



**HAL**  
open science

# Etude de la réactivité de quelques allylphosphonates $\beta$ -éthoxycarbonylés

Abderrahmen Abdelli

► **To cite this version:**

Abderrahmen Abdelli. Etude de la réactivité de quelques allylphosphonates  $\beta$ -éthoxycarbonylés. Chimie organique. Université Paris Saclay (COmUE); Université de Tunis El-Manar. Faculté des Sciences de Tunis (Tunisie), 2016. Français. NNT : 2016SACLV028 . tel-01393339

**HAL Id: tel-01393339**

**<https://theses.hal.science/tel-01393339>**

Submitted on 7 Nov 2016

**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.

NNT : 2016SACLV028



THESE DE DOCTORAT  
DE  
L'UNIVERSITE DE TUNIS EL MANAR  
ET DE  
L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY  
PREPAREE A L'UNIVERSITE VERSAILLES SAINT-QUENTIN EN  
YVELINES

ÉCOLE DOCTORALE N°571

Sciences chimiques : molécules, matériaux, instrumentation et biosystèmes  
Ecole Doctorale de Mathématiques, Informatique, Sciences et Technologies de la Matière  
Faculté des sciences mathématiques, physiques et naturelles de Tunis

Spécialité de doctorat : Chimie

Par

**Abderrahmen ABDELLI**

***Etude de la réactivité de quelques allylphosphonates  
 $\beta$ -éthoxycarbonylés***

**Thèse présentée et soutenue à Tunis, le 2 juin 2016 :**

**Composition du Jury :**

Pr. Rym ABIDI	Université de Carthage	Présidente
Pr. Jean-Marc CAMPAGNE	Université Montpellier 2	Rapporteur
Pr. Moncef MSADDEK	Université de Monastir	Rapporteur
Pr. Sabine BERTEINA-RABOIN	Université d'Orléans	Examinatrice
Pr. Hédi M'RABET	Université de Tunis El Manar	Directeur de thèse
Pr. Damien PRIM	Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines	Co-directeur de thèse

**Titre :** Etude de la réactivité de quelques allylphosphonates  $\beta$ -éthoxycarbonylés

**Mots clés :** allylphosphonates, addition de Michael, chimie hétérocyclique, métallo-catalyse

**Résumé :** La présence conjointe de plusieurs fonctions confère aux allylphosphonates  $\beta$ -éthoxycarbonylés une réactivité particulière. Ces derniers sont considérés comme d'excellents précurseurs pour l'accès à de nouveaux composés organophosphorés. Dans le présent travail, nous avons décrit, dans un premier temps, l'utilisation de ces adduits en tant qu'accepteurs de Michael. En effet, nous avons effectué des additions conjuguées de thiols, d'amines et d'anions énolates dans des conditions réactionnelles douces. Ces allylphosphonates ont été également utilisés pour la préparation d'une nouvelle famille de  $\gamma$ -lactames  $\alpha,\beta$ -insaturés phosphono-méthylés. L'étape clé de cette synthèse est une addition conjuguée de nitroalcane sur les allylphosphonates suivie d'une réaction de Nef.

Les cétoesters ainsi obtenus sont convertis en lactames par action d'amines primaires. Des réactions d'arylations pallado-catalysées sur les allylphosphonates ont permis l'accès à des hétérocycles phosphonates dérivant de la coumarine, de la quinoléine et de la benzoxépinone. La synthèse de P-hétérocycles de différentes tailles à partir des allylphosphonates a été aussi possible par la conversion du groupe phosphonate en phosphorochloridate. La réactivité de ce dernier vis-à-vis de différentes amines, a permis d'isoler une nouvelle famille de N,P-hétérocycles à 5, 7, 8 et 9 chaînons. La synthèse de P-hétérocycles à 6 chaînons a été également décrite en réalisant des cyclisations dans les conditions de métathèse cyclisante (RCM) à partir d'un bisallylphosphonate et d'un bisallylphosphoramidate issus des mêmes précurseurs.

**Title :** Study of the reactivity of some  $\beta$ -ethoxycarbonylated allylphosphonates

**Keywords :** allylphosphonates, Michael addition, heterocyclic chemistry, metal catalysis

**Abstract :** Due to the joint presence of several functional groups,  $\beta$ -ethoxycarbonylated allylphosphonates are considered as excellent precursors for the preparation of new organophosphorus compounds. In the present work, we first described the use of such phosphonates as Michael acceptors. Indeed, we performed conjugated additions of thiols, amines and enolate-anion under mild reaction conditions. Allylphosphonates were also used for the preparation of a new family of phosphonomethyl  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\gamma$ -lactams. The key step of this sequence is a conjugate addition of nitroalkanes on allylphosphonates followed by a Nef reaction. Ketoester intermediates were then converted into lactams by reaction with primary amines.

Pd-catalyzed arylations on allylphosphonates allowed preparing phosphonated heterocycles derived from coumarin, quinolinone and benzoxepinone skeletons. The synthesis of P-heterocycles of various sizes from allylphosphonates was explored by the conversion of phosphonate in phosphorochloridate. The reactivity of the latter with amines, allowed isolation of a new family of 5-, 7-, 8- and 9-membered N,P-heterocycles. The synthesis of 6-membered P-heterocycles has also been described by performing cyclization under the conditions of a ring closing metathesis (RCM) starting from bisallylphosphonates and bisallylphosphoramidates.





## *Remerciements*

Cette thèse a été réalisée dans le cadre d'une cotutelle établie entre l'Université de Tunis El Manar et l'Université Paris-Saclay préparée à l'Université de Versailles Saint-Quentin en Yvelines.

Mes remerciements s'adressent en premier lieu à mes deux directeurs de thèse, M. Hédi M'RABET, Maître de Conférences à la Faculté des Sciences de Tunis et M. Damien PRIM, Professeur à l'Institut Lavoisier de Versailles pour leur disponibilité, pour les nombreuses et enrichissantes conversations que nous avons eues ensemble et pour la confiance qu'ils m'ont accordée tout au long de mes années de thèse. Je dois avouer que j'ai beaucoup appris à leurs côtés, de plus, je tiens à souligner leurs qualités humaines exceptionnelles. Qu'ils trouvent dans ces quelques mots l'expression de toute ma gratitude.

Je remercie également Pr. Mohamed Lotfi EFRIT, Directeur du Laboratoire de Synthèse Organique et Hétérocyclique (LSOH) à la Faculté des Sciences de Tunis, qui m'a fait confiance en m'intégrant dans son équipe de recherche. Je le remercie pour ses grandes qualités scientifiques et ses encouragements durant mes années de thèse.

J'exprime toute ma reconnaissance à Mme. Rym ABIDI, Professeur à la Faculté des Sciences de Bizerte en me faisant l'honneur de présider ce jury.

Je voudrais remercier M. Jean-Marc CAMPAGNE, Professeur à l'Institut Charles Gerhardt Montpellier et M. Moncef MSADDEK, Professeur à la Faculté des Sciences de Monastir pour avoir accepté de rapporter ce travail de thèse.

Je remercie vivement Mme. Sabine BERTEINA-RABOIN, Professeur à l'Université d'Orléans pour l'intérêt qu'elle a porté à mon travail en acceptant de siéger dans ce jury.

J'associe à mes remerciements Dr. Anne GAUCHER pour sa gentillesse, sa disponibilité autant scientifique qu'humaine, son sens de l'humour et pour ses nombreux conseils.

Je tiens à remercier tous les membres de l'équipe LSOH à Tunis d'avoir contribué à la bonne ambiance dans laquelle s'est déroulée ma thèse. Il me tient spécialement de remercier Pr.

Azaiez AKACHA, Dr. Rafik GATRI, Dr. Mohamed BOUKRAA, Dr. Lilia Ben Said et Dr. Nourchaine JELAIEL, avec qui j'ai eu la chance de partager des enseignements et a été possible d'échanger des conseils et suggestions.

Je voudrais aussi remercier tous les membres de l'équipe ECHO de l'Institut Lavoisier de Versailles pour leur accueil chaleureux. Je remercie particulièrement Dr. Christine THOMASSIGNY, Dr. Vincent COEFFARD et Dr. Xavier MOREAU pour leur bonne humeur et humour quotidien.

Un grand merci à Flavien pour sa formation en RMN et d'avoir effectué des manip spéciales pour identifier quelques structures. Je n'oublie pas Estelle pour sa gentillesse et pour ses coups de main bénéfiques en spectrométrie de masse.

Je remercie également le personnel du service RMN au département de chimie de la Faculté des Sciences de Tunis, Mme Hasna et Melle Khayria, de m'avoir accordé une attention très particulière.

Je remercie bien évidemment les doctorants de l'équipe LSOH, en particulier Dorra, Maha, Amira et mon fidèle complice Tarak avec qui j'ai partagé des joies, des peines et des tensions qui vont sans doute rester de bons souvenirs.

Mes pensées vont ensuite à mes amis que j'ai rencontrés à l'Institut Lavoisier de Versailles et qui ont fait de mon séjour en France une expérience extrêmement agréable. Je remercie Kathleen, Amel, Alex, Olivier et surtout Hamza avec qui les discussions sur divers domaines peuvent durer longtemps sans s'ennuyer. Je n'oublie pas les autres doctorants des laboratoires voisins, spécialement Loic, Maxime, Sébastien, et Nghi.

Je me dois également de citer dans ces remerciements mes amis Malek, Amal, Firas, Oussema et Dali qui m'ont supporté, écouté et aidé en de multiples occasions.

Etre organicien, ne m'a pas empêché de connaître de très bons amis aux laboratoires de cristallographie. Merci à Atef et les charmantes Marwa, Sonia, Ines, Alia et Rihab pour les moments que nous avons passé ensemble qui resteront sans doute que de bons souvenirs... et de quoi rire pour encore des années...

Pour finir, je veux dire merci et dire à quel point je les aime à mes grands-parents, à mes parents et à mes frères. Je les dédie ce mémoire de thèse, ces années de travail et de persévérance... je n'en serais jamais arrivé à bout sans vous...

## Table des matières

Liste des principales abréviations .....	9
INTRODUCTION GENERALE .....	11
<b>Chapitre I : Synthèse d'allylphosphonates <math>\beta</math>-éthoxycarbonylés et additions conjuguées</b>	
Introduction.....	16
I- Synthèse des allylphosphonates <b>1</b> .....	16
I-1- Rappel bibliographique .....	16
I-1-a- A partir des adduits de Baylis-Hillman.....	17
I-1-b- A partir de substrats phosphorés .....	18
I-2- Travaux personnels .....	20
I-2-a- A partir du 2-(morpholin-4-ylméthyl)acrylate d'éthyle .....	20
I-2-b- A partir du 2-bromométhylacrylate d'éthyle .....	22
II- Additions conjuguées sur les allylphosphonates $\beta$ -éthoxycarbonylés .....	23
II-1- Réactions d'additions conjuguées d'amines (Aza-Michael) .....	25
II-2- Réactions d'additions conjuguées de composés à méthylène activé .....	28
II-3- Réactions d'additions conjuguées de thiols (Thia-Michael) .....	33
III- Conclusion .....	44
IV- Partie expérimentale .....	45
Materials and Equipments .....	45
General procedures .....	45
Product descriptions .....	48
<b>Chapitre II : Préparation de <math>\gamma</math>-lactames <math>\alpha,\beta</math>-insaturés phosphonométhylés</b>	
Introduction.....	71
I- Applications des $\gamma$ -lactames $\alpha,\beta$ -insaturés .....	72
I-1- Propriétés biologiques des $\gamma$ -lactames $\alpha,\beta$ -insaturés .....	72
I-2- Les $\gamma$ -lactames $\alpha,\beta$ -insaturés comme précurseurs de synthèse.....	73
II- Rappel bibliographique sur les méthodes de synthèse de $\gamma$ -lactames $\alpha,\beta$ -insaturés .....	75
III- Rappel bibliographique sur la synthèse de $\gamma$ -cétoesters .....	81

IV- Travaux personnels.....	84
IV-1- Préparation des cétoesters <b>115</b> .....	84
IV-1-a- A partir de $\gamma$ -nitroesters .....	84
IV-1-b- Préparation des cétoesters <b>115</b> en une seule étape .....	87
IV-2- Préparation des $\gamma$ -lactames $\alpha,\beta$ -insaturés <b>116</b> .....	90
V- Conclusion .....	92
VI- Partie expérimentale .....	93
General procedures .....	93
Product descriptions.....	94
<b>Chapitre III : Arylations pallado-catalysées de l'allylphosphoante <math>\beta</math>-éthoxycarbonylé</b>	
Introduction.....	110
I- Aperçu bibliographique sur les dérivés de cinnamylphosphonate .....	110
I-1- Utilité de dérivés de cinnamylphosphonate en synthèse organique .....	110
I-2- Synthèse des dérivés de cinnamylphosphonate.....	112
I-2-a- Réactions métallo-catalysées.....	113
I-2-b- A partir des adduits de Baylis-Hillman.....	115
II- Travaux personnels .....	116
II-1- Arylation palladocatalysée de l'allylphosphonate <b>1a</b> .....	116
II-2- Polyarylation pallado-catalysée de l'allylphosphonate <b>1a</b> .....	125
III- Préparation d'hétérocycles par arylation pallado-catalysée de l'allylphosphonate <b>1a</b> .....	126
III-1- Principales méthodes d'accès aux dérivés de coumarines et de quinoléinones.....	128
III-2- Travaux personnels.....	131
IV- Conclusion.....	134
V- Partie expérimentale.....	135
General procedures .....	135
Product descriptions.....	135

## Chapitre IV : Synthèse de P-hétérocycles

Introduction.....	147
I- Applications et propriétés biologiques de P-hétérocycles.....	147
II- Méthodes générales de synthèse de P-hétérocycles.....	149
II-1- Aperçu bibliographique sur la synthèse de quelques P-hétérocycles.....	150
II-1-a- Synthèse d'azaphospholidines.....	150
II-1-b- Synthèse d'autres P-hétérocycles à 7, 8 et 9 chaînons .....	152
III- Travaux personnels.....	155
III-1- Préparation d'allylphosphorochloridates.....	156
III-2- Préparation d'azaphospholidines 4-éthoxycarbonylées .....	156
III-3- Synthèse de N,P-hétérocycles à 7, 8 et 9 chaînons .....	161
III-4- Synthèse de tétrahydro-aza- et -oxa-phosphinines <i>via</i> RCM .....	163
III-4-a- Préparation des intermédiaires clés pour accéder aux tétrahydrophosphinines..	166
III-4-b- Cyclisation des précurseurs <b>278</b> et <b>281</b> <i>via</i> RCM.....	168
IV- Conclusion .....	178
V- Partie expérimentale .....	179
General procedures .....	179
Product descriptions .....	180
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES .....	199

## Liste des principales abréviations

<b>Ac</b> : acétyle	<b>DABCO</b> : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
<b>APTS</b> : acide paratoluènesulfonique	<b>DBU</b> : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
<b>Ar</b> : aromatique	<b>DIPEA</b> : diisopropyléthylamine
<b>acac</b> : acétylacétonate	<b>DMAD</b> : Dimethyl acetylenedicarboxylate
<b>atm</b> : atmosphère	<b>DMAP</b> : 4-diméthylaminopyridine
<b>bmIm</b> : 1-butyl-3-méthylimidazolium	<b>DCM</b> : dichlorométhane
<b>Bu</b> : butyle	<b>DMF</b> : <i>N,N</i> -diméthylformamide
<b><i>t</i>-Bu</b> : <i>tert</i> -butyle	<b>dba</b> : dibenzylidèneacétone
<b>Bn</b> : benzyle	<b>dppf</b> : (diphénylphosphino)ferrocène
<b>Boc</b> : <i>tert</i> -butoxycarbonyle	<b>DHQ</b> : diether hydroquinone
<b>BSA</b> : bis(triméthylsilyl)acétamide	<b>EWG</b> : electron withdrawing group
<b>Coll.</b> : Collaborateurs	<b>équiv</b> : équivalent
<b>CCM (TLC)</b> : Chromatographie sur couche mince	<b>Et</b> : éthyle
<b>Cy</b> : cyclohexyle	<b>EDC</b> : 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
<b>Cycoct</b> : cyclooctyle	<b>GP</b> : groupe partant
<b>cat</b> : catalyseur	<b>HRMS</b> : high-resolution mass spectrometry
<b>COX-2</b> : cyclo-oxygénase 2	<b>HOBt</b> : hydroxybenzotriazole
<b>CM</b> : Cross metathesis	<b><i>i</i>-Pr</b> : isopropyle
<b>CK2</b> : Casein kinase 2	<b><i>J</i></b> : constante de couplage (exprimée en Hz)
<b>COD</b> : Cycloocta-1,5-diène	
<b>Calcd</b> : calculated	

