de Champ d'application	96
IV. Réarrangement de Claisen en présence de $(\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3)$	101
F. Conclusion	107

Table des matières

Chapitre III : Addition des acides boroniques sur les silylnitronates en absence de métal	109
A. Introduction.....	111
B. Bibliographie.....	112
I. Les acides boroniques	112
II. Les nitronates	120
C. Couplage entre les silylnitronates et les acides boroniques	128
I. Mise au point de la synthèse des oximes à partir des silylnitronates.....	128
II. Préparation des silylnitronates	129
III. Etude du champ d'application.....	131
IV. Mécanisme réactionnel proposé.....	134
D. Les isooxazoles	135
I. Intérêt biologique	135
II. Mise au point et champ d'application de la synthèse des isooxazoles.....	136
III. Autres voies d'accès aux isooxazoles par cyclisation intramoléculaire des oximes.....	137
E. Conclusion	140
Chapitre IV : Nouvelle méthodologie de synthèse des diènes à partir des dérivés nitrés allyliques catalysé par le palladium (0)	141
A. Introduction.....	143
B. Bibliographie.....	144
I. Préparation des nitro allyliques	144
II. Réactivité des nitro allyliques.....	145
C. Synthèse des diènes cycliques par élimination du groupement nitro	150
I. Mise au point de la synthèse des diènes cycliques à partir des composés nitro allyliques	150
II. Préparation des adduits de Michael à partir des 1 nitrocycloalcènes	152
III. Etude du champ d'application.....	154
IV. Mécanisme réactionnel proposé.....	158
D. Conclusion	158
Conclusion générale	161
Références bibliographiques	165
Partie expérimentale.....	177
Généralités	179
PARTIE EXPERIMENTALE CHAPITRE I.....	181
PARTIE EXPERIMENTALE CHAPITRE II.....	197
PARTIE EXPERIMENTALE CHAPITRE III.....	259

Table des matières

PARTIE EXPERIMENTALE CHAPITRE IV	279
--	-----

Liste des abréviations

Liste des abréviations :

Unités

°C	degré Celsius
Hz, MHz	hertz, mégahertz
M	mol/L
mg	milligramme
ml	millilitre
mmol	millimole

Autres

Ac	acétyle
Alk	alkyle
Ar	aryle
Bn	benzyle
Bu	butyle
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	dichloromethane
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DME	diméthoxyethane
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
dppb	1,4-Bis(diphénylphosphino)butane
dppe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane

Liste des abréviations

Et	éthyle
Et ₂ O	diéthylether
GP	groupement partant
HMPA	hexaméthylphosphoramide
LDA	diisopropylamidure de lithium
Me	méthyle
MeCN	acétonitrile
MW	micro-ondes
N ₂	diazote
NaH	hydrure de sodium
nBuLi	n-butyllithium
NEt ₃	triéthylamine
NIS	N-Iodosuccimide
Nu	nucléophile
Ph	phényle
PhMe	toluene
PPh ₃	triphénylphosphine
PTSA	acide paratoluènesulfonique
ta	température ambiante
TBAF	fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TEMPO	(2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyl
tBu	tert-butyle
THF	tétrahydrofurane
TMS	triméthylsilyle

Introduction générale

Introduction générale

Introduction générale

Introduction générale

L'ensemble des travaux décrits dans les pages qui suivent s'articulent autour de la chimie des réactions multicomposants et des réactions de Tsuji-Trost des dérivés nitrés et phosphorylés.

Dans le chapitre I, nous présenterons une nouvelle voie d'accès aux indoles propargyliques impliquant des adduits A3 et une réaction d'élimination de pipérazines en présence de 1,2-dibromoéthane.

Puis dans le chapitre II, nous démontrerons la possibilité d'exploiter des réactions de Tsuji-Trost pour la formation de produits O-allylés issus des α -hydroxyphosphonates. Ces produits se sont révélés particulièrement intéressants pour la préparation de phosphono-oxahétérocycles par réaction de métathèse. Ces produits sont des analogues de sucres phosphorylés. Par ailleurs nous décrirons l'intérêt des α -hydroxyphosphonates du cinnamaldehyde pour des tandems Tsuji-Trost/ Claisen conduisant à la formation de dérivés d'acides α allylés.

Nous présenterons ensuite dans le chapitre III un nouveau couplage entre les acides boroniques et les nitronates silylés pour aboutir à des oximes α , β insaturées qui seront par la suite converties en isoxazoles par une cyclisation oxydante.

Les réactions de Tsuji-Trost nous ont amenés par la suite à nous intéresser à la chimie des dérivés nitrés. Dans ce contexte, dans le chapitre IV, nous avons préparé des diènes à partir de dérivés nitrés allyliques. Cette réaction sera élargie à la synthèse des naphatalènes substitués en position 1.

Chapitre I : Synthèse des indoles propargyliques

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

M. D. Kerim, L. El Kaim, Synlett 2016, 27 (10), 1572-1576.

A. Introduction

Les composés indoliques se retrouvent dans un grand nombre de produits naturels et présentent de nombreuses propriétés biologiques. Avec l'émergence de nouvelles maladies, et en recherche de nouveaux médicaments, la production de bibliothèques de dérivés indoliques s'avère nécessaire. Cela a particulièrement stimulé, ces dernières années, la recherche de nouvelles méthodologies de synthèse pour accéder à cette famille de molécules.

Les réactions multicomposants sont définies comme étant des processus permettant d'assembler en une seule réaction au moins 3 réactifs qui vont participer à la structure du produit final¹. Elles constituent ainsi une alternative aux synthèses séquentielles classiques et offrent de nombreux avantages en termes de coût et de temps. Le couplage A3, réaction multicomposant entre un alcyne, un aldehyde et une amine fait partie des réactions multicomposants les plus importantes tout comme le couplage d'Ugi. Les noyaux indoliques fonctionnalisés étant fréquemment trouvés dans les molécules biologiquement actives, l'utilisation de dérivés de l'indole comme partenaire de réactions multicomposants représente une approche très attractive pour la préparation de bibliothèques indoliques.

Dans le cadre de ce travail, nous avons tiré profit des couplages A3 pour synthétiser une gamme de molécules indoliques (**Schéma I.1**).

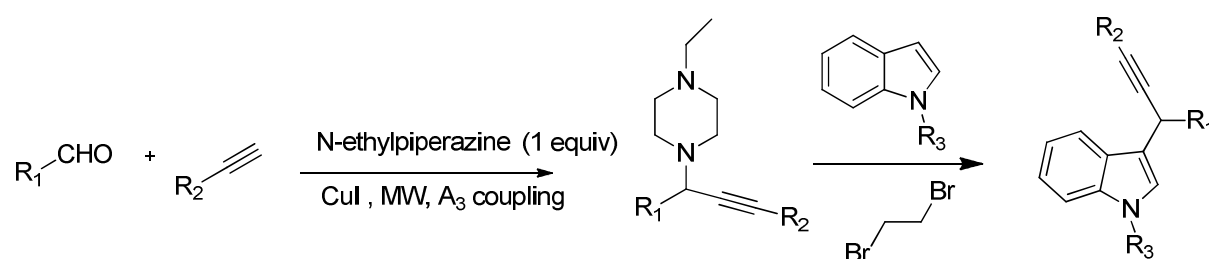


Schéma I.1

¹ Thèse de Julie Oble, ENSTA-Ecole polytechnique, 2007

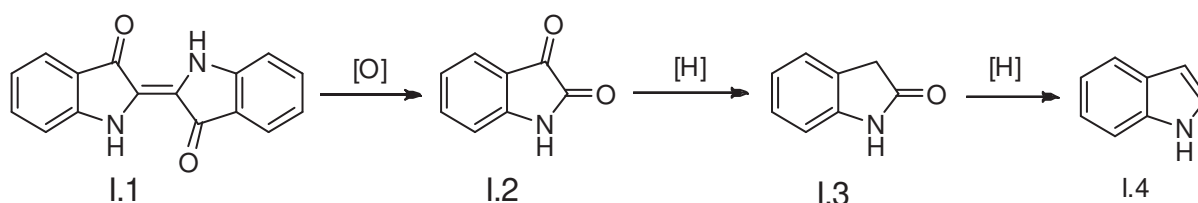
Chapitre I : Synthèse des indoles propargyliques

Après un bref aperçu des indoles et du couplage A3, nous présenterons la synthèse des indoles propargyliques à partir des adduits A3 et ainsi que les autres voies d'accès à ces indoles propargyliques.

B. Bibliographie

I. Indole : Généralités

L'indole, l'appellation triviale du benzopyrole **I.4**, est un composé aromatique hétérocyclique. L'étude du colorant indigo **I.1** a initié le développement de la chimie de l'indole, ce colorant a été extrait d'une plante des régions chaudes, l'**indigo fera tinctoria**. Après oxydation en Isatine **I.2** et réduction on obtient l'oxyindole **I.3**. En 1866, les chimistes Baeyer et Knop ont réalisé la réduction du groupement carbonyle de l'oxyindole permettant ainsi d'obtenir la première synthèse de l'indole (**Schéma I.2**).

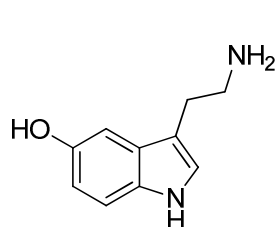


1. Intérêt Biologique

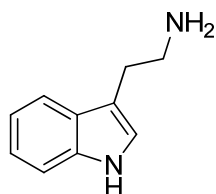
L'intérêt grandissant pour ce type de molécules s'explique par le fait que le noyau indolique se retrouve dans la structure de nombreux produits naturels possédant de fortes activités biologiques. Parmi ces composés, se trouvent les alcaloïdes de type tryptamine, la

Chapitre I : Synthèse des indoles propargyliques

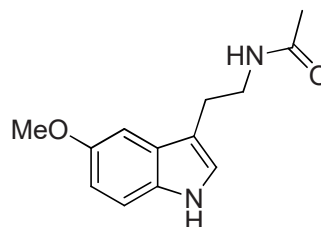
sérotonine (un neurotransmetteur), et la mélatonine.² On peut citer aussi le tryptophane (un acide aminé naturel),³ l'auxine (une hormone de plante), l'indométhacine (un agent anti-inflammatoire non stéroïdien)⁴ et le sumatriptan (employé dans le traitement des migraines).



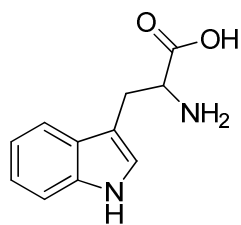
Sérotine



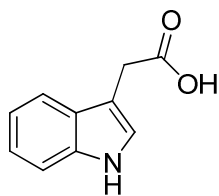
Tryptamine



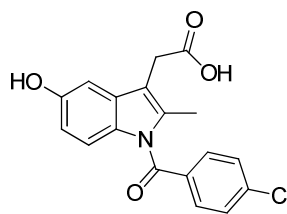
Mélatonine



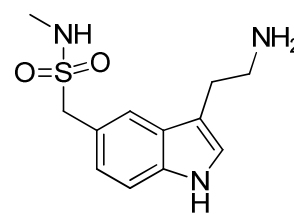
Tryptophane



Auxine

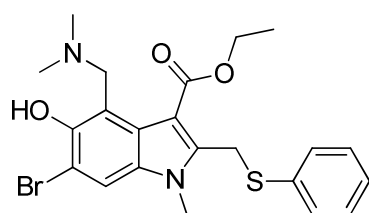


Indométhacine

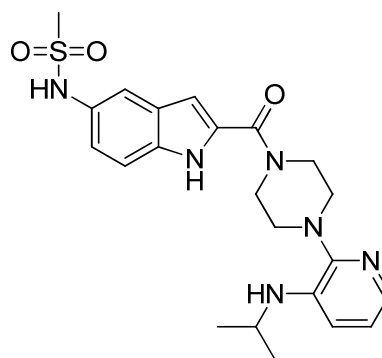


Sumatriptan

Mis à part ces produits naturels, la structure indolique se retrouve dans de nombreuses molécules pharmaceutiques



Arbitol (contre la tuberculose)



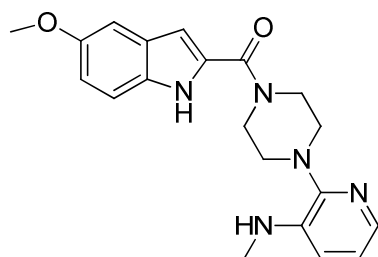
Delavirdine (contre le VIH)

² A. Shulgin, Tryptamines I have known and Loved, The continuation, Transform Press Ed., 1997

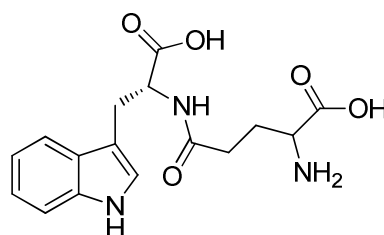
³ R. V. Van Order, H. G. Lindwall, Chem. Rev., 1942, 30, 69-96.

⁴ F. D. Hart, P.L. Boardman, P. L. Br. Med. J., 1963, 2, 965-970.

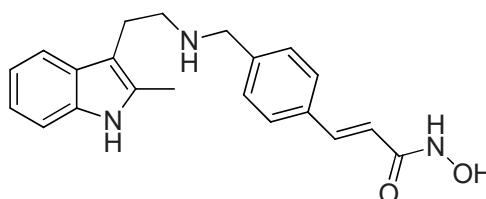
Chapitre I : Synthèse des indoles propargyliques



Aterviridine (contre le VIH)



Golotimod (anti microbien)



Panobinostat (LBH589) (anti cancéreux)

2. Fonctionnalisation de l'indole (Réaction de Friedel-Crafts)

La fonctionnalisation des indoles présente un grand intérêt dans le domaine de la chimie thérapeutique et a fait l'objet de nombreux travaux de recherches.⁵ L'une des principales voies pour fonctionnaliser l'indole est la réaction de Friedel-Crafts.

La réaction de Friedel-Crafts permet la création d'une liaison carbone-carbone et de substituer une chaîne hydrocarbonée à un proton d'un noyau benzénique. Le terme de réaction de Friedel-Crafts désigne en réalité deux réactions qui sont des substitutions électrophiles : l'alkylation et l'acylation d'un composé aromatique.

En 1877, Charles Friedel et James Mason Crafts ont isolé l'amylobenzène après le traitement du chlorure d'amyle avec AlCl_3 dans le benzène (**Schéma I.3**).⁶ Ce n'était pas seulement l'une des premières descriptions d'un acide de Lewis utilisé dans la synthèse

⁵ P. S. Lai, J. A. Dubland, M. G. Sarwar, M. G. Chudzinski, M. S. Taylor, *Tetrahedron* **2011**, 67, 7586-7592.

⁶ L. An, L. Zhang, J. Zou, *J. Chin. J. Chem.* **2009**, 27, 2223-2228.

Chapitre I : Synthèse des indoles propargyliques

organique mais aussi le premier exemple de ce qu'on l'on appellera plus tard l'alkylation de Friedel-Crafts d'après le nom de ses inventeurs. Aujourd'hui, les alkylations de Friedel-Crafts restent la méthode de choix pour l'alkylation des arènes et des hétéroarènes.

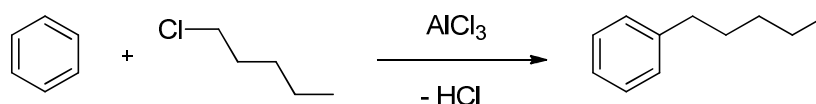


Schéma I.3

Friedel et Crafts ont de même réalisé la synthèse de l'acétophénone par la réaction d'acylation du benzène avec le chlorure d'acétyle en présence d'un acide de Lewis (AlCl_3) (Schéma I.4).⁷



Schéma I.4

Ces réactions sont particulièrement efficaces avec des noyaux aromatiques riches en électrons comme l'indole. Elles ont donc été très appliquées sur cette dernière.

3. Réactivité de l'indole

L'indole est un noyau riche en électrons, ce qui lui confère un caractère nucléophile marqué. Comme tous les composés aromatiques, plusieurs positions sont susceptibles d'être attaquées par des électrophiles

⁷ N. O. Calloway, Chem. Rev., **1935**, 17, 345.

a. Régiochimie

Contrairement au pyrrole, la position 3 est la plus réactive vis-à-vis des électrophiles. Cette réactivité s'explique par le caractère énamine de la double liaison dans le noyau pyrrole. Si la position 3 n'est pas substituée, l'attaque de l'énamine formera l'iminium (**I.5**) qui conduit à l'indole substitué (**I.6**) en position 3 après réaromatisation. Par ailleurs, si la position 3 est déjà substituée, l'addition de l'électrophile aura lieu toujours préférentiellement sur cette position formant l'iminium (**I.7**), toutefois une migration 1,2 de la position 3 à la position 2 se produira pour former le carbocation (**I.8**). Ce dernier conduira ensuite à l'indole substitué (**I.9**) en position 2 (**Schéma I.5**).⁸

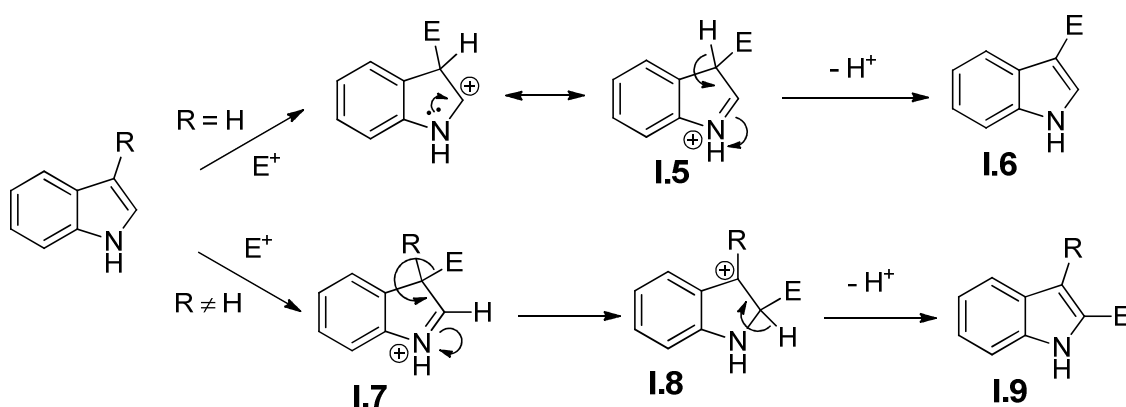
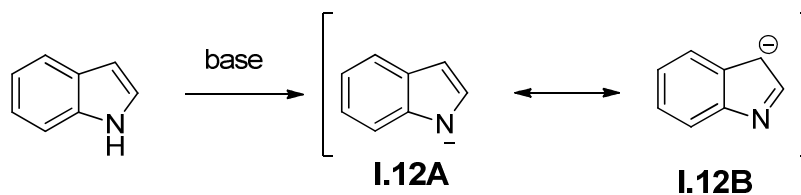


Schéma I.5

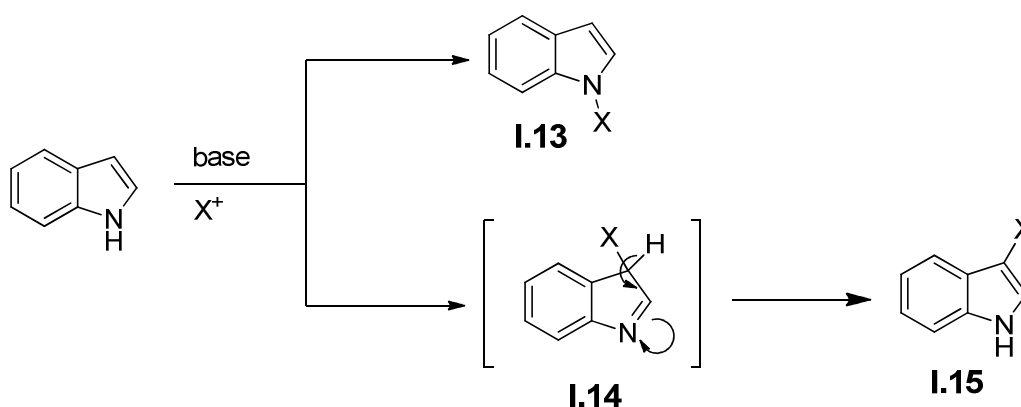
b. Attaque en NH et C3

L'indole est sensiblement acide ($P_{ka} = 17$). Il peut donc être déprotoné en présence d'une base forte pour former l'anion (**I.12**). Ce dernier est plus nucléophile que l'indole de départ et conduit à des attaques soit sur l'azote, soit sur la position 3 de l'indole (**Schéma I.6**).

⁸ C. Valdès, J. Barluenga, in *Mod. Heterocycl. Chem.*, **2011**, 377-382



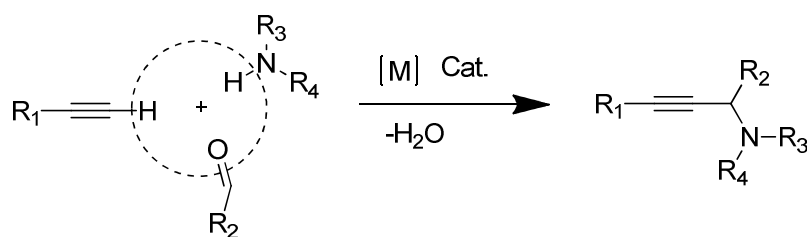
La N- déprotonation de l'indole est facilement obtenue en utilisant une base forte. L'anion indolyle (**I.12**), qui est ambident, réagit avec les électrophiles pour donner des produits N-substitués (**I.13**) ou des produits 3-substitués (**I.15**) via l'intermédiaire (**I.14**), ou un mélange de ceux-ci dépendant du contre ion, de la réactivité de l'électrophile et du solvant.⁹ L'attaque sur l'azote est favorisée par les solvants polaires et par le caractère ionique de la liaison métal-azote (le contre-ion sodium ou potassium). L'utilisation notamment d'intermédiaires de zinc et de magnésium peut conduire à une plus grande proportion d'alkylation en C3. (**Schéma I.7**)



⁹ M. G. Reinecke, J. F. Sebastien, H. W. Johnson Jr, C. J. Pyun, J. Org. Chem., **1972**, 37, 3066-3068.

II. Couplage A3

Le couplage à trois composants alcyne / amine / aldéhyde (réaction A3) représente l'un des accès les plus directs aux amines propargyliques,¹⁰ (**Schéma I.8**). Ces derniers sont des intermédiaires importants pour la préparation de produits naturels et de molécules biologiquement actives.¹¹ Certaines propargylamines ont été cliniquement utilisées ou sont actuellement testées pour le traitement de la maladie de Parkinson¹² et de la maladie d'Alzheimer¹³. La réaction est catalysée par une variété de sels métalliques, elle a fait l'objet d'un regain d'intérêt au cours de la dernière décennie en relation avec sa nature multicomposant et sa capacité à fournir des substrats appropriés pour des activations électrophiles de la triple liaison.



[M] : CuBr, AuBr₃, AgI etc.

Schéma I.8 : Synthèse des amines propargyliques

¹⁰Voir: a) V. A. Peshkov, O. P. Pereshivko, E. V. Van der Eycken, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 3790-3807; b) A. Dömling, I. Ugi *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 3168-3210; c) H. Bienaymé, C. Hulme, G. Oddon, P. Schmitt *Chem. Eur. J.*, **2000**, *6*, 3321-3329; d) I. Ugi, B. Werner, A. Dömling *Molecules*, **2003**, *8*, 53-66; e) A. Dömling *Curr. Opin. Chem. Bio.*, **2002**, *6*, 306-313; f) "Multicomponent reactions"; J. Zhu, H. Bienaymé Eds Wiley-VCH: Weinheim, **2005**; g) A. Dömling *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 17-89; h) "Multicomponent reactions in organic synthesis": J. Zhu, Q. Wang, M. Wang Eds Wiley-VCH: Weinheim., **2014**

¹¹ For some selected examples, see : a) G. Huang, Z. Yin, and X. Zhang, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 11992. b) J. J. Fleming, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 3926. c) B. Jiang, M. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 2543. d) M. H. Davidson, F.E. McDonald, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 1601. e) M. Konishi, H. Ohkuma, T. Tsuno, T. Oki, G. D. VanDuyne, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 3715

¹² a) J. J. Chen, D.M. Swope, K. Dashtipour, *Clin. Ther.*, **2007**, *29*, 1825. b) S. Palhagen, E. Heinonen, J. Hagglung, T. Kaugessar, O. Maki – Ikola, R. Palm, *Neurology.*, **2006**, *66*, 1200.

¹³ a) I. Bolea, A. Gella, M. Unzeta, *J. Neural Transm.*, **2013**, *120*, 893. b) O. Bar – Am, T. Amit, O. Weinreb, M. B. H. Youdim, S. Mandel, *J. Alzheimer's Dis.*, **2010**, *21*, 361.

Chapitre I : Synthèse des indoles propargyliques

1. Découverte et méthodes de synthèse des adduits A₃

L'un des premiers exemples décrits concerne la préparation d'aminoétherpropargyliques. La réaction, catalysée par le cuivre, d'un alcyne terminal, une amine secondaire et le formaldéhyde (trioxane), a été découverte en 1953.¹⁴ (**Schéma I.9**)

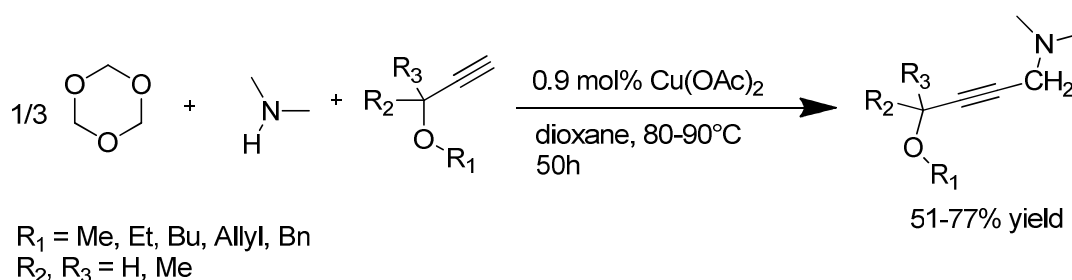


Schéma I.9 : Cu(OAc)₂ catalysant la synthèse des amino-etherspropargyliques

Cependant le premier couplage A₃ effectué sur un aldéhyde autre que le formaldéhyde n'est apparu qu'en 1998.¹⁵ Dans la même année, Dax et al. ont rapporté la synthèse en phase solide de propargylamines par l'intermédiaire d'un couplage à trois composants d'un aldéhyde, d'un alcyne et d'une amine secondaire promue par 2 équiv de CuCl où un composant amine ou aldéhyde est attaché à la résine.¹⁶

Le mécanisme généralement proposé pour le couplage A₃ débute par la formation d'un complexe π-métal-alcyne. Le complexe π-métal-alcyne est obtenu par activation de l'alcyne par un métal le rendant ainsi plus acide et susceptible d'être déprotoné par une base faible (l'amine ou le propargylamine obtenu) pour obtenir l'intermédiaire métal acétylure. L'acétylure réagit enfin avec l'imine ou l'ion iminium formé in situ conduisant ainsi à la formation de la propargylamine.

¹⁴ J. P. Guermont, Bull. Soc. Chim. Fr., **1953**, 386-390.

¹⁵ A. B. Dyatkin, R. A. Rivero, Tetrahedron Lett., **1998**, 39, 3647-3650.

¹⁶ J. J. McNally, M. A. Youngman, S. L. Dax, Tetrahedron Lett., **1998**, 39, 967-970

Chapitre I : Synthèse des indoles propargyliques

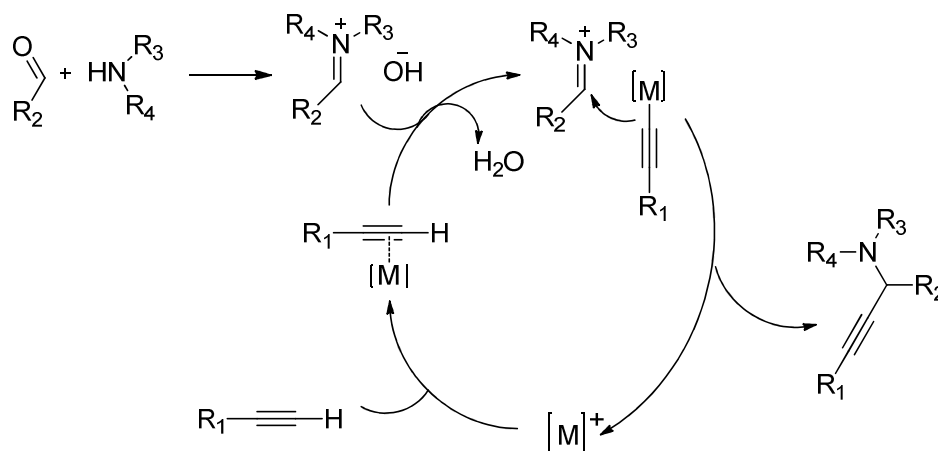
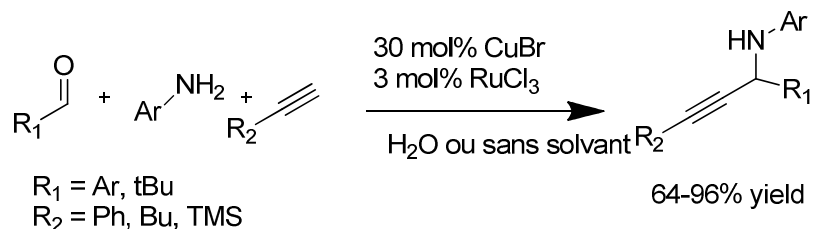


Schéma I.10 : Mécanisme généralement proposé pour le couplage A3

Le terme couplage A₃ a été introduit par le groupe de Li qui a beaucoup contribué au développement des méthodologies de synthèse des adduits A₃. Ainsi en 2002 Li et Wei ont rapporté l'utilisation d'un système catalytique CuBr-RuCl₃ dans de l'eau et dans des conditions sans solvant pour la synthèse de N-arylpropargylamines. Divers sels de cuivre ont été utilisés tel que CuCl, CuCl₂, CuBr, CuI etc. Tous ces sels ont une activité catalytique même en absence du co-catalyseur, mais l'addition de RuCl₃ (3 mol%) augmente le rendement de 30% à 90% (**Schéma I.11**)¹⁷. Le scope est par contre limité aux anilines et aux aldéhydes aromatiques ou aliphatiques sans hydrogène en α.



¹⁷ C.-J. Li, C. Wei, Chem. Commun., **2002**, 268-269.

Chapitre I : Synthèse des indoles propargyliques

Schéma I.111 : CuBr-RuCl₃ catalyseurs du couplage A₃ pour la synthèse des N-arylpropargylamines.

Par la suite, en 2003, les mêmes auteurs ont décrit une procédure de couplage A₃ catalysée par l'or pour la synthèse de propargylamines tertiaires à partir d'aldéhydes, d'amines secondaires et d'alcynes.¹⁸ Les sels d'Au (I) et Au (III) se sont révélés être des catalyseurs efficaces. De manière surprenante, l'utilisation de l'eau comme solvant a donné les meilleurs résultats, tandis que l'utilisation de solvants organiques communs, tels que le toluène, le THF ou le DMF, a entraîné une conversion plus faible et la formation de sous-produits. Un certain nombre de substrats, comprenant à la fois des alcynes aromatiques et aliphatiques et des aldéhydes, ont été utilisés avec succès dans des conditions optimales (1% molaire d'AuBr₃) délivrant les propargylamines correspondantes avec des rendements allant de 53 à 99% (**Schéma I.12**). Les aldéhydes aromatiques réagissent généralement mieux que les aliphatiques; les auteurs ont attribué cela à la trimérisation compétitive de l'aldéhyde aliphatique. La méthodologie était également limitée à l'utilisation d'alkylamines secondaires.

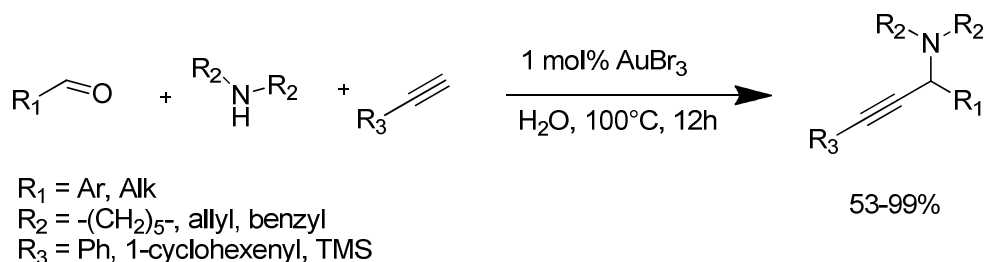


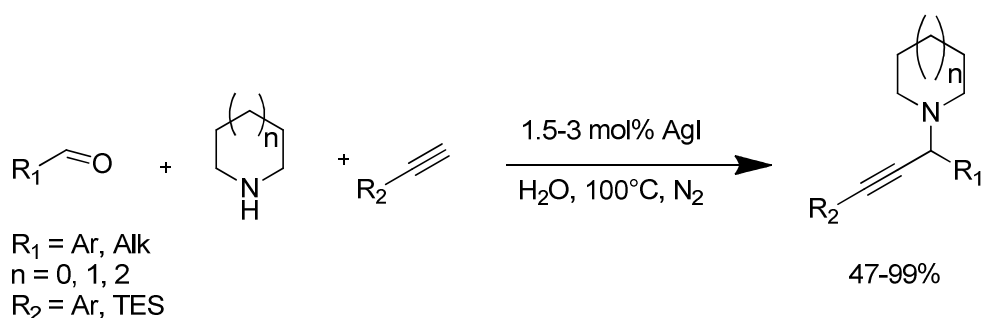
Schéma I.12 : Couplage A₃ catalysé par AuBr₃

Dans le but d'obtenir de meilleurs rendements pour les réactions avec les aldéhydes aliphatiques, Li et al. se sont intéressés à l'utilisation de sels d'Ag (I) comme catalyseur du

¹⁸ C. Wei, C.-J. Li, J. Am. Chem. Soc., **2003**, 125, 9584-9585.

Chapitre I : Synthèse des indoles propargyliques

couplage A_3 ¹⁹ (**Schéma I.13**). Remarquablement, une inversion de la réactivité des aldéhydes aliphatiques et aromatiques a été observée par rapport à la précédente procédure catalysée par des sels d' Au (III). Typiquement, les réactions ont été réalisées dans l'eau avec 1,5% en moles de AgI (3% en moles pour les aldéhydes aromatiques) mais des solvants organiques tels que le toluène et le DMF se sont également révélés appropriés. Le succès de cette procédure était principalement limité à l'utilisation d'amines secondaires cycliques.



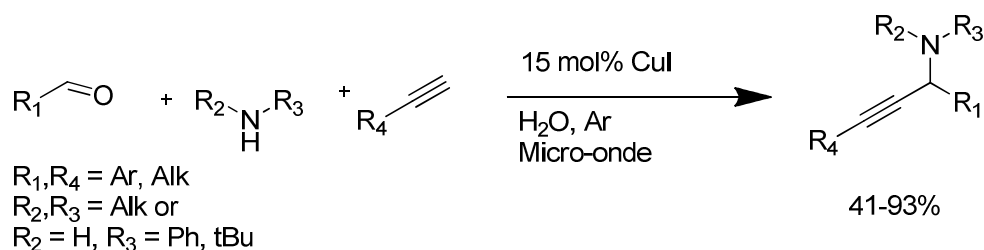
(Schéma I.13) : couplage A_3 catalysé par AgI

Bien que les protocoles rapportés par Li fournissent collectivement un accès direct et écologique à une large gamme de propargylamines, tous possèdent de nombreuses contraintes sur la nature des substrats et nécessitent généralement des temps de réaction considérablement longs. Ce problème a été identifié par Tu et ses collègues. En 2004, ils ont rapporté une procédure de couplage A_3 catalysée par CuI, assistée par micro-ondes, rapide et beaucoup plus générale²⁰ (**Schéma I.14**). Les réactions ont été réalisées dans de l'eau avec 15% molaire d'iodure de cuivre (I), des aldéhydes aromatiques et aliphatiques, des alcynes ainsi que des amines secondaires, de l'aniline et de la tert-butylamine ont été utilisés avec succès.

¹⁹ C. Wei, Z. Li, C.-J. Li, *Org.Lett.*, **2003**, 5, 4473 – 4475.

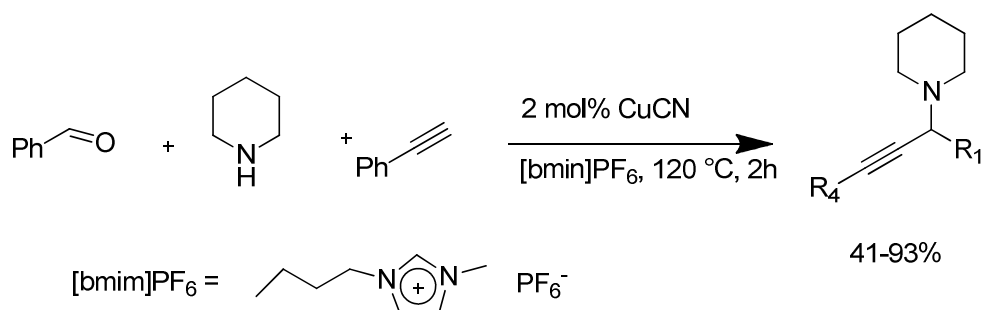
²⁰ L. Shi, Y. Q. Tu, M. Wang, F. M. Zhang and C. A. Fan, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 1001-1003

Chapitre I : Synthèse des indoles propargyliques



(Schéma I.14) : Couplage A3 catalysé par CuI sous microonde

Un autre défi important dans le domaine du couplage A₃ est le recyclage du catalyseur. En 2005, Park et Alper ont rapporté la première étude sur la recyclabilité du catalyseur utilisant des sels de Cu (I) dans un liquide ionique.²¹ Typiquement, la réaction a été effectuée avec 2% molaire de CuCN dans [bmim]PF₆ à 120 °C pendant 2 h. Le produit a été extrait du mélange réactionnel avec de l'éther diéthylique et la couche de liquide ionique récupérée a été réutilisée sans prétraitement cinq à dix fois. (Schéma I.15)



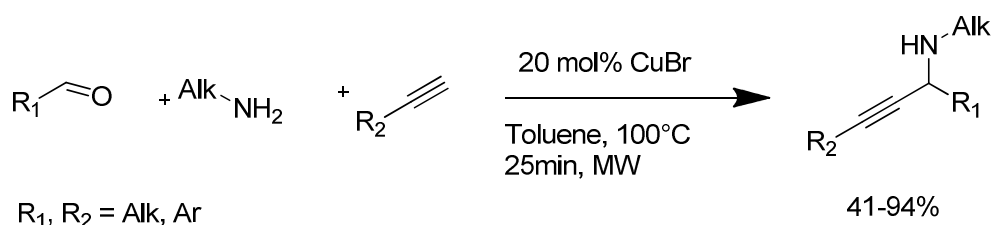
No de cycle	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Rendement	85	85	84	85	78	83	77	82	81	78

(Schéma I.15) : Recyclabilité du catalyseur CuCN dans le procédé de couplage A3 utilisant un liquide ionique

²¹ S. B. Park, H. Alper, Chem. Commun., **2005**, 1315 – 1317.

Chapitre I : Synthèse des indoles propargyliques

Il est important de souligner que, malgré des progrès considérables, le processus de couplage A3 a été principalement optimisé avec des anilines et des amines secondaires, respectivement pour la synthèse de N-aryl-propargylamines secondaires et de propargylamines tertiaires. Les amines primaires ont été considérées comme des substrats difficiles limitant ainsi l'accès à des N-alkyl-propargylamines secondaires synthétiquement utiles. En 2010, Van der Eycken et al. ont rapporté une procédure de couplage A3 catalysée par des sels de Cu (I) assistée par micro-ondes optimisée spécifiquement pour l'utilisation d'amines primaires aliphatiques. Cette méthode représente maintenant une approche générale vis-à-vis des N-alkylpropargylamines secondaires.²² (Schéma I.16)



(Schéma I.16) : Couplage A3 catalysé par CuBr assisté par micro-ondes pour la synthèse de N-alkylpropargylamines secondaires

2. Différents partenaires possibles pour le couplage A₃

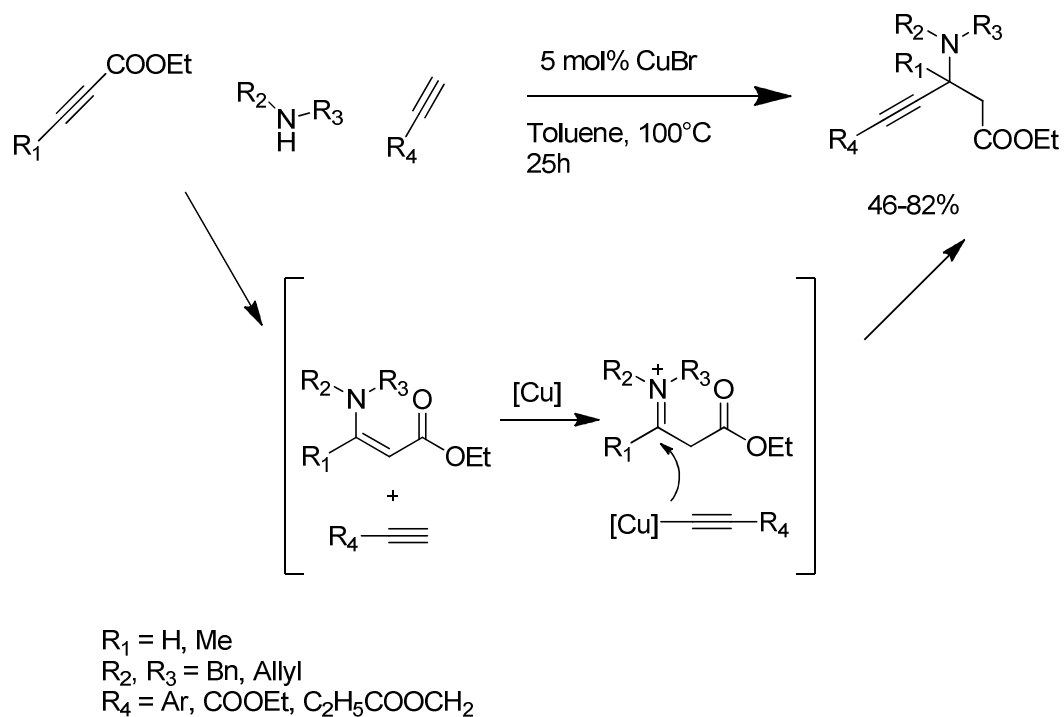
a. Variation autour de l'aldéhyde

Li et al. ont développé une méthode efficace pour la synthèse des dérivés de γ,δ -alkynyl- β -amino acides via un couplage à trois composants catalysé par le Cu (I), une amine, un alcyne et un alcyne déficient en électrons.²³ La réaction se déroule probablement par une addition de Michael de l'amine sur l'alcyne déficient en électrons. L'intermédiaire énamine réagit ensuite avec l'acétylure de cuivre après l'isomérisation de l'énamine en iminium. (Schéma I.17)

²² J. B. Bariwal, D. S. Ermolat'ev, E. V. Van der Eycken, Chem.-Eur. J., **2010**, 16, 3281-3284

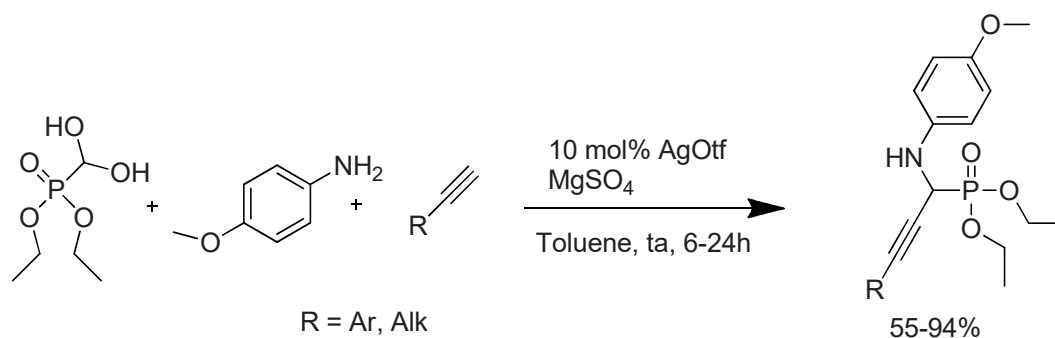
²³ a) L. Zhou, H.-f. Jiang, C.-J. Li, Adv. Synth. Catal., **2008**, 350, 2226-2230. b) L. Zhou, Q. Shuai, H.-f. Jiang, C.-J. Li, Chem.-Eur. J., **2009**, 15, 11668-11674.

Chapitre I : Synthèse des indoles propargyliques



(Schéma I.17) : Couplage à trois composants d'une amine, d'un alcyne et d'un alcyne déficient en électrons catalysé par CuBr₂

Dodda et Zhao ont élaboré un couplage à trois composants catalysé par le triflate d'argent (I) entre un alcyne terminal, la p-anisidine et l'hydrate de formylphosphonate de diéthyle²⁴ (Schéma I.18).



²⁴ R. Dodda and C.-G. Zhao, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 165-167

Chapitre I : Synthèse des indoles propargyliques

Schéma I.18 : Couplage à trois composants catalysé par AgOTf d'un alcyne terminal, du p-anisidine et du formylphosphonate de diéthyle hydraté

Les premières conditions optimisées permettant l'utilisation efficace de cétones à la place des aldéhydes ont été décrites par Van der Eycken et al.²⁵ Un couplage catalysé par des sels de Cu (I) et assisté par micro-ondes entre une cétone, un alcyne et une amine primaire a fourni un accès général aux propargylamines secondaires. (Schéma I.19)

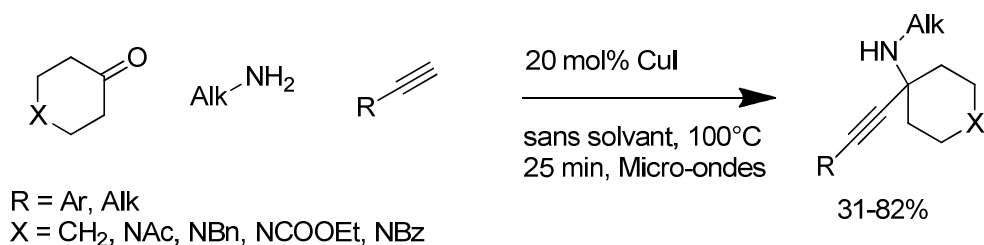


Schéma I.19 : Couplage à trois composants d'une cétone, d'un alcyne et d'une amine primaire catalysé par CuI.

b. Variation autour de l'amine

Les variations autour des composants aminés dans les couplages A3 sont relativement rares. Le premier exemple, une synthèse directe de carbamates de propargyle par un couplage entre un aldéhyde, un carbamate et un alcyne a été développée par Li et al. en 2010.²⁶ Ce protocole était limité à l'utilisation d'aldéhydes et d'alcyne aromatiques. (Schéma I.20).

²⁵ O. P. Pereshivko, V. A. Peshkov, E. V. Van der Eycken, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 2638-2641

²⁶ X.-Y. Dou, Q. Shuai, L.-N. He, C.-J. Li, *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, 352, 2437-2440.

Chapitre I : Synthèse des indoles propargyliques

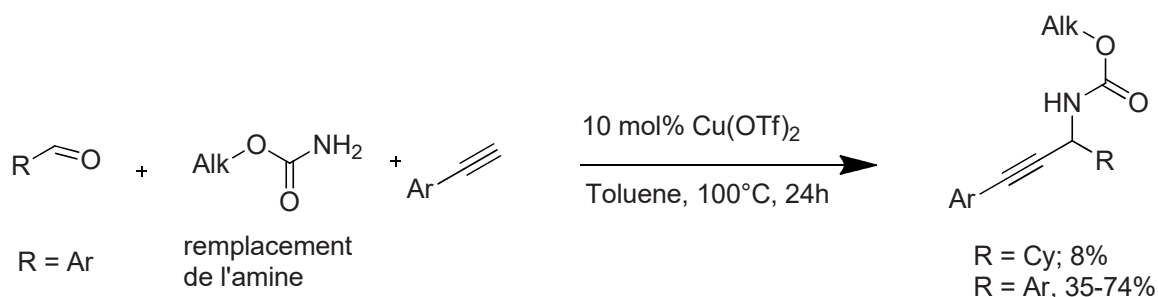


Schéma I.20 : Couplage à trois composants d'un aldehyde, d'un carbamate, et d'un alcyne catalysé par $\text{Cu}(\text{OTf})_2$

En 2011, l'application de divers benzotriazoles comme substitut d'amines dans le procédé de couplage d'adduit A_3 a été rapportée par Das et al. La réaction d'un aldéhyde, d'un benzotriazole et d'un alcyne a été réalisée avec 10% molaire de bromure de zinc (II) pour former des propargylbenzotriazoles.²⁷ (Schéma I.21)

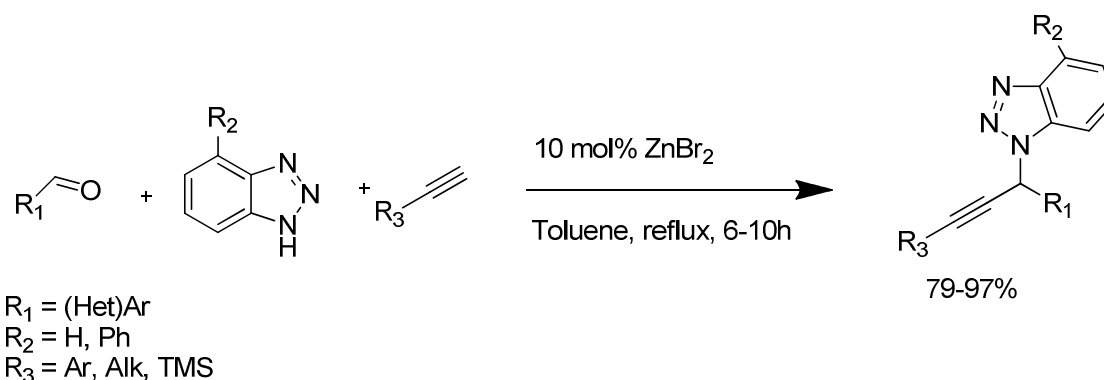


Schéma I.21 : Couplage à trois composants d'un aldehyde, d'un benzotriazole, et d'un alcyne catalysé par ZnBr_2

c. Variation autour de l'alcyne

Une autre étape cruciale dans le processus de couplage A_3 est la génération in situ d'un acétylure métallique à partir d'un alcyne terminal et d'un catalyseur métallique. En 2008, Sakai et al. ont remplacé l'alcyne terminal par un alcynylsilane. Le couplage à trois

²⁷B.Das, N. Bhunia, M. Lingaiah, P. R. Reddy, *Synthesis*, **2011**, 2625-2628.

Chapitre I : Synthèse des indoles propargyliques

composants entre un aldéhyde, une amine et un alcynylsilane a été catalysé par un système coopératif Cu (I) / Cu (II) fournissant les propargylamines désirées avec un rendement allant jusqu'à 99% ²⁸(Schéma I.22). Il est intéressant de noter que les amines aliphatiques primaires et secondaires se sont révélées être des substrats appropriés bien que celles-ci aient donné les propargylamines secondaires seulement avec de faibles rendements allant de 16 à 30%. L'intérêt des alcynylsilanes est de limiter les homocouplages des alcynures.

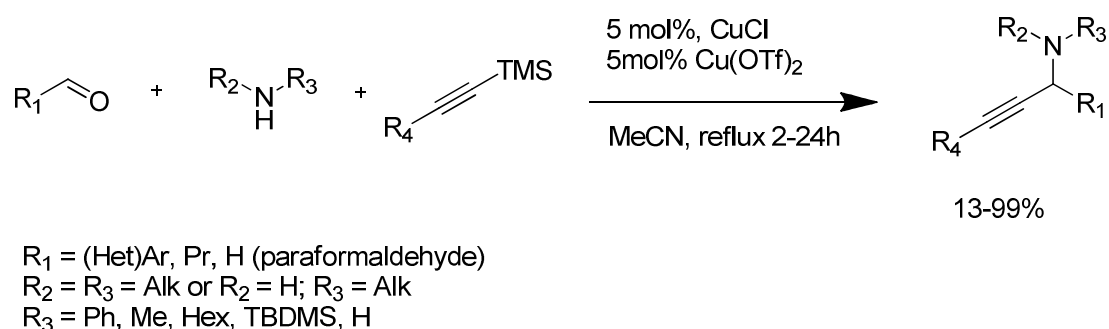


Schéma I.22 : Couplage à trois composants d'un aldéhyde, d'une amine et d'un alcynylsilane catalysé par CuCl/Cu(OTf)₂

C. Accès aux indoles propargyliques

I. Nouvelle méthodologie de synthèse des indoles propargyliques à partir des adduits A3

Notre groupe s'est intéressé il y a plusieurs années à exploiter le pouvoir nucléofuge de la pipérazine après alkylation par le 1,2- dibromoethane. Les premiers essais ont été faits sur les α -aminohydrazone (obtenues à partir d'un couplage de Manich entre la N-benzylpipérazine, des hydrazones et différents aldéhydes), qui traitées par du 1,2-dibromoéthane, sont de bons précurseurs d'azoalcènes. Ces derniers ont pu être piégés in-

²⁸ N. Sakai, N. Uchida, T. Konakahara, Synlett, **2008**, 1515-1519.

Chapitre I : Synthèse des indoles propargyliques

situ par différents nucléophiles, comme des énamines, pour former différents hétérocycles (Schéma I.23).²⁹

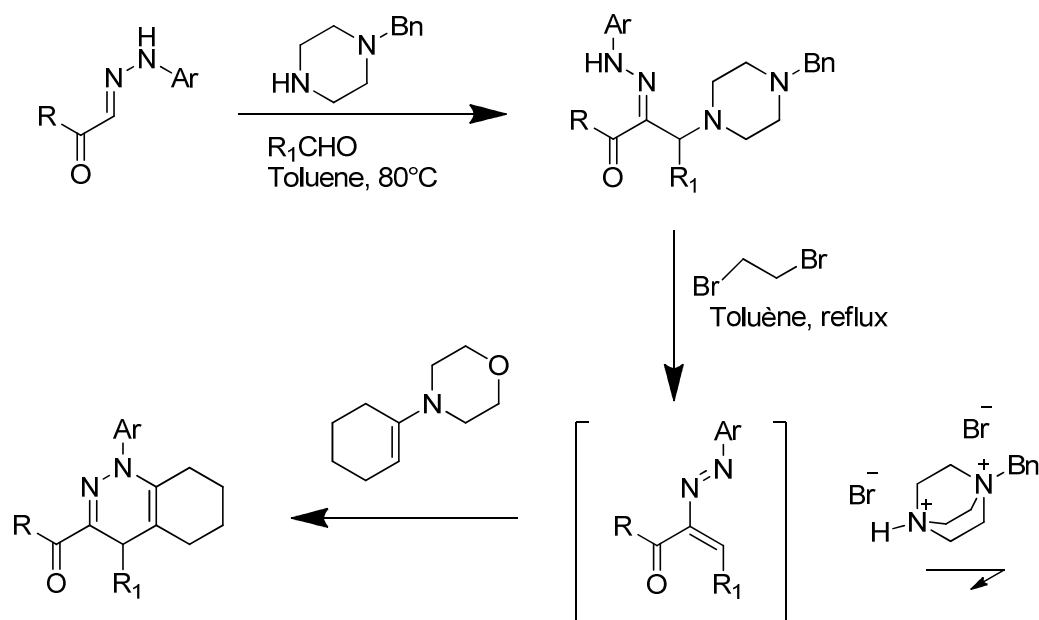


Schéma I.23 : Réaction de Mannich avec des hydrazones : synthèse des pyrazoles

Dans cette réaction, l'alkylation par de l'iodomethane ne permet pas de générer l'azoalcène probablement parce que seul l'azote distal est quaternisé dans ces conditions. L'intérêt du 1,2-dibromoéthane réside principalement dans le fait que la deuxième alkylation est une réaction intramoléculaire formant un sel d'ammonium dialkylé. De plus, l'élimination de la pipérazine comme précipité insoluble rend alors la procédure irréversible et permet le piégeage des azoalcènes générés in-situ par d'autres nucléophiles.

Plus tard, toujours dans notre groupe, cette méthodologie a été étendue aux adduits de Mannich obtenus à partir des phénols et de la N-benzylpipérazine qui, traités par du 1,2-dibromoéthane, fournissent des ortho-méthylène quinones qui réagissent avec différents

²⁹ a) V. Atlan, H. Bienaymé, L. Elkaim, A. Majee, J. Chem. Soc., Chem. Commun., **2000**, 1585-1586. b) V. Atlan, L. Elkaim, L. Grimaud, A. Majee, N. K. Nirmal, Synlett, **2002**, 2, 352-354.

Chapitre I : Synthèse des indoles propargyliques

nucléophiles. Ces ortho-méthylène quinones ont pu ainsi réagir avec les isonitriles à travers les cycloadditions [4+1] pour fournir les aminobenzofuranes en présence du perchlorate de lithium (**Schéma I.24**).³⁰ La même réaction effectuée en absence d'acide de Lewis n'a fourni aucun produit.

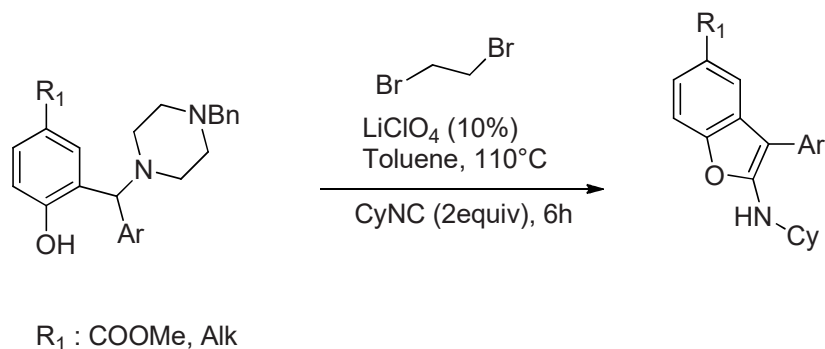


Schéma I.24 : Synthèse de l'aminobenzofurane

Nous avons ainsi souhaité étendre cette méthodologie aux adduits A₃ obtenus à partir de N-éthylpiperazine qui traités par le dibromoéthane pourraient fournir des intermédiaires benzyliques cationiques.

1. Mise au point de la synthèse des indoles propargyliques à partir des adduits A3

Pour la mise au point de notre méthodologie, nous avons choisi l'adduit A₃ (**I.16**) issu du 4-méthoxybenzaldehyde, de l'hexyne et de la N-éthylpiperazine. Le choix du groupement méthoxy en position para de l'aldehyde avait pour but de faciliter le départ du groupement piperazine et à la stabilisation de l'intermédiaire cationique pouvant ainsi piéger les nucléophiles tels que l'indole. Ce dernier moins nucléophile que la piperazine ne devrait pas entrer en compétition avec la piperazine vis-à-vis du 1,2-dibromoéthane (**Schéma I.25**). Le premier essai a été réalisé avec le N-méthyl indole en présence du 1,2-dibromoéthane dans le toluène (0.2M) au reflux pendant 1 heure (**tableau I.1 entrée 1**). Aucune réaction n'a été observée durant cette période. En augmentant la température à 130°C sous irradiation

³⁰ L. Elkaim, L. grimaud, J. Oble, Org. Biomol. Chem., **2006**, 4, 3410-3413

Chapitre I : Synthèse des indoles propargyliques

micro-onde (**tableau I.1 entrée 2**), aucun couplage n'est toujours observé. Nous avons ainsi décidé d'utiliser un solvant plus polaire. Le premier choix s'est porté sur le DMF. La réaction s'est déroulée à 110°C pendant 2.5h avec une concentration de 0.2M (**tableau I.1 entrée 3**). Le produit (**I.21**) est obtenu avec un rendement de 67%. L'utilisation de l'acétonitrile (0.2 M) à 120°C sous irradiation microonde pendant une heure augmente légèrement le rendement à 73% (**tableau I.1 entrée 4**) et facilite aussi le work up. En augmentant la température à 140°C, le rendement baisse à 41% (**tableau I.1 entrée 5**). L'acétonitrile a donc été choisi comme solvant pour notre réaction.

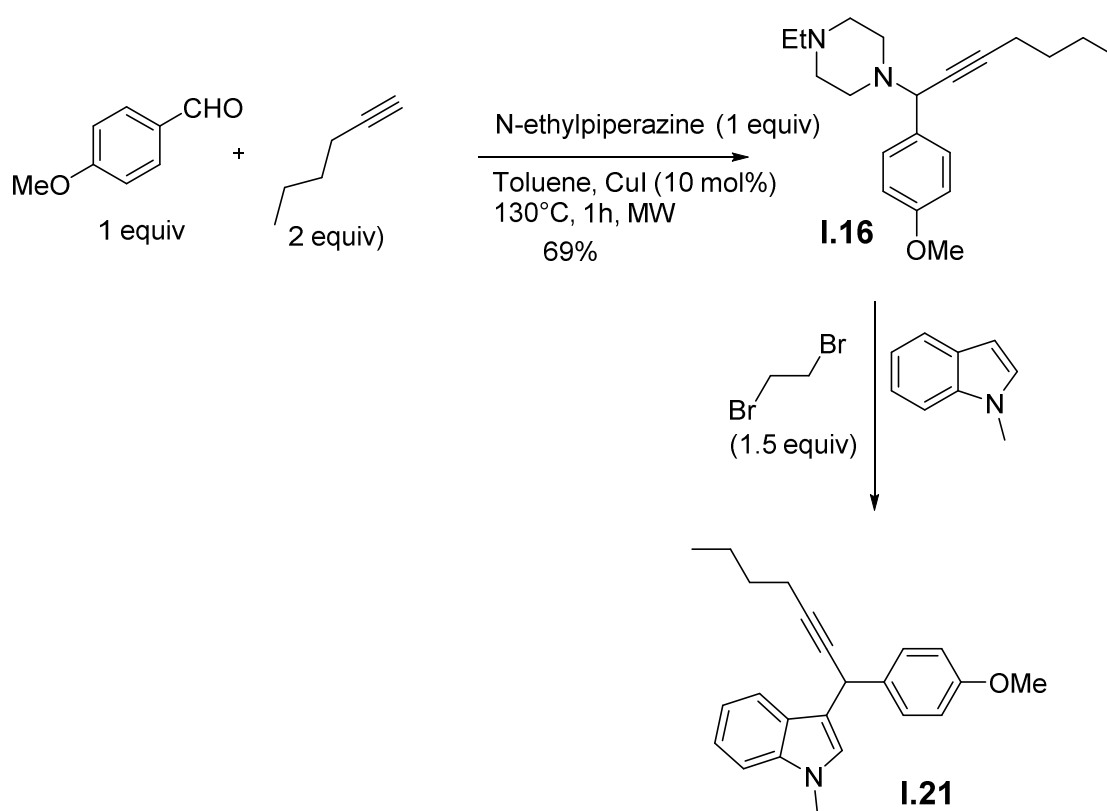


Schéma I.25 : Optimisation de la formation de I.21

Tableau I.1

Entrée	Solvant	Température	Temps	Rendement (%)
1	Toluene	110°C (reflux)	1h	0
2	Toluene	130°C (MW)	1h	0

Chapitre I : Synthèse des indoles propargyliques

3	DMF	110°C	2.5h	67%
4	Acetonitrile	120°C (MW)	1h	73%
5	Acetonitrile	140°C(MW)	20 min	41%

a. Préparation des adduits A3

La préparation des adduits A₃ est déjà détaillée dans la partie bibliographie. Il s'agit de la condensation entre un aldehyde, un alcyne et une amine catalysée par un métal. Nous avons donc préparé plusieurs adduits A₃ à partir de la N-ethylpipérazine en faisant varier l'aldehyde et l'alcyne. Les réactions ont été catalysées par l'iodure de Cuivre (I) (10mol%) (Schéma I.26). Les différents résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau I.2).

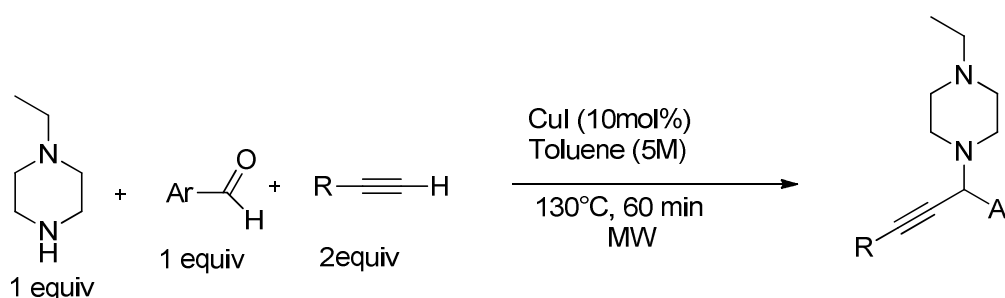
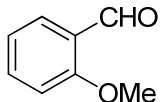
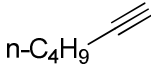
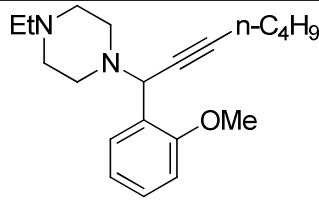
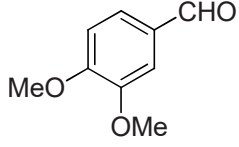
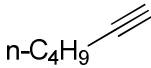
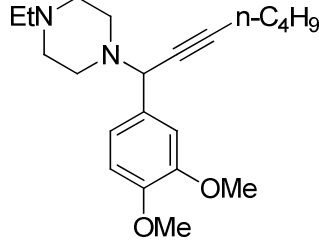
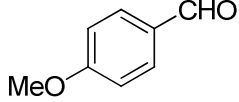
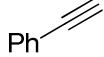
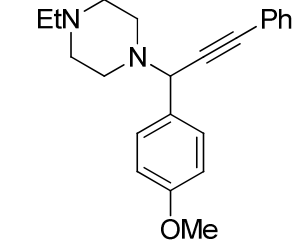
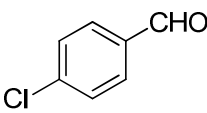
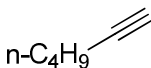
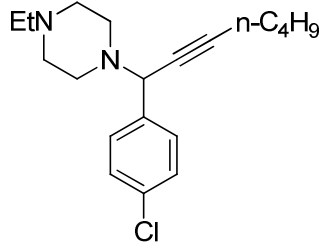


Schéma I.26 : Synthèse des adduits A₃

Tableau I.2

Entrée	Aldehyde	Alcyne	Adduit A ₃	Rendement
1				69%

Chapitre I : Synthèse des indoles propargyliques

2			 I.17	88%
3			 I.18	74%
4			 I.19	91
5			 I.20	80

D'une manière générale, cette réaction nous a permis d'obtenir une bibliothèque variée d'adduits A₃ avec de bons rendements allant de 69 à 91%.

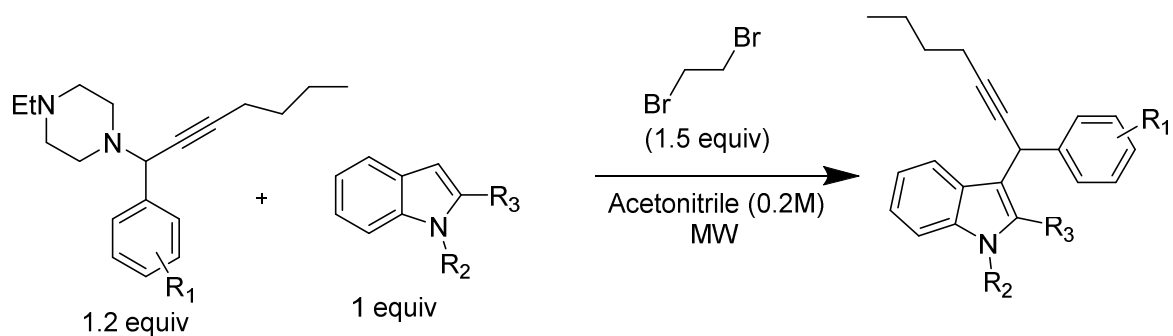
b. Etude de Champ d'application

Suite au succès de la synthèse du propargylindole **I.21** à partir de l'adduit A₃ **I.16**, nous avons décidé d'élargir le champ d'application de la synthèse des propargylindoles en

Chapitre I : Synthèse des indoles propargyliques

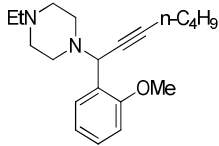
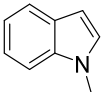
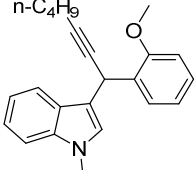
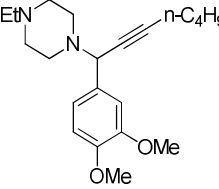
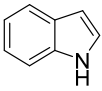
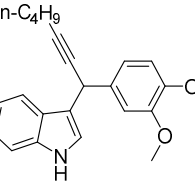
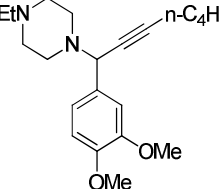
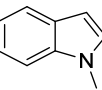
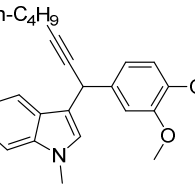
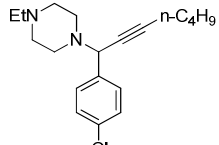
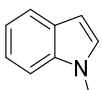
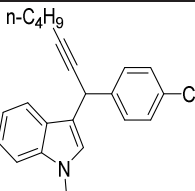
utilisant les conditions déjà optimisées. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau I.3

Tableau I.3 : Résultats de la formation de différents indoles propargyliques



Entrée	Adduit A ₃	Indole	Produit	Température	Rendement
1	 I.16		 I.21	120°C	73% (1h)
2	 I.16		 I.22	130°C	80% (1h)
3	 I.16			130°C	57% (60min)

Chapitre I : Synthèse des indoles propargyliques

			I.23		
4	 I.17		 I.24	120°C	57% (50min)
5	 I.18		 I.25	130°C	75 % (30min)
6	 I.18		 I.26	120°C	68% (30min)
7	 I.20		 I.27	120°C	0% (60min)

D'une manière générale, les produits désirés ont été obtenus avec de bons rendements allant de 57% à 80%.

La réaction marche aussi avec des dérivés indoliques N-H sans observer la formation de produits de N-alkylation. Cependant elle est beaucoup plus lente et nécessite une élévation de température de 120°C à 130°C. L'utilisation de l'indole substitué en position C2 avec l'adduit A3 (**I.16**) a permis d'accéder à l'indole propargylique (**I.23**) avec un rendement modéré (57%). L'adduit A3 issu de l'orthomethoxybenzaldehyde (**I.17**) permet d'obtenir le produit d'alkylation souhaité avec aussi un rendement modéré.

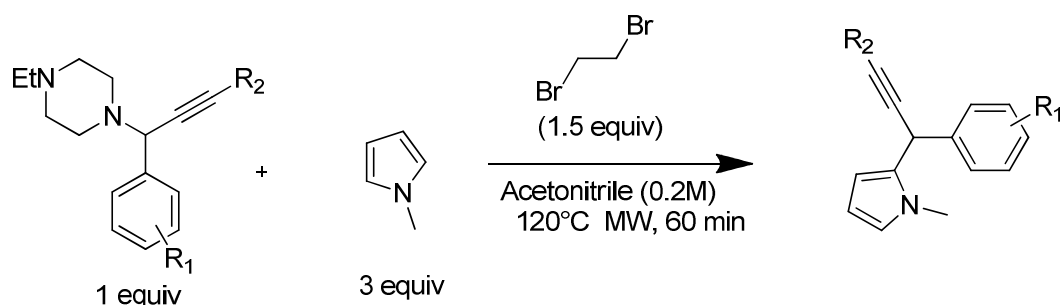
Chapitre I : Synthèse des indoles propargyliques

L'adduit A3 synthétisé à partir du 3,4-diméthoxybenzaldehyde (**I.18**) réagit avec les composés indoliques pour aboutir aux indoles propargyliques avec de bons rendements dans un temps de réaction deux fois moins long que celui de leur homologue issu du paraméthoxybenzaldehyde.

Enfin la nécessité d'un aldehyde aromatique riche en électrons a été confirmée par l'absence de réactivité de l'adduit A3 (**I.20**) issu du parachlorobenzaldehyde dans les mêmes conditions.