<b>L</b> : ligand	<b>RMN (NMR)</b> : résonance magnétique nucléaire
<b>LPA</b> : acide lysophosphatidique	<b>RCM</b> : ring closing metathesis
<b>MMP</b> : matrix metalloproteinase	<b>S<sub>N</sub>2</b> : substitution nucléophile d'ordre 2
<b>Me</b> : méthyle	<b>THF</b> : tétrahydrofurane
<b>NOESY</b> : nuclear Overhauser effect spectroscopy	<b>t.a.</b> : température ambiante
<b>NMM</b> : <i>N</i> -méthylmorpholine	<b>TEBAC</b> : triethylbenzylammonium chloride
<b>OTf</b> : trifluorométhylsulfonate	<b>TCT</b> : 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine
<b>PEG</b> : polyéthylène glycol	<b>Ts</b> : tosyl
<b>ppm</b> : partie par millions	<b>TPP</b> : triphénylphosphine
<b>Ph</b> : phényle	<b>TBD</b> : 1,5,7-triazabicyclo-[4.4.0]dec-5-ène
<b>PPO</b> : protoporphyrinogène oxydase	<b>VIH</b> : virus de l'immunodéficience humaine
<b>PHAL</b> : 1,4-phthalazinediyle	

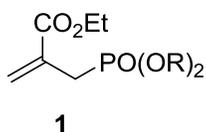
# INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les composés organophosphorés sont de plus en plus présents dans la chimie organique moderne en raison de leur utilisation dans des domaines variés tels que les domaines biologique,<sup>[1]</sup> thérapeutique<sup>[2]</sup> et agricole.<sup>[3]</sup> Ces dérivés présentent également un grand intérêt en synthèse organique par leur emploi comme précurseurs,<sup>[4]</sup> ou comme auxiliaires chiraux.<sup>[5]</sup>

Les composés incorporant un groupe phosphonate ont également reçu un vif intérêt en industrie pharmaceutique.<sup>[6]</sup> En effet, certains de ces composés se sont révélés capables de traiter quelques infections et cancers,<sup>[7]</sup> d'autres se sont révélés de puissants inhibiteurs d'enzymes<sup>[8]</sup> et de microbes.<sup>[9]</sup>

Parmi ces composés organophosphorés, nous trouvons les P-hétérocycles qui sont décrits pour leurs effets pharmacologiques,<sup>[10]</sup> notamment ceux utilisés en tant qu'agents anti-inflammatoire<sup>[11]</sup> et anti-égouttage.<sup>[12]</sup> Ce type de composés hétérocycliques est aussi utilisé comme ligand en catalyse asymétrique.<sup>[13]</sup> Ces applications récentes ont constitué l'un des propulseurs qui ont contribué au développement important de voies de synthèses.<sup>[14]</sup>

L'intérêt croissant dans le domaine biologique, incite une partie croissante de la communauté des chimistes organiciens à trouver des nouvelles méthodes de synthèse ou de fonctionnalisation de ces adduits. C'est dans ce contexte général que s'inscrit notre travail de thèse. L'objectif principal que nous nous sommes fixés est la synthèse de nouveaux composés organophosphorés à partir d'allylphosphonates  $\beta$ -éthoxycarbonylés **1**.



Ces adduits sont des substrats qui possèdent de multiples sites réactifs. Ainsi, il est non seulement possible de réaliser des réactions d'additions conjuguées sur le carbone éthylénique, mais aussi de fonctionnaliser l'équivalent d'énolate phosphonate et même d'effectuer des réactions de substitution sur l'atome de phosphore, sans oublier le caractère électrophile du carbone du groupe éthoxycarbonylé.

Le premier chapitre de ce travail s'intéresse à la synthèse des allylphosphonates de départ et à l'étude de leur réactivité vis-à-vis de quelques électrophiles dans les conditions de réactions d'additions conjuguées.

Dans le deuxième et le troisième chapitre, nous avons orienté nos recherches vers la synthèse d'hétérocycles phosphonates. Nous avons ainsi développé, dans le deuxième chapitre, une nouvelle voie d'accès à des  $\gamma$ -lactames  $\alpha,\beta$ -insaturés. Ces derniers sont obtenus par action d'amines primaires sur des  $\gamma$ -cétoesters. Dans le troisième chapitre, nous avons décrit la synthèse de dérivés de la coumarine, de la quinoléinone et de la benzoxépinone par arylation pallado-catalysées.

Le dernier volet de ce travail a été consacré à la synthèse de P-hétérocycles de différentes tailles. L'étape clé de notre stratégie repose sur la substitution de l'un des deux groupes alcoxy du phosphonate par un atome de chlore. Cette étape nous a permis de créer un groupe phosphonate plus électrophile que celui composant le réactif.

Les travaux présentés dans ce manuscrit sont le résultat d'une collaboration entre l'équipe LSOH (Laboratoire de synthèse organique et hétérocyclique) et celle du groupe ECHO (Ecochimie Catalyse et Hétérochimie Organique). En combinant les acquis des deux équipes dans le contexte d'une cotutelle, nous avons réussi à mettre au point dans ce travail plusieurs stratégies de synthèse vers de nouvelles familles d'hétérocycles.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) (a) Akbaş, H.; Okumuş, A.; Kılıç, Z.; Hökelek, T.; Süzen, Y.; Koç, L. Y.; Açıık, L.; Çelik, Z. *B. Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *70*, 294; (b) Mudryk, Z. J.; Perliński, P.; Antonowicz, J.; Robak, D. *Mar. Pollut. Bull.* **2015**, *101*, 566.
- (2) (a) Cupisti, A.; Zadeh, K. K. *Seminars in Nephrology*, **2013**, *33*, 180; (b) Dabrzalska, M.; Zablocka, M.; Mignani, S.; Majoral, J. P.; Maculewicz, B. K. *Int. J. Pharm.* **2015**, *492*, 266.
- (3) Eddleston, M.; Buckley, N. A.; Eyer, P.; Dawson, A. H. *The Lancet*, **2008**, *371*, 597.
- (4) (a) Kann, N.; Rein, T. *Synthesis* **2003**, 579; (b) Bricklebank, N. *Organophosphorus Chem.* **2003**, *33*, 289.
- (5) (a) Molt, O.; Schrader, T. *Synthesis* **2002**, 2633; (b) Jiang, X.; Minnaard, A. J.; Hessen, B.; Feringa, B. L.; Duchateau, A. L. L.; Andrien, J. G. O.; Boogers, J. A. F.; de Vries, J. G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1503.
- (6) (a) Patel, D. V.; Rielly-Gauvin, K.; Ryono, D. E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5587. (b) Patel, D. V.; Rielly-Gauvin, K.; Ryono, D. E.; Free, C. A.; Rogers, W. L.; Smith, S. A.; DeForrest, J. M.; Oehl, R. S.; Petrillo, Jr., E. W. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4557. (c) Wang, C.-L. J.; Taylor, T. L.; Mical, A. J.; Spitz, S.; Rielly, T. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7667. (d) Dellaria, J. F., Jr.; Maki, R. G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3337. (e) Stowasser, B.; Budt, K.-H.; Jian-Qi, L.; Peyman, A.; Ruppert, D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6625.
- (7) Zgani, I.; Menut, C.; Seman, M.; Gallois, V.; Laffont, V.; Liautard, J.; Liautard, J.-P.; Criton, M.; Montero, J.-L. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4600.
- (8) Bunik, V. I.; Denton, T. T.; Xu, H.; Thompson, C. M.; Cooper, A. J. L.; Gibson, G. E. *Biochemistry*, **2005**, *44*, 10552.
- (9) Point, V.; Malla, R. K.; Carri\_ere, F.; Canaan, S.; Spilling, C. D.; Cavalier, J.-F. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 4393.
- (10) Clarion, L.; Jacquard, C.; Sainte-Catherine, O.; Loiseau, S.; Filippini, D.; Hirlemann, M. –

H.; Volle, J. –N.; Virieux, D.; Lecouvey, M.; Pirat, J. L.; Bakalara, N.; *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2196.

(11) Abdou, W. M.; Kamel, A. A.; Shaddy, A. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5217.

(12) Zhang, Y.; Ni, Y-P.; He, M-X.; Wang, X-L.; Chen, L.; Wang, Y-Z. *Polymer*, **2015**, *60*, 50.

(13) Börner, A. *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis; Synthesis and Applications* (Ed.: A. Börner), Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2008**.

(14) (a) Peng, A-Y.; Ding, Y-X. *Org Lett.* **2005**, *7*, 3299; (b) Yu, F.; Lian, X.; Ma, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1703; (c) Majumdar, K. C.; Nandi, R. K.; Ganai, S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1247;

(d) Vaheesar, K.; Kuntz, C. M.; Sterenberg, B. T. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *745–746*, 347.

## *Chapitre I*

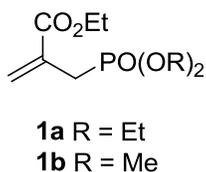
### *Synthèse d'allylphosphonates $\beta$ -éthoxycarboxylés et additions conjuguées*

## Introduction

Au cours de ces dernières années, notre laboratoire s'est intéressé à la synthèse et à l'étude de la réactivité des accepteurs de Michael.<sup>[1-3]</sup> Les travaux effectués sur ces composés ont permis à notre équipe de synthétiser de nouveaux produits hétérocycliques fonctionnalisés.<sup>[4, 5]</sup> Dans cet axe de recherche, nous avons choisi d'étudier la réactivité de quelques allylphosphonates  $\beta$ -éthoxycarbonylés **1** (Figure1). Ces synthons présentant une structure typique d'accepteurs de Michael, ont été synthétisés avec de nouvelles méthodes mises au point dans notre laboratoire.<sup>[6]</sup>

L'intérêt que portent les chercheurs aux allylphosphonates  $\beta$ -fonctionnalisés provient de diverses réactions que peuvent subir ces adduits. D'autre part, la présence du groupe phosphonate peut offrir aux produits synthétisés un spectre d'activités biologiques très étendu.<sup>[7, 8]</sup>

Les allylphosphonates  $\beta$ -éthoxycarbonylés sont aussi de bons intermédiaires en synthèse organique. En effet, ils ont été utilisés pour la synthèse de quelques composés biologiquement actifs<sup>[9]</sup> et comme précurseurs dans des réactions de polymérisations.<sup>[10]</sup> Ce premier chapitre portera sur la synthèse des allylphosphonates  $\beta$ -éthoxycarbonylés **1** et l'étude de leur réactivité vis-à-vis de quelques nucléophiles azotés, soufrés et carbonés.



**Figure 1.** Allylphosphonates  $\beta$ -éthoxycarbonylés.

## I- Synthèse des allylphosphonates **1**

### I-1- Rappel bibliographique

Les méthodes décrivant la préparation des allylphosphonates peuvent être classées en deux catégories. La première est caractérisée par l'installation du groupe phosphonate dans la dernière étape en utilisant comme précurseurs les adduits de Baylis-Hillman. La deuxième se base sur des stratégies de synthèse utilisant des substrats de départ contenant des phosphonates.

### I-1-a- A partir des adduits de Baylis-Hillman

D'après la littérature, les alcools, les acétates et les halogénures de Baylis-Hillman peuvent être utilisés efficacement pour la préparation des allylphosphonates.

Par exemple, la transformation de l'alcool allylique β-méthoxycarbonylé **2** en allylphosphonate **3** a été réalisée par Janecki et Bodalski<sup>[11]</sup> en opposant à cet alcool la diéthoxychlorophosphine. Un allyloxyméthylphosphonate intermédiaire subit un réarrangement pour donner l'allylphosphonate β-méthoxycarbonylé (Schéma 1a).

Basaviah et Pandiaraju<sup>[12]</sup> ont, quant à eux, décrit une synthèse d'allylphosphonates substitués en utilisant l'acétate de Baylis-Hillman **4** en réaction avec le triéthylphosphite. Le mécanisme proposé pour cette transformation fait intervenir une réaction de type S<sub>N</sub>2' et la nature du substituant (R) a une influence significative sur la stéréochimie du produit final (Schéma 1b).

Avci et Albayrak<sup>[10]</sup> ont proposé la synthèse de l'allylphosphonate **1a** via un processus de Michaelis-Arbuzov par traitement de l'acrylate d'éthyle α-bromométhylé **5** avec le triéthylphosphite (Schéma 1c). Les phosphonates obtenus, ont été utilisés comme monomères pour des réactions de copolymérisation.

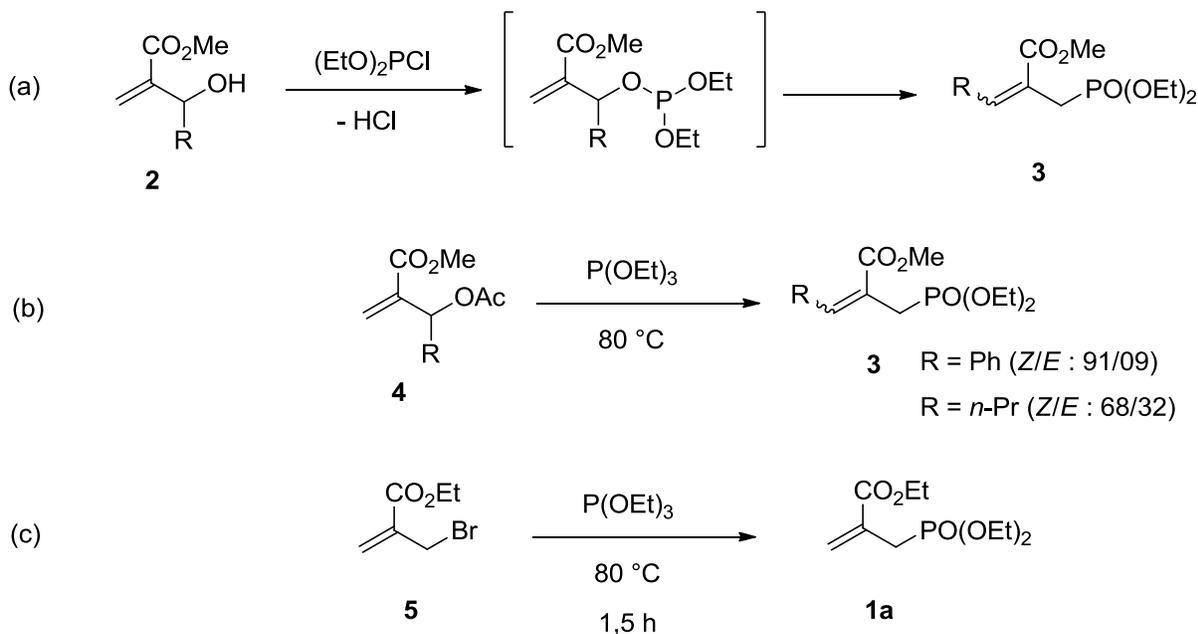


Schéma 1

McFadden et coll.<sup>[13]</sup> ont également employé les bromures et les chlorures obtenus respectivement par action de la tribromophosphine et le chlorure d'oxalyle sur l'adduit de Baylis-Hillman **6**. Cette méthode a conduit à deux phosphonates régioisomères (Schéma 2).