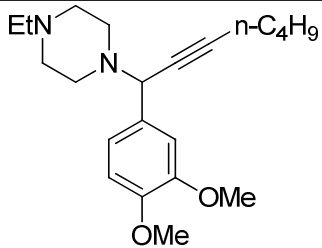
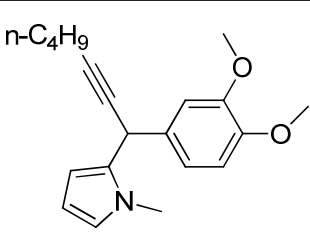
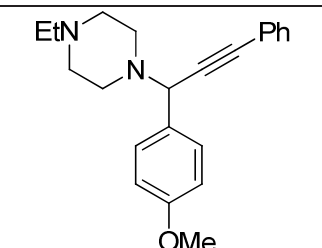
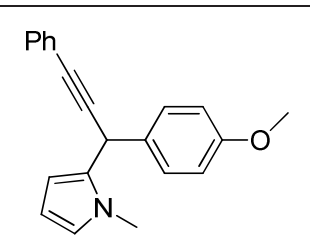
Dans le but de trouver d'autres nucléophiles pouvant piéger l'intermédiaire cationique issu de l'alkylation de l'adduit A3, nous avons choisi d'utiliser le pyrrole afin de synthétiser des pyrroles propargyliques. En utilisant 1 équivalent de N-méthylpyrrole, nous ne sommes pas arrivés à isoler le produit désiré, l'utilisation de 3 équivalents de pyrrole permet d'aboutir aux pyrroles propargyliques avec des rendements modérés allant de 45% à 59%. Les résultats sont consignés dans le tableau (**I.4**)

Tableau I.4



Entrée	Adduit A3	Produits formés	Temps	Rendement
1	 I.16	 I.28	60 min	59%

Chapitre I : Synthèse des indoles propargyliques

2	 <p style="text-align: center;">I.18</p>	 <p style="text-align: center;">I.29</p>	30 min	46%
3	 <p style="text-align: center;">I.19</p>	 <p style="text-align: center;">I.30</p>	60 min	45%

II. Autres voies d'accès aux indoles propargyliques

Les alcools propargyliques sont connus pour leur comportement électrophile en présence d'acide de Lewis.³¹ Ils sont le plus souvent préparés à partir d'un aldehyde et d'un alcyne terminal en présence d'un métal comme l'indium³² (**Schéma I.27**).

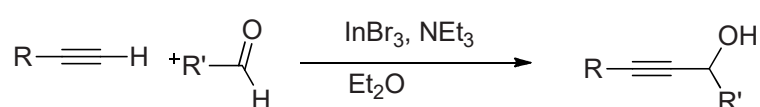


Schéma I.27

En 2007 Yadav et al. ont rapporté la première alkylation des indoles avec alcools propargyliques en utilisant une quantité catalytique de scandium.³³ Par contre la réaction est

³¹ a) K. M. Nicholas, M. Mulvaney, M. Bayer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 2508-2510, b) K. M. Nicholas, *Acc. Chem. Res.*, **1987**, 20, 207-214

³² N. Sakai, R. Kanada, M. Hirasawa, T. Konakahara, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 9298-9304

³³ J. S. Yadav, B.V. Subba Reddy, K. V. Raghavendra Rao, G. G. K. S. Narayana Kumar, *Tetrahedron. Lett.*, **2007**, 48, 5573-5576

Chapitre I : Synthèse des indoles propargyliques

limitée au 1-phenylhept-2-yn-1-ol, et au 1,3-diphenyl-2-propyn-1-ol. La réaction ne marche pas avec les alcools propargyliques issus des aldehydes aliphatiques. (Schéma I.28)

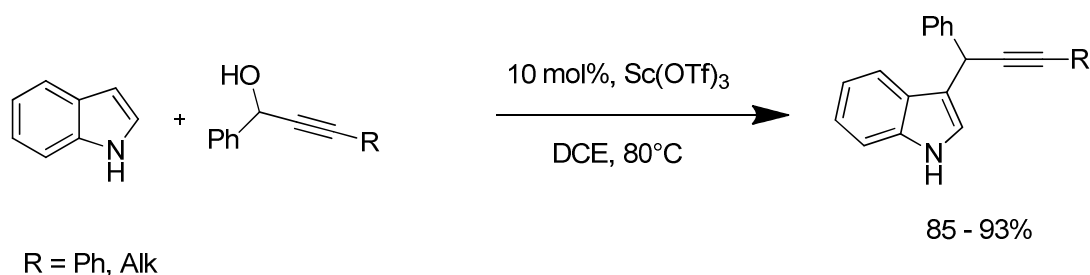
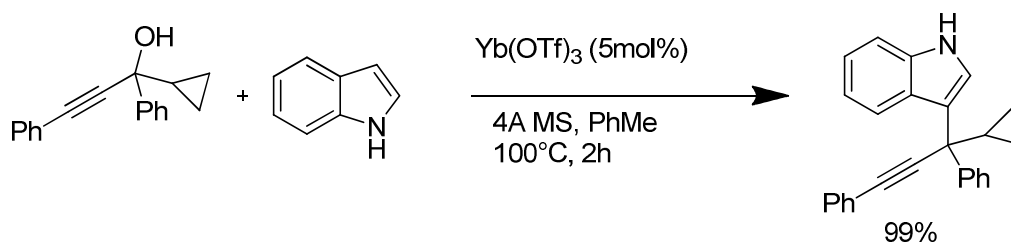


Schéma I.28 : Alkylation des indoles avec les alcools propargyliques catalysée par le $\text{Sc}(\text{OTf})_3$

Dans la même année, Jana et al. ont rapporté une alkylation de Friedel-Crafts des indoles en utilisant les alcools allyliques, benzyliques et propargyliques. Ces derniers sont catalysés par le FeCl_3 .³⁴

En 2009, Chan et al. en décrivant l'amination du 1-cyclopropylprop-2-yn-1-ol catalysée par le triflate d'Ytterbium ont aussi observé l'alkylation de l'indole par cet alcool.³⁵ (Schéma I.29)



³⁴ U. Jana, S. Maiti, S. Biswas, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 7160-7163

³⁵ W. Rao, X. Zhang, E. M. L. Sze, P. W. H. Chan, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 1740-1743

Chapitre I : Synthèse des indoles propargyliques

Schéma I.29 : Propargylation des indoles avec le 1-Cyclopropylprop-2-yn-1-ol catalysée par le triflate d'Ytterbium

En 2011, Li et al. ont réussi à activer les groupements 1,3 dicarboxyles par le FeCl_3 les rendant ainsi nucléofuges en présence de différents nucléophiles.³⁶ (Schéma I.30)

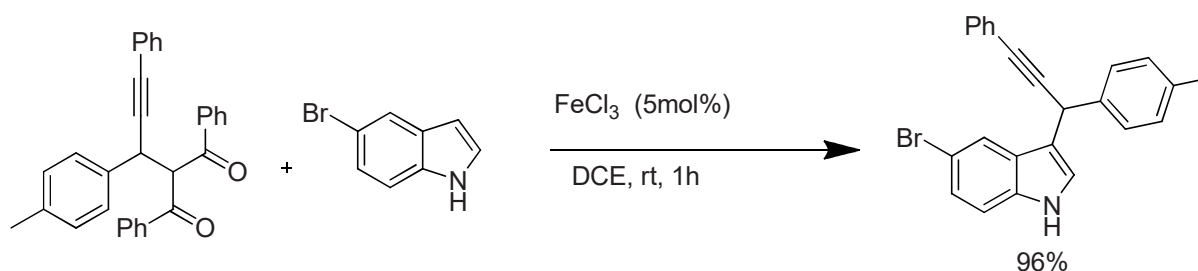


Schéma I.30 : Réaction du dione propargylique avec 5-bromoindoles

En 2012, Benzuidenhoudt et al. ont synthétisé différents indoles propargyliques en utilisant le triflate d'aluminium comme catalyseur.³⁷ (Schéma I.31)

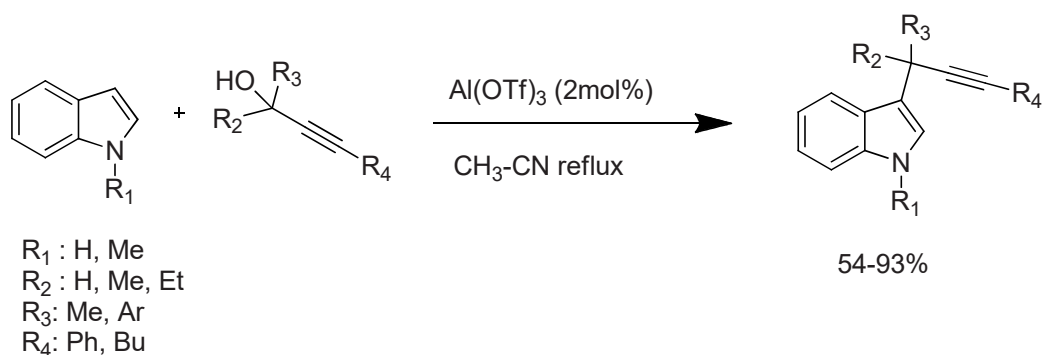


Schéma I.31 : Propargylation des indoles avec les alcools propargyliques catalysée par le Al(OTf)_3

³⁶ H. Li, W. Li, W. Liu, Z. He, Z. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 2975-2978.

³⁷ M. Gohain, C. Marais, B. C. B. Bezuidenhoudt, *Tetrahedron. Lett.*, **2012**, 53, 4704-4707

Chapitre I : Synthèse des indoles propargyliques

Dans la même année, wang et al. ont élaboré synthèse de ces indoles propargyliques catalysés par le triflate de cuivre.³⁸ (**Schéma I. 32**) Ces derniers ont permis de synthétiser des dihydrocyclopentaindoles.

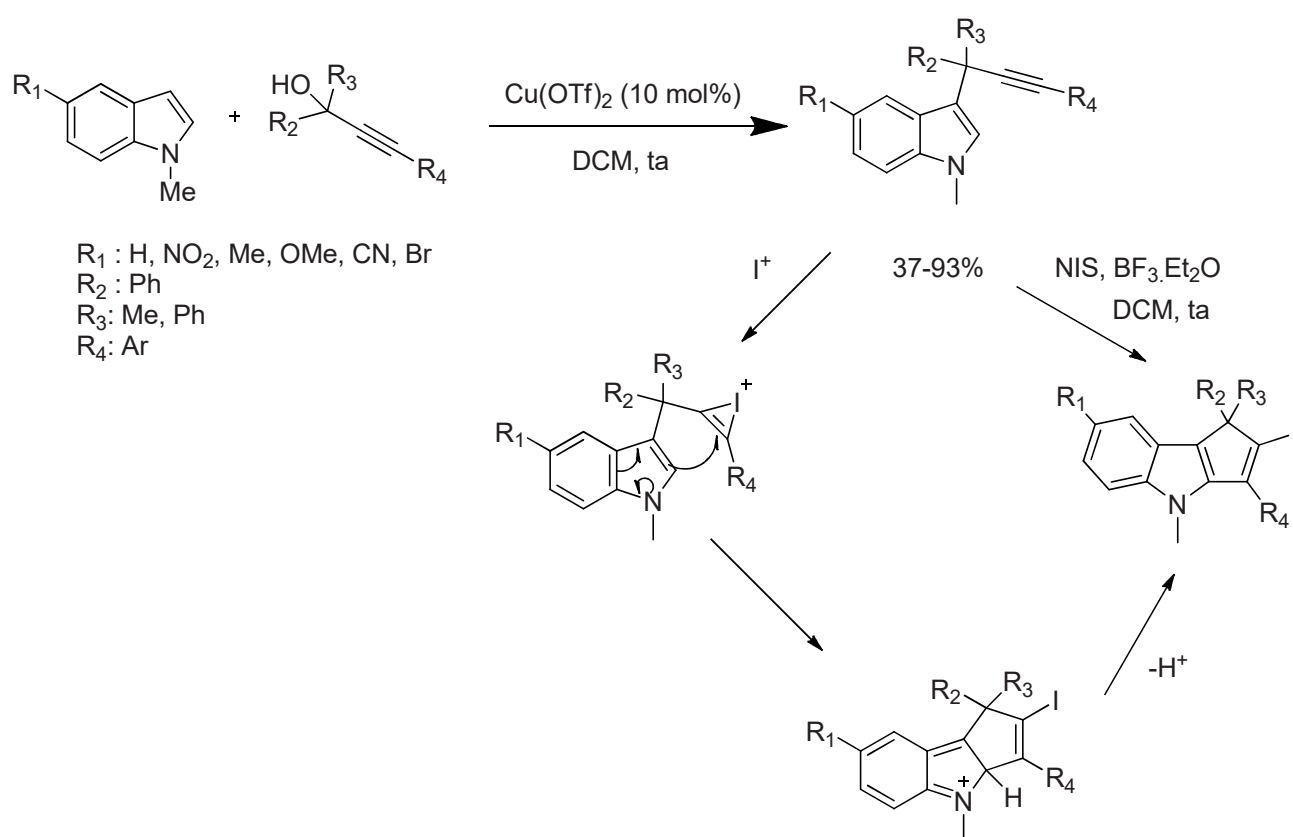


Schéma I.32 : Propargylation des indoles avec les alcools propargyliques catalysée par le Cu(OTf)₂ et formation des dihydrocyclopentaindoles

Il est aussi possible d'activer les alcools propargyliques en présence d'acide de Bronsted. Ainsi Sanz et al. ont réussi à obtenir les indoles propargyliques en présence d'une quantité catalytique d'acide paratoluenesulfonique (**Schéma I.33**).³⁹

³⁸ L. Zhang, Y. Zhu, G. Yin, P. Lu, Y. Wang, J. Org. Chem., **2012**, 77(21), pp 9510-9520

Chapitre I : Synthèse des indoles propargyliques

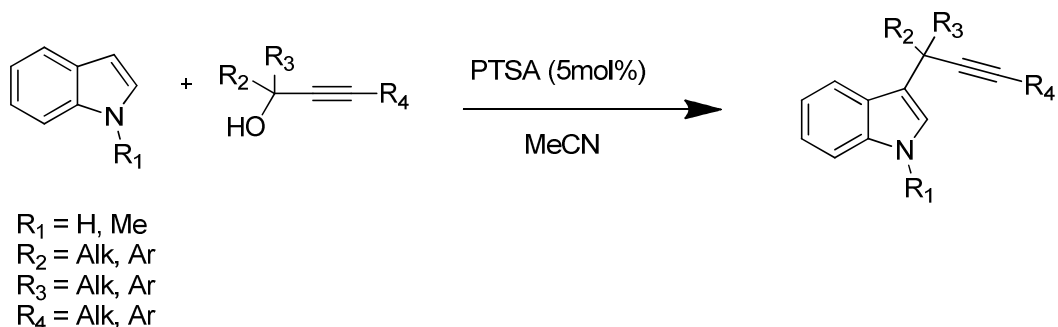


Schéma I.33 : Propargylation des indoles avec les alcools propargyliques catalysée par l'acide paratoluènesulfonique

Venkateswarlu et al. ont quant à eux réussi à élaborer un couplage oxydatif entre les indoles et les phenylpropargyles en présence de DDQ.⁴⁰ (Schéma I.34)

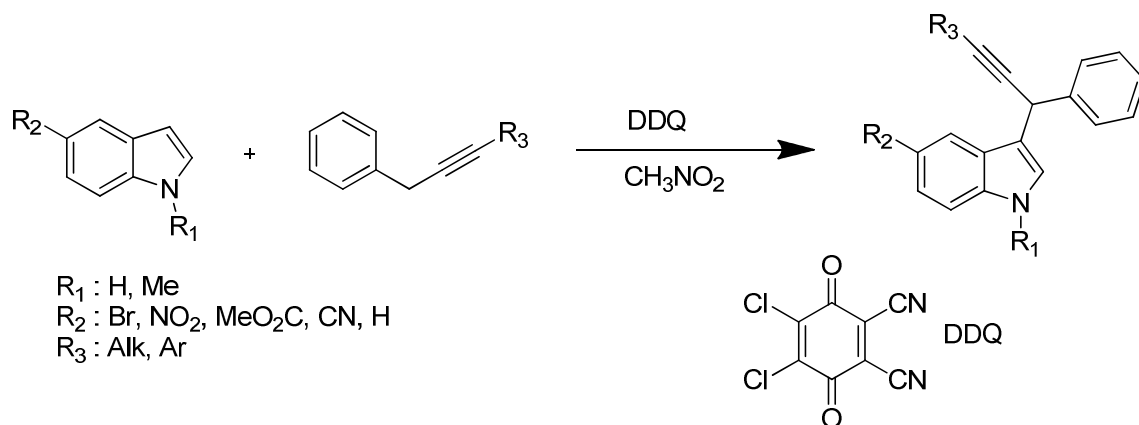


Schéma I.34 : Propargylation des indoles avec les alcynes catalysée par le DDQ

³⁹ a) R. Sanz, A. Martinez, J. M. Alvarez-Gutierrez, F. Rodriguez, Eur. J. Org. Chem., **2006**, 1383-1386. b) R. Sanz, D. Miguel, A. Martinez, M. Gohain, P. Garcia - Garcia, M.A. Fernandez – Rodriguez, E. Alvarez, F. Rodriguez, Eur. J. Org. Chem **2010**, 7027-7039

⁴⁰ G. L. V. Damu, J. J. P. Selvam, C. V. Rao, Y. Venkatesharlu, Tetrahedron. Lett., **2009**, 50, 6154-6158

D. Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons développé une nouvelle voie d'accès aux indoles propargyliques impliquant des adduits A3 et une réaction d'élimination d'amine en présence du 1,2-dibromoéthane avec de bons rendements (**Schéma I.35**). Pour ces derniers, différentes synthèses alternatives sont décrites à partir des alcools propargyliques. Notre méthode ne semble pas avoir d'avantage particulier par rapport à cette dernière, nous n'avons donc pas poursuivi sur cette étude et sommes passés à d'autres projets.

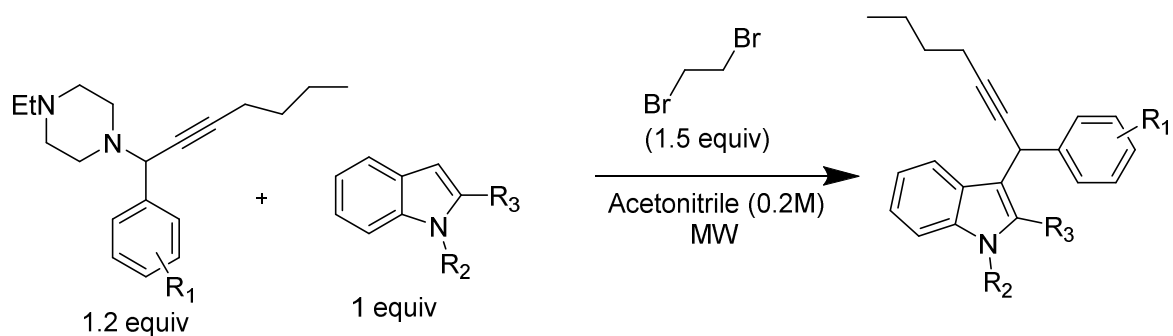


Schéma I.35

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocycles et au réarrangement de Claisen

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

M. D. Kerim, M. Cattoen, N. Fincias, A. Dos Santos, S. Arseniyadis, L. El Kaim, Adv. Synth. Catal., 2018, 360 (3), 449-454.

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocycles et au réarrangement de Claisen

A. Introduction

Dans le but de développer des nouvelles alkylations allyliques catalysées par le palladium, nous nous sommes intéressés aux allyl-carbonates provenant des α -hydroxyphosphonates. Le résultat espéré était que l'intermédiaire alkoxide provenant de l'allyl-carbonate puisse subir un réarrangement de phospha Brook et par la suite nous fournir un produit C-allylé. Malgré l'utilisation de conditions connues pour favoriser ces réarrangements, nous n'avons malheureusement jamais pu les observer. Les intermédiaires alkoxides sont en effet O allylés très rapidement (**Schéma II.1**).

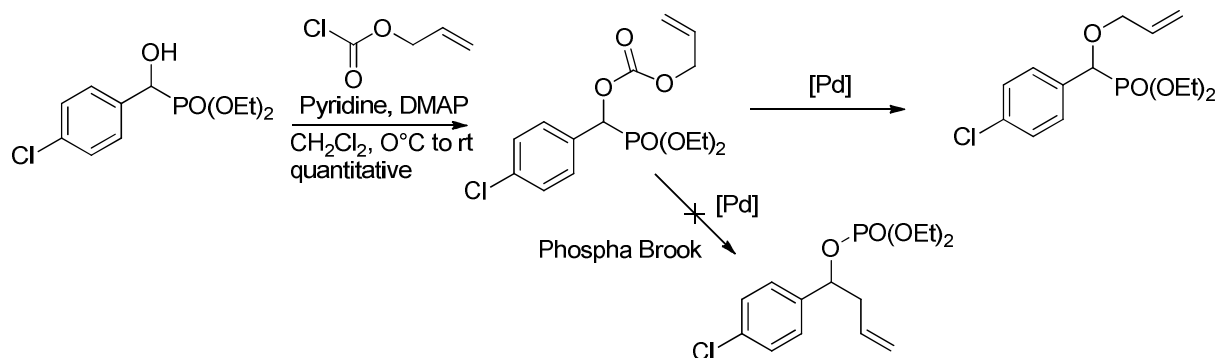


Schéma II.1

Ce résultat était aussi intéressant puisque dans les conditions basiques que requièrent une réaction d'allylation classique d'alcools avec les bromures ou chlorures d'allyle, les hydroxy-phosphonates se décomposent le plus souvent (retro Pudovik⁴¹ ou phospha Brook⁴²).

⁴¹ a) S. Abramov, L. P. Semenova, L. G. Semenova, Dolk. Alad. Nauk SSSR, 84, 281 (1952), I. Shahak, E. D. Bergmann, Isr. J. Chem., 4, 225 (1966) c) L. H. Horner, H. Roder, Chem. Ber., 103, 2984 (1970) ; d) G. Agnel, E. Negishi, J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 7426-7427; e) M. Sekine, M. Nakajima, A. Kume, A. Hashizume, T. Hata, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1982, 55, 224-238

⁴² a) M. Kuroboshi, T. Ishihara, T. J. Ando, Fluorine Chem., 1988, 39, 293; b) L. ElKaim, L. Gaultier, L. Grimaud, A. Dos Santos, Synlett, 2005, 2335; c) D. Coffinier, L. El Kaim, L. Grimaud, SynLett, 2008, 1133; d) A. S. Demir, S. Eymur, J. Org. Chem., 2007, 72, 8527

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocycles et au réarrangement de Claisen

Nous avons ainsi décidé de valoriser ce résultat en synthétisant à travers une métathèse cyclisante des phosphono-oxahétérocycles (**Schéma II.2**) qui sont des analogues de sucres parmi lesquels certains ont des activités biologiques très intéressantes (anti-viral⁴³ et anti-cancéreux⁴⁴). D'autre part, nous avons soumis certains dérivés O-allylés à des réarrangements de Claisen (**Schéma II.2**).

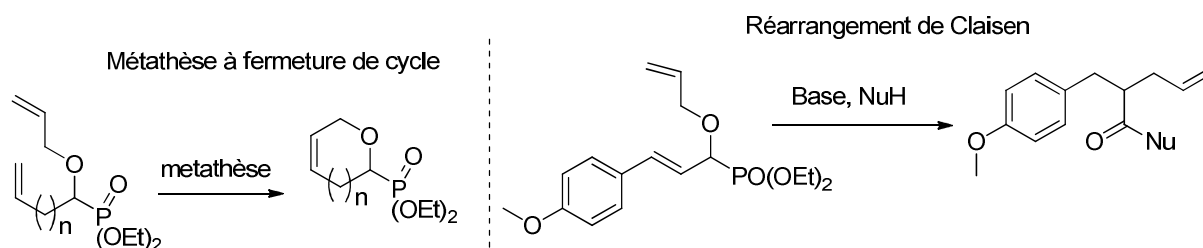


Schéma II.2

Avant de présenter nos travaux réalisés sur ce projet, nous allons d'abord faire un rappel sur la réaction de Tsuji-Trost et sur la chimie des dérivés phosphorés.

⁴³ a) J. Bedar, S. May, M. Lis, L. Tryphonas, J. Drach, J. Huffman, R. Sidwell, L. Chan, T. Bowlin, R. Rando, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, 557-567; b) P. Alexander, V. V. Krishnamurthy, E. J. Prisbe, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 1321-1330

⁴⁴ a) M. Bubenik, P. Prévile, J. Dugas, G. Attardo, L. Chan, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 8261-8262; b) M. Valerianova, I. Vortuba, A. Holy, V. Mandys, B. Otova, *Anticancer Res.* **2001**, 21, 2057-2064; c) V. M. Pisarev, S. Lee, M. C. Connelly, A. Fridland, *Mol. Pharmacol.*, **1997**, 52, 63-68.

B. Bibliographie

I. La réaction de Tsuji – Trost

C'est une réaction de substitution nucléophile sur des substrats allyliques ayant un groupe partant (GP), catalysée par des complexes de palladium (0)⁴⁵ (**Schéma II.3**). Elle est très utilisée en chimie médicinale et pour la synthèse de produits naturels.

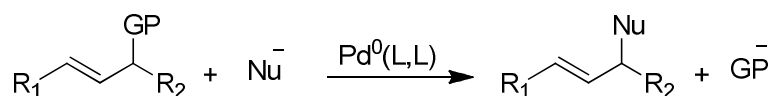


Schéma II.3

1. Historique

En 1965 Tsuji et al. ont pu mettre en évidence la première réaction d'alkylation allylique en faisant réagir le diéthyl malonate avec le dimère du chlorure de π allylpalladium ⁴⁶ (**Schéma II.4**).

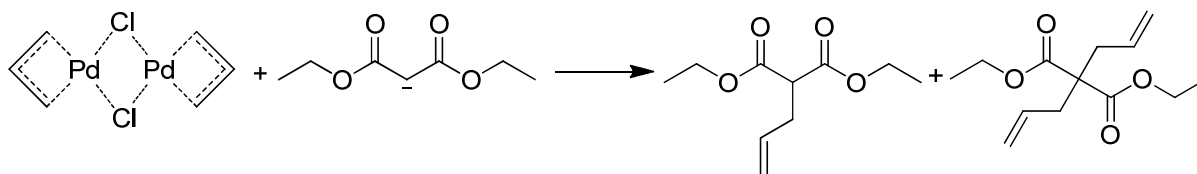


Schéma II.4

Plus tard en 1970, la réaction a été réalisée par l'équipe de Walker en utilisant un complexe de palladium en quantité catalytique ⁴⁷ (**Schéma II.5**)

⁴⁵ reviews: (a) Consiglio, G.; Robert, M.; Waymouth, M. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 257. (b) Frost, C. G.; Howarth, J.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1089. (c) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395.

⁴⁶Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4387

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

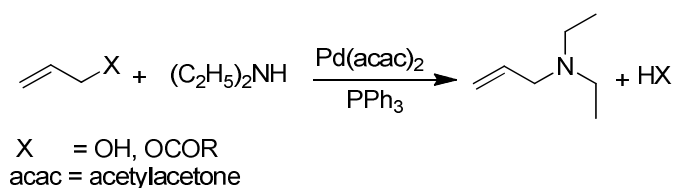


Schéma II.5

L'équipe de Trost a ensuite développé des variantes asymétriques de cette réaction grâce à l'utilisation de ligands chiraux.⁴⁸

Dans les années 1980, Tsuji et al. ont appliqué cette réaction à différents cétoesters allyliques qui en présence d'acétate de palladium et de triphényle phosphine se réarrangent pour fournir des méthylcétones γ,δ -insaturées avec élimination de CO₂.⁴⁹ (Schéma II.6)

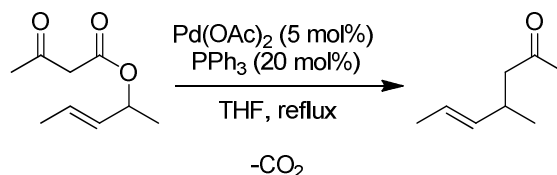


Schéma II.6

Plus récemment Cossy, Arseniyadis et al. ont rapporté une allylation asymétrique des dienol – carbonates cycliques pour obtenir des furanones⁵⁰ (Schéma II.7)

⁴⁷Atkins, K.E.; Walker, W.E.; Manyk, R.M. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11, 3821.

⁴⁸Trost, B.M.; Strege, P.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 1649.

⁴⁹Shimizu, I.; Yamada, T.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3199

⁵⁰J. Fournier, O. Lozano, C. Menozzi, S. Arseniyadis, J. Cossy, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, 52, 1257-1261

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

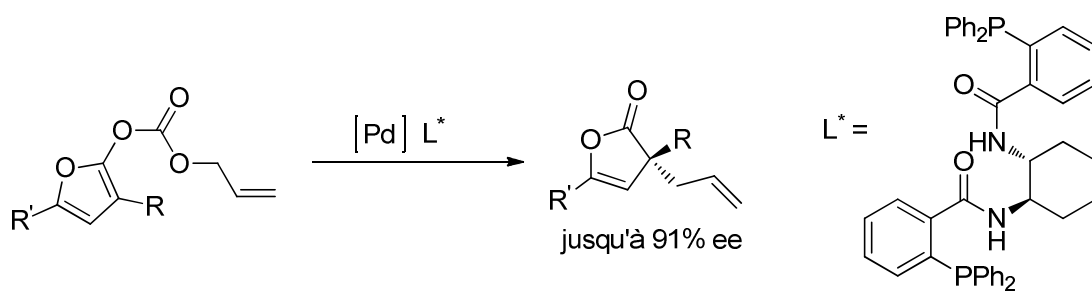


Schéma II.7

Plus tard en 2017, le même groupe a rapporté une autre allylation asymétrique des enols carbonates provenant de γ -butyrolactones pour obtenir des butyrolactones disubstituées⁵¹ (Schéma II.8).

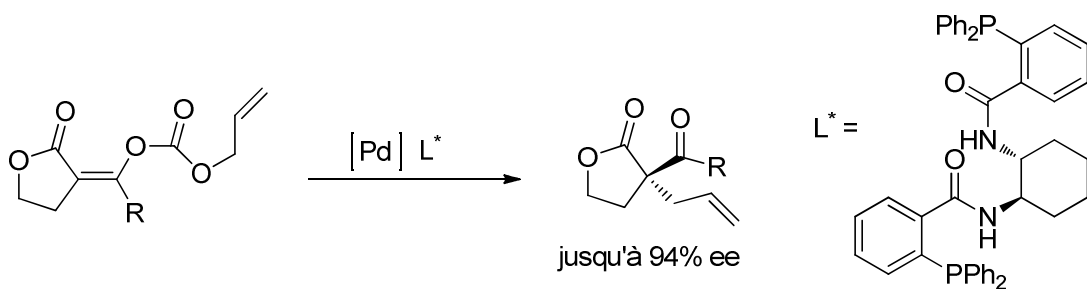


Schéma II.8

Notre groupe s'est intéressé aussi aux alkylations allyliques catalysées par le palladium. Ainsi en 2015, El Kaim et al. ont élaboré une méthodologie de synthèse de lactames à travers une cascade Passerani/Tsuji-Trost/ Addition de Michael⁵² (Schéma II.9)

⁵¹ M. Nascimento de Oliveira, J. Fournier, S. Arseniyadis, J. Cossy, *Org. Lett.*, **2017**, 19 (1), 14-17

⁵² M. Cordier, A. Dos Santos, L. El Kaim, N. Narboni, *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 6411

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

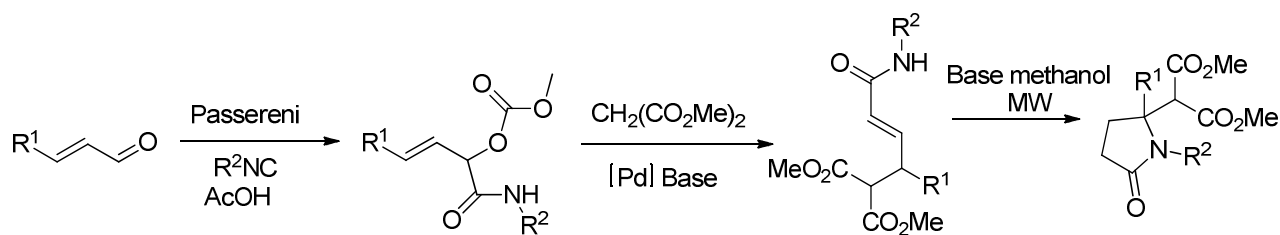


Schéma II.9

Plus tard, notre groupe a rapporté une C-allylation sélective d'hydrazones par une réaction de Tsuji-Trost conduisant à la formation des 4,5-dihydropyrazoles (Schéma II.10).⁵³

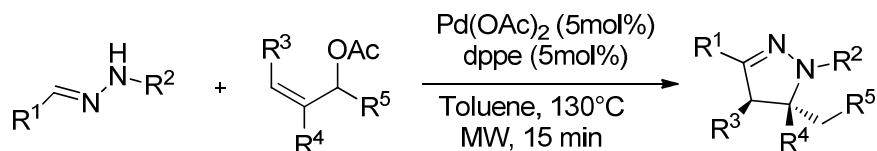


Schéma II.10

2. Mécanisme

Dans un premier temps, il a été proposé que le palladium se complexe à la double liaison du substrat allylique. Ensuite un intermédiaire cationique η^3 -allylique se forme via une addition oxydante. Puis le nucléophile s'ajoute sur ce dernier pour aboutir au complexe η^2 -allylique où le palladium (0) est coordonné à la double liaison. Enfin, le produit de substitution est libéré de l'espèce active par dissociation⁵⁴ (Schéma II.11)

⁵³ E. H. El Mamouni, M. Cattoen, M. Cordier, J. Cossy, S. Arseniyadis, H. Iltiki, L. El Kaim, Chem. Commun., **2016**, 52, 14490-14993

⁵⁴a) Yamamoto, Y.; Akimoto, M.; Saito, O.; Yamamoto A. *Organometallics* **1986**, 5, 1559; b) Kurosawa H. *J. Organomet. Chem.* **1987**, 334, 243.

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

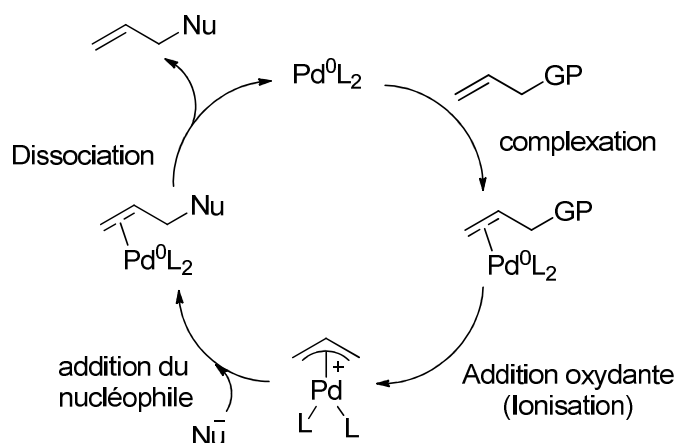


Schéma II.11

Une étude mécanistique effectuée par Jutand et al. a démontré que la réaction des carboxylates⁵⁵ ou des carbonates⁵⁶ allyliques avec des complexes de palladium (0) liés à des phosphines monodentées ou bidentées était réversible et qu'elle se produisait en deux étapes (Schéma II.12).

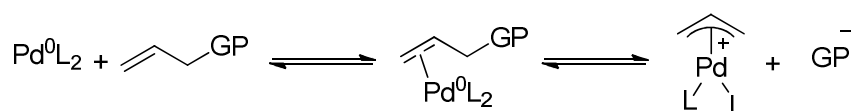


Schéma II.12

Toutefois, seules les études cinétiques ont pu prouver l'existence du complexe η^2 -allylique.⁵⁷

⁵⁵(a) Amatore, C.; Jutand, A.; Meyer, G.; Mottier, L. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 466. (b) Amatore, C.; Gamez, S.; Jutand, A.; *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1273. (c) Amatore, C.; Gamez, S.; Jutand, A.; Meyer, G.; Mottier, L. *Electrochimica Acta* **2001**, *46*, 3237. (d) Agenet, N.; Amatore, C.; Gamez, S.; Gérardin, H.; Jutand, A.; Meyer, G.; Orthwein, C. *ARKIVOC* **2002**, 92.

⁵⁶Amatore, C.; Gamez, S.; Jutand, A.; Meyer, G.; Moreno-Mañas, M.; Morral, L.; Pleixats, R. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3372.

⁵⁷Amatore, C.; Gamez, S.; Jutand, A. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1273.

3. Les différents partenaires de la réaction

De multiples combinaisons sont possibles en faisant varier les paramètres de la réaction.

a. Le métal

Une large diversité de complexes métalliques a été proposée pour ce type de réaction comme des dérivés du nickel⁵⁸, du palladium⁵⁹, d'iridium⁶⁰, du platine⁶¹, du rhodium⁶², du fer⁶³, du ruthénium⁶⁴, du molybdène⁶⁵ et du tungstène⁶⁶.

Le choix du métal a un effet sur la régiosélectivité. A titre d'exemple, la réaction d'acétate de 1-méthyl-2-propényle avec PhMgCl en présence de NiCl₂ /dppf permet d'obtenir majoritairement la substitution au niveau du carbone le plus substitué tandis qu'avec un catalyseur au palladium (PdCl₂/dppf), on observe la substitution sur le carbone le moins substitué.

b. Le ligand

Les ligands sont susceptibles d'être monodentés, bidentés et/ou chiraux, et ils peuvent influencer la vitesse de la réaction, le contrôle de la régiosélectivité et l'énantiosélectivité de la réaction.

De façon globale, les ligands π -accepteurs tels que les phosphines favorisent la substitution nucléophile en attirant les électrons du métal, ce qui augmente la charge

⁵⁸(a) Hiyama, T.; Wakasa, N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3259. (b) Sha, S.-C.; Jiang, H.; Mao, J.; Bellomo, A.; Jeong, S. A.; Walsh, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1070.

⁵⁹(a) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395. (b) Trost, B. M.; Machacek, M. R.; Aponick, A. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 747.

⁶⁰Leitner, A.; Shu, C.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1093.

⁶¹Trost, B. M.; Chang, V. K. *Synthesis* **1993**, *8*, 824.

⁶²Evans, P. A.; Nelson, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5581

⁶³Bolm, C.; Legros, J.; Paih, J. L.; Zani, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217.

⁶⁴Zhang, S. W.; Mistsudo, T. A.; Kondo, T.; Watanabe, Y. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *450*, 197.

⁶⁵Trost, B. M. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 185.

⁶⁶Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921.

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

positive de la partie allylique. En outre, la charge partielle positive est plus forte sur le carbone le plus substitué car c'est la position la plus stable. L'attaque sur ce dernier est d'autant plus importante que le ligand sera π -accepteur.

Les versions énantiosélectives de la réaction de TsujiTrost ont été un succès avec l'utilisation de ligands chiraux. La première réaction d'allylation énantiosélective palladocatalysée a été rapportée par Trost en 1977⁶⁷. Quand un mélange racémique de **(II.1)** est traité avec un nucléophile (le méthyl phenylsulfonylacetate de sodium) en présence de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ et du ligand chiral (+)-DIOP, le produit **(II.2)** est obtenu avec un rendement de 77%. La désulfonation fournit finalement le produit **(II.3)** avec un excès énantiomérique de 24% (**Schéma II.13**).

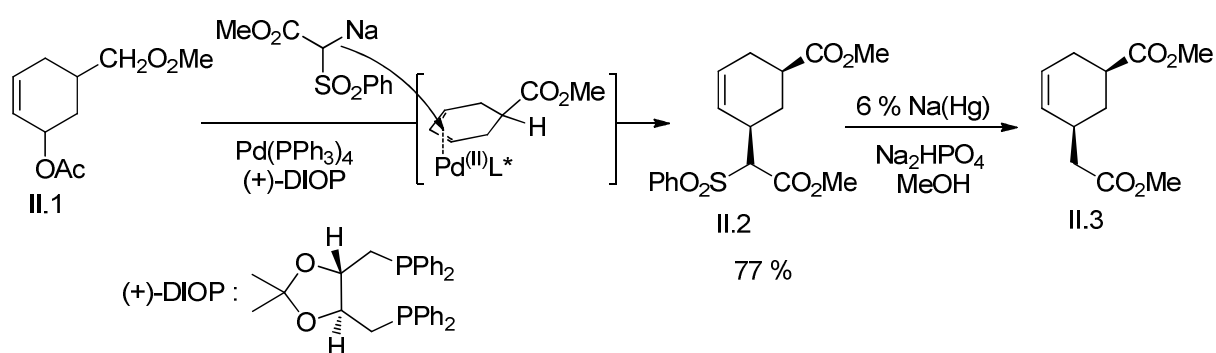


Schéma II.13

c. Le substrat allylique

Il est possible qu'il soit acyclique ou cyclique. Les acétates allyliques sont les plus souvent impliqués. Cependant plusieurs nucléofuges sont susceptibles d'être exploités tels que des époxydes, des halogènes ou des carbonates. Concernant ce dernier, il a été proposé

⁶⁷Trost, B. M.; Strege, P. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 1649.

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

qu'une décarboxylation de l'anion carbonate avait lieu en libérant l'anion alkoxyde qui peut donc jouer le rôle d'une base pour déprotonner le nucléophile (**Schéma II.14**).

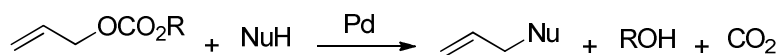


Schéma II.14

Quand le substrat allylique possède deux nucléofuges, l'un peut réagir plus vite que l'autre. Dans l'exemple suivant le carbonate réagit plus vite que l'acétate (**Schéma II.15**).

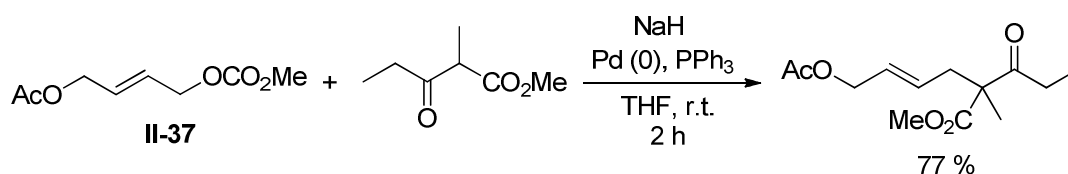
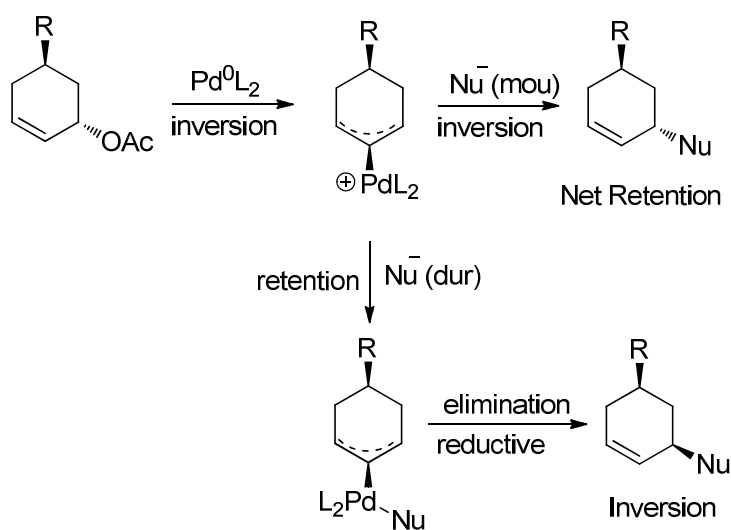


Schéma II.15

d. La nature du nucléophile

Il peut être mou tels que les anions dialkyl malonates ou dur tels que les réactifs de Grignard, cela conduit souvent à des attaques différentes du nucléophile sur le complexe π -allylique cationique (**Schéma II.16**)

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen



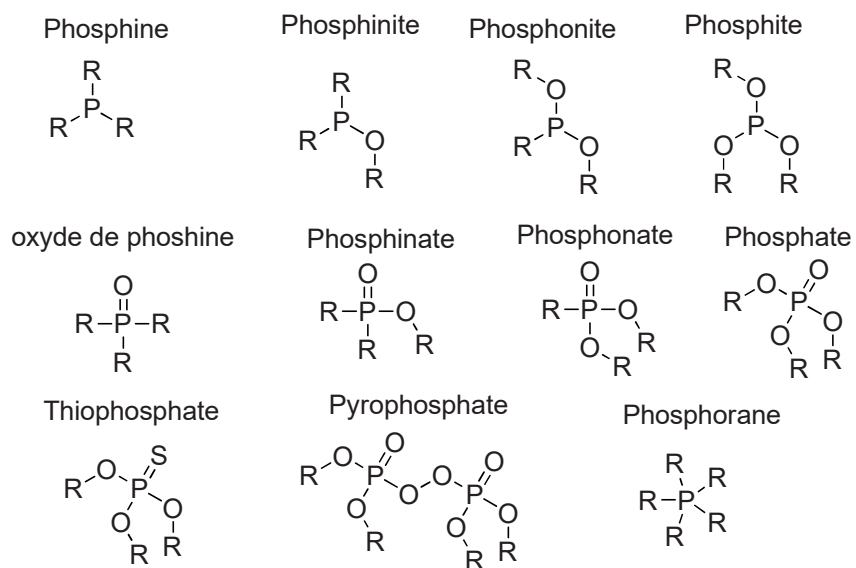
Une rétention de configuration avec les nucléophiles mous est obtenue. En effet l'étape d'addition oxydante a lieu avec une inversion de configuration, ensuite le nucléophile attaque sur la face inverse vis-à-vis du palladium produisant une nouvelle inversion. Par contre la réaction avec les nucléophiles durs ou non stabilisés a lieu avec une inversion de configuration.

II. Généralités et intérêt des dérivés phosphorés

Le phosphore a une grande affinité avec l'oxygène et se retrouve dans la nature sous plusieurs formes.⁶⁸ (Schéma II.17)

⁶⁸ Thesis of Rebekah Marie Richardson, University of Iowa, 2012

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen



R = H, alkyl, halogène, espèce cationique

Schéma II.17

On le retrouve largement dans la vie végétale et animale, en particulier au cours de la photosynthèse et dans la génération de composés de stockage d'énergie tels que l'adénosine triphosphate ^{1a} ou le nicotinamide adénine dinucléotide.⁶⁹ **(Schéma II.18)**

⁶⁹ Project Gutenberg. History of phosphorus by Eduard Farber <http://www.gutenberg.org/ebooks/33766>

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

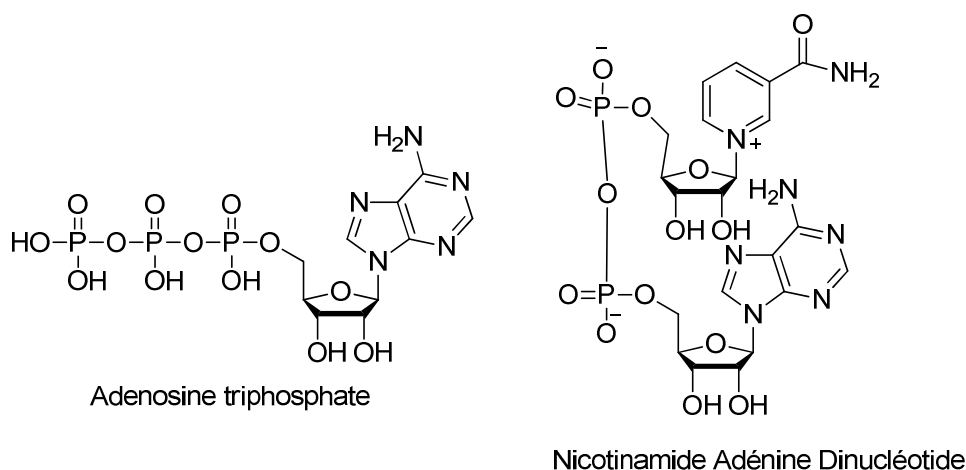


Schéma II.18

En plus de leur implication dans les processus physiologiques naturels, les composés contenant du phosphore sont utilisés pour des applications médicales dans un large éventail de maladies.⁷⁰ (Schéma II.19)

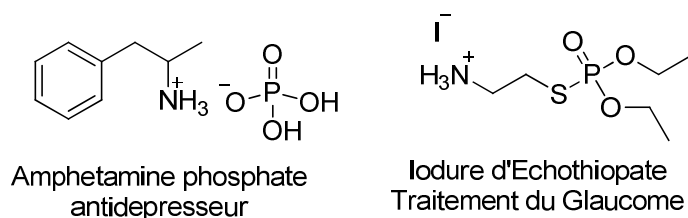


Schéma II.19

On retrouve aussi des composés phosphorés toxiques dont certains sont valorisés comme insecticide ou pesticide ⁷⁰. (Schéma II.20)

⁷⁰K. Ashley, D. Cordell, D. Mavinic, Chemosphere, 2011, 84, 737-746

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

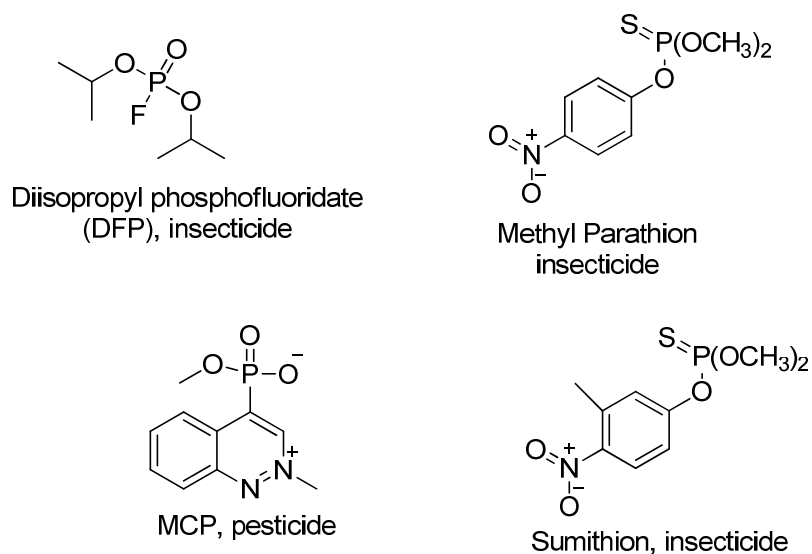


Schéma II.20

1. Le phosphore en synthèse organique

Les composés phosphorés ont été exploités largement en tant qu'outils de synthèse en chimie organique. Le catalogue STREM a par exemple listé les catalyseurs et les ligands phosphorés sur plus de 140 pages. Les dérivés du phosphore (III) sont très réactifs et participent à une large variété de réactions, ils sont connus pour leur grande nucléophilie (Schéma II.21)⁷¹

⁷¹ a) W. C. Davies, W. P. G. Lewis, J. Am. Chem. Soc., **1934**, 1599; b) W. A. Henderson, S. A. Buckler, J. Am. Chem. Soc., **1960**, 5795; c) B. A. Arbuzov, Reactions and Methods for the Investigation of Organic Compounds, Izd. Khimiya, Moscow, **1954**, N°3, 7 d) G. G. Rajeshwaran, M. Nandakumar, R. Sureshbabu, A. K. Mohanakrishnan, Org. Lett., **2011**, 13, 1270-1273, e) A. Lanni, S. R. Waldvogel, Synthesis, **2006**, 2103-2112

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocycles et au réarrangement de Claisen

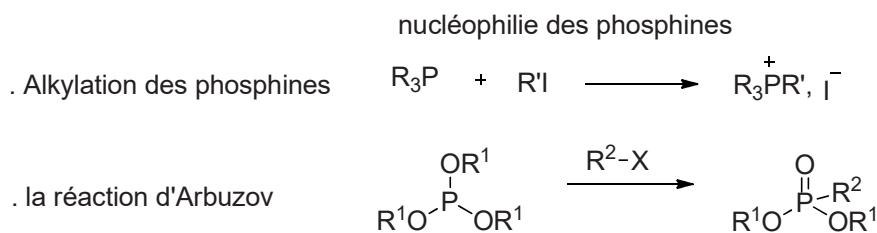


Schéma II.21

Cependant certains dérivés du phosphore (III) sont aussi susceptibles de réagir en tant qu'électrophiles. Il s'agit principalement des phosphites ou du trichlorure de phosphore dont les groupements Cl et OR peuvent être déplacés par différents nucléophiles ⁷² (Schéma II.22)

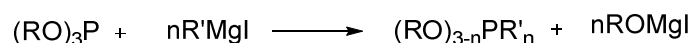


Schéma II.22

C'est la présence des orbitales d qui détermine le comportement des dérivés phosphorés en tant qu'accepteurs d'électrons. Ceci est illustré par l'hydrolyse des dérivés halogénés à base d'azote et de phosphore⁷³ (Schéma II.23). L'hydrolyse du trichlorure d'azote fournit un composé trivalent (ammoniac) par contre l'hydrolyse du trichlorure de phosphore fournit de l'acide phosphoreux qui se retrouve en équilibre sous les formes pentavalentes et trivalentes.

⁷² K. D. Berlin, T. H. Austin, L. K. Stone, J. Am. Chem. Soc., **1964**, 86, 1787.

⁷³ B. E. Ivanov, V. F. Zheltukin, Russian Chemical Review, **1970**, 39 (5), 358-372

2. Synthèse et réactivité en milieu basique des α -hydroxyphosphonates

Les deux principales voies d'accès aux α -hydroxyphosphonates sont la réaction d'Abramov et la réaction de Pudovik en utilisant comme réactif un aldehyde ou une cétone.⁷⁵ Pendant que la réaction d'Abramov se déroule avec les phosphites triesters, la réaction de Pudovik met en jeu les attaques nucléophiles des dérivés phosphorés anioniques (Schéma II.25).

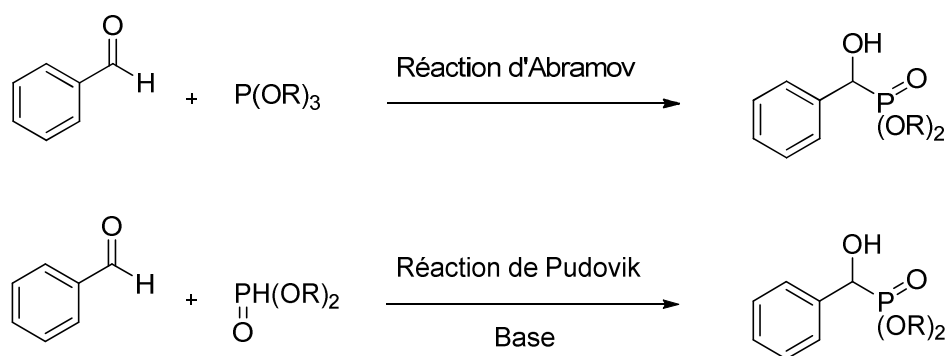


Schéma II.25

Des versions énantiosélectives ont été aussi rapportées permettant ainsi d'obtenir des hydroxyphosphonates avec de bons excès énantiomériques comme observé par Sekar et al.⁷⁶ (Schéma II.26).

⁷⁵a) V. S. Abramov, Doklady Akad. Nauk-SSR, **1950**, 73, 487-489

For reviews voir b) R. Engel, J. L. Cohen, Synthesis of carbon – phosphorus bonds, 2^{nde}ed., CRC Press : Boca Raton, **2003** ; c) R. Engel, Org. React., **1988**, 36, 175-248 ; d) A. N. Pudovik, I. V. Konovalova, Synthesis, **1979**, (2), 81-99.

⁷⁶ a) T. Arai, M. Bougauchi, H. Sasai, M. Shibasaki, J. Org. Chem. **1996**, 61, 2926-2927 ; b) H. Sasai, M. Bougauchi, T. Arai, M. Shibasaki, Tetrahedron Lett. **1997**, 38, 2717 – 2720 ; c) D. M. Cermak, Y. Du, D. F. Weimer, J. Org. Chem., **1999**, 64, 388 – 393 ; d) G. D. Joly, E. N. Jacobsen, J. Am. Chem. Soc., **2004**, 126, 4102 – 4103 ; e) P. Muthupandi, G. Sekar, Org. Biomol. Chem. **2012**, 10, 5347-5352

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

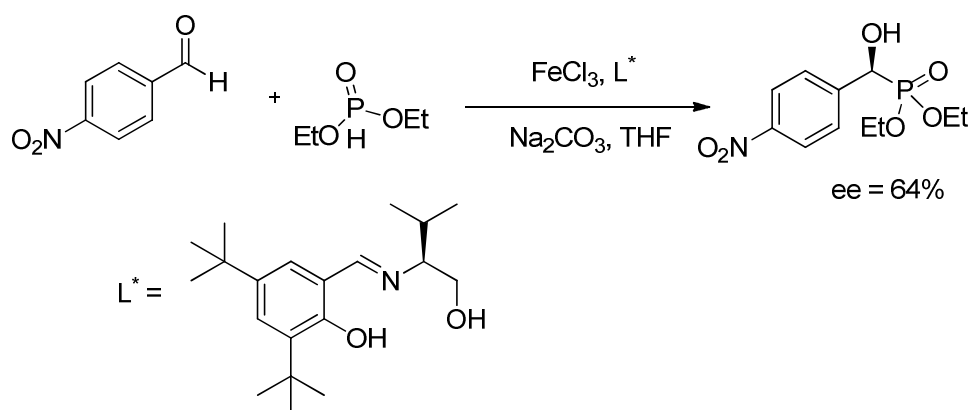


Schéma II.26

a. Réarrangement [1, 2] des α -hydroxyphosphonates en phosphates (Phospha – Brook)

Le réarrangement de Brook est une réaction dans laquelle un α -hydroxy silane se réarrange en milieu basique en dérivé silyloxy. Elle a été décrite pour la première fois par le chimiste canadien Adrian Gibbs Brook⁷⁷ (Schéma II.27)

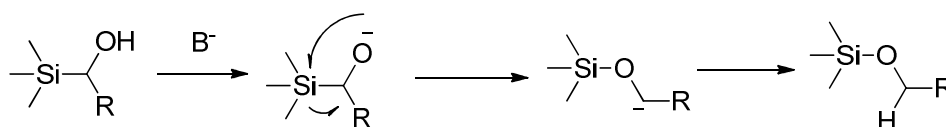


Schéma II.27

Plus tard, elle a été élargie aux hydroxyphosphonates pour former les dérivés phosphatés d'où le nom de phospha Brook. Plusieurs phospha Brook ont été rapportées par différents auteurs. Ainsi en 1988, Kuroboshi et al. ont élaboré une méthodologie de synthèse

⁷⁷ A. G. Brook, Acc. Chem. Res., **1974**, 7(3), 77-84

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocycles et au réarrangement de Claisen

des dérivés phosphatés à partir des cétones fluorés, des dialkylphosphites en présence du triéthylamine ⁷⁸ (Schéma II.28). La présence du groupement CF_3 est indispensable dans ce cas pour observer le réarrangement de Brook dans des conditions douces.

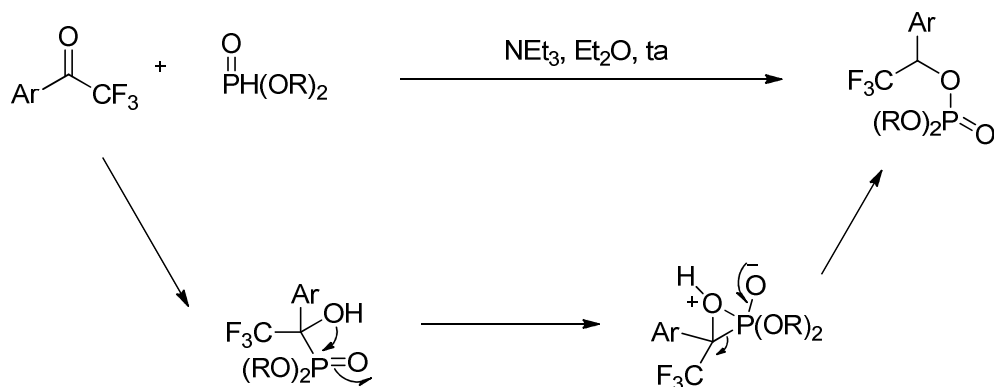


Schéma II.28

Notre groupe aussi s'est intéressé aux réarrangements de Brook des phosphonates. En 2005 El Kaim et al. ont décrit ces derniers à partir d'aldéhydes aromatiques en présence du DBU (base) et en utilisant le diméthylformamide (solvant polaire) comme solvant ⁷⁹ (Schéma II.29)

⁷⁸ M. Kuroboshi, T. Ishihara, T. J. Ando, *Fluorine Chem.*, **1988**, 39, 293

⁷⁹ L. ElKaim, L. Gaultier, L. Grimaud, A. Dos Santos, *Synlett*, **2005**, 2335

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

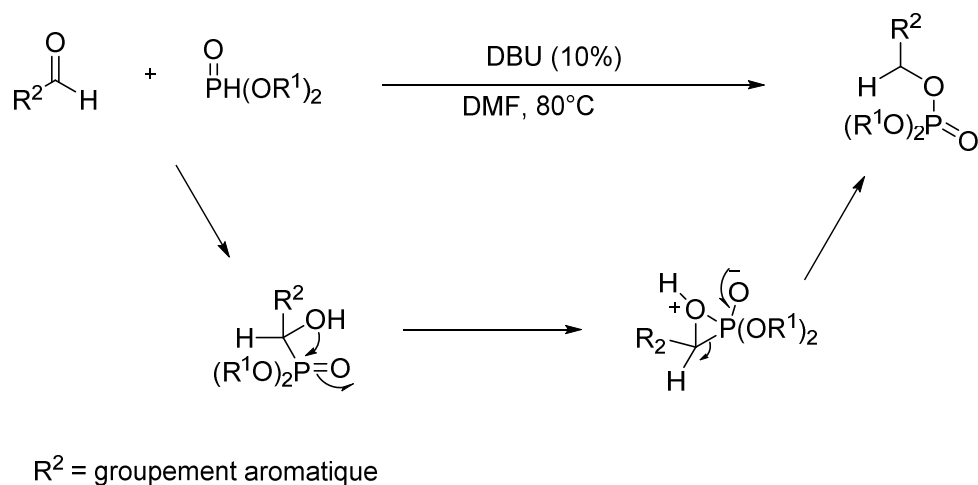


Schéma II.29

Plus tard en 2008 toujours au sein de notre groupe, le réarrangement de phospho Brook a été appliqué à des dérivés de la réaction de Passerini issus des acylphosphonates.⁸⁰

(Schéma II.30)

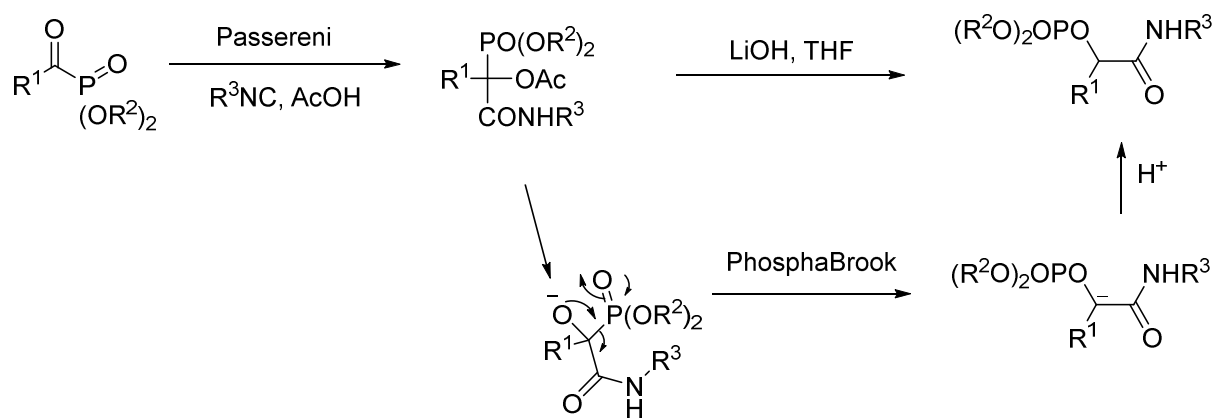


Schéma II.30

⁸⁰D. Coffinier, L. El Kaim, L. Grimaud, Synlett, **2008**, 1133

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

En 2007, Demir et Eymur ont observé une différence de réactivité lors de l'addition du trifluorométhylsilane sur les acyles phosphonates. En effet on obtient des 1-aryldifluoroéthényl phosphates quand il s'agit des arylacylphosphonates.⁸¹ (Schéma II.31)

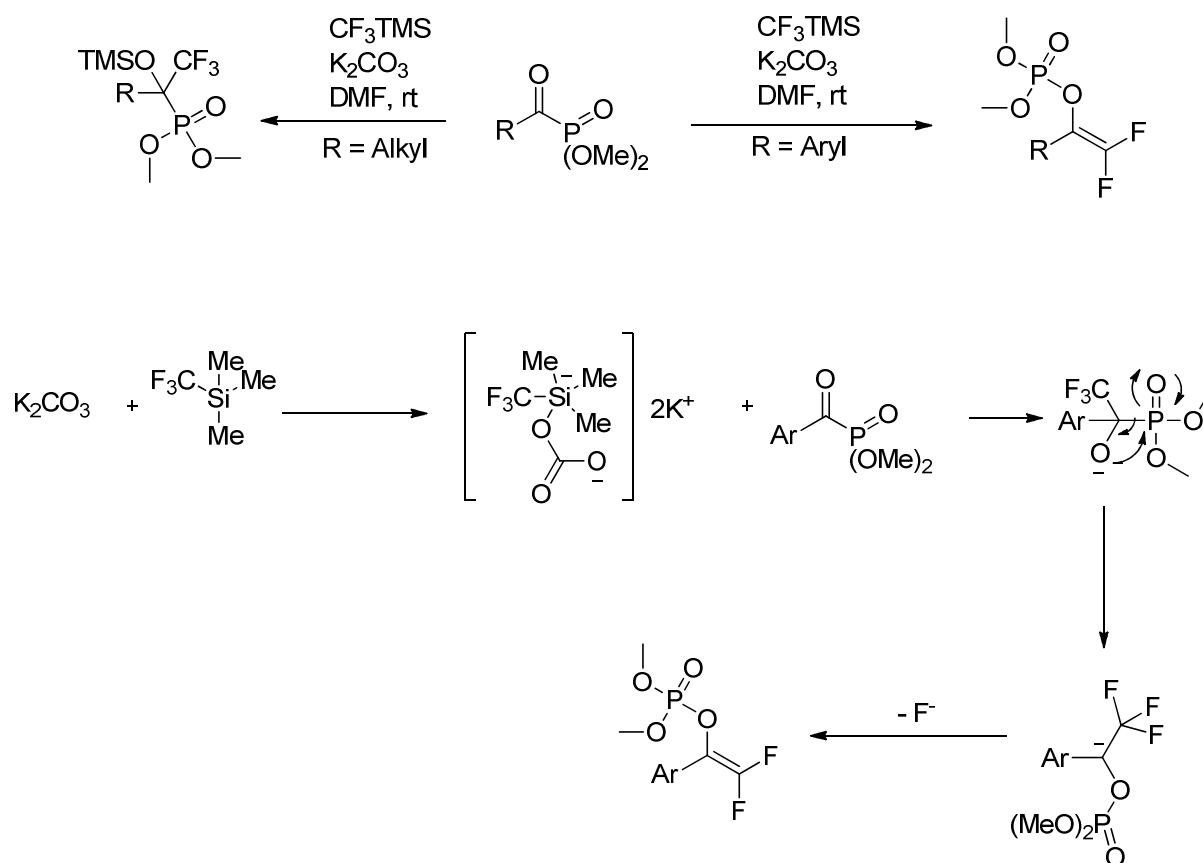


Schéma II.31

Une méthodologie de synthèse de phosphates a été aussi développée par Terada et al. sur les alcynyls α -cetoanilides. Le réarrangement de phospho Brook est suivi d'une cyclisation intramoléculaire.⁸² (Schéma II.32)

⁸¹ A. S. Demir, S. Eymur, J. Org. Chem., **2007**, 72, 8527

⁸² A. Kondoh, T. Aoki, M. Terada, Org. Lett., **2014**, 16, 3528-3531

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocycles et au réarrangement de Claisen

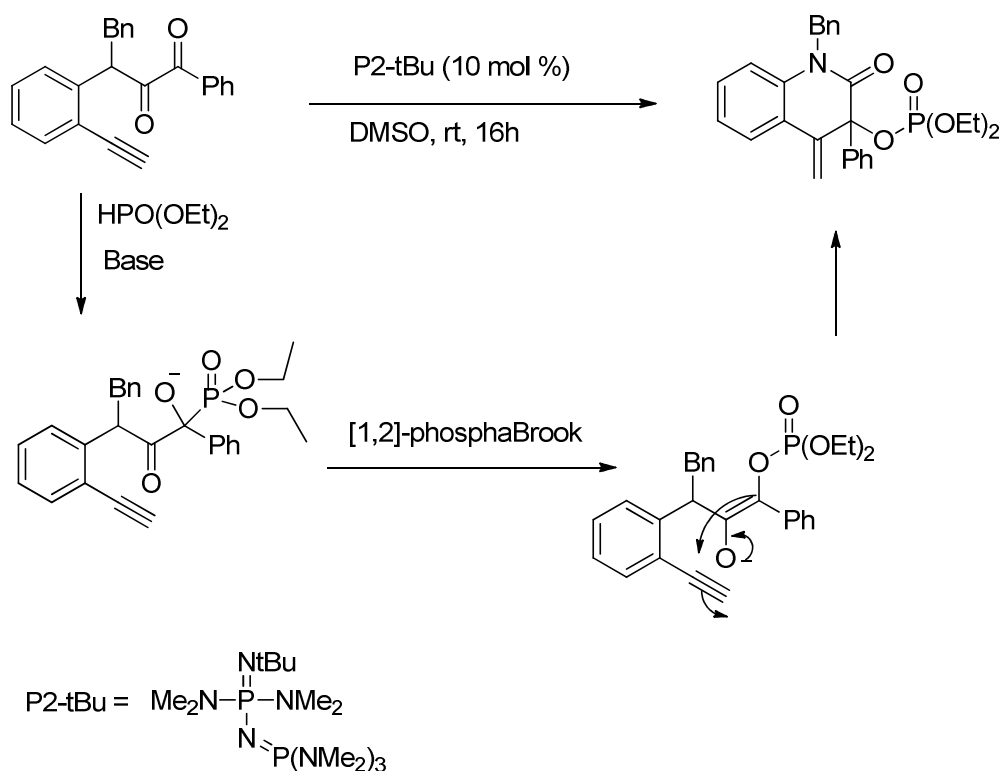


Schéma II.32

b. Autres réactions des des α -hydroxyphosphonates en milieu basique

Il est bien connu que les α -hydroxyphosphonates se décomposent en composés carbonylés en milieu alcalin (Retro – Abramov).⁸³ Ainsi Negishi et al. ont utilisé ce comportement des α -hydroxyphosphonates lors de la synthèse de l'acide pentalénique. Ils ont ainsi obtenu un intermédiaire aldehyde qu'ils ont par la suite utilisé pour synthétiser finalement cet acide.⁸⁴ (Schéma II.33)

⁸³ a) S. Abramov, L. P. Semenova, L. G. Semenova, Dokl. Akad. Nauk SSSR, **1952**, 84, 281, I. Shahak, E. D. Bergmann, Isr. J. Chem., **1966**, 4, 225 c) L. H. Horner, H. Roder, Chem. Ber., **1970**, 103, 2984

⁸⁴ G. Agnel, E. Negishi, J. Am. Chem. Soc., **1991**, 113, 7426-7427

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

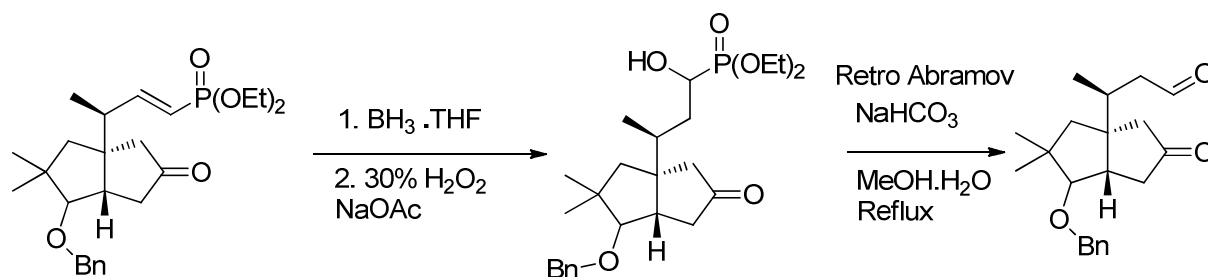


Schéma II.33

Hata et al. ont proposé une transformation d'aldéhydes en divers composés carbonylés. Il s'agit d'une stratégie de type umpolung analogue à celle impliquant la réaction de Strecker. Dans ce cas, la dernière étape qui permet de libérer la cétone est une retro-Abramov⁸⁵ (Schéma II.34).