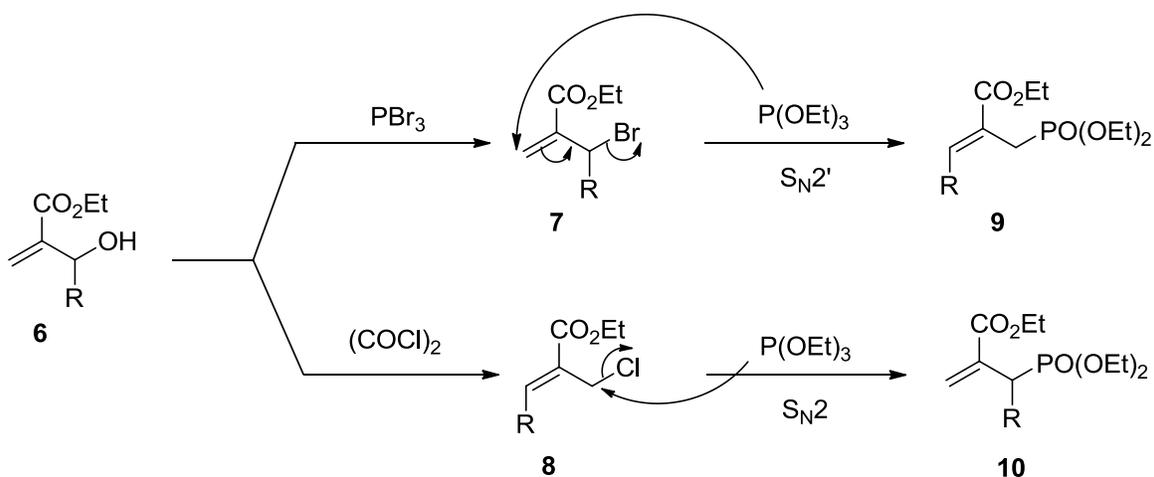


Schéma 2

### I-1-b- A partir de substrats phosphorés

Bien que les adduits de Baylis-Hillman se soient révélés de bons réactifs pour la préparation des allylphosphonates, l'utilisation de précurseurs phosphorylés a aussi été décrite par certaines équipes.

Davidson et Kenyon<sup>[14]</sup> ont mis en évidence la préparation de l'allylphosphonate  $\beta$ -éthoxycarbonylé **1a** en faisant réagir le tétraéthyl-bisphosphonométhylène avec le 2-oxopropanoate d'éthyle en présence de NaH par isomérisation (Schéma 3a).

L'allylphosphonate **1a** peut également être obtenu à partir d'un précurseur comprenant le motif phosphonate et un fragment méthylène activé. Dans les conditions de la réaction de Mannich, un groupe diéthylaminométhyle est installé. L'intermédiaire ainsi obtenu subit une décarboxylation et l'élimination de la diéthylamine pour conduire à la cible<sup>[15]</sup> (Schéma 3b).

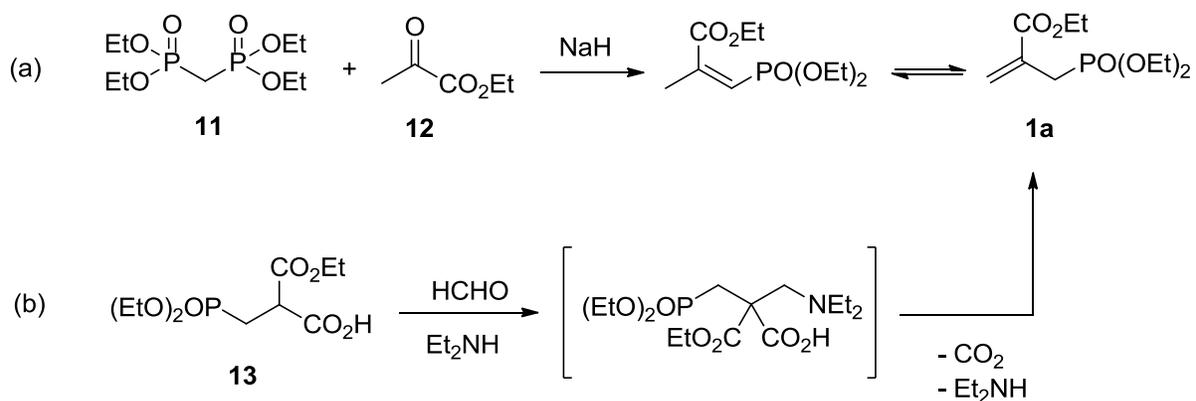


Schéma 3

Janecki et Bodlaski<sup>[16]</sup> ont montré que le 3-(diéthoxyphosphoryl)propionate d'éthyle **14** peut être utilisé pour la préparation des allylphosphonates β-éthoxycarbonylés **15**. En effet, la réaction de ce substrat phosphorylé avec plusieurs cétones en milieu basique, conduit à la formation d'un acide phosphonique intermédiaire, converti ensuite en allylphosphonates **15** après son traitement successivement par le chlorure de thionyle et de l'éthanol (Schéma 4a).

Une séduisante alternative a été développée dans notre laboratoire,<sup>[6]</sup> qui consiste à additionner un dialkylphosphite sur les adduits de Mannich **16**. Le produit ainsi obtenu, traité par l'iodure de méthyle, conduit à un sel d'ammonium intermédiaire qui par simple chauffage, subit *in situ* une élimination de type Hoffman (Schéma 4b).

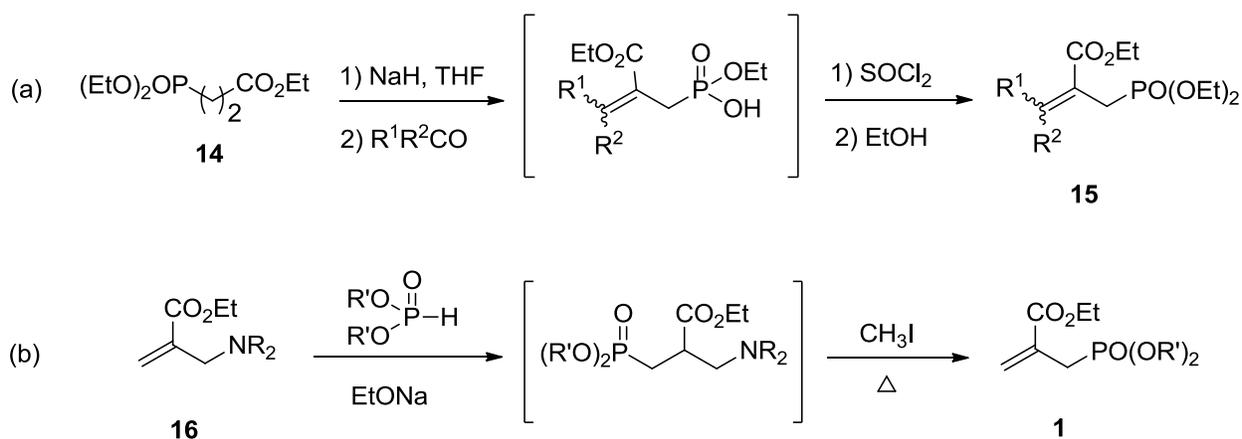


Schéma 4

A noter que d'autres travaux ont décrit quelques méthodes pour la synthèse d'allylphosphonates contenant un groupe cyanure en position β.<sup>[17]</sup>

## I-2- Travaux personnels

Dans le but de préparer les allylphosphonates **1**, deux voies de synthèse ont été choisies. La première méthode consiste à faire réagir une amine allylique β-éthoxycarbonylée alkylée par l'iodométhane avec du triéthylphosphite, afin de former l'allylphosphonate.

La seconde voie nécessite, quant-à-elle, de réaliser la réaction de Michaelis-Arbuzov sur le 2-bromométhylacrylate d'éthyle.

### I-2-a- A partir du 2-(morpholin-4-ylméthyl)acrylate d'éthyle

Pour accéder au 2-(morpholin-4-ylméthyl)acrylate d'éthyle **16a**, nous avons utilisé une variante de la réaction générale de Mannich qui a servi pour préparer plusieurs amines allyliques β-fonctionnalisées.<sup>[18]</sup>

Dans une première étape, le chauffage à reflux du toluène de la morpholine, de l'acide monoéthylmalonique en présence d'un excès de paraformaldéhyde a permis l'obtention de l'amine allylique avec un bon rendement (Schéma 5).

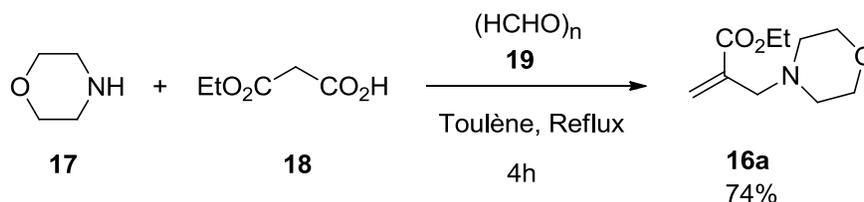
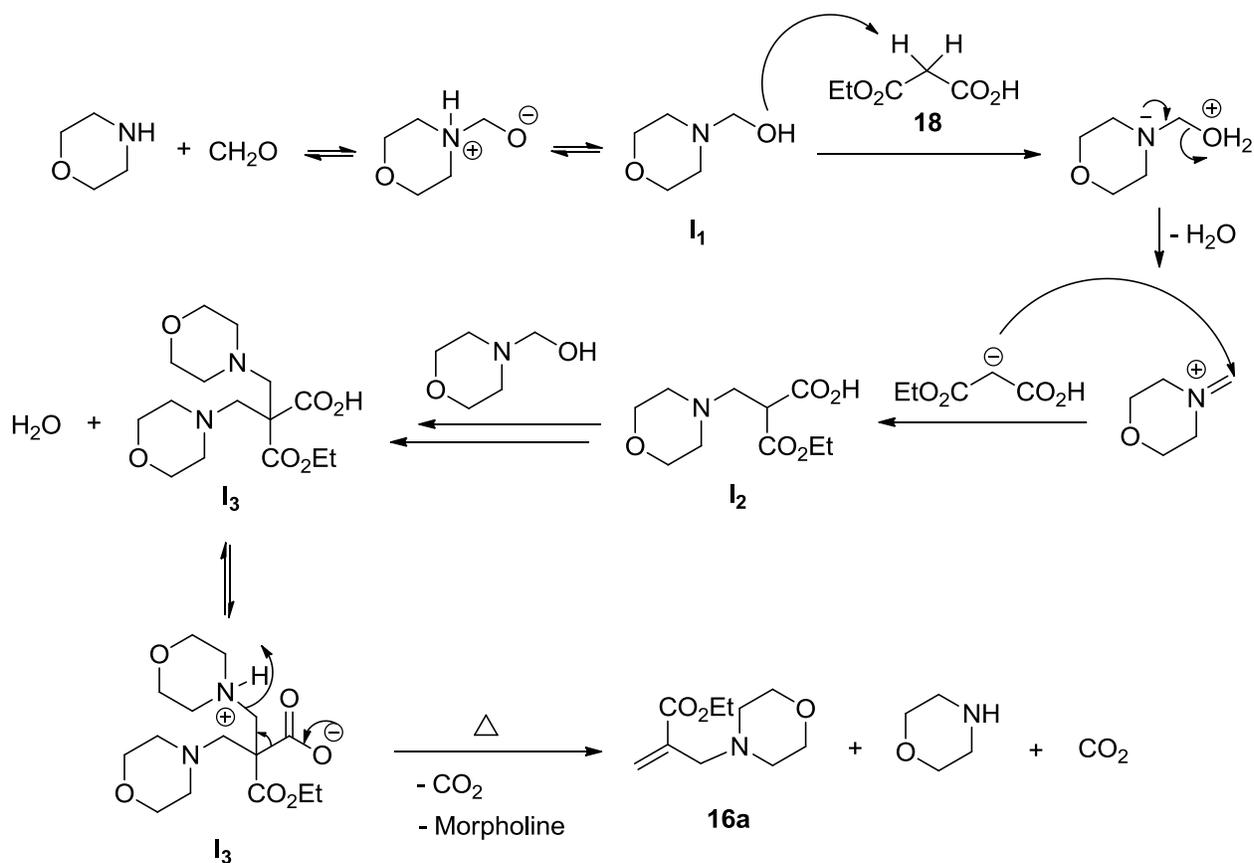


Schéma 5

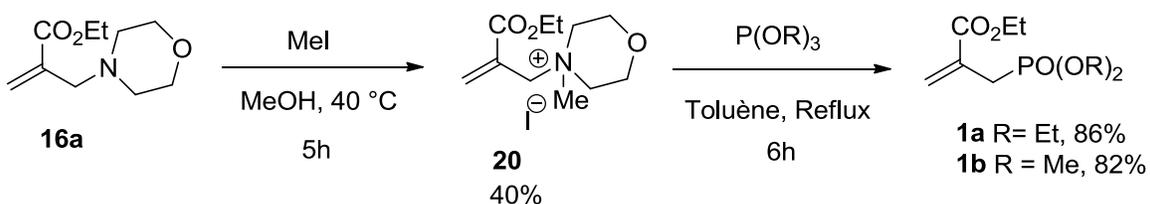
Le mécanisme le plus probable de la formation de l'amine **16a** débute par une condensation de la morpholine sur le formaldéhyde conduisant à l'aminoalcool **I**<sub>1</sub> qui réagit sur l'acide **18** pour former l'acide aminé **I**<sub>2</sub>. Ce dernier réagit de nouveau avec l'aminoalcool **I**<sub>1</sub> selon le même processus donnant lieu à la formation de l'intermédiaire **I**<sub>3</sub> qui se décarboxyle facilement sous l'effet du chauffage et perd une molécule de morpholine (Figure 2).



**Figure 2.** Mécanisme plausible de la formation de l'amine **16a**.

La seconde étape de la stratégie nécessite la transformation de cette amine en groupe partant.

La réaction de Mikaelis-Arbuzov des phosphites sur les bases de Mannich dont le groupe partant est un iodure de dialkylméthylammonium permet d'accéder aisément à des composés phosphorylés.<sup>[19]</sup> Nous avons appliqué cette stratégie pour convertir l'amine **16a** en sel d'ammonium, lequel, réagit avec des trialkylphosphites pour conduire aux allylphosphonates **1** recherchés (Schéma 6).

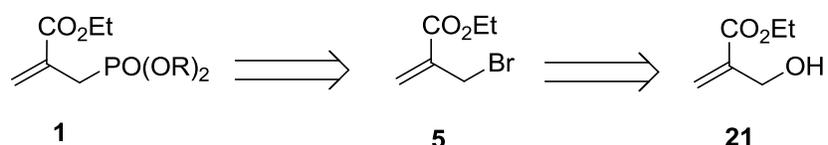


**Schéma 6**

Bien que cette méthode ait permis l'obtention des allylphosphonates β-éthoxycarbonylés, le rendement en sel d'ammonium est faible (40%), ce qui se répercute sur le rendement global de la réaction. Nous avons donc cherché une méthode alternative pour accéder aux allylphosphonates **1**.

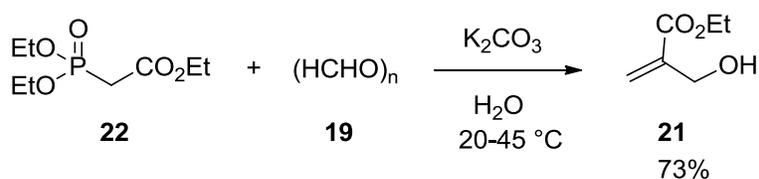
### I-2-b- A partir du 2-bromométhylacrylate d'éthyle

La deuxième méthode que nous avons choisie consiste à préparer l'acrylate d'éthyle α-hydroxyméthylé **21**, qui sera transformé en 2-bromométhylacrylate d'éthyle **5**. Ce dernier, par réaction avec des trialkylphosphites conduit aux allylphosphonates recherchés (Figure 3).