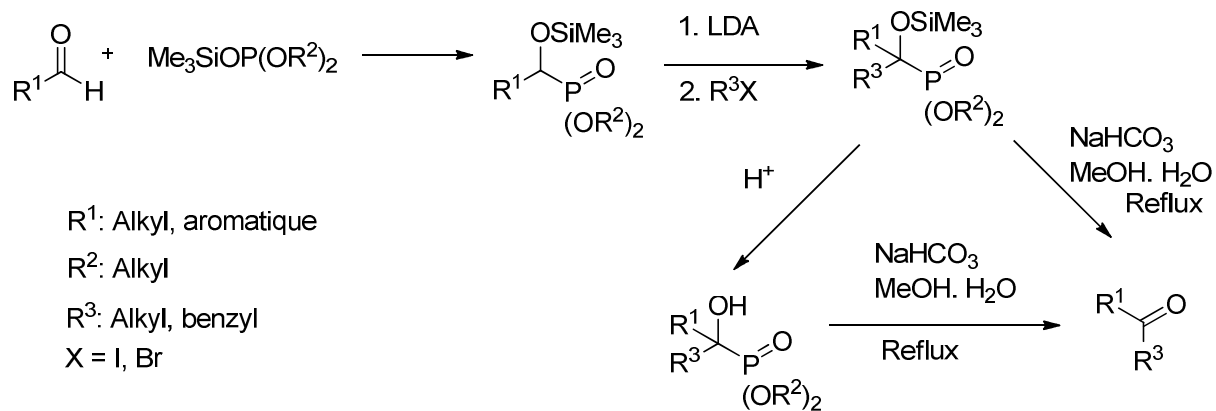


Schéma II.34

⁸⁵ M. Sekine, M. Nakajima, A. Kume, A. Hashizume, T. Hata, Bull. Chem. Soc. Jpn., **1982**, 55, 224-238

C. O-allylation des hydroxyphosphonates catalysée par le palladium

I. Mise au point des conditions opératoires

Comme nous l'avons souligné dans le paragraphe précédent, les α -hydroxyphosphonates se décomposent en milieu basique en dérivés carbonylés ou se réarrangent pour donner des Phosphates. Or ce sont les conditions requises pour une O-allylation classique avec des bromures ou des chlorures d'allyles. C'est pour cette raison qu'aucune méthodologie d'allylation efficace n'a jamais été rapportée pour les α -hydroxyphosphonates dans le passé. L'obtention efficace de l'hydroxyphosphonate O-allylé dans notre cas peut s'expliquer par l'acidité relative des hydroxyphosphonates couplée à des conditions basiques douces. Quelques exemples ont été rapportés sur la O-allylation des alcools catalysée par le palladium. Des aryléthers ont été ainsi préparés via la réaction des phénols avec des allylcarbonates⁸⁶ (**Schéma II.35**)

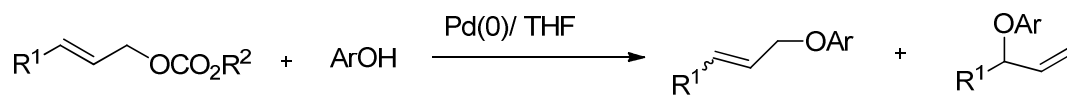


Schéma II.35

En 2003, Haight et al ont mis au point une procédure générale d'allylation des alcools aliphatiques catalysée au palladium⁸⁷. Cette procédure a permis l'allylation efficaces des alcools primaires et secondaires. Les meilleurs rendements ont été obtenus quand les allylterbutylcarbonates ont été utilisés (**Schéma II.36**). L'efficacité de la méthode est liée à la formation in situ d'un anion tbutyloxy susceptible de déprotoner facilement les alcools secondaires et primaires.

⁸⁶ C. Goux, P. Lhoste, D. Sinou, Synlett, **1992**, 725

⁸⁷ A. Haight, E. J. Stoner, M. J. Peterson, V. K. Grover, J. Org. Chem., **2003**, 68, 8092-8096

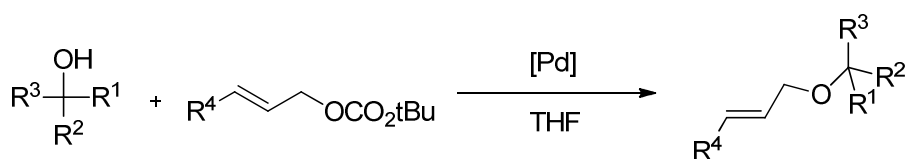


Schéma II.36

1. O-allylation des α -hydroxyphosphonates (version intramoléculaire)

Craignant une décomposition de l'anion issu de l' α -hydroxyphosphonate, nous avons décidé d'évaluer la réaction d'allylation à partir de l'allylcarbonate (II.4) (Schéma II.37). Nous l'avons préparé à partir du p-chlorobenzaldehyde en deux étapes avec un rendement quantitatif (Schéma II.32). Quand nous avons traité le produit (II.4) dans le toluène en présence de $Pd(Ph_3)_4$ (tableau II.1, entrée 1), nous avons eu le plaisir d'obtenir la formation du produit O-allylé avec un rendement de 76%. L'ajout de 0.25 équivalent de carbonate de césium (Cs_2CO_3) augmente légèrement le rendement à 82% (tableau II.1, entrée 2). Quand nous utilisons un solvant plus polaire (acetonitrile), le rendement décroît à 42 % (tableau II.1, entrée 3). L'utilisation du dichlorométhane comme solvant à 40°C nous a permis d'obtenir un rendement de 71 % (tableau II.1, entrée 4). Les meilleures conditions ont été obtenues en présence de 2.5 % de $Pd_2(dba)_3/PPh_3$ (10 mol%) dans le toluène (0.5 M), avec 0.25 équivalent de Cs_2CO_3 (tableau II.1, entrée 6), le produit désiré a alors été obtenu avec un rendement de 90%.

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

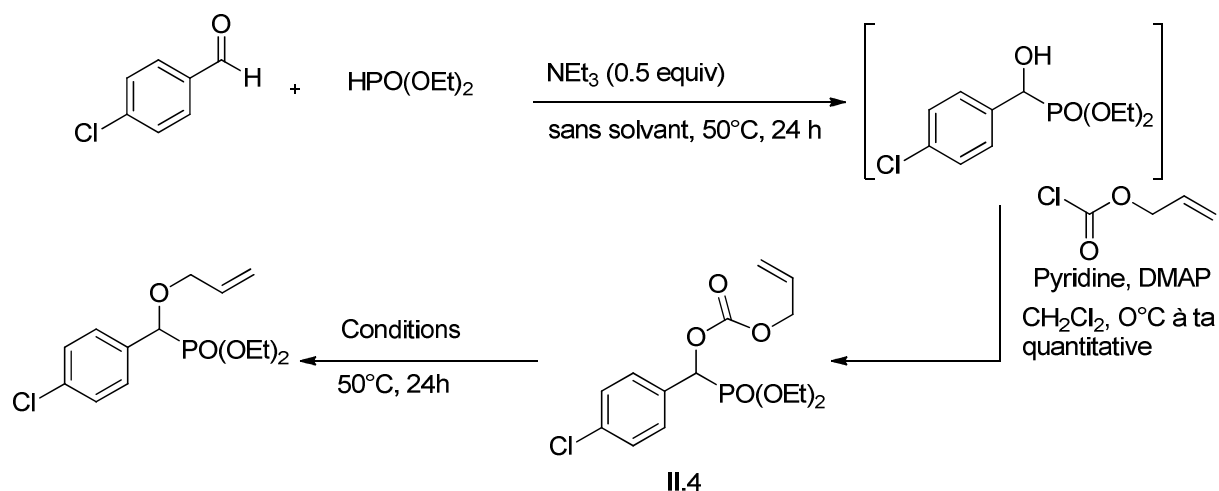


Schéma II.37 : Synthèse et O-allylation des α -hydroxyphosphonates à travers la version intramoléculaire

Tableau II.1

Entrée	Conditions
1	Pd(PPh ₃) ₄ (5 mol%), toluene (0.25 M), 50°C, 76%
2	Pd(PPh ₃) ₄ (5 mol%), Cs ₂ CO ₃ (25 mol%), toluene (0.25M), 50°C, 82%
3	Pd(PPh ₃) ₄ (5 mol%), Cs ₂ CO ₃ (25 mol%), CH ₃ CN (0.25 M), 50°C, 42%
4	Pd(PPh ₃) ₄ (5 mol%), Cs ₂ CO ₃ (25 mol%), CH ₂ Cl ₂ (0.25 M), 40°C, 71%
5	Pd ₂ dba ₃ (5 mol%), PPh ₃ (20 mol%), Cs ₂ CO ₃ (25 mol%), toluene (0.25M), 50°C, 89%
6	Pd ₂ dba ₃ (2.5 mol%), PPh ₃ (10 mol%), Cs ₂ CO ₃ (25 mol%), toluene (0.25M), 50°C, 90%

2. O-allylation des α -hydroxyphosphonates (version intermoléculaire)

Suite aux résultats observés ci-dessus, nous avons décidé d'explorer cette réaction en version intermoléculaire. Nous avons espéré que la liaison hydrogène intramoléculaire pourrait augmenter l'acidité de l'adduit de Pudovik (**II.5**) permettant une allylation en absence de base additionnelle (**Schéma II.38**). Cela a été le cas quand nous avons traité l'adduit de Pudovik (**II.5**) avec l'allylmethylcarbonate pour obtenir le phosphonoether (**II.16**)

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

avec un rendement de 85% (**tableau II.2, entrée 1**). Comme ce fut dans la version intramoléculaire, l'ajout du carbonate de césium permet d'augmenter le rendement à 91% (**tableau II.2, entrée 2**). Quand nous avons essayé de diminuer la concentration de 0.5M à 0.25M, nous avons observé une diminution du rendement à 62% (**tableau II.2, entrée 4**). En absence du système catalytique $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{PPh}_3$, nous obtenons le composé phosphaté (**II.60**) au lieu du produit allylé (**II.6**) (**tableau II.2, entrée 5**). Cet essai suggère que le palladium stabilise probablement l'anion phosphorylé intermédiaire ce qui explique par ailleurs l'absence de retro Pudovik.

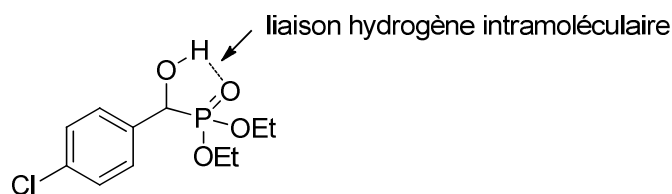
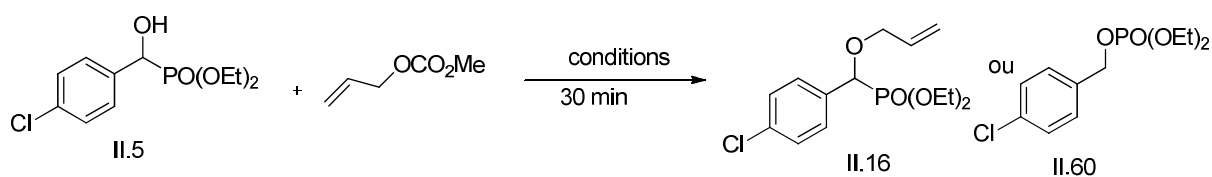


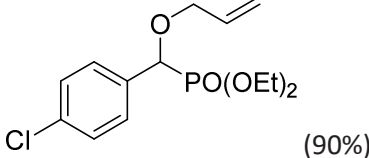
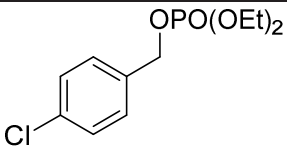
Schéma II.38

Tableau II.2 : Synthèse et O-allylation des hydroxyphosphonates à travers la version intermoléculaire



Entrée	Conditions	Produit (Rendement)
1	Pd_2dba_3 (2.5 mol%), PPh_3 (10 mol%), toluene (0.5M), 50°C	 (62%)

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocycles et au réarrangement de Claisen

2	Pd_2dba_3 (2.5 mol%), PPh_3 (10 mol%), Cs_2CO_3 (25 mol%), toluene (0.25M), 50°C	 (90%)
3	Cs_2CO_3 (25 mol%), toluene (0.25M), 50°C	 Quantitative

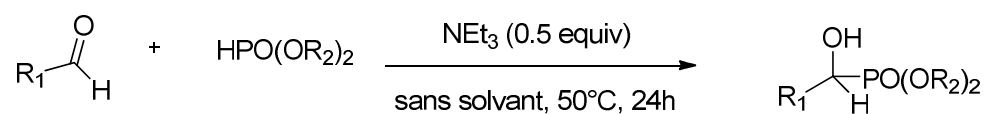
II. Préparation des adduits de Pudovik

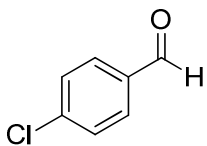
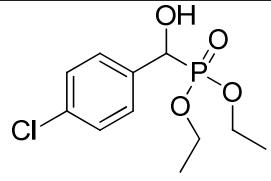
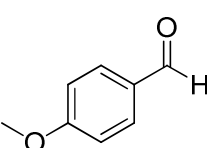
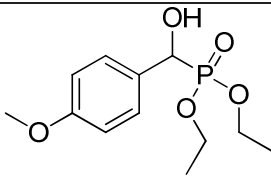
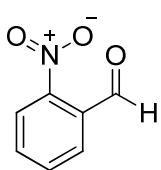
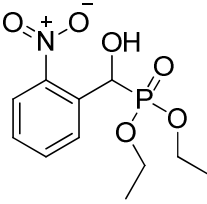
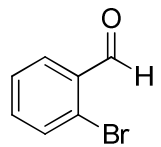
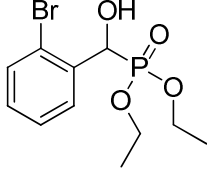
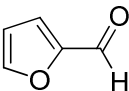
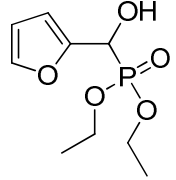
La réaction de Pudovik a déjà été présentée dans la partie bibliographique. C'est une condensation entre un dialkyl phosphite et un dérivé carbonylé en présence d'une base. Nous avons préparé plusieurs adduits de Pudovik en faisant varier les dérivés carbonylés, la base, et les dialkyl phosphites.

Les adduits de Pudovik provenant des aldéhydes aromatiques (sauf celui provenant du paranitrobenzaldehyde) ont tous été préparés avec 0.5 équivalent de triéthylamine en absence de solvant. Les rendements obtenus sont quantitatifs. Les conditions sont les mêmes avec l'adduit de Pudovik provenant de l'hydrocinnamaldehyde (**tableau II.3, entrée 9**), par contre le rendement n'est pas aussi bon (81%) et une colonne a été faite dans ce cas.

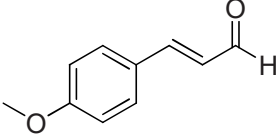
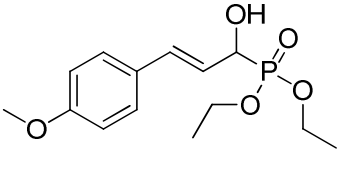
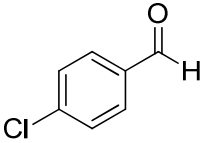
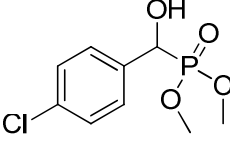
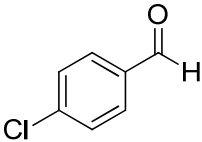
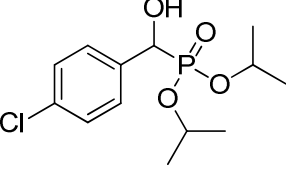
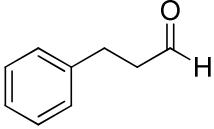
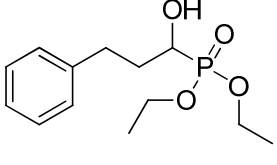
Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

Tableau II.3: synthèse des α -hydroxyphosphonates



Entrée	Aldehydes	α -hydroxyphosphonate	Rendement
1		 II.5	Quantitatif
2		 II.6	Quantitatif
3		 II.7	Quantitatif
4		 II.8	Quantitatif
5		 II.9	Quantitatif

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

6		 II.10	Quantitatif
7		 II.11	Quantitatif
8		 II.12	Quantitatif
9		 II.13	81%

La réaction avec le paranitrobenzaldehyde étant beaucoup plus rapide, nous observons une dégradation du produit quand le temps de réaction augmente. Ceci pourrait être dû à un réarrangement de phospho Brook. Pour cela nous avons réduit le temps de réaction à 5 minutes en agitant le mélange réactionnel avec une spatule. Nous avons ainsi réussi à obtenir un rendement de 83% (Schéma II.39).

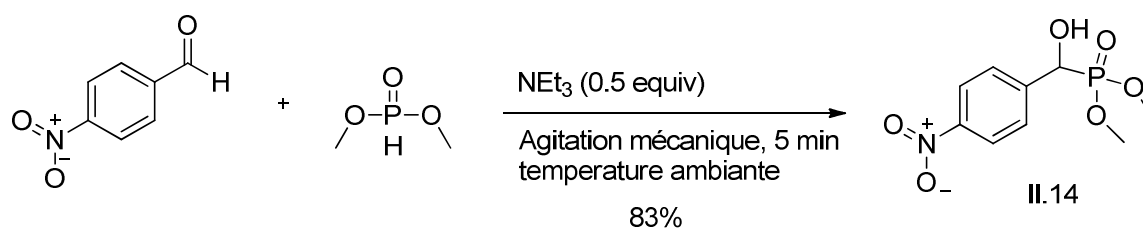


Schéma II.39

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocycles et au réarrangement de Claisen

Avec les cétones, l'adduit de Pudovik n'a pas pu être obtenu en utilisant la triéthylamine comme base. En utilisant (1mol%) de n-butyllithium à 0°C en absence de solvant pendant 5 min, l'adduit de Pudovik provenant de l'acétophenone et du diéthylphosphite a été obtenu avec un rendement de 77% (**Schéma II.40**)

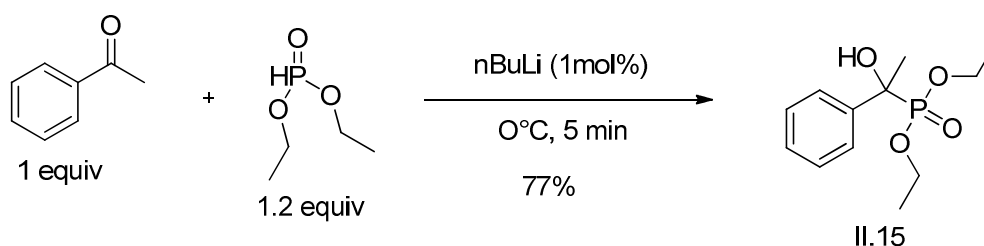


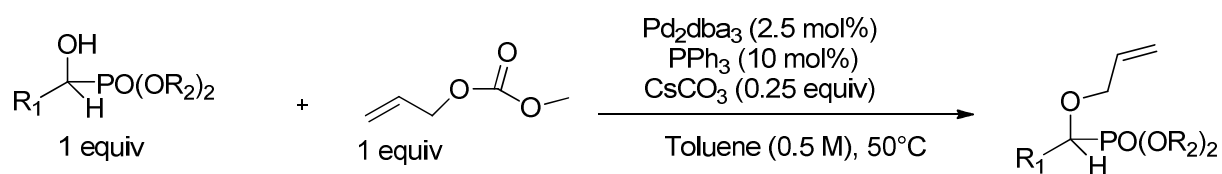
Schéma II.40

III. Etude du champ d'application

Après avoir préparé nos substrats de départ, nous avons appliqué à ces derniers les conditions de O allylation mises au point en II.5. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau (II.4). La réaction se déroule avec un équivalent d'adduit de Pudovik, 1 équivalent d'allylmethylcarbonate, en présence de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.5 mol%), de PPh_3 (10 mol%), et de CsCO_3 (0.25 équiv) dans le toluène (0.5M) à 50°C. Le temps nécessaire pour le déroulement de la réaction est de 30 min pour les adduits de Pudovik issus des aldéhydes aromatiques. Par contre il est de 1h 30 min pour l'adduit de Pudovik provenant du paraméthoxycinnamaldehyde (**tableau II.4, entrée 9**). Les produits désirés ont été obtenus avec de bons rendements allant de 77% à 97%.

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

Tableau II.4 : O-allylation des α -hydroxyphosphonates avec l'allylmethyl carbonate



entrée	α -hydroxyphosphonate	Produit (temps)	rendement
1		 (II.16) (30 minutes)	90%
2		 (II.17) (30 minutes)	85%
3		 (II.18) (30 minutes)	97%
4		 (II.19) (30 minutes)	79%
5		 (II.20) (30 minutes)	96%
6		 (II.21) (30 minutes)	94%

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

7			90%
8			78%
9			77%

Dans le cas de l'adduit de Pudovik provenant de l'hydrocinnamaldehyde, la réaction nécessite un chauffage à 100°C pendant 1h 30 min. Le rendement obtenu est de 67%

(Schéma II.41)

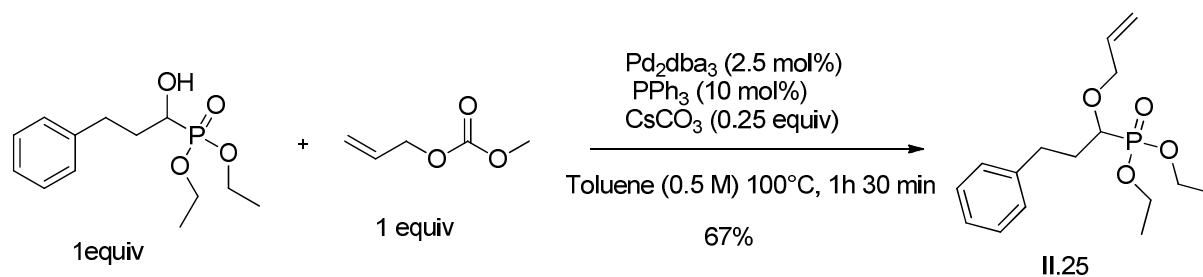
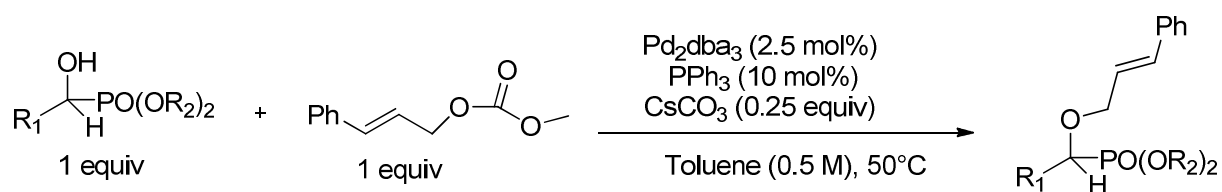


Schéma II.41

Cette réaction a pu être étendue à l'utilisation d'autres carbonates allyliques tels que le cinnamylmethylcarbonate. Les rendements obtenus sont de 60% pour le produit O-allylé issu du furfuraldehyde (tableau II.5, entrée 1), et de 64 % pour celui issu de l'anisaldehyde (tableau II.5, entrée 2).

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

Tableau II.5 : O-allylation des α -hydroxyphosphonates avec cinnamylmethyl carbonate



Entrée	α -hydroxyphosphonate	Produit (temps)	Rendement
1		 (II.26) (30 minutes)	60%
2		 (II.27) (30 minutes)	64%

Cependant, ces conditions ne sont pas applicables aux α -hydroxyphosphonates synthétisés à partir de cétones. Ainsi nous avons obtenu un rendement faible de 21 % en produit O-allylé avec une décomposition de l' α -hydroxyphosphonate en acetophenone (50%) (**Schéma II.42**)

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

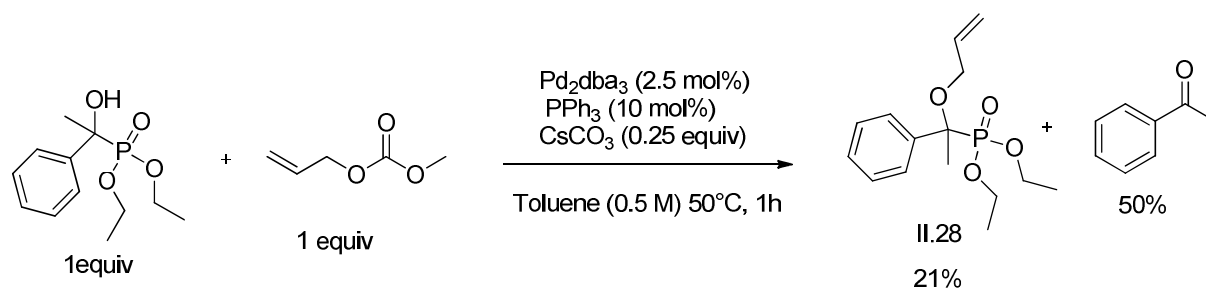


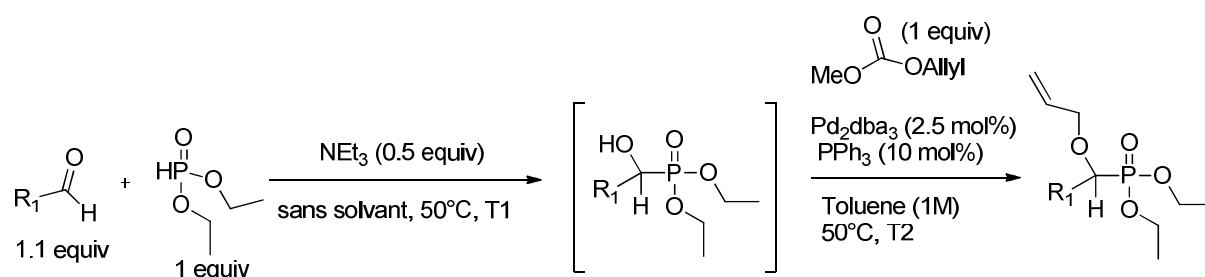
Schéma II.42

IV. Développement d'une version monotope

La cascade Pudovik/ Tsuji-Trost type est composée d'une réaction de Pudovik suivie d'une réaction d'allylation de type Tsuji-Trost. Compte tenu de l'efficacité et des bons rendements de ces deux étapes prises séparément, nous nous sommes intéressés à la mise au point d'une version monotope de cette cascade (**tableau II.6**). La première étape étant de préparer les adduits de Pudovik avec un léger excès d'aldéhyde (1.1 equiv), 1 équivalent de diéthylphosphite et 0.5 équivalent de triéthylamine à 50°C. La présence de phosphite inhibant la deuxième étape de la réaction, l'ajout des réactifs pour la deuxième étape (Tsuji-Trost) se fait après la consommation totale du diéthylphosphite. Ce qui explique les différents temps de réaction observés lors de la première étape. Ensuite 2.5 mol% de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 10 mol% de PPh_3 , du toluène (1M) et 1 équivalent de methylallylcarbonate sont ajoutés. Puis le mélange réactionnel est ensuite chauffé à 50°C. La deuxième étape dure 30 minutes pour les produits issus des aldéhydes aromatiques et 1h 30 minutes pour ceux issus du cinnamaldéhyde (**tableau II.6, entrée 5, 6, 7**). De manière générale, les produits désirés ont été obtenus avec de bons rendements allant de 66% à 88%. Cependant aucun produit O-allylé n'a pas été isolé en partant de l'hydrocinnamaldéhyde (**tableau II.6, entrée 8**) et du paranitrobenzaldéhyde (**tableau II.6, entrée 9**). En effet, la première étape n'étant pas quantitative avec ces deux composés, le reste du diéthylphosphite présent inhibe le cycle catalytique du palladium et empêche la deuxième étape de se produire.

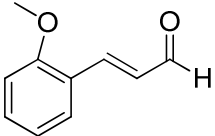
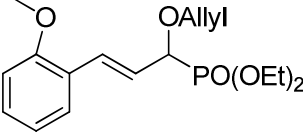
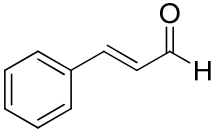
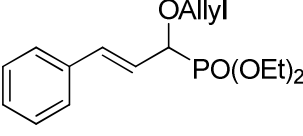
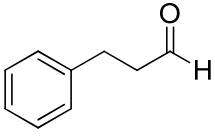
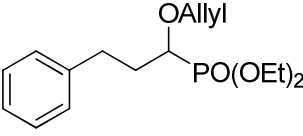
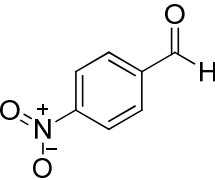
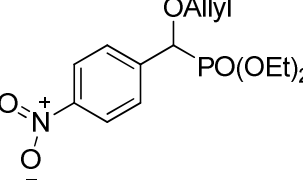
Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

Tableau II.6 : version monotope



Entrée	Aldéhyde	Temps (T1)	Temps (T2)	Produit	Rendement
1		30 min	30 min	 (II.16)	88%
2		30 min	30 min	 (II.18)	83%
3		6 h	30 min	 (II.17)	74%
4		6h	30 min	 (II.20)	66%
5		13h	1h 30min	 (II.24)	71%

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

6		13h	1h 30min	 (II.29)	72%
7		1h	1h 30min	 (II.30)	73%
8		13h	1h 30min		0%
9		5min	30 min		0%

V. Double allylation de l' α -hydroxyphosphonate provenant du paranitrobenzaldehyde

Une double allylation a été observée quand on traite l' α -hydroxyphosphonate **(II.14)** avec 3 équivalents d'allylméthylcarbonate en présence de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.5 mol%) , de PPh_3 (10 mol%), et de carbonate de césium (0.25 equiv) dans le toluène (0.5 M). Après un chauffage à 50°C pendant 30 min puis à 100° C (20 min), le produit **(II.31)** est obtenu avec un rendement de 64% (**Schéma II.43**).

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocycles et au réarrangement de Claisen

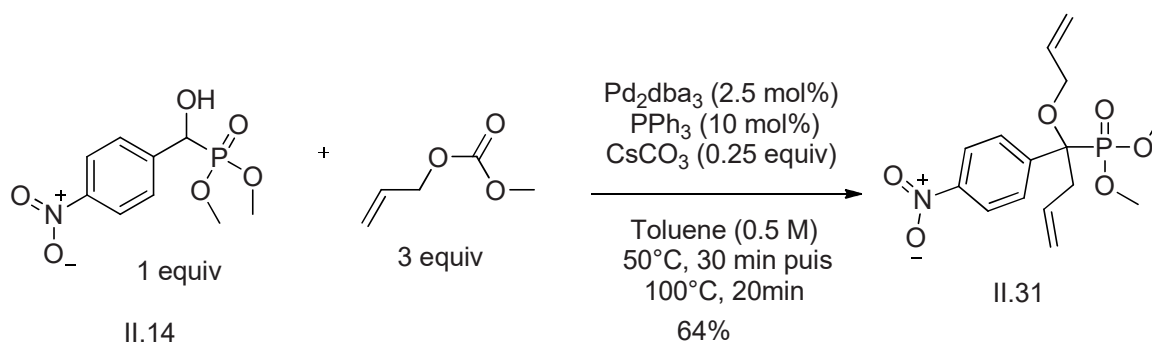


Schéma II.43

D. Métathèse cyclisante (vers la synthèse des phosphono-oxahétérocycles)

Cette étude a été faite par Martin Cattoen à Queen Mary University of London dans le cadre d'une collaboration avec le Pr Stellios Arseniyadis.

I. La métathèse des alcènes

C'est une réaction catalysée par un métal de transition qui implique la rupture et la formation de doubles liaisons carbone-carbone entre alcènes.⁸⁸ Il existe plusieurs types de métathèse des alcènes selon le réactif de départ et le produit obtenu (**Schéma II.44**) : la métathèse croisée (CM), la métathèse croisée par ouverture de cycle (ROCM), la polymérisation par métathèse à ouverture de cycle (ROMP), la métathèse des diènes acycliques (ADMET) et la métathèse de fermeture de cycle que nous allons exploiter dans ce chapitre.

⁸⁸(a) Grubbs, R. H.; Pine, S. H. in *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I.; Paquette, L. A. Eds.; Pergamon: New York, **1991**, Vol. 5, Chapter 9.3. (b) Schrock, R. R. in *TheStremChemiker*, Vol. XIV, Strem Chemicals, Newburgport, **1992**, No. 1, p. 1-6. (c) Ivin, K. J.; Mol, J. C. *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization*, Academic Press, San Diego, **1997**.

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

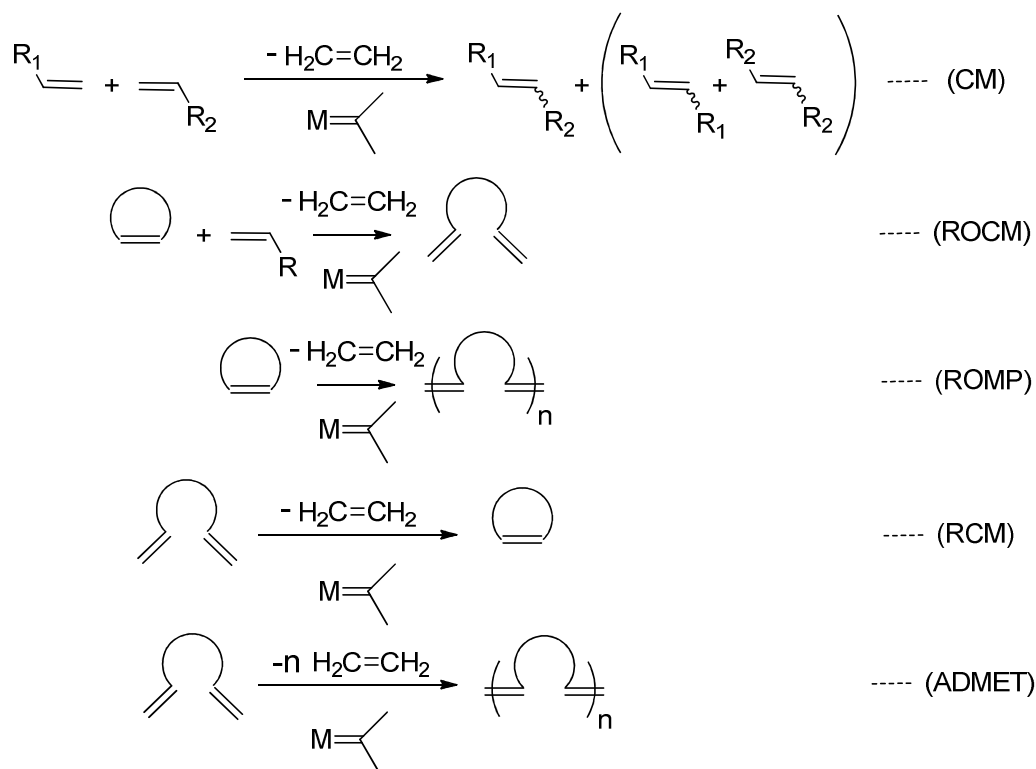


Schéma II.44

1. La métathèse cyclisante

C'est une classe de métathèse d'alcènes très largement utilisée pour la construction de composés cycliques (cycloalcène) via la formation d'une double liaison carbone-carbone intramoléculaire entre deux alcènes terminaux.⁸⁹

La métathèse cyclisante est largement utilisée comme étape-clé dans la synthèse de produits naturels⁹⁰ et d'hétérocycles⁹¹ de différentes tailles.

⁸⁹For some selected reviews see: (a) Furstner, A. *Top. Catal.*1997, 4, 285. (b) Armstrong, S. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*1998, 1, 371. (c) Monfette, S.; Fogg, D. E. *Chem. Rev.*2009, 109, 3783.

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

Ainsi en 1980, Villemin a rapporté le premier exemple de synthèse de lactones macrocycliques à partir de la métathèse cyclisante⁹². Il a utilisé WCl_6-SnMe_4 comme catalyseur dans la cyclisation des diènes terminaux (**Schéma II.45**).

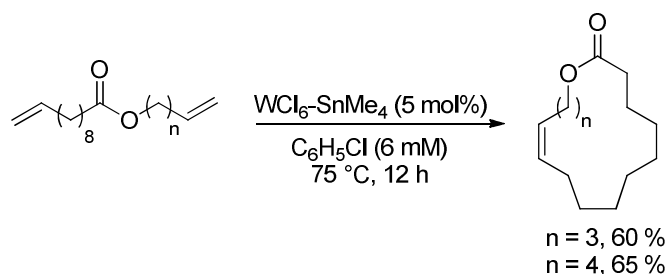


Schéma II.45

2. Mécanisme réactionnel

Dans les années 1970, Chauvin a proposé que le catalyseur actif dans les réactions générales de métathèse d'oléfines soit un complexe métal-carbène et que la formation du produit se fasse à travers des métallacycliques à quatre chaînons⁹³. Concernant la métathèse cyclisante, Piers et al. ont caractérisé les étapes clés pour l'ensemble du processus⁹⁴. Par la suite, des calculs basés sur des méthodes DFT ont soutenu le mécanisme suggéré⁹⁵.

Le mécanisme commence par une réaction de cycloaddition [2 + 2] du catalyseur carbène métallique actif avec l'une des doubles liaisons formant un intermédiaire de type métallacyclobutane, qui ensuite s'ouvre pour donner un intermédiaire alkylidène avec la

⁹⁰For example: (a) Furstner, A.; Radkowski, K.; Grabowski, J.; Wirtz, C.; Mynott, R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8758. (b) Gradillas, A.; Perez-Castells, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6086. (c) Dhara, K.; Mandal, T.; Das, J.; Dash, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15831. (d) Jacques, R.; Pal, R.; A. Parker, N. A.; Sear, C. E.; Smith, P. W.; Ribaucourt, A.; Hodgson, D. M. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5875. (e) Lecourt, C.; Dhambri, S.; Allievi, L.; Sanogo, Y.; Zeghib, N.; Othman, R. B.; Lannou, M.-I.; Sorin, G.; Ardisson, J. *Nat. Prod. Rep.* **2018**, in press, DOI: 10.1039/c7np00048k.

⁹¹Review: Villar, H., Frings, M.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 55.

⁹²Villemin, D. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1715.

⁹³J. L. Herison, Y. Chauvin, *Macromol. Chem.*, **1971**, *141*, 161

⁹⁴a) E. P. Romero, W. E. Piers, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 1698, b) E. F. Van der Eide, W. E. Piers, *Nat. Chem.*, **2010**, *2*, 571.

⁹⁵A. Poater, E. Pump, S.V. C. Vummaleti, J. L. Cavallo, *J. Chem. Theory Comput.*, **2014**, *10*, 4442

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocycles et au réarrangement de Claisen

perte d'une molécule d'éthylène. La nouvelle espèce métal alkylidène formée subit alors une autre cycloaddition intramoléculaire [2 + 2] avec le second alcène terminal suivie d'une cycloréversion produisant le produit désiré avec un complexe de carbène métallique qui relance le cycle catalytique (**Schéma II.46**). Toutes les étapes du cycle catalytique sont réversibles, augmentant ainsi la possibilité pour d'autres processus de métathèse de se croiser avec la métathèse cyclisante en fonction des conditions et des substances de départ.

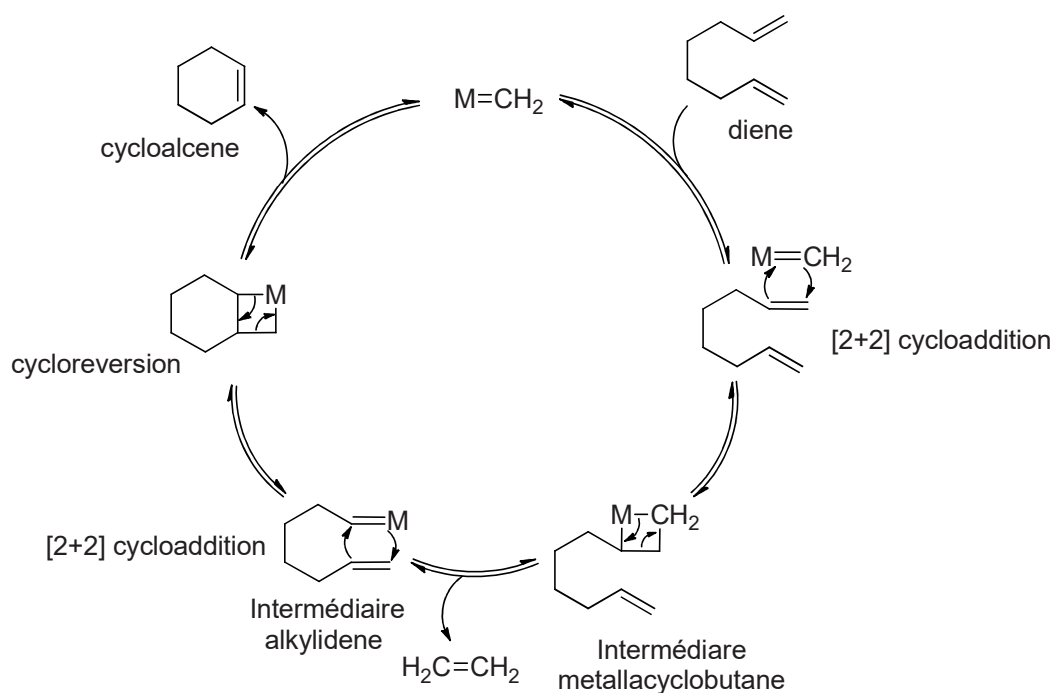


Schéma II.46

3. Résultats

Les hétérocycles oxygénés à 5 et 6 atomes substitués en position 2 par un groupement phosphonate ont attiré beaucoup d'attention au fil des années à cause de leur activité biologique (antiviral⁹⁶ et anti cancéreuse⁹⁷) (**Schéma II.47**)

⁹⁶a) J. Bedar, S. May, M. Lis, L. Tryphonas, J. Drach, J. Huffman, R. Sidwell, L. Chan, T. Bowlin, R. Rando, Antimicrob. Agents Chemother. **1999**, 557-567; b) P. Alexander, V. V. Krishnamurthy, E. J. Prisbe, J. Med. Chem. **1996**, 39, 1321-1330

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

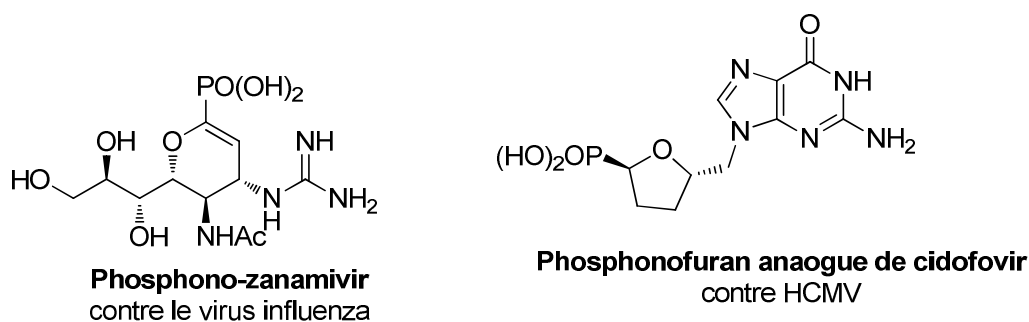


Schéma II.47

À la vue de leur potentiel biologique, il n'est pas surprenant que plusieurs voies de synthèse aient été rapportées pour obtenir ces dérivés.

En 1992, Watanabe et al ont rapporté la synthèse de 3-phosphonate phthalides à partir 2-formylbenzamides ⁹⁸ (Schéma II.48)

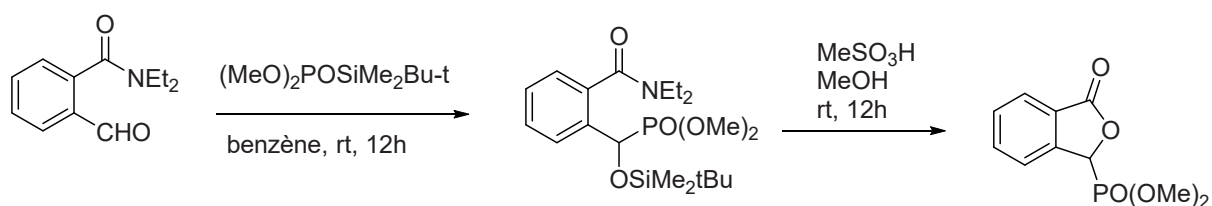


Schéma II.48

En 2000, Evans et al. ont rapporté une réaction de Diels-Alder des acylphosphonates et des ethyl-vinylether catalysée par le [Cu(S,S)-box](SbF₆)₂ ⁹⁹ (Schéma II.49)

⁹⁷ a) M. Bubenik, P. Prévile, J. Dugas, G. Attardo, L. Chan, Tetrahedron Lett., **2003**, 44, 8261-8262; b) M. Valerianova, I. Vortuba, A. Holy, V. Mandys, B. Otova, Anticancer Res. **2001**, 21, 2057-2064; c) V. M. Pisarev, S. Lee, M. C. Connelly, A. Fridland, Mol. Pharmacol., **1997**, 52, 63-68.

⁹⁸ M. Watanabe, S. Ijichi, S. Furukuwa, Synthesis **1993**, 94-98

⁹⁹ D. A. Evans, J. S. Johnson, E. J. Olhava, J. Am. Chem. Soc., **2000**, 122, 1635-1649

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

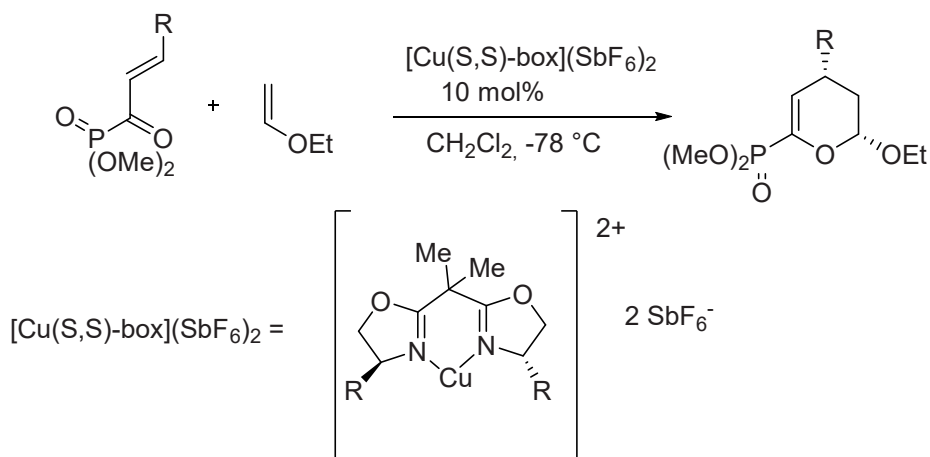


Schéma II.49

En 2012, Shi et al ont rapporté la version énantiosélective de la cycloaddition [4+2] des acylphosphonates et des esters alléniques en présence d'un organocatalyseur pour obtenir des phosphono-oxahétérocyles¹⁰⁰ (Schéma II.50)

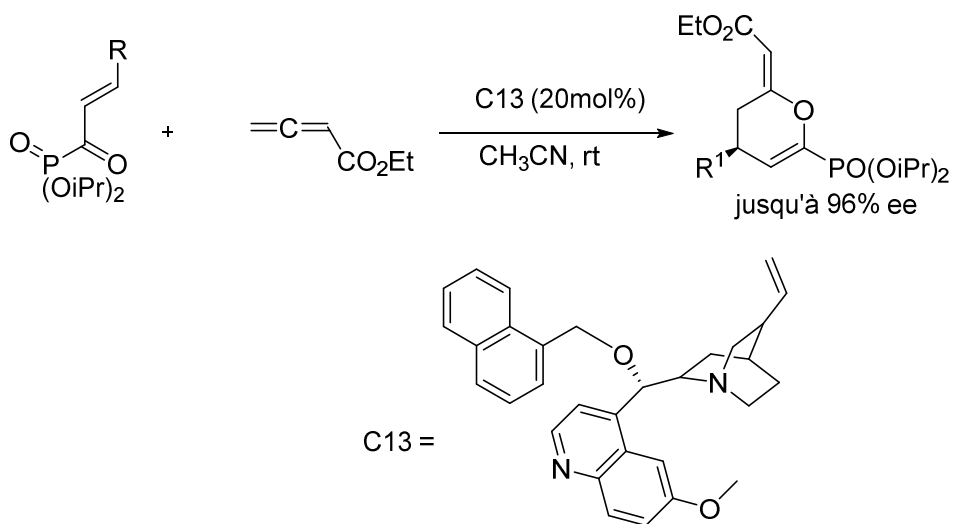


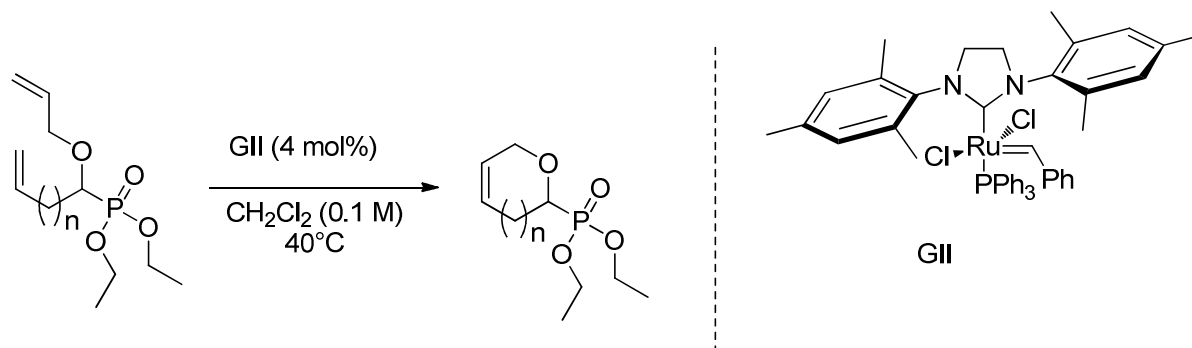
Schéma II.50

¹⁰⁰ C-K. Pei, Y. Jiang, Y. Wei, M. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 11328-11332

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

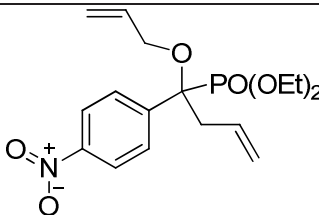
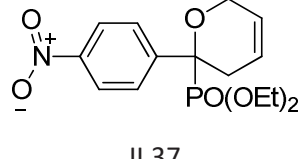
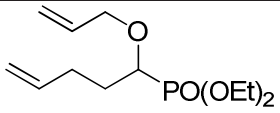
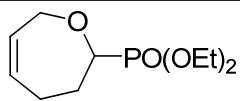
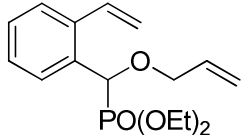
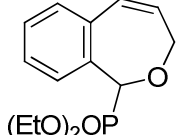
En considérant toutes ces méthodes et leurs limites respectives, nous avons envisagé qu'une métathèse cyclisante des dérivés allylés fonctionnalisés des α -hydroxyphosphonates pourrait nous permettre d'accéder à cette famille de molécules. Malgré la très large exploitation des métathèses cyclisantes pour la formation d'hétérocycles oxygénés, aucun exemple n'avait été rapporté pour les composés phosphorés probablement à cause de la difficulté d'obtention des hydroxyphosphonates O-allylés. Nous avons donc préparé plusieurs diènes de différentes tailles et les avons soumis aux conditions standards de la métathèse cyclisante en utilisant comme catalyseur, le catalyseur (Grubbs) de seconde génération à 4 mol%. Nous avons obtenu de bons rendements allant de 81% à 92% (**tableau II.7**).

Tableau II.7 : métathèse de fermeture de cycle



Entrée	Produit allylé	Produit hétérocyclique	Rendement
1	 II.32	 II.36	89%

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

2	 <p>II.33</p>	 <p>II.37</p>	82%
3	 <p>II.34</p>	 <p>II.38</p>	81%
4	 <p>II.35</p>	 <p>II.39</p>	92%

E. Réarrangement de Claisen des α -hydroxyphosphonates

I. Introduction

Le réarrangement sigmatropique [3,3] des allylvinyl ethers permettant d'obtenir les cétones γ,δ insaturés a été décrit pour la première fois en 1912 par Ludwig Claisen¹⁰¹. La première étude décrivait essentiellement la transformation des allyl phenyl ether en C-allyl phenol (Schéma II.51).

¹⁰¹ L. Claisen, Chem. Ber., **1912**, 45, 3157.

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

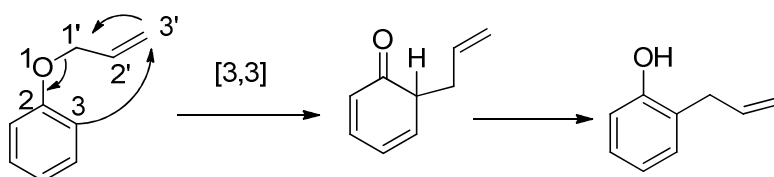


Schéma II.51

Plus tard cette procédure a été élargie aux alkyl vinyl éthers par Burgstahler et Nordin¹⁰² (Schéma II.52).

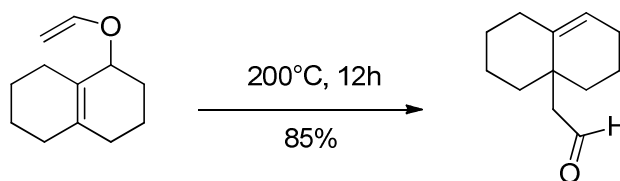


Schéma II.52

Des thio éthers allylés conduisent aussi aux réarrangements sigmatropiques [3,3]. L'intermédiaire thiol n'est pas facile à isoler et évolue pour donner des dérivés diallylés¹⁰³ (Schéma II.53).

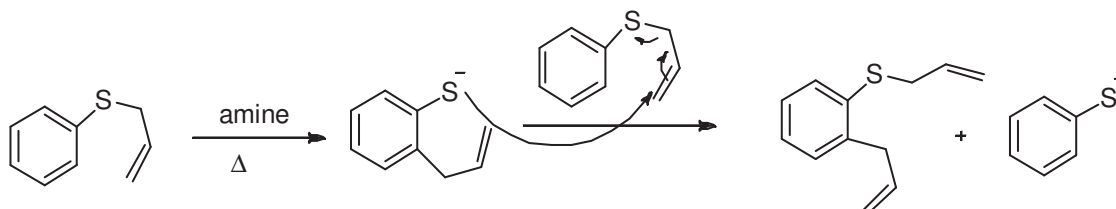


Schéma II.53

¹⁰² A. W. Burgstahler, I. C. Nordin, J. Am. Chem. Soc., **1961**, 83, 198

¹⁰³ H. Kwart, C. M. Hackett, J. Am. Chem. Soc., **1962**, 84, 1754.

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

La version aliphatique du réarrangement de thio-Claisen se déroule dans des conditions plus douces que celles des dérivés oxygénés. Cependant le produit obtenu est instable et donne ensuite par hydrolyse le dérivé carbonylé correspondant ^{104 105} (Schéma II.54)

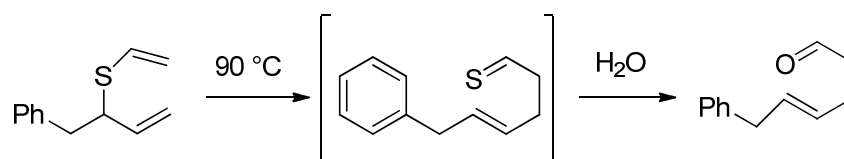


Schéma II.54

Le réarrangement sigmatropique [3,3] des N-allyl-Narylaminés (réarrangement aza-Claisen) se déroule le plus souvent dans des conditions dures (200 – 350 °C) avec la formation de sous produits non désirés ¹⁰⁶ (Schéma II.55).

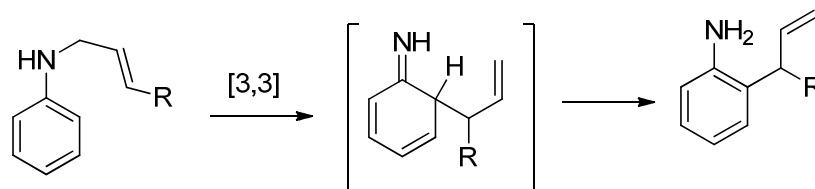


Schéma II.55

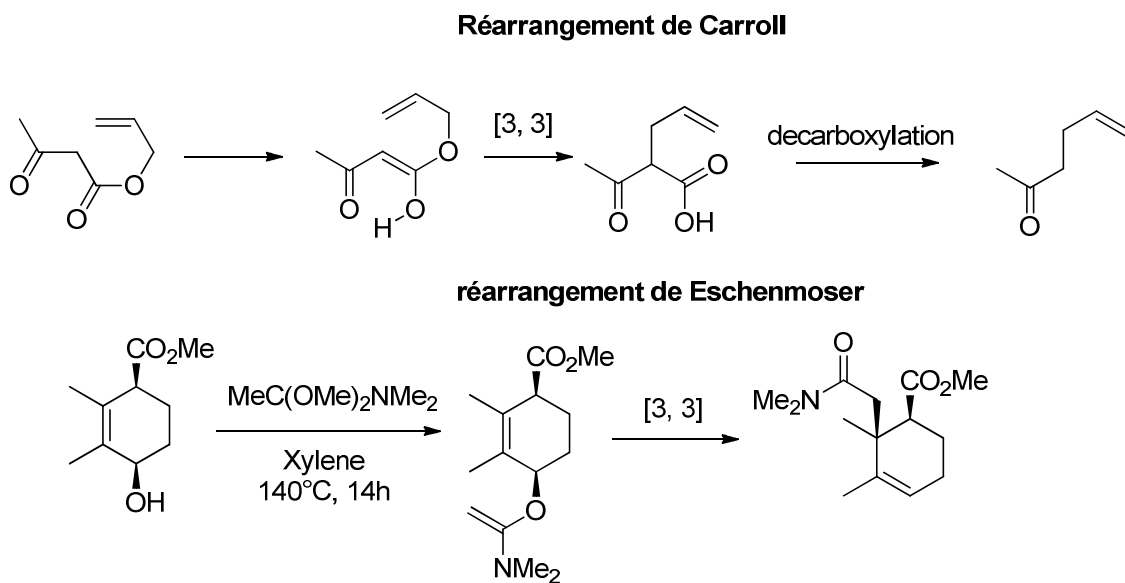
Des conditions similaires sont requises pour les réarrangements aza-Claisen aliphatiques.¹⁰⁷

¹⁰⁴ H. Takahashi, K. Oshima, H. Yamamoto, H. Nozaki, J. Am. Chem. Soc., **1973**, 95, 5803

¹⁰⁵ K. Oshima, H. Takahashi, H. Yamamoto, H. Nozaki, J. Am. Chem. Soc., **1973**, 95, 2693.

¹⁰⁶ S. Jolidon, H-J. Hansen, Helv. Chim. Acta., **1977**, 60, 978

D'autres réarrangements sigmatropiques [3,3] similaires à celui de Claisen ont été décrits comme le réarrangement de Carroll¹⁰⁸ et le réarrangement d' Eschenmoser¹⁰⁹ (Schéma II.56).



II. Mise au point du réarrangement de claisen sur α -hydroxyphosphonates O-allylés

Pour la mise au point de notre méthodologie, nous avons imaginé que l' α -hydroxyphosphonate O-allylé (**II.24**) en présence de base pouvait s'isomériser en (**II.61**). L'intermédiaire (**II.61**) obtenu se réarrangera en acylphosphonate pour subir ensuite une attaque nucléophile et donner nos produits finaux (**Schéma II.57**).

¹⁰⁷ G. B. Bennet, *Synthesis*, **1977**, 589.

¹⁰⁸ a) M. f. Carroll, *J. Chem. Soc.*, **1940**, 704; b) M. f. Carroll, *J. Chem. Soc.*, **1940**, 1266; c) M. f. Carroll, *J. Chem. Soc.*, **1941**, 507.

¹⁰⁹ a) A. E. Wick, D. Felix, K. Steen, A. Eschenmoser, *A. Helv. Chim. Acta.*, **1964**, 47, 2425; A. E. Wick, D. Felix, K. Gschwend-Steen, A. Eschenmoser, *A. Helv. Chim. Acta.*, **1969**, 52, 1030.

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

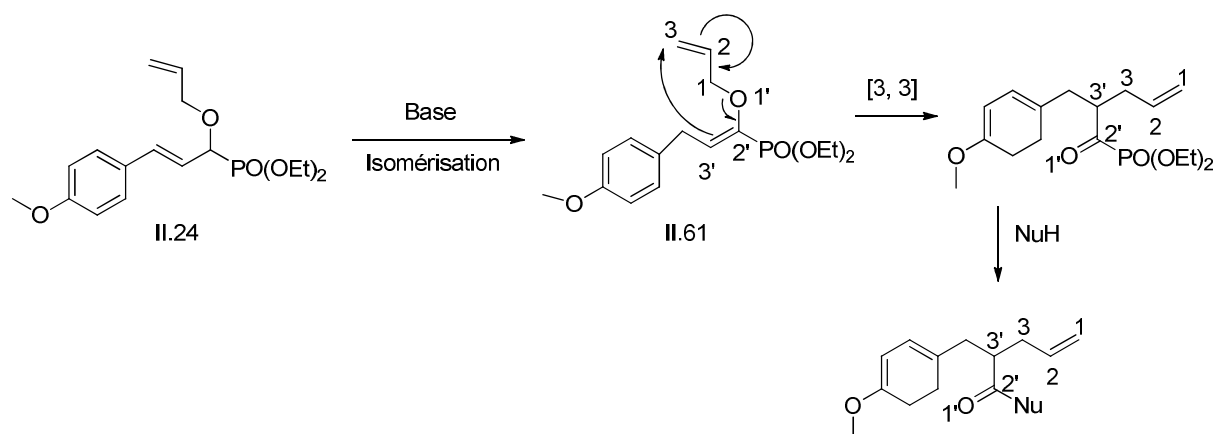
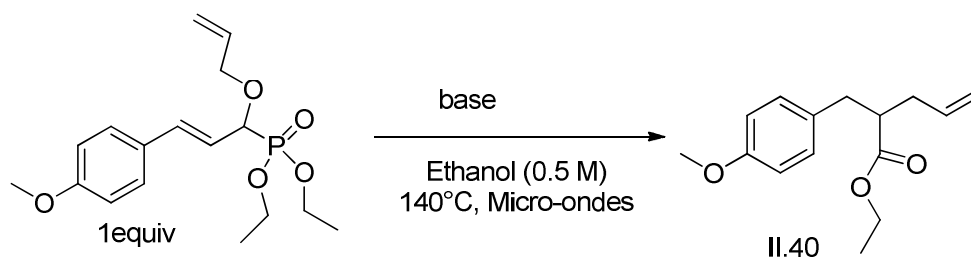


Schéma II.57

Pour notre premier essai, nous avons choisi la triéthylamine comme base (0.5 équiv), l'éthanol comme nucléophile et solvant (0.5M). Après avoir chauffé à 140 °C sous micro-ondes pendant 30 min (**tableau II.8, entrée 1**), nous n'avons observé aucune transformation. En changeant la base par le DBU (0.5 équiv) et en chauffant à 90°C (**tableau II.8, entrée 2**), nous observons toujours la présence du produit de départ. L'utilisation de 0.3 équivalent de DBU à 140°C sous micro-onde dans l'éthanol (0.5 M) pendant 60 minutes nous permet d'obtenir l'ester α -allylé avec un rendement de 68 % (**tableau II.8, entrée 3**). En passant de 0.3 équivalent à 0.5 équivalent de DBU, le rendement augmente légèrement à 73% (**tableau II.8, entrée 4**). L'utilisation du carbonate de césium (0.5 équiv) à 140 °C dans l'éthanol (0.5M) pendant 30 minutes nous permet d'obtenir l'ester α -allylé avec un rendement de 66% (**tableau II.8, entrée 5**).

Tableau II.8



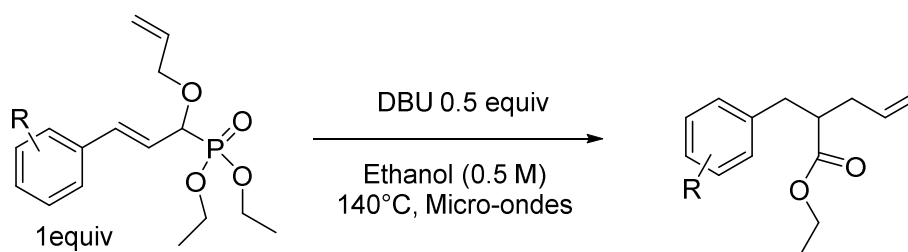
Entrée	Base	Nombre d'équivalent	Température	Temps	Rendement
1	Et ₃ N	0.5	140°C	30 min	Produit de départ
2	DBU	0.5	90°C	30 min	Produit de départ
3	DBU	0.3	140°C	60 min	68%
4	DBU	0.5	140°C	60min	73%
5	CsCO ₃	0.5	140°C	30 min	66%

III. Etude de Champ d'application

Suite au résultat encourageant obtenu pour la synthèse de l'ester (**II.40**), nous avons décidé de synthétiser d'autres esters α -allylés (**tableau II.9**). Les produits désirés ont été obtenus avec de bons rendements allant 73 à 89%. Le temps de réaction est deux fois moins long (30 minutes) pour les produits (**II.41**) et (**II.42**) (**tableau II.9, entrée 2 et 3**).

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

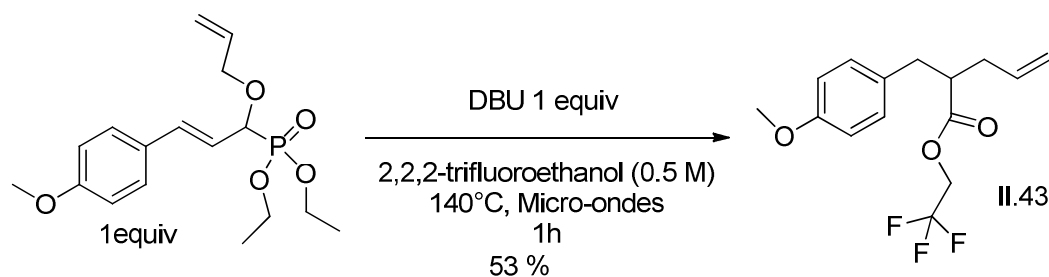
Tableau II.9



Entrée	Produit O-allylé	Produit final	Temps	Rendement
1	 II.24	 II.40	1h	73%
2	 II.29	 II.41	30 min	89%
3	 II.30	 II.42	30 min	83%

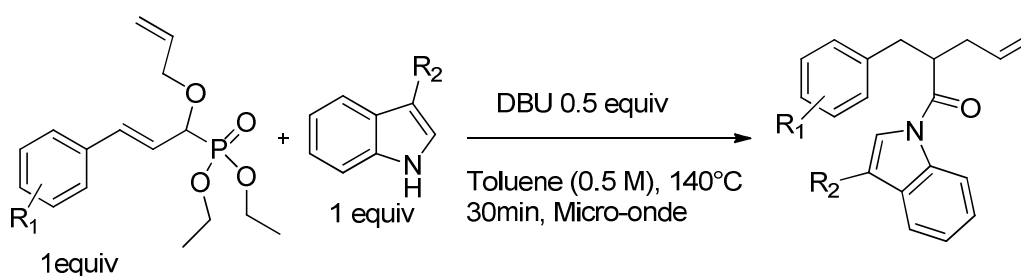
L'utilisation du 2,2,2-trifluoroéthanol comme solvant et nucléophile permet aussi d'obtenir des esters α -allylés avec un rendement modéré (53 %) (**Schéma II.58**). Dans ce cas la réaction nécessite un équivalent de DBU.

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen



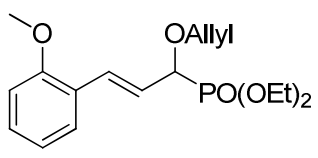
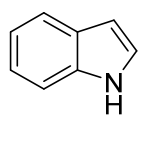
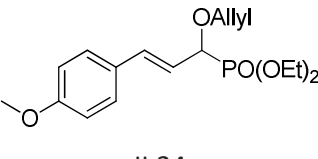
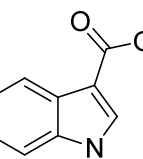
Dans le but de trouver d'autres nucléophiles, Nous avons choisi d'utiliser l'indole afin de synthétiser des acyl-indoles. L'acylation se fait sur l'azote de l'indole. La réaction se déroule dans le toluène (0.5 M) avec 0.5 équivalent de DBU à 140°C pendant 30 minutes aux micro-ondes. Nous avons obtenu des rendements de 63 et 61 % pour les produits **(II.44)** et **(II.45)** respectivement (**tableau II.10, entrée 2, 3**). L'indole 3 carboxylate de méthyle fournit le produit de N-acylation **(II.46)** (**tableau II.10, entrée 3**) avec un rendement de 41%. Quand nous avons soumis le N-méthylindole sous les mêmes conditions, nous n'avons pas pu isoler de C-acylindoles.

Tableau II.10: réarrangement de Claisen avec l'indole



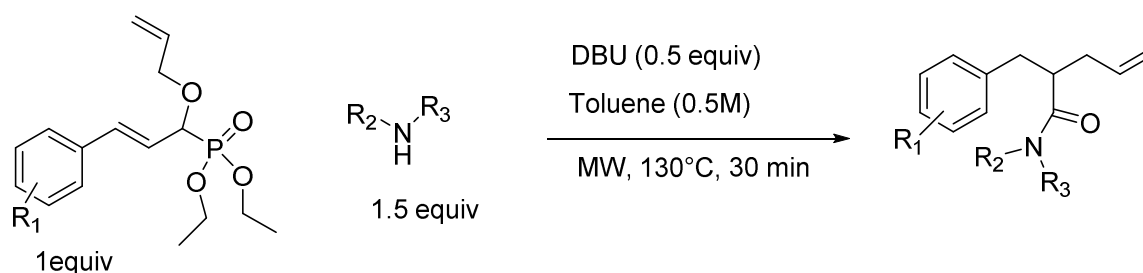
Entrée	Produit O-allylé	Indole	Produit final	Rendement
1	 II.24			63%

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

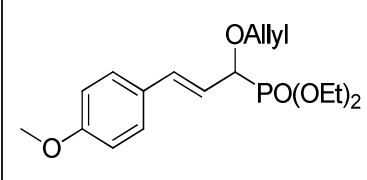
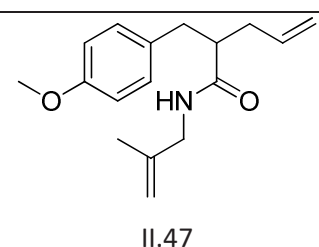
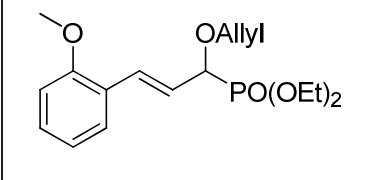
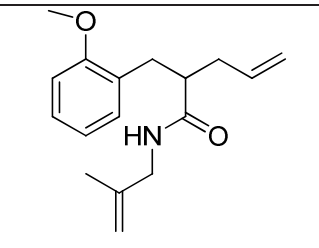
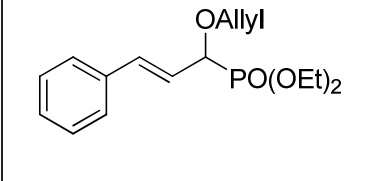
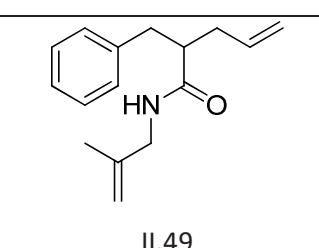
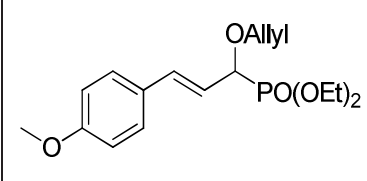
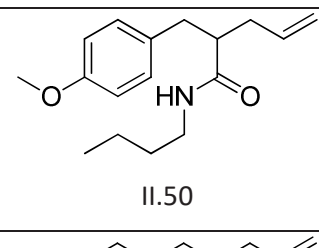
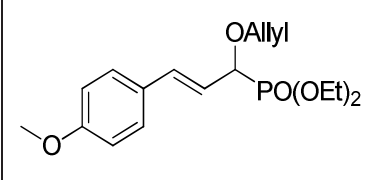
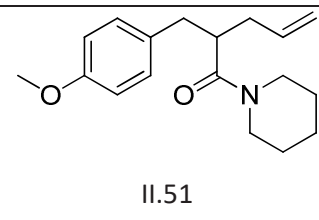
			II.44	
2	 <p>II.29</p>	 <p>II.45</p>		61%
3	 <p>II.24</p>	 <p>II.46</p>		41%

Toujours à la recherche d'autres nucléophiles, nous nous sommes intéressés aux amines. Dans le cas des amines, la réaction se déroule à 130 °C sous micro-onde pendant 30 minutes au lieu de 140° C. Nous utilisons 1.5 équivalent d'amine en présence de 0.5 équivalent de DBU. Le solvant utilisé est le toluène. Les rendements obtenus varient de 60 à 66% (**tableau II.11, entrée 1 à 3**) quand il s'agit 2-methylprop-2-en-1-amine. L'utilisation de la n-butylamine comme nucléophile a permis d'obtenir l'amide (**II.50**) avec un rendement de 77% (**tableau II.11, entrée 4**). L'amide disubstitué (**II.51**) a été par contre obtenu avec un rendement plus faible de 38% (**tableau II.11, entrée 5**).

Tableau II.11



Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

Entrée	Produit O-allylé	Produit final	Rendement
1		 II.47	64%
2		 II.48	66%
3		 II.49	60%
4		 II.50	77%
5		 II.51	38%

Finalement nous nous sommes tournés vers l'éthane thiol dans l'intention de former le thio-ester (**II.50**), la réaction se déroule dans un mélange de solvants (Toluene/Ethanethiol 2 : 1) avec 0.5 équivalent de DBU pendant 30 min à 150 °C. Le produit désiré a été obtenu avec un rendement de 67 % (**Schéma II.59**).

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocycles et au réarrangement de Claisen

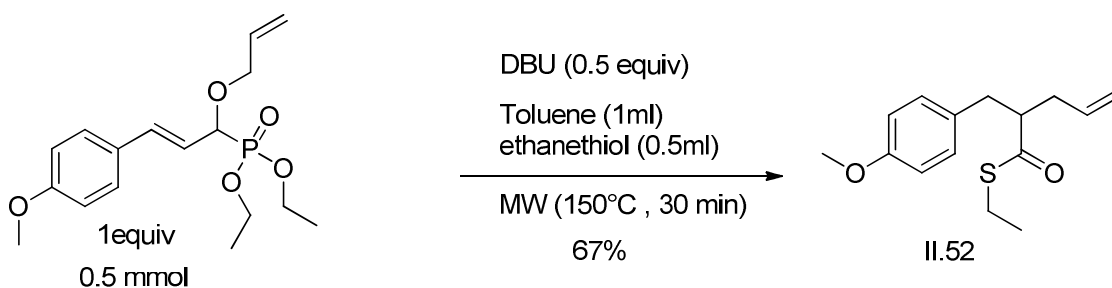


Schéma II.59

IV. Réarrangement de Claisen en présence de $(\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3)$

Après avoir exploré les différents réarrangements de Claisen en présence d'une base, nous nous sommes tournés vers le réarrangement de Claisen en présence d'un catalyseur métallique. Le $\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ est bien connu comme catalyseur d'isomérisation des oléfines¹¹⁰. Malheureusement avec les α -hydroxyphosphonates O-allylés, nous n'avons pas réussi à isoler un produit assez pur (impureté présente dans les spectres RMN). Nous nous sommes alors tournés vers les α -hydroxy-amides O-allylés.

1. Préparation des α -hydroxy-amides O-allylés

La préparation des α -hydroxy-amides O-allylés s'est faite sur 2 étapes. Les α -hydroxy-amides sont d'abord préparés à partir d'un aldéhyde et d'un isonitrile en présence d'acide borique¹¹¹, puis nous avons soumis les α -hydroxy-amides aux mêmes conditions d'O-allylation des α -hydroxyphosphonates (**Schéma II.60**).

¹¹⁰ Wakamatsu, H.; Nishida, M.; Adachi, N.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3966.

¹¹¹ J. S. Kumar, S. C. Jonnalagadda, V. R. Mereddy, *Tetrahedron. Lett.*, 2010, *51*, 779-782

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

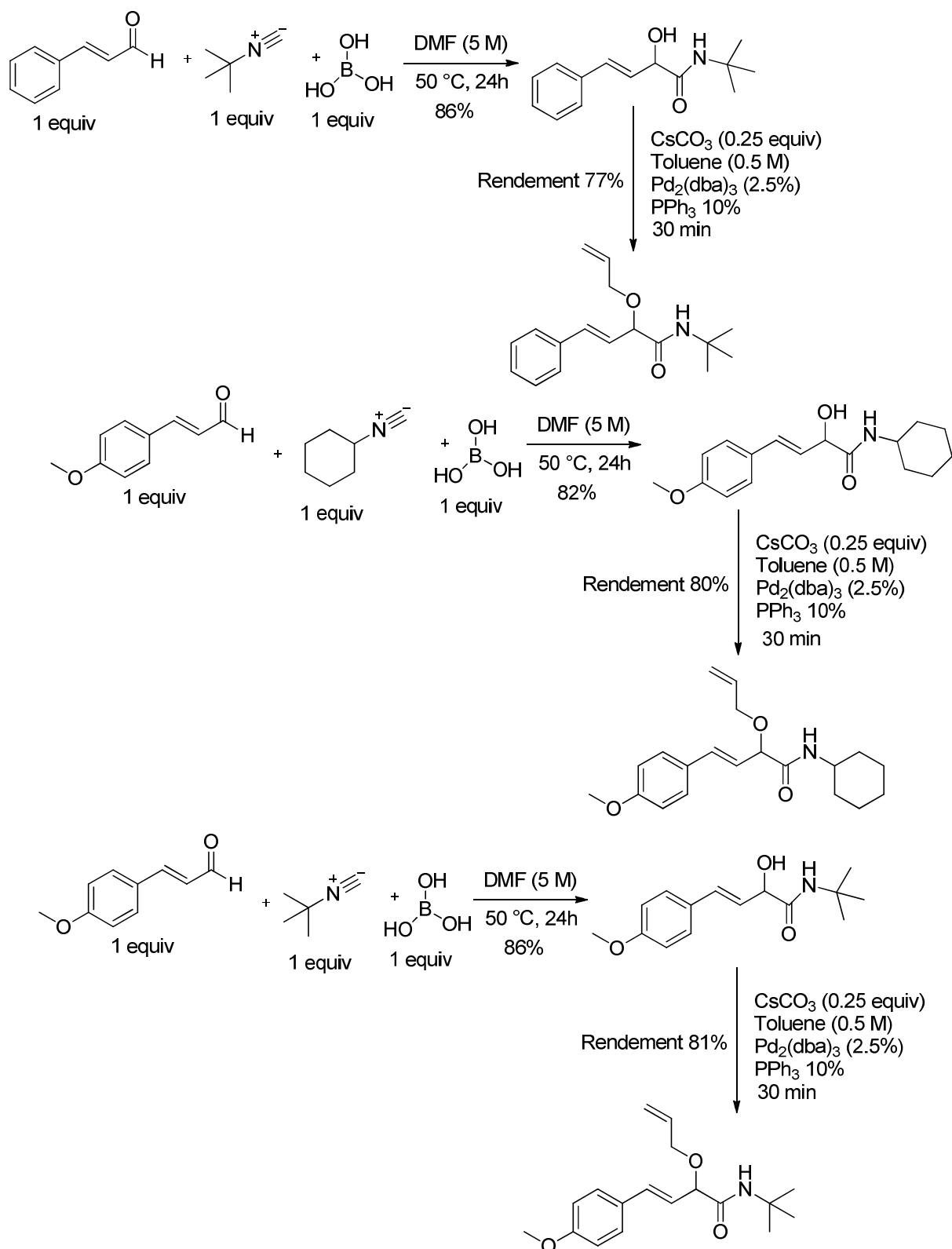


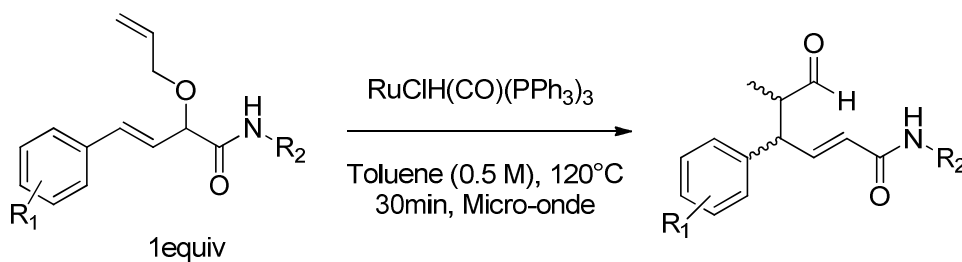
Schéma II.60

De manière générale, nous avons obtenu de bons rendements aussi bien pour la formation des α -hydroxy-amides que pour les α -hydroxy-amides O- allylés.

2. Réarrangement des α -hydroxy-amides O-allylés en présence de $(\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3)$

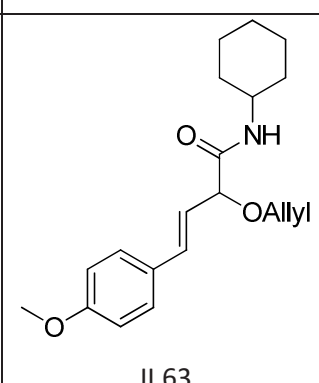
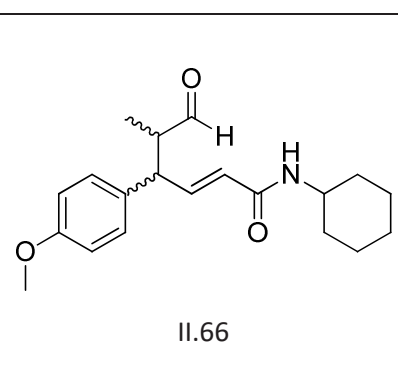
Les réactions se sont déroulées en présence de 5 mol% de $\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ dans du toluène (0.5M) sous micro-ondes pendant 30 minutes à 120°C. Les rendements obtenus varient de 65 à 85 % avec les mélanges des deux diastéréoisomères (1 :1) (**Tableau II.13**).

Tableau II.13



Entrée	Produit O-allylé	Produit final	Rendement
1	 II.61	 II.64	78% (1 :1)
2	 II.61	 II.65	69% (1 :1)

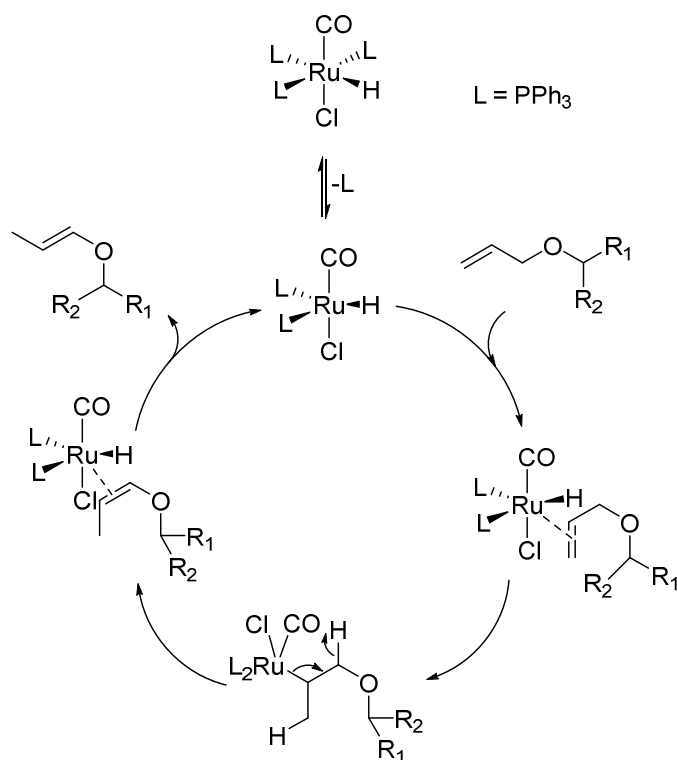
Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

	II.62		
3	 <p>II.63</p>	 <p>II.66</p>	<p>85% (1 :1)</p>

Le mécanisme d'isomérisation avec l'hydure du complexe ruthénium passe par une séquence d'addition-élimination¹¹². L'alcène se coordonne à l'hydure du complexe-métal, puis la double liaison s'insère dans la liaison Ru-H du complexe-métal Ruthénium conduisant à un intermédiaire alkyl ruthénium. S'ensuit par une β -élimination d'hydure donnant le produit isomérisé et régénérant l'espèce catalytique (**Schéma II.61**).

¹¹² D. V. Mc Grath, R. H. Grubbs, *Organometallics*, **1994**, 13, 224

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

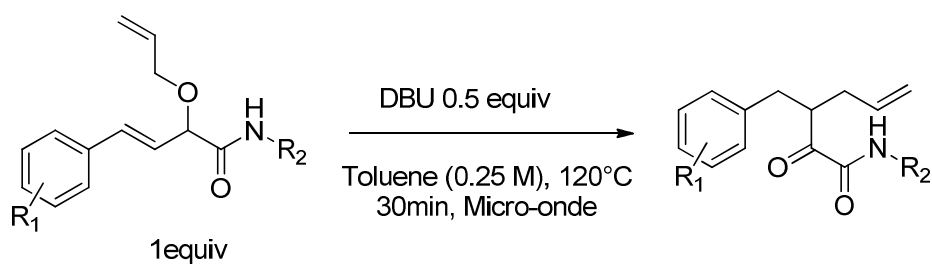


3. Réarrangement des α -hydroxy-amides O-allylés en présence de base (DBU)

Après le succès du réarrangement de Claisen en présence de $\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$, nous avons décidé d'explorer ce réarrangement en présence de base. 0.5 Équivalent de DBU a été utilisé comme base dans du toluène (0.25 M) et mis sous micro-ondes pendant 30 minutes à 120°C . Les α -hydroxy-amides O-allylés se sont réarrangés en ketoamides α -allylés. Nous avons obtenus des rendements de 65 à 88% (**Tableau II.12**)

Chapitre II : O-allylation des α -hydroxyphosphonates catalysée par le palladium : application à la synthèse des phosphono-oxahétérocyles et au réarrangement de Claisen

Tableau II.12



Entrée	Produit O-allylé	Produit final	Rendement
1	 II.61	 II.67	88%
2	 II.62	 II.68	65%
3	 II.63	 II.69	79%

F. Conclusion

Les hétérocycles oxygénés à 5 et 6 atomes substitués en position 2 par un groupement phosphonate sont des composés d'intérêts dans le secteur pharmaceutique. Ils ont attiré beaucoup d'attention au fil des années à cause de leur activité biologique. Nous avons développé une nouvelle voie d'accès à ces phosphono-oxahétérocycles via la cascade Pudovik/ Tsuji-Trost/ Metathèse. Par ailleurs nous avons aussi démontré l'intérêt de la réaction de Pudovik du cinnamaldehyde pour des tandem Tsuji-Trost/ Claisen par la formation de dérivés d'acides α allylés. L'étude a été étendue aux α -hydroxy-amides. Nous avons aussi réussi avec les α -hydroxy-amides O-allylés les réarrangements de Claisen après une isomérisation catalysée par le $\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ nous permettant ainsi d'obtenir des α ceto amides.

**Chapitre III : Addition des acides boroniques sur les
silylnitronates en absence de métal**

A. Introduction

Dans le chapitre I, nous avons étudié les réactions multicomposants A3 qui sont une variante des réactions de Mannich (réaction faisant intervenir une amine, du formaldéhyde et un aldéhyde ou une cétone)¹¹³. La réaction de Petasis est aussi une variante des réactions de Mannich dont le nucléophile est cette fois-ci un acide boronique¹¹⁴. Elle se déroule par un transfert intramoléculaire d'aryle à travers la formation d'un complexe boronate. Nous avons ainsi supposé que la formation du complexe boronate et le transfert d'aryle pouvait aussi se réaliser en utilisant les silylnitronates comme réactifs (**Schéma III.1**).

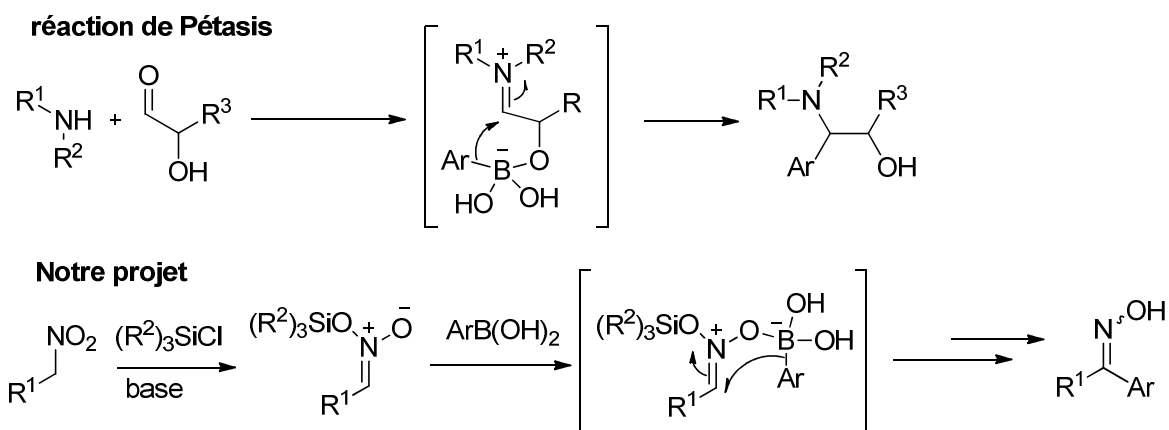


Schéma III.1

Bien que le scope de cette réaction se soit révélé limité, nous avons pu synthétiser diverses oximes α,β -insaturées. Nous avons par la suite valorisé ce résultat en synthétisant des isooxazoles par une cyclisation oxydante des oximes obtenues (**Schéma III.2**).

¹¹³ Reviews: a) M. Tramontini, *Synthesis*, 1973, 703; b) M. Arend, B. Westermann, N. Rish, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 1044-1070.

¹¹⁴ Reviews : a) N. R. Candeias, F. Montalbano, P. M. S. D. Cal, P. M. P. Gois, *Chem.*, 2010, 110, 6169; C. A. Guerera, T. R. Ryder, *ACS Symposium Series*, **2016**, 1236, 275-311

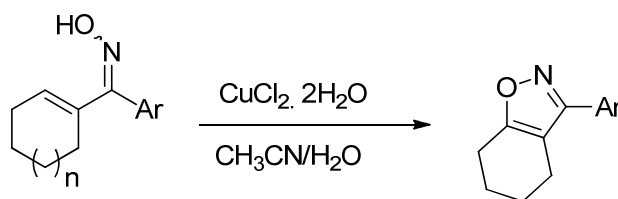


Schéma III.2

Après un bref aperçu sur la chimie des acides boroniques et des nitronates, nous présenterons le nouveau couplage des acides boroniques avec des silylnitronates et aussi la cyclisation oxydante des oximes α,β -insaturées issues de ce couplage.

B. Bibliographie

I. Les acides boroniques

1. Préparation

Les acides boroniques peuvent être obtenus par plusieurs voies. La première synthèse des acides boroniques a été rapportée en 1860 par Edward Frankland¹¹⁵. Il a préparé l'acide ethylboronique en deux étapes. Premièrement le diethylzinc réagit avec triethylborate pour fournir le triethylborane. Ce dernier est ensuite oxydé à l'air pour donner l'acide ethylboronique (**Schéma III.3**).

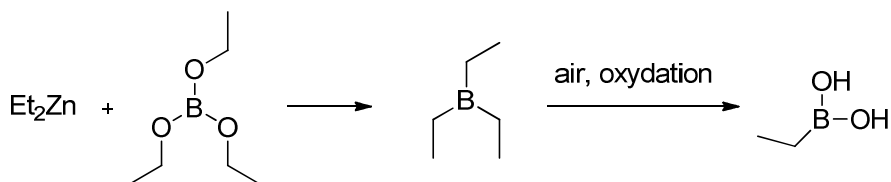


Schéma III.3

¹¹⁵ E. Frankland, B. Duppa, Proc. R. Soc. Land., **1860**, 10, 568-570

Chapitre III : Addition des acides boroniques sur les silylnitronates en absence de métal

Les méthodes les plus utilisées pour accéder aux acides arylboroniques sont les couplages des composés organométalliques avec des esters boroniques. En 1931, Johnson et al. ont mis au point la méthode de synthèse des acides arylboroniques la plus utilisée en faisant réagir des bromures d'arylmagnésium avec du tri-n-butylborate à -70°C ¹¹⁶¹¹⁷ (Schéma III.4).

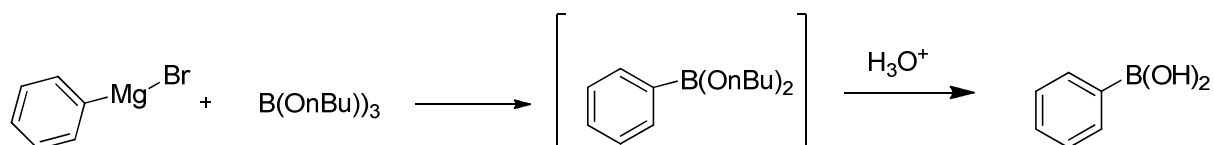


Schéma III.4

Les arylboroniques peuvent être aussi synthétisés après une métallation des arènes fonctionnalisés. La métallation des arènes fonctionnalisés par un groupement ortho directeur comme une amine, un éther, une anilide, un ester ou un amide est une voie pour accéder à des intermédiaires arylmétaux pouvant réagir avec les esters borates. Les premiers travaux portaient sur l'ortholithiation des N, N, dialkylbenzylamines qui permettaient de fournir des acides ortho-méthylamino-benzeneboroniques¹¹⁸ (Schéma III.5).

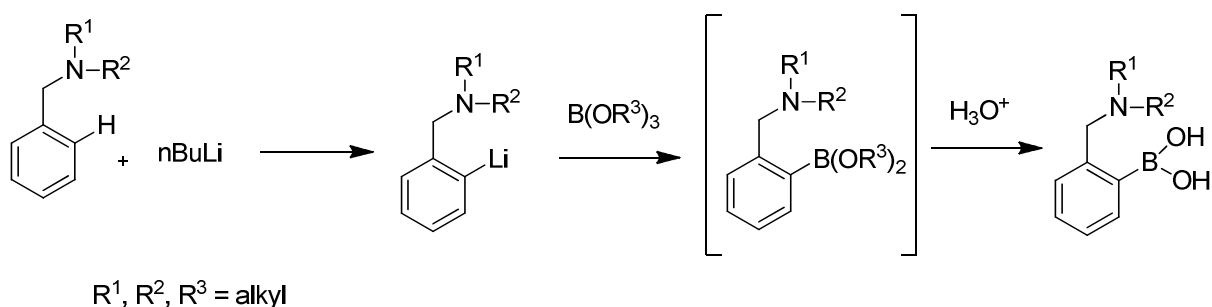


Schéma III.5

¹¹⁶W. Seaman, J. R. Johnson, J. Am. Chem. Soc. **1931**, 53, 711-723

¹¹⁷ F. R. Bean, J. R. Johnson, J. Am. Chem. Soc., **1932**, 54, 4415-4425

¹¹⁸a) G. marr, R. E. Moore, B. W. Rockett, J. Organomet. Chem. **1967**, 7, 11-13; b) R. T. Hawkins, D. B. Stroup, J. Org. Chem., **1969**, 34, 1173-1174

Chapitre III : Addition des acides boroniques sur les silylnitronates en absence de métal

Les acides arylboroniques peuvent être aussi obtenus par une transmétallation des trialkylaryl silanes et stannanes par le tribromure de bore ¹¹⁹ (Schéma III.6).

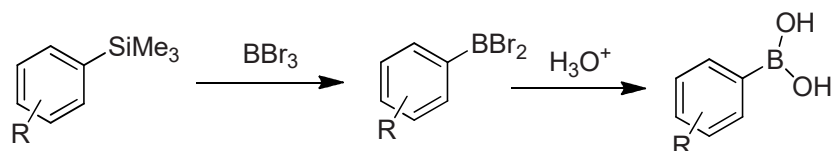


Schéma III.6

Les complexes de Pd (0) catalysent aussi les couplages entre les halogénures d'aryle et les composés diboronyles ¹²⁰ pour fournir après hydrolyse les acides arylboroniques (Schéma III.7).

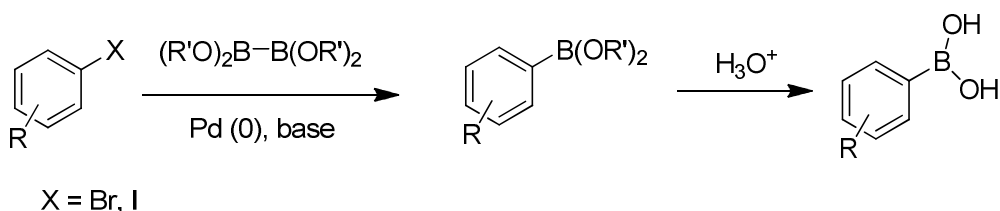


Schéma III.7

Les acides alcénylboroniques peuvent aussi être préparés par couplage organométallique, par transmétallation ou par catalyse avec un métal de transition comme observé pour les arylboroniques^{121, 122, 123}. D'autre part la métathèse croisée permet aussi

¹¹⁹ W. Haubold, J. Herdtle, W. Gollinger, W. Einholz, J. Organomet. Chem., **1986**, 315, 1-8

¹²⁰ T. Ishiyama, M. Muruta, N. Miyaura, J. Org. Chem. **1995**, 60, 7508-7510

¹²¹ J. Uenishi, K. Matsui, A. Wada, Tetrahedron Lett., **2003**, 44, 3093-3096

¹²² a) G. M. Farinola, V. Fiandanese, L. Mazzone, F. Naso, J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1995**, 2523-2524; b) F. Babudri, G. M. Farinola, V. Fiandanese, L. Mazzone, F. Naso, Tetrahedron **1998**, 54, 1085-1094.

¹²³ K. Takahashi, J. Takagi, T. Ishiyama, N. Miyaura, Chem. Lett. **2000**, 126-127

Chapitre III : Addition des acides boroniques sur les silylnitronates en absence de métal

d'obtenir des complexes d'acides alkenylboroniques à partir des alcènes boroniques et des alcènes terminaux ¹²⁴ (Schéma III.8).

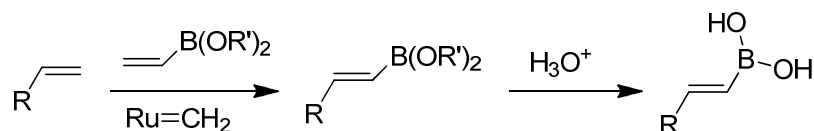


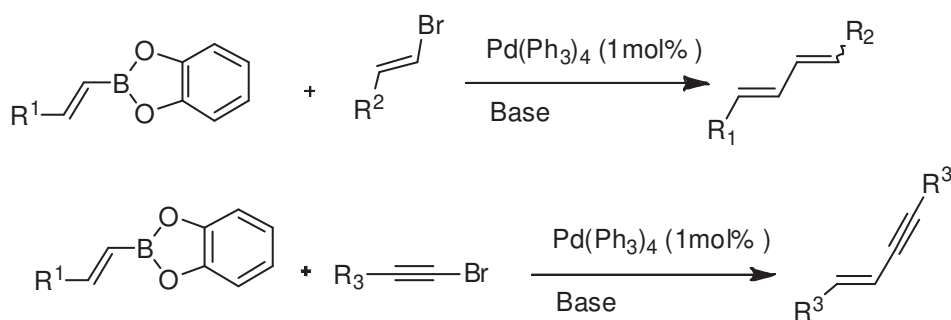
Schéma III.8

Les acides alkyboroniques peuvent être aussi préparés à partir des organomagnésiens et des organolithiens par réaction avec les borates. L'ester méthylborononique est par exemple obtenu à travers la condensation du méthyllithium avec du triisopropylborate ¹²⁵.

2. Réactivité des acides boroniques

a. Réaction de Suzuki

En 1979, Suzuki a mis au point un couplage entre les 1-alkenylboranes et les 1-halogéures alc-1-ènes ou alc-1-yne permettant de fournir les diènes et les ènynes par une catalyse au palladium ¹²⁶ (Schéma III.9).



¹²⁴a) S. J. Connon, S. Blekert, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 1900-1923; b) H. E. Blackwell, D. J. O'Leary, A. K; Chatterjee, R. A. Washenfelder, D. A. Bussmann, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem.*, **2000**, 122, 58-71.

¹²⁵ H. C. Brown, T. E. Cole, *Organometallics*, **1983**, 2, 1316-1319.

¹²⁶ N. Miyaura, A. Suzuki, *J. C. S. Chem. Comm.*, **1979**, 0, 866-867

Schéma III.9

Plus tard, cette réaction a été étendue à divers substrats pour fournir des couplages aromatique-aromatique des halogénures d'aryles et des acides arylboroniques conduisant à des biaryles¹²⁷ (**Schéma III.10**).

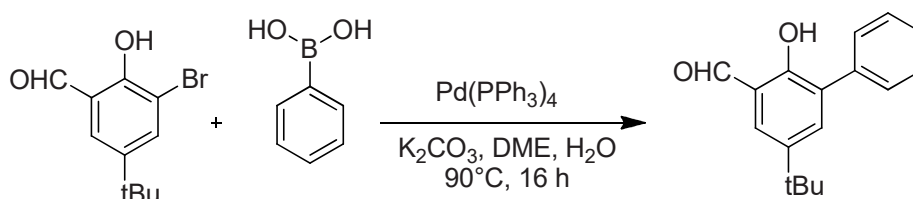


Schéma III.10

Le mécanisme proposé pour la réaction de Suzuki¹²⁸ est présenté ci-dessous (**Schéma III.11**). La réaction se fait en 4 étapes. La première étape est une addition oxydante du palladium (0) sur l'halogénure suivie d'un échange d'anion entre la base et l'intermédiaire (**III.1**). Il se produit ensuite une transmétallation entre le palladium (II) et le complexe borate pour donner l'intermédiaire (**III.2**). Finalement une élimination réductrice de l'intermédiaire (**III.2**) fournit le produit final et le palladium (0) est régénéré.

¹²⁷ M. A. Zhuravel, S. T. Nguyen, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 7925-7928

¹²⁸ K. Matos, J. A. Soderquist, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63 (3), 461-470

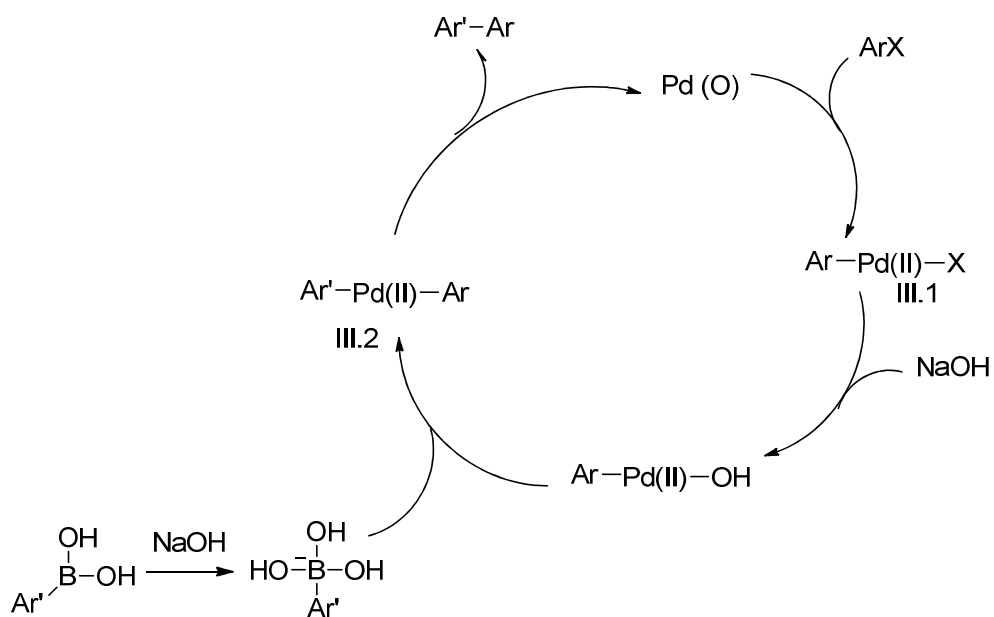


Schéma III.11

b. Addition des acides organoboroniques sur des cétones α,β -insaturées

En 1997, Miyaura et al. ont été les premiers à mettre au point un couplage entre des acides aryl ou alcénylboroniques et des cétones α,β -insaturées catalysé par un complexe de rhodium ¹²⁹ (Schéma III.12).

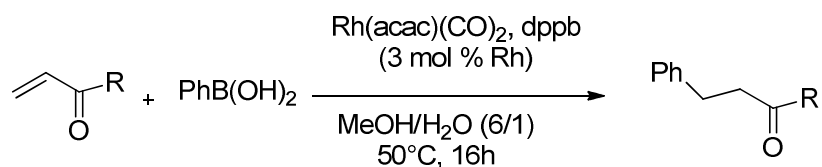


Schéma III.12

¹²⁹ M. Sakai, H. Hayashi, N. Miyaura, Organometallics **1997**, 16, 4229-4231

Chapitre III : Addition des acides boroniques sur les silylnitronates en absence de métal

En 2002, Hayashi et al. ont proposé un mécanisme réactionnel pour cette réaction ¹³⁰ (**Schéma III.13**). L'acide phénylboronique subit une transmétallation avec l'hydrosorodhium (**III.3**) pour donner le phénylrhodium (**III.4**). L'insertion du complexe rhodium dans l'énone fournit l'oxaallylrhodium (**III.5**) qui par hydrolyse nous donne notre produit final.

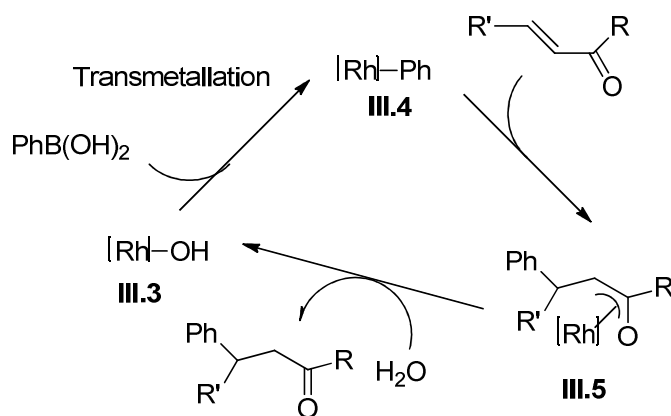


Schéma III.13

c. Addition nucléophile des acides boroniques sur les dérivés imines et iminiums

En 1993, Petasis et al. ont rapporté pour la première fois une réaction multicomposant entre une amine secondaire, le formaldéhyde et un acide vinylboronique. Cette réaction a permis de synthétiser le naftifine (antifongique)¹³¹ (**Schéma III.14**).

¹³⁰ T. Hayashi, M. Takahashi, Y. Takaya, M. Ogasawara, J. Am. Chem. Soc., **2002**, 124, 5052-5058.

¹³¹ N. A. Petasis, I. Akritopoulou, TetrahedronLett., **1993**, 34, 583-586.

Chapitre III : Addition des acides boroniques sur les silylnitronates en absence de métal

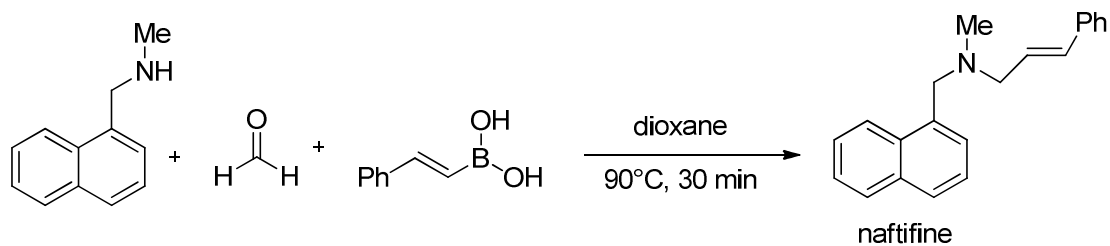


Schéma III.14

Plus tard en 1997, Petasis et Zavialov ont réussi à élargir cette réaction à la synthèse des acides α -aminés ¹³² (Schéma III.15).

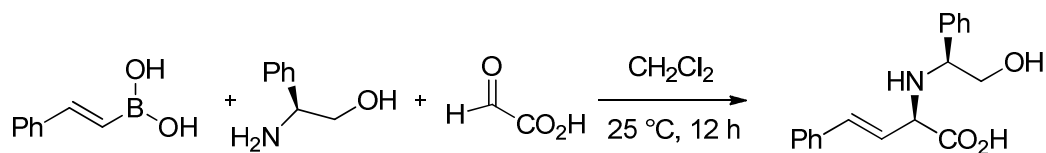
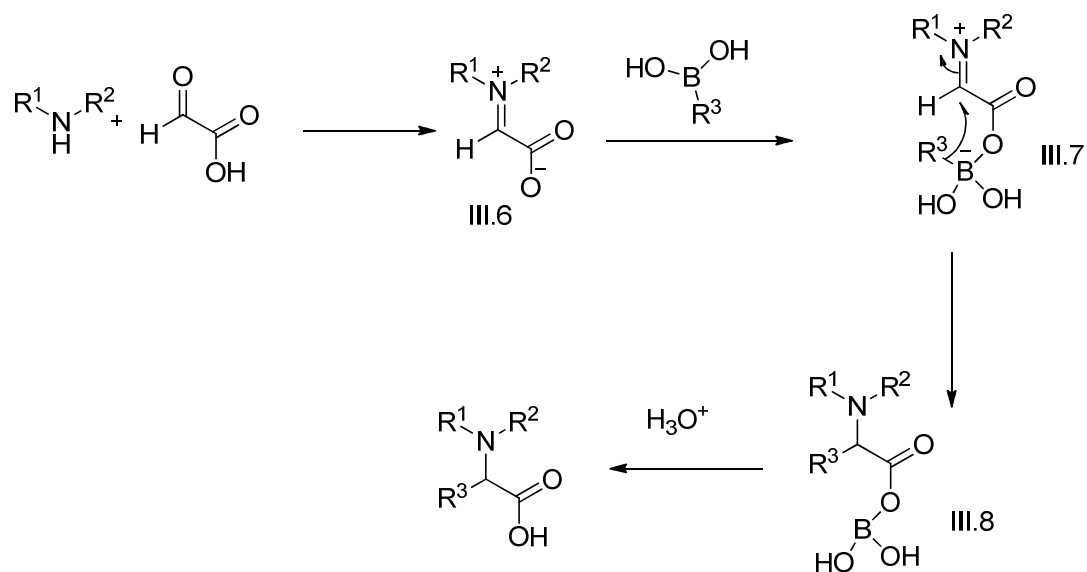


Schéma III.15

Plusieurs études ont porté sur le mécanisme réactionnel de la réaction de Petasis¹³³. Dans le cas du couplage de l'acide glyoxylique, d'une amine secondaire et d'un acide boronique par exemple, la réaction débute par la formation de l'ion iminium (III.6), suivie de la complexation de l'acide boronique pour former l'intermédiaire (III.7). Le transfert du groupement aryle permet ainsi d'obtenir l'intermédiaire (III.8) qui donne finalement par hydrolyse l'acide α -aminé (Schéma III.16).

¹³² N. A. Petasis, I. A. Zavialov, J. Am. Chem. Soc., **1997**, 119, 445-446.

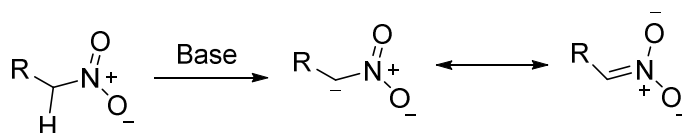
¹³³ N. R. Candeias, F. Montalbano, P. M. S. D. Cal, P. M. P. Gois, Chem. Rev. **2010**, 110, 6169-6193.



II. Les nitronates

1. Réactivité et synthèse

Les dérivés nitrés possédant des hydrogènes en α sont relativement acides avec des pK_a de l'ordre de 17 (dans le DMSO)¹³⁴ et sont susceptibles de former les carbanions en présence d'une base plus ou moins forte (**Schéma III.17**). Selon la nature de l'électrophile, du nitronate, et des conditions expérimentales de la réaction, le composé nitro aliphatique se comportera comme un C-nucléophile ou un O-nucléophile¹³⁵. De manière générale, les attaques se font cinétiquement sur l'oxygène. Lorsque ces dernières sont réversibles, elles conduisent la plupart du temps à des produits de C-alkylation plus stables.



¹³⁴ http://evans.rc.fas.harvard.edu/pdf/evans_pKa_table.pdf (Evans pKa table)

¹³⁵ K. Torsell, Nitrile oxides, Nitrones and nitronates in OrganicSynthesis, New York, **1988**.

a. La C-fonctionalisation des nitro aliphatiques

Les trois principales réactions de cette famille sont la réaction d'Henry, les additions de Michael et les réactions de Mannich. La réaction d'Henry est une réaction de condensation entre un nitroalcane et un aldéhyde ou une cétone. Elle a été décrite pour la première fois en 1895 par Louis Henry ¹³⁶ (**Schéma III.18**)



Schéma III.18

Les nitroalcanes réagissent aussi avec les accepteurs de Michael pour conduire à la formation d'adduits de Michael¹³⁷ (**Schéma III.19**).

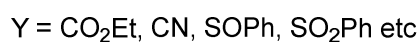
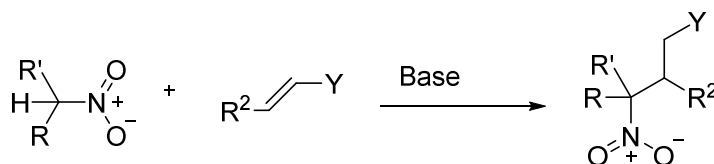


Schéma III.19

La réaction de nitro-Mannich ou aza-Henry est une addition nucléophile des nitronates sur les imines. Elle a été décrite pour la première fois en 1896 par Louis Henry¹³⁸. Il avait fait interagir le méthanolamine issu de la pipéridine et du formaldéhyde avec le nitrométhane ou le nitroéthane pour fournir les tri- et dipipéridines (**Schéma III.20**).

¹³⁶ L. Henry, C. R. H. Seances., Acad. Sci., **1895**, 120, 1265

¹³⁷ Classical procedures, see, Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4 th Ed., ed. by E. Muller, Vol.X/ Part 1, George Thieme Verlag, Stuttgart, 1971.

¹³⁸ L. Henry, Bull. Acad. R. Belg., **1896**, 32, 33

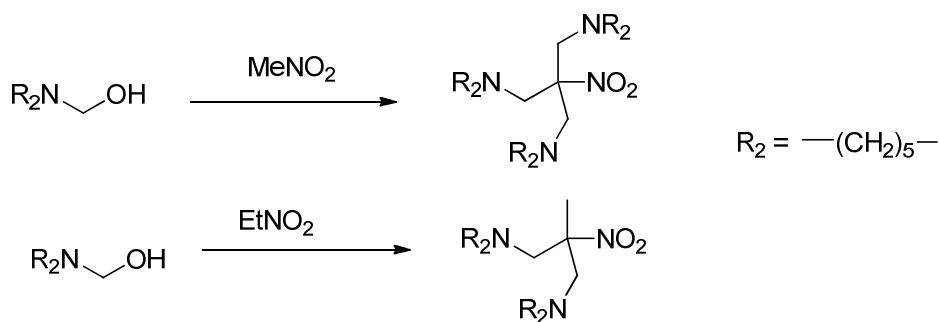


Schéma III.20

b. Synthèse des nitronates

L'attaque d'un nitronate sur l'oxygène fournit des esters nitroniques. Une des méthodes les plus aisées pour générer les nitronates d'éthyle et de méthyle est la réaction entre les nitroalcanes et le diazométhane ou le diazoéthane ¹³⁹ (Schéma III.21).

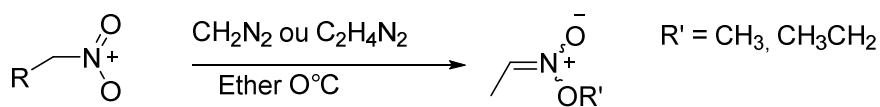


Schéma III.21

La plupart de ces esters nitroniques sont instables et se convertissent souvent dans les conditions de la réaction en oximes et en composés carbonylés¹⁴⁰ (Schéma III.22).

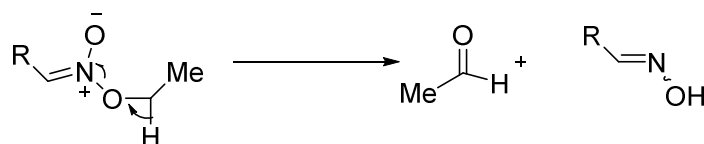


Schéma III.22

¹³⁹ R. Gree, R. Carrie, TetrahedronLett, **1971**, 12, 4117.

¹⁴⁰N. Kornblum, R. A. Brown, J. Am. Chem. Soc., **1964**, 86, 2681

Chapitre III : Addition des acides boroniques sur les silylnitronates en absence de métal

L'acylation des nitroalcanes est observée avec les anhydrides d'acides et les chlorures d'acyles pour fournir les nitronates d'acyles¹⁴¹. Les nitroalcanes sont convertis en sels de nitronates in situ avant l'addition de l'agent acylant (**Schéma III.23**).

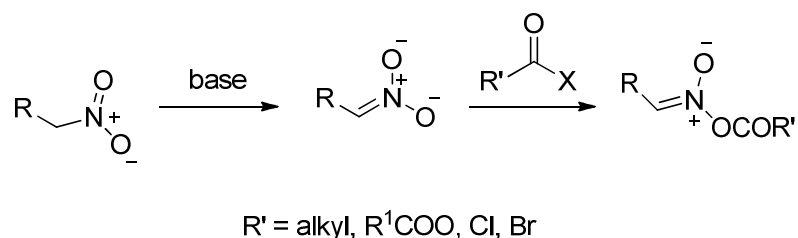


Schéma III.23

Une des applications de la réactivité des acylnitronates est la réaction de Mukaiyama. C'est une réaction entre les nitroalcanes et les phenylisocyanates pour fournir les oxydes de nitrile (**Schéma III.24**)¹⁴².

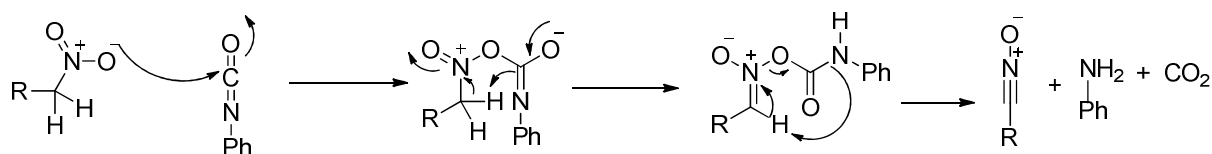


Schéma III.24

En 1974, une méthodologie de synthèse des silylnitronates a été rapportée par Joffe et al.¹⁴³ Les silylnitronates sont obtenus de manière quantitative en faisant réagir un nitroalkane avec un excès du N, O-bis (triméthylsilyl) acetamide. Cependant la purification

¹⁴¹ a) C. R. Kerber, M. J. Hodos, *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 1169 ; b) A. Mc Killop, R. Kobylecki, *Tetrahedron*, **1974**, 30, 1365 ; L. H. White, W. J. Consideine, *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 626 ; d) T. Mukaiyama, T. Hoshino, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 5339

¹⁴² T. Mukaiyama, T. Hoshimo, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82 (20), 5339-5342

¹⁴³ M. V. Kashutina, S. L. Joffe, V. A. Tartakovskii, *Doklady Akad., Nauk., S.S.S.R.*, **1974**, 218, 109

Chapitre III : Addition des acides boroniques sur les silylnitronates en absence de métal

du produit reste un problème dû à la contamination par l'excès de l'agent silylant et à la formation de l'acétamide difficile à séparer (**Schéma III.25**).

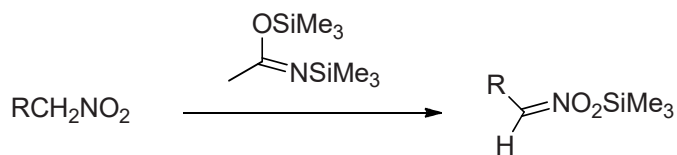


Schéma III.25

Plus tard en 1978, Torsell et al. ont développé une autre méthodologie de synthèse des silylnitronates en faisant réagir les nitroalcanes primaires avec le chlorure de triméthylsilyle en présence de triéthylamine comme base¹⁴⁴ (**Schéma III.26**).

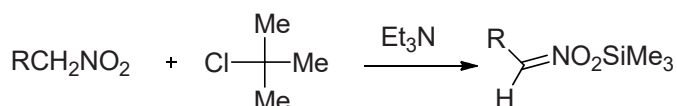


Schéma III.26

2. Réactivité des silylnitronates

Les silylnitronates sont connus pour leur capacité à participer à des cycloadditions [3+2] conduisant à la formation d'isoxazolines¹⁴⁵ (**Schéma III.27**)

¹⁴⁴ K. Torsell, O. Zeuthen, Acta chem. Scand. B32, **1978**, 118

¹⁴⁵ a) W. Dehaen, A. Hassner, Tetrahedron Lett, 1990, 31, 743; b) B. H. Kim, J. Y. Lee, Tetrahedron Assymetry, **1991**, 2, 1359

Chapitre III : Addition des acides boroniques sur les silylnitronates en absence de métal

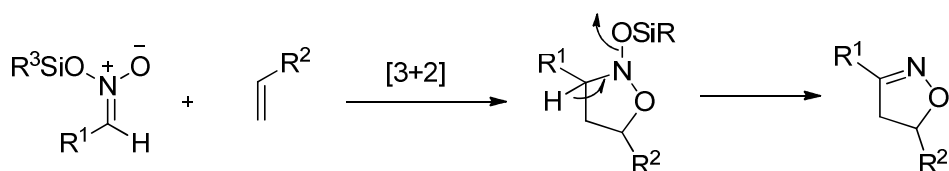
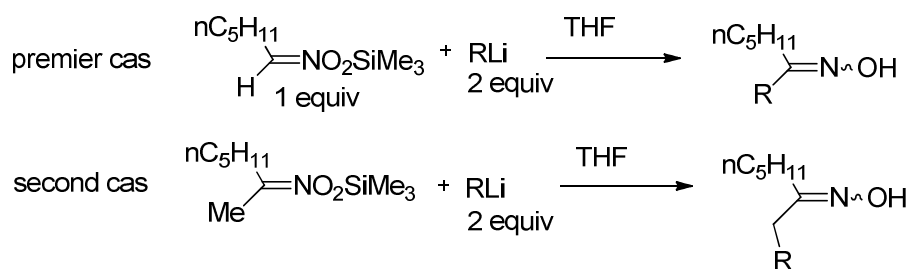


Schéma III.27

En 1981 Colvin et Robertson ont rapporté le couplage entre des nitronates silylés et des organolithiens ¹⁴⁶. La réaction se déroule avec deux équivalents d'organolithiens et le produit obtenu est une oxime. Deux cas se sont présentés en fonction de la nature du produit de départ. Dans le premier cas, le premier équivalent d'organolithien s'additionne sur le nitronate et le second équivalent réagit comme base. Dans le second cas, le premier équivalent d'organolithien réagit plutôt comme une base, et le second équivalent s'additionne sur l'intermédiaire pour conduire au produit final (**schéma III.28**).

¹⁴⁶ E. W. Colvin, A. D. Robertson, J. C. S. Chem. Com., **1981**, 952-953

Chapitre III : Addition des acides boroniques sur les silylnitronates en absence de métal



Mécanisme

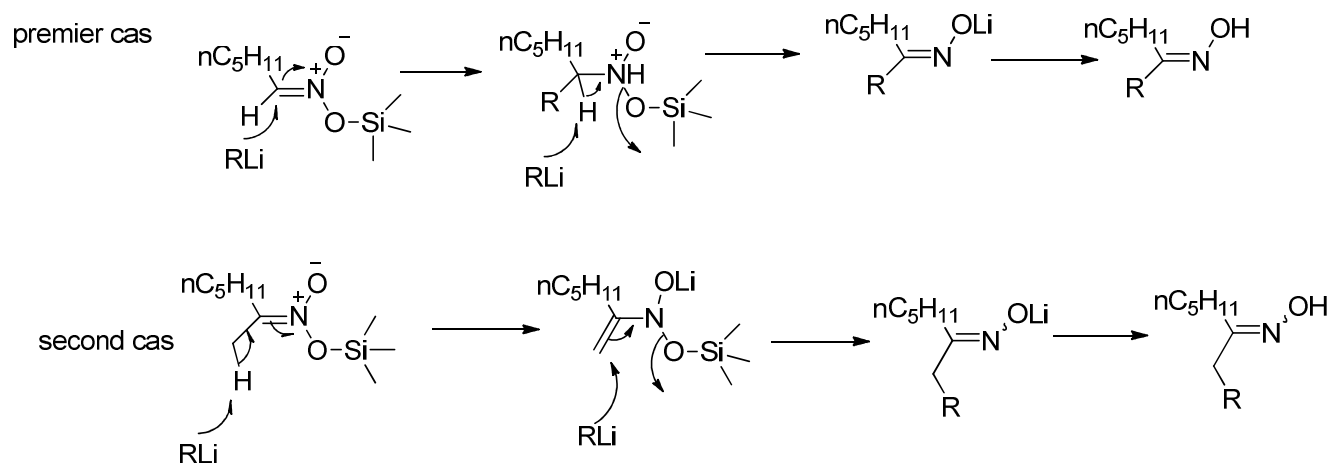


Schéma III.28

Les silylnitronates réagissent avec les aldéhydes en présence d'une quantité catalytique d'ions fluorures pour former des nitroalcools silylés qui en présence d'hydrure de sodium fournissent des nitroalcènes. Le traitement par le tétra n-butylammonium (TBAF) des nitroalcools silylés fournit le nitroalcool correspondant (**Schéma III.29**).¹⁴⁷

¹⁴⁷ K. Lee, D. Y. Oh, *synthetic communications*, **1989**, 19 (17), 3055-3060

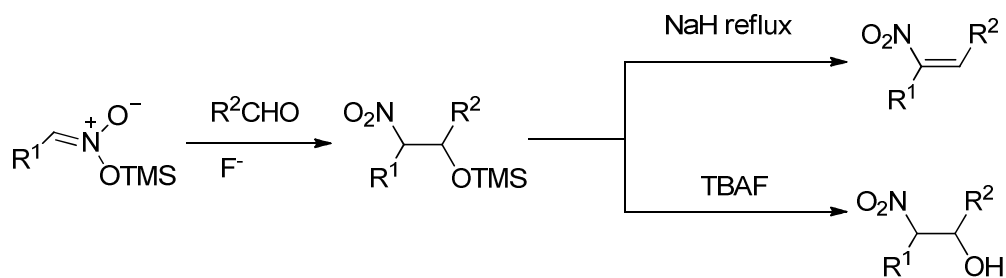


Schéma III.29

Les silylnitronates comme les autres nitronates peuvent être convertis en cétones (Reaction de Nef). Dans le cas des silylnitronates la réaction se déroule en présence d'acide métachloroperbenzoïque (MCPBA) (Schéma III.30).¹⁴⁸

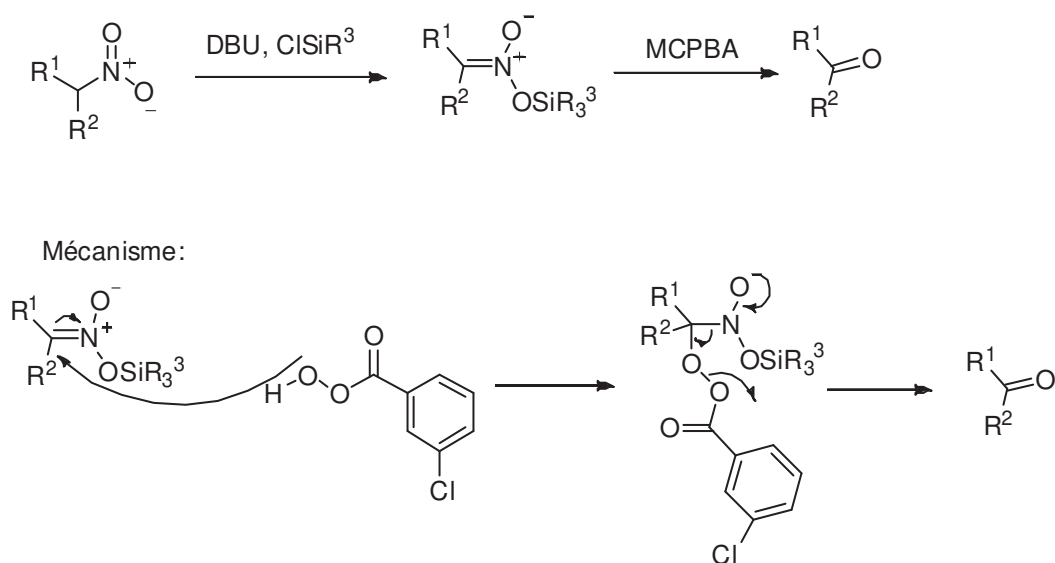


Schéma III.30

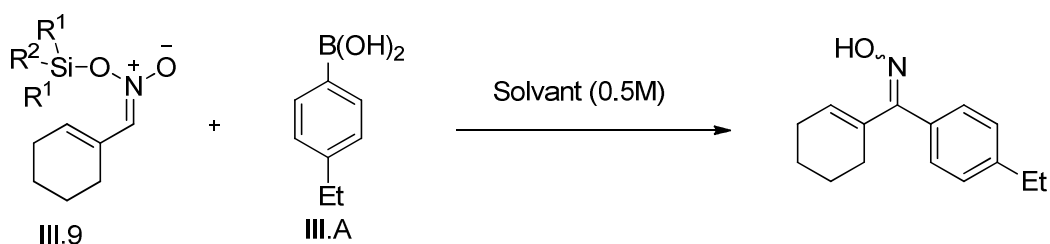
¹⁴⁸ J. M. Aizpurua, M. Oiarbide, C. Palomo, Tetrahedron Lett, **1987**, 28, 5361

C. Couplage entre les silylnitronates et les acides boroniques

I. Mise au point de la synthèse des oximes à partir des silylnitronates

Pour la mise au point de notre méthodologie, nous avons choisi le nitronate (**III.9**) préparé à partir du nitromethylcyclohexene, du chlorure de t-butyl-dimethylsilylnitronate, et de la triéthylamine. Le premier essai a été fait avec un équivalent du nitronate (**III.9**) et d'un équivalent d'acide 4-ethylphenyl boronique (**III.A**) dans l'acétonitrile à 50°C, nous avons eu le plaisir d'obtenir la formation du produit (**III.20**) avec un rendement de 17 % (**tableau III.1, entrée 1**). L'utilisation du DMF comme solvant ne nous a pas permis d'obtenir l'oxime (**tableau III.1, entrée 2**). Par contre l'utilisation du toluène comme solvant à 80 °C nous a permis d'obtenir un rendement de 31 % (**tableau III.1, entrée 3**). En augmentant le nombre d'équivalents d'acide boronique à deux, le rendement augmente à 61 % (**tableau III.1, entrée 4**). Le meilleur rendement (68 %) a été obtenu en utilisant l'acétonitrile comme solvant à 70 °C avec 2 équivalents d'acide boronique (**tableau III.1, entrée 6**). En changeant le groupement t-Butyldimethylsilyl par le triphenylsilyl, aucune formation d'oxime (**III.20**) n'a été observée (**tableau III.1, entrée 7**).

Tableau III.1



Entrée	R ¹	R ²	III.a	Conditions	Rendement
1	t-Bu	Me	1 equiv	Acétonitrile (50°C, 1h30)	17 %
2	t-Bu	Me	1 equiv	DMF (50°C, 1h 30)	0 %

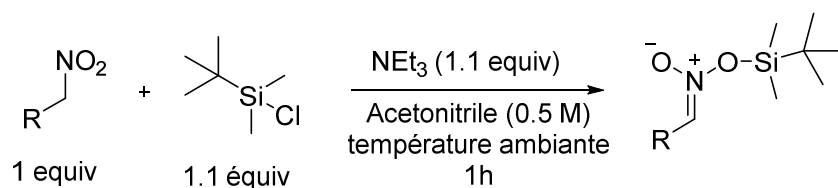
Chapitre III : Addition des acides boroniques sur les silylnitronates en absence de métal

3	t-Bu	Me	1 equiv	Toluène (80°C, 1h)	31 %
4	t-Bu	Me	2 equiv	Toluène (80°C, 1h)	61 %
5	t-Bu	Me	2 equiv	Acétonitrile (50°C, 1h)	31 %
6	t-Bu	Me	2 equiv	Acétonitrile (70°C, 30 min)	68 %
7	Ph	Ph	2 equiv	Acétonitrile (70°C, 30 min)	0%

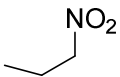
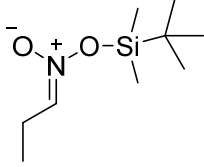
II. Préparation des silylnitronates

Pour préparer nos silylnitronates nous avons préféré faire réagir les nitroalcanes avec les halogénures de silyle en présence de triéthylamine. A cause de la faible stabilité hydrolytique du trimethylsilylnitronate, les t-butyl-dimethylsilylnitronates ont été choisis pour cette étude. Nous avons donc préparé plusieurs t-butyl-dimethylsilylnitronates en faisant varier les nitroalcanes en utilisant l'acétonitrile comme solvant et la triéthyl amine comme base. Une rapide filtration sur silice en ajoutant du dichlorométhane comme éluant permet d'isoler les t-butyl-dimethylsilylnitronates sans observer de dégradation. Les rendements obtenus sont tous quantitatifs (**tableau III.2**).

Tableau III.2



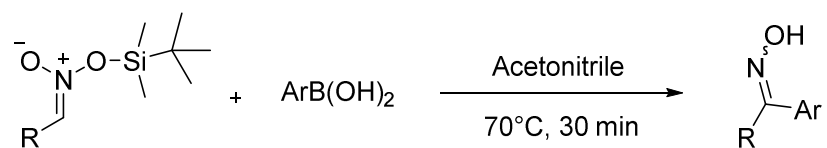
Entr\u00e9e	Compos\u00e9 nitro	Produit	Rendement
1			Quantitatif
2			Quantitatif
3			Quantitatif
4			Quantitatif
5			Quantitatif

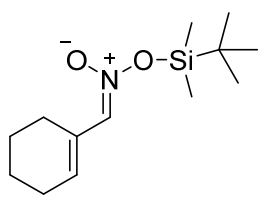
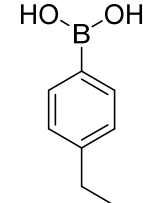
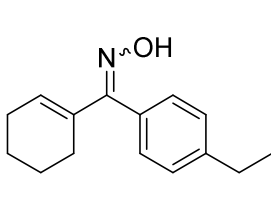
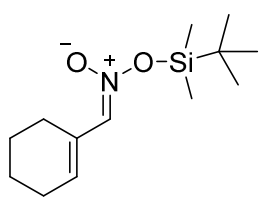
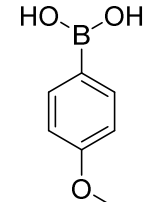
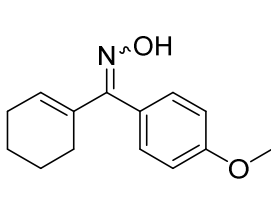
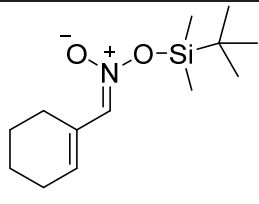
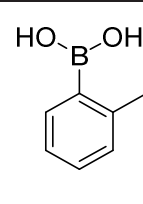
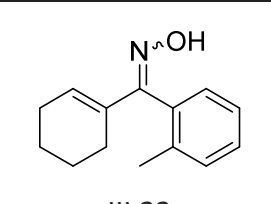
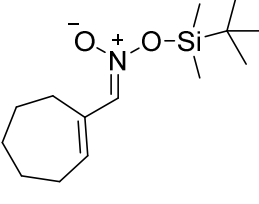
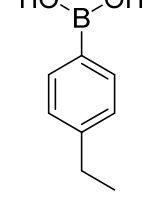
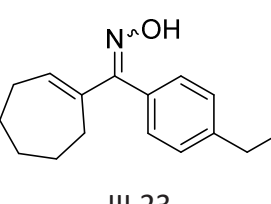
4		 <p style="text-align: center;">III.14</p>	Quantitatif
---	---	--	-------------

III. Etude du champ d'application

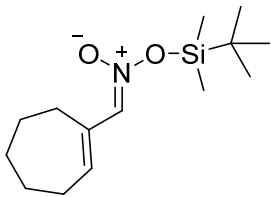
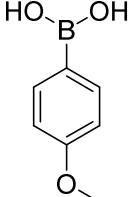
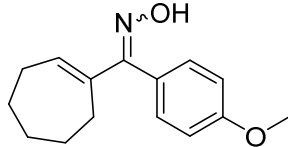
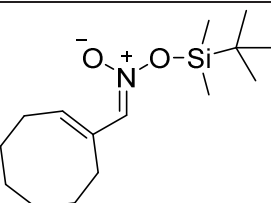
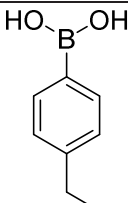
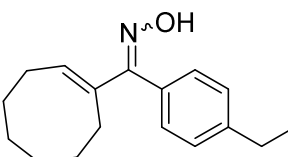
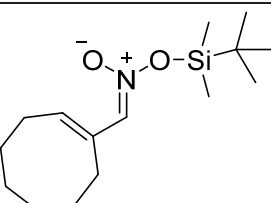
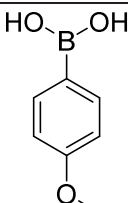
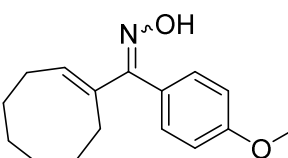
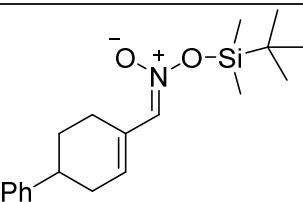
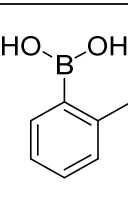
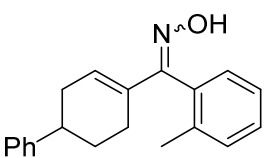
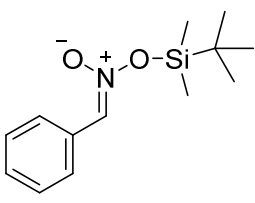
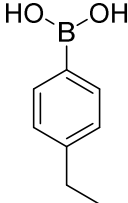
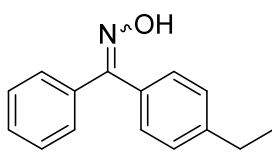
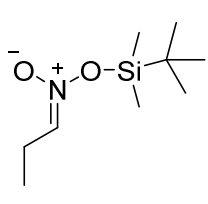
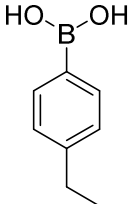
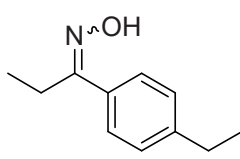
Après avoir préparé nos substrats de départ, et suite au résultat encourageant du couplage du silylnitronate (**III.9**) avec l'acide 4-éthylphényl boronique, nous avons décidé d'élargir le champ d'application avec différents silylnitronates et différents acides boroniques. Les résultats obtenus sont assemblés dans le tableau (**III.3**). La réaction se déroule à 70 °C pendant 30 minutes dans l'acétonitrile. Le couplage avec les dérivés 1-nitrométhylcycloalcènes donne lieu à la formation des oximes correspondantes avec des rendements modérés. Les oximes sont obtenues sous la forme d'un seul diastéréoisomère mais malheureusement, nous n'avons pas pu déterminer la nature cis ou trans de ces derniers. De manière surprenant, le silylnitronate provenant du nitrométhylbenzène ne nous a pas permis d'obtenir l'oxime correspondante (**tableau III.3, entrée 9**). Ce manque de réactivité est aussi observé avec le silylnitronate provenant du 1-nitropropane (**tableau III.3, entrée 10**). Bien que ces résultats limitent fortement le scope de notre réaction, il faut noter que les 1-nitrométhylcycloalcènes sont facilement accessibles par condensation du nitrométhane avec des cycloalkanones (voir chapitre IV, B., I.). L'oxime (**III.27**) a été ainsi préparée à partir du silylnitronate issu de la 4-phénylcyclohexanone (**tableau III.3, entrée 8**).

Tableau III.3



Entrée	Nitronate	Acide boronique	Produit	Rendement
1	 III.9	 III.A	 III.20	68 %
2	 III.9	 III.B	 III.21	52 %
3	 III.9	 III.C	 III.22	57 %
4	 III.10	 III.A	 III.23	53 %

Chapitre III : Addition des acides boroniques sur les silylnitronates en absence de métal

5	 <p>III.10</p>	 <p>III.B</p>	 <p>III.24</p>	47 %
6	 <p>III.11</p>	 <p>III.A</p>	 <p>III.25</p>	52 %
7	 <p>III.11</p>	 <p>III.B</p>	 <p>III.26</p>	49 %
8	 <p>III.12</p>	 <p>III.C</p>	 <p>III.27</p>	66 %
9	 <p>III.13</p>	 <p>III.A</p>	 <p>III.28</p>	0 %
10	 <p>III.14</p>	 <p>III.A</p>	 <p>III.29</p>	0 %

IV. Mécanisme réactionnel proposé

Le mécanisme réactionnel probable pour la conversion en oximes est présenté dans le schéma (III.31). La réaction débute probablement par une complexation du silylnitronate (sous forme d'isomère E) avec l'acide boronique pour fournir le complexe (III.30). Pour faciliter le transfert de l'aryle, le complexe (III.30) s'isomérisé (III.31). Il s'ensuit alors un transfert d'aryle permettant d'obtenir l'intermédiaire (III.32) qui se fragmente pour former le nitroso chélaté (III.33). Finalement une tautomérisation nitroso-oxime nous permet d'obtenir le produit final.