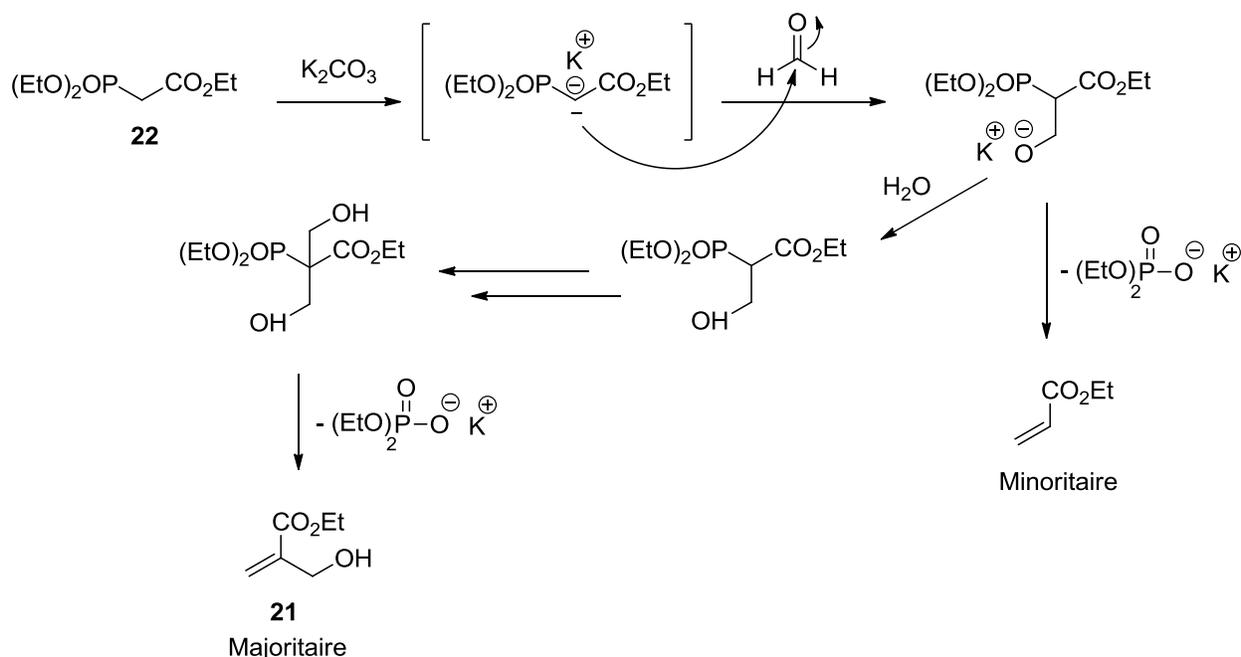
**Figure 3.** Stratégie de synthèse des allylphosphonates **1**.

L'α-hydroxyméthylacrylate d'éthyle **21** peut être préparé par réaction de Baylis-Hillman en utilisant le DABCO comme catalyseur.<sup>[20]</sup> Dans notre cas, nous avons utilisé la réaction de Wittig-Horner<sup>[21]</sup> en milieu hétérogène. Le diéthoxyphosphonoacétate d'éthyle est additionné à une solution aqueuse de formaldéhyde préparée *in situ* en présence de carbonate de potassium (Schéma 7).



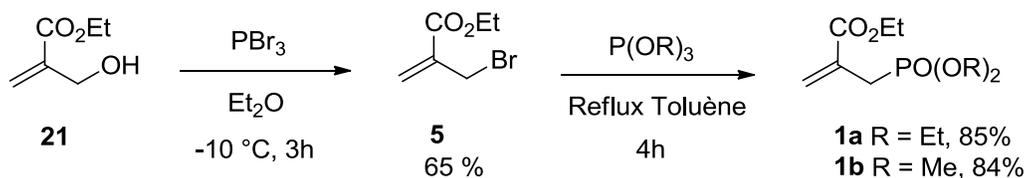
**Schéma 7**

Sur le plan mécanistique, il s'agit d'une bis-hydroxyméthylation tardive qui aboutit à la formation d'un carbone quaternaire. L'élimination de phosphonate de potassium conduit à l'alcool **21** recherché. La présence de l'acrylate d'éthyle minoritaire peut être également observée (Figure 4).



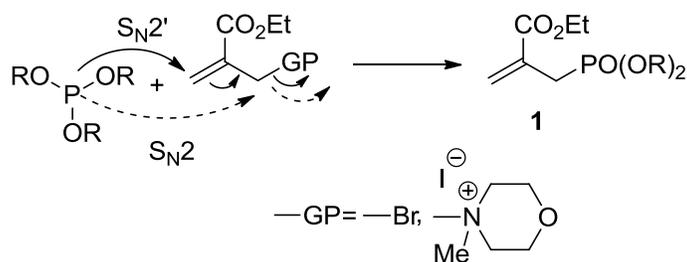
**Figure 4.** Mécanisme de la formation de l'alcool **21**.

Plusieurs travaux ont montré que le traitement de ce type d'alcools avec le tribromure de phosphore à basse température dans l'éther anhydre, conduit après réarrangement allylique, au dérivé bromé correspondant avec de bons rendements.<sup>[22-25]</sup> Cette méthode de bromation, nous a permis de préparer le 2-bromométhylacrylate d'éthyle **5**. Ce dernier, traité dans les conditions de la réaction de Michaelis-Arbuzov à reflux du toluène par des trialkylphosphites, conduit aux allylphosphonates **1a** et **1b** avec de très bons rendements (Schéma 8).



**Schéma 8**

Etant donné la spécificité du sel d'ammonium et de l'acrylate  $\alpha$ -bromométhylé, nous ne pouvons pas affirmer si le mécanisme fait intervenir une réaction de substitution nucléophile de type  $\text{S}_{\text{N}}2$  ou  $\text{S}_{\text{N}}2'$ . En effet, les deux processus conduisent, après réarrangement, au même produit (Figure 5).

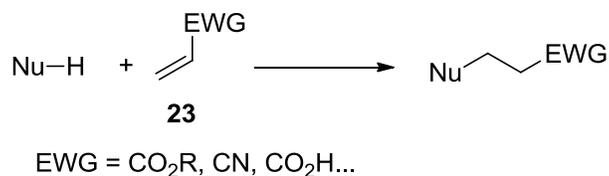


**Figure 5.** Mécanismes possibles de la substitution nucléophile.

Les allylphosphonates β-éthoxycarbonylés **1** sont les précurseurs clés pour l'ensemble des travaux de ce mémoire de thèse. La section suivante est consacrée à l'étude du caractère électrophile de ces adduits.

## II- Additions conjuguées sur les allylphosphonates β-éthoxycarbonylés

La réaction d'addition de Michael,<sup>[26]</sup> également décrite par le terme plus général ‘‘addition conjuguée’’, implique l'addition d'un nucléophile à une oléfine électrophile activée (accepteur de Michael) **23** comme le montre le schéma suivant.



**Schéma 9**

Cette réaction représente une méthodologie synthétique polyvalente pour le couplage efficace d'oléfines pauvres en électrons avec des nucléophiles. Parmi les avantages de l'addition de Michael, la grande tolérance qu'elle présente aux différents groupes fonctionnels est un atout certain. Ainsi, elle peut être réalisée dans des conditions réactionnelles douces.<sup>[27]</sup> La réaction de Michael est également utilisée en tandem avec d'autres réactions telles que la réaction de Wittig<sup>[28]</sup> ou l'annélation de Robinson.<sup>[29]</sup> Tous ces critères rendent l'addition de Michael l'une des méthodes les plus efficaces et utilisées en synthèse organique pour créer des liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome en position β d'un groupe électro-attracteur.

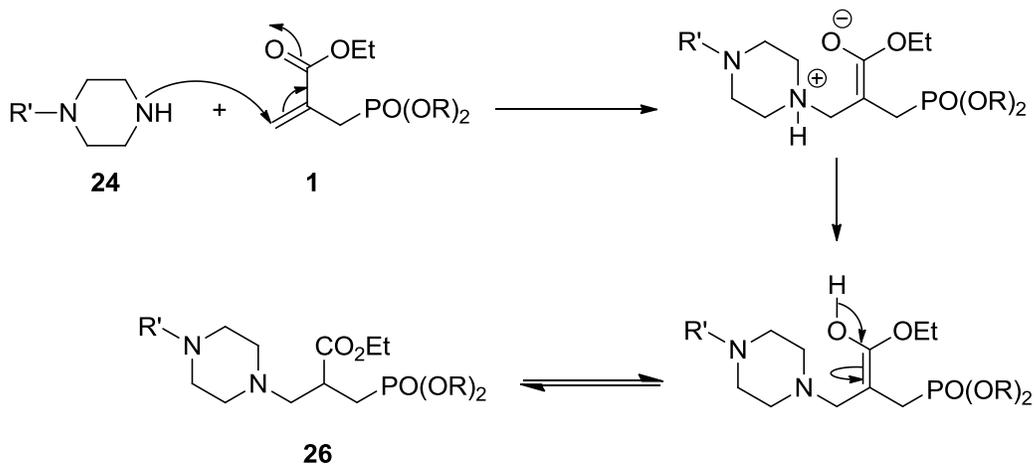




Les conditions expérimentales douces que nous avons utilisées peuvent être justifiées par l'emploi de l'éthanol comme solvant. Ce dernier peut activer la double liaison de l'allylphosphonate par la création d'une liaison hydrogène entre son proton mobile et l'oxygène du carbonyle. La présence du groupe phosphonométhyle en C-2 du dérivé acrylique appauvrit davantage la double liaison en électrons et rend l'addition nucléophile plus facile.

D'autre part, la présence d'un grand excès d'amine dans le milieu réactionnel, condition souvent utilisée pour améliorer le rendement d'une telle addition, n'est pas nécessaire. En effet les produits synthétisés sont obtenus avec de bons rendements (72-83%) en utilisant un léger excès d'amine (1,2 équivalent).

Sur le plan mécanistique, l'attaque de la pipérazine conduit à la formation d'un zwitterion, qui donne lieu, par une réaction acido-basique intramoléculaire, à la formation d'un énol qui se transforme en produit correspondant suite à une tautomérisation (Figure 6).



**Figure 6.** Mécanisme probable de la réaction de l'aza-Michael.

La réaction d'addition conjuguée des amines a été étendue aux dérivés de l'hydrazine. Ces dérivés ont été utilisés comme nucléophiles sur des imides  $\alpha,\beta$ -insaturées et des alkylidènes comme le rapporte la littérature.<sup>[47]</sup>

Dans notre cas, en opérant toujours dans l'éthanol et à température ambiante, l'addition conjuguée de quelques hydrazines sur les allylphosphonates **1** a permis l'obtention des adduits de Michael **28** (Schéma 13, tableau 2).

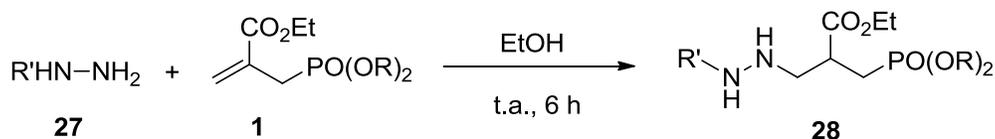


Schéma 13

Tableau 2. Produits d'additions des dérivés d'hydrazines

R	R'	Produit	Rendement (%)
Et	Me	<b>28a</b>	68
Me	Ph	<b>28b</b>	71
Et	Ph	<b>28c</b>	66
Me	Me	<b>28d</b>	73

Avec l'objectif de former des produits cycliques par une addition de Michael suivie d'une addition-élimination sur le carbonyle, nous avons testé des conditions plus dures. En effet, au reflux de l'éthanol ou du toluène, avec ou sans l'emploi de quelques gouttes d'acide acétique, nous n'observons ni les hétérocycles **29** ni les hydrazines **28** intermédiaires (Schéma 14).

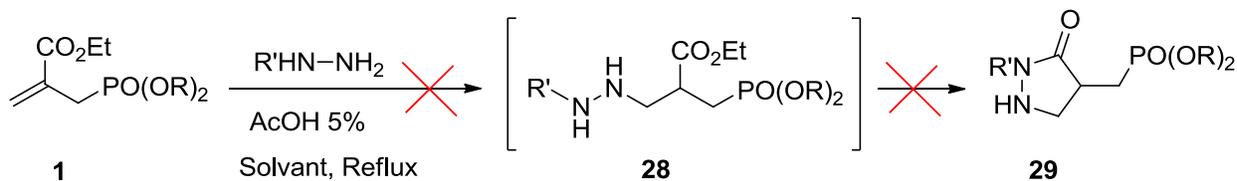


Schéma 14

## II-2- Réactions d'additions conjuguées de composés à méthylène activé

La formation d'une liaison carbone-carbone est une transformation fondamentale en chimie organique. Plusieurs réactions permettant la formation de ces liaisons telles que la réaction de

Heck,<sup>[48]</sup> les réactions d'aldolisations,<sup>[49]</sup> la réaction de Diels-Alder<sup>[50]</sup> ou les réactions de métathèse<sup>[51]</sup> sont devenues des outils classiques de l'arsenal à la disposition du chimiste pour créer des architectures moléculaires élaborées. On trouve aussi la réaction d'addition conjuguée d'anions énoles, qui constitue une approche séduisante pour former une liaison carbone-carbone.<sup>[52]</sup>

Historiquement, l'addition conjuguée d'anion énoles est la réaction qui a donné lieu à la formation du premier adduit de Michael. En effet, la réaction entre l'ester de l'acide cinnamique et le malonate de diéthyle en milieu basique a été réalisée avec succès pour la première fois par Arthur Michael (Schéma 15).<sup>[53]</sup>

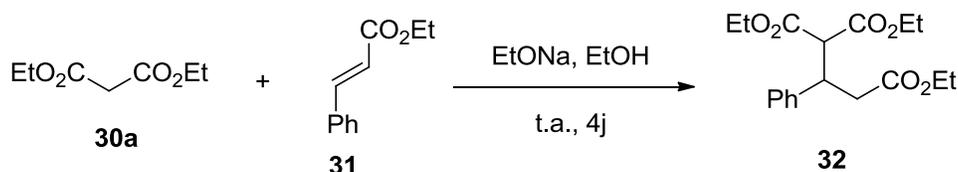


Schéma 15

Cette réaction est habituellement réalisée en présence de bases fortes qui conduisent souvent à des réactions secondaires indésirables.<sup>[54]</sup>

Une variété de catalyseurs a été également utilisée pour l'addition conjuguée d'anions énoles, tels que  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,<sup>[55]</sup> des complexes de ruthénium,<sup>[56]</sup> des sels d'ammonium comme catalyseurs de transfert de phase,<sup>[57]</sup>  $\text{Ni}(\text{acac})_2$ ,<sup>[58]</sup>  $\text{Cu}(\text{II})$  triflate<sup>[59]</sup> et  $[\text{bmIm}]\text{OH}$  comme liquide ionique.<sup>[60]</sup>

Dans notre cas, nous avons examiné la réaction d'addition d'anion énoles sur l'allylphosphonate **1a** en utilisant le malonate de diéthyle en milieu basique et en utilisant différentes conditions (Schéma 16). Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 3.