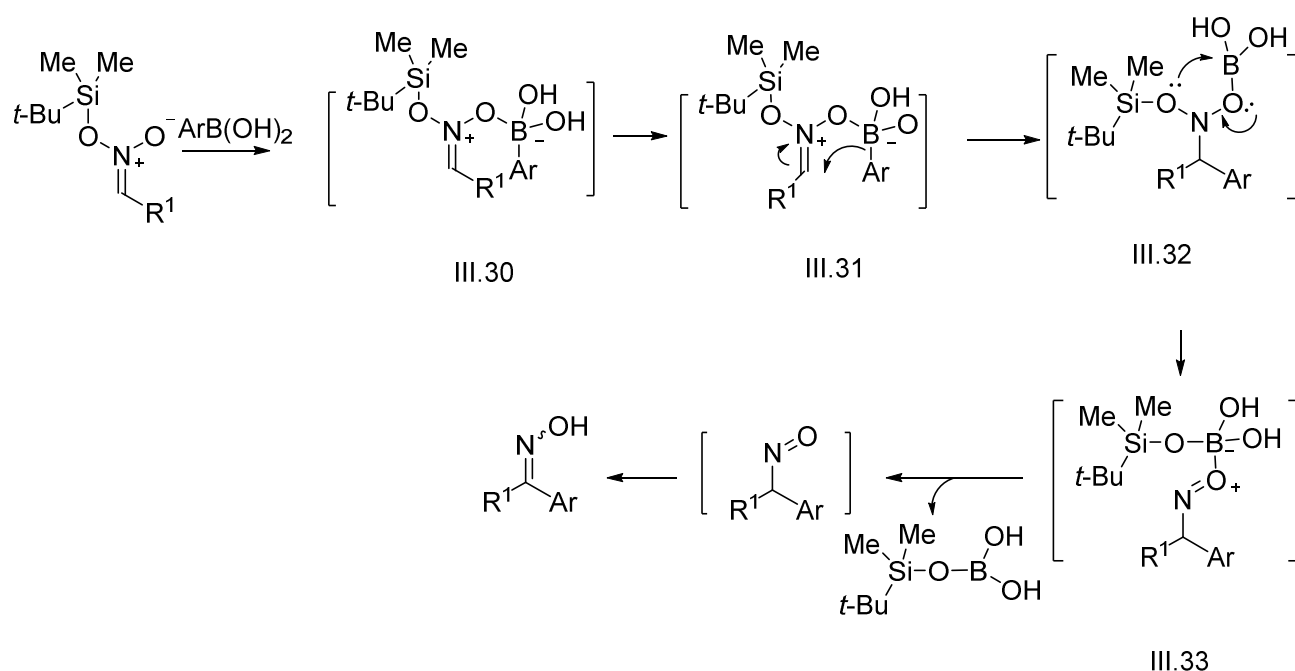
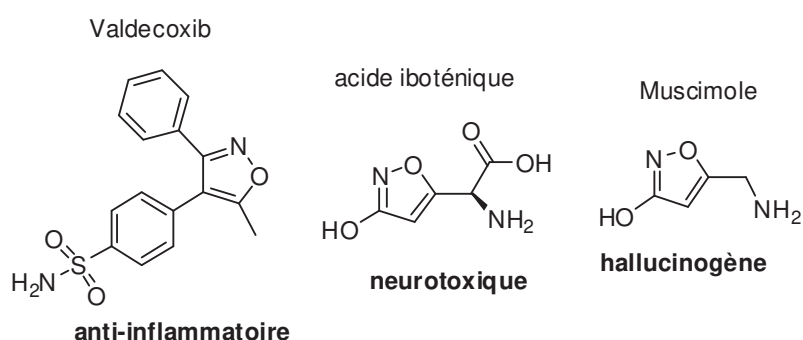


Schéma III.31

D. Les isooxazoles

I. Intérêt biologique

On retrouve le groupement isoxazole dans un grand nombre de molécules ayant des activités biologiques (**Schéma III.30**). Certains médicaments anti-inflammatoires comme la valdecocix sont des dérivés d'isoxazoles¹⁴⁹. Le muscimole par exemple est un agoniste sur les récepteurs GABA¹⁵⁰ et possède des propriétés hallucinogènes. Il est ainsi utilisé dans les rituels chamaniques (médiation entre les êtres humains et les esprits de la nature, les âmes du gibier, les morts du clan, les âmes des enfants à naître, les âmes des malades à guérir, la communication avec des divinités, etc.)¹⁵¹. Il est obtenu par décarboxylation de l'acide iboténique (neurotoxique)¹⁵² présent naturellement dans les champignons *Amita muscaria* et *Amanita pantherina*. Pour obtenir le muscimole, les chamanes font sécher les champignons pour permettre la décarboxylation de l'acide iboténique. Ceci explique le pourquoi ces champignons sont consommés secs pendant les cérémonies chamaniques.



¹⁴⁹ J. Zhang, E. L. Ding, Y. Song, *JAMA*, **2006**, 296 (13), 1619-1632.

¹⁵⁰ B. Frolund, B. Ebert, U. Kristiansen, T. Liljefors, P. Krogsgaard-Larsen, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **2002**, 2 (8), 817-832.

¹⁵¹ P. Silar, F. Malagnac, *les champignons redécouverts*, édition Belin, **2013**, 231.

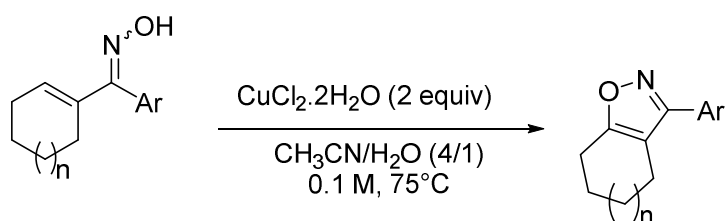
¹⁵² O. Isacson, P. Brundin, P. A. T. Kelly, F. H. Gage, A. Bjorklund, *Nature*, **1984**, 311, 458-460.

Schéma III.30

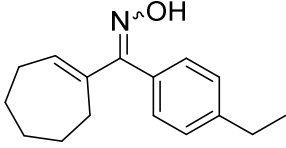
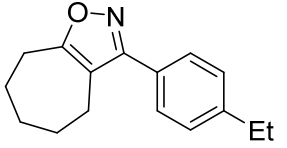
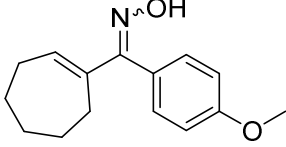
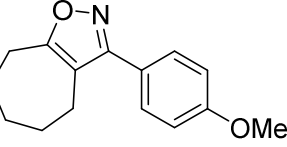
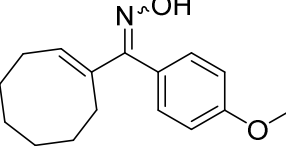
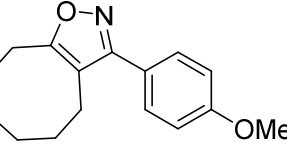
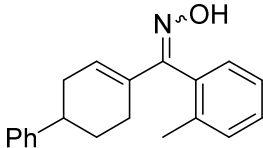
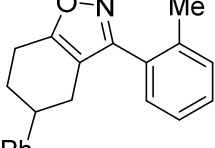
II. Mise au point et champ d'application de la synthèse des isoxazoles

Une fois les oximes insaturées disponibles, nous avons envisagé leur conversion en isoxazole. En chauffant l'oxime (**III.20**) à 75° C pendant deux heures en présence $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dans un mélange acétonitrile/ eau (4/1) (0.1M), nous avons observé la formation de l'isoxazole (**III.40**) avec un rendement modéré de 50%. Nous n'avons pas pu poursuivre l'optimisation de cette méthodologie parce que le temps nous faisait défaut. Nous avons donc soumis quelques unes des oximes obtenues lors de l'addition des acides boroniques aux silylnitronates à cette cyclisation oxydante et avons obtenu des isoxazoles correspondant avec des rendements bons à modérés (**tableau III.4**).

Tableau III.4



Entrée	Oxime	Produit (temps de réaction)	Rendement
1	 III.20	 III.40	50 %
2			54 %

	III.21	III.41	
3	 III.23	 III.42	58 %
4	 III.24	 III.43	67 %
5	 III.26	 III.44	50 %
6	 III.27	 III.45	63%

III. Autres voies d'accès aux isoxazoles par cyclisation intramoléculaire des oximes

Les isoxazoles peuvent être obtenus par condensation des β -cétocétone avec les hydroxylamines (NH_2OH) (Schéma II.31)¹⁵³

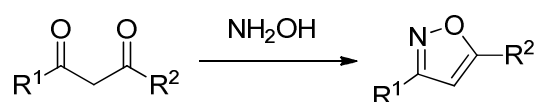
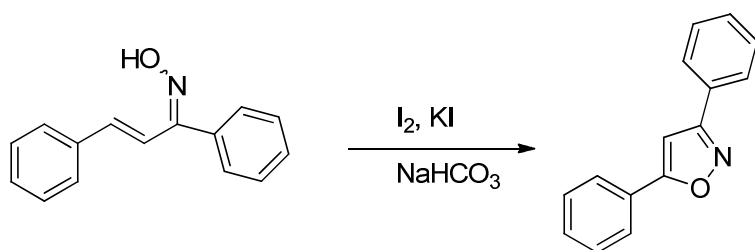


Schéma II.31

¹⁵³ a) B. Liu, X. Han, Z. Dong, H. Lv, H-B. Zhon, C. Dong, Tetrahedron. Asym., **2013**, 24 (20), 1276-1280, b) H. Valizadeh, M. Amiri, H. Gholipur, J. Heterocyclic. Chem., **2009**, 46, 108, c) R. G. M. Silva, M. J. V. da Silva, A. P. Jacomini, S. Moura, D. F. Back, E. A. Basso, F. A. Rosa, RSC. Adv., **2018**, 8, 4773

L'une des voies pour obtenir aussi les isoxazoles est la cyclisation oxydative des oximes α,β -insaturées. En 1972 Buchi et Vederas ont au point une cyclisation oxydante des oximes α,β -insaturées en présence de l'iode ¹⁵⁴. Plus tard Arberola et al. ont préparé des arylisooxazoles à partir de la méthode de Buchi et ont proposé un mécanisme réactionnel à cette réaction¹⁵⁵. Selon eux, la réaction commence par la formation du pont iodonium, il s'ensuit une attaque intramoléculaire de l'oxygène permettant d'obtenir l'intermédiaire (III.50). L'élimination de HI donne finalement l'oxazole (**Schéma III.32**)



Mécanisme

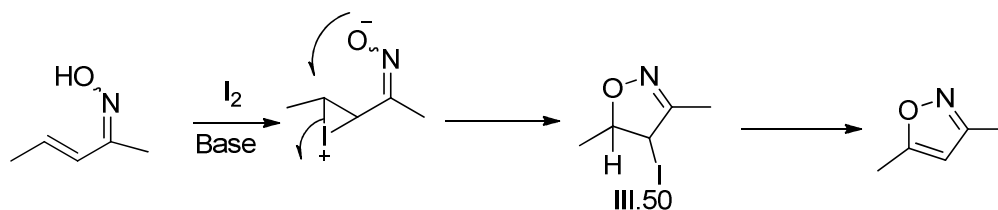
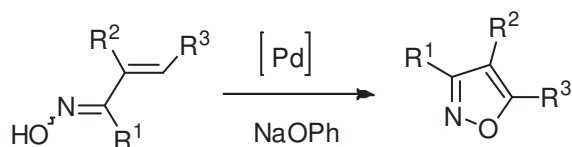


Schéma III.32

En 1973, Maritani et al furent les premiers à rapporter une cyclisation oxydante des oximes α,β -insaturée en présence d'un métal. La réaction se déroule en présence d'un complexe au palladium et d'une base ¹⁵⁶ (**Schéma III.33**).



¹⁵⁴ G. Buchi, J. C. Vederas, J. Am. Chem. Soc., **1972**, 94, 9128-9132

¹⁵⁵ A. Alberola, J. Banez, L. Calvo, M. T. R. Rodriguez, M. Sanudo, J. Heterocyclic Chem., **1993**, 30, 463.

¹⁵⁶ K. Maeda, T. Hosokawa, S. Murashi, Ichiro Maritani, Tetrahedron Lett., **1973**, 55075-5076

Schéma III.33

Tout récemment en 2017, Sun et al. ont réussi à mettre au point une méthodologie de synthèse des isoxazoles à partir de ces oximes α,β -insaturées en présence d'une quantité catalytique de CuCl_2 et sous oxygène¹⁵⁷ (Schéma III.34)

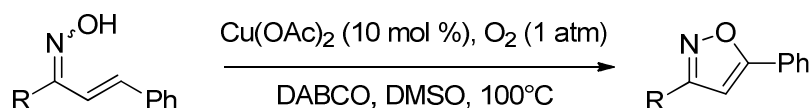


Schéma III.34

En 2013 Chiba et al ont rapporté une méthodologie de synthèse des isoxazoles par oxydation des C-H aliphatiques des oximes¹⁵⁸ (Schéma III.35).

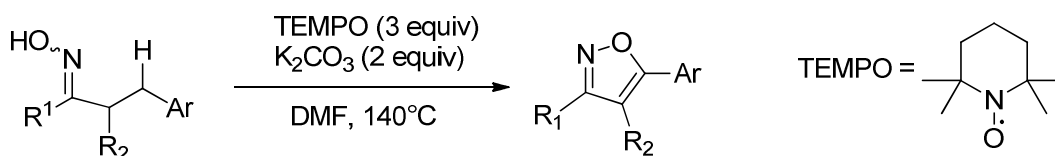


Schéma III.35

Le mécanisme proposé par les auteurs est que le TEMPO induit la génération d'un radical iminoxyl (III.51), suivi d'un transfert d'hydrogène [1, 5] pour fournir l'intermédiaire (III.52). Un autre TEMPO vient s'additionner sur l'intermédiaire (III.52) qui après élimination du TEMPOH permet d'obtenir l'intermédiaire (III.53) qui cyclise pour donner le dihydroisoxazole (III.54). Ce dernier s'oxyde pour fournir l'isoxazole (Schéma III.36).

¹⁵⁷ Y. Sun, A. Abdukader, H. Zhang, W. Yang, C. Liu, RSC Adv., **2017**, 7, 55786

¹⁵⁸ X. Zhu, Y-F. Wang, W. Ren, F-L. Zhang, S. Chiba, Org. Lett., **2013**, 15 (13), 3214-3217

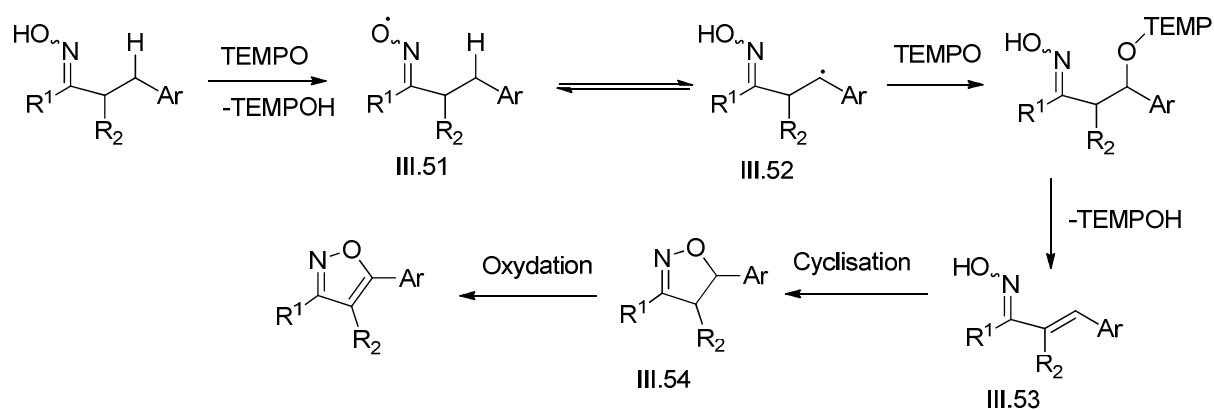


Schéma III.36

E. Conclusion

Nous avons développé un couplage entre les acides boroniques et les nitronates silylés. Cette réaction décrit le premier transfert d'aryle provenant des acides boroniques vers les dérivés nitronates permettant ainsi la formation des oximes. Cette réaction est une extension des résultats précédents obtenus lors des additions des aryllithium sur les silylnitronates³⁰. Par la suite nous avons convertis les oximes α,β -insaturées obtenues en isoxazoles par une cyclisation oxydante. Ce couplage est malheureusement limité aux silylnitronates provenant des 1-nitromethyl cycloalcène.

Afin de pouvoir espérer l'étendre à des familles plus larges de nitronates, il nous faudra étudier plus en détail le mécanisme et en déterminer les contraintes stéréochimiques notamment sur la géométrie cis et trans du nitronate silylé. L'utilisation de silyles moins encombrants mais certes plus labiles pourraient permettre de limiter les éventuelles contraintes stériques observées lors de ce transfert.

Enfin, nous envisagerons d'explorer une catalyse par des métaux de transition comme observée avec le rhodium dans les additions d'acides boroniques sur les cétones α,β -insaturées.

Chapitre IV : Nouvelle méthodologie de synthèse des diènes à partir des dérivés nitrés allyliques catalysé par le palladium (0)

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

M. D. Kerim, S. Jia, C. Theodorakidou, S. Prévost, L. El Kaim, Chem. Commun, 2018, 54, 10917

– 10920

Chapitre IV : Nouvelle méthodologie de synthèse des diènes à partir des dérivés nitrés allyliques catalysé par le palladium (0)

Chapitre IV : Nouvelle méthodologie de synthèse des diènes à partir des dérivés nitrés allyliques catalysé par le palladium (0)

A. Introduction

Dans le chapitre III, nous avons vu que les hydrogènes en α du groupement nitro des nitroalcanes sont acides et sont susceptibles de former des carbanions en présence d'une base. Ces derniers réagissent avec des accepteurs de Michael, les dérivés carbonylés (réaction d'Henry), les imines (réaction de Mannich) etc. Dans les années 80, Le groupe de Tamura a rapporté la capacité des composés nitro allyliques de former des complexes π -allyl en présence de palladium (0) afin de réaliser des substitutions allyliques¹⁵⁹ (réaction de Tsuji-Trost). Après ces travaux, peu de substitutions allyliques ont été rapportées¹⁶⁰. Grâce à la fonctionnalisation facile des composés nitro allyliques (réaction d'Henry, addition de Michael, réaction de mannich etc), nous avons envisagé qu'en absence d'un groupement nucléophile, l'intermédiaire π -allyl provenant du nitro allylique pouvait fournir des diènes ou des composés aromatiques en milieu basique (**Schéma IV.1**).

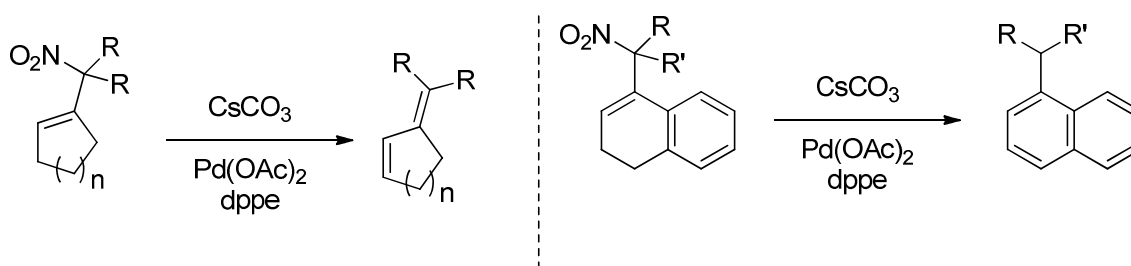


Schéma IV.1

Après un bref aperçu sur les différentes méthodologies de préparation des nitro allyliques, de leur réactivité et de l'élimination des groupements nitro afin obtenir des alcènes, nous présenterons la nouvelle méthodologie de synthèse des diènes et des naphthalènes fonctionnalisés.

¹⁵⁹ a) R. Tamura and L. S. Hegedus, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 3727. b) R. Tamura, Y. Kai, M. Kakihana, K. Hayashi, M. Tsuji, T. Nakamura and D. Oda, *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 4375. c) R. Tamura, K. Masami, K. Saegusa, M. Kakihana and D. Oda, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 4121.

¹⁶⁰ a) A. Barco, S. Benetti, G. Spalluto, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 6279. b) T. Mandai, T. Matsumoto, J. Tsuji, *Synlett*, **1993**, 113. c) T. Nakano, K. Miyazaki, A. Kamimura, *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 8103

Chapitre IV : Nouvelle méthodologie de synthèse des diènes à partir des dérivés nitrés allyliques catalysé par le palladium (0)

B. Bibliographie

La réaction de Tsuji-Trost a été déjà développée dans le chapitre II, nous allons nous intéresser ici uniquement aux différentes méthodologies de préparation des nitro allyliques, de leur réactivité et de la formation des alcènes via l'élimination du groupement nitro.

I. Préparation des nitro allyliques

La réaction la plus répandue pour préparer les nitro allyliques est la condensation des cétones avec les nitroalcanes primaires catalysée par la N, N-diméthylethylènediamine (Schéma IV.2).¹⁶¹

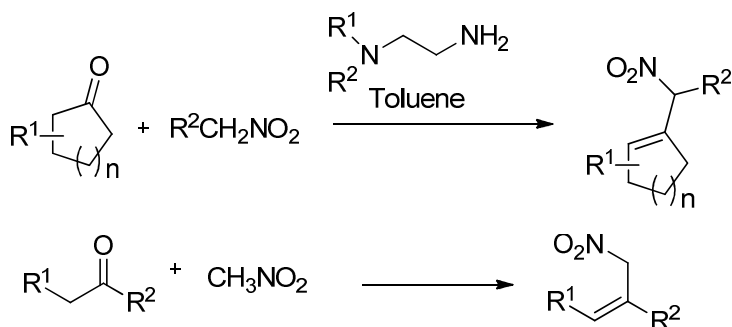


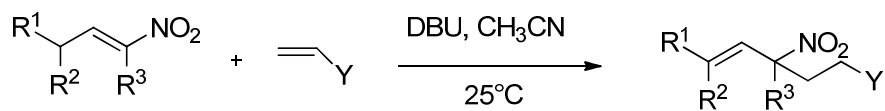
Schéma IV.2

Ono et al. ont aussi rapporté la synthèse des nitro allyliques à partir des nitro α , β -insaturés et des composés électrophiles (Schéma IV.2).¹⁶²

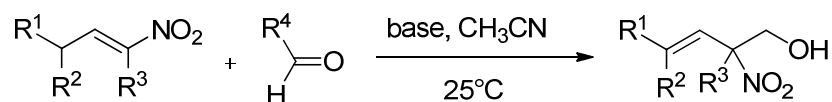
¹⁶¹ a) R. Tamura, M. Sato, D. Oda, J. Org. Chem., **1986**, 51, 4375-4385, b) D. H. R. Barton, W. B. Motherwell, S. Zard, J. Chem. Soc. Chem. Commun., **1982**, 551-552, b) D. H. R. Barton, W. B. Motherwell, S. Zard, Bull. Soc. Chim. Fr. (II), **1983**, 61-65

¹⁶² N. Ono, I. Hamamoto, A. Kamimura, A. Kaji, R. Tamura, Synthesis, **1987**, 258

Chapitre IV : Nouvelle méthodologie de synthèse des diènes à partir des dérivés nitrés allyliques catalysé par le palladium (0)



Y = COMe, CO₂Me, CN, SO₂Ph



base = Et₃N, iPrNEt₂, DABCO

Schéma IV.2

Hwu et al. ont décrit de leur part la synthèse de nitro allyliques tertiaires en faisant réagir des nitroalcanes secondaires avec des acétyléniques déficients en électrons (**Schéma IV.3**)¹⁶³

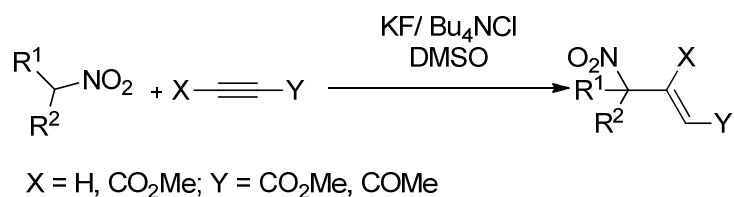


Schéma IV.3

II. Réactivité des nitro allyliques

1. Substitution du groupement nitro

Les nitroalcanes comme le nitroéthane, le 1-nitropropane, ou le 2-nitropropane sont généralement de mauvais électrophiles pour les réactions de substitution SN₂¹⁶⁴. Par contre,

¹⁶³ D. A. Anderson, J. R. Hwu, J. Org. Chem., **1990**, 55, 511

¹⁶⁴ M. Benn, A. C. M. Meesters, J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1977**, 597

Chapitre IV : Nouvelle méthodologie de synthèse des diènes à partir des dérivés nitrés allyliques catalysé par le palladium (0)

les groupements nitro en position allylique sont facilement substitués par les anions thiolates¹⁶⁵ et les dialkylcuprates de lithium¹⁶⁶ (Schéma IV.4)

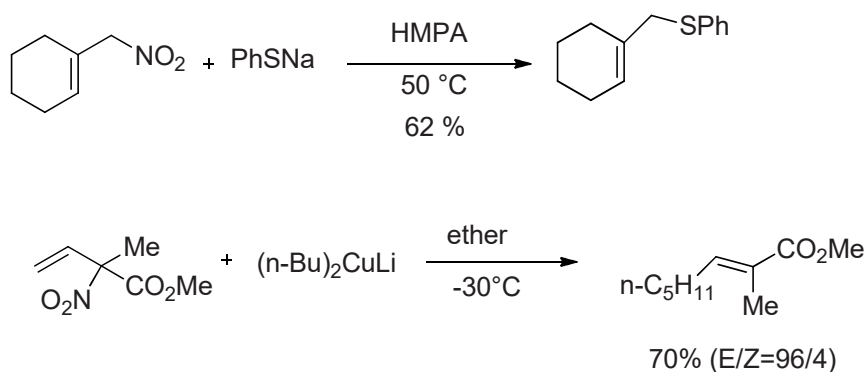


Schéma IV.4

Zard et al. ont mis au point une méthodologie de synthèse des lactones allyliques en chauffant au reflux les nitroesters allyliques en condition acide (acide acétique, eau) (Schéma IV.5)¹⁶⁷

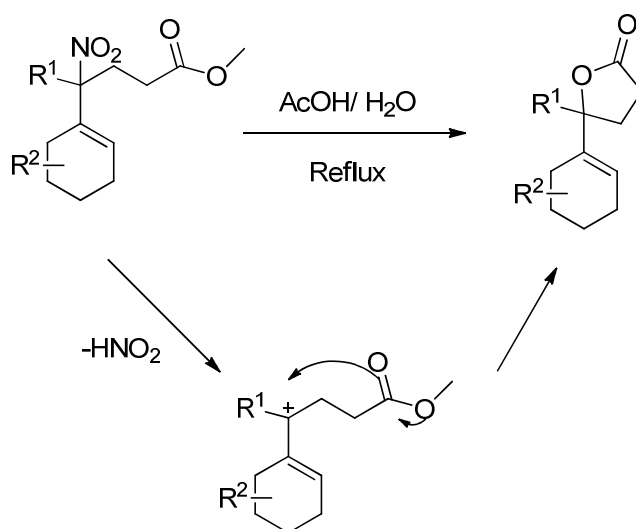


Schéma IV.5

¹⁶⁵ N. Ono, I. Hamamoto, T. Yanai, A. Kaji., J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1985**, 523

¹⁶⁶ N. Ono, I. Hamamoto, A. Kaji, J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1984**, 274

¹⁶⁷ B. Barlaam, J. Boivin, S. Zard, Tetrahedron Lett., **1990**, 31, 7429

Chapitre IV : Nouvelle méthodologie de synthèse des diènes à partir des dérivés nitrés allyliques catalysé par le palladium (0)

Dans les années 80, Le groupe de Tamura et le groupe d'Ono ont rapporté une substitution du groupement nitro des composés nitrés allyliques par différents nucléophiles catalysée par le Palladium (0)¹⁶⁸. Des nucléophiles carbonés ou centrés sur des atomes de soufre, azote, et phosphore ont ainsi permis de substituer les groupements nitro de composés nitrés allyliques (**Schéma IV.5**)

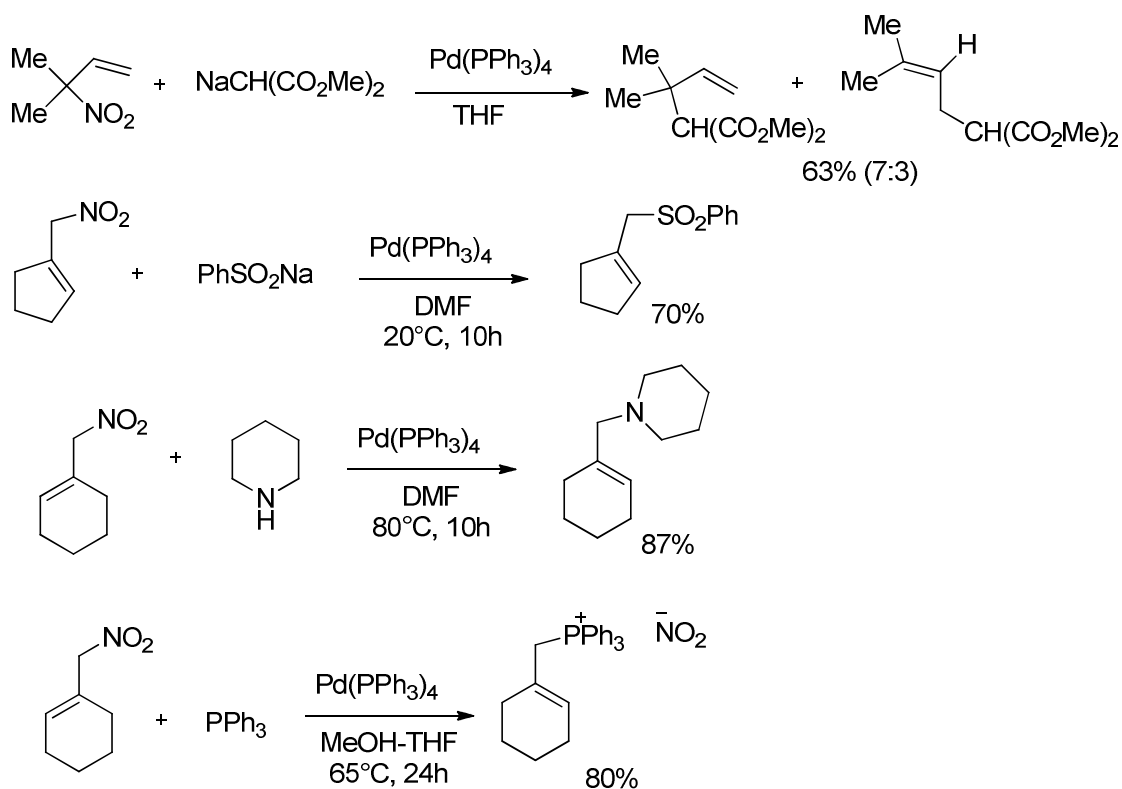


Schéma IV.5

¹⁶⁸ a) R. Tamura, L. S. Hegedus, J. Am. Chem. Soc., **1982**, 104, 3727; b) R. Tamura, Y. kai, M. Kakihana, K. Hayashi, M. Tsuji, T. Nakamura, D. Oda., J. Org. Chem., **1986**, 51, 4375; c) N. Ono, I. Hamamoto, A. Kaji, J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1982**, 821; d) N. Ono, I. Hamamoto, A. Kaji, J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, **1986**, 1439

Chapitre IV : Nouvelle méthodologie de synthèse des diènes à partir des dérivés nitrés allyliques catalysé par le palladium (0)

2. Autres réactivités

En 1989, Zard et al. ont décrit un réarrangement sigmatropique [2,3] des composés nitro allyliques pour fournir des alcools allyliques¹⁶⁹ (**Schéma IV.8**)

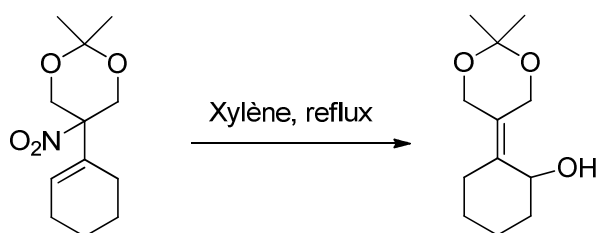


Schéma IV.8

D'autre part Zard et al. ont rapporté la synthèse de 1,3-diènes par élimination réductive des acétates nitrés allyliques (**Schéma IV.14**)¹⁷⁰

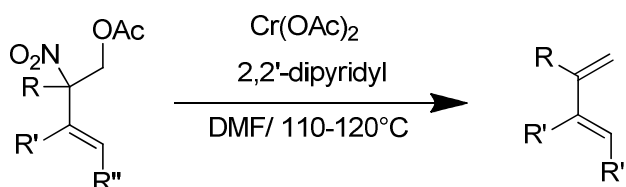


Schéma IV.14

Les composés nitrés allyliques et benzyliques peuvent subir d'autre part une dénitration en présence d'un complexe de Palladium (0) et d'un donneur d'hydrure (**Schéma**)¹⁷¹

¹⁶⁹ J. Boivin, L. El Kaim, J. Kervagoret, S. Zard, J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1989**, 1006

¹⁷⁰ B. Barlaam, J. Boivin, S. Zard, Tetrahedron Lett., **1993**, 34, 1023

¹⁷¹ a) N. Ono, I. Hamamoto, A. kamimura, A. Kaji, J. Org. Chem., **1986**, 51, 3734; b) T. Mandai, T. Matsumoto, J. Tuji, Synlett, **1993**, 113

Chapitre IV : Nouvelle méthodologie de synthèse des diènes à partir des dérivés nitrés allyliques catalysé par le palladium (0)

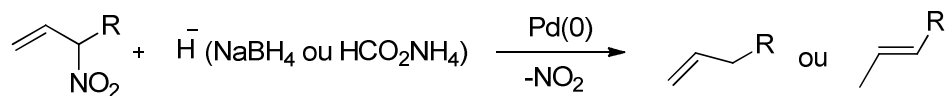


Schéma IV.10

3. Synthèse des alcènes à partir des composés nitrés

En 1971, Kornblum et al. ont rapporté une nouvelle synthèse des alcènes tétrasubstitués à partir des composés dinitro vicinal ¹⁷²

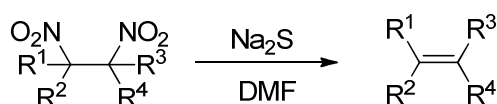


Schéma IV.11

En 1984 Ono et al. ont mis au point la synthèse des alcools allyliques à partir des phenylthionitroalcools (Schéma IV.12).¹⁷³

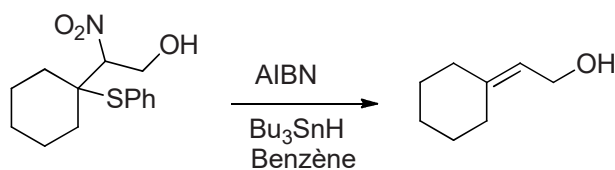


Schéma IV.12

¹⁷² N. Kornblum, S. D. Boyd, H. W. Pinnick, R. G. Smith, J. Am. Chem. Soc., **1971**, 93, 4316

¹⁷³ N. Ono, A. Kamimura, A. Kaji, Tetrahedron Lett, **1984**, 25, 5319

Chapitre IV : Nouvelle méthodologie de synthèse des diènes à partir des dérivés nitrés allyliques catalysé par le palladium (0)

En 1948, Kloetzel a décrit la synthèse des alcènes substitués à partir d'une addition de Michael des nitroalcanes sur les alcènes substitués par deux groupements électroattracteurs¹⁷⁴. Ballini et Bosica ont utilisé plus tard cette méthodologie pour synthétiser plusieurs dérivés carbonylés insaturés¹⁷⁵ (**Schéma IV.13**).

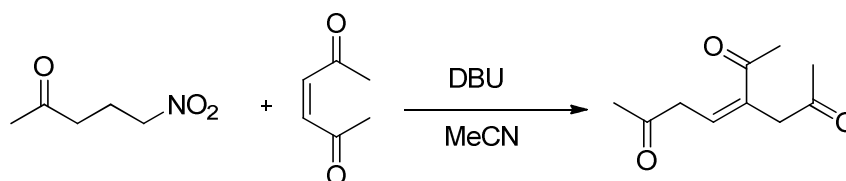


Schéma IV.13

C. Synthèse des diènes cycliques par élimination du groupement nitro

I. Mise au point de la synthèse des diènes cycliques à partir des composés nitro allyliques

Pour débiter cette étude, nous avons décidé de nous focaliser sur les dérivés nitrés allyliques quaternaires pour éviter toute réaction d'homocouplage. Ainsi le composé dicyano (**IV.11**) a été obtenu par une double addition de Michael sur le 1-nitrométhylcyclohexène dans l'acétonitrile comme solvant. Quand le composé (**IV.11**) est chauffé dans le DMF à 120°C avec une quantité catalytique de Pd(OAc)₂ et de triphénylphosphine en présence de carbonate de césium, nous avons eu le plaisir d'obtenir la formation du diène (**IV.21**) avec un rendement de 62% (**tableau IV.1 , entrée 1**). En changeant la triphénylphosphine par la tritolylphosphine ou la dppe, le rendement croit pour atteindre 80 % (**tableau IV.1, entrée 2 et 3**). Le rendement reste proche quand on substitue le carbonate de césium par du carbonate de potassium (**tableau IV.1, entrée 4**). Par contre le rendement décroît à 33% quand on utilise la DIPEA comme base. L'utilisation de l'acétonitrile et du toluène comme

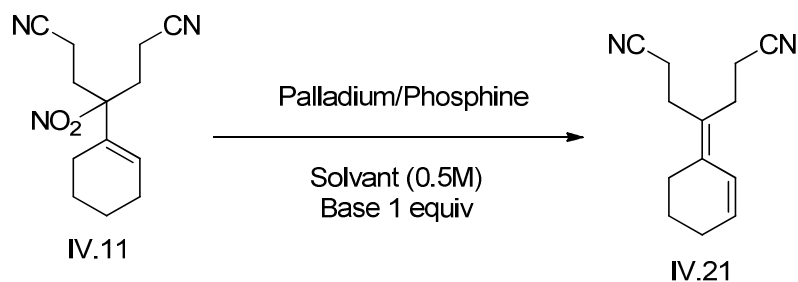
¹⁷⁴ M. C. Kloetzel, J. Am. Chem. Soc., **1948**, 70, 3571

¹⁷⁵ R. Ballini, G. Bosica, Tetrahedron, **1995**, 51, 5213

Chapitre IV : Nouvelle méthodologie de synthèse des diènes à partir des dérivés nitrés allyliques catalysé par le palladium (0)

solvant à reflux ne permettent pas d'obtenir de meilleurs rendements que dans le DMF (tableau IV.1, entrée 7 et 8).

Tableau IV.1



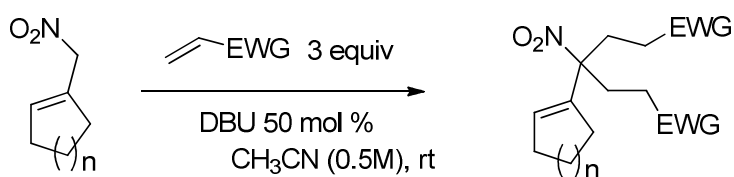
Entrée	Pd/Phosphine	Base	Solvant (Température)	Rendement (30min)
1	Pd(OAc) ₂ 5 mol%, PPh ₃ 15 mol%	Cs ₂ CO ₃	DMF (120°C)	62 %
2	Pd(OAc) ₂ 5 mol%, dppe 5 mol%	Cs ₂ CO ₃	DMF (120°C)	82 %
3	Pd(OAc) ₂ 5 mol%, P(o-tol) ₃ 15 mol%	Cs ₂ CO ₃	DMF (120°C)	79 %
4	Pd(OAc) ₂ 5 mol%, dppe 5 mol%	K ₂ CO ₃	DMF (120°C)	80 %
5	Pd(OAc) ₂ 5 mol%, dppe 5 mol%	DIPEA	DMF (120°C)	33 %
6	Pd(OAc) ₂ 10 mol%, dppe 10 mol%	Cs ₂ CO ₃	DMF (120°C)	83 %
7	Pd(OAc) ₂ 5 mol%, dppe 5 mol%	Cs ₂ CO ₃	Acetonitrile (reflux)	51 %
8	Pd(OAc) ₂ 5 mol%, dppe 5 mol%	Cs ₂ CO ₃	Toluene (reflux)	57

Chapitre IV : Nouvelle méthodologie de synthèse des diènes à partir des dérivés nitrés allyliques catalysé par le palladium (0)

II. Préparation des adduits de Michael à partir des 1 nitrocycloalcènes

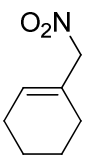
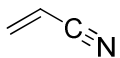
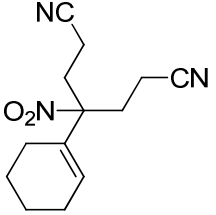
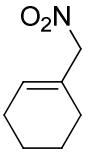
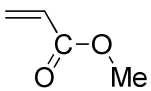
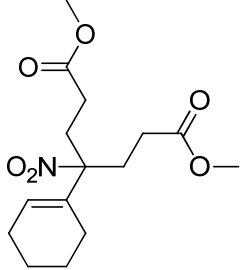
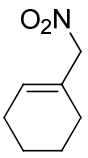
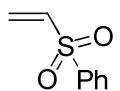
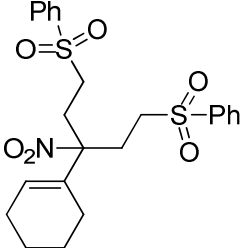
Les réactions de Michael sur les nitroalcanes sont déjà présentées dans le chapitre III. C'est une réaction de condensation entre les nitroalcanes et les accepteurs de Michael. Les doubles additions de Michael sur le 1-nitrométhylcyclohexène et le 1-nitrométhylcyclopentène sont présentées dans le tableau (IV.2). Nous avons donc préparés plusieurs adduits de Michael en utilisant le DBU comme base (0.5 équivalent), l'acétonitrile (0.5M) comme solvant. Les réactions se déroulent avec 3 équivalents d'accepteurs de Michael à température ambiante. D'une manière générale, cette réaction nous a permis d'obtenir une bibliothèque variée d'adduits de Michael avec de bons rendements allant de 65 à 99%.

Tableau IV.2



Entrée	Produit de départ	Accepteur de Michael	Produit final	Rendement (Temps)
1	 IV.2	 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{N}$	 IV.12	65% (2h)
2	 IV.3	 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{Me}$	 IV.13	68% (2h)

Chapitre IV : Nouvelle méthodologie de synthèse des diènes à partir des dérivés nitrés allyliques catalysé par le palladium (0)

3	 IV.1		 IV.11	89 % (2h)
4	 IV.4		 IV.14	92% (2h)
5	 IV.5		 IV.15	99% (1h)

La préparation de l'adduit de Michael (**IV.16**) s'est faite par une série de deux réactions. Le nitrocycloalcène (**IV.6**) est préparé à partir de l' α -tétralone en présence de N,N-diméthylethylènediamine et dans le toluène comme solvant. Le rendement obtenu est de 72%. Ensuite l'adduit de Michael (**IV.16**) est obtenu en faisant réagir le nitrocycloalcène (**IV.6**) avec l'acrylonitrile (5 équivalent) dans l'acétonitrile (0.5M) comme solvant pendant 4 heures. Le rendement obtenu pour cette dernière étape est de 99% (**Schéma IV.15**).

Chapitre IV : Nouvelle méthodologie de synthèse des diènes à partir des dérivés nitrés allyliques catalysé par le palladium (0)

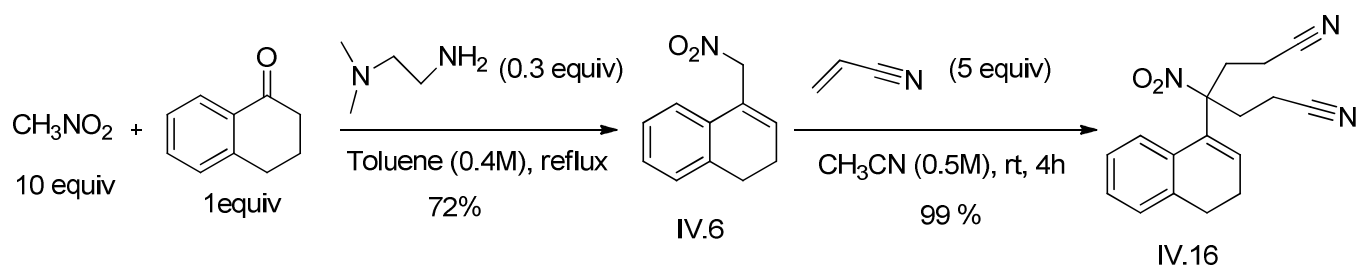
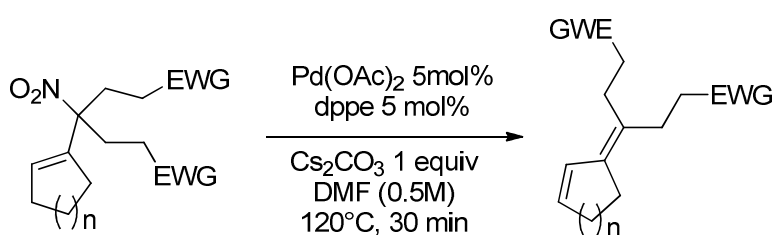


Schéma IV.15

III. Etude du champ d'application

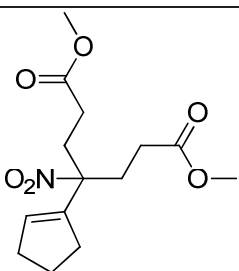
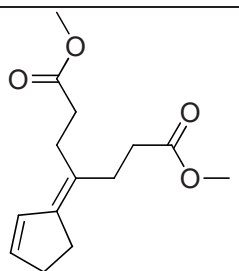
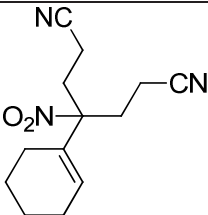
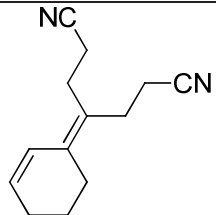
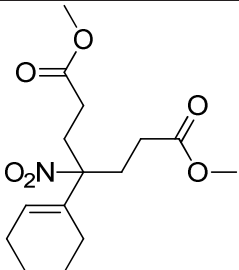
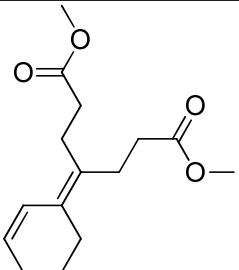
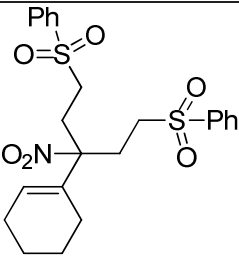
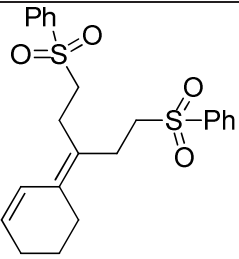
Après avoir préparé nos produits de départ et suite au succès de la synthèse du diène (IV.21), nous avons décidé d'élargir le champ d'application avec différents adduits de Michael provenant des 1-nitrocycloalcènes. Les résultats obtenus sont rassemblés dans tableau (IV.3). Les produits désirés ont été obtenus avec de bons rendements allant de 77 à 89%.

Tableau IV.3



Entrée	Produit de départ	Produit final	Rendement
1			79%

Chapitre IV : Nouvelle méthodologie de synthèse des diènes à partir des dérivés nitrés allyliques catalysé par le palladium (0)

	IV.12	IV.22	
2	 IV.13	 IV.23	89%
3	 IV.11	 IV.21	82%
4	 IV.14	 IV.24	77%
5	 IV.15	 IV.25	78%

Le composé (IV.16) a fourni le naphatalène (IV.26) substitué en position 1 au lieu du diène avec un rendement de 71 % (Schéma IV.16). Le champ d'application des naphthalènes substitués en position 1 a été développé par la suite par mon collègue Jia Shuanglong.

Chapitre IV : Nouvelle méthodologie de synthèse des diènes à partir des dérivés nitrés allyliques catalysé par le palladium (0)

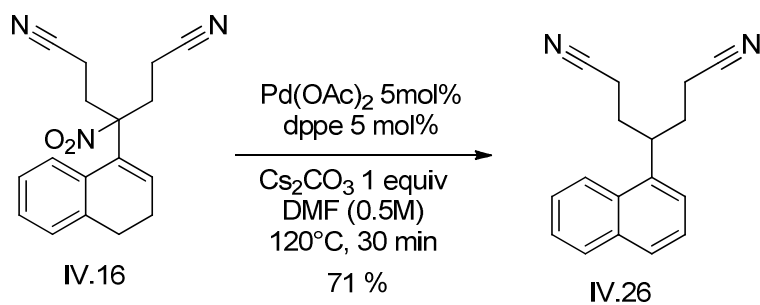


Schéma IV.16

Il a aussi réussi à préparer l'indole (IV.28) substitué en position 4 en changeant le noyau benzénique par le pyrrole (Schéma IV.17).

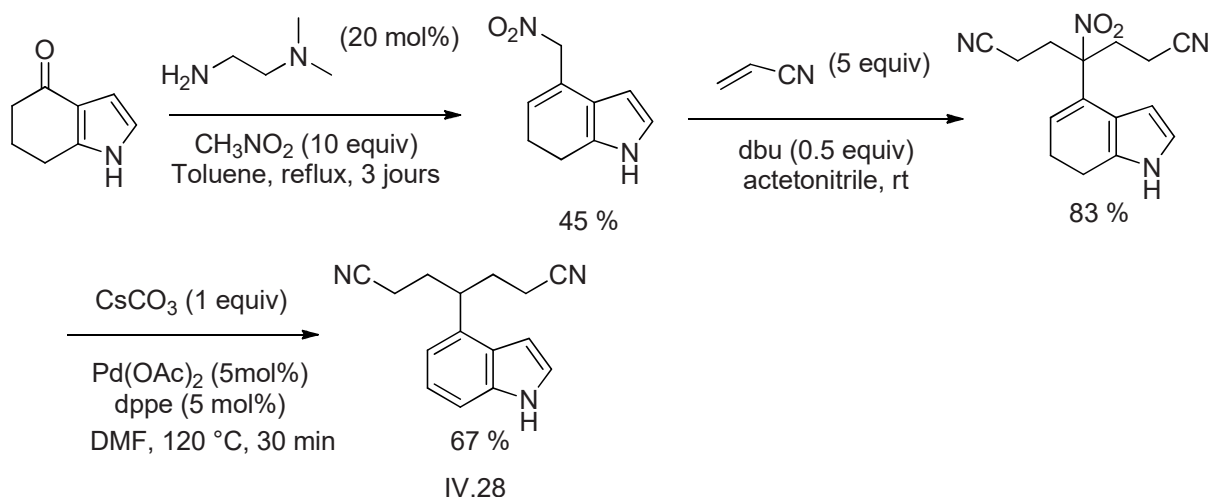


Schéma IV.17

Dans le but de valoriser les diènes obtenus, nous avons essayé dans un premier temps une version intramoléculaire de la réaction de Kulinkovich sur le diène (IV.24). Malheureusement, nous n'avons pas réussi à obtenir le produit voulu (Schéma IV.17). Nous avons plutôt observé une attaque de l'organomagnésien sur un des esters.

Chapitre IV : Nouvelle méthodologie de synthèse des diènes à partir des dérivés nitrés allyliques catalysé par le palladium (0)

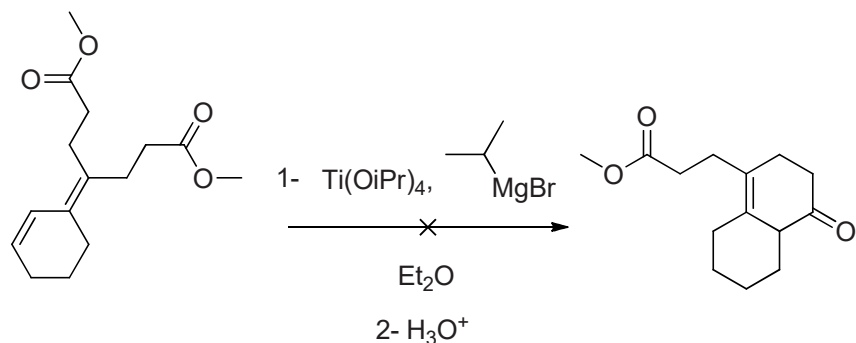


Schéma IV.17

La valorisation difficile de ces diènes nous a poussés à nous tourner vers l'élimination du nitro de l'adduit de Michael (**IV.17**) provenant du 1-nitrocyclohex-1-ène (produit commercialisé). Le diène obtenu a été ensuite utilisé dans une réaction de Diels Alder avec de l'anhydride maléique. Nous n'avons pas eu le temps de cristalliser l'adduit de Diels Alder pour en déterminer sa stéréochimie. L'adduit de Michael (**IV.17**) a été obtenu avec un rendement de 88%. Après élimination du nitro catalysée par le palladium (0), la réaction de Diels Alder menée avec 2 équivalents d'anhydride maléique dans le DMF (0.2M) nous a fourni l'adduit de Diels Alder avec un rendement de 44 % pour les deux étapes cumulées (**Schéma IV.17**).

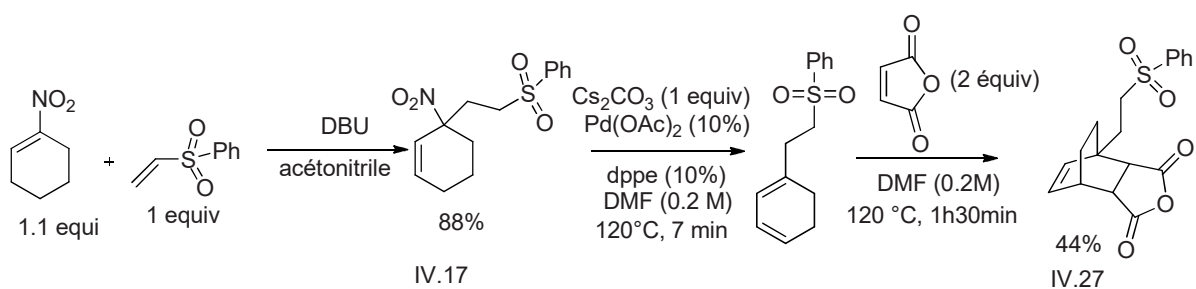


Schéma IV.18

Chapitre IV : Nouvelle méthodologie de synthèse des diènes à partir des dérivés nitrés allyliques catalysé par le palladium (0)

IV. Mécanisme réactionnel proposé

Le mécanisme réactionnel probable pour la conversion en diène est présenté dans le schéma (IV.19). La réaction débute par la formation d'un complexe η^2 -allylique. Ensuite un intermédiaire η^3 -allylique (IV.40) se forme via une addition oxydante qui reste en équilibre les complexes η^3 -allylique (IV.41) et (IV.42). La β -H élimination s'effectue sur le complexe η^3 -allylique le moins encombré donc majoritaire (IV.42) pour fournir finalement le diène (IV.43).

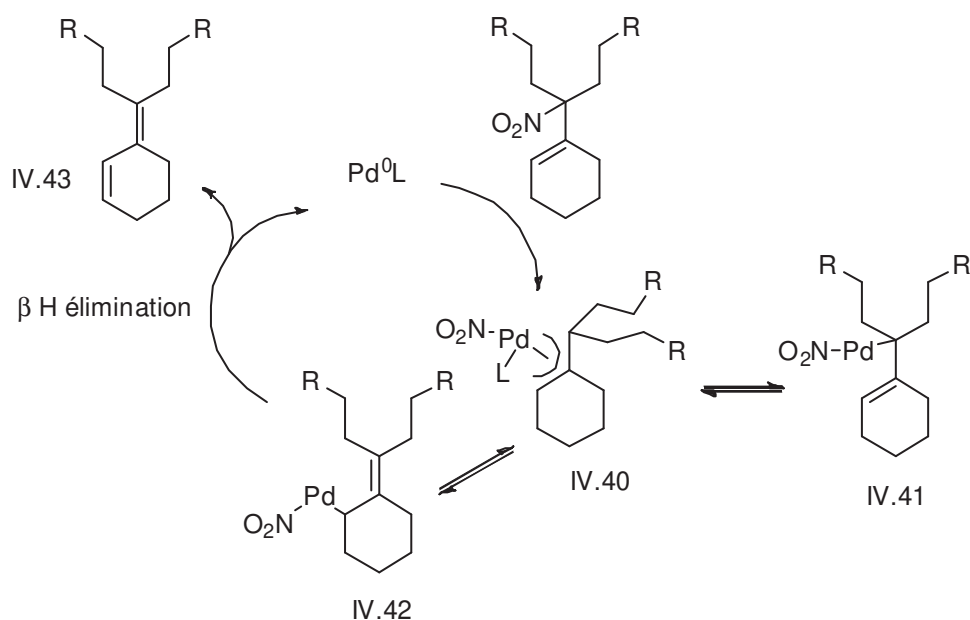


Schéma IV.19

D. Conclusion

Nous avons ainsi développé une nouvelle façon de générer les diènes à partir de composés nitrés catalysés au palladium (0). Cette réaction a été élargie à la synthèse des naphatènes substitués en position 1 développée en collaboration avec Shuanlong Jia. Cette réaction se déroule probablement par la formation d'un complexe π -allyl suivie d'une β -élimination d'hydruure promue par une base.

Chapitre IV : Nouvelle méthodologie de synthèse des diènes à partir des dérivés nitrés allyliques catalysé par le palladium (0)

Si nous changeons notre noyau benzénique par d'autres noyaux comme le pyrrole, le thiophène, le furane, nous pourrions obtenir une large variété d'hétérocycles aromatiques. Nous avons réussi à avoir un exemple d'indole substitué en position 4 (Schéma IV. 19)

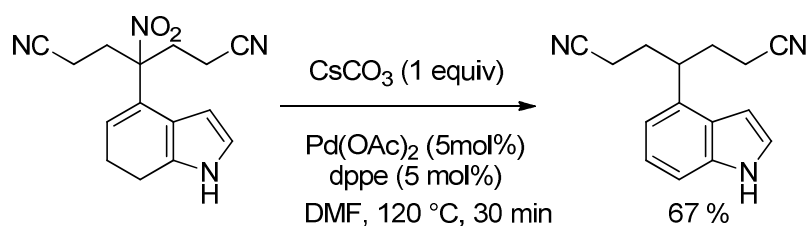


Schéma IV.20

De même si nous utilisons une autre source d'adduits de Michaels provenant des 1-nitrocycloalc-1-ène, nous pourrions obtenir des diènes cycliques susceptibles de subir des réactions de Diels-Alders et pouvant conduire à des complexes polycycliques. Nous avons démontré la validité de cette approche sur un premier exemple (Schéma IV.20)

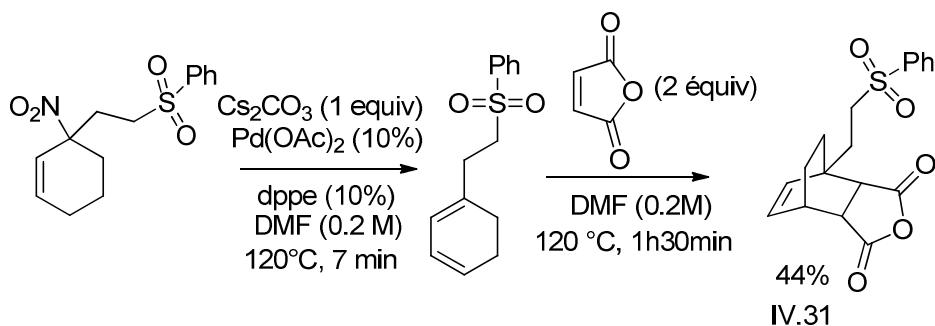


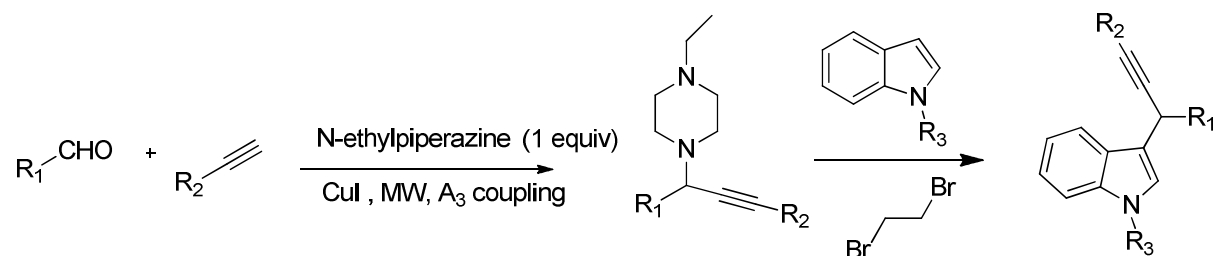
Schéma IV.21

Conclusion générale

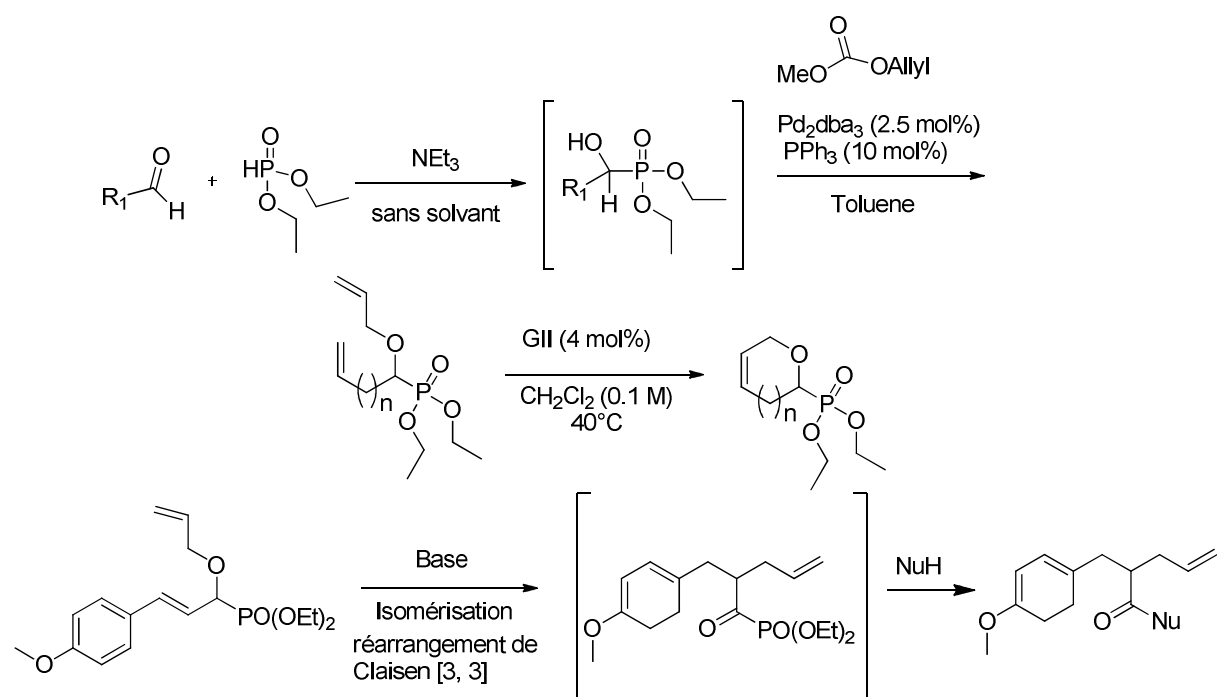
Conclusion générale

Conclusion générale

Au cours de ce travail de thèse, nous avons développé dans un premier temps une nouvelle voie d'accès aux indoles propargyliques impliquant des adduits A3 et une réaction d'élimination de pipérazine en présence de 1,2-dibromoéthane. Nous avons ainsi tiré profit des couplages A3 pour synthétiser une gamme de molécules indoliques.

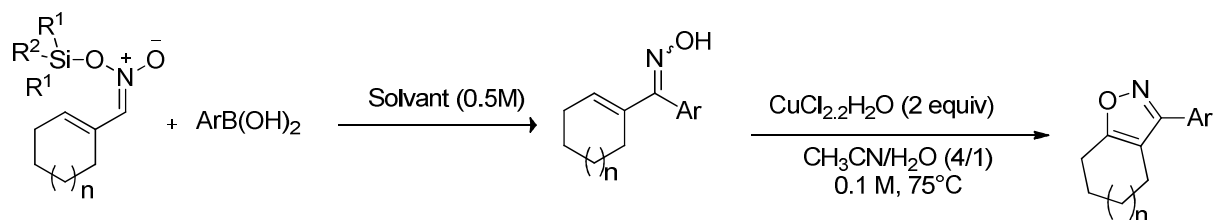


Dans un deuxième temps, nous avons démontré la possibilité d'exploiter des réactions de Tsuji-Trost pour la formation de produits O-allylés issus des α -hydroxyphosphonates. La méthanèse cyclisante appliquée sur une gamme d' α -hydroxyphosphonates O-allylés a permis de synthétiser des phosphono-oxahétérocycles. Par ailleurs nous avons aussi démontré l'intérêt des α -hydroxyphosphonates du cinnamaldehyde pour des tandems Tsuji-Trost/Claisen par la formation de dérivés d'acides α allylés.

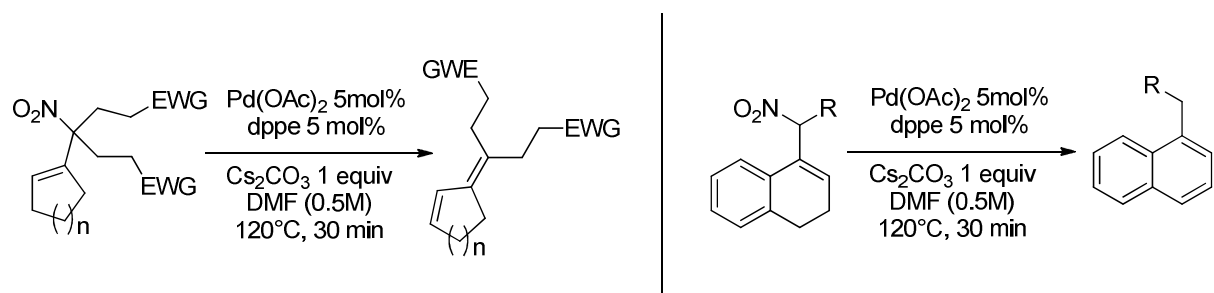


Conclusion générale

Par la suite nous avons décrit un nouveau couplage entre les acides boroniques et les nitronates silylés pour aboutir à des oximes α , β insaturés. Ces dernières ont été converties en isoxazoles par une cyclisation oxydante.



Finalement, nous avons poursuivi sur les réactions de Tsuji-Trost en mettant au point une synthèse de diènes à partir de dérivés nitrés allyliques. Cette réaction a été élargie à la synthèse des naphatènes substitués en position 1.



Nous avons entamé des calculs DFT avec notre collègue Julian Garrec pour mieux comprendre le mécanisme réactionnel du couplage entre les acides boroniques et les nitronates silylés et ces études mécanistiques nous aideront probablement à améliorer le scope.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. Thèse de Julie Oble, ENSTA-Ecole polytechnique, 2007
2. A. Shulgin, Tryptamines I have known and Loved, The continuation, Transform Press Ed., 1997
3. R. V. Van Order, H. G. Lindwall, *Chem. Rev.*, 1942, 30, 69-96.
4. F. D. Hart, P.L. Boardman, *P. L. Br. Med. J.*, 1963, 2, 965-970.
5. P. S. Lai, J. A. Dubland, M. G. Sarwar, M. G. Chudzinski, M. S. Taylor, *Tetrahedron* 2011, 67, 7586-7592.
6. L. An, L. Zhang, J. Zou, *J. Chin. J. Chem.* 2009, 27, 2223-2228.
7. N. O. Calloway, *Chem. Rev.*, 1935, 17, 345.
8. C. Valdès, J. Barluenga, in *Mod. Heterocycl. Chem.*, 2011, 377-382
9. M. G. Reinecke, J. F. Sebastien, H. W. Johnson Jr, C. J. Pyun, *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 3066-3068.
10. For reviews, see: a) V. A. Peshkov, O. P. Pereshivko, E. V. Van der Eycken, *Chem. Soc. Rev.*, 41, 3790-3807; b) A. Dömling, I. Ugi *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 3168-3210; c) H. Bienaymé, C. Hulme, G. Oddon, P. Schmitt *Chem. Eur. J.*, **2000**, 6, 3321-3329; d) I. Ugi, B. Werner, A. Dömling *Molecules.*, **2003**, 8, 53-66; e) A. Dömling *Curr. Opin. Chem. Bio.*, **2002**, 6, 306-313; f) "Multicomponent reactions"; J. Zhu, H. Bienaymé Eds Wiley-VCH: Weinheim, **2005**; g) A. Dömling *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 17-89; h) "Multicomponent reactions in organic synthesis": J. Zhu, Q. Wang, M. Wang Eds Wiley-VCH: Weinheim., **2014**
11. For some selected examples, see : a) G. Huang, Z. Yin, and X. Zhang, *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 11992. b) J. J. Fleming, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 3926. c) B. Jiang, M. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 2543. d) M. H. Davidson, F.E. McDonald, *Org. Lett.*, **2004.**, 6, 1601. e) M. Konishi, H. Ohkuma, T. Tsuno, T. Oki, G. D. VanDuyne, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 3715
12. a) J. J. Chen, D.M. Swope, K. Dashtipour, *Clin. Ther.*, **2007**, 29, 1825. b) S. Palhagen, E. Heinonen, J. Hagglung, T. Kaugessar, O. Maki – Ikola, R. Palm, *Neurology.*, **2006**, 66, 1200.
13. a) I. Bolea, A. Gella, M. Unzeta, *J. Neural Transm*, **2013**, 120, 893. b) O. Bar – Am, T. Amit, O. Weinreb, M. B. H. Youdim, S. Mandel, *J. Alzheimer's Dis.*, **2010**, 21, 361.
14. J. P. Guermont, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1953**, 386-390.

Références bibliographiques

15. A. B. Dyatkin, R. A. Rivero, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 3647-3650.
16. J. J. McNally, M. A. Youngman, S. L. Dax, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 967-970
17. C.-J. Li, C. Wei, *Chem. Commun.*, **2002**, 268-269.
18. C. Wei, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 9584-9585.
19. C. Wei, Z. Li, C.-J. Li, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 4473 – 4475.
20. L. Shi, Y. Q. Tu, M. Wang, F. M. Zhang and C. A. Fan, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 1001-1003
21. S. B. Park, H. Alper, *Chem. Commun.*, **2005**, 1315 – 1317.
22. J. B. Bariwal, D. S. Ermolat'ev, E. V. Van der Eycken, *Chem.-Eur. J.*, **2010**, 16, 3281-3284
23. a) L. Zhou, H.-f. Jiang, C.-J. Li, *Adv. Synth. Catal.*, 2008, 350, 2226-2230. b) L. Zhou, Q. Shuai, H.-f. Jiang, C.-J. Li, *Chem.-Eur. J.*, **2009**, 15, 11668-11674.
24. R. Dodda and C.-G. Zhao, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 165-167
25. O. P. Pereshivko, V. A. Peshkov, E. V. Van der Eycken, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 2638-2641
26. X.-Y. Dou, Q. Shuai, L.-N. He, C.-J. Li, *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, 352, 2437-2440.
27. B. Das, N. Bhunia, M. Lingaiah, P. R. Reddy, *Synthesis*, 2011, 2625-2628.
28. N. Sakai, N. Uchida, T. Konakahara, *Synlett*, 2008, 1515-1519.
29. a) V. Atlan, H. Bienaymé, L. Elkaim, A. Majee, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2000, 1585-1586. b) V. Atlan, L. Elkaim, L. Grimaud, A. Majee, N. K. Nirmal, *Synlett*, 2002, 2, 352-354.
30. L. Elkaim, L. grimaud, J. Oble, *Org. Biomol. Chem.*, 2006, 4, 3410-3413
31. a) K. M. Nicholas, M. Mulvaney, M. Bayer, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102, 2508-2510, b) K. M. Nicholas, *Acc. Chem. Res.*, 1987, 20, 207-214
32. N. Sakai, R. Kanada, M. Hirasawa, T. Konakahara, *Tetrahedron*, 2005, 61, 9298-9304
33. J. S. Yadav, B.V. Subba Reddy, K. V. Raghavendra Rao, G. G. K. S. Narayana Kumar, *Tetrahedron. Lett.*, 2007, 48, 5573-5576
34. U. Jana, S. Maiti, S. Biswas, *Terahedron.Lett.*, 2007, 48, 7160-7163
35. W. Rao, X. Zhang, E. M. L. Sze, P. W. H. Chan, *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 1740-1743
36. H. Li, W. Li, W. Liu, Z. He, Z. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, 50, 2975-2978.
37. M. Gohain, C. Marais, B. C. B. Bezuidenhoudt, *Tetrahedron. Lett.*, 2012, 53, 4704-4707
38. L. Zhang, Y. Zhu, G. Yin, P. Lu, Y. Wang, *J. Org. Chem.*, 2012, 77(21), pp 9510-9520
39. a) R. Sanz, A. Martinez, J. M. Alvarez-Gutierrez, F. Rodriguez, *Eur. J. Org. Chem.*, 2006, 1383-1386. b) R. Sanz, D. Miguel, A. Martinez, M. Gohain, P. Garcia - Garcia, M.A. Fernandez – Rodriguez, E. Alvarez, F. Rodriguez, *Eur. J. Org. Chem* 2010, 7027-7039

Références bibliographiques

- ⁴⁰. G. L. V. Damu, J. J. P. Selvam, C. V. Rao, Y. Venkatesharlu, *Tetrahedron. Lett.*, 2009, 50, 6154-6158
- ⁴¹. a) S. Abramov, L. P. Semenova, L. G. Semenova, *Dolk. Alad. Nauk SSSR*, 84, 281 (1952), I. Shahak, E. D. Bergmann, *Isr. J. Chem.*, 4, 225 (1966) c) L. H. Horner, H. Roder, *Chem. Ber.*, 103, 2984 (1970) ; d) G. Agnel, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 7426-7427; e) M. Sekine, M. Nakajima, A. Kume, A. Hashizume, T. Hata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1982, 1982, 55, 224-238
- ⁴². a) M. Kuroboshi, T. Ishihara, T. J. Ando, *Fluorine Chem.*, 1988, 39, 293; b) L. ElKaim, L. Gaultier, L. Grimaud, A. Dos Santos, *Synlett*, 2005, 2335; c) D. Coffinier, L. El Kaim, L. Grimaud, *SynLett*, 2008, 1133; d) A. S. Demir, S. Eymur, *J. Org. Chem.*, 2007, 72, 8527
- ⁴³. a) J. Bedar, S. May, M. Lis, L. Tryphonas, J. Drach, J. Huffman, R. Sidwell, L. Chan, T. Bowlin, R. Rando, *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999, 557-567; b) P. Alexander, V. V. Krishnamurthy, E. J. Prisbe, *J. Med. Chem.* 1996, 39, 1321-1330
- ⁴⁴. a) M. Bubenik, P. Prévile, J. Dugas, G. Attardo, L. Chan, *Tetrahedron Lett.*, 2003, 44, 8261-8262; b) M. Valerianova, I. Vortuba, A. Holy, V. Mandys, B. Otova, *Anticancer Res.* 2001, 21, 2057-2064; c) V. M. Pisarev, S. Lee, M. C. Connelly, A. Fridland, *Mol. Pharmacol.*, 1997, 52, 63-68.
- ⁴⁵. For some reviews see: (a) Consiglio, G.; Robert, M.; Waymouth, M. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 257. (b) Frost, C. G.; Howarth, J.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1089. (c) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395.
- ⁴⁶. Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 4387
- ⁴⁷. Atkins, K.E.; Walker, W.E.; Manyk, R.M. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11, 3821.
- ⁴⁸. Trost, B.M.; Strege, P.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 1649.
- ⁴⁹. Shimizu, I.; Yamada, T.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3199
- ⁵⁰. J. Fournier, O. Lozano, C. Menozzi, S. Arseniyadis, J. Cossy, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, 52, 1257-1261
- ⁵¹. M. Nascimento de Oliveira, J. Fournier, S. Arseniyadis, J. Cossy, *Org. Lett.*, 2017, 19 (1), 14-17
- ⁵². M. Cordier, A. Dos Santos, L. El Kaim, N. Narboni, *Chem. Commun.*, 2015, 51, 6411
- ⁵³. E. H. El Mamouni, M. Cattoen, M. Cordier, J. Cossy, S. Arseniyadis, H. Ilitki, L. El Kaim, *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 14490-14993

Références bibliographiques

- ⁵⁴. a) Yamamoto, Y.; Akimoto, M.; Saito, O.; Yamamoto A. *Organometallics* **1986**, *5*, 1559; b) Kurosawa H. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *334*, 243.
- ⁵⁵. (a) Amatore, C.; Jutand, A.; Meyer, G.; Mottier, L. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 466. (b) Amatore, C.; Gamez, S.; Jutand, A.; *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1273. (c) Amatore, C.; Gamez, S.; Jutand, A.; Meyer, G.; Mottier, L. *Electrochimica Acta* **2001**, *46*, 3237. (d) Agenet, N.; Amatore, C.; Gamez, S.; Gérardin, H.; Jutand, A.; Meyer, G.; Orthwein, C. *ARKIVOC* **2002**, 92.
- ⁵⁶. Amatore, C.; Gamez, S.; Jutand, A.; Meyer, G.; Moreno-Mañas, M.; Morral, L.; Pleixats, R. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3372.
- ⁵⁷. Amatore, C.; Gamez, S.; Jutand, A. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1273.
- ⁵⁸. (a) Hiyama, T.; Wakasa, N. *Tetrahedron Lett.* 1985, *26*, 3259. (b) Sha, S.-C.; Jiang, H.; Mao, J.; Bellomo, A.; Jeong, S. A.; Walsh, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, *55*, 1070.
- ⁵⁹. (a) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* 1996, *96*, 395. (b) Trost, B. M.; Machacek, M. R.; Aponick, A. *Acc. Chem. Res.* 2006, *39*, 747.
- ⁶⁰. Leitner, A.; Shu, C.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* 2005, *7*, 1093.
- ⁶¹. Trost, B. M.; Chang, V. K. *Synthesis* 1993, *8*, 824.
- ⁶². Evans, P. A.; Nelson, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, *120*, 5581
- ⁶³. Bolm, C.; Legros, J.; Paih, J. L.; Zani, L. *Chem. Rev.* 2004, *104*, 6217.
- ⁶⁴. Zhang, S. W.; Mistsudo, T. A.; Kondo, T.; Watanabe, Y. *J. Organomet. Chem.* 1993, *450*, 197.
- ⁶⁵. Trost, B. M. *Org. Process Res. Dev.* 2012, *16*, 185.
- ⁶⁶. Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* 2003, *103*, 2921.
- ⁶⁷. Trost, B. M.; Strege, P. E. *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, *99*, 1649.
- ⁶⁸. Thesis of Rebekah Marie Richardson, University of Iowa, 2012
- ⁶⁹. Project Gutenberg. History of phosprus by Eduard Farber
<http://www.gutenberg.org/ebooks/33766>
- ⁷⁰. K. Ashley, D. Cordell, D. Mavinic, *Chemosphere*, 2011, *84*, 737-746
- ⁷¹. a) W. C. Davies, W. P. G. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.*, 1934, 1599; b) W. A. Henderson, S. A. Buckler, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, 5795; c) B. A. Arbuzov, *Reactions and Methods for the Investigation of Organic Coumpounds*, Izd. Khimiya, Moscow, 1954, N°3, 7 d) G. G. Rajeshwaran, M. Nandakumar, R. Sureshbabu, A. K. Mohanakrishnan, *Org. Lett.*, 2011, *13*, 1270-1273, e) A. Lanni, S. R. Waldvogel, *Synthesis*, 2006, 2103-2112
- ⁷². K. D. Berlin, T. H. Austin, L. K. Stone, *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, *86*, 1787.

Références bibliographiques

73. B. E. Ivanov, V. F. Zheltukin, *Russian Chemical Review*, 1970, 39 (5), 358-372
74. B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.*, 1989, 89, 863-927
75. a) V. S. Abramov, *Doklady Akad. Nauk-SSR*, 1950, 73, 487-489
For reviews voir b) R. Engel, J. L. Cohen, *Synthesis of carbon – phosphorus bonds*, 2nded., CRC Press : Boca Raton, 2003 ; c) R. Engel, *Org. React.*, 1988, 36, 175-248 ; d) A. N. Pudovik, I. V. Konovalova, *Synthesis*, 1979, (2), 81-99.
76. a) T. Arai, M. Bougauchi, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* 1996, 61, 2926-2927 ; b) H. Sasai, M. Bougauchi, T. Arai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 2717 – 2720 ; c) D. M. Cermak, Y. Du, D. F. Weimer, *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 388 – 393 ; d) G. D. Joly, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126, 4102 – 4103 ; e) P. Muthupandi, G. Sekar, *Org. Biomol. Chem.* 2012, 10, 5347-5352
77. A. G. Brook, *Acc. Chem. Res.*, 1974, 7(3), 77-84
78. M. Kuroboshi, T. Ishihara, T. J. Ando, *Fluorine Chem.*, 1988, 39, 293
79. L. ElKaim, L. Gaultier, L. Grimaud, A. Dos Santos, *Synlett*, 2005, 2335
80. D. Coffinier, L. El Kaim, L. Grimaud, *Synlett*, 2008, 1133
81. A. S. Demir, S. Eymur, *J. Org. Chem.*, 2007, 72, 8527
82. A. Kondoh, T. Aoki, M. Terada, *Org. Lett.*, 2014, 16, 3528-3531
83. a) S. Abramov, L. P. Semenova, L. G. Semenova, *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, 1952, 84, 281, I. Shahak, E. D. Bergmann, *Isr. J. Chem.*, 1966, 4, 225 c) L. H. Horner, H. Roder, *Chem. Ber.*, 1970, 103, 2984
84. G. Agnel, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 7426-7427
85. M. Sekine, M. Nakajima, A. Kume, A. Hashizume, T. Hata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1982, 1982, 55, 224-238
86. C. Goux, P. Lhoste, D. Sinou, *Synlett*, 1992, 725
87. A. Haight, E. J. Stoner, M. J. Peterson, V. K. Grover, *J. Org. Chem.*, 2003, 68, 8092-8096
88. (a) Grubbs, R. H.; Pine, S. H. in *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I.; Paquette, L. A. Eds.; Pergamon: New York, 1991, Vol. 5, Chapter 9.3. (b) Schrock, R. R. in *The Strem Chemiker*, Vol. XIV, Strem Chemicals, Newburgport, 1992, No. 1, p. 1-6. (c) Ivin, K. J.; Mol, J. C. *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization*, Academic Press, San Diego, 1997.

Références bibliographiques

- ⁸⁹. For some selected reviews see: (a) Furstner, A. *Top. Catal.* 1997, 4, 285. (b) Armstrong, S. *K. J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1998, 1, 371. (c) Monfette, S.; Fogg, D. E. *Chem. Rev.* 2009, 109, 3783.
- ⁹⁰. For example: (a) Furstner, A.; Radkowski, K.; Grabowski, J.; Wirtz, C.; Mynott, R. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 8758. (b) Gradillas, A.; Perez-Castells, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 6086. (c) Dhara, K.; Mandal, T.; Das, J.; Dash, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 15831. (d) Jacques, R.; Pal, R.; A. Parker, N. A.; Sear, C. E.; Smith, P. W.; Ribaucourt, A.; Hodgson, D. M. *Org. Biomol. Chem.* 2016, 14, 5875. (e) Lecourt, C.; Dhambri, S.; Allievi, L.; Sanogo, Y.; Zeghibib, N.; Othman, R. B.; Lannou, M.-I.; Sorin, G.; Ardisson, J. *Nat. Prod. Rep.* 2018, in press, DOI: 10.1039/c7np00048k.
- ⁹¹. Review: Villar, H., Frings, M.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* 2007, 36, 55.
- ⁹². Villemin, D. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 1715.
- ⁹³. J. L. Herison, Y. Chauvin, *Macromol. Chem.*, 1971, 141, 161
- ⁹⁴. a) E. P. Romero, W. E. Piers, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 1698, b) E. F. Van der Eide, W. E. Piers, *Nat. Chem.*, 2010, 2, 571.
- ⁹⁵. A. Poater, E. Pump, S.V. C. Vummaleti, J. L. Cavallo, *J. Chem. Theory Comput.*, 2014, 10, 4442
- ⁹⁶. a) J. Bedar, S. May, M. Lis, L. Tryphonas, J. Drach, J. Huffman, R. Sidwell, L. Chan, T. Bowlin, R. Rando, *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999, 557-567; b) P. Alexander, V. V. Krishnamurthy, E. J. Prisbe, *J. Med. Chem.* 1996, 39, 1321-1330
- ⁹⁷. a) M. Bubenik, P. Prévile, J. Dugas, G. Attardo, L. Chan, *Tetrahedron Lett.*, 2003, 44, 8261-8262; b) M. Valerianova, I. Vortuba, A. Holy, V. Mandys, B. Otova, *Anticancer Res.* 2001, 21, 2057-2064; c) V. M. Pisarev, S. Lee, M. C. Connelly, A. Fridland, *Mol. Pharmacol.*, 1997, 52, 63-68.
- ⁹⁸. M. Watanabe, S. Ijichi, S. Furukuwa, *Synthesis* 1993, 94-98
- ⁹⁹. D. A. Evans, J. S. Johnson, E. J. Olhava, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122, 1635-1649
- ¹⁰⁰. C-K. Pei, Y. Jiang, Y. Wei, M. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, 51, 11328-11332
- ¹⁰¹. L. Claisen, *Chem. Ber.*, 1912, 45, 3157.
- ¹⁰². A. W. Burgstahler, I. C. Nordin, *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, 83, 198
- ¹⁰³. H. Kwart, C. M. Hackett, *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, 84, 1754.
- ¹⁰⁴. H. Takahashi, K. Oshima, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 5803
- ¹⁰⁵. K. Oshima, H. Takahashi, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 2693.

Références bibliographiques

- ¹⁰⁶. S. Jolidon, H-J. Hansen, *Helv. Chim. Acta.*, 1977, 60, 978
- ¹⁰⁷. G. B. Bennet, *Synthesis*, 1977, 589.
- ¹⁰⁸. a) M. f. Carroll, *J. Chem. Soc.*, 1940, 704; b) M. f. Carroll, *J. Chem. Soc.*, 1940,1266; c) M. f. Carroll, *J. Chem. Soc.*, 1941, 507.
- ¹⁰⁹. a) A. E. Wick, D. Felix, K. Steen, A. Eschenmoser, *A. Helv. Chim. Acta.*, 1964, 47, 2425; A. E. Wick, D. Felix, K. Gschwend-Steen, A. Eschenmoser, *A. Helv. Chim. Acta.*, 1969, 52, 1030.
- ¹¹⁰. Wakamatsu, H.; Nishida, M.; Adachi, N.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3966.
- ¹¹¹. J. S. Kumar, S. C. Jonnalagadda, V. R. Mereddy, *Tetrahedron. Lett.*, 2010, 51, 779-782
- ¹¹². D. V. Mc Grath, R. H. Grubbs, *Organometallics*, 1994, 13, 224
- ¹¹³. Reviews: a) M. Tramontini, *Synthesis*, 1973, 703; b) M. Arend, B. Westermann, N. Rish, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, 37, 1044-1070.
- ¹¹⁴. Reviews : a) N. R. Candeias, F. Montalbano, P. M. S. D. Cal, P. M. P. Gois, *Chem.*, 2010, 110, 6169; C. A. Guerera, T. R. Ryder, *ACS Symposium Series*, 2016, 1236, 275-311
- ¹¹⁵. E. Frankland, B. Duppa, *Proc. R. Soc. Land.*, 1860, 10, 568-570
- ¹¹⁶. W. Seaman, J. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 1931, 53, 711-723
- ¹¹⁷. F. R. Bean, J. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1932, 54, 4415-4425
- ¹¹⁸. a) G. marr, R. E. Moore, B. W. Rockett, *J. Organomet. Chem.* 1967, 7, 11-13; b) R. T. Hawkins, D. B. Stroup, *J. Org. Chem.*, 1969, 34, 1173-1174
- ¹¹⁹. W. Haubold, J. Herdtle, W. Gollinger, W. Einholz, *J. Organomet. Chem.*, 1986, 315, 1-8
- ¹²⁰. T. Ishiyama, M. Muruta, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 7508-7510
- ¹²¹. J. uenishi, K. Matsui, A. Wada, *Tetrahedron Lett.*, 2003, 44, 3093-3096
- ¹²². a) G. M. Farinola, V. Fiandanese, L. Mazzone, F. Naso, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1995, 2523-2524; b) F. Babudri, G. M. Farinola, V. Fiandanese, L. Mazzone, F. Naso, *Tetrahedron* 1998, 54, 1085-1094.
- ¹²³. K. Takahashi, J. takagi, T. Ishiyama, N. Miyaura, *Chem. Lett.* 2000, 126-127
- ¹²⁴. a) S. J. Connon, S. Blekert, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, 42, 1900-1923; b) H. E. Blackwell, D. J. O'Leary, A. K; Chatterjee, R. A. Washenfelder, D. A. Bussmann, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem.*, 2000, 122, 58-71.
- ¹²⁵. H. C. Brown, T. E. Cole, *Organometallics*, 1983, 2, 1316-1319.
- ¹²⁶. N. Miyaura, A. Suzuki, *J. C. S. Chem. Comm.*, 1979, 0, 866-867
- ¹²⁷. M. A. Zhuravel, S. T. Nguyen, *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 7925-7928

Références bibliographiques

128. K. Matos, J. A. Soderquist, *J. Org. Chem.*, 1998, 63 (3), 461-470
129. M. Sakai, H. Hayashi, N. Miyaura, *Organometallics* 1997, 16, 4229-4231
130. T. Hayashi, M. Takahashi, Y. Takaya, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124, 5052-5058.
131. N. A. Petasis, I. Akritopoulou, *TetrahedronLett.*, 1993, 34, 583-586.
132. N. A. Petasis, I. A. Zavialov, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119, 445-446.
133. N. R. Candeias, F. Montalbano, P. M. S. D. Cal, P. M. P. Gois, *Chem. Rev.* 2010, 110, 6169-6193.
134. http://evans.rc.fas.harvard.edu/pdf/evans_pKa_table.pdf (Evans pKa table)
135. K. Torsell, *Nitrile oxides, Nitrones and nitronates in OrganicSynthesis*, New York, 1988.
136. L. Henry, *C. R. H. Seances., Acad. Sci.*, 1895, 120, 1265
137. *Classicalprocedures*, see, Houben-Weyl, *Methoden der OrganischenChemie*, 4 th Ed., ed. by E. Muller, Vol.X/ Part 1, George ThiemeVerlag, Stuttgart, 1971.
138. L. Henry, *Bull. Acad. R. Belg.*, 1896, 32, 33
139. R. Gree, R. Carrie, *TetrahedronLett*, 1971, 12, 4117.
140. N. Kornblum, R. A. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, 86, 2681
141. a) C. R. Kerber, M. J. Hodos, *J. Org. Chem.*, 198, 33, 1169 ; b) A. Mc Killop, R. Kobylecki, *Tetrahedron*, 1974, 30, 1365 ; L. H. White, W. J. Considine, *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, 80, 626 ; d) T. Mukaiyama, T. Hoshino, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, 82, 5339
142. T. Mukaiyama, T. Hoshimo, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, 82 (20), 5339-5342
143. M. V. Kashutina, S. L. Joffe, V. A. Tartakovskii, *Doklady Akad., Nauk., S.S.S.R.*, 1974, 218, 109
144. K. Torsell, O. Zeuthen, *Acta chem. Scand. B32*, 1978, 118
145. a) W. Dehaen, A. Hassner, *Tetrahedron Lett*, 1990, 31, 743; b) B. H. Kim, J. Y. Lee, *Tetrahedron Assymetry*, 1991, 2, 1359
146. E. W. Colvin, A. D. Robertson, *J. C. S. Chem. Com.*, 1981, 952-953
147. K. Lee, D. Y. Oh, *synthétic communications*, 1989, 19 (17), 3055-3060
148. J. M. Aizpurua, M. Oiarbide, C. Palomo, *Tetrahedron Lett*, 1987, 28, 5361
149. J. Zhang, E. L. Ding, Y. Song, *JAMA*, 2006, 296 (13), 1619-1632.
150. B. Frolund, B. Ebert, U. Kristiansen, T. Liljefors, P. Krogsgaard-Larsen, *Current Topics in Medecinal Chemistry*, 2002, 2 (8), 817-832.
151. P. Silar, F. Malagnac, *les champignons redécouverts*, édition Belin, 2013, 231.

Références bibliographiques

- ¹⁵². O. Isacson, P. Brundin, P. A. T. Kelly, F. H. Gage, A. Bjorklund, *Nature*, 1984, 311, 458-460.
- ¹⁵³. a) B. Liu, X. Han, Z. Dong, H. Lv, H-B. Zhon, C. Dong, *Tetrahedron. Asym.*, 2013, 24 (20), 1276-1280, b) H. Valizadeh, M. Amiri, H. Gholipur, *J. Heterocyclic. Chem.*, 2009, 46, 108, c) R. G. M. Silva, M. J. V. da Silva, A. P. Jacomini, S. Moura, D. F. Back, E. A. Basso, F. A. Rosa, *RSC. Adv.*, 2018, 8, 4773
- ¹⁵⁴. G. Buchi, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, 9128-9132
- ¹⁵⁵. A. Alberola, J. Banez, L. Calvo, M. T. R. Rodriguez, M. Sanudo, *J. Heterocyclic Chem.*, 1993, 30, 463.
- ¹⁵⁶. K. Maeda, T. Hosokawa, S. Murashi, IChiro Maritani, *Tetrahedron Lett.*, 1973, 55075-5076
- ¹⁵⁷. Y. Sun, A. Abdukader, H. Zhang, W. Yang, C. Liu, *RSC Adv.*, 2017, 7, 55786
- ¹⁵⁸. X. Zhu, Y-F. Wang, W. Ren, F-L. Zhang, S. Chiba, *Org. Lett.*, 2013, 15 (13), 3214-3217
- ¹⁵⁹. a) R. Tamura and L. S. Hegedus, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, 3727. b) R. Tamura, Y. Kai, M. Kakihana, K. Hayashi, M. Tsuji, T. Nakamura and D. Oda, *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 4375. c) R. Tamura, K. Masami, K. Saegusa, M. Kakihana and D. Oda, *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 4121.
- ¹⁶⁰. a) A. Barco, S. Benetti, G. Spalluto, *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 6279. b) T. Mandai, T. Matsumoto, J. Tsuji, *Synlett*, 1993, 113. c) T. Nakano, K. Miyazaki, A. Kamimura, *J. Org. Chem.*, 2014, 79, 8103
- ¹⁶¹. R. Tamura, M. Sato, D. Oda, *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 4375-4385
- ¹⁶². N. Ono, I. Hamamoto, A. Kamimura, A. Kaji, R. Tamura, *Synthesis*, 1987, 258
- ¹⁶³. D. A. Anderson, J. R. Hwu, *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 511
- ¹⁶⁴. M. Benn, A. C. M. Meesters, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1977, 597
- ¹⁶⁵. N. Ono, I. Hamamoto, T. Yanai, A. Kaji, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1985, 523
- ¹⁶⁶. N. Ono, I. Hamamoto, A. Kaji, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1984, 274
- ¹⁶⁷. B. Barlaam, J. Boivin, S. Zard, *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31, 7429
- ¹⁶⁸. a) R. Tamura, L. S. Hegedus, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, 3727; b) R. Tamura, Y. kai, M. Kakihana, K. Hayashi, M. Tsuji, T. Nakamura, D. Oda., *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 4375; c) N. Ono, I. Hamamoto, A. Kaji, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1982, 821; d) N. Ono, I. Hamamoto, A. Kaji, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1986, 1439
- ¹⁶⁹. J. Boivin, L. El Kaim, J. Kervagoret, S. Zard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 1006
- 170**. B. Barlaam, J. Boivin, S. Zard, *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 1023
- ¹⁷¹. a) N. Ono, I. Hamamoto, A. kamimura, A. Kaji, *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 3734; b) T. Mandai, T. Matsumoto, J. Tuji, *Synlett*, 1993, 113

Références bibliographiques

¹⁷². N. Kornblum, S. D. Boyd, H. W. Pinnick, R. G. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93, 4316

¹⁷³. N. Ono, A. Kamimura, A. Kaji, *Tetrahedron Lett*, 1984, 25, 5319

¹⁷⁴. M. C. Kloetzel, *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, 70, 3571

¹⁷⁵. R. Ballini, G. Bosica, *Tetrahedron*, 1995, 51, 5213

Partie expérimentale

Partie expérimentale

Partie expérimentale

Partie expérimentale

Généralités

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 deutéré comme référence pour ^{13}C et le pic du tétraméthylsilane à 0 ppm 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, m pour multiplet.

Les spectres de masse haute résolution (HRMS) ont été enregistrés sur un spectromètre JEOL JMS-Gcmate II.

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un appareil Brücker IFS 66 ou un appareil Perkin-Elmer FT 1600.

Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Stuart SMP3

Les chromatographies flash ont été réalisées en utilisant de la silice Kiesegel 60 (35-70 μm). Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques de gel de silice de type 60F254 (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 et d'acide sulfurique.

PARTIE EXPERIMENTALE CHAPITRE I

Experimental part chapter I

General procedures

Procedure I-A: A3 adducts synthesis

To a mixture of aldehyde (1eq, 5mmol), N-ethylpiperazine (1eq, 5mmol), and alkyne (2eq, 10mmol) in Toluene (1ml, 5M), was added 0.1eq of CuI used as catalyst. A solution was stirred at 130°C under microwave irradiation for 60 minutes.

Procedure I-B: Indole derivatives synthesis

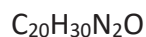
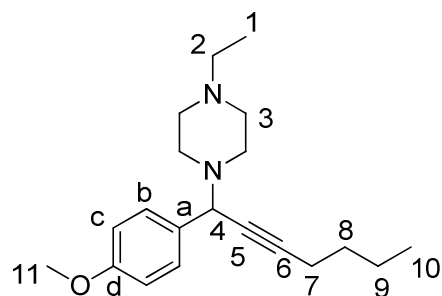
To a mixture of the adduct A₃ coupling reaction (1.2eq, 0.36mmol), and 1, 2-dibromoethane (1.5eq, 0.45mmol, 0.04 ml) was added (1eq, 0.3mmol) of indole molecule in acetonitrile (1.5ml). A solution was stirred under microwave irradiation. After a completion of the reaction, the solvent was evaporated and the product was purified by flash chromatography.

Procedure I-C: Pyrrole derivatives synthesis

To a mixture of the adduct A₃ coupling reaction (1eq, 0.3mmol), and 1, 2-dibromoethane (1.5eq, 0.45mmol, 0.04 ml) was added (3eq, 0.9mmol, 0.08ml) of N-methylpyrrole in acetonitrile (1.5ml). A solution was stirred under microwave irradiation. After a completion of the reaction, the solvent was evaporated and the product was purified by flash chromatography.

Experimental part chapter I

I.16: 1-ethyl-4-(1-(4-methoxyphenyl)hept-2-yn-1-yl)piperazine



$$M=314.4650\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

This compound was synthesized according to the procedure **I-A**, using anisaldehyde (5mmol, 0.61 ml), N-ethylpiperazine (5mmol, 0.64 ml), hexyne (10mmol, 1.16 ml) and CuI (0.5mmol, 95 mg) as catalyst. Purification by flash chromatography with a gradient Acetate d'ethyle / Ethanol (100/0 to 80/20) gave the desired product in 69% isolated yield (1.09 g)

Aspect: yellow oil

Rf: 0.16 (90: 10 ethyl acetate/ Ethanol)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.44 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H, H-b), 6.85 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H, H-c), 4.49 (s, 1H, H-4), 3.80 (s, 3H, H-11), 2.57 (br.s, 8H, H-3), 2.4 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H, H-2), 2.27 (td, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2.1 Hz, 2H, H-7), 1.53 (m, 2H, H-8), 1.41 (m, 2H, H-9), 1.07 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H, H-1), 0.91 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H, H-10).

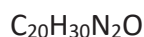
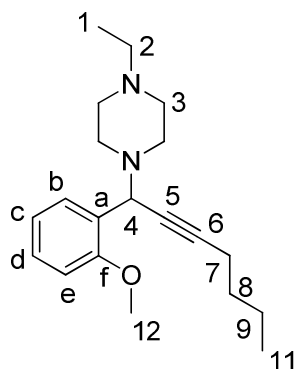
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ 159.0 (C-d), 131.1 (C-a), 129.8 (C-b), 113.4 (C-c), 88.2 (C-6), 76.1 (C-5), 60.8 (C-4), 55.4 (C-11), 53.1 (C-3), 52.5 (C-2), 31.2 (C-8), 22.2 (C-9), 18.7 (C-7), 13.8 (C-1), 12.1 (C-10).

HRMS: Calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$ 314.2358, found 314.2365

I.R. (thin film): 2930, 2872, 2809, 1508, 1158, 1145, 1002, 834 cm^{-1} .

Experimental part chapter I

I.17: 1-ethyl-4-(1-(2-methoxyphenyl)hept-2-yn-1-yl)piperazine



$$M=314.4650$$

This compound was synthesized according to the procedure **I-A**, using 2-methoxybenzaldehyde (5mmol, 0.68g), N-ethylpiperazine (5mmol, 0.64ml), hexyne (10mmol, 1.16ml) and CuI (0.5mmol, 95mg) as catalyst. Purification by flash chromatography with a gradient acetate d'ethyle / ethanol (100/0 to 80/20) gave the desired product in 88% isolated yield (1.38g).

Aspect: yellow oil

Rf: 0.22 (80: 20 ethyl acetate/ ethanol)

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.53 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H, H-b), 7.28 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H, H-d), 6.96 (m, 2H, H-c,e), 4.96 (s, 1H, H-4), 3.83 (s, 3H, H-12), 2.72 (b.r, 8H, H-3), 2.39 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H, H-2), 2.27 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H, H-7), 1.49 (m, 4H, H-8,9), 1.07 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H, H-1), 0.93 (t, 7.1Hz, 3H, H-11).

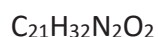
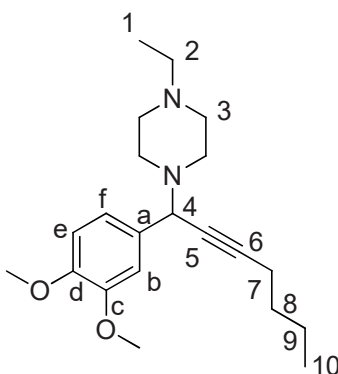
^{13}C NMR (CD_3OD , 100.6 MHz): δ 158.5 (C-f), 131.3 (C-b), 130.4 (C-d), 127.1 (Ca), 121.0 (C-c), 112.0 (C-9), 87.9 (C-6), 77.9 (C-5), 56.1 (C-12), 55.1 (C-4), 53.4 (C-3), 53.2 (C-2), 32.2 (C-8), 23.1 (C-9), 19.2 (C-7), 14.0 (C-1), 11.8 (C-11)

HRMS: calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$ 314.2358, found 314.2356

I.R. (thin film): 2930, 2808, 1242, 1157, 1000 cm^{-1}

Experimental part chapter I

I.18: 1-(1-(3,4-dimethoxyphenyl)hept-2-yn-1-yl)-4-ethylpiperazine



This compound was synthesized according to the procedure **I-A**, using veratraldehyde (5mmol, 830mg), N-ethylpiperazine (5mmol, 0.64ml), hexyne (10mmol, 1.16ml) and CuI (0.5mmol, 95mg) as catalyst. Purification by flash chromatography with a gradient acetate d'ethyle / ethanol (100/0 to 80/20) gave the desired product in 74% isolated yield (1.28mg).

Aspect: yellow oil

Rf: 0.26 (90: 20 ethyl acetate/ ethanol)

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.83 (s, 1H, H-b), 7.81 (d, J=8.3Hz, 1H, H-e), 7.71 (d, J=8.3Hz, 1H, H-f), 5.34 (s, 1H, H-4), 4.54 (s, 3H), 4.53 (s, 3H), 3.20 (b.r, 8H, H-3), 3.10 (m, 4H, H-2,7), 2.27(m, 4H, H-8,9), 1.76 (t, J=7.1Hz, 3H, H-1), 1.70 (t, J=7.1Hz, 3H, H-10).

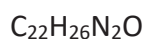
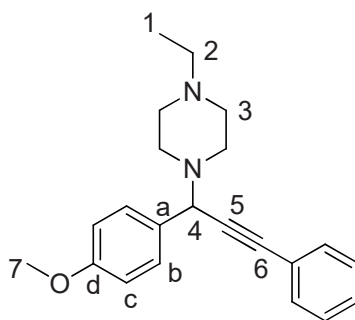
¹³C NMR (CD₃OD, 100.6 MHz): δ 157.8 (C-c), 157.5 (C-d), 140.6 (C-a), 129.6 (C-f), 121.1 (C-b), 120.6 (C-e), 97.1 (C-6), 85.6 (C-5), 69.3 (C-4), 64.9, 64.8, 62.0 (C-3), 61.1 (C-2), 40.1 (C-8), 30.9 (C-9), 27.2 (C-7), 22.9 (C-1), 21.2 (C-10).

HRMS: calculated for C₂₁H₃₂N₂O₂ 344.2464, found 344.2459

I.R. (thin film): 2954, 2931, 2872, 2813, 1510, 1249, 1158, 1030

Experimental part chapter I

I.19: 1-ethyl-4-(1-(4-methoxyphenyl)-3-phenylprop-2-yn-1-yl)piperazine



This compound was synthesized according to the procedure **I-A**, using anisaldehyde (5mmol, 0.6ml), N-ethylpiperazine (5mmol, 0.64ml), phenylacetylene (10mmol, 1.1ml) and CuI (0.5mmol, 95mg) as catalyst. Purification by flash chromatography with a gradient acetate d'ethyle / ethanol (100/0 to 80/20) gave the desired product in 91% isolated yield (1.52g)

Aspect: yellow oil

Rf: 0.2 (90: 10 ethyl acetate/ ethanol)

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.53 (d, J=8.6Hz, 2H, H-b), 7.43 (m, 2H, H-Ar), 7.3 (m, 3H, H-Ar), 6.89 (d, J=8.6Hz, 2H, H-c), 4.76 (s, 1H, H-4), 3.81(s, 3H, H-7), 2.68(b, 8H, H-3), 2.41 (q, J=7.2Hz, 2H, H-2), 1.08(t, 7.2Hz, 3H, H-1)

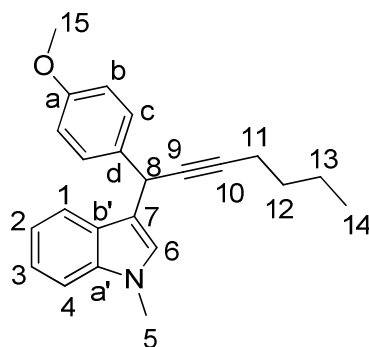
^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 159.2 (C-d), 131.9 (C-a), 130.4 (C-b), 129.8 (C-Ar), 128.3 (C-Ar), 128.2 (C-Ar), 123.3 (C-Ar), 113.6 (C-c), 88.0 (C-5), 86.0 (C-6), 61.1 (C-4), 55.4 (C-7), 53.1 (C-3), 52.4 (C-2), 12.1 (C-1).

HRMS: calculated for C₂₂H₂₆N₂O 334.2045, found 334.2058

I.R. (thin film): 2998, 2932, 1507, 1247, 1032, 836

Experimental part chapter I

I.21: 3-(1-(4-methoxyphenyl)hept-2-yn-1-yl)-1-methyl-1H-indole



$C_{23}H_{25}NO$

M=331.4507

This compound was synthesized according to the procedure **I-B**, using N-methylindole (1eq, 0.3mmol, 0.04ml), 1,2-dibromoethane (1.5eq, 0.45mmol, 0.04ml), and **I.16** (1.2eq, 0.36mmol, 113mg). Purification by flash chromatography with a gradient petroleum ether/diethyl ether (100/0 to 80/20) gave the desired product in 73% isolated yield (73mg).

Aspect: brownish oil

Rf: 0.34 (90: 10 petroleum ether / diethyl ether)

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.56 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H-1), 7.39 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, H-c), 7.28 (d, $J=8.2$ Hz, 1H, H-4), 7.21 (m, 1H, H-3), 7.05(m, 1H, H-2), 6.90 (s, 1H, H-6), 6.85 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, H-b), 5.18(s, 1H, H-8), 3.79 (s, 3H, H-15), 3.74 (s,3H, H-5), 2.28 (td, $J = 7.0$ Hz, 2.3 Hz, 2H, H-11), 1.55 (m, 2H, H-12), 1.46 (m, 2H, H-13), 0.93 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, H-14).

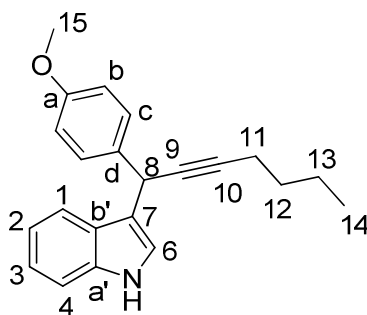
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 158.3 (C-a), 137.6 (C-a'), 134.5 (C-d), 128.9 (C-c), 127.1 (C-b'), 126.6 (C-a'), 121.7 (C-3), 119.9 (C-2), 119.0 (C-1), 116.6 (C-7), 113.8 (C-b), 109.3 (C-6), 83.2 (C-10), 81.2 (C-9), 55.4 (C-15), 34.1 (C-8), 32.8 (C-5), 31.3 (C-12), 22.2 (C-13), 18.8 (C-11), 13.8 (C-14).

HRMS: calculated for $C_{23}H_{25}NO$ 331.1936, found 331.2296

I.R. (thin film): 2953, 2929, 1607, 1507, 1462, 1243, 1172, 1012, 879, 841

Experimental part chapter I

I.22: 3-(1-(4-methoxyphenyl)hept-2-yn-1-yl)-1H-indole



$C_{22}H_{23}NO$

M=317.4241

This compound was synthesized according to the procedure I-B, using indole (1eq, 0.3mmol, 35.14), 1,2-dibromoethane (1.5eq, 0.45mmol, 0.4ml), and I.16 (1.2eq, 0.36mmol, 113mg) . Purification by flash chromatography with a gradient petroleum ether/ ethyl acetate (100/0 to 80/20) gave the desired product in 80% isolated yield (76mg).

Aspect: brownish oil

Rf: 0.26 (90: 10 petroleum ether / ethyl acetate)

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.96 (s, 1H, NH), 7.55 (d, J=7.9Hz, 1H, H-1), 7.39 (d, J=8.7 Hz, 2H, H-c), 7.33 (d, J=8.1 Hz, 1H, H-4), 7.17 (t, J=7.6Hz, 1H, H-3), 7.06 (m, 2H, H-2,6), 6.85 (d, J=8.7Hz, 2H, H-b), 5.19 (s, 1H, H-8), 3.79 (s, 3H, H-15), 2.27 (td, J = 7.0Hz, 2.2 Hz, 2H, H-11), 1.55 (m, 2H, H-12), 1.46 (m, 2H, H-13), 0.93 (t, J=7.2 Hz, 3H, H-14).

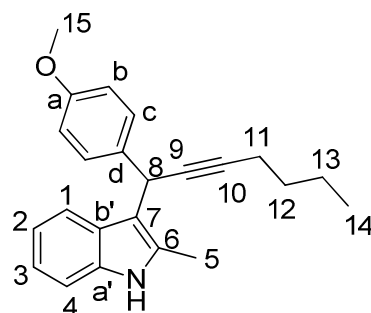
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 158.3 (C-a), 136.8 (C-a'), 134.4 (C-d), 128.9 (C-c), 126.2 (C-b'), 122.5 (C-6), 122.2 (C-3), 119.8 (C-2), 119.4 (C-1), 118.2 (C-7), 113.8 (C-b), 111.2 (C-4), 83.3 (C-10), 81.1 (C-9), 55.4 (C-15), 34.2 (C-8), 31.3 (C-12), 22.2 (C-13), 18.8 (C-11), 13.8 (C-14).

HRMS: calculated for $C_{22}H_{23}NO$ 317.1780, found 317.1774.

I.R. (thin film): 3411, 2955, 2931, 2870, 2835, 1508, 1418, 1246, 1092, 1010, 841.

Experimental part chapter I

I.23: 3-(1-(4-methoxyphenyl)hept-2-yn-1-yl)-2-methyl-1H-indole



$C_{23}H_{25}NO$

M= 331.4507

This compound was synthesized according to the procedure I-B, using 2-methylindole (1eq, 0.3mmol, 39mg), 1,2-dibromoethane (1.5eq, 0.45mmol, 0.04ml), and **I.16** (1.2eq, 0.36mmol, 113mg). Purification by flash chromatography with a gradient petroleum ether/ethyl acetate (100/0 to 80/20) gave the desired product in 57% isolated yield (57mg).

Rf: 0.27 (90: 10 petroleum ether / ethyl acetate)

Aspect: yellow oil

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.75 (s, 1H, NH), 7.59 (d, J= 7.8 Hz, 1H, H-1), 7.38 (d, J=8.7 Hz, 2H, H-c), 7.25 (d, J=7.1 Hz, 1H, H-4), 7.09 (t, J=7.1 Hz, 1H, H-3), 7.02 (t, J=7.6Hz, 1H, H-2), 6.80 (d, J=8.7 Hz, 2H, H-b), 5.24 (s, 1H, H-8), 3.76 (s, 3 H, H-15), 2.42 (s, 3H, H-5), 2.28 (td, J = 7.1 Hz, 2.3 Hz, 2H, H-11), 1.55 (m, 2H, H-12), 1.45 (m, 2H, H-13), 0.92 (t, 7.3Hz, 3H, H-14)

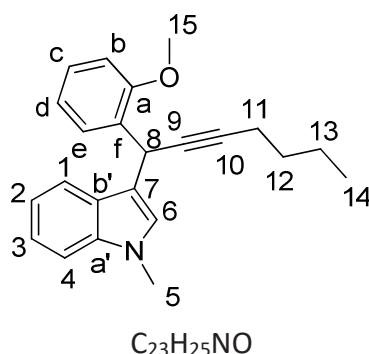
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 158.1 (C-a), 135.3 (C-a'), 134.4 (C-d), 131.2 (C-6), 128.4 (C-c), 127.5 (C-b'), 121.1 (C-3), 119.3 (C-2), 119.2 (C-1), 113.6 (C-b), 112.4 (C-7), 110.3 (C-4), 83.4 (C-10), 80.5 (C-9), 55.4 (C-15), 32.5 (C-8), 31.3 (C-12), 22.2 (C-13), 18.8 (C-11), 13.8 (C-14), 12.3 (C-5).

HRMS: calculated for $C_{23}H_{25}NO$ 331.1936, found 331.2296

I.R. (thin film): 3397, 3055, 2998, 2954, 2929, 2869, 2835, 1607, 1506, 1243, 1173, 1032, 831.

Experimental part chapter I

I.24: 3-(1-(2-methoxyphenyl)hept-2-yn-1-yl)-1-methyl-1H-indole



M= 331.4507

This compound was synthesized according to the procedure **I-B**, using N-methylindole (1eq, 0.3mmol, 0.04ml), 1,2-dibromoethane (1.5eq, 0.45mmol, 0.04ml), and **I.17** (1.2eq, 0.36mmol, 113mg). Purification by flash chromatography with a gradient petroleum ether/diethyl ether (100/0 to 80/20) gave the desired product in 57% isolated yield (57mg).

Rf: 0.36 (90: 10 petroleum ether / diethyl ether)

Aspect: orange oil

1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.46 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H-1), 7.42 (dd, $J=7.6$ Hz, 1.7 Hz, 1H, H-4), 7.22 (d, $J=8.3$ Hz, 1H, H-e), 7.15 (m, 1H, H-3), 7.09 (m, 1H, H-2), 6.92 (m, 2H, H-c,d), 6.89 (s, 1H, H-6), 6.84 (td, $J=7.5$ Hz, 1.0Hz, 1H, H-b), 5.56 (s, 1H, H-8), 3.80 (s, 3H, H-15), 3.62 (s, 3H, H-5), 2.21 (td, $J=6.8$ Hz, 2.3 Hz, 2H, H-11), 1.46 (m, 4H, H-12,13), 0.89 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, H-14).

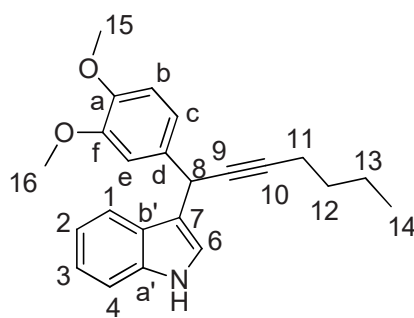
^{13}C NMR (CD_3OD , 100.6 MHz): δ 157.5 (C-a), 138.8 (C-a'), 132.0 (C-b'), 130.0 (C-e), 128.8 (C-c), 128.1 (C-6), 127.9 (C-f), 122.3 (C-3), 121.4 (C-2), 120.4 (C-1), 119.4 (C-d), 117.1 (C-7), 111.6 (C-b), 110.1 (C-4), 82.6 (C-10), 82.4 (C-9), 56.0 (C-15), 32.6 (C-5), 32.3 (C-12), 28.5 (C-8), 23.0 (C-13), 19.2 (C-11), 14.0 (C-14).

HRMS: calculated for $C_{23}H_{25}NO$ 331.1936, found 331.1952

I.R. (thin film): 2954, 2929, 2870, 2835, 1597, 1488, 1462, 1327, 1243, 1013

Experimental part chapter I

I.25: 3-(1-(3,4-dimethoxyphenyl)hept-2-yn-1-yl)-1H-indole



$C_{23}H_{25}NO_2$

M=347.4501

This compound was synthesized according to the procedure **I-B**, indole (1eq, 0.3mmol, 35mg), 1,2-dibromoethane (1.5eq, 0.45mmol, 0.04ml), and **I.18** (1.2eq, 0.36mmol, 124 mg) . Purification by flash chromatography with a gradient petroleum ether/ ethyl acetate (100/0 to 80/30) gave the desired product in 75% isolated yield (78mg).

Rf: 0.3 (80: 20 petroleum ether / ethyl acetate)

Aspect: brownish oil

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8 (s, 1H, NH) 7.57 (d, J=8.0 Hz, 1H, H-1), 7.34 (d, J=8.2 Hz, 1H, H-4), 7.17 (m, 1H, H-3), 7.05 (m, 3H, H-2,6,e), 6.98 (dd, J=8.2Hz, 2.0Hz, 1H, H-c), 6.80 (d, J=8.2Hz, 1H, H-b), 5.18 (s, 1H, H-8), 3.85 (s, 3H, H-16), 3.83 (s, 3H, H-15), 2.27 (td, J=7.0Hz, 2.3 Hz, 2H, H-11), 1.55 (m, 2H, H-12), 1.46 (m, 2H, H-13), 0.92 (t, J=7.2Hz, 3H, H-14).

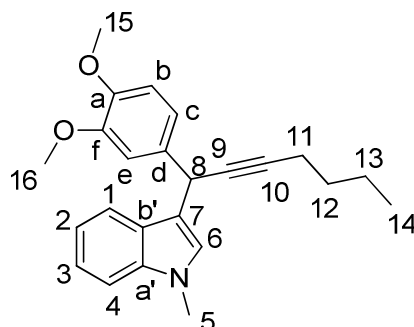
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 148.9 (C-15), 147.8 (C-16), 136.9 (C-a'), 134.8 (C-d), 126.3 (C-b'), 122.5 (C-6), 122.2 (C-c), 119.9 (C-3), 119.8 (C-2), 119.5 (C-1), 118.1 (C-7), 111.4 (C.9), 111.3 (C-b), 111.1 (C-4), 83.4 (C-10), 81.1 (C-9), 56.0 (C-16), 55.9 (C-15), 34.7 (C-8), 31.3 (C-12), 22.2 (C-13), 18.8 (C-11), 13.8 (C-14).

HRMS: calculated for $C_{23}H_{25}NO_2$ 347.1885, found 347.1876

I.R. (thin film): 3411, 2955, 2931, 2870, 2835, 1609, 1508, 1456, 1246, 1174, 1033, 841

Experimental part chapter I

I.26: 3-(1-(3,4-dimethoxyphenyl)hept-2-yn-1-yl)-1-methyl-1H-indole



This compound was synthesized according to the procedure **I-B**, using N-methylindole (1eq, 0.3mmol, 0.04ml), 1,2-dibromoethane (1.5eq, 0.45mmol, 0.04ml), and **I.18** (1.2eq, 0.36mmol, 124 mg). Purification by flash chromatography with a gradient petroleum ether/diethyl ether (100/0 to 80/30) gave the desired product in 68% isolated yield (74mg).

Rf: 0.23 (80: 20 petroleum ether / diethyl ether)

Aspect: orange oil

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.43 (d, J=7.9 Hz, 1H, H-1), 7.24 (d, J=8.2 Hz, 1H, H-4), 7.10 (t, J=7.6Hz, 1H, H-3), 7.01 (d, J=1.6 Hz, 1H, H-e), 6.93 (m, 3H, H-2,6,c), 6.77 (d, J=8.3 Hz, 1H, H-b), 5.09 (s, 1H, H-8), 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.63 (s, 3H, H-5), 2.23 (td, J= 6.6 Hz, 1.9 Hz, 2H, H-11), 1.46 (m, 4H, H-12,13), 0.89 (t, J=7.0 Hz, 3H, H-14).

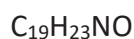
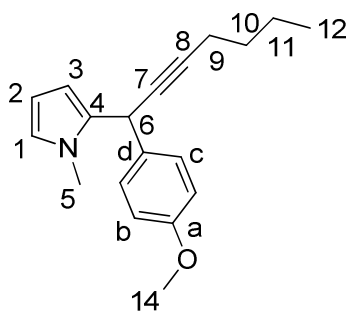
¹³C NMR (CD₃OD, 100.6 MHz): δ 150.1 (C-f), 149.0 (C-a), 139.0 (C-a'), 136.7 (C-d), 128.1 (C-6), 127.8 (C-b'), 122.5 (C-c), 121.2 (C-3), 120.6 (C-2), 119.6 (C-1), 117.3 (C-7), 112.9 (C-e), 112.6 (C-b), 110.2 (C-4), 83.8 (C-10), 82.4 (C-9), 56.4 (C-16), 56.3 (C-15), 35.5 (C-8), 32.6 (C-5), 32.3 (C-12), 23.0 (C-13), 19.2 (C-11), 14.0 (C-14).

HRMS: calculated for C₂₄H₂₇NO₂ 361.2042, found 361.2034

I.R. (thin film): 2953, 2929, 1509, 1462, 1259, 1232, 1153, 1025, 862, 807

Experimental part chapter I

I.28: 2-(1-(4-methoxyphenyl)hept-2-yn-1-yl)-1-methyl-1H-pyrrole



$$M = 281.3920$$

This compound was synthesized according to the procedure **I-C**, using N-methylpyrrole (3eq, 0.9mmol, 0.08ml), 1,2-dibromoethane (1.5eq, 0.45mmol, 0.04ml), and **I.16** (1eq, 0.3 mmol, 94mg). Purification by flash chromatography with a gradient petroleum ether/ diethyl ether (100/0 to 95/5) gave the desired product in 59% isolated yield (50mg).

Rf: 0.54 (95: 5 petroleum ether / diethyl ether)

Aspect: brownish oil

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.28 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, H-c), 6.87 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, H-b), 6.56 (m, 1H, H-1), 6.06 (t, $J=3.1$ Hz, 1H, H-2), 5.96 (m, 1H, H-3), 5.00 (s, 1H, H-6), 3.81 (s, 3H, H-14), 3.47 (s, 3H, H-5), 2.27 (td, $J=7.0$ Hz, 2.2 Hz, 2H, H-9), 1.54 (m, 2H, H-10), 1.45 (m, 2H, H-11), 0.94 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, H-12).

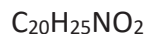
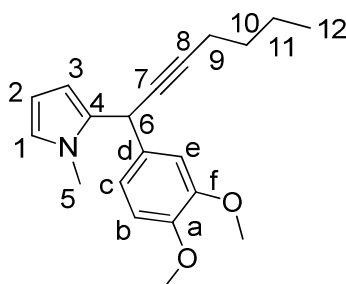
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ 158.5 (C-a), 132.5 (C-d), 132.4 (C-4), 128.9 (C-c), 122.7 (C-1), 113.9 (C-b), 108.0 (C-2), 106.5 (C-3), 84.2 (C-8), 79.3 (C-7), 55.4 (C-14), 35.0 (C-6), 34.3 (C-5), 31.1 (C-10), 22.2 (C-11), 18.7 (C-9), 13.8 (C-12).

HRMS: calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}$ 281.1780, found 281.1786

I.R. (thin film): 2954, 2930, 2870, 2836, 2361, 1699, 1602, 1508, 1247, 1174, 1031, 838

Experimental part chapter I

I.29: 2-(1-(3,4-dimethoxyphenyl)hept-2-yn-1-yl)-1-methyl-1H-pyrrole



$$M = 311.4180$$

This compound was synthesized according to the procedure **I-C**, using N-methylpyrrole (3eq, 0.9mmol, 0.08ml), 1,2-dibromoethane (1.5eq, 0.45mmol, 0.04ml), and **I.18** (1eq, 0.3 mmol, 103mg). Purification by flash chromatography with a gradient petroleum ether/diethyl ether (100/0 to 70/30) gave the desired product in 46% isolated yield (43mg).

Rf: 0.28 (80: 20 petroleum ether / diethyl ether)

Aspect: brownish oil

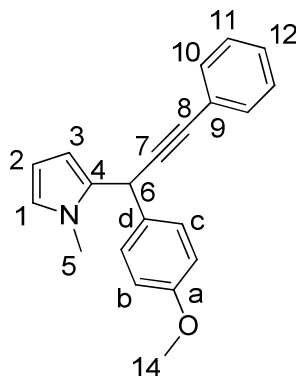
¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 6.89 (s, 1H, H-e), 6.85 (s, 2H, H-b,c), 6.53 (m, 1H, H-1), 5.94 (t, J=3.1 Hz, 1H, H-2), 5.90 (m, 1H, H-3), 5.00 (s, 1H, H-6), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.39 (s, 3H, H-5), 2.26 (td, J=6.7Hz, 2.2Hz, 2H, H-9), 1.49 (m, 4H, H-10,11), 0.92 (t, J=7.1 Hz, 3H, H-12)

¹³C NMR (CD₃OD, 100.6 MHz): δ 150.3 (C-f), 149.3 (C-a), 134.8 (C-d), 133.2 (C-4), 123.5 (C-1), 121.1 (C-c), 112.7 (C-e), 112.6 (C-b), 108.7 (C-2), 107.2 (C-3), 84.7 (C-8), 80.7 (C-7), 56.5, 56.3, 36.2 (C-6), 34.3 (C-5), 32.2 (C-10), 23.0 (C-11), 19.2 (C-9), 14.0 (C-12).

HRMS: calculated for C₂₀H₂₅NO₂ 311.1885, found 311.1899

I.R. (thin film): 2955, 2932, 2871, 2834, 2360, 1512, 1463, 1263, 1232, 1088, 1028, 863

I.30: 2-(1-(4-methoxyphenyl)-3-phenylprop-2-yn-1-yl)-1-methyl-1H-pyrrole



C₂₁H₁₉NO

M=301.3817

This compound was synthesized according to the procedure **I-C**, using N-methylpyrrole (3eq, 0.9mmol, 0.08ml), 1,2-dibromoethane (1.5eq, 0.45mmol, 0.04ml), and **I.19** (1eq, 0.3 mmol, 100 mg). Purification by flash chromatography with a gradient petroleum ether/diethyl ether (100/0 to 70/20) gave the desired product in 45% isolated yield (41mg).

Rf: 0.34 (90: 10 petroleum ether / diethyl ether)

Aspect: brownish oil

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.40 (m, 2H, H-10), 7.29 (m, 5H, H-11,12,c), 6.87 (d, J= 8.8 Hz, 2H, H-b), 6.57 (m, J=2.2 Hz, 1H, H-1), 5.97 (m, 2H, H-2,3), 5.27 (s, 1H, H-6), 3.76 (s, 3H, H-14), 3.44 (s, 3H, H-5).

¹³C NMR (CD₃OD, 100.6 MHz): δ 160.1 (C-a), 133.3 (C-4), 132.5 (C-d), 132.5 (C-10), 129.8 (C-c), 129.4 (C-12), 129.1 (C-11), 124.8 (C-1), 123.8 (C-9), 114.8 (C-b), 109.0 (C-2), 107.3 (C-3), 90.3 (C-7), 84.6 (C-8), 55.7 (C14), 36.3 (C-6), 34.4 (C-5).

HRMS: calculated for C₂₁H₁₉NO 301.1467, found 301.1475

I.R. (thin film): 3057, 2998, 2932, 2864, 1607, 1507, 1247, 1175, 1032, 836

PARTIE EXPERIMENTALE CHAPITRE II

General procedures

Procedure II-A: Synthesis of α -hydroxyphosphonates

A mixture of aldehyde (1.01 equiv), diethyl phosphite (1.00 equiv.) and triethylamine (0.50 equiv.) was stirred at room temperature or 50 °C for the indicated time. The reaction mixture was then diluted with chloroform and concentrated under reduced pressure to entrain the triethylamine.

Procedure II-B: Synthesis of α -allyloxyphosphonates

To a solution of α -hydroxyphosphonate (1.00 equiv.) in toluene (0.5 M solution) were added $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.025 equiv.), allyl methyl carbonate (1.00 equiv.) and triphenylphosphine (0.10 equiv.) and the resulting mixture was stirred at the indicated temperature for the indicated time. The reaction mixture was then filtered over a pad of Celite and concentrated under reduced pressure.

General procedure C : Synthesis of α -allyloxyphosphonates in one pot

A mixture of aldehyde (1.1 equiv, 1.1 mmol), diethylphosphite (1 equiv, 1 mmol, 0.13ml) and triethylamine (0.5 equiv, 0.5 mmol, 0.07ml) was stirred at 50 °C until the total consumption of the phosphite. After $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.025 equiv, 0.025 mmol, 23 mg), allyl methyl carbonate (1 equiv, 1 mmol, 0.11ml) and triphenylphosphine (0.1 equiv, 0.1 mmol, 26 mg) were added and the resulting mixture was stirred for 1 hour and 30 minutes at 50°C. The solvent was removed afterwards under reduce pressure to afford the the final product after purification by flash chromatography on silica gel.

Procedure II-D: Claisen rearrangement (synthesis of α -allylester)

A mixture of α -allyloxyphosphonate (1equiv, 0.5 mmol), DBU (0.5 equiv, 0.25 mmol, 0.04 ml), and ethanol (1ml, 0.5M) was stirred at 140°C for the indicated time in microwaves. After evaporation the crude product was purified by flash chromatography over silica gel

Procedure II-E: Claisen rearrangement (synthesis of indole molecule)

A mixture of allyloxyphosphonate (1equiv, 0.5 mmol), DBU (0.5 equiv, 0.25 mmol, 0.04 ml), indole molecule (1 equiv, 0.5 mmol) and Toluene (1ml, 0.5M) was stirred at 140°C for 30 minutes in microwaves. After evaporation the crude product was purified by flash chromatography over silica gel

Procedure II-F: Claisen rearrangement (synthesis of α -allylamide)

A mixture of allyloxyphosphonate (1equiv, 0.5 mmol), DBU (0.5 equiv, 0.25 mmol, 0.04 ml), amine (1.5 equiv, 0.75 mmol, 53 mg) and Toluene (1ml, 0.5M) was stirred at 130°C for 30 minutes in microwaves. After evaporation the crude product was purified by flash chromatography over silica gel

Procedure II-G: synthesis of α -hydroxyamides

A mixture of aldehyde (1.00 equiv), isocyanide (1.00 equiv.) and boric acid (1.00 equiv.) in DMF (5M) was stirred at room temperature or 50 °C for one day. After evaporation the crude product was purified by flash chromatography over silica gel

Procedure II-H: synthesis of α -allyloxyamides

To a solution of α -hydroxyamide (1.00 equiv.) in toluene (0.5 M solution) were added Pd₂(dba)₃ (0.025 equiv.), triphenylphosphine (0.10 equiv.) and allyl methyl carbonate (1.00 equiv). The resulting mixture was stirred at the indicated temperature for 30 minutes. The reaction mixture was then filtered over a pad of Celite and concentrated under reduced pressure. After evaporation the crude product was purified by flash chromatography over silica gel

Procedure II-I Claisen rearrangement in the presence of $\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$

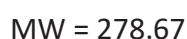
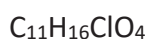
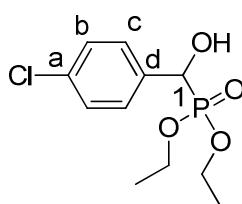
A mixture of α -allyloxyamides (1equiv, 0.5 mmol), $\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ (0.05 equiv, 0.025 mmol, 24 mg), and Toluene (1ml, 0.5M) was stirred at 120°C for 30 minutes in microwaves. After evaporation the crude product was purified by flash chromatography over silica gel

Procedure II-J: Claisen rearrangement in the presence of DBU

A mixture of α -allyloxyamides (1equiv, 0.5 mmol), DBU (0.5 equiv, 0.25 mmol, 0.04 ml), and Toluene (2ml, 0.25M) was stirred at 120°C for 30 minutes in microwaves. After evaporation the crude product was purified by flash chromatography over silica gel

Synthesis of α -hydroxyphosphonate

II.5: Diethyl ((4-chlorophenyl) (hydroxy) methyl) phosphonate



Following the general **procedure II-A**, the synthesis was carried out with parachlorobenzaldehyde (710 mg, 5.05 mmol). The solution was stirred at room temperature and left overnight. The title compound **II.5** was obtained as a white solid (1.39 g, quantitative).

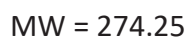
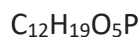
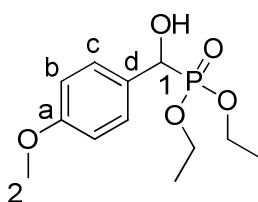
Rf: 0.25 (60: 40 Dichloromethane/ ethyle acetate)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.38 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 2H, H-b), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-c), 5.47 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 1H, OH), 4.96 (dd, $J = 11.4, 5.7$ Hz, 1H, H-1), 4.05-3.94 (m, 4H), 1.22 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.18 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 135.7 (d, $J = 1.5$ Hz, C-a), 133.7 (d, $J = 3.8$ Hz, C-d), 128.5 (d, $J = 5.6$ Hz, C-c), 128.3 (d, $J = 2.7$ Hz, C-b), 70.0 (d, $J = 161.0$ Hz, C-1), 63.6 (d, $J = 7.1$ Hz), 63.1 (d, $J = 7.4$ Hz) 16.4(d, $J = 5.6$ Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 19.0

II.6: Diethyl (hydroxy(4-methoxyphenyl)methyl)phosphonate



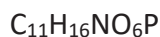
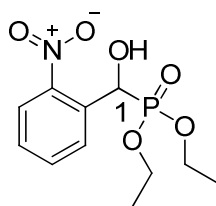
Following the general **procedure II-A**, the synthesis was carried out with anisaldehyde (0.61 ml, 5.05 mmol). The solution was stirred at room temperature and left overnight. The title compound **II.6** was obtained as a white solid (1.37 g, quantitative).

Rf: 0.22 (60: 40 Dichloromethane/ ethyle acetate)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-c), 6.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-b), 4.93 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, H-1), 4.39 (br. s, 1H, OH), 4.07-3.81 (m, 4H), 3.78 (s, 3H, H-2), 1.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 159.5 (C-a), 128.8 (C-d), 128.6 (d, $J = 5.5$ Hz, C-c), 113.8 (C-b), 70.4 (d, $J = 161.1$ Hz, C-1), 63.4 (d, $J = 6.5$ Hz), 63.1 (d, $J = 6.8$ Hz), 55.3 (C-2), 16.5 (d, $J = 4.2\text{Hz}$), 16.4 (d, $J = 3.6$ Hz).

II.7: Diethyl (hydroxy(2-nitrophenyl)methyl)phosphonate



MW = 289.22

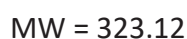
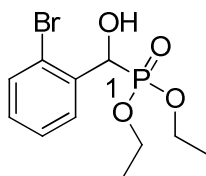
Following the general **procedure II-A**, the synthesis was carried out with orthonitrobenzaldehyde (764 mg, 5.05 mmol). The solution was stirred at room temperature and left overnight. The title compound **II.7** was obtained as a white solid (1.44 g, quantitative).

Rf: 0.25 (60: 40 Dichloromethane/ ethyle acetate)

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.02-7.97 (m, 2H, H-Ar), 7.67 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-Ar), 7.44 (m, 1H, H-Ar), 6.29 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, H-1), 5.79 (br. s, 1H, OH), 4.15-4.07 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 1.26-1.19 (m, 6H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 147.6 (d, $J = 5.7$ Hz, C-Ar), 133.4 (d, $J = 2.7$ Hz, C-Ar), 133.1 (C-Ar), 129.0 (d, $J = 4.3$ Hz, C-Ar), 128.4 (d, $J = 2.8$ Hz, C-Ar), 124.8 (d, $J = 1.5$ Hz, C-Ar), 65.6 (d, $J = 160.4$ Hz, C-1), 64.3 (d, $J = 7.1$ Hz), 63.4 (d, $J = 7.4$ Hz), 16.4 (d, $J = 5.3$ Hz), 16.2 (d, $J = 5.5$ Hz).

II.8: Diethyl (2-bromophenyl) (hydroxymethyl) phosphonate

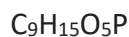
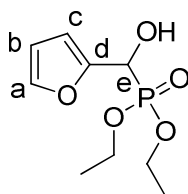


Following the general **procedure II-A**, the synthesis was carried out with 2-bromobenzaldehyde (63 μ L, 0.54 mmol). The solution was stirred at 50 °C for 2 h. The mixture was concentrated to afford the title compound **II.8** as colorless oil (170 mg, 0.53 mmol, 98%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (dt, $J = 7.8, 2.1$ Hz, H-Ar), 7.54 (d, $J = 8.0$, 1H, H-Ar), 7.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-Ar), 7.16 (ddt, $J = 8.0, 7.3, 1.8$ Hz, 1H, H-Ar), 5.53 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, H-1), 4.68 (br. s, 1H, OH), 4.25-3.89 (m, 4H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 136.8 (C-Ar), 132.7 (C-Ar, d, $J = 2.1$ Hz), 129.7 (C-Ar, d, $J = 1.6$ Hz), 129.7 (C-Ar), 127.7 (C-Ar, d, $J = 3.0$ Hz), 123.4 (C-Ar, d, $J = 8.6$ Hz), 69.7 (C-1, d, $J = 160.7$ Hz), 63.8 (CH_2 , d, $J = 7.1$ Hz), 63.3 (CH_2 , d, $J = 7.1$ Hz), 16.5 (CH_3 , d, $J = 5.8$ Hz), 16.5 (CH_3 , d, $J = 5.6$ Hz).

II.9: Diethyl (furan-2-yl(hydroxy)methyl)phosphonate



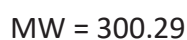
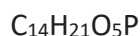
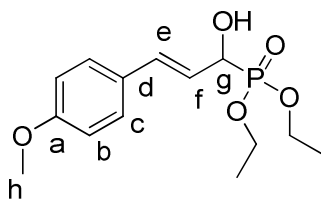
Following the general **procedure II-A**, the synthesis was carried out with furfuraldehyde (0.41ml, 5 mmol). The solution was stirred at room temperature for 12 h. The crude was then purified by flash chromatography over silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 100:0 to 0:100) to afford the title compound **II.9** as yellow oil (1.15 g, quantitative).

Rf: 0.25 (60: 40 Dichloromethane/ ethyle acetate)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.41 (m, 1H, H-a), 6.51 (m, 1H, H-b), 6.37 (m, 1H, H-c), 5.00 (dd, $J = 13.3, 7.1\text{Hz}$, 1H, H-e), 4.62-3.99 (m, 5H), 1.35-1.22 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 150.1 (C-d), 142.9 (C-a), 110.8 (c-b), 109.4 (d, $J_{\text{CP}}=5.8\text{Hz}$, C-c), 64.8 (d, $J_{\text{CP}}=166.7\text{ Hz}$, C-e), 63.6 (d, $J_{\text{CP}}=6.8\text{ Hz}$), 63.4 (d, $J_{\text{CP}}=6.8\text{ Hz}$), 63.4 (d, $J_{\text{CP}}=7.1\text{Hz}$), 16.7 (d, $J_{\text{CP}}= 5.9\text{Hz}$), 16.4 (d, $J_{\text{CP}}=5.8\text{Hz}$).

II.10: Diethyl (E)-(1-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)allyl)phosphonate



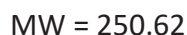
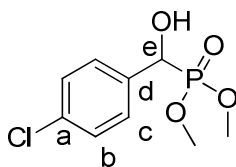
Following the general **procedure II-A**, the synthesis was carried out with paramethoxycinnamaldehyde (819 mg, 5.05 mmol). The solution was stirred at room temperature and left overnight. The title compound **II.10** was obtained as a white solid (1.50 g, quantitative).

Rf: 0.3 (40: 60 Dichloromethane/ ethyle acetate).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-c), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-b), 6.71 (ddd, J = 15.9, 4.6, 1.2 Hz, 1H, H-e), 7.21-6.14 (m, 1H, H-f), 4.66-4.60 (m, 1H, H-g), 4.22-4.15 (m, 4H), 3.81 (s, 3H, H-h), 3.55 (br.s, 1H, OH), 1.35-1.30 (m, 6H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 159.6 (C-a), 132.4 (d, J = 13.2 Hz, C-e), 129.3 (C-d), 128.0 (d, J = 1.6 Hz, C-c), 121.5 (C-f), 114.1 (C-b), 69.8 (d, J = 161.3 Hz, C-g), 63.3 (d, J = 7.0 Hz), 63.2 (d, J = 7.1 Hz), 55.4 (C-h), 16.7 (d, J = 5.6 Hz).

II.11: Dimethyl ((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)phosphonate



Following a modified version of general **procedure II-A**, the synthesis was carried out with parachlorobenzaldehyde (710 mg, 5.05 mmol), dimethylphosphite (0.46 ml, 5mmol) and triethylamine (0.35 ml, 2.5mmol). The solution was stirred at room temperature and left overnight. The crude was then purified by flash chromatography over silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 100:0 to 0:100) to afford the title compound **II.11** as a white solide (689 mg, 55%).

Rf: 0.19 (70: 30 Dichloromethane/ ethyle acetate)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 2H, H-b), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-c), 5.04 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H-e), 4.18 (br.s, 1H, OH), 3.73 (d, $J = 5.4$ Hz, 3H), 3.70 (d, $J = 5.4$ Hz, 3H).

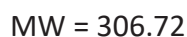
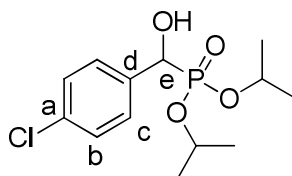
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 134.9 (C-a), 134.3 (d, $J = 3.9$ Hz, C-d), 128.8 (d, $J = 2.6$ Hz, C-b), 128.5 (d, $J = 5.8$ Hz, C-c), 70.1 (d, $J = 159.8$ Hz, C-e), 54.2 (d, $J = 7.0$ Hz), 53.9 (d, $J = 7.4$ Hz).

MP = 99-100 °C.

HRMS: calculated for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ClO}_4\text{P}$: 250.0162, found 250.0164

I.R. (thin film): 3360, 3035, 3006, 2958, 1493, 1251, 1040.

II.12: Diisopropyl ((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)phosphonate



Following a modified version of general **procedure II-A**, the synthesis was carried out with parachlorobenzaldehyde (710 mg, 5.05 mmol), diisopropylphosphite (0.83 ml, 5mmol) and triethylamine (0.35 ml, 2.5mmol). The solution was stirred at room temperature and left overnight. The title compound **II.12** was obtained as a white solid (1.25 g, quantitative).

Rf: 0.34 (70: 30 Dichloromethane/ ethyle acetate).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 2H, H-b), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-c), 4.94 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-e), 4.70 – 4.56 (m, 2H), 3.99 (br.s, 1H, OH), 1.27 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H), 1.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

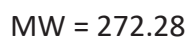
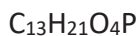
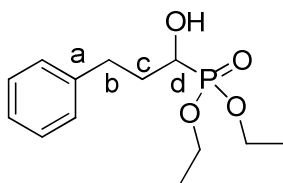
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 135.5 (C-a), 133.6 (d, *J* = 3.8 Hz, C-d), 128.7 (d, *J* = 5.7 Hz, C-b), 128.3 (d, *J* = 2.3 Hz, C-c), 72.3 (d, *J* = 7.4 Hz), 71.9 (d, *J* = 7.8 Hz), 70.4 (d, *J* = 161.2 Hz, C-e), 24.2 (d, *J* = 3.2 Hz), 24.1 (d, *J* = 3.8 Hz), 24.0 (d, *J* = 5.1 Hz), 23.7 (d, *J* = 5.3 Hz).

MP = 122-123 °C.

HRMS: calculated for C₁₃H₂₀ClO₄P: 306.0788, found 306.0785

I.R. (thin film): 3367, 2984, 2937, 1493, 1200, 996.

II.13 Diethyl (1-hydroxy-3-phenylpropyl)phosphonate (3e)



Following the general **procedure II-A**, the synthesis was carried out with hydrocinnamaldehyde (678 mg, 5.05 mmol). The solution was stirred at room temperature and left overnight. The crude was then purified by flash chromatography over silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 100:0 to 0:100) to afford the title compound **II.13** as a white oil (1.11 g, 81%).

Rf: 0.27 (60: 40 Dichloromethane/ ethyle acetate)

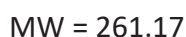
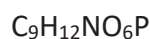
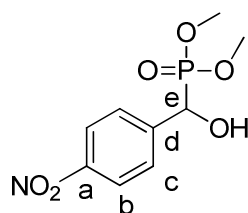
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.30-7.17 (m, 5H, H-Ar), 4.20-4.11 (m, 4H), 3.86 (m, 1H), 3.16 (br.s, 1H, OH), 2.96 (m, 1H, Hc), 2.74 (m, 1H, Hc), 2.05 (m, 2H, H-b), 1.32 (m, 6H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 141.4 (C-a), 128.7, 128.5, 126.1, 67 (d, $J = 161.1$ Hz, C-d), 62.8 (d, $J = 7.0$ Hz), 62.6 (d, $J = 7.2$ Hz), 33.1 (C-b), 31.8 (d, $J = 14.0$ Hz, C-c), 16.7 (d, $J = 3.6$ Hz), 16.6 (d, 3.7 Hz).