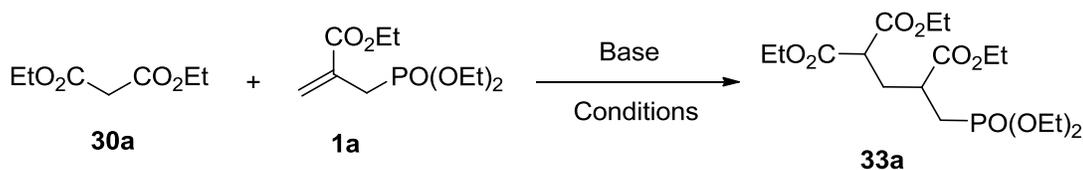


Schéma 16

**Tableau 3.** Conditions réactionnelles de synthèse du composé **33a**

Entrée	Conditions*	Rendement (%)
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , t.a., 16h	--
2	<i>t</i> -BuOK, t.a., 16h	--
3	NaH, THF, t.a., 16h	--
4	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 40 °C, 14h	45
5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 60 °C, 3h	81
6	<i>t</i> -BuOK, 60 °C, 3h	42
7	NaH, THF, 60 °C, 8h	18
8	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , THF, 60 °C, 3h	78

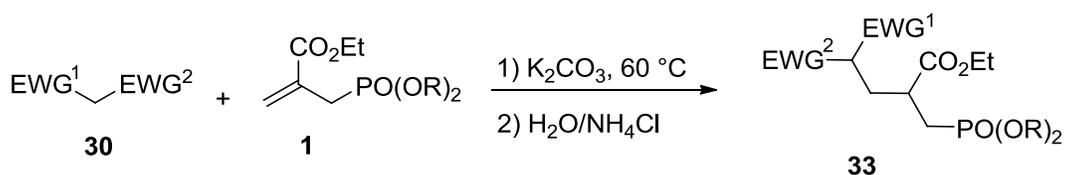
\*Les réactions sont suivies d'hydrolyse acide

Les résultats obtenus montrent que la réaction ne se déroule pas à température ambiante quelle que soit la nature de la base utilisée (Entrées 1, 2 et 3). En chauffant à 60 °C et en présence de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, nous avons observé la conversion totale de l'allylphosphonate et l'obtention de l'adduit de **33a** avec de bons rendements (Entrées 5 et 8). L'emploi d'une base forte et en chauffant à 60 °C, a conduit à la formation d'autres produits à part le composé **33a** ce qui explique le rendement faible obtenu (Entrée 6). Comme le montre le suivi réactionnel effectué par CCM, le prolongement du temps réactionnel jusqu'à 8 heures en utilisant NaH comme base, a conduit à plusieurs sous-produits et l'adduit **33a** avec un faible rendement (Entrée 7). Nos tentatives de purification et d'isolement puis de caractérisation de ces produits secondaires se sont révélées infructueuses. Une hypothèse plausible sur leur formation reste l'action de bases fortes sur les fragments réactifs esters carboxylique et phosphonique des substrats. Par

conséquent le chauffage du malonate de diéthyle avec l'allylphosphonate en présence d'une base est nécessaire pour le bon déroulement de la réaction.

L'emploi d'une base faible est aussi très important pour éviter les réactions secondaires et donc obtenir l'adduit **33a** avec de bons rendements. La présence ou l'absence de solvant, n'a aucune influence notable sur les rendements (Entrées 5 et 8).

En tenant compte des résultats obtenus, nous avons chauffé à 60 °C quelques composés à méthylène activé avec les allylphosphonates **1** en présence du carbonate de potassium (Schéma 17). Les réactions ont conduit aux adduits de Michael **33a-f** avec de bons rendements (Tableau 4).



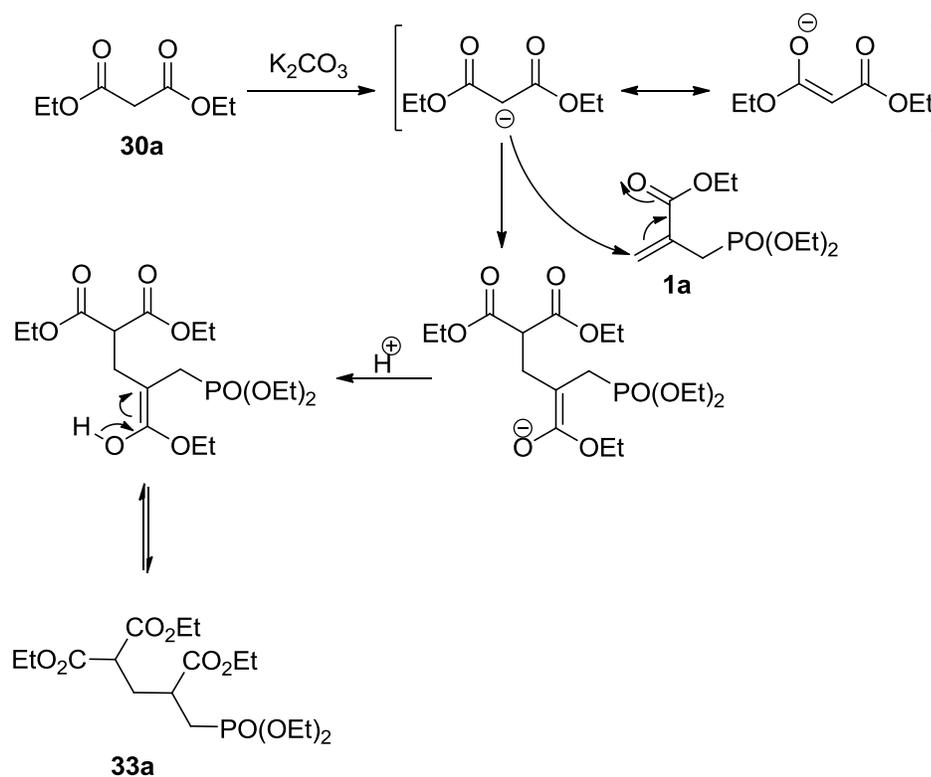
**Schéma 17**

**Tableau 4.** Adduits d'additions d'anions énolates

<b>R</b>	<b>EWG<sup>1</sup></b>	<b>EWG<sup>2</sup></b>	<b>h</b>	<b>Produit (Rendement %)</b>
Et	CO <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> Et	3	<b>33a</b> (81)
Me	CO <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> Et	3	<b>33b</b> (74)
Et	P(O)(OEt) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Et	2	<b>33c</b> (76)
Me	P(O)(OEt) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Et	2	<b>33d</b> (73)
Me	P(O)(OMe) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Me	2	<b>33e</b> (76)
Et	C(O)Me	C(O)Me	24	<b>33f</b> * (61)

\* Réalisée dans le THF

Les réactions ont été réalisées sans solvant, sauf dans le cas de l'addition de l'acétylacétone, où nous avons chauffé à reflux du THF. L'utilisation d'un équivalent de  $K_2CO_3$  a conduit dans tous les cas à l'obtention des produits de mono-addition. Sur le plan mécanistique, la base déprotonne d'abord le méthylène activé pour former l'anion énolate qui réagit suivant une addition-1,4 sur l'allylphosphonate. L'hydrolyse acide donne lieu à la formation de l'adduit fonctionnalisé **33**. Donnons à titre d'exemple le mécanisme réactionnel de la formation du produit **33a** (Figure 7).



**Figure 7.** Mécanisme de l'addition d'anion malonate de diéthyle.

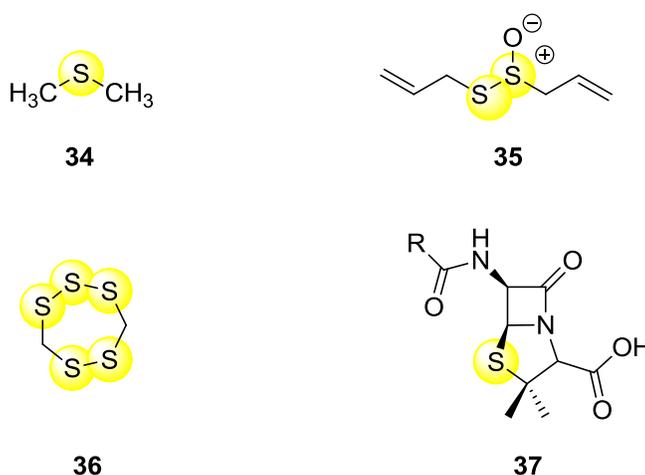
Pour les bisphosphonates **33c**, **33d** et **33e**, la RMN du  $^{31}P$  confirme bien l'existence des diastéréoisomères en raison de la présence de deux carbones asymétriques dans ces composés. En effet, les spectres de RMN du  $^{31}P$  découplé du proton, montrent quatre signaux pour chaque produit et sont cohérents avec la présence conjointe de deux atomes de phosphore et de deux carbones asymétriques.

Ces réactions ont l'avantage de conduire, selon les réactifs choisis, à des composés multifonctionnels qui peuvent être envisagés comme précurseurs d'hétérocycles plus complexes.

### II-3- Réaction d'addition conjuguée de thiols (Thia-Michael)

Les alkylsulfures présentent une large gamme d'applications et de propriétés biologiques et pharmacologiques.<sup>[61, 62]</sup> Le sulfure de diméthyle **34** est l'alkylsulfure naturel le plus connu possédant une odeur très caractéristique. Ce thioéther est présent dans le maïs, l'oignon, le chou ou de cassis.<sup>[63]</sup>

Nous trouvons aussi d'autres thioéthers naturels tels que l'allicine **35** qui est la cause de l'odeur de l'ail et qui présente des activités antibactérienne et antifongique.<sup>[64]</sup> La lenthionine **36** est un thioéther cyclique qui donne au champignon shiitake sa saveur et il est utilisé comme traitement prometteur contre la thrombose.<sup>[65]</sup> Le fragment thioéther est également présent dans des antibiotiques tels que les pénicillines **37**.<sup>[66]</sup>

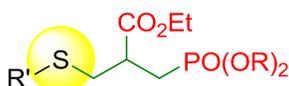


**Figure 8.** *Thioéthers biologiquement actifs.*

Les propriétés que possèdent les alkylsulfures peuvent être modulées selon les groupes fonctionnels présents dans le squelette du thioéther. Par exemple, l'installation d'une chaîne alkylsulfure sur des cyclopentanones substituées a conduit à des thioéthers présentant des activités anti-inflammatoires.<sup>[67]</sup> Le traitement du dihydroartémisinine avec des thiols a conduit à des thioéthers possédant une activité antipaludique.<sup>[68]</sup> Des thioéthers contenant le groupe 1,2,3-thiadiazole ont montré des activités antivirales élevées contre le virus de la mosaïque du tabac.<sup>[69]</sup>



Ces propriétés ont attiré l'attention des chercheurs pour préparer de nouveaux  $\gamma$ -phosphonates alkylsulfures. La réaction d'addition conjuguée des thiols est considérée comme l'une des meilleures stratégies de synthèse permettant l'accès à des thioéthers fonctionnalisés bioactifs.<sup>[77, 78]</sup> Dans notre cas, l'addition conjuguée de thiols sur les allylphosphonates **1** permet l'obtention d'une nouvelle famille de  $\gamma$ -phosphonates alkylsulfures, contenant un groupe éthoxycarbonyle supplémentaire (Figure 11).



**Figure 11.** *Adduit de thia-Michael.*

Les méthodes décrites dans la littérature ont été réalisées grâce à des processus à plusieurs étapes caractérisées par l'installation du groupe phosphoré dans la dernière étape.<sup>[79]</sup> Dans notre cas, nous avons envisagé d'accéder à une nouvelle famille de  $\gamma$ -phosphonates alkylsulfures *via* des réactions de thia-Michael sur les allylphosphonates **1**.

Plusieurs travaux décrivant la réaction d'addition conjuguée de thiols ont mentionné l'utilisation des catalyseurs pour faciliter une telle transformation. En effet, Hajra et coll.<sup>[80]</sup> ont montré que le bromure de tétrabutylammonium catalyse la réaction de thia-Michael sur des nitriles, des esters, des cétones et des aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés (Schéma 18a).

De même, l'équipe de Wadagaonkar<sup>[81]</sup> a réalisé des additions conjuguées de thiols sur la chalcone **46** sans solvant et à température ambiante par l'emploi du phosphate de potassium ou d'une combinaison d'acide sulfurique et du silice (SSA) en tant que catalyseurs (Schéma 18b).

Le bromure de 1-pentyl-3-méthylimidazolium ([pmIm]Br) s'est révélé également un catalyseur très utile pour l'addition conjuguée de thiols sur différents accepteurs de Michael. Cette méthode a permis à Dey et Ranu<sup>[82]</sup> d'obtenir les adduits de thia-Michael **49** avec de très bons rendements (Schéma 18c).

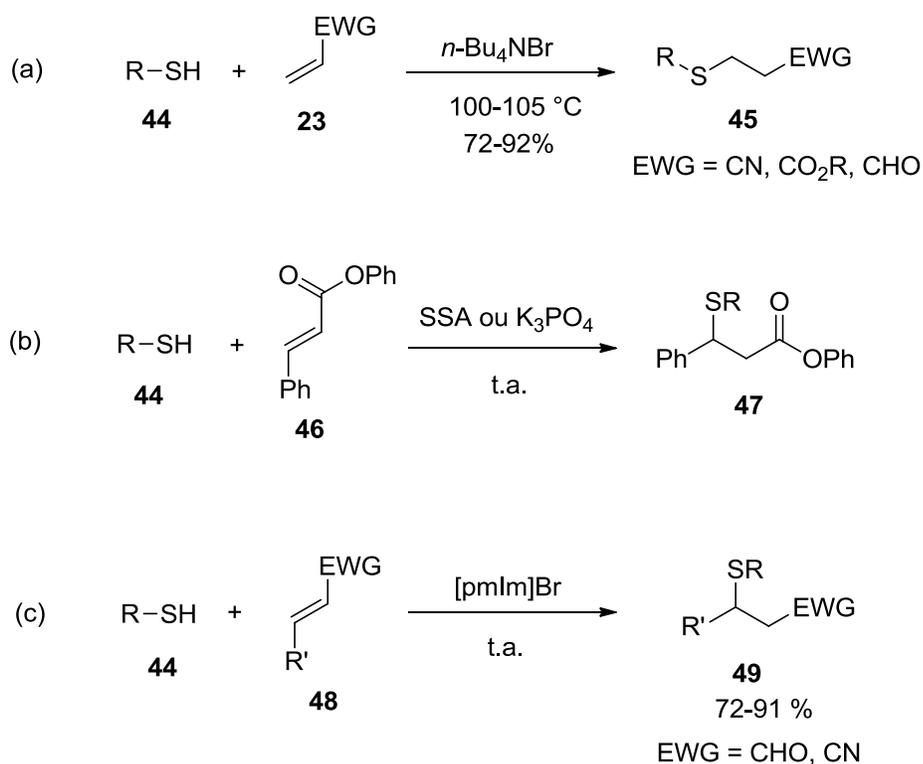


Schéma 18

D'autres catalyseurs ont été utilisés aussi pour la thia-Michael tels que le gel de silice,<sup>[83]</sup> ou des complexes de rhénium.<sup>[84]</sup>

Nous avons examiné d'abord, l'addition de l'éthanethiol sur l'allylphosphonate **1b** dans différentes conditions. Le tableau 5 regroupe les résultats obtenus en utilisant différents solvants et bases pour la préparation du  $\gamma$ -phosphonate alkylsulfures **50a** (Schéma 19, tableau 5).

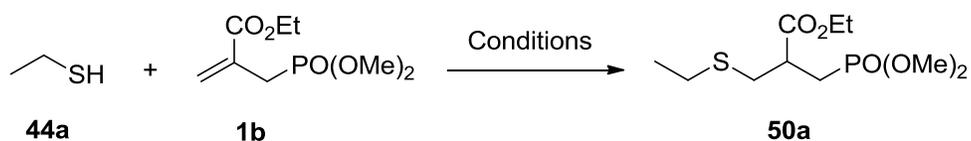


Schéma 19

**Tableau 5.** Conditions réactionnelles pour l'addition de l'éthanethiol sur l'allylphosphonate **1b**

Entrée	Conditions*	Rendement (%)
1	EtOH (t.a.-Reflux), 16-72h	--
2	EtONa, EtOH, t.a., 16h	45
3	EtONa, EtOH, Reflux, 16h	46
4	<i>t</i> -BuOK, THF, t.a., 16h	40
5	<i>t</i> -BuOK, THF, t.a., 48h	41
6	<i>t</i> -BuOK, THF, Reflux, 16h	32
7	EtONa, EtOH, Reflux, 48h	36
8	Et <sub>3</sub> N, EtOH, t.a., 8h	88

\* Bases en léger excès (1,2 équivalent)

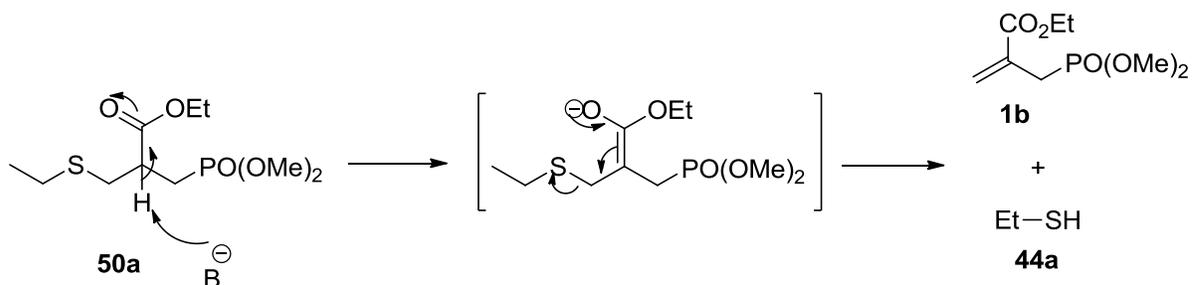
La réaction entre l'éthanethiol et l'allylphosphonate **1b** en absence de base a conduit au réactif inchangé même en augmentant le temps réactionnel et la température (Entrée 1). L'utilisation de l'éthylate de sodium à température ambiante a donné le thioéther **50a** avec 45% de rendement (Entrée 2).

Le chauffage de la réaction à reflux de l'éthanol (Entrée 3), ou l'utilisation de *t*-BuOK dans le THF (Entrées 4 et 5) a conduit à des résultats similaires même en prolongeant le temps réactionnel. Le chauffage de l'éthanethiol avec l'allylphosphonate en présence du *t*-BuOK a conduit à une diminution de rendement du thioéther **50a** (Entrée 6).

En changeant les alcoolates par la triéthylamine, nous avons obtenu un résultat intéressant. En effet, la réaction entre l'éthanethiol et l'allylphosphonate **1b** dans l'éthanol à température ambiante et en utilisant la triéthylamine comme base, a conduit à l'augmentation du taux de

conversion de l'allylphosphonate d'une part, ainsi que l'amplification du rendement en thioéther **50a** (Entrée 8).

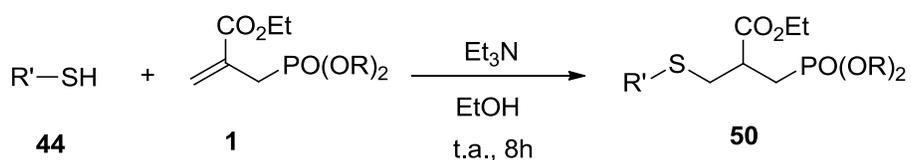
Nous pensons que l'obtention des rendements faibles lors de l'utilisation de bases fortes (Entrées 2-7) est due à une rétro-Michael qui se produit *in situ* et donne lieu à la formation de l'allylphosphonate de départ (Schéma 20). L'examen de la littérature a montré que quelques publications ont rapporté le processus de la rétro-thia-Michael en milieu basique.<sup>[85, 86]</sup>



**Schéma 20**

L'utilisation de la triéthylamine a été efficace pour la transformation, en évitant la réaction parasite de rétro-thia-Michael et donc l'obtention du  $\gamma$ -phosphonate alkylsulfure **50a** avec de bon rendement.

En utilisant ces conditions optimisées, nous avons fait réagir les allylphosphonates **1** avec quelques thiols aliphatiques et les  $\gamma$ -phosphonates alkylsulfures **50a-d** ont été obtenus avec d'excellents rendements (Schéma 21, tableau 6).

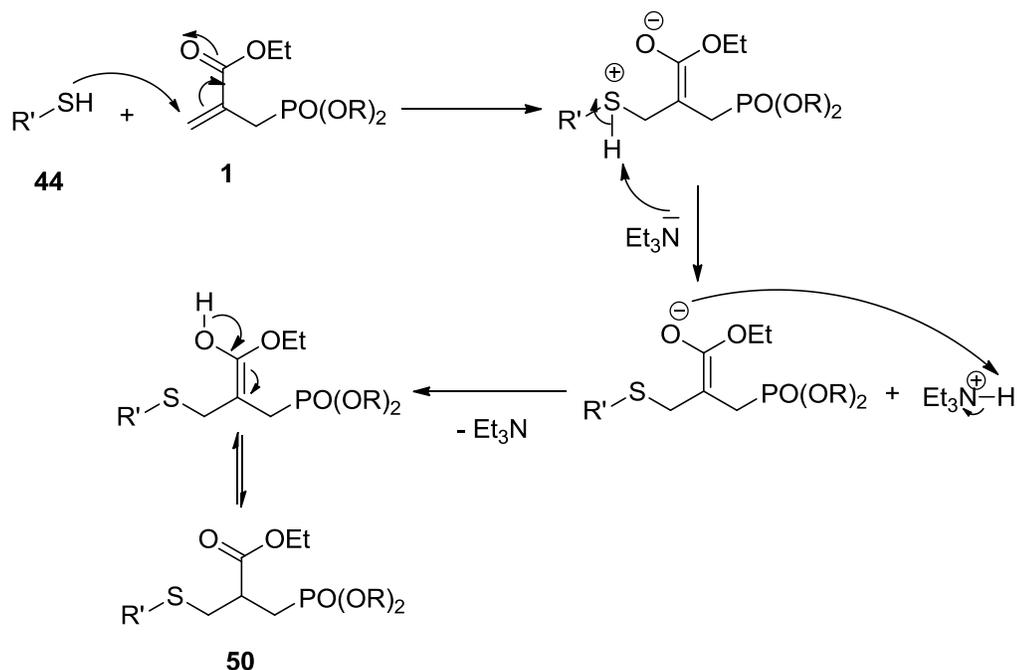


**Schéma 21**

**Tableau 6.**  $\gamma$ -Phosphonates alkylsulfures **50** préparés

R	R'	Produit (Rendement %)
Me	Et	<b>50a</b> (88)
Me	Bn	<b>50b</b> (92)
Et	<i>n</i> -Bu	<b>50c</b> (90)
Et	Bn	<b>50d</b> (89)

Nous proposons dans la figure suivante, le mécanisme réactionnel le plus probable dans lequel la triéthylamine joue le rôle d'un catalyseur pour la thia-Michael.

**Figure 12.** Mécanisme plausible de la réaction de thia-Michael.

Nous avons ensuite examiné la double addition de Michael, en faisant réagir des dithiols avec les allylphosphonates **1**.

Généralement, le bon déroulement de la di-thia-Michael exige l'emploi de catalyseurs tels que  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,<sup>[87]</sup>  $n\text{-Bu}_3\text{P}$ ,<sup>[88]</sup> ou des liquides ioniques.<sup>[89-91]</sup> Dans notre cas, en utilisant la même méthode que nous avons appliquée avec les mercaptans, la réaction entre les allylphosphonates **1** et deux dithiols conduit aux bis-(γ-phosphonates alkylsulfures) **52** avec de bons rendements (Schéma 22). Le tableau 7 regroupe les produits obtenus et leurs rendements.

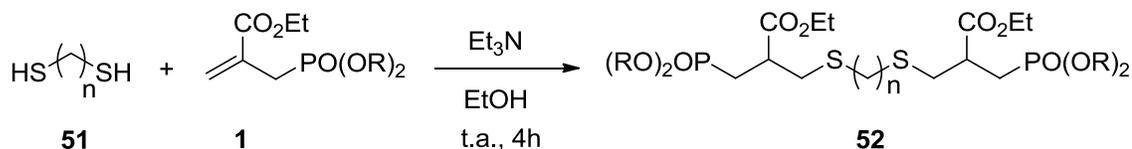
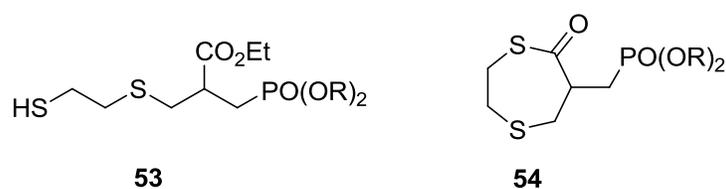


Schéma 22

Tableau 7. Bis-(γ-phosphonates alkylsulfures) **52** préparés

R	n	Produit	Rendement (%)
Me	2	<b>52a</b>	74
Et	2	<b>52b</b>	82
Me	3	<b>52c</b>	41
Et	3	<b>52d</b>	40

Les dithioéthers **52** ont été préparés en utilisant un équivalent de dithiol, deux équivalents de l'allylphosphonate **1** et deux équivalents de la triéthylamine. Dans ces conditions, le produit de la mono-addition **53**, ainsi que le produit cyclique **54** potentiellement produits dans ces conditions n'ont pas été observés (Figure 13).



**Figure 13.** *Produits non obtenus.*

En effet, la présence dans le spectre de RMN du  $^{13}\text{C}$  d'un signal relatif au carbone du carbonyle du groupe éthoxycarbonyl ainsi que l'absence de tout signal pouvant être attribué au carbone d'un thioester, excluent la possibilité de la formation du produit de la mono-addition **53** et du produit cyclique **54**.

Même en utilisant l'éthanedithiol et la triéthylamine en excès avec l'allylphosphonate **1a**, nous avons toujours obtenu le produit de la dithia-Michael **52b**.

Les bis-( $\gamma$ -phosphonates alkylsulfures) **52** ont été obtenus sous forme d'un mélange de diastéréoisomères. En effet, deux signaux de  $^{31}\text{P}$  résonnant à 29,45 et 29,51 ppm sont observés pour le dithioéther **52a**. De même pour **52b**, le spectre de RMN  $^{31}\text{P}$  montre deux signaux, l'un vers 28,32 et l'autre vers 28,35 ppm confirmant la présence des diastéréoisomères. Dans le cas des dithioéthers **52c** et **52d**, nous avons récupéré un seul diastéréoisomère après purification par chromatographie sur gel de silice avec 40% de rendement pour chacun.

Comme notre but est aussi la synthèse de thioéthers fonctionnalisés, notre méthodologie a été étendue aux thioglycolates d'alkyles. Quelques travaux ont rapporté l'addition de thioglycolates en présence de bases telles que la pipéridine,<sup>[92]</sup> ou l'éthylate de sodium.<sup>[93]</sup> D'autres méthodes ont mentionné l'utilisation du dioxyde de *N,N'*-tétrahydroisoquinoléine,<sup>[94]</sup> ou le complexe de lanthane  $\text{L/La}(\text{OTf})_3$ <sup>[95]</sup> pour catalyser l'addition conjuguée de thioglycolates d'alkyles.

En utilisant la même méthode de préparation des thio et dithioéthers **50** et **52**, la réaction entre les thioglycolates d'alkyles et les allylphosphonates **1** en présence de la triéthylamine a conduit aux  $\gamma$ -phosphonates alkylsulfures fonctionnalisés **56** avec des rendements élevés, allant de 70 à 89% (Schéma 23, tableau 8).

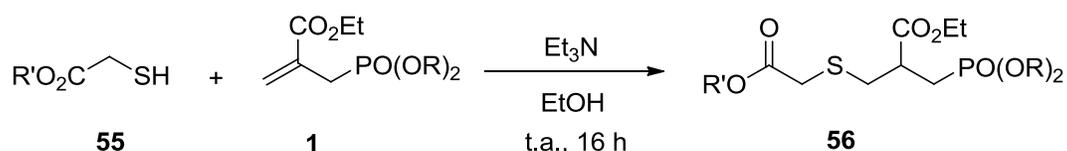


Schéma 23

 Tableau 8. Thioéthers fonctionnalisés **56** synthétisés

R	R'	Produit	Rendement (%)
Me	Et	<b>56a</b>	89
Me	Me	<b>56b</b>	73
Et	Et	<b>56c</b>	70
Et	Me	<b>56d</b>	71

Le suivi des réactions par CCM, montre que le temps réactionnel nécessaire pour la conversion totale de l'allylphosphonate **1** est de 16 heures. Signalons que pour les thioéthers **56b** et **56d**, l'allongement de la durée des réactions à 72 heures conduit aux adduits **56a** et **56c** suite à une trans-estérification assistée par l'éthanol.

Des travaux réalisés dans notre laboratoire,<sup>[3]</sup> ont conduit à la préparation de thiophénones **58** par la condensation de quelques thioglycolates d'alkyles sur des acrylonitriles fonctionnalisés en milieu basique (Schéma 24).

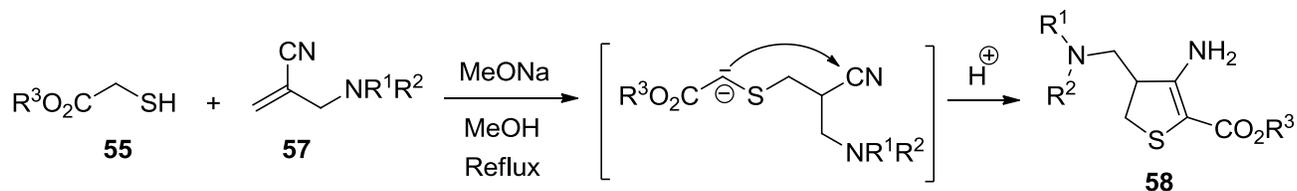


Schéma 24

Nous avons examiné l'accès aux thiophénones **59** par cyclisation intra-moléculaire de thioéther **56a** en milieu basique (Schéma 25, tableau 9). Les essais effectués ont conduit à l'allylphosphonate de départ, issu d'une réaction de rétro-Michael observée précédemment (Schéma 20).

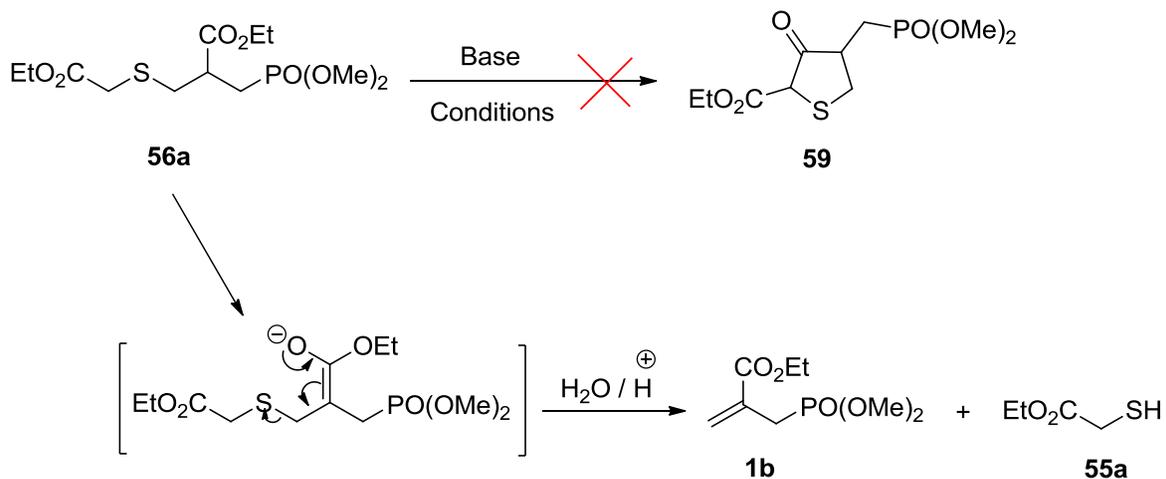


Schéma 25

Tableau 9. Conditions réactionnelles

Entrée	Condition*	Produit obtenu
1	EtONa (1,2 équiv), EtOH, t.a.-Reflux	<b>1b</b>
2	<i>t</i> -BuOK (1,2 équiv), THF, t.a.	<b>1b</b>
3	NaH (1,2 équiv), THF, -78°C	<b>1b</b>
4	Et <sub>3</sub> N (1,2 équiv), EtOH, t.a.-Reflux	<b>56a</b>

\* Le traitement est suivi d'hydrolyse acide

D'après les résultats obtenus, l'emploi de la triéthylamine avec le thioéther **56a** n'a pas engendré une rétro-Michael et le produit de départ est resté intact. Par contre, l'utilisation de l'EtONa, du *t*-BuOK ou du NaH dans différentes conditions a conduit aux allylphosphonates de départ. Ces résultats peuvent expliquer aussi les rendements faibles obtenus dans le cas de l'utilisation de l'EtONa et *t*-BuOK pour la synthèse des thioéthers **50** (Tableau 5). Ces résultats montrent l'efficacité et la sélectivité de notre méthode lorsque la triéthylamine est utilisée comme base pour la réaction de thia-Michael sur les allylphosphonates **1**.