HRMS: calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{P}$: 272.1177, found 272.1183

I.R. (thin film): 3284, 3026, 2980, 2928, 1496, 1294, 1017, 960, 852.

II.14: Dimethyl (hydroxy(4-nitrophenyl)methyl)phosphonate



Following a modified version of general **procedure II-A**, the synthesis was carried out with paranitrobenzaldehyde (831 mg, 5.5 mmol, dimethylphosphite (0.46 ml, 5mmol) and triethylamine (0.35 ml, 2.5mmol). The title compound **II.14** was obtained as a orange solid (1.2 g, 83%) after a very fast reaction completed in 5 minutes under mechanical mixing with spatula and immediately purified by flash chromatography over silica gel (CH₂Cl₂/EtOAc, 100:0 to 0:100).

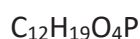
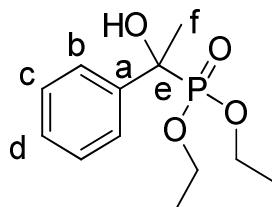
Rf: 0.4 (30: 70 Dichloromethane/ ethyle acetate)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-b), 7.67 (dd, *J* = 8.7Hz, 2.2Hz, 2H, H-c), 5.22 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, H-e), 4.79 (br. s, 1H), 3.78 (d, *J* = 8.9 Hz, 3H), 3.75 (d, *J* = 9.0Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 147.8 (d, *J* = 3.7 Hz, H-d), 143.9 (H-a), 127.7 (d, *J* = 5.3 Hz, H-c), 123.6 (d, *J* = 2.6 Hz, H-b), 70.1 (d, *J* = 158.6 Hz, H-e), 54.60 (d, *J* = 7.1 Hz), 53.9 (d, *J* = 7.6 Hz).

HRMS: calculated for C₉H₁₂O₆P 261.0402, found 261.0396

I.R. (thin film): 3246, 2958, 2854, 1518, 1347, 1236, 1027, 864.

II.15: Diethyl (1-hydroxy-1-phenylethyl)phosphonate

MW = 258.25

n-BuLi (1 mol%) and diethyl phosphite (1.2 equiv.) were mixed under dry argon. The mixture was stirred for 5 min before ketone (1.0 equiv., 5.0 mmol) was added. The resulting mixture was allowed to stir at 0 °C for 5 min. The reaction was quenched by adding ethyl acetate (3 mL). All volatiles were removed under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on a short silica gel column with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 50/50 to 70/30) as eluant. The product was then diluted twice in toluene and concentrated under reduced pressure (to eliminate trace of diethyl phosphite). The title compound **II.15** was obtained as a white solid (77%).⁷

Rf: 0.31 (70: 30 Dichloromethane/ ethyle acetate).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 – 7.58 (m, 2H, H-c), 7.35 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-b), 7.28 (m, 1H, H-d), 4.15 – 3.80 (m, 4H), 3.66 (br.s, 1H, OH), 1.82 (d, *J* = 15.5 Hz, 3H, H-f), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 141.1 (C-a), 128.1 (d, *J* = 2.5 Hz, C-c), 127.5 (d, *J* = 2.9 Hz, C-d), 126.0 (d, *J* = 4.3 Hz, C-b), 73.6 (d, *J* = 158.6 Hz, C-e), 63.4 (d, *J* = 4.3 Hz), 63.4 (d, *J* = 4.4 Hz), 26.1 (d, *J* = 3.9 Hz, C-f), 16.5 (d, *J* = 5.7 Hz), 16.4 (d, *J* = 6.0 Hz).

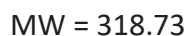
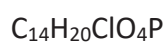
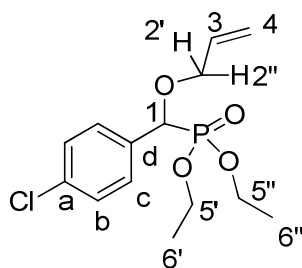
MP = 77-78 °C.

HRMS: calculated for C₁₂H₁₉O₄P: 258.1021, found 258.1016.

I.R. (thin film): 3580, 3382, 2997, 2932, 1496, 1247, 970.

Synthesis of α -allyloxyphosphonates

Diethyl ((allyloxy)(4-chlorophenyl)methyl)phosphonate



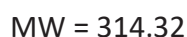
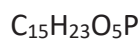
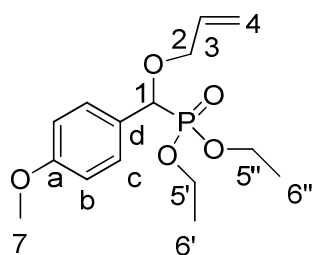
Following the general **procedure II-B**, the synthesis was carried out with hydroxyphosphonate **II.5** (279 mg, 1 mmol). The mixture was then stirred for 30 minutes at 50°C. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (CH₂Cl₂/EtOAc, 100:0 to 80:20) to afford the title compound **II.16** as yellow oil (287 mg, 90%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.38 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 2H, H-c), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-b), 5.86 (m, 1H, H-3), 5.23 (m, 2H, H-4), 4.67 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H-1), 4.14-3.97 (m, 5H, H-5', 5'', 2'), 3.90 (dd, J = 12.8, 8.6 Hz, 1H, H-2''), 1.26 (t, J = 6.8 Hz, 3H, H-6'), 1.24 (t, J = 6.8 Hz, 3H, H-6'').

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 134.4 (d, J = 3.7 Hz, C-a), 133.7 (C-3), 133.5 (d, J = 2.0 Hz, C-d), 129.5 (d, J = 5.8 Hz, C-c), 128.7 (d, J = 2.5 Hz, C-b), 118.6 (C-4), 76.6 (d, J = 169.4 Hz (C-1)), 71.4 (d, J = 13.5 Hz, C-2), 63.4 (d, J = 7.1 Hz C-5'), 63.1 (d, J = 6.8 Hz, C-5''), 16.6 (d, J = 5.4 Hz, C-6'), 16.5 (d, J = 5.6 Hz, C-6'').

HRMS: calculated for C₁₄H₂₀O₄P: 318.0788, found 318.0800.

I.R. (thin film): 3045, 2988, 2957, 1754, 1514, 1419, 1285, 1177.

II.17: Diethyl ((allyloxy)(4-methoxyphenyl)methyl)phosphonate

Following the general **procedure II-B**, the synthesis was carried out with hydroxyphosphonate **II.6** (274 mg, 1 mmol). The mixture was then stirred for 30 minutes at 50°C. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (CH₂Cl₂/EtOAc, 100:0 to 80:20) to afford the title compound **II.17** as yellow oil (247 mg, 79%).

Rf: 0.4 (80: 20 Dichloromethane/ ethyle acetate)

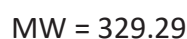
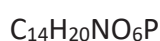
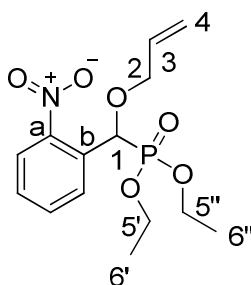
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.36 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 2H, H-c), 6.9 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-b), 5.86 (dddd, J = 17.0, 10.4, 6.5, 5.0 Hz, 1H, H-3), 5.22 (m, 2H, H-4), 4.65 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H-1), 4.07 (m, 4H, H-5), 3.91 (m, 2H, H-2), 3.81 (s, 3H, H-7), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H-6'), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H-6'').

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 159.8 (d, J = 2.8 Hz, C-a), 134.0 (C-3), 129.6 (d, J = 6.2 Hz, C-c), 126.6 (d, J = 1.5 Hz, C-d), 118.3 (C-4), 114.0 (d, J = 2.1 Hz, C-b), 76.6 (d, J = 156.1 Hz, C-1), 70.8 (d, J = 2.8 Hz, C-2), 63.2 (d, J = 7 Hz, C-5'), 63 (d, J = 6.8 Hz, C-5''), 55.4 (C-7), 16.6 (d, J = 5.7 Hz, C-6'), 16.5 (d, J = 5.8 Hz, C-6'').

HRMS: calculated for C₁₅H₂₃O₅P: 314.1283, found 314.1276

I.R. (thin film): 3373, 2960, 2908, 2369, 2341, 1713, 1606, 1510, 1245, 1017, 962.

II.18: Diethyl ((allyloxy)(2-nitrophenyl)methyl)phosphonate



Following the general **procedure II-B**, the synthesis was carried out with hydroxyphosphonate **II.7** (290 mg, 1 mmol). The mixture was then stirred for 30 minutes at 50°C. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (CH₂Cl₂/EtOAc, 100:0 to 80:20) to afford the title compound **II.18** as yellow oil (308 mg, 94%).

Rf: 0.45 (80: 20 Dichloromethane/ ethyle acetate)

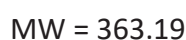
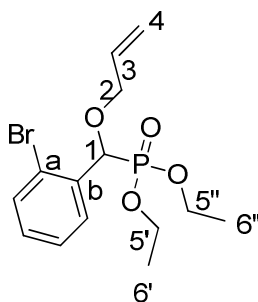
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-Ar), 7.92-7.90 (m, 1H, H-Ar), 7.66 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-Ar), 7.46 (m, 1H, H-Ar), 5.94-5.84 (m, 1H, H-3), 5.90 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 5.34-5.22 (m, 2H, H-4), 4.20-3.97 (m, 6H, H-5, 2), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, 6'), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, 6'').

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 148.8 (d, *J* = 6.0 Hz, C-a), 133.4 (C-3), 133.3, 131.1 (d, *J* = 1.0 Hz, C-b), 129.6 (d, *J* = 4.3 Hz), 128.9 (d, *J* = 3.1 Hz), 124.9 (d, *J* = 2.0 Hz), 119.0 (C-4), 72.6 (d, *J* = 12.6 Hz, C-2), 71.8 (d, *J* = 169.2 Hz, C-1), 63.5 (d, *J* = 6.9 Hz, C-5'), 63.2 (d, *J* = 6.9 Hz, C-5''), 16.4 (d, *J* = 5.7 Hz, C-6'), 16.3 (d, *J* = 5.8 Hz, C-6'').

HRMS: calculated for C₁₄H₂₀NO₆P: 329.1028, found 192.0665 (minus PO(OEt)₂)

I.R. (thin film): 3478, 2981, 2909, 2867, 1571, 1349, 1015, 863.

II.19: Diethyl (2-bromophenylmethyl (allyloxy) phosphonate



Following the general **procedure II-B**, the synthesis was carried out with hydroxyphosphonate **II.8** (100 mg, 0.31 mmol). The mixture was then stirred for 1 h at 50 °C. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (CH₂Cl₂/EtOAc, 90:10 to 80:20) to afford the title compound **II.19** as yellow oil (89 mg, 0.25 mmol, 79%).

Rf = 0.52 (CH₂Cl₂/EtOAc 1:1).

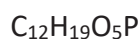
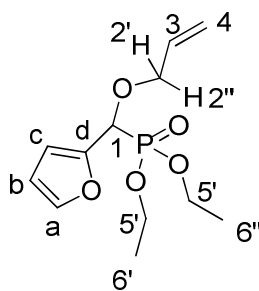
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (dt, *J* = 7.8, 2.1 Hz, 1H, H-Ar), 7.54 (dt, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, H-Ar), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-Ar), 7.17 (ddt, *J* = 8.0, 7.3, 1.8 Hz, 1H, H-Ar), 5.85 (dddd, *J* = 17.1, 10.3, 6.6, 5.2 Hz, 1H, H-3), 5.28 – 5.19 (m, 3H, H-1,4) 4.24-3.82 (m, 6H, H-2,5), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, 6'), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, 6'').

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 134.9 (C-b), 133.6 (C-3), 132.7 (C-Ar, d, *J* = 2.1 Hz), 130.5 (C-Ar, d, *J* = 4.0 Hz), 129.9 (C-Ar, d, *J* = 3.0 Hz), 127.8 (C-Ar, d, *J* = 2.9 Hz), 124.6 (C-a, d, *J* = 8.5 Hz), 118.8 (C-4), 75.6 (C-1, d, *J* = 171.6 Hz), 71.5 (C-2), 63.3 (C-5', d, *J* = 6.7 Hz), 63.2 (C-5'', d, *J* = 6.7 Hz), 16.6 (C-6', d, *J* = 5.9 Hz), 16.4 (C-6'', d, *J* = 5.8 Hz).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 18.15

IR (thin film): 3064 (s), 2982 (s), 2909 (m), 2865 (s), 1647 (s), 1568 (s), 1469 (s), 1436 (s), 1391 (m), 1254 (s), 1216 (s), 1162 (m), 1047 (s), 1020 (s), 962 (s), 730 (m), 697 (s) cm⁻¹.

HRMS: calc. for [C₁₄H₂₁BrO₄P]⁺: 363.0361; found: 363.0349.

II.20: Diethyl ((allyloxy)(furan-2-yl)methyl)phosphonate

MW = 274.25

Following the general **procedure II-B**, the synthesis was carried out with α -hydroxyphosphonate **II.9** (272 mg, 1 mmol). The mixture was then stirred for 30 minutes at 50°C. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 100:0 to 80:20) to afford the title compound **II.20** as yellow oil (263 mg, 96%).

Rf: 0.31 (80: 20 Dichloromethane/ ethyle acetate).

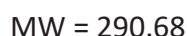
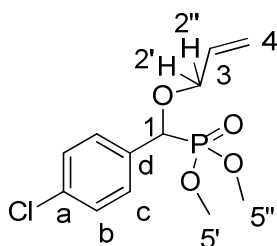
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.44 (m, 1H, H-a), 6.52 (m, 1H, h-b), 6.38 (m, 1H, H-c), 5.84 (m, 1H, H-3), 5.22 (m, 2H, H-4), 4.76 (dd, $J = 17.0, 5.0\text{Hz}$, 1H, H-1), 4.18-4.02 (m, 5H, H-2',5), 3.94-3.87 (m, 1H, H-2'') 1.34-1.23 (m, 6H, H-6).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 148.4 (C-d), 143.4 (d, $J = 2.1\text{ Hz}$, C-a), 133.6 (C-3), 118.7 (C-4), 111.2 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, C-b), 110.9 (d, $J = 0.9\text{ Hz}$, C-c), 71.2 (C-2), 70.2 (d, $J = 162.7\text{ Hz}$, C-1), 63.4 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, C-5'), 63.3 (d, $J = 6.7\text{ Hz}$, C-5''), 16.6 (d, $J = 5.8\text{ Hz}$, C-6''), 16.5 (d, $J = 5.9\text{ Hz}$, C-6').

HRMS: calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{P}$: 274.0970, found 274.0959.

I.R. (thin film): 3390, 2960, 1725, 1638, 1230, 1017, 966, 845.

II.21: Dimethyl ((allyloxy)(4-chlorophenyl)methyl)phosphonate



Following the general **procedure II-B**, the synthesis was carried out with hydroxyphosphonate **II.11** (251 mg, 1 mmol). The mixture was then stirred for 30 minutes at 50°C. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (CH₂Cl₂/EtOAc, 100:0 to 80:20) to afford the title compound **II.21** as yellow oil (291 mg, 94%).

Rf: 0.49 (70: 30 Dichloromethane/ ethyle acetate).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 – 7.28 (m, 4H, H-Ar), 5.86 (dddd, *J* = 17.0, 10.4, 6.3, 5.1 Hz, 1H, H-3), 5.35 – 5.14 (m, 2H, H-4), 4.71 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-1), 4.12 (dd, *J* = 12.7, 5.1 Hz, 1H, H-2'), 3.90 (dd, *J* = 12.7, 6.3 Hz, 1H, H-2''), 3.72 (d, *J* = 10.5 Hz, 3H, H-5'), 3.69 (d, *J* = 10.5 Hz, 3H, H-5'').

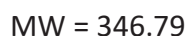
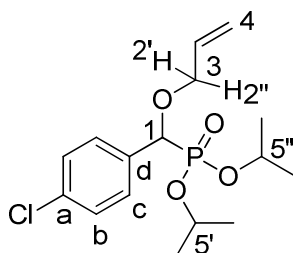
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 134.56 (d, *J* = 3.7 Hz, C-a), 133.52 (C-3), 133.20 (d, *J* = 1.6 Hz, C-d), 129.45 (d, *J* = 5.8 Hz, C-c), 128.90 (d, *J* = 2.4 Hz, C-b), 118.78 (C-4), 76.35 (d, *J* = 169.6 Hz, C-1), 71.35 (d, *J* = 13.8 Hz, C-2), 54.10 (d, *J* = 6.8 Hz, C-5'), 53.79 (d, *J* = 6.8 Hz, C-5'').

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃), δ 20.99

HRMS: calculated for C₁₂H₁₆ClO₄P: 290.0475, found 290.0469.

I.R. (thin film): 3033, 3014, 2958, 1490, 1239, 1055, 1039, 935.

II.22: Diisopropyl ((allyloxy)(4-chlorophenyl)methyl)phosphonate



Following the general **procedure II-B**, the synthesis was carried out with hydroxyphosphonate **II.12** (307 mg, 1 mmol). The mixture was then stirred for 30 minutes at 50°C. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (CH₂Cl₂/EtOAc, 100:0 to 80:20) to afford the title compound **II.21** as yellow oil (312 mg, 90%).

Rf: 0.63 (70: 30 Dichloromethane/ ethyle acetate).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 2H, H-c), 7.32 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-b), 5.86 (dddd, *J* = 16.9, 10.7, 6.3, 5.2 Hz, 1H, H-3), 5.36 – 5.02 (m, 2H, H-4), 4.65 (m, 2H, H-1,5'), 4.60 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H-5'), 4.11 (dd, *J* = 12.7, 5.2 Hz, 1H, H-2'), 3.90 (dd, *J* = 12.7, 6.3 Hz, 1H, H-2''), 1.29 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

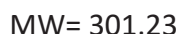
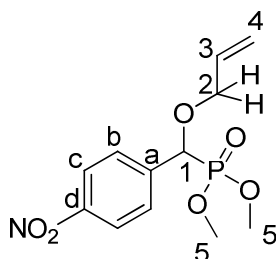
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 134.2 (d, *J* = 3.7 Hz), 133.9 (d, *J* = 1.5 Hz), 133.8, 118.5, 76.9 (d, *J* = 171.8 Hz), 71.9 (d, *J* = 7.2 Hz), 71.7 (d, *J* = 7.2 Hz), 71.4 (d, *J* = 13.8 Hz), 24.4 (d, *J* = 3.4 Hz), 24.3 (d, *J* = 3.2 Hz), 24.0 (d, *J* = 5.6 Hz), 23.8 (d, *J* = 5.3 Hz).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃), δ 17.34

HRMS: calculated for C₁₆H₂₄ClO₄P: 346.1101, found 346.1114.

I.R. (thin film): 3407, 3035, 2995, 1490, 1248, 1089, 999, 934.

II.23: Dimethyl ((allyloxy)(4-nitrophenyl)methyl)phosphonate



Following the general **procedure B**, the synthesis was carried out with hydroxyphosphonate **3c** (261 mg, 1 mmol). The mixture was then stirred for 30 minutes at 50°C. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (CH₂Cl₂/EtOAc, 100:0 to 80:20) to afford the title compound **5c** as yellow oil (222 mg, 74%).

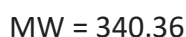
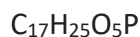
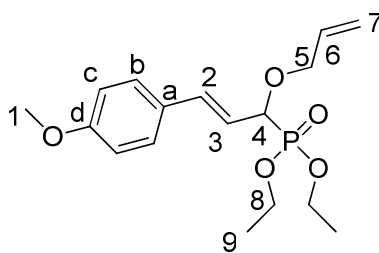
Rf: 0.38 (80: 20 Dichloromethane/ ethyle acetate)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-c), 7.63 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 2H, H-b), 5.88 (m, 1H, H-3), 5.30-5.25 (m, 2H, H-4), 4.85 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H-1), 4.16 (dd, *J* = 12.7, 5.1 Hz, 1H, H-2'), 3.98 (dd, *J* = 12.7, 6.4 Hz, 1H, H-2''), 3.77-3.73 (m, 6H, H-5).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 148.1 (d, *J* = 3.4 Hz, C-d), 142.5 (d, *J* = 1.4 Hz, C-a), 133.2 (C-3), 128.7 (d, *J* = 5.3 Hz, C-b), 123.8 (d, *J* = 2.6 Hz, C-c), 119.2 (C-4), 76.5 (d, *J* = 167.5 Hz (C-1)), 72.1 (d, *J* = 12.7 Hz, C-2), 54.3 (d, *J* = 6.9 Hz, C-3), 53.9 (d, *J* = 6.8 Hz, C-3').

HRMS: Calculated for C₁₂H₁₆NO₆P: 301.0715, found 300.0638 (minus H)

I.R. (thin film): 3473, 2956, 2854, 2360, 1645, 1518, 1345, 1252, 1023, 862.

II-24: Diethyl (E)-(1-(allyloxy)-3-(4-methoxyphenyl)allyl)phosphonate

Following the general **procedure B**, the synthesis was carried out with hydroxyphosphonate **3m** (300 mg, 1 mmol). The mixture was then stirred for 30 minutes at 50°C. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (CH₂Cl₂/EtOAc, 100:0 to 80:20) to afford the title compound **5m** as yellow oil (392 mg, 77%).

Rf: 0.32 (80: 20 Dichloromethane/ ethyle acetate).

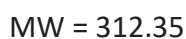
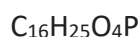
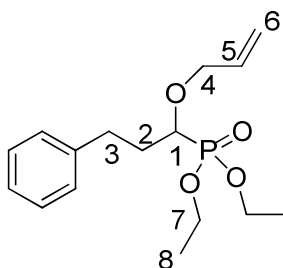
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-b), 6.86 (d, J = 8.7Hz, 2H, H-c), 6.64 (dd, J = 15.7, 4.2 Hz, 1H, H-2), 6.07 (ddd, J = 15.7, 7.7, 5.3 Hz, 1H, H-3), 5.89 (m, 1H, H-6), 5.38-5.21 (m, 2H, H-7), 4.33(ddd, J = 15.7, 7.7, 1.2 Hz, 1H, H-4), 4.25-4.13 (m, 5H, H-8 and H-5'), 4.05 (m, 1H, H-5''), 3.81 (s, 3H, H-1), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H-9), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H-9').

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 159.8 (C-d), 134.4 (d, J = 13.5 Hz, C-2), 134.1 (C-6), 129.0 (d, J = 2.5 Hz, C-a), 128.1 (d, J = 1.6 Hz, C-b), 120.2 (d, J = 4.3 Hz, C-3), 118.2 (C-7), 114.1 (C-c), 76.2 (d, J = 170.6 Hz, C-4), 71.0 (d, J = 12.2 Hz, C-5), 63.2 (d, J = 6.9 Hz, C-8'), 63.0 (d, J = 7.0 Hz, C-8''), 55.4 (C-1), 16.7 (d, J = 3.9 Hz, C-9'), 16.6 (d, J = 4.0 Hz, C-9'').

HRMS: calculated for C₁₇H₂₅O₅P: 340.1440, found 340.1449

I.R. (thin film): 3452, 2980, 2837, 1615, 1608, 1268, 1017, 852.

II.25: Diethyl (1-(allyloxy)-3-phenylpropyl)phosphonate



Following the general **procedure B**, the synthesis was carried out with hydroxyphosphonate **3e** (272 mg, 1 mmol). The mixture was then stirred for 1 hour 30 minutes at 100°C. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (CH₂Cl₂/EtOAc, 100:0 to 80:20) to afford the title compound **5e** as yellow oil (211 mg, 68%).

Rf: 0.4 (80: 20 Dichloromethane/ ethyle acetate).

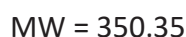
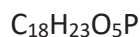
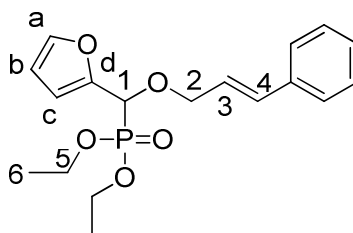
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.30-7.17 (m, 5H, H-Ar), 5.93 (m, 1H, H-5), 5.32-5.18 (m, 2H, H-6), 4.34 (dd, J = 12.4, 5.4 Hz, 1H), 4.20-4.10 (m, 4H), 4.04 (ddd, J = 12.4, 6.2, 1.2 Hz, 1H), 3.59 (dt, J = 9.1, 4.4 Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.67 (ddd, J = 13.8, 9.1, 7.4 Hz, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 141.4 (C-Ar), 134.4 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 126.1 (C-Ar), 117.9 (C-Ar), 74.3 (d, J = 164.0 Hz, C-1), 73.1 (d, J = 2.3 Hz, C-4), 62.5 (d, J = 7.0 Hz, C-7'), 62.3 (d, 7.2 Hz, C-7''), 32.2 (d, J = 2.7 Hz, C-3), 32.0 (d, J = 13.1 Hz, C-2), 16.7 (d, J = 2.5 Hz, C-8'), 16.6 (d, J = 2.2 Hz, C-8'').

HRMS: calculated for C₁₆H₂₅O₄P: 312.1490, found 312.1498

I.R. (thin film): 3475, 3027, 2980, 1391, 1269, 1077, 956.

II.26: Diethyl ((cinnamyloxy)(furan-2-yl)methyl)phosphonate



Following a modified version of general **procedure B**, the synthesis was carried out with hydroxyphosphonate **3k** (272 mg, 1 mmol) with phenylallyl methyl carbonate (192 mg, 1 mmol) instead of allyl methyl carbonate. the mixture was then stirred for 30 minutes at 50°C. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (CH₂Cl₂/EtOAc, 100:0 to 80:20) to afford the title compound **5k'** as a yellow oil (210 mg, 60%).

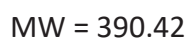
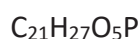
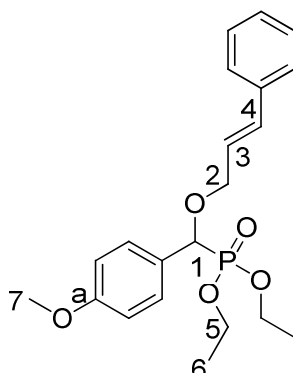
Rf: 0.32 (90: 10 Dichloromethane/ ethyle acetate)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.47 (m, 1H, H-a), 7.38-7.25 (m, 5H, H-Ar), 6.58 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H-4), 6.57 (d, J = 3.0 Hz, 1H, H-c), 6.43-6.40 (m, 1H, H-b) , 6.23 (ddd, J = 16.0, 7.0, 5.6 Hz, 1H, H-3), 4.84 (d, J = 16.9 Hz, 1H, H-1), 4.31 (ddd, J = 12.6, 5.6, 1.0 Hz, 1H, H-2'), 4.23-4.06 (m, 5H, H-5 and H-2''), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H-6'), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H-6'').

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 148.6 (C-d), 143.5 (d, J = 2.4 Hz), 136.5, 134.1, 128.7, 128.1, 126.7, 124.8, 111.3 (d, J =6.5 Hz), 111.0 (d, J = 1.8 Hz), 70.9 (d, J = 12.7 Hz, C-2), 70.3 (d, J = 176.2 Hz, C-1), 63.4 (d, J = 7.3 Hz, C-5'), 63.3 (d, J = 7.2 Hz, C-5''), 16.6(d, J = 5.8 Hz, C-6'), 16.5 (d, J = 5.8 Hz, C-6'').

HRMS: calculated for C₁₈H₂₃O₅P: 350.1283, found 218.0703 (minus PhCHCHCH₂O + H)

I.R. (thin film): 3591, 2997, 2912, 1730, 1239, 1027, 979.

II.27: Diethyl ((cinnamyloxy)(4-methoxyphenyl)methyl)phosphonate (**5l**)

Following a modified version of general **procedure B**, the synthesis was carried out with hydroxyphosphonate **3b** (274 mg, 1 mmol) with phenylallyl methyl carbonate (192 mg, 1 mmol) instead of allyl methyl carbonate. The mixture was then stirred for 30 minutes at 50°C. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (CH₂Cl₂/EtOAc, 100:0 to 80:20) to afford the title compound **5l** as yellow oil (249 mg, 64%).

Rf: 0.36 (80: 20 Dichloromethane/ ethyle acetate)

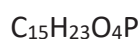
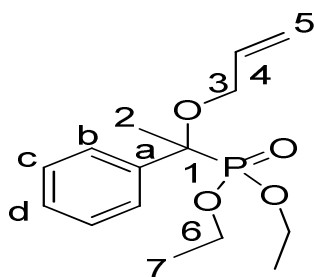
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.41-7.23 (m, 7H, H-Ar), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-Ar), 6.54 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H-4), 6.24 (ddd, J = 16.0, 6.9, 5.4 Hz, 1H, H-3), 4.71 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H-1) 4.28 (ddd, J = 12.7, 5.4, 1.1 Hz, 1H, H-2'), 4.13-3.91 (m, 5H, H-5, H-2''), 3.82 (s, 3H, H-7), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H-6'), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H-6'').

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 159.9 (d, J = 2.9 Hz, C-a), 136.6, 133.6, 129.7 (d, J = 6.0 Hz), 128.7, 128.0, 126.7, 126.6, 125.2, 114.0 (d, J = 2.1 Hz), 76.6 (d, J = 162.4 Hz, C-1), 70.5 (d, J = 14.2 Hz, C-2), 63.2 (d, J = 6.9 Hz, C-5'), 63.0 (d, J = 6.8 Hz, C-5''), 55.4 (C-7), 16.6 (d, J = 5.7 Hz, c-6'), 16.5 (d, J = 5.8 Hz, C-6'').

HRMS: calculated for C₂₁H₂₇O₅P: 390.1596, found 258.1021 (minus PhCHCHCH₂O + H)

I.R. (thin film): 3581, 3039, 2911, 1720, 1609, 1512, 1172, 1031, 972.

Diethyl (1-(allyloxy)-1-phenylethyl)phosphonate (5h)



MW = 298.31

To a 0.5 M solution of alcohol (0.5 mmol, 1.0 equiv.) in toluene were added allyl methyl carbonate (1.0 equiv.), Cs_2CO_3 (0.25 equiv.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.5 mol%) and PPh_3 (10 mol%). The mixture was stirred at 50°C for 1 hour. The mixture was filtered through a celite pad, the solvent was removed under reduced pressure and the crude was purified by flash chromatography on silica gel with a gradient of ethyl acetate in dichloromethane (from 5/95 to 10/90) as eluant. Yellow oil 21% O-Allyl and yellow oil 58% ketone.

Rf: 0.63 (70: 30 Dichloromethane/ ethyle acetate).

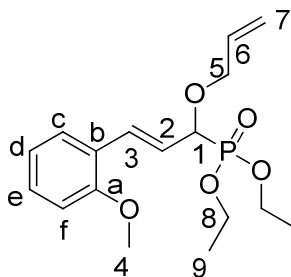
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 – 7.48 (m, 2H, H-c), 7.36 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-b), 7.31-7.27 (m, H-d), 5.94 (ddt, $J = 17.0, 10.4, 5.2$ Hz, 1H, H-4), 5.31 (dq, $J = 17.0, 1.7$ Hz, 1H, H-5'), 5.14 (ddd, $J = 10.4, 3.0, 1.4$ Hz, 1H, H-5''), 4.16 – 3.92 (m, 5H, H-6 and H-3'), 3.80 (dd, $J = 12.5, 4.8$ Hz, 1H, H-3''), 1.88 (d, $J = 15.9$ Hz, 3H, H-2), 1.23 (t, $J = 6.1$ Hz, 3H, H-7'), 1.20 (t, $J = 6.1$ Hz, 3H, H-7'').

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 138.7 (C-a), 135.0 (C-4), 128.2 (d, $J = 2.4$ Hz, C-c), 127.9 (d, $J = 3.2$ Hz, C-d), 127.8 (d, $J = 4.5$ Hz, C-b), 116.2 (C-5), 79.5 (d, $J = 169.9$ Hz, C-1), 64.1 (d, $J = 12.7$ Hz, C-3), 63.4 (d, $J = 7.1$ Hz, C-6''), 63.3 (d, $J = 6.9$ Hz, C-6''), 19.8 (C-2), 16.5 (d, $J = 5.1$ Hz, C-7'), 16.5 (d, $J = 5.2$ Hz, C-7'').

HRMS: calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{P}$: 298.1334, found 298.1336.

I.R. (thin film): 3403, 3065, 2993, 1446, 1249, 1057, 1029, 839.

II.29: (E)-diethyl (1-(allyloxy)-3-(2-methoxyphenyl)allyl)phosphonate



$C_{17}H_{25}O_5P$

MW: 340.3512

Following the general procedure II-C, the synthesis was carried out with 2-Methoxycinnamaldehyde (1.1 mmol, 178 mg). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel ($CH_2Cl_2/EtOAc$, 100:0 to 80:20) to afford the title compound 5m as yellow oil (246 mg, 72%).

Rf: 0.4 (80: 20 Dichloromethane/ ethyle acetate)

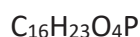
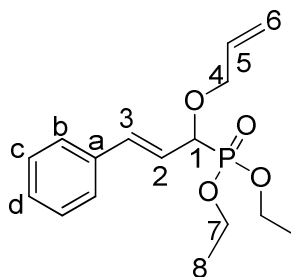
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.45 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, H-c), 7.24 (m, 1H, H-e), 7.02(dd, $J=16.1$, 4.4Hz, 1H, H-3), 6.92 (t, $J=7.6$ Hz, H-d), 6.86 (d, $J=8.3$ Hz, 1H, H-f), 6.23 (m, 1H, H-2), 5.91 (m, 1H, H-6), 5.33-5.20 (m, 2H, H-7), 4.36 (dd, $J=15.6$, 7.8Hz, 2H, H-1), 4.25-4.03 (m, 6H, H-5 and H-8), 3.83, 1.32 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, H-9'), 1.31 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, H-9'')

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 157.0 (d, $J_{CP}=1.2$ Hz, C-a), 134.1 (C-6), 130.1 (d, $J=13.8$ Hz, C-3), 129.3 (C-e), 127.3 (d, $J=1.1$ Hz, C-c), 125.2 (d, $J=2.2$ Hz, C-b), 123.0 (d, $J=4.2$ Hz, C-2), 120.7 (C-d), 118.2 (C-7), 111.0 (C-f), 76.6 (d, $J=170.1$ Hz, C-1), 71.0 (d, $J=12.7$ Hz, C-5), 63.2 (d, $J=6.9$ Hz, C-8'), 63.0 (d, $J=6.9$ Hz, C-8''), 55.5 (C-4), 16.6 (d, $J=4.9$ Hz, C-9'), 16.5 (d, $J=5.0$ Hz, C-9'').

HRMS: calculated for $C_{17}H_{25}O_5P$ 340.1440, found 340.1445

I.R. (thin film): 3469, 2979, 2838, 1644, 1292, 1077, 963

II.30: (E)-diethyl (1-(allyloxy)-3-phenylallyl)phosphonate



MW: 310.3252

Following the general procedure II-C, the synthesis was carried out with cinnamaldehyde (1.1 mmol, 0.14ml). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel ($CH_2Cl_2/EtOAc$, 100:0 to 80:20) to afford the title compound 5m as yellow oil (225 mg, 73%).

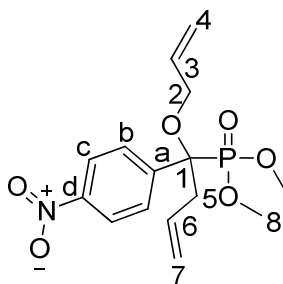
Rf: 0.35 (90: 10 Dichloromethane/ ethyl acetate)

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.41 (d, $J=7.4$ Hz, 2H, H-b), 7.35-7.22 (m, 3H, H-c and H-d), 6.71 (dd, $J=16.0, 4.1$ Hz, 1H, H-3), 6.23(ddd, $J=16.0, 7.3, 5.1$ Hz, 1H, H-2) 5.95-5.85 (m, 1H, H-5), 5.29 - 5.24 (m, 2H, H-6), 4.36(ddd, $J=16.2, 7.4, 1.2$ Hz, 1H, H-1), 4.26-4.14 (m, 5H, H-4' and H-7), 4.07 (ddt, $J=12.9, 6.3, 1.1$ Hz, 1H, H-4''), 1.32 (t, $J=7.1$ Hz, 6H, H-8).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ 136.2 (d, $J=2.7$ Hz, H-a), 134.6 (d, $J=13.3$ Hz, C-3), 134.0 (C-5), 128.7 (C-b), 128.2 (C-d), 126.8(d, $J_{CP}=1.6$ Hz, C-c), 122.6 (d, $J=4.3$ Hz, C-2), 118.3 (c-6), 76.0 (d, $J_{CP}=169.2$ Hz, C-1), 71.25 (d, $J=12.0$ Hz, C-4), 63.3 (d, $J=7.0$ Hz, C-7'), 63.0 (d, $J=6.9$ Hz, C-7''), 16.7 (d, $J=3.9$ Hz, C-8'), 16.6 (d, $J_{CP}=3.9$ Hz, C-8'').

HRMS: Calculated for $C_{16}H_{23}O_4P$: 310.1334, found 310.1345

I.R. (thin film): 3027, 2980, 2907, 1645, 1241, 1097, 1017, 963.

II.31 Dimethyl (1-(allyloxy)-1-(4-nitrophenyl)but-3-en-1-yl)phosphonate

MW: 341.2962

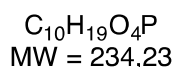
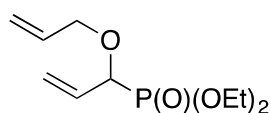
Following the general modified **procedure II-B**, the synthesis was carried out with hydroxyphosphonate **II.14** (130.6 mg, 0.5 mmol) and allylmethylcarbonate (0.17ml, 1.5 mmol). The mixture was then stirred for 30 minutes at 50°C then at 100°C for 20 min. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (CH₂Cl₂/EtOAc, 100:0 to 80:20) to afford the title compound **II.31** as yellow oil (110 mg, 64%).

Rf: 0.44 (90: 10 Dichloromethane/ ethyl acetate)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (dd, *J* = 9.1, 0.7 Hz, 2H, H-c), 7.75 (dd, *J* = 9.1, 2.3 Hz, 2H, H-b), 6.03 – 5.90 (m, 1H, H-3), 5.71 – 5.58 (m, 1H, H-6), 5.42 – 5.02 (m, 4H, H-4 and H-7), 4.46 – 4.31 (m, 1H, H-2'), 4.18 – 4.02 (m, 1H, H-2''), 3.78 (d, *J* = 10.5 Hz, 3H, H-8'), 3.63 (d, *J* = 10.6 Hz, 3H, H-8''), 3.35 – 3.24 (m, 1H, H-5'), 3.05 – 2.94 (m, 1H, H-5'').

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 147.37 (d, *J* = 3.1 Hz, C-a), 146.00 (C-d), 134.11 (C-3), 131.13 (d, *J* = 11.0 Hz, C-5), 128.58 (d, *J* = 4.3 Hz, C-b), 123.20 (d, *J* = 2.6 Hz, C-c), 119.56 (C-4), 116.77 (C-7), 81.49 (d, *J* = 160.1 Hz, C-1), 65.80 (d, *J* = 4.7 Hz, C-2), 54.23 (d, *J* = 7.4 Hz, C-8'), 53.83 (d, *J* = 7.8 Hz, C-8''), 37.33 (d, *J* = 3.5 Hz, C-5).

HRMS: Calculated for C₁₅H₂₀NO₆P: 314.1028, found 232.0973 (minus PO(OMe)₂)

II.32 Diethyl (1-allyloxyallyl) phosphonate

Following the general **procedure B**, the synthesis was carried out with diethyl (1-hydroxyallyl)phosphonate (600 mg, 3.09 mmol). The mixture was stirred for 5 h at 100 °C. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (CH₂Cl₂/EtOAc, 90:10 to 70:30) to afford the title compound **II.32** as a yellow oil (630 mg, 2.54 mmol, 82%).

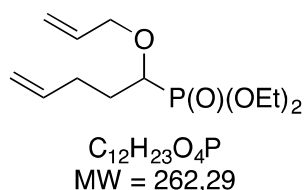
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.94-5.82 (m, 2H), 5.44 (ddt, $J = 17.2, 4.8, 1.5$ Hz, 1H), 5.37 (ddt, $J = 10.5, 3.0, 1.4$ Hz, 1H), 5.29 (dq, $J = 17.3, 1.6$ Hz, 1H), 5.21 (dq, $J = 10.4, 1.4$ Hz, 1H), 4.24-4.00 (m, 7H), 1.32 (td, $J = 7.0, 1.7$ Hz, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 134.0 (CH₂), 131.6 (CH₂, d, $J = 3.7$ Hz), 119.5 (CH, d, $J = 12.5$ Hz), 118.1 (CH), 76.2 (CH, d, $J = 168.1$ Hz), 71.4 (CH₂, d, $J = 11.6$ Hz), 63.2 (CH₂, d, $J = 7.0$ Hz), 63.0 (CH₂, d, $J = 6.8$ Hz), 16.6 (CH₃, d, $J = 3.5$ Hz), 16.6 (CH₃, d, $J = 3.7$ Hz).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 19.52

IR (thin film): 2982 (s), 2910 (m), 2868 (s), 1641 (s), 1444 (m), 1392 (m), 1252 (s), 1163 (s), 1019 (m), 958 (s), 786 (s), 749 (s), 624 (s) cm⁻¹.

HRMS: calc. for [C₁₀H₁₉NaO₄P]⁺: 257.0919. found: 257.0913.

II.34 : Diethyl (1-[allyloxy]pent-4-en-1-yl)phosphonate

Following the general **procedure B**, the synthesis was carried out with diethyl (1-hydroxypent-4-en-1-yl)phosphonate (100 mg, 0.450 mmol). The mixture was stirred overnight at 80 °C. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (CH₂Cl₂/EtOAc, 60:40 to 50:50) to afford the title compound **II.34** as yellow oil (160 mg, 0.262 mmol, 58%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.97-5.82 (m, 1H), 5.85-5.71 (m, 1H), 5.28 (dq, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.18 (dq, *J* = 10.4, 1.3 Hz, 1H), 5.04 (dq, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 1H), 4.99 (dq, *J* = 10.1, 1.4 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 12.4, 5.4 Hz, 1H), 4.23-4.10 (m, 4H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.60 (dt, *J* = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 2.39-2.08 (m, 2H), 1.91-1.76 (m, 2H), 1.33 (td, *J* = 7.1, 3.7 Hz, 6H).

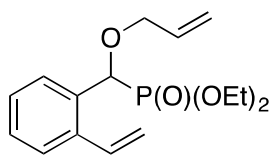
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 137.8 (CH), 134.5 (CH), 117.9 (CH₂), 115.7 (CH₂), 74.4 (CH, *d*, *J* = 164.2 Hz), 73.2 (CH₂), 62.60 (CH₂, *d*, *J* = 6.9 Hz), 62.4 (CH₂, *d*, *J* = 7.2 Hz), 30.0 (CH₂, *d*, *J* = 13.3 Hz), 29.9 (CH₂, *d*, *J* = 2.9 Hz), 16.7 (CH₃, *d*, *J* = 5.5 Hz, 2C).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 23.00

MS-ESI: *m/z* 263.3 ([M+H]⁺).

IR (thin film): 3079 (s), 2980 (s), 2930 (s), 2869 (s), 1734 (s), 1641 (s), 1444 (s), 1392 (s), 1243 (s), 1163 (s), 1096 (s), 1021 (m), 959 (m), 786 (s) cm⁻¹.

HRMS: calc. for [C₁₂H₂₃NaO₄P]⁺: 285.1232; found: 285.1226.

II.35: Diethyl (2-vinylphenylmethyl) (allyloxy) phosphonate (5q)

$C_{16}H_{23}O_4P$
MW = 310,33

Following the general **procedure B**, the synthesis was carried out with diethyl (hydroxyl[2-vinylphenyl]methyl)phosphonate (200 mg, 0.740 mmol). The mixture was stirred 2 h at 50 °C. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (CH₂Cl₂/EtOAc, 90:10 to 80:20) to afford the title compound **II.35** as yellow oil (209.8 mg, 0.676 mmol, 91%).

Rf = 0.66 (CH₂Cl₂/EtOAc 7:3).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62-7.52 (m, 1H), 7.47-7.39 (m, 1H), 7.33-7.19 (m, 2H), 7.04 (dd, *J* = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 5.81 (dddd, *J* = 17.1, 10.4, 6.6, 5.0 Hz, 1H), 5.56 (dd, *J* = 17.3, 1.4 Hz, 1H), 5.29 (dd, *J* = 10.9, 1.4 Hz, 1H), 5.22-5.10 (m, 2H), 5.01 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.17-3.92 (m, 4H), 3.93-3.68 (m, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 138.1 (Cq, d, *J* = 6.8 Hz), 134.6 (CH), 133.9 (CH), 132.1 (Cq, d, *J* = 1.8 Hz), 128.5 (CH, d, *J* = 4.5 Hz), 128.5 (CH, d, *J* = 3.1 Hz), 128.0 (CH, d, *J* = 3.0 Hz), 126.4 (CH, d, *J* = 2.3 Hz), 118.5 (CH₂), 117.1 (CH₂), 73.4 (CH, d, *J* = 170.5 Hz), 71.0 (CH₂, d, *J* = 14.4 Hz), 63.1 (CH₂, dd, *J* = 12.9, 6.9 Hz, 2C), 16.5 (CH₃, dd, *J* = 12.2, 5.8 Hz, 2C).

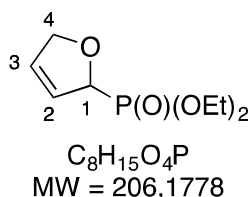
³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 21.08

MS-ESI: *m/z* 311.1 ([M+H]⁺)

IR (thin film): 2981 (s), 2924 (s), 2857 (s), 1627 (m), 1445 (m), 1391 (m), 1254 (s), 1162 (m), 1020 (m), 962 (s), 751 (s) cm⁻¹.

HRMS: calc. for [C₁₆H₂₃NaO₄P]⁺: 333.1232; found: 333.1226.

Synthesis of oxacycles

II.36: Diethyl (2,5-dihydrofuran-2-yl)phosphonate

A sealable tube was charged with diene **II.32** (40.0 mg, 0.170 mmol, 1.00 equiv.) dissolved in CH_2Cl_2 (1.7 mL). Grubbs II catalyst (5.8 mg, 0.010 mmol, 0.04 equiv.) was added to the resulting solution and the tube was sealed. The solution was stirred at 45 °C for 1 h. The solvent was then removed under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography over silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 90:10 to 60:40) to afford the compound **II.36** as yellow oil (33.0 mg, 0.150 mmol, 89%).

Rf = 0.25 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 1:1).

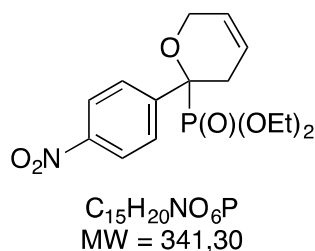
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.08-6.00 (m, 1H, H₂), 5.90 (m, 1H, H₃), 5.05 (m, 1H, H₁), 4.75 (m, 2H, H₄), 4.14 (m, 4H), 1.32 (t, J = 6.2 Hz, 3H), 1.28 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 129.2 (CH, d, J = 11.3 Hz, C₂), 123.5 (CH, d, J = 5.0 Hz, C₃), 82.3 (CH, d, J = 168.0 Hz, C₁), 77.0 (CH₂, C₄), 63.1 (CH₂, d, J = 7.0 Hz), 62.6 (CH₂, d, J = 7.0 Hz), 16.6 (CH₃, d, J = 2.5 Hz), 16.6 (CH₃, d, J = 2.5 Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 19.02

IR (thin film): 2984 (m), 1732 (m), 1463 (m), 1394 (s), 1371 (s), 1236 (s), 1164 (s), 1138 (s), 1017 (s), 977 (s), 796 (s), 763 (s) cm^{-1} .

HRMS: calc. for $[\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NaO}_4\text{P}]^+$: 229.0606; found: 228.9661.

II.37: Diethyl (2-[4-nitrophenyl]-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)phosphonate

Following a modified version of general **procedure B**, diethyl (hydroxyl[4-nitrophenyl]methyl)phosphonate (100 mg, 0.35 mmol) was charged in a vial with allyl methyl carbonate (39 μ L, 0.35 mmol, 1 equiv.), $Pd_2(dba)_3$ (7.9 mg, 0.009 mmol, 0.025 equiv.), triphenylphosphine (9.1 mg, 0.035 mmol, 0.10 equiv.), cesium carbonate (17.0 mg, 0.086 mmol, 0.25 equiv.) and toluene (0.4 mL). The reaction mixture was stirred for 30 min at 50 $^{\circ}C$. Allyl methyl carbonate (78.6 μ L, 0.69 mmol, 2 equiv.) were then added and the resulting mixture was stirred at 100 $^{\circ}C$ for 12 h. Upon completion, the mixture was filtered over a pad of Celite and purified by flash chromatography over silica gel ($CH_2Cl_2/EtOAc$ 90:10 to 70:30) to afford the bis-allylated product as a yellow oil (54 mg, 0.14 mmol, 40 %) of sufficient purity to be used directly in the next step. A sealable tube was charged with the diene (30.0 mg, 0.0810 mmol, 1.00 equiv.) dissolved in CH_2Cl_2 (1.6 mL). Grubbs II catalyst (2.8 mg, 0.0030 mmol, 0.04 equiv.) was added to the resulting solution and the tube was sealed. The solution was stirred at 45 $^{\circ}C$ for 2 h. The solvent was then removed under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography over silica gel (Hexane/ Et_2O , 50:50) to afford the title compound **II.37** as a colorless oil (24.0 mg, 0.067 mmol, 82%).

R_f = 0.16 (PE/ $EtOAc$ 1:1).

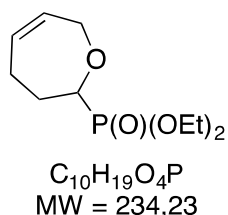
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.71 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 2H), 5.94-5.81 (m, 1H), 5.57 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.31 (dq, J = 17.0, 3.0 Hz, 1H), 4.18-3.94 (m, 5H), 3.15-3.01 (m, 1H), 2.84 (dq, J = 17.7, 6.1, 3.0 Hz, 1H), 1.24 (td, J = 7.1, 3.5 Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 147.6 (Cq, d, J = 3.6 Hz), 144.6 (Cq), 129.2 (CH, d, J = 4.5 Hz, 2C), 125.9 (CH), 123.3 (CH, d, J = 2.5 Hz, 2C), 121.4 (CH, d, J = 9.9 Hz), 75.8 (Cq), 63.7 (CH_2 , t, J = 7.7 Hz, 2C), 61.6 (CH_2 , d, J = 10.5 Hz), 27.7 (CH_2), 16.5 (CH_3 , dd, J = 5.7, 2.1 Hz, 2C).

IR (thin film): 2982 (s), 2926 (s), 2851 (s), 1604 (s), 1519 (s), 1444 (s), 1390 (s), 1346 (s), 1252 (s), 1163 (m), 1017 (m), 967 (s), 855 (s), 794 (s), 742 (s), 693 (m), 660 (s) cm^{-1} .

HRMS: calc. for $[\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{P}]^+$: 342.1106; found: 342.1110.

II.38: Diethyl (2,3,4,7-tetrahydrooxepin-2-yl)phosphonate



A MW tube was charged with diene **3q** (50.0 mg, 0.191 mmol, 1.00 equiv.) dissolved in CH_2Cl_2 (3.8 mL). Grubbs II catalyst (8.1 mg, 0.0096 mmol, 0.05 equiv.) was added to the resulting solution and the tube was sealed. The solution was stirred at 45 °C for 1 h. The solvent was then removed under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography over silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 90:10 to 80:20) to afford the title compound **II.38** as dark oil (29.1 mg, 0.124 mmol, 65%).

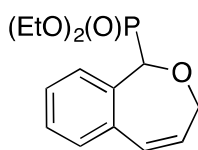
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.86-5.73 (m, 1H), 5.67-5.57 (m, 1H), 4.54 (ddq, $J = 16.1, 4.0, 1.8$ Hz, 1H), 4.17 (m, 4H), 4.08 (ddq, $J = 16.1, 3.7, 1.9$ Hz, 1H), 3.92 (ddd, $J = 11.7, 9.3, 4.8$ Hz, 1H), 2.62-2.43 (m, 1H), 2.28-2.17 (m, 1H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.33 (td, $J = 7.1, 1.8$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 131.3 (CH), 129.18 (CH), 76.9 (CH, $d, J = 166.7$ Hz), 69.3 ($\text{CH}_2, d, J = 12.2$ Hz), 62.8 ($\text{CH}_2, d, J = 6.8$ Hz), 62.4 ($\text{CH}_2, d, J = 6.8$ Hz), 28.7 ($\text{CH}_2, d, J = 2.1$ Hz), 27.0 ($\text{CH}_2, d, J = 15.6$ Hz), 16.7 ($\text{CH}_3, d, J = 3.2$ Hz), 16.7 ($\text{CH}_3, d, J = 3.2$ Hz).

MS-ESI: m/z 235.4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

IR (thin film): 2984 (m), 1732 (m), 1463 (m), 1394 (s), 1371 (s), 1236 (s), 1164 (s), 1138 (s), 1017 (s), 977 (s), 796 (s), 763 (s) cm^{-1} .

HRMS: calc. for $[\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NaO}_4\text{P}]^+$: 257.0919; found: 257.0913.

II.39: Diethyl (1,3-dihydrobenzo[c]oxepin-1-yl)phosphonate (7d)

$C_{14}H_{19}O_4P$
MW = 282,28

A MW tube was charged with diene **II.35** (86.3 mg, 0.306 mmol, 1.00 equiv.) dissolved in CH_2Cl_2 (6.5 mL). Hoveyda-Grubbs II catalyst (10.1 mg, 0.016 mmol, 0.05 equiv.) was added to the resulting solution and the tube was sealed. The solution was stirred at 45 °C for 1 h. The solvent was then removed under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography over silica gel (Toluene/EtOAc, 80:20 to 50:50) to afford the title compound **II.39** as dark oil (80.0 mg, 0.282 mmol, 92%).

Rf = 0.50 (CH_2Cl_2 /EtOAc 7:3).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.21 (ddd, J = 7.5, 6.0, 2.8 Hz, 1H), 6.53 (dt, J = 12.3, 2.0 Hz, 1H), 5.88 (dt, J = 12.3, 3.0 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 4.71 (dt, J = 18.1, 3.3 Hz, 1H), 4.60 (dt, J = 18.1, 2.6 Hz, 1H), 4.35-4.13 (m, 4H), 1.34 (td, J = 7.1, 3.1 Hz, 6H).

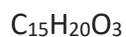
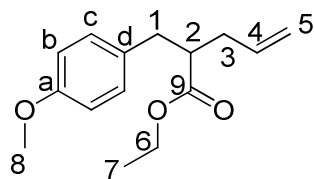
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 136.9 (Cq, d, J = 14.5 Hz), 135.7 (Cq, d, J = 5.0 Hz), 131.9 (CH), 131.2 (CH, d, J = 1.4 Hz), 129.4 (CH), 128.3 (CH), 127.4 (CH, d, J = 4.6 Hz), 127.1 (CH), 77.0 (CH, d, J = 168.1 Hz), 73.6 (CH_2 , d, J = 9.9 Hz), 63.3 (CH_2 , d, J = 6.9 Hz), 62.8 (CH_2 , d, J = 6.7 Hz), 16.7 (CH_3 , dd, J = 5.7, 1.5 Hz, 2C).

MS-ESI: m/z 283.2 ($[M+H]^+$).

IR (thin film): 2981 (m), 2870 (s), 1448 (m), 1253 (s), 1095 (m), 1054 (s), 1033 (m), 971 (s), 780 (s) cm^{-1} .

HRMS: calc. for $[C_{14}H_{20}O_4P]^+$: 283.1099; found: 283.1094.

II.40: Ethyl 2-(4-methoxybenzyl)pent-4-enoate



MW: 248.3175

Following the general **procedure II-D**, the synthesis was carried out with **II.24** (0.5 mmol, 170 mg) for one hour. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (PE/Et₂O, 100:0 to 90:10) to afford the title compound **II.40** as yellow oil (91 mg, 73%).

Rf: 0.35 (90: 10 petroleum ether/ diethyl ether)

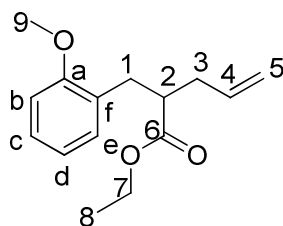
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.08 (d, J=8.7Hz, 2H, H-c), 6.81 (d, J=8.7Hz, 2H, H-b), 5.81-5.71 (m, 1H, H-4), 5.09-5.01 (m, 2H, H-5), 4.06 (qd, J=7.1, 1.4 Hz, 2H, H-6), 3.78 (s, 3H, H-8), 2.87 (m, 1H, H-2), 2.73 (m, 1H, H-1'), 2.69 (m, 1H, H-1''), 2.36 (m, 1H, H-3'), 2.26 (m, 1H, H-3''), 1.16 (t, J=7.1Hz, 3H, H-7).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 175.1 (C-9), 158.3 (C-a), 135.4 (C-4), 131.4 (C-d), 130.0 (C-c), 117.1 (C-5), 113.9 (C-b), 60.3 (C-6), 55.4 (C-8), 47.6 (C-2), 37.1 (C-1), 36.1 (C-3), 14.4 (C-7)

HRMS: Calculated for C₁₅H₂₀O₃: 248.1412, found 248.1424

I.R. (thin film): 2978, 2360, 2341, 1728, 1612, 1299, 1033, 911, 810

II.41: Ethyl 2-(2-methoxybenzyl)pent-4-enoate



$C_{15}H_{20}O_3$
MW: 248.3175

Following the general **procedure II-D**, the synthesis was carried out with **II.29** (0.5 mmol, 170 mg) for 30 minutes. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (PE/Et₂O, 100:0 to 95:05) to afford the title compound **II.41** as colorless oil (111 mg, 89%).

Rf: 0.3 (95: 5 petroleum ether/ diethyl ether)

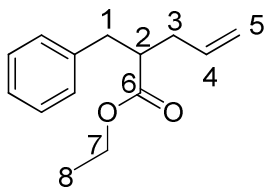
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.19 (td, J=7.9Hz, 1.7Hz, 1H, H-c), 7.1 (dd, J=7.3, 1.5Hz, H-e), 6.87-6.82 (m, 2H, H-b and H-d), 5.77 (m, 1H, H-4), 5.09-5.00 (m, 2H, H-5), 4.04 (qd, J=7.1, 2.0 Hz, 2H, H-7), 3.82 (s, 3H, H-9), 2.87-2.81 (m, 3H, H-2 and H-1), 2.38 (m, 1H, H-3'), 2.27 (m, 1H, H-3''), 1.13 (t, J=7.1Hz, 3H, H-8).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 175.4 (C-6), 157.7 (C-a), 135.7 (C-4), 130.9 (C-9), 127.8 (C-c), 127.7 (C-f), 120.3 (C-d), 116.8 (C-5), 110.3 (C-b), 60.2 (C-7), 55.3 (C-9), 45.3 (C-2), 36.5 (C-1), 33.0 (C-3), 14.3 (C-8)

HRMS: calculated for C₁₅H₂₀O₃: 248.1412, found 248.1414

I.R. (thin film): 2978, 2936, 2361, 1729, 1601, 1289, 1176, 1050, 917, 855.

II.42: Ethyl 2-benzylpent-4-enoate



$C_{14}H_{18}O_2$
MW: 218.2915

Following the general **procedure II-D**, the synthesis was carried out with **II.30** (0.5 mmol, 155 mg) for 35 minutes. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (PE/Et₂O, 100:0 to 95:05) to afford the title compound **II.42** as colorless oil (91 mg, 83%).

Rf: 0.4 (95: 5 petroleum ether/ diethylether)

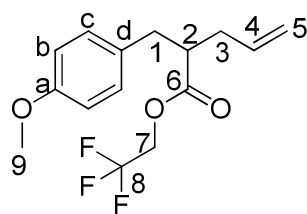
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.3-7.15 (m, 5H, H-Ar), 5.82-5.72 (m, 1H, H-4), 5.11-5.03 (m, 2H, H-5), 4.06 (q, J=7.1Hz, 2H, H-7), 2.94 (m, 1H, H-2), 2.81-2.72 (m, 2H, H-1), 2.39 (m, 1H, H-3'), 2.29 (m, 1H, H-3''), 1.15 (t, J=7.1Hz, 3H, H-8).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 175.0 (C-6), 139.3, 135.3 (C-4), 129.1, 128.4, 117.2 (C-5), 60.4 (C-7), 47.4 (C-2), 37.9 (C-1), 36.2 (C-3), 14.3 (C-8)

HRMS: calculated for C₁₄H₁₈O₂: 218.1307, found 218.1305

I.R. (thin film): 2979, 2933, 1729, 1160, 1029, 967, 859.

2,2,2-trifluoroethyl 2-(4-methoxybenzyl)pent-4-enoate



$C_{16}H_{17}F_3O_3$

MW: 302.2889

Following a modified version of general **procedure II-D**, a mixture of **II.24** (1equiv, 0.5 mmol, 170 mg), and dbu (1 equiv, 0.5 mmol, 0.07 ml) and trifluoroethanol (1ml, 0.5M) was stirred at 140°C for one hour in microwaves. After evaporation the crude was purified by flash chromatography over silica gel (PE/Et₂O, 100:00 to 90:10) to afford the title compound **II.43** as colorless oil (80 mg, 53%).

Rf: 0.35 (90: 10 petrelum ether/ diethyl ether)

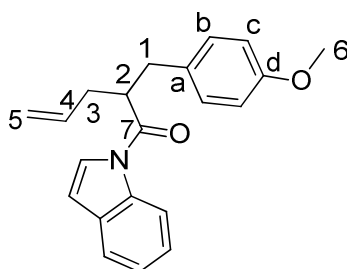
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.08 (d, J=8.4Hz, 2H, H-c), 6.83 (d, J=8.4Hz, 2H, H-b), 5.80-5.70 (m, 1H, H-4), 5.11-5.06 (m, 2H, H-5), 4.49-4.29 (m, 2H, H-7), 3.79 (s, 3H, H-9), 2.94-2.76 (m, 3H, H-1 and H-1), 2.44-2.29 (m, 2H, H-3).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 173.4 (C-6), 158.4 (C-d), 134.6 (C-4), 130.6 (C-d), 129.9 (C-c), 123.1(q, J = 277.1Hz, C-8), 114.0 (C-b), 60.2 (q, J = 36.6Hz, C-7), 55.3 (C-9), 47.4 (C-2), 36.8 (C-1), 35.9 (C-3).

HRMS: calculated for C₁₅H₁₇F₃O₃: 302.1130, found 302.1142

I.R. (thin film): 2949, 2835, 1704, 1640, 1550, 1245, 1185, 1102.

II.44: 1-(1H-indol-1-yl)-2-(4-methoxybenzyl)pent-4-en-1-one



$C_{21}H_{21}NO_2$

MW = 319.3969

Following the general **procedure II-E**, the synthesis was carried out with A (0.5 mmol, 170 mg), and indole (0.5 mmol, 59mg) for 30 minutes. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (PE/Et₂O, 100:0 to 90:10) to afford the title compound **II.44** as colorless oil (101 mg, 63%).

Rf: 0.34 (90: 10 petrelum ether/ diethyl ether)

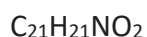
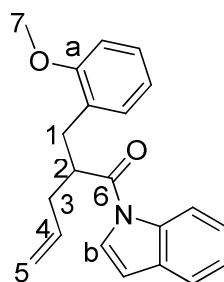
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.10 (d, *J*=8.6Hz, 2H, H-b), 6.76 (d, *J*=8.6Hz, 2H, H-c), 6.55 (dd, *J* = 3.8, 0.6 Hz, 1H), 5.80 (m, 1H, H-4), 5.13-5.01 (m, 2H, H-5), 3.74 (s, 3H, H-6), 3.42 (m, 1H, H-2), 3.14 (dd, *J* = 13.8, 8.1 Hz, 1H, H-1'), 2.89 (dd, *J* = 13.8, 6.1 Hz, 1H, H-1''), 2.65 (m, 1H, H-3'), 2.42 (m, 1H, H-3'').

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 173.9 (C-7), 158.4 (C-d), 135.8, 134.8, 130.9, 130.6, 130.0, 125.2, 124.6, 123.8, 120.8, 117.9 (C-5), 117.1, 114.1 (C-c), 109.2, 55.34 (C-6), 47.3 (C-2), 37.6 (C-1), 36.8 (C-3).

HRMS: calculated for C₂₁H₂₁NO₂: 319.1572, found 319.1584

I.R. (thin film): 3074, 2997, 2835, 1697, 1583, 1300, 1203, 1033, 920, 818.

II.45: 1-(1H-indol-1-yl)-2-(2-methoxybenzyl)pent-4-en-1-one



Following the general **procedure II-E**, the synthesis was carried out with **II.29** (0.5 mmol, 170 mg), and indole (0.5 mmol, 59mg) for 30 minutes. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (PE/Et₂O, 100:0 to 90:10) to afford the title compound **II.45** as brown oil (98 mg, 61%).

Rf: 0.4 (95: 5 petrelum ether/ diethyl ether)

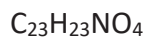
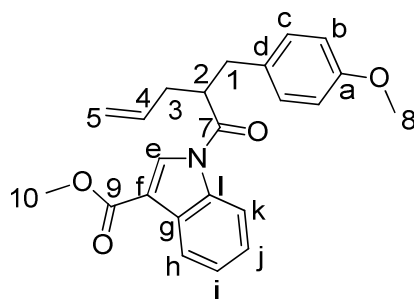
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.61 – 7.45 (m, 2H), 7.41 – 7.33 (m, 1H), 7.27 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.20 (td, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 6.86-6.82 (m, 2H), 6.56 (dd, *J* = 3.8, 0.6 Hz, 1H, H-b), 5.80 (m; 1H, H-4), 5.10-4.97 (m, 2H, H-5), 3.81 (s, 3H, H-7), 3.62 (m, 1H, H-2) 3.21 (dd, *J* = 13.3, 6.6 Hz, 1H, H-2'), 2.90 (dd, *J* = 13.3, 7.5 Hz, 1H, H-2''), 2.70 (m, 1H, H-3'), 2.35 (m, 1H, H-3'').

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 174.3 (C-6), 157.5 (C-a), 135.8, 135.4, 131.5, 130.6, 128.3, 126.9, 125.0, 124.9, 123.7, 120.7, 120.6, 117.2 (C-5), 117.1, 110.4, 108.7 (C-b), 55.3 (C-7), 44.4 (C-2), 36.0 (C-1), 34.6 (C-3).

HRMS: calculated for C₂₁H₂₁NO₂: 319.1572, found 319.1573

I.R. (thin film): 3074, 2997, 2836, 1700, 1493, 1314, 1205, 1050, 919, 897.

II.46: Methyl 1-(2-(4-methoxybenzyl)pent-4-enoyl)-1H-indole-3-carboxylate



Following the general **procedure II-E**, the synthesis was carried out with **II.24** (0.5 mmol, 170 mg), and indole molecule (0.5 mmol, 88 mg) for 30 minutes. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (PE/Et₂O, 100:0 to 90:10) to afford the title compound 5m as white solid (98 mg, 61%).

Melting point: 85°C

Rf: 0.29 (80: 20 petroleum ether/ diethyl ether)

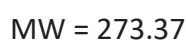
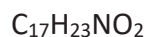
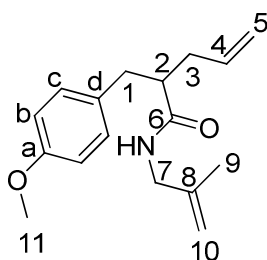
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.50 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-h), 8.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-k), 7.95 (s, 1H, H-e), 7.46 – 7.32 (m, 2H, H-l and H-j), 7.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-c), 6.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-b), 5.80 (m, 1H, H-4), 5.21 – 4.90 (m, 2H, H-5), 3.93 (s, 3H, H-10), 3.72 (s, 3H, H-8), 3.45 (m, 1H, H-2), 3.10 (dd, *J* = 13.8, 8.5 Hz, 1H, H-1'), 2.94 (dd, *J* = 13.8, 5.8 Hz, 1H, H-1''), 2.65 (m, 1H, H-3'), 2.52 – 2.38 (m, 1H, H-3'').

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 174.2 (C-9), 164.5 (C-7), 158.5 (C-a), 136.1 (C-l), 134.2 (C-4), 130.6, 130.4 (C-c), 129.9, 127.5, 126.0, 125.0, 121.5, 118.4 (C-5), 116.9, 114.2 (C-b), 113.7 (C-f), 55.3 (C-8), 51.7 (C-10), 47.5 (C-2), 37.7 (C-1), 36.8 (C-3).

HRMS: calculated for C₂₃H₂₃NO₄: 377.1627, found 377.1630

I.R. (thin film): 2949, 2835, 1704, 1640, 1550, 1245, 1185, 1102.

II.47: 2-(4-methoxybenzyl)-N-(2-methylallyl)pent-4-enamide



Following the general **procedure II-F**, the synthesis was carried out with **II.24** (0.5 mmol, 170 mg), and 2-Methyl-2-propen-1-amine (1.5 equiv, 0.75 mmol, 53mg). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (PE/Et₂O, 100:0 to 70:30) to afford the title compound **II.47** as white solid (88 mg, 64%).

Melting point: 63°C

Rf: 0.25 (60: 40 petrelum ether/ diethyl ether)

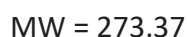
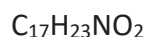
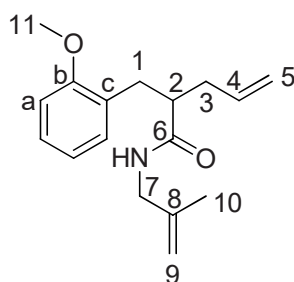
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.06 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-c), 6.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-b), 5.76 (ddt, $J = 17.1, 10.1, 6.9$ Hz, 1H, H-4), 5.55 (s, br, 1H, NH), 5.10-5.00 (m, 2H, H-5), 4.69 (s, 1H, H-10''), 4.56 (s, 1H, H-10'), 3.75 (s, 3H, H-11), 3.67(d, $J = 5.9$ Hz, 2H, H-7), 2.85 (dd, $J = 13.6, 9.1$ Hz, 1H, H-1'), 2.68 (dd, $J = 13.6, 5.3$ Hz, 1H, H-1''), 2.49 – 2.29 (m, 2H, H-3), 2.28 – 2.15 (m, 1H, h-2), 1.56 (s, 3H, H-11).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 174.2 (C-6), 158.1 (C-d), 141.9 (C-8), 135.8 (C-4), 131.8, 130.0, 117.0, 113.9, 110.9, 55.3 (C-11), 50.3 (C-2), 44.8 (C-1), 37.8 (C-7), 36.9 (C-3), 20.3 (C-9)

HRMS: calculated for C₁₇H₂₃NO₂: 273.1729, found 273.1730

I.R. (thin film): 3444, 3055, 2986, 2921, 2852, 1671, 1613, 1515, 1452, 1232, 1035.

II.48: 2-(2-methoxybenzyl)-N-(2-methylallyl)pent-4-enamide



Following the general **procedure II-F**, the synthesis was carried out with **II.29** (0.5 mmol, 170 mg), and 2-Methyl-2-propen-1-amine (1.5 equiv, 0.75 mmol, 53mg). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (PE/Et₂O, 100:0 to 70:30) to afford the title compound **II.48** as white solid (80 mg, 66%).

Melting point: 69 °C

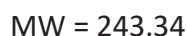
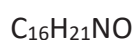
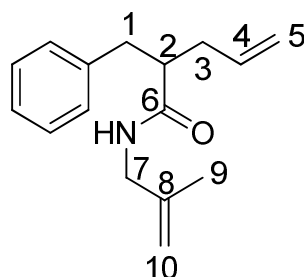
Rf: 0.37 (70: 30 petroleum ether/ diethyl ether)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (td, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 6.84 (m, 2H), 5.89 – 5.79 (m, 1H, H-4), 5.16-5.04 (m, 2H, H-5), 4.76 – 4.74 (m, 1H, H-9'), 4.64 – 4.62 (m, 1H, H-9''), 3.82 (s, 3H, H-11), 3.73 (d, *J* = 6.0Hz, 2H, H-7), 2.87 – 2.80 (m, 2H, H-1), 2.56 – 2.39 (m, 2H, H-3), 2.29 – 2.15 (m, 1H, H-2), 1.57 (s, 3H, H-10).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 174.6 (C-6), 157.4 (C-b), 142.2 (C-8), 136.2 (C-4), 131.2, 128.0, 127.8, 120.6, 116.7, 110.9, 110.3, 55.4 (C-11), 47.7 (C-2), 44.8 (C-7), 36.9 (C-1), 33.7 (C-3), 20.3 (C-10)

HRMS: calculated for C₁₇H₂₃NO₂: 273.1729, found 273.1727

I.R. (thin film): 3444, 3045, 2986, 2839, 1674, 1602, 1515, 1466, 1241, 1031.