### **III- Conclusion**

En conclusion, nous avons synthétisé avec deux méthodes différentes les allylphosphonates  $\beta$ -éthoxycarbonylés **1**. Leur caractère électrophile a été étudié en réalisant différentes réactions d'additions conjuguées. En effet, nous avons mis en évidence la réactivité de type Michael des allylphosphonates **1** et montré qu'il était possible de former facilement dans des conditions douces des liaisons carbone-azote, carbone-soufre et carbone-carbone, donnant accès à des adduits hautement fonctionnalisés.

L'étude de la Thia-Michael sur les allylphosphonates dans différentes conditions a permis l'obtention d'une nouvelle famille de  $\gamma$ -phosphonates alkylsulfures. La méthodologie a été étendue à la synthèse des bis-( $\gamma$ -phosphonates alkylsulfures), et de thioéthers fonctionnalisés par l'utilisation des thioglycolates d'alkyles. Les adduits des réactions d'additions ont été obtenus avec de bons rendements, ce qui montre que les allylphosphonates **1** sont très réactifs vis-à-vis des nucléophiles.

Outre les additions conjuguées, nous avons aussi voulu valoriser les allylphosphonates **1** en synthèse hétérocyclique. Ce point fera l'objet du deuxième chapitre de ce document.

## **IV- Partie expérimentale**

### **Materials and Equipments**

Solvents and reagents were purchased from Aldrich, Alfa Aesar, Acros or TCI and used without further purification except for DCM, DMF and Toluene whose were freshly distilled with calcium hydride and stored under Argon. NMR spectras were recorded on a 300 MHz and 200 MHz Bruker spectrometers. Chemical shifts were reported in ppm relative to the residual solvent peak (7.27 ppm for CHCl<sub>3</sub>) for <sup>1</sup>H spectra, (77.00 ppm for CDCl<sub>3</sub>) for <sup>13</sup>C spectra and referenced to H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> for <sup>31</sup>P spectra. Multiplicities are reported as follows: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiple. High Resolution Mass spectroscopy data were recorded on an Autospec Ultima (Waters/Micromass) device with a resolution of 5000 RP at 5%. Thin-layer chromatography (TLC) was carried out on aluminium sheets precoated with silica gel 60 F254. Column chromatography separations were performed using silica gel (0.040-0.060 mm).

### **General procedures**

#### **Ethyl 2-(morpholinomethyl)acrylate synthesis**

To a solution of 3-ethoxy-3-oxopropanoic acid (0.5 mol) in 300 mL of toluene were added paraformaldehyde (1.2 mol) and morpholin (0.5 mol).

The reaction was heated under toluene reflux for 3 hours. The solvent was then evaporated under vacuum and the residue was treated with 150 mL of chloroform and then washed twice with 20 mL of water. The organic phase was dried with sodium sulfate. The solvent was evaporated and the remaining oil was distilled under reduced pressure.

#### **Preparation of the ammonium salt**

To a solution of 2-(morpholinomethyl)acrylate (0.1 mol) in 150 ml of methanol was added methyl iodide (0.15 mol). The reaction mixture was heated for 5 hours at 40 ° C. After cooling to room temperature, the solvent was evaporated under vacuum then the resulted salt was recuperated and washed three times with diethyl ether.

### **Ethyl 2-(hydroxymethyl)acrylate synthesis**

To a solution of paraformaldehyde (0.8 mol) in 55 ml of distilled water, was added 2 mL of phosphoric acid (1N). The mixture was heated at 90 ° C for 1 hour to form a clear aqueous formaldehyde solution. The solution was cooled to room temperature. Triethyl phosphonoacetate (0.2 mol) was added and the solution was stirred at room temperature. A solution of potassium carbonate (30.35 g) in water (30 mL) was added. The temperature reaches 35–40°C and must be maintained at this level for 5 minutes then the mixture must be cooled rapidly to room temperature using an ice bath while diethyl ether (100 mL) and brine (75 mL) were added. After decantation, the aqueous phase was extracted Three times with 50 mL of diethyl ether. The combined organic phases were washed with distilled water (two 50 mL portions). The organic phase was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, diethyl ether was evaporated and the remaining oil was distilled under reduced pressure.

### **Bromination of 2-(hydroxymethyl)acrylate**

To a stirred solution of ethyl α-(hydroxymethyl)acrylate (0.26 mol) in dry ether (250 mL) at –10°C. Phosphorus tribromide (0.12 mol) was added slowly (15 min). The temperature was allowed to rise to 20°C and stirring was continued for 3 h. 150 mL of distilled water was added at –10°C and the mixture was extracted with cyclohexane (three portions of 50 mL). The organic phase was washed twice with a 50 mL of a saturated sodium chloride solution and dried with sodium sulfate. The solvents were removed under vacuum and the remaining oil was distilled under reduced pressure.

### **Allylphosphonates synthesis**

To a solution of ethyl 2-(bromomethyl)acrylate (or the ammonium salt) (0.03 mol) in 60 mL of toluene, was added trialkyl phosphite (0.05 mol). The mixture was refluxed for 3 hours. After cooling to room temperature, the solvent was removed using a rotary evaporator and the product obtained is distilled under reduced pressure or purified by column chromatography using as eluent a mixture of diethyl ether/petroleum ether (1/1).

### **Aza-Michael reactions**

To a solution of allylphosphonate (5 mmol) in 4 mL of EtOH, was added dropwise the correspondent amine (6 mmol). The mixture was stirred at room temperature then the solvent was removed under vacuum. The residue was diluted in 20 mL of chloroform and the organic phase was washed twice with 15 mL of distilled water. Dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was removed, the reaction residue was purified by column chromatography with a mixture of diethyl ether/ethanol (3/2).

### **Conjugate addition of anion enolates**

To a stirred solution of activated methylene compound (1 mmol) and carbonate potassium (1.2 mmol), was added dropwise allylphosphonate (1 mmol) at room temperature. The mixture was heated at 50- 60 °C until total consumption of the allylphosphonate. After cooling to room temperature, 15 mL of water was added then the mixture was stirred for 20 minutes.

The mixture was extracted twice with 15 mL of dichloromethane. The organic phase was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was removed. The reaction residue was purified by column chromatography using ethyl acetate as eluent.

### **Conjugate addition of mercaptan**

To a solution of allylphosphonate (5 mmol) in 5 mL of ethanol and triethylamine (6 mmol) were added, dropwise 1.2 eq. of mercaptan. The reaction mixture was stirred for 8 hours at room temperature. The solvent was removed, the residue diluted in 20 mL of chloroform and the organic phase is washed twice with 15 mL of distilled water. The solvent was next removed and the reaction residue purified by silica gel column chromatography using ethyl acetate / petroleum ether mixture (1/1) as the eluent.

### **Dithia-Michael reaction**

To a solution of allylphosphonate (5 mmol) in 7 mL of ethanol and dithiol (2.5 mmol), were added triethylamine (5 mmol) portions wise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hours. The solvent was next removed in vacuo, the residue diluted with 10 mL of dichloromethane and the resulting organic phase washed twice with 15 mL of water. The

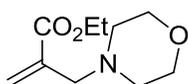
solvent was removed and the crude material as purified by silica gel column chromatography using ethyl acetate as eluent.

### Conjugate addition of alkyl thioglycolates

To a solution of allylphosphonate (5 mmol) in 5 mL of ethanol and triethylamine (6 mmol) were added, alkyl thioglycolate (6 mmol) portions wise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The solvent was removed in vacuo, the residue diluted in 10 mL of chloroform and the organic phase washed twice with 15 mL of water. The solvent was removed and the crude material was purified by silica gel column chromatography using a mixture of diethyl ether/petroleum ether (2/1) as the eluent.

### Product descriptions

#### Ethyl 2-(morpholinomethyl)acrylate

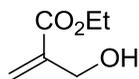


Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 199.2469

**16a**

Yield = 74 %; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.27 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6 Hz, 3H); 2.45 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6 Hz, 4H); 3.16 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6 Hz, 4H); 3.96 (s, 2H); 4.23 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6 Hz, 2H); 5.96 (d, 1H); 6.02 (d, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.16 (CH<sub>3</sub>), 16.32 (CH<sub>3</sub>), 52.96 (CH<sub>2</sub>), 60.98 (CH<sub>2</sub>-N), 61.22 (CH<sub>2</sub>-O), 66.59 (CH<sub>2</sub>-O), 118.00 (H<sub>2</sub>C=), 120.34 (C-C(O)), 173.42 (C(O))

#### Ethyl 2-(hydroxymethyl)acrylate

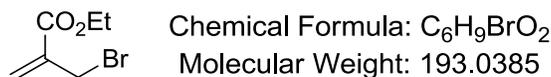


Chemical Formula: C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 130.1418

**21**

Yield = 73 %; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.31 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6 Hz, 3H); 3.98 (s, 1H); 4.21 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6 Hz, 2H); 4.30 (s, 2H); 5.87 (d, 1H); 6.25 (d, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 12.26 (CH<sub>3</sub>), 60.88 (CH<sub>2</sub>-OH), 61.53 (CH<sub>2</sub>-O), 125.52 (H<sub>2</sub>C=), 138.75 (C-C(O)), 166.16 (C(O))

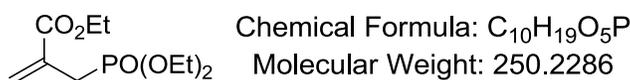
### Ethyl 2-(bromomethyl)acrylate



5

Yield = 65 %; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.33 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6 Hz, 3H); 4.20 (s, 2H); 4.26 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6 Hz, 2H); 5.97 (d, 1H); 6.32 (d, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.18 (CH<sub>3</sub>), 29.48 (CH<sub>2</sub>-Br), 61.20 (CH<sub>2</sub>-O), 128.86 (H<sub>2</sub>C=), 131.51 (C-C(O)), 164.66 (C(O))

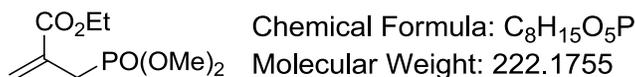
### Ethyl 2-((diethoxyphosphoryl)methyl)acrylate



1a

Yield = 85 %; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.30 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6 Hz, 3H); 1.33 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6 Hz, 6H); 2.95 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 21 Hz, 2H); 4.10 (m, 4H); 4.23 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6 Hz, 2H); 5.86 (d, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> = 6 Hz, 1H); 6.33 (d, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> = 3 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.23 (CH<sub>3</sub>), 16.41 (CH<sub>3</sub>), 28.55 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 140.3 Hz), 61.14 (CH<sub>2</sub>-O), 62.02 (CH<sub>2</sub>-O), 128.31 (H<sub>2</sub>C=), 131.83 (C-C(O)), 165.95 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 5.2 Hz), <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 27.90; HRMS Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>P 285.2364, found 285.2301

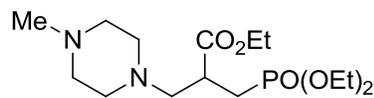
### Ethyl 2-((dimethoxyphosphoryl)methyl)acrylate



1b

Yield = 84 %; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.32 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6 Hz, 3H); 2.96 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 21 Hz, 2H); 3.73 (d, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> = 9 Hz, 6H); 4.23 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6 Hz, 2H); 5.87 (d, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> = 6 Hz, 1H); 6.33 (d, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> = 3 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 13.52 (CH<sub>3</sub>), 26.93 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 141.1 Hz), 52.05 (CH<sub>3</sub>-OP), 60.47 (CH<sub>2</sub>-O), 127.84 (H<sub>2</sub>C=), 130.99 (C-C(O)), 165.16 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 5.2 Hz), <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 27.67; HRMS Calcd for C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>P 223.1833, found 222.1830

**Ethyl 3-(diethoxyphosphoryl)-2-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)propanoate**

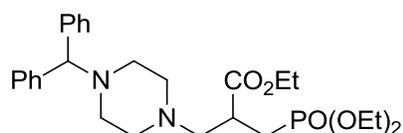


Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>P  
Molecular Weight: 350.3908

**26a**

Yield = 72%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.28 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6 Hz, 3H); 1.13 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6 Hz, 6H); 2.08 (m, 2H); 2.24 (s, 3H); 2.42 (m, 8H); 2.56 (m, 1H); 2.91 (m, 1H); 4.05 (m, 4H); 4.14 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.25 (CH<sub>3</sub>), 16.34 (CH<sub>3</sub>), 25.39 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 142.6 Hz), 38.33 (CH), 45.93 (CH<sub>3</sub>-N), 55.06 (CH<sub>2</sub>), 58.62 (CH<sub>2</sub>), 60.36 (CH<sub>2</sub>-O), 60.70 (CH<sub>2</sub>-N), 61.31 (CH<sub>2</sub>-O), 173.48 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 5.2 Hz), <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 28.29

**Ethyl 3-(4-benzhydrylpiperazin-1-yl)-2-((diethoxyphosphoryl)methyl)propanoate**

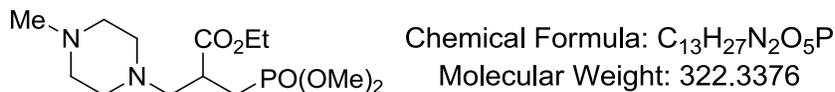


Chemical Formula: C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>P  
Molecular Weight: 502.5827

**26b**

Yield = 81%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.30 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6 Hz, 3H); 1.33 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6 Hz, 6H); 2.19 (m, 2H); 2.43 (m, 8H); 2.61 (m, 2H); 2.77 (m, 1H); 4.21 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6 Hz, 2H); 4.19 (s, 1H); 7.03 (m, 2H); 7.23 (m, 4H); 7.42 (m, 4H), <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 16.39 (CH<sub>3</sub>), 16.58 (CH<sub>3</sub>), 25.15 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 143.3 Hz), 38.42 (CH), 53.23 (CH<sub>2</sub>), 58.11 (CH<sub>2</sub>-N), 59.75 (CH<sub>2</sub>-O), 60.45 (CH<sub>2</sub>-O), 60.53 (CH<sub>2</sub>-N), 78.18 (CH), 127.38-142.75 (C<sub>Ar</sub>), 173.66 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 5.2 Hz), <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 28.40

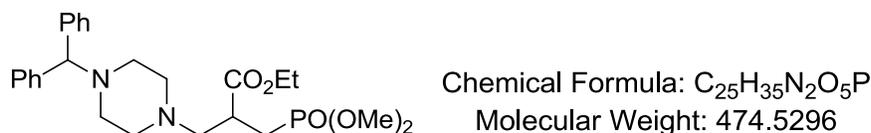
**Ethyl 3-(dimethoxyphosphoryl)-2-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)propanoate**



**26c**

Yield = 78%; Viscous oil;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ): 1.28 (t,  $^3J_{HH} = 6$  Hz, 3H); 2.13 (m, 2H); 2.27 (s, 3H); 2.5 (m, 8H); 2.9 (m, 2H); 3.73 (d,  $^3J_{PH} = 9$  Hz, 6H); 4.17 (q,  $^3J_{HH} = 6$  Hz, 2H); 4.28 (m, 1H),  $^{13}C$  NMR (75.43 MHz,  $CDCl_3$ ): 14.13 ( $CH_3$ ), 25.38 ( $CH_2-P(O)$ ,  $^2J_{HP} = 141.9$  Hz), 27.92 (CH), 46.68 ( $CH_3-N$ ), 52.51 ( $CH_3-O$ ), 55.31 ( $CH_2$ ), 58.55 ( $CH_2$ ), 60.33 ( $CH_2-N$ ), 61.51 ( $CH_2-O$ ), 173.77 (C(O),  $^3J_{HP} = 5.2$  Hz),  $^{31}P$  NMR (121.44 MHz,  $CDCl_3$ ): 31.03