II.49: 2-benzyl-N-(2-methylallyl)pent-4-enamide

Following the general **procedure II-F**, the synthesis was carried out with **II.30** (0.5 mmol, 155 mg), and 2-Methyl-2-propen-1-amine (1.5 equiv, 0.75 mmol, 53mg). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (PE/Et₂O, 100:0 to 70:30) to afford the title compound **II.49** as white solid (80 mg, 66%).

Melting point: 49°C

Rf: 0.31 (70: 30 Petrelum ether/ diethyl ether)

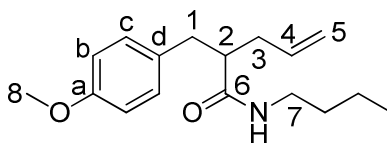
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.07 (m, 5H), 5.83-5.70 (m, 1H, H-4), 5.36 (s, br, 1H, NH), 5.10 (ddd, $J = 17.0, 3.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.13 – 5.02 (m, 2H, H-5), 4.69 (m, 1H, H-10'), 4.54 (m, 1H, H-10''), 3.68 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H, H-7), 2.93 (dd, $J = 13.5, 9.3$ Hz, 1H, H-1'), 2.76 (dd, $J = 13.5, 5.3$ Hz, 1H, H-1''), 2.51 – 2.42 (m, 1H, H-2), 2.37 (ddd, $J = 18.0, 9.0, 5.2$ Hz, 1H, H-3'), 2.30 – 2.21 (m, 1H, H-3'').

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 174.1 (C-6), 141.9 (C-8), 139.8 (C-4), 135.8, 129.1, 128.5, 126.4, 117.2, 111.0, 50.4 (C-7), 44.9 (C-1), 38.8 (C-2), 37.0 (C-3), 20.3 (C-9)

HRMS: calculated for C₁₆H₂₁NO: 243.1623, found 243.1615

I.R. (thin film): 3444, 3045, 2919, 1675, 1604, 1516, 1454, 1202.

II.50: N-butyl-2-(4-methoxybenzyl)pent-4-enamide



Following the general **procedure II-F**, the synthesis was carried out with **II.24** (0.5 mmol, 170 mg), and n-butylamine (1.5 equiv, 0.75 mmol, 0.07 ml). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (PE/Et₂O, 100:0 to 50:50) to afford the title compound **II.50** as yellow liquid (106 mg, 77%).

Rf: 0.35 (50: 50 petrelum ether/ diethyl ether)

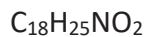
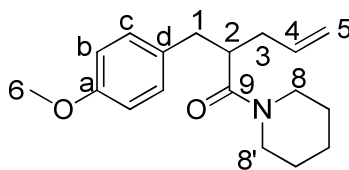
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-c), 6.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-b), 5.82 – 5.69 (m, 1H), 5.13 (br, 1H, NH), 5.11 – 5.00 (m, 2H, H-5), 3.77 (s, 3H, H-8), 3.22 – 3.01 (m, 2H, H-7), 2.84 (dd, *J* = 13.6, 9.2 Hz, 1H, H-1'), 2.69 (dd, *J* = 13.6, 5.0 Hz, 1H, H-1''), 2.50 – 2.36 (m, 1H, H-2), 2.30 – 2.13 (m, 2H, H-3), 1.34 – 1.22 (m, 2H), 1.21 – 1.07 (m, 2H), 0.83 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 174.2 (C-6), 158.2 (C-a), 136.0 (C-4), 132.0, 130.0, 117.0 (C-5), 113.9 (C-b), 55.4 (C-8), 50.5 (C-2), 39.1, 38.0, 36.9, 31.7, 20.0, 13.8

HRMS: calculated for C₁₇H₂₅NO₂: 275.1885, found 275.1877

I.R. (thin film): 3292, 2956, 2931, 1639, 1549, 1511, 1242, 1176, 1036, 912.

II.51: 2-(4-methoxybenzyl)-1-(piperidin-1-yl)pent-4-en-1-one



Following the general **procedure II-F**, the synthesis was carried out with **II.24** (0.5 mmol, 170 mg), and piperidine (1.5 equiv, 0.75 mmol, 0.07 ml). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (PE/Et₂O, 100:0 to 50:50) to afford the title compound **II.51** as yellow liquid (55 mg, 38%).

Rf: 0.35 (50: 50 petroleum ether/ diethyl ether)

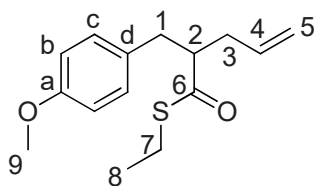
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-c), 6.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-b), 5.78 – 5.51 (m, 1H, H-4), 5.06 – 4.79 (m, 2H, H-5), 3.70 (s, 3H, H-6), 3.56 – 3.28 (m, 2H, H-8), 3.19 – 2.98 (m, 2H, H-8'), 2.94 – 2.85 (m, 1H, H-2), 2.80 (dd, *J* = 13.0, 9.3 Hz, 1H, H-1'), 2.61 (dd, *J* = 13.0, 5.1 Hz, 1H, H-1''), 2.44 – 2.35 (m, 1H, H-3'), 2.23 – 2.07 (m, 1H, H-3'), 1.48 – 1.18 (m, 5H), 0.96 – 0.83 (m, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.9 (C-9), 158.1 (C-a), 136.1 (C-4), 132.1, 130.1, 116.6, 113.7, 55.3 (C-6), 46.7 (C-8), 43.2 (C-8'), 42.9 (C-2), 38.2 (C-1), 37.2 (C-3), 26.3, 25.8, 24.6

HRMS: calculated for C₁₈H₂₅NO₂: 287.1885, found 287.1818

I.R. (thin film): 2936, 2856, 1624, 1511, 1442, 1243, 1035, 732.

II.52: S-ethyl 2-(4-methoxybenzyl)pent-4-enethioate



MW = 264.38

Following a modified version of general **procedure II-D**, a mixture of **II.24** (1equiv, 0.5 mmol, 170 mg), and **DBU** (0.5 equiv, 0.25 mmol, 0.04 ml) , **ethanethiol** (0.5 ml) and **Toluene** (1 ml) was stirred at 150°C for 30 minutes in microwaves. After evaporation the crude was purified by flash chromatography over silica gel (PE/Et₂O, 100:00 to 95:05) to afford the title compound **II.52** as yellow oil (88 mg, 67%).

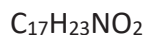
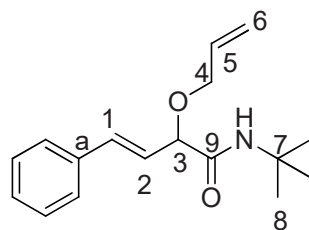
Rf: 0.35 (90: 10 petrelum ether/ diethyl ether)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-c), 6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-b), 5.74 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 7.0 Hz, 1H, H-4), 5.28 – 4.71 (m, 2H, H-5), 3.78 (s, 3H, H-9), 2.99 – 2.77 (m, 4H, H-7, H-1', H-2), 2.70 (dd, *J* = 13.0, 6.1 Hz, 1H, H-1'), 2.48 – 2.34 (m, 1H, H-3'), 2.31 – 2.15 (m, 1H, H-3''), 1.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-8).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 202.4 (C-6), 158.3 (C-a), 135.0 (C-4), 131.0 (C-d), 130.2 (C-c), 117.4 (C-5), 113.9 (C-c), 56.0 (C-2), 55.3 (C-9), 37.5 (C-1), 36.5 (C-3), 23.3 (C-7), 14.9 (C-8)

HRMS: calculated for C₁₅H₂₀O₂S: 264.1184, found 264.1186

I.R. (thin film): 3045, 2933, 2840, 1680, 1613, 1513, 1448, 1299, 1230, 1179, 1035, 925.

II.61: (E)-2-(allyloxy)-N-(tert-butyl)-4-phenylbut-3-enamide

Following of general **procedure II-H**, the synthesis was carried out with the corresponding hydroxyamide (467 mg, 2 mmol), allyl methyl carbonate (0.23 ml, 2 mmol). The mixture was then stirred for 30 minutes at 50°C. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (EP/Et₂O, 100:0 to 60:40) to afford the title compound **II.61** as yellow oil (447 mg, 81%).

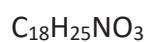
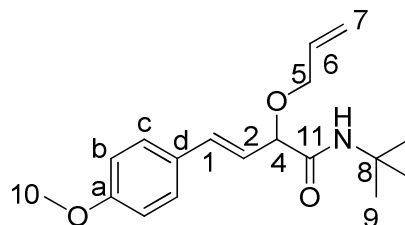
Rf: 0.35 (70: 30 petrelum ether/ diethyl ether)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.26 (m, 5H, H-Ar), 6.72 (dd, *J* = 16.0, 1.1 Hz, 1H, H-1), 6.52 (br, 1H, NH), 6.21 (dd, *J* = 16.0, 6.4 Hz, 1H, H-2), 6.08 – 5.79 (m, 1H, H-5), 5.45 – 5.14 (m, 2H, H-6), 4.34 (dd, *J* = 6.4, 1.4 Hz, 1H, H-3), 4.25 – 3.93 (m, 2H, H-4), 1.39 (s, 9H, H-8).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.7 (C-9), 136.3 (C-a), 133.9 (C-1), 133.3 (C-5), 128.6, 128.0, 126.8, 125.3, 117.9 (C-6), 80.8 (C-3), 70.6 (C-4), 51.1 (C-7), 28.89 (C-8)

HRMS: calculated for C₁₇H₂₃NO₂: 273.1729, found 273.1716

I.R. (thin film): 3407, 3026, 2967, 2868, 1677, 1514, 1451, 1364, 1225, 1071, 1044, 966, 734.

II.62: (E)-2-(allyloxy)-N-(tert-butyl)-4-(4-methoxyphenyl)but-3-enamide

MW = 303.3960

Following of general **procedure II-H**, the synthesis was carried out with the corresponding hydroxyamide (527 mg, 2 mmol), allyl methyl carbonate (0.23 ml, 2 mmol). The mixture was then stirred for 30 minutes at 50°C. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (EP/Et₂O, 100:0 to 60:40) to afford the title compound **II.62** as yellow oil (470 mg, 77%).

Rf: 0.33 (60: 40 petrelum ether/ diethyl ether)

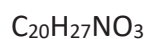
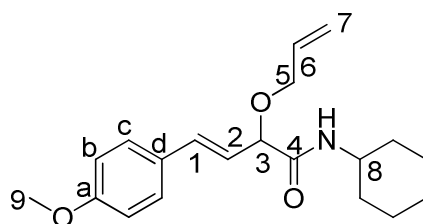
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-c), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-b), 6.64 (dd, *J* = 15.9, 0.7 Hz, 1H, H-1), 6.50 (br, 1H, NH), 6.02 (dd, *J* = 15.9, 6.6 Hz, 1H, H-2), 5.99 – 5.87 (m, 1H, H-6), 5.42 – 5.06 (m, 2H, H-7), 4.29 (dd, *J* = 6.6, 1.3 Hz, 1H, H-4), 4.23 – 3.94 (m, 2H, H-5), 3.80 (s, 3H, H-10), 1.37 (s, 9H, H-9).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.9 (C-11), 159.6 (C-a), 134.0 (C-1), 133.1 (C-6), 129.1 (C-d), 128.1 (C-c), 122.9 (C-2), 117.8 (C-7), 114.0 (C-b), 80.9 (C-4), 70.4 (C-5), 55.4 (C-10), 51.0 (C-8), 28.9 (C-9)

HRMS: calculated for C₁₈H₂₅NO₃: 303.1834, found 303.1843

I.R. (thin film): 3406, 2966, 2934, 2868, 1675, 1606, 1510, 1454, 1364, 1249, 1174, 1032, 967, 734.

II.63: (E)-2-(allyloxy)-N-cyclohexyl-4-(4-methoxyphenyl)but-3-enamide



MW = 329.4333

Following of general **procedure II-H**, the synthesis was carried out with the corresponding hydroxyamide (579 mg, 2 mmol), allyl methyl carbonate (0.23 ml, 2 mmol). The mixture was then stirred for 30 minutes at 50°C. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (EP/Et₂O, 100:0 to 40:60) to afford the title compound **II.63** as yellow solid (525 mg, 80%).

MP: 83°C

Rf: 0.33 (40: 60 petrelum ether/ diethyl ether)

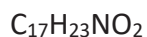
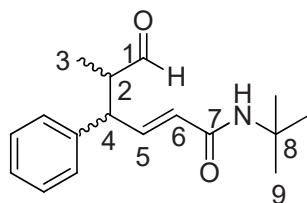
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-c), 6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-b), 6.63 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H-1), 6.55 (br, 1H, NH), 6.02 (dd, *J* = 15.6, 6.6 Hz, 1H, H-2), 5.97 – 5.83 (m, 1H, H-6), 5.34 – 5.17 (m, 2H, H-7), 4.37 (dd, *J* = 6.6, 1.3 Hz, 1H, H-3), 4.20 – 3.91 (m, 2H, H-5), 3.85 – 3.63 (m, 1H, H-8), 3.76 (s, 3H), 1.97 – 1.79 (m, 2H), 1.77 – 1.51 (m, 3H), 1.46 – 1.27 (m, 2H), 1.23 – 1.07 (m, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.7 (C-4), 159.4 (C-a), 133.8 (C-1), 132.9 (C-6), 128.9 (C-d), 127.9 (C-c), 122.7 (C-2), 117.8 (C-7), 113.9 (C-b), 80.3 (C-3), 70.3 (C-5), 55.2 (C-9), 47.7 (C-8), 33.09, 32.97, 25.48, 24.77

HRMS: calculated for C₂₀H₂₇NO₃: 329.1991, found 329.1997

I.R. (thin film): 3409, 3312, 2930, 2854, 1667, 1606, 1509, 1450, 1249, 1032, 823, 733

II.64: (E)-N-(tert-butyl)-5-methyl-6-oxo-4-phenylhex-2-enamide



MW = 273.3700

Following of general **procedure II-I**, the synthesis was carried out with **II.61** (137 mg, 0.5 mmol). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (EP/Et₂O, 100:0 to 30:70) to afford the title compound **II.64** as a mixture of two diastereoisomers (A, B: 1/1) (107 mg, 78%).

Aspect: Yellow oil

Rf: 0.28 (40: 60 petroleum ether/ diethyl ether)

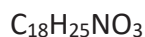
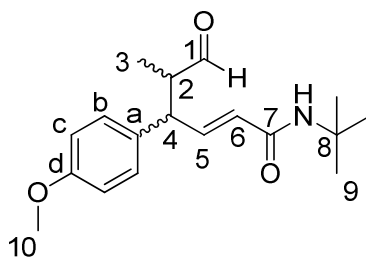
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-1, A), 9.50 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-1, B), 7.43 – 7.07 (m, 5H), 6.98 – 6.91 (m, 1H, H-5), 5.71 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, H-6), 5.47 (br, 1H, NH), 3.69 – 3.60 (m, 1H, H-4), 2.92 – 2.76 (m, 1H, H-2), 1.33 (s, 9H, A), 1.32 (s, 9H, B), 1.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, A), 0.90 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, B).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 203.87 (C-1, A), 203.68 (C-1, B), 164.57 (C-7, A), 164.55 (C-7, B), 143.21 (C-5, A), 142.50 (C-5, B), 140.18, 139.52, 129.03, 128.96, 128.38, 128.14, 127.30, 126.63, 126.10, 51.45 (C-8, A), 51.43 (C-8, B), 50.57 (C-2, A), 50.45 (C-2, B), 49.57 (C-4, A), 49.21 (C-4, B), 28.82 (C-9, A), 28.80 (C-9, B), 12.46 (C-3, A), 12.37 (C-3, B)

HRMS: calculated for C₁₇H₂₃NO₂: 273.1729, found 273.1737

I.R. (thin film): 3295, 3062, 2968, 2932, 1721, 1666, 1628, 1538, 1453, 1362, 1265, 1222, 981, 910, 734

II.65: (E)-N-(tert-butyl)-4-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-6-oxohex-2-enamide



MW = 303.3960

Following of general **procedure II-I**, the synthesis was carried out with **II.62** (152 mg, 0.5 mmol). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (EP/Et₂O, 100:0 to 30:70) to afford the title compound **II.65** as a mixture of two diastereoisomers (A, B: 1/1) (105 mg, 69%).

Aspect: Yellow oil

Rf: 0.3 (30: 70 petrelum ether/ diethyl ether)

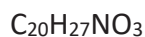
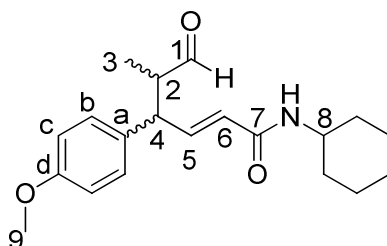
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-1, A), 9.50 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-1, B), 7.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-b, A), 7.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-b, B), 6.98 – 6.88 (m, 1H, H-5), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-c, A), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-c, B), 5.81 – 5.54 (m, 1H, H-5), 5.32 (br, 1H, NH), 3.78 (s, 3H, A), 3.77 (s, 3H, B), 3.65 – 3.56 (m, 1H, H-4), 2.89 – 2.67 (m, 1H, H-2), 1.34 (s, 9H, H-9, A), 1.33 (s, 9H, H-9, B), 1.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-3, A), 0.91 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-3, B).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 204.06 (C-1, A), 203.89 (C-1, B), 164.65 (C-7, A), 164.63 (C-7, B), 158.76 (C-d, A), 158.74 (C-d, B), 143.63, 142.99, 132.08, 131.46, 129.43, 129.19, 126.30, 125.79, 114.43, 114.34, 55.38 (C-10, A), 55.37 (C-10, B), 51.51 (C-8, A), 51.49 (C-8, B), 50.69 (C-2, A), 50.64 (C-2, B), 48.85 (C-4, A), 48.36 (C-4, B), 28.87 (C-9), 12.51 (C-3, A), 12.44 (C-3, B)

HRMS: calculated for C₁₈H₂₅NO₃: 303.1834, found 303.1843

I.R. (thin film): 3316, 2968, 2934, 2838, 1722, 1670, 1634, 1610, 1511, 1422, 1392, 1364, 1264, 1250, 1179, 1034, 981, 731.

II.66: (E)-N-cyclohexyl-4-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-6-oxohex-2-enamide



Following of general **procedure II-I**, the synthesis was carried out with **II.63** (165 mg, 0.5 mmol). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (EP/Et₂O, 100:0 to 10:90) to afford the title compound **II.66** as a mixture of two diastereoisomers (A, B: 1/1) (140 mg, 85%).

Aspect: brown solid

Rf: 0.23 (20: 80 petrelum ether/ diethyl ether)

MP: 146°C

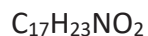
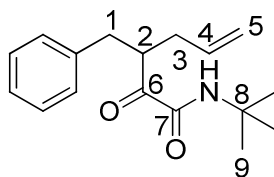
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-1, A), 9.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-1, B), 7.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-b, A), 7.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-b, B), 7.00 – 6.90 (m, 1H, H-5), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-c, A), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-c, B), 5.71 (dd, *J* = 15.1, 1.1 Hz, 1H, H-6), 5.45 (br, 1H, NH), 3.83 – 3.72 (m, 1H, H-8), 3.78 (s, 3H, H-9, A), 3.76 (s, 3H, H-9, B), 3.66 – 3.56 (m, 1H, H-4), 2.86 – 2.77 (m, 1H, H-2), 1.94 – 1.81 (m, 2H), 1.73 – 1.54 (m, 3H), 1.40 – 1.27 (m, 2H), 1.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-3, A), 1.18 – 1.00 (m, 3H), 0.91 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-3, B).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 204.03 (C-1, A), 203.86 (C-1, B), 164.32 (C-7, A), 164.29 (C-7, B), 158.75 (C-d, A), 158.73 (C-d, B), 144.05, 143.43, 132.00, 131.38, 129.42, 129.17, 125.53, 125.04, 114.42, 114.33, 55.36 (C-9, A), 55.35 (C-9, B), 50.63 (C-2, A), 50.60 (C-2, B), 48.98 (C-8), 48.45 (C-4, A), 48.31 (C-4, B), 33.20, 25.57, 24.92, 12.54, 12.42.

HRMS: calculated for C₂₀H₂₇NO₃: 329.1991, found 329.2000

I.R. (thin film): 3287, 2952, 2854, 1722, 1665, 1625, 1511, 1264, 1249, 1179, 1033, 981, 732

II.67: 3-benzyl-N-(tert-butyl)-2-oxohex-5-enamide



MW = 273.3700

Following of general **procedure II-J**, the synthesis was carried out with **II.61** (137 mg, 0.5 mmol). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (EP/Et₂O, 100:0 to 90:10) to afford the title compound **II.67** as yellow oil (121 mg, 88%).

Rf: 0.4 (90: 10 petroleum ether/ diethyl ether)

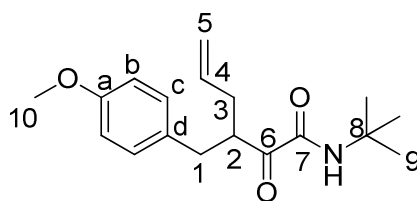
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 – 6.93 (m, 5H), 6.63 (br, 1H, NH), 5.74 – 5.43 (m, 1H, H-4), 5.06 – 4.73 (m, 2H, H-5), 4.14 – 3.75 (m, 1H, H-2), 2.88 (dd, *J* = 13.8, 7.4 Hz, 1H, H-1'), 2.65 (dd, *J* = 13.8, 7.1 Hz, 1H, H-1'), 2.44 – 1.95 (m, 2H, H-3), 1.26 (s, 9H, H-9).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 202.2 (C-6), 159.1 (C-7), 139.0, 135.0, 129.2, 128.5, 126.4, 117.3 (C-5), 51.3 (C-8), 45.1 (C-2), 36.6 (C-1), 35.0 (C-3), 28.3 (C-9)

HRMS: calculated for C₁₇H₂₃NO₂: 273.1729, found 273.1733

I.R. (thin film): 3394, 3064, 2970, 2930, 1714, 1682, 1641, 1515, 1454, 1365, 1225, 1072, 915, 741

II.68: N-(tert-butyl)-3-(4-methoxybenzyl)-2-oxohex-5-enamide



MW = 303.3960

Following of general **procedure II-J**, the synthesis was carried out with **II.62** (152 mg, 0.5 mmol). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (EP/Et₂O, 100:0 to 90:10) to afford the title compound **II.68** as yellow oil (99 mg, 65%).

Rf: 0.35 (90: 10 petroleum ether/ diethyl ether)

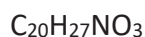
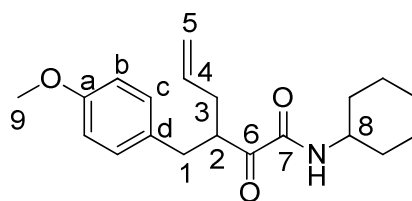
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-c), 6.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-b), 6.70 (br, 1H, NH), 5.81 – 5.51 (m, 1H, H-4), 5.12 – 4.85 (m, 2H, H-5), 4.08 – 3.88 (m, 1H, H-2), 3.76 (s, 3H, H-10), 2.89 (dd, *J* = 13.8, 7.4 Hz, 1H, H-1'), 2.68 (dd, *J* = 13.8, 7.1 Hz, 1H, H-1''), 2.50 – 2.08 (m, 2H, H-3), 1.33 (s, 9H, H-9).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 202.4 (C-6), 159.2 (C-7), 158.2 (C-a), 135.14, 130.94, 130.18, 117.26 (C-5), 113.87 (C-b), 55.3 (C-10), 51.3 (C-8), 45.4 (C-2), 35.8 (C-1), 35.0 (C-3), 28.3 (C-9)

HRMS: calculated for C₁₈H₂₅NO₃: 303.1834, found 303.1840

I.R. (thin film): 3394, 2968, 2933, 2836, 1714, 1681, 1641, 1612, 1453, 1365, 1245, 1225, 1177, 1082, 1035, 991, 916.

II.69: N-cyclohexyl-3-(4-methoxybenzyl)-2-oxohex-5-enamide



MW = 329.4333

Following of general **procedure II-J**, the synthesis was carried out with **II.63** (165 mg, 0.5 mmol). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (EP/Et₂O, 100:0 to 80:20) to afford the title compound **II.69** as yellow oil (131 mg, 79%).

Rf: 0.33 (80: 20 petroleum ether/ diethyl ether)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-c), 6.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-b), 6.72 (br, 1H, NH), 5.82 – 5.56 (m, 1H, H-4), 5.08 – 4.83 (m, 2H, H-5), 4.06 – 3.89 (m, 1H, H-2), 3.76 (s, 3H, H-9), 3.73 – 3.61 (m, 1H, H-8), 2.92 (dd, *J* = 13.9, 7.3 Hz, 1H, H-1'), 2.68 (dd, *J* = 13.9, 7.1 Hz, 1H, H-1''), 2.44 – 2.34 (m, 1H, H-3'), 2.31 – 2.20 (m, 1H, H-3''), 1.93 – 1.78 (m, 2H), 1.74 – 1.56 (m, 3H), 1.42 – 1.07 (m, 5H)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 201.7 (C-7), 159.0 (C-7), 158.2 (C-a), 135.1, 130.9, 130.2, 117.3 (C-5), 114.0 (C-b), 55.3 (C-9), 48.5 (C-2), 45.9 (C-8), 35.7 (C-1), 34.9 (C-3), 32.70, 25.45, 24.77

HRMS: calculated for C₂₀H₂₇NO₃: 329.1991, found 329.1990

I.R. (thin film): 3370, 2930, 2854, 1714, 1668, 1611, 1510, 1449, 1244, 1177, 1106, 1034, 915

PARTIE EXPERIMENTALE CHAPITRE III

Experimental Part Chapter III

General procedure III-A: Synthesis of nitronates

Et₃N (1.1 mmol, 0.15 ml) was added to a stirred solution of allylic nitro compound (1 mmol) and TBSCl (1.1 mmol, 166 mg) in acetonitrile (2ml). The reaction mixture was stirred for 30 minutes at room temperature and quickly filtered through a small column of silica gel with 100 ml of dichloromethane. The nitronate compound was obtained as yellow after evaporation of the solvent.

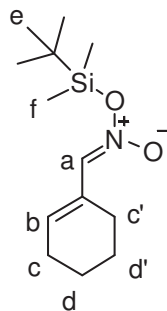
General procedure III-B: Synthesis of oximes

Boronic compound (2 equiv, 1mmol) was added to a solution of nitronate compound (1 equiv, 0.5 mmol) in acetonitrile (1 ml). After degassing with argon, the reaction mixture is heated at 70 ° C. under argon for 30 minutes. The solvent was removed afterwards under reduce pressure to afford oxime products after purification by flash chromatography on silica gel.

General procedure III-C: Synthesis of oxazole

In the round-bottomed flask were placed the oxime (0.5mmol), Copper (II) chloride dihydrate (1mmol, 170 mg), and Acetonitrile/ Water 4:1 (5ml), and the solution was refluxed for 2 hours. After extraction with diethyl ether, the organic layer was evaporated afterwards under reduce pressure. The crude was then purified by flash chromatography aver silica gel to afford the oxazole.

III.9: (E)-tert-butyldimethylsilyl (cyclohex-1-en-1-ylmethylene)azinate



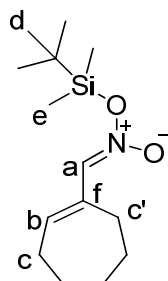
$$M = 255.4286 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following the general **procedure III-A**, the synthesis was carried out with 1-(nitromethyl)cyclohex-1-ene (1 mmol, 141 mg). The title compound **III.9** was obtained as yellow oil (quantitative) after evaporation of the solvent. Spectral data matched those reported in the literature.¹⁷⁶

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.78 – 6.55 (m, 1H, H-b), 6.36 (s, 1H, H-a), 2.42 – 2.08 (m, 4H, H-c and H-c'), 1.80 – 1.46 (m, 4H, H-d and H-d'), 0.94 (s, 9H, H-e), 0.32 (s, 6H, H-f)

¹⁷⁶ Michaylov. A. A, Novikov. R. A, Khomutova. Y. A, Arkhipov. D. E, Korlyukov. A. A, Tabolin. A. A, Tomilov. Y. V, Ioffe. S. L, Synlett 2014, 25, 2275-2280.

III.10: (E)-tert-butyldimethylsilyl (cyclohept-1-en-1-ylmethylene)azinate



$$M = 269.4552 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following the general **procedure III-A**, the synthesis was carried out with 1-(nitromethyl)cyclohept-1-ene (1 mmol, 155 mg). The title compound **III.10** was obtained as yellow oil (quantitative) after evaporation of the solvent.

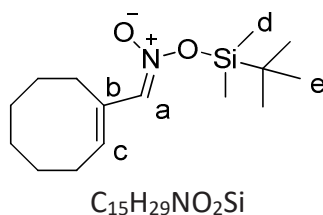
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, H-b), 6.42 (s, 1H, H-a), 2.43 – 2.16 (m, 4H, H-c and H-c'), 1.85 – 1.68 (m, 2H), 1.58 – 1.44 (m, 4H), 0.94 (s, 9H, H-d), 0.32 (s, 6H, H-e).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 137.2 (C-a), 134.1 (C-f), 118.5 (C-b), 32.7, 32.1, 29.2, 26.8, 26.5, 26.0 (C-d), 17.8, -4.1 (C-e)

HRMS: calculated for C₁₄H₂₇NO₂Si: 269.1811, found 269.1799

I.R. (thin film): 2926, 2854, 1612, 1574, 1241, 931, 864, 824, 788, 681.

III.11: (E)-tert-butyltrimethylsilyl ((E)-cyclooct-1-en-1-ylmethylene)azinate



$$M = 269.4552 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following the general **procedure III-A**, the synthesis was carried out with (E)-1-(nitromethyl)cyclooct-1-ene (1 mmol, 169 mg). The title compound **III.11** was obtained as white solid (quantitative) after evaporation of the solvent.

MP: 44°C

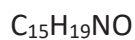
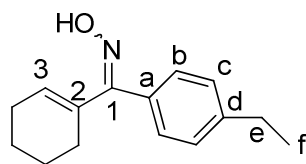
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.76 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-c), 6.41 (s, 1H, H-a), 2.44 – 2.35 (m, 2H), 2.31 – 2.21 (m, 2H), 1.58 – 1.44 (m, 8H), 0.94 (s, 9H, H-e), 0.32 (s, 6H, H-d).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 135.1 (C-a), 130.7 (C-b), 118.3 (C-c), 29.7, 29.5, 27.4, 27.2, 26.7, 26.0, 25.6, 17.9, -4.2 (C-d)

HRMS: calculated for $C_{15}H_{29}NO_2Si$: 283.1968, found 283.1975

I.R. (thin film): 2951, 2926, 2855, 1613, 1583, 1564, 1251, 916, 838, 825, 786, 674.

III.20: Cyclohex-1-en-1-yl(4-ethylphenyl)methanone oxime



$M = 229.3175 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Following the general **procedure III-B**, the synthesis was carried out with 4-Ethylphenylboronic acid (1 mmol, 150 mg) and **III.9** (0.5 mmol, 128 mg). The crude was then purified by flash chromatography over silica gel (PE/Et₂O, 100:00 to 80:20) to afford the title compound **III.20** as orange solid (78 mg, 0.34 mmol, 68%).

MP: 161 °C

R_f = 0.35 (PE /Et₂O 80:20).

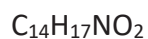
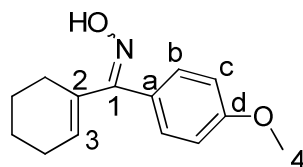
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.97 (br, 1H, OH), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-b), 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-c), 5.71 – 5.61 (m, 1H, H-3), 2.70 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-e), 2.39 – 2.29 (m, 2H), 2.10 – 2.04 (m, 2H), 1.71 – 1.54 (m, 4H), 1.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H-f).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.3 (C-1), 144.4 (C-d), 135.3 (C-3), 135.0 (C-2), 130.1 (C-a), 128.7 (C-b), 127.7 (C-c), 28.8, 26.2, 24.7, 22.5, 22.2, 15.4 (C-f)

HRMS: calculated for C₁₅H₁₉NO: 229.1467, found 229.1464

I.R. (thin film): 3214, 3038, 2932, 2866, 1551, 1447, 1262, 997, 968, 823, 737, 722

III.21: Cyclohex-1-en-1-yl(4-methoxyphenyl)methanone oxime



$$M = 231.2903 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following the general **procedure III-B**, the synthesis was carried out with 4-Methoxyphenylboronic acid (1 mmol, 152 mg) and **III.9** (0.5 mmol, 128 mg). The crude was then purified by flash chromatography over silica gel (PE/Et₂O, 100:00 to 70:30) to afford the title compound **III.21** as orange solid (60 mg, 0.26 mmol, 52%).

MP: 186 °C

R_f = 0.3 (PE /Et₂O 70:30).

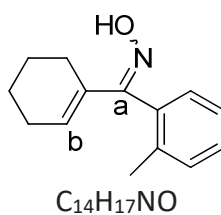
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.50 (br, 1H, OH), 7.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-b), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-c), 5.82 – 5.54 (m, 1H, H-3), 3.84 (s, 3H, H-4), 2.37 – 2.30 (m, 2H), 2.23 – 1.96 (m, 2H), 1.74 – 1.43 (m, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.9 (C-1), 159.6 (C-d), 135.3 (C-2), 134.8 (C-3), 130.2 (C-b), 124.9 (C-a), 113.6 (C-c), 55.3 (C-4), 26.2, 24.8, 22.5, 22.2

HRMS: calculated for C₁₄H₁₇NO₂: 231.1259, found 231.1251

I.R. (thin film): 3299, 3037, 2932, 2859, 1605, 1509, 1246, 1173, 1028, 832.

III.22: Cyclohex-1-en-1-yl(*o*-tolyl)methanone oxime (4c)



$$M = 215.2909 \text{ g.mol}^{-1}$$

Following the general **procedure III-B**, the synthesis was carried out with *o*-Tolylboronic acid (1 mmol, 136 mg) and **III.9** (0.5 mmol, 128 mg). The crude was then purified by flash chromatography over silica gel (PE/Et₂O, 100:00 to 80:20) to afford the title compound **III.22** as orange solid (61 mg, 0.28 mmol, 57%).

MP: 120 °C

R_f = 0.35 (PE /Et₂O 80:20).

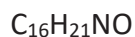
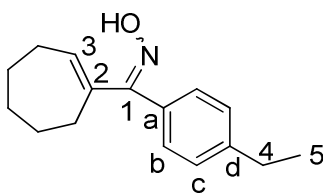
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.28 (br, 1H, OH), 7.37 – 7.20 (m, 3H), 7.06 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.61 – 5.46 (m, 1H, H-b), 2.40 – 2.35 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.07 – 2.00 (m, 2H), 1.71 – 1.54 (m, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.1 (C-a), 136.1, 134.5, 134.4, 133.4, 129.8, 128.5, 128.1, 125.5, 26.2, 24.4, 22.4, 22.2, 19.6

HRMS: calculated for C₁₄H₁₇NO: 215.1305, found 215.1303.

I.R. (thin film): 3263, 3260, 2926, 2858, 1447, 997, 965, 922, 894, 836, 757, 728.

III.23 : Cyclohept-1-en-1-yl(4-ethylphenyl)methanone oxime



$M = 243.3440 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Following the general **procedure III-B**, the synthesis was carried out with 4-Ethylphenylboronic acid (1 mmol, 150 mg) and **III.10** (0.5 mmol, 135 mg). The crude was then purified by flash chromatography over silica gel (PE/Et₂O, 100:00 to 80:20) to afford the title compound **III.23** as orange solid (65 mg, 0.27 mmol, 53 %).

MP: 91 °C

R_f = 0.41 (PE /Et₂O 80:20).

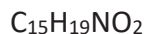
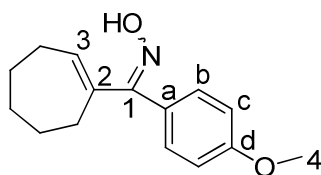
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (br, 1H, OH), 7.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-b), 7.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-c), 5.82 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-3), 2.69 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-4), 2.61 – 2.53 (m, 2H), 2.18 (dd, *J* = 11.1, 6.8 Hz, 2H), 1.81 – 1.73 (m, 2H), 1.60 – 1.44 (m, 4H), 1.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, H-5).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 161.1 (C-1), 144.4 (C-d), 142.3 (C-2), 139.4 (C-3), 130.4 (C-a), 128.8 (C-b), 127.7 (C-c), 32.4, 28.9, 28.8, 27.9, 26.5, 26.4, 15.4 (C-5)

HRMS: calculated for C₁₆H₂₁NO: 243.1623, found 243.1621

I.R. (thin film): 3316, 2961, 2925, 2853, 1613, 1515, 1447, 1259, 860, 830, 776.

III.24: Cyclohept-1-en-1-yl(4-methoxyphenyl)methanone oxime



$$M = 245.3169 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following the general **procedure III-B**, the synthesis was carried out with 4-Methoxyphenylboronic acid (1 mmol, 152 mg) and **III.10** (0.5 mmol, 135 mg). The crude was then purified by flash chromatography over silica gel (PE/Et₂O, 100:00 to 80:20) to afford the title compound **III.24** as orange solid (58 mg, 0.24 mmol, 47%).

MP: 148 °C

R_f = 0.3 (PE /Et₂O 80:20).

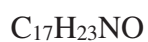
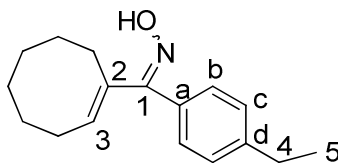
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (br, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-b), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-c), 5.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-3), 3.84 (s, 3H, H-4), 2.69 – 2.41 (m, 2H), 2.19 (dd, *J* = 11.1, 6.8 Hz, 2H), 1.80 – 1.72 (m, 2H), 1.57 – 1.45 (m, 4H)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.6 (C-1), 159.6 (C-d), 142.3 (C-2), 139.1 (C-3), 130.5 (C-b), 125.2 (C-a), 113.6 (C-c), 55.3 (C-4), 32.3, 28.9, 28.2, 26.5, 26.4

HRMS: calculated for C₁₅H₁₉NO₂: 245.1416, found 245.1408

I.R. (thin film): 3256, 3024, 2923, 2851, 1608, 1514, 1250, 1175, 1025, 815, 731.

III.25: cyclooct-1-en-1-yl(4-ethylphenyl)methanone oxime



$$M = 257.3706 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following the general **procedure III.B**, the synthesis was carried out with 4-Ethylphenylboronic acid (1 mmol, 150 mg) and **III.11** (0.5 mmol, 142 mg). The crude was then purified by flash chromatography over silica gel (PE/Et₂O, 100:00 to 90:10) to afford the title compound **III.25** as orange solid (63 mg, 0.24mmol, 49 %).

MP: 158 °C

R_f = 0.28 (PE /Et₂O 90:10).

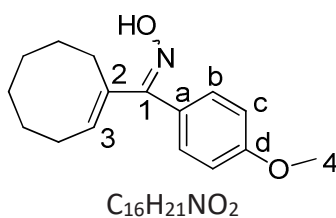
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (br, 1H, OH), 7.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-b), 7.13 (d, *J* = 8.2Hz, 2H, H-c), 5.62 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-3), 2.70 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H, H-4), 2.64 – 2.57 (m, 2H), 2.23 – 2.15 (m, 2H), 1.69 – 1.43 (m, 8H), 1.28 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H, H-4).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.3 (C-1), 144.3 (C-d), 138.6 (C-2), 137.7 (C-3), 130.3 (C-a), 128.7 (C-b), 127.7 (C-c), 29.9, 28.9, 28.8, 27.4, 27.1, 26.3, 24.8, 15.3 (C-5)

HRMS: calculated for C₁₇H₂₃NO: 257.1780, found 257.1777

I.R. (thin film): 3253, 3207, 3038, 2917, 2850, 1441, 982, 950, 828, 734.

III.26: cyclooct-1-en-1-yl(4-methoxyphenyl)methanone oxime



$$M = 259.3434 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following the general **procedure III-B**, the synthesis was carried out with 4-Methoxyphenylboronic acid (1 mmol, 152 mg) and **III.11** (0.5 mmol, 142 mg). The crude was then purified by flash chromatography over silica gel (PE/Et₂O, 100:00 to 80:20) to afford the title compound **III.26** as orange solid (54 mg, 0.21 mmol, 42%).

MP: 166 °C

R_f = 0.23 (PE /Et₂O 80:20).

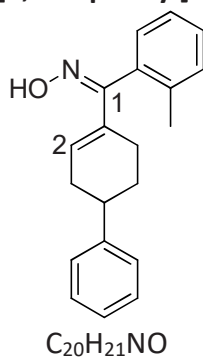
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (br, 1H, OH), 7.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-b), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-c), 5.64 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-3), 3.84 (s, 3H, H-4), 2.64 – 2.47 (m, 2H), 2.20 (br, 2H), 1.63 (br, 2H), 1.48 (s, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.8 (C-1), 159.5 (C-d), 138.7 (C-2), 137.5 (C-3), 130.3 (C-b), 125.2 (C-a), 113.6 (C-c), 55.3 (C-4), 29.9, 28.9, 27.4, 27.1, 26.3, 24.9

HRMS: calculated for C₁₆H₂₁NO₂: 259.1572, found 259.1569

I.R. (thin film): 3257, 3206, 2918, 2849, 1608, 1513, 1440, 1253, 1176, 981, 950, 818, 739.

III.27: (E)-(1,2,3,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)(o-tolyl)methanone oxime



$$M = 291.3868 \text{ g.mol}^{-1}$$

Following the general **procedure III-B**, the synthesis was carried out with *o*-Tolylboronic acid (1 mmol, 136 mg) and **III.12** (0.5 mmol, 166 mg). The crude was then purified by flash chromatography over silica gel (PE/Et₂O, 100:00 to 80:20) to afford the title compound **III.27** as white solid (96 mg, 0.33 mmol, 66%).

MP: 159 °C

R_f = 0.35 (PE /Et₂O 80:20).

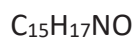
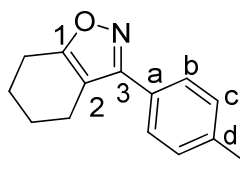
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.97 (br, 1H, OH), 7.27 – 7.09 (m, 9H), 7.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.55 (br, 1H, H-2), 2.80 – 2.53 (m, 2H), 2.44 – 2.22 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.14 – 2.05 (m, 1H), 2.01 – 1.91 (m, 1H), 1.79 – 1.64 (m, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.8 (C-1), 146.5, 136.1, 134.5, 133.8, 133.3, 129.9, 128.6, 128.6, 128.1, 127.0, 126.3, 125.6, 39.9, 34.3, 29.6, 25.1, 19.6.

HRMS: calculated for C₂₀H₂₁NO: 291.1623, found 291.1631

I.R. (thin film): 3208, 3061, 3025, 2919, 1682, 1601, 998, 947, 758, 730, 700

III.40: 3-(4-ethylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]isoxazole



$M = 227.3016 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Following the general **procedure III-C**, the synthesis was carried out with **III.20** (0.5 mmol, 115 mg) and Copper (II) chloride dihydrate (1 mmol, 170 mg). The crude was then purified by flash chromatography over silica gel (PE/Et₂O, 100:00 to 95:05) to afford the title compound **III.40** as white solid (57 mg, 0.25 mmol, 50%).

MP: 76 °C

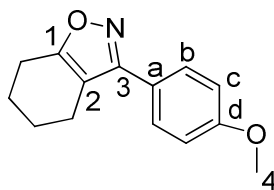
R_f = 0.28 (PE /Et₂O 95:05).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-b), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-c), 2.77 – 2.56 (m, 6H), 1.94 – 1.86 (m, 2H), 1.84 – 1.75 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.8 (C-1), 160.3 (C-3), 145.8 (C-d), 128.4 (C-c), 127.5 (C-b), 127.4 (C-a), 111.0 (C-2), 28.9, 22.9, 22.8, 22.1, 21.3, 15.5

HRMS: calculated for C₁₅H₁₇NO: 227.1310, found 227.1303

III.41: 3-(4-methoxyphenyl)-4, 5, 6, 7-tetrahydrobenzo[d]isoxazole



$M = 229.2744 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Following the general procedure **III-C**, the synthesis was carried out with **III.21** (0.5 mmol, 116 mg) and Copper (II) chloride dihydrate (1 mmol, 170 mg). The crude was then purified by flash chromatography over silica gel (PE/Et₂O, 100:00 to 80:20) to afford the title compound **III.41** as yellow oil (62 mg, 0.27 mmol, 54%).

Rf = 0.3 (PE /Et₂O 80:20).

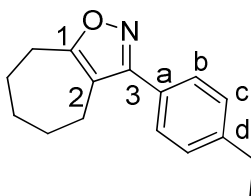
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-b), 6.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-c), 3.85 (s, 3H, H-4), 2.73 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.94 – 1.85 (m, 2H), 1.84 – 1.73 (m, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.8 (C-1), 160.6 (C-3), 159.9 (C-d), 128.9 (C-b), 122.6 (C-a), 114.3 (C-c), 110.8 (C-2), 55.4 (C-4), 23.0, 22.9, 22.0, 21.4

HRMS: calculated for C₁₄H₁₇NO: 229.1103, found 229.1009.

I.R. (thin film): 2935, 2839, 1634, 1612, 1526, 1451 1434, 1248, 1174, 1029, 890, 834, 736.

III.42: 3-(4-ethylphenyl)-5, 6, 7, 8-tetrahydro-4H-cyclohepta[d]isoxazole



$M = 241.3282 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Following the general **procedure III-C**, the synthesis was carried out with **III.23** (0.5 mmol, 122 mg) and Copper (II) chloride dihydrate (1 mmol, 170 mg). The crude was then purified by flash chromatography over silica gel (PE/Et₂O, 100:00 to 90:10) to afford the title compound **III.42** as white solid (70 mg, 0.29 mmol, 58%).

R_f = 0.39 (PE /Et₂O 90:10).

MP: 82 °C

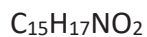
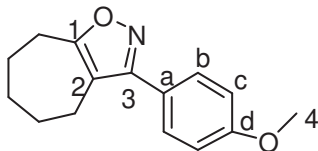
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-b), 7.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-c), 2.99 – 2.85 (m, 2H), 2.70 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.62 – 2.52 (m, 2H), 1.91 – 1.82 (m, 2H), 1.81 – 1.73 (m, 2H), 1.73 – 1.66 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.6 (C-1), 162.8 (C-3), 145.5 (C-d), 128.6 (C-c), 128.2 (C-b), 127.2 (C-a), 114.9 (C-2), 30.7, 28.8, 28.4, 28.0, 25.7, 23.3, 15.6

HRMS: calculated for C₁₆H₁₉NO: 241.1467, found 241.1463.

I.R. (thin film): 2962, 2923, 2850, 1624, 1551, 1445, 1428, 1343, 1260, 1020, 916, 890, 834, 796.

III.43: 3-(4-methoxyphenyl)-5, 6, 7, 8-tetrahydro-4H-cyclohepta[d]isoxazole



$$M = 243.3010 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following the general **procedure III-C**, the synthesis was carried out with **III.24** (0.5 mmol, 123 mg) and Copper (II) chloride dihydrate (1 mmol, 170 mg). The crude was then purified by flash chromatography over silica gel (PE/Et₂O, 100:00 to 80:20) to afford the title compound **III.43** as yellow oil (81 mg, 0.33 mmol, 67%).

R_f = 0.38 (PE /Et₂O 80:20).

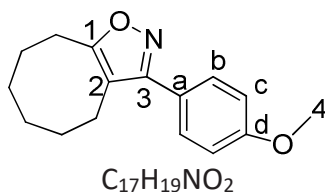
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-b), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-c), 3.84 (s, 3H, H-4), 2.99 – 2.79 (m, 2H), 2.67 – 2.44 (m, 2H), 1.88 – 1.82 (m, 2H), 1.79 – 1.73 (m, 2H), 1.72 – 1.66 (m, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.5 (C-1), 162.5 (C-3), 160.4 (C-d), 129.9 (C-b), 122.3 (C-a), 114.8 (C-2), 114.1 (C-c), 55.4 (C-4), 30.7, 28.4, 28.0, 25.7, 23.3

HRMS: calculated for C₁₅H₁₇NO₂: 243.1259, found 243.1265.

I.R. (thin film): 2926, 2843, 1612, 1527, 1446, 1428, 1247, 1171, 1030, 834, 732.

III.44: 3-(4-methoxyphenyl)-4,5,6,7,8,9-hexahydrocycloocta[d]isoxazole



$$M = 257.3276 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following the general **procedure III-C**, the synthesis was carried out with **III.26** (0.5 mmol, 130 mg) and Copper (II) chloride dihydrate (1 mmol, 170 mg). The crude was then purified by flash chromatography over silica gel (PE/Et₂O, 100:00 to 80:20) to afford the title compound **III.44** as yellow oil (64 mg, 0.25 mmol, 50 %).

R_f = 0.38 (PE /Et₂O 80:20).

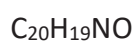
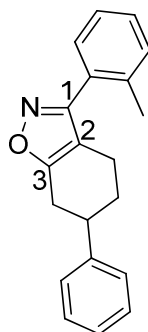
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-b), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-c), 3.84 (s, 3H, H-4), 2.96 – 2.84 (m, 2H), 2.67 – 2.57 (m, 2H), 1.88 – 1.81 (m, 2H), 1.79 – 1.71 (m, 2H), 1.63 – 1.50 (m, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.2 (C-1), 162.1 (C-3), 160.4 (C-d), 129.6 (C-b), 122.5 (C-a), 114.2 (C-c), 112.2 (C-2), 55.4 (C-4), 28.5, 26.7, 26.0, 25.4, 25.1, 21.0

HRMS: calculated for C₁₆H₁₉NO₂: 257.1416, found 257.1414.

I.R. (thin film): 2919, 2850, 1613, 1526, 1450, 1436, 1249, 1174, 1028, 833, 797.

III.45: 6-phenyl-3-(*o*-tolyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]isoxazole



$$M = 289.3710 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Following a modified version of general **procedure III-C**, the synthesis was carried out with III.27 (0.5 mmol, 146 mg) and Copper (II) chloride dihydrate (1 mmol, 170 mg) for 12h. The crude was then purified by flash chromatography over silica gel (PE/Et₂O, 100:00 to 90:10) to afford the title compound **III.45** as yellow oil (91 mg, 0.31 mmol, 63 %).

R_f = 0.35 (PE /Et₂O 90:10).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.24 (m, 9H), 3.21 – 3.05 (m, 2H), 2.93 – 2.83 (m, 1H), 2.59 – 2.42 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.19 – 2.06 (m, 1H), 2.00 – 1.82 (m, 1H)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.0 (C-3), 161.4 (C-1), 144.7, 137.3, 130.8, 129.6, 129.3, 129.0, 128.9, 127.0, 126.9, 125.8, 112.5 (C-2), 40.4, 30.6, 30.5, 20.4, 20.2

HRMS: calculated for C₂₀H₁₉NO: 289.1467, found 289.1476

I.R. (thin film): 3060, 3027, 2926, 2853, 1682, 1637, 1452, 1442, 764, 729, 699

PARTIE EXPERIMENTALE CHAPITRE IV

Experimental Part Chapter IV

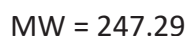
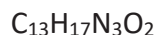
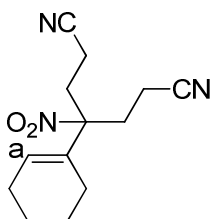
General procedure IV-A: double Michael addition:

To a solution of nitro compound (1 eq.) in acetonitrile (C = 0.5 M) was added the desired Michael acceptor (3 eq.) and DBU (0.5 eq.). The mixture was stirred for 2 h at r.t. under argon. After evaporation of solvent under reduced pressure, the crude residue was purified by column chromatography on silica gel.

General procedure IV-B:

To a solution of allylic nitro compound (1 eq.) in DMF (C = 0.5 M) was added Cs₂CO₃ (1 eq.), Pd(OAc)₂ (0.10 eq.) and dppe (0.10 eq.). The mixture was stirred for 30 min at 120°C under Ar. After completion of reaction, water (10 mL) and Et₂O (20 mL) were added. The organic layer was separated, washed with water (2×10 mL), dried over MgSO₄ and evaporated. The residue was purified by column chromatography.

IV.11 : 4-(Cyclohex-1-en-1-yl)-4-nitroheptanedinitrile



Prepared from 1-(nitromethyl)cyclohex-1-ene (141 mg, 1 eq., 1 mmol) according to general procedure IV-A (acrylonitrile as Michael acceptor). Purification by column chromatography on silica gel (Et₂O/petroleum ether = 70:30) to afford the desired product (89%, 220 mg) as a red oil.

R_f = 0.21 (Et₂O/petroleum ether, 7:3).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 5.80 (t, J = 3.8 Hz, 1H, H-a), 2.49–2.28 (m, 8H), 2.18 (dt, J = 6.1, 3.8 Hz, 2H), 1.83–1.82 (m, 2H), 1.71–1.58 (m, 4H).

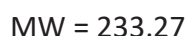
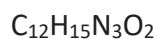
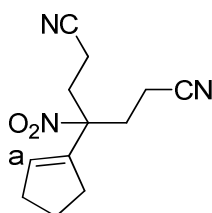
Experimental Part Chapter IV

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ_{C} = 131.7, 129.6, 118.2 (2C), 95.8, 29.8 (2C), 25.4, 24.8, 22.2, 21.4, 13.0 (2C).

HRMS: calculated for $[\text{M}-\text{NO}_2]$: 201.1386, found: 201.1387.

ν_{max} (thin film): 2935, 2862, 1538, 1449, 1423, 1339, 1276, 1159, 1143 cm^{-1} .

IV.12 4-(Cyclopent-1-en-1-yl)-4-nitroheptanedinitrile



Prepared from 1-(nitromethyl)cyclopent-1-ene (127 mg, 1 eq., 1 mmol) according to general procedure **IV-A** (acrylonitrile as Michael acceptor). Purification by column chromatography on silica gel (Et_2O /petroleum ether =70:30) to afford the desired product (65%, 150 mg) as a yellow oil.

R_f = 0.32 (Et_2O /petroleum ether, 7:3).

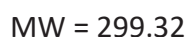
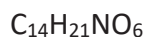
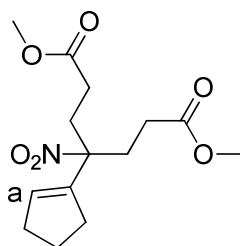
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} = 5.90–5.88 (m, 1H, H-a), 2.54–2.25 (m, 12H), 2.02–1.95 (m, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ_{C} = 137.8, 134.1, 118.1 (2C), 92.6, 32.8, 32.3, 30.4 (2C), 23.1, 12.9 (2C).

HRMS: calculated for $[\text{M}-\text{NO}_2]$: 187.1230, found: 187.1230.

ν_{max} (thin film): 2958, 2849, 1539, 1447, 1422, 1348, 1332, 1302, 1276, 1045 cm^{-1} .

IV.13: Dimethyl 4-(cyclopent-1-en-1-yl)-4-nitroheptanedioate



Prepared from 1-(nitromethyl)cyclopent-1-ene (127 mg, 1 eq., 1 mmol) according to general procedure **IV-A** (methyl acrylate as Michael acceptor). Purification by column chromatography on silica gel (Et₂O/petroleum ether = 30:70) to afford the desired product (68%, 204 mg) as a light yellow oil.

R_f = 0.27 (Et₂O/petroleum ether, 3:7).

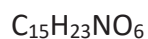
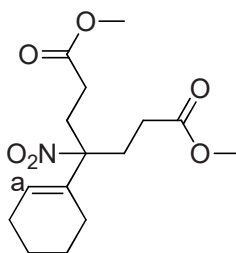
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 5.89–5.87 (m, 1H, H-a), 3.67 (s, 6H), 2.51–2.16 (m, 12H), 1.90 (dt, *J* = 19.1, 7.5 Hz, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ_C = 172.6 (2C), 140.1, 132.3, 93.5, 52.1 (2C), 32.7, 32.0, 29.1 (2C), 29.0 (2C), 23.2.

HRMS: calculated for [M-NO₂]: 253.1434, found: 253.1435.

Experimental Part Chapter IV

IV.14 : Methyl 6-acetoxy-4-(cyclohex-1-en-1-yl)-4-nitrohexanoate



$$\text{MW} = 313.35$$

Prepared from 1-(nitromethyl)cyclohex-1-ene (141 mg, 1 eq., 1 mmol) according to general procedure **IV-A** (methyl acrylate as Michael acceptor). Purification by column chromatography on silica gel (Et₂O/petroleum ether = 30:70) to afford the desired product (92%, 288 mg) as a colorless oil.

R_f = 0.24 (Et₂O/petroleum ether, 3:7).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 5.84–5.82 (m, 1H, H-a), 3.65 (s, 6H), 2.42–2.21 (m, 6H), 2.18–2.10 (m, 4H), 1.79–1.77 (m, 2H), 1.61–1.51 (m, 4H).

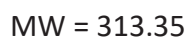
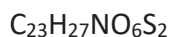
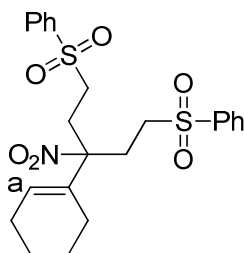
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ_C = 172.7 (2C), 133.5, 128.0, 96.7, 52.0 (2C), 29.0 (2C), 28.2 (2C), 25.4, 24.5, 22.5, 21.7.

HRMS: calculated for [M-NO₂]: 267.1591, found: 267.1591.

ν_{max} (thin film): 2935, 2861, 1733, 1537, 1436, 1321, 1294, 1276, 1258, 1196, 1173, 1071 cm⁻¹.

Experimental Part Chapter IV

IV.15 : (3-(Cyclohex-1-en-1-yl)-3-nitropentane-1,5-diyl)disulfonyl)dibenzene



Prepared from 1-(nitromethyl)cyclohex-1-ene (141 mg, 1 eq., 1 mmol) according to general procedure **IV-A** ((vinylsulfonyl)benzene as Michael acceptor). Purification by column chromatography on silica gel (EtOAc:petroleum ether = 30:70) to afford the desired product (99%, 473 mg) as a white solid.

M_p = 139 °C.

R_f = 0.23 (EtOAc/petroleum ether, 3:7).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_{H} = 7.90–7.88 (m, 4H), 7.72–7.69 (m, 2H), 7.63–7.59 (m, 4H), 5.69 (br s, 1H, H-a), 3.05–2.88 (m, 4H), 2.46–2.31 (m, 4H), 2.09 (br s, 2H), 1.64 (br s, 2H), 1.53 (br s, 4H).

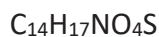
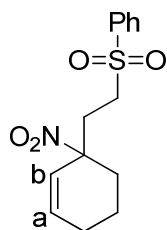
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ_{C} = 138.4 (2C), 134.4 (2C), 131.9, 129.8 (4C), 129.3, 128.2 (4C), 95.2, 51.4 (2C), 27.3 (2C), 25.3, 24.4, 22.3, 21.5.

HRMS: calculated for C₂₃H₂₇NO₆S₂: 477.1280, not found.

ν_{max} (thin film): 2933, 2861, 1540, 1446, 1305, 1289, 1145, 1085, 1072 cm⁻¹.

Experimental Part Chapter IV

IV.17: ((2-(1-nitrocyclohex-2-en-1-yl)ethyl)sulfonyl)benzene



MW = 295.3541

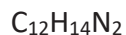
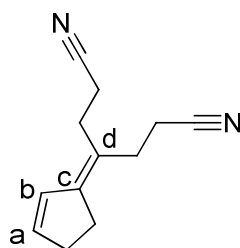
Following the modified **procedure IV-A**, the synthesis was carried out with 1-nitrocyclohex-1-ene (1.3 mmol, 165 mg), (vinylsulfonyl)benzene (162 mg, 1mmol) and DBU (0.5 mmol, 0.07 ml). The crude was then purified by flash chromatography over silica gel (PE/Et₂O, 100:00 to 30:70) to afford the title compound **IV.17** as yellow oil (260 mg, 88%).

R_f = 0.22 (Et₂O/petroleum ether, 5:5).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 – 7.40 (m, 5H), 6.12 (ddd, J = 10.1, 4.5, 3.0 Hz, 1H, H-a), 5.77 (ddd, J = 10.1, 3.4, 2.2 Hz, 1H, H-b), 3.18 – 2.83 (m, 2H), 2.60 – 1.33 (m, 8H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 138.51, 135.57, 134.27, 129.63, 128.11, 124.01, 87.49, 51.27, 33.01, 31.77, 24.67, 18.67

IV.22: 4-(Cyclopent-2-en-1-ylidene)heptanedinitrile



MW = 186.25

Prepared from 4-(cyclopent-1-en-1-yl)-4-nitroheptanedinitrile **IV.12** (117 mg, 1 eq., 0.5 mmol) according to general procedure **IV-B**. The residue was purified by column chromatography (Et₂O/petroleum ether = 70:30) to give the desired product (79%, 74 mg) as a yellow oil.

R_f = 0.33 (Et₂O/petroleum ether, 7:3).

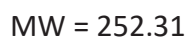
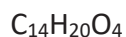
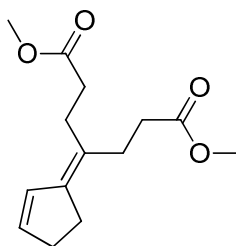
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 6.34–6.33 (m, 1H, H-b), 6.24–6.22 (m, 1H, H-a), 2.54–2.50 (m, 6H), 2.45–2.39 (m, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ_C = 148.1, 140.9, 129.8, 120.0, 119.5, 119.4, 32.0, 28.8, 27.8, 27.4, 17.0, 15.9.

HRMS: calculated for C₁₂H₁₄N₂: 186.1157, found: 186.1155.

ν_{max} (thin film): 3472, 2931, 2878, 2848, 1711, 1671, 1449, 1423, 1341, 1261, 1199, 1113, 1060, 1027 cm⁻¹.

IV: 23: Dimethyl 4-(cyclopent-2-en-1-ylidene)heptanedioate



Prepared from dimethyl 4-(cyclopent-1-en-1-yl)-4-nitroheptanedioate **IV.13** (150mg, 1 eq., 0.5 mmol) according to general procedure **IV-B**. The residue was purified by column chromatography (Et₂O/petroleum ether = 20:80) to give the desired product (89%, 112 mg) as a pale yellow oil.

R_f = 0.42 (Et₂O/petroleum ether, 3:7).

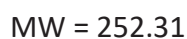
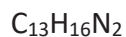
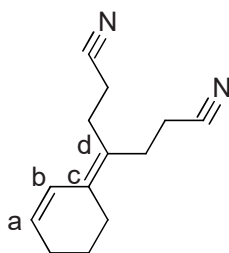
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 6.38–6.32 (m, 1H), 6.07 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.47–2.34 (m, 12H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ_C = 174.0, 173.9, 143.9, 137.9, 130.7, 124.3, 51.7, 51.7, 33.7, 32.5, 31.9, 28.4, 27.7, 27.2.

HRMS: calculated for C₁₄H₂₀O₄: 252.1362, not found.

ν_{max} (thin film): 3458, 2951, 1775, 1730, 1436, 1366, 1297, 1255, 1194, 1166, 1108, 1055, 1021 cm⁻¹.

IV.21: 4-(Cyclohex-2-en-1-ylidene)heptanedinitrile



Prepared from 4-(cyclohex-1-en-1-yl)-4-nitroheptanedinitrile **IV.11** (124 mg, 1 eq., 0.5 mmol) according to general procedure **IV-B**. The residue was purified by column chromatography (Et₂O/petroleum ether = 50:50) to give the desired product (83%, 83 mg) as a yellow oil.

R_f = 0.45 (Et₂O/petroleum ether, 6:4).

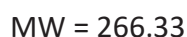
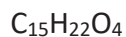
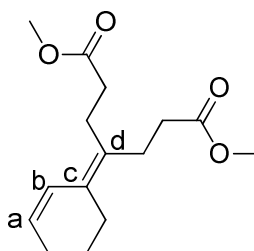
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 6.30 (dt, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H, H-b), 5.95 (dt, J = 10.2, 4.1 Hz, 1H, H-a), 2.54–2.49 (m, 4H), 2.43–2.34 (m, 6H), 2.16–2.12 (m, 2H), 1.75–1.69 (m, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ_C = 135.0 (C-d), 132.5 (C-a), 125.6 (C-c), 124.1 (C-b), 119.3, 119.2, 28.0, 27.0, 26.6, 25.6, 22.7, 17.0, 16.4.

HRMS: calculated for C₁₃H₁₆N₂: 200.1313, found: 200.1310.

ν_{max} (thin film): 3478, 2930, 2864, 2832, 1670, 1544, 1453, 1423, 1338, 1254, 1059, 1041 cm⁻¹.

IV.24: Methyl 6-acetoxy-4-(cyclohex-2-en-1-ylidene)hexanoate



Prepared from methyl 6-acetoxy-4-(cyclohex-1-en-1-yl)-4-nitrohexanoate **IV.14** (157 mg, 1 eq., 0.5 mmol) according to general procedure **IV-B**. The residue was purified by column chromatography (Et₂O/petroleum ether = 20:80) to give the desired product (77%, 102 mg) as a colorless oil.

R_f = 0.32 (Et₂O/petroleum ether, 2:8).

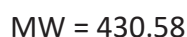
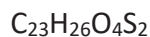
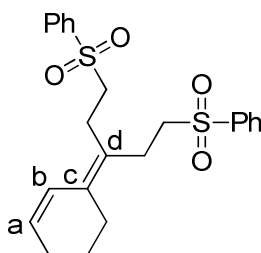
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 6.36 (dt, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1H, H-b), 5.79 (dt, *J* = 10.2, 4.1 Hz, 1H, H-c), 3.66 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.46–2.22(m, 10H), 2.11–2.07 (m, 2H), 1.69–1.63 (m, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ_C = 173.8, 173.8, 131.1 (C-d), 130.0 (C-c), 129.6 (C-b), 125.2 (C-a), 51.8, 51.8, 33.8, 33.1, 27.6, 26.8, 26.5, 25.7, 22.9.

HRMS: calculated for C₁₅H₂₂O₄: 266.1518, found: 266.1524.

ν_{max} (thin film): 2950, 1731, 1673, 1435, 1365, 1297, 1255, 1194, 1166, 1068, 1019 cm⁻¹.

IV.25: (3-(Cyclohex-2-en-1-ylidene)pentane-1,5-diyl)disulfonyl)dibenzene



Prepared from (3-(cyclohex-1-en-1-yl)-3-nitropentane-1,5-diyl)disulfonyl)dibenzene **IV.15** (239 mg, 1 eq., 0.5 mmol) according to general procedure **IV-B**. The residue was purified by column chromatography (Et₂O/petroleum ether = 70:30) to give the desired product (78%, 167 mg) as colorless oil.

$R_f = 0.32$ (Et₂O/petroleum ether, 7:3).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta_H = 7.90\text{--}7.88$ (m, 4H), 7.69–7.65 (m, 2H), 7.60–7.55 (m, 4H), 6.04 (dt, $J = 10.2, 1.9$ Hz, 1H, H-b), 5.81 (dt, $J = 10.1, 4.1$ Hz, 1H, H-a), 3.05–2.99 (m, 4H), 2.47–2.40 (m, 4H), 2.12–2.03 (m, 4H), 1.66–1.55 (m, 2H).

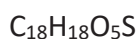
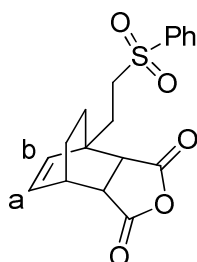
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta_C = 139.0, 139.0, 134.0, 134.0$ (2C), 132.1, 129.5 (2C), 129.5 (2C), 128.1 (2C), 128.1 (2C), 124.0, 123.9, 55.0, 54.4, 26.4, 25.5, 25.2, 24.3, 22.5.

HRMS: calculated for C₂₃H₂₆O₄S₂: 430.1273, not found.

ν_{max} (thin film): 3062, 2927, 2830, 1446, 1304, 1230, 1141, 1084, 1071, 1024 cm⁻¹.

Experimental Part Chapter IV

IV.27: (4S,7S)-4-(2-(phenylsulfonyl)ethyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-ethanoisobenzofuran-1,3-dione



MW = 430.58

To a solution of **IV.17** (1 eq.) in DMF (C = 0.2 M) was added Cs_2CO_3 (1 eq.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.10 eq.) and dppe (0.10 eq.). The mixture was stirred for 7 min at 120°C under Ar. After completion of reaction, water (10 mL) and Et_2O (100 mL) were added. The organic layer was separated, washed with water (2×10 mL), dried over MgSO_4 and evaporated. Then was added maleic anhydride (2 equiv) and DMF (0.2M) for 1h30min at 120°C. The same work-up was repeated and the crude was purified by column chromatography (Et_2O , 100%) to give the desired product (44%, 91 mg) as colorless oil.

$R_f = 0.28$ (Et_2O , 100%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 – 7.33 (m, 5H), 6.29 (dd, $J = 8.3, 6.5$ Hz, 1H, H-a), 5.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-b), 3.46 – 3.01 (m, 4H), 2.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.55 – 2.09 (m, 2H), 1.78 – 1.02 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 172.3, 170.1, 138.5, 135.1, 134.1, 133.8, 129.5, 128.2, 51.9, 47.1, 45.7, 39.0, 31.9, 28.2, 28.0, 24.3

Titre : Des réactions multicomposants aux réactions de Tsuji-Trost des dérivés nitrés et phosphorylés

Mots clés : réactions multicomposants, réactions de Tsuji-Trost, dérivés nitrés, dérivés phosphorylés

Les travaux de cette thèse ont porté sur le développement de nouvelles méthodes de synthèse autour de la chimie des réactions multicomposants et des réactions de Tsuji-Trost des dérivés nitrés et phosphorylés. Dans le chapitre I, nous avons développé une nouvelle voie d'accès aux indoles propargyliques impliquant des adduits A3 et une réaction d'élimination de pipérazine en présence de 1,2-dibromoéthane. Dans le chapitre II, nous avons démontré la possibilité d'exploiter des réactions de Tsuji-Trost pour la formation de produits O-allylés issus des α -hydroxyphosphonates. La métathèse cyclisante appliquée sur une gamme d' α -hydroxyphosphonates O-allylés a permis de synthétiser des phosphono-oxahétérocycles.

Par ailleurs nous avons aussi démontré l'intérêt des α -hydroxyphosphonates du cinnamaldehyde pour des tandems Tsuji-Trost/ Claisen par la formation de dérivés d'acides α allylés.

Dans le chapitre III, nous avons décrit un couplage entre les acides boroniques et les nitronates silylés pour aboutir à des oximes α , β insaturés. Par la suite nous avons convertis les oximes α , β -insaturés obtenus en isoxazoles par une cyclisation oxydante. Finalement dans le chapitre IV, nous avons poursuivi sur les réactions de Tsuji-Trost en mettant au point une synthèse de diènes à partir de dérivés nitrés allyliques. Cette réaction a été élargie à la synthèse des naphatènes substitués en position 1.

Title : Multicomponent reactions to Tsuji-Trost reactions of nitro and phosphorylated derivatives

Keywords : multicomponent reactions, Tsuji-Trost reactions, nitro compounds, phosphorylated derivatives

The work of this thesis focused on the development of new synthesis methods around the chemistry of multicomponent reactions and Tsuji-Trost reactions of nitro and phosphorylated derivatives. In Chapter I, we developed a new pathway to propargylic indoles involving A3 adducts and a piperazine removal reaction in the presence of 1,2-dibromoethane. In Chapter II, we demonstrated the possibility of exploiting Tsuji-Trost reactions by the formation of O-allyl products from α -hydroxyphosphonates. The ring closing metathesis applied to a range of O-allylated α -hydroxyphosphonates allowed phosphono-oxaheterocycles to be synthesized

Furthermore, we also demonstrated the interest of α -hydroxyphosphonates from cinnamaldehyde for Tsuji-Trost / Claisen tandems by the formation of α -allylated acid derivatives. In Chapter III, we described a coupling between boronic acids and silylated nitronates to produce α , β -unsaturated oximes. Subsequently we converted the α , β -unsaturated oximes obtained in isoxazoles by an oxidizing cyclization. Finally, in Chapter IV, we continued the reactions of Tsuji-trost by developing a synthesis of dienes from allylic nitro derivatives. This reaction has been extended to the synthesis of naphatlene substituted at the 1-position.