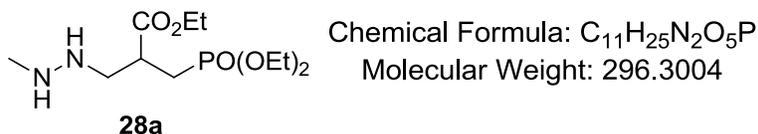
**Ethyl 3-(4-benzhydrylpiperazin-1-yl)-2-((dimethoxyphosphoryl)methyl)propanoate**



**26d**

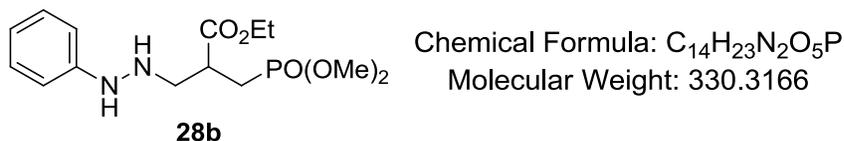
Yield = 83%; Viscous oil;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ): 1.20 (t,  $^3J_{HH} = 6$  Hz, 3H); 2.14 (m, 2H); 2.40 (m, 8H); 2.50 (m, 2H); 2.88 (m, 1H); 3.62 (d,  $^3J_{PH} = 9$  Hz, 6H); 4.12 (q,  $^3J_{HH} = 6$  Hz, 2H); 4.17 (s, 1H); 7.09 (m, 2H); 7.19 (m, 4H); 7.38 (m, 4H).  $^{13}C$  NMR (75.43 MHz,  $CDCl_3$ ): 14.20 ( $CH_3$ ), 25.33 ( $CH_2-P(O)$ ,  $^2J_{HP} = 141.8$  Hz), 38.26 (CH), 52.51 ( $CH_2$ ), 53.21 ( $CH_2-N$ ), 58.18 ( $CH_2-O$ ), 60.49 ( $CH_2-O$ ), 60.55 ( $CH_2-N$ ), 77.05 (CH), 126.58-142.72 ( $C_{Ar}$ ), 173.63 (C(O),  $^3J_{HP} = 5.2$  Hz),  $^{31}P$  NMR (121.44 MHz,  $CDCl_3$ ): 30.89

**Ethyl 3-(diethoxyphosphoryl)-2-((2-methylhydrazinyl)methyl)propanoate**



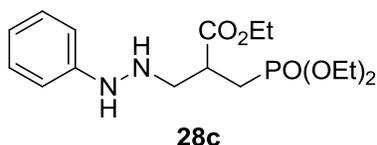
Yield = 68%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.22 (m, 9H); 2.15 (m, 4H); 2.19 (s, 3H); 2.80 (m, 1H); 2.88 (m, 1H); 3.22 (m, 2H); 4.13 (m, 6H); <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 16.29 (CH<sub>3</sub>), 16.44 (CH<sub>3</sub>), 25.66 (CH<sub>2</sub>-P(O)), <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 141.3 Hz), 31.34 (CH), 46.67 (CH<sub>3</sub>-N), 50.28 (CH<sub>2</sub>-N), 57.33 (CH<sub>2</sub>-O), 61.83 (CH<sub>2</sub>-O), 173.58 (C(O)), <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 5.2 Hz), <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 29.08

**Ethyl 3-(dimethoxyphosphoryl)-2-((2-phenylhydrazinyl)methyl)propanoate**



Yield = 71%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.29 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9 Hz, 3H); 2.16 (m, 3H); 2.51 (m, 1H); 3.09 (m, 2H); 3.56 (d, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 9 Hz, 6H); 4.13 (m, 2H); 7.25 (m, 5H); <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.13 (CH<sub>3</sub>), 28.95 (CH<sub>2</sub>-P(O)), <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 141.0 Hz), 52.34 (CH<sub>2</sub>-N), 53.12 (CH<sub>3</sub>-P(O)), 60.92 (CH<sub>2</sub>-O), 121.33-145.13 (C<sub>Ar</sub>), 173.85 (C(O)), <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 5.2 Hz), <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 28.78

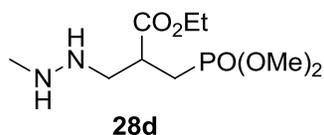
**Ethyl 3-(diethoxyphosphoryl)-2-((2-phenylhydrazinyl)methyl)propanoate**



Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>P  
Molecular Weight: 358.3697

Yield = 66%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.31 (m, 9H); 2.15 (m, 3H); 2.53 (m, 1H); 3.06 (m, 2H); 4.12 (m, 6H); 7.21 (m, 5H); <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.16 (CH<sub>3</sub>), 16.32 (CH<sub>3</sub>), 28.74 (CH<sub>2</sub>-P(O)), <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 142.3 Hz, 53.16 (CH<sub>2</sub>-N), 61.12 (CH<sub>2</sub>-P(O)), 61.83 (CH<sub>2</sub>-O), 123.12-141.25 (C<sub>Ar</sub>), 173.62 (C(O)), <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 5.2 Hz, <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 28.15

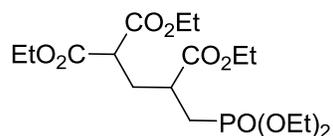
**Ethyl 3-(dimethoxyphosphoryl)-2-((2-methylhydrazinyl)methyl)propanoate**



Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>P  
Molecular Weight: 268.2472

Yield = 73%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.29 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9 Hz, 3H); 2.20 (s, 3H); 2.25 (m, 4H); 2.59 (m, 1H); 3.03 (m, 2H); 3.58 (d, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 9 Hz, 6H); 4.18 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.22 (CH<sub>3</sub>), 27.92 (CH<sub>2</sub>-P(O)), <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 141.4 Hz, 32.12 (CH), 33.52 (CH<sub>3</sub>-N), 53.24 (CH<sub>3</sub>-P(O)), 53.98 (CH<sub>2</sub>-N), 61.29 (CH<sub>2</sub>-O), 173.35 (C(O)), <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 5.2 Hz, <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 29.12

**Triethyl 4-(diethoxyphosphoryl)butane-1,1,3-tricarboxylate**

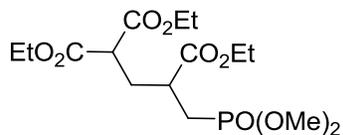


**33a**

Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>O<sub>9</sub>P  
Molecular Weight: 410.3964

Yield = 81 %; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.27 (m, 15H); 1.98 (m, 2H); 2.15 (m, 2H); 2.83 (m, 2H); 3.55 (m, 1H); 4.18 (m, 10H), <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.08 (CH<sub>3</sub>), 16.36 (CH<sub>3</sub>), 28.22 (CH<sub>2</sub>-P(O)), 29.02 (CH), 38.02 (CH<sub>2</sub>), 49.02 (CH), 60.30 (CH<sub>2</sub>-O), 61.56 (CH<sub>2</sub>-O), 63.58 (CH<sub>2</sub>-O), 168.63(C(O)), 173.56 (C(O)), <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 27.19

**Triethyl 4-(dimethoxyphosphoryl)butane-1,1,3-tricarboxylate**

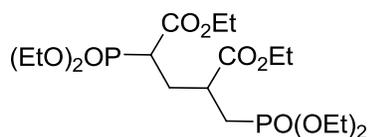


**33b**

Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>O<sub>9</sub>P  
Molecular Weight: 382.3432

Yield = 74 %; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.29 (m, 9H); 2.03 (m, 2H); 2.38 (m, 3H); 3.15 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 1H); 3.63 (d, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 12.0 Hz, 6H); 4.18 (m, 6H), <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.12 (CH<sub>3</sub>), 29.97 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 139.5 Hz), 31.22 (CH<sub>2</sub>), 35.44 (CH), 48.65 (CH), 52.33 (CH<sub>3</sub>-OP(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 6.7 Hz), 61.52 (CH<sub>2</sub>-O), 61.68 (CH<sub>2</sub>-O), 167.82 (C(O)), 173.16 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 5.2 Hz), <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 28.22

**Diethyl 2-(diethoxyphosphoryl)-4-((diethoxyphosphoryl)methyl)pentanedioate**



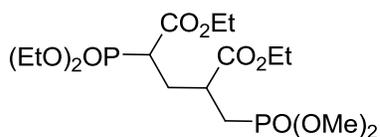
Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>O<sub>10</sub>P<sub>2</sub>

Molecular Weight: 474.4200

**33c**

Yield = 76 %; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.26 (m, 18 H); 2.15 (m, 5 H); 3.66 (m, 1 H); 4.22 (m, 12 H), <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.11 (CH<sub>3</sub>), 14.16 (CH<sub>3</sub>), 16.32 (CH<sub>3</sub>), 17.21 (CH<sub>2</sub>), 25.59 (CH), 31.22 (CH<sub>2</sub>-P(O)), 43.15 (CH), 60.19 (CH<sub>2</sub>-O), 61.51 (CH<sub>2</sub>-O), 61.62 (CH<sub>2</sub>-O), 166.53 (C(O)), 173.35 (C(O)), <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>1</sub> = 22.32 / δ<sub>2</sub> = 23.32 / δ<sub>3</sub> = 31.65 / δ<sub>4</sub> = 31.82

**Diethyl 2-(diethoxyphosphoryl)-4-((dimethoxyphosphoryl)methyl)pentanedioate**



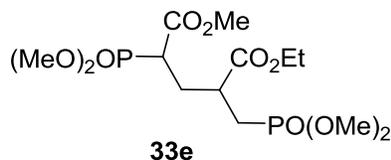
Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>O<sub>10</sub>P<sub>2</sub>

Molecular Weight: 446.3668

**33d**

Yield = 73 %; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.31 (m, 12H); 2.19 (m, 4H); 2.79 (m, 1H); 3.03 (m, 1H); 3.74 (m, 6H); 4.17 (m, 8H), <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.08 (CH<sub>3</sub>), 16.32 (CH<sub>3</sub>), 26.32 (CH<sub>2</sub>-P(O)), 30.59 (CH<sub>2</sub>), 38.47 (CH-C(O)), 43.52 (CH-C(O)), 52.49 (CH<sub>3</sub>-OP(O)), 61.12 (CH<sub>2</sub>-O), 61.67 (CH<sub>2</sub>-O), 62.94 (CH<sub>2</sub>-O), 168.41 (C(O)), 173.37 (C(O)), <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>1</sub> = 21.09 / δ<sub>2</sub> = 21.57 / δ<sub>3</sub> = 30.31 / δ<sub>4</sub> = 30.54

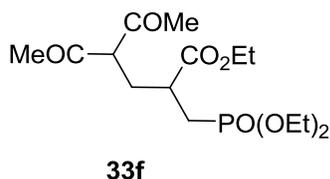
**5-Ethyl 1-methyl 2-(dimethoxyphosphoryl)-4-  
((dimethoxyphosphoryl)methyl)pentanedioate**



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>O<sub>10</sub>P<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 404.2871

Yield = 76 %; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.32 (m, 3 H); 2.21 (m, 5 H); 3.41 (s, 3 H); 3.66 (m, 13 H), 4.18 (m, 2 H), <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.15 (CH<sub>3</sub>), 16.11 (CH<sub>2</sub>), 25.59 (CH), 28.85 (CH<sub>2</sub>-P(O)), 32.12 (CH), 42.13 (CH), 51.88 (CH<sub>3</sub>-O), 53.69 (CH<sub>3</sub>-O), 54.69 (CH<sub>3</sub>-O), 61.33 (CH<sub>2</sub>-O), 61.62 (CH<sub>2</sub>-O), 167.13 (C(O)), 173.78 (C(O)), <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>1</sub> = 21.05 / δ<sub>2</sub> = 21.96 / δ<sub>3</sub> = 29.86 / δ<sub>4</sub> = 30.79

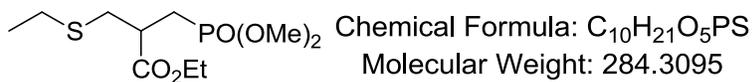
**Diethyl (4-acetyl-2-butyryl-5-oxohexyl)phosphonate**



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>O<sub>7</sub>P  
Molecular Weight: 350.3444

Yield = 61 %; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.27 (m, 9H); 2.20 (m, 9H); 2.72 (m, 2H); 3.77 (m, 1H); 4.12 (m, 6H), <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.14 (CH<sub>3</sub>), 16.36 (CH<sub>3</sub>), 23.16 (CH<sub>3</sub>), 29.20 (C-C(O)), 29.30 (CH<sub>2</sub>-P(O)), 38.24 (CH<sub>2</sub>), 60.79 (CH<sub>2</sub>-O), 61.90 (CH<sub>2</sub>-O), 65.92 (C-C(O)CH<sub>3</sub>), 173.65 (C(O)), 168.41 (C(O)), 191.97 (C(O)), 203.00 (C(O)), <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>1</sub> = 27.75

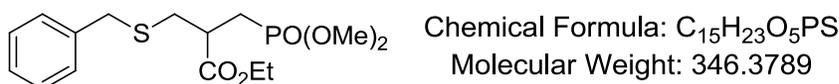
**Ethyl 3-(dimethoxyphosphoryl)-2-((ethylthio)methyl)propanoate**



**50a**

Yield = 88%; viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.25 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 3H), 1.29 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.55 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 3.74 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.0 Hz, 6H), 4.19 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.18 (CH<sub>3</sub>), 14.62 (CH<sub>3</sub>), 25.68 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 142.6 Hz), 26.06 (CH<sub>2</sub>-S), 34.43 (CH-C(O)), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 13.5 Hz), 40.18 (CH<sub>2</sub>-S, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 3.77 Hz), 52.50 (CH<sub>3</sub>-O-P(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 11.3 Hz), 61.15 (CH<sub>2</sub>-O-C(O)), 173.12 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 8.3 Hz); <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 31,25; HRMS Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>PS 285.0926, found 285.0922

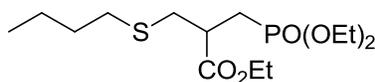
**Ethyl 3-(benzylthio)-2-((dimethoxyphosphoryl)methyl)propanoate**



**50b**

Yield = 92%; viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.26 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 3H), 2.13 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 3.62 (d, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 9 Hz, 6H), 3.70 (s, 2H), 4.16 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 4H), 7.26 (m, 5H); <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.14 (CH<sub>3</sub>), 25.68 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 141.8 Hz), 33.96 (CH-C(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 14.3 Hz), 36.00 (CH<sub>2</sub>-S), 39.74 (CH<sub>2</sub>-S, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 3.7 Hz), 52.44 (CH<sub>3</sub>-O-P(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 11.3 Hz), 61.12 (CH<sub>2</sub>-O-C(O)), 127.11-137.72 (C<sub>Ar</sub>), 172.98 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 7.5 Hz); <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 31.23; HRMS Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>PS 347.1082, found 347.1084

**Ethyl 3-(butylthio)-2-((diethoxyphosphoryl)methyl)propanoate**

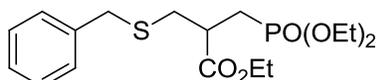


**50c**

Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>O<sub>5</sub>PS  
Molecular Weight: 340.4158

Yield = 90%; viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.75 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 3H), 1.15 (m, 9H), 1.26 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 2.36 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.93 (m, 4H), 4.02 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 13.43 (CH<sub>3</sub>), 13.96 (CH<sub>3</sub>), 16.22 (CH<sub>3</sub>), 21.67 (CH<sub>2</sub>), 26.50 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 143.3 Hz), 31.35 (CH<sub>2</sub>), 31.74 (CH<sub>2</sub>-S), 34.74 (CH-CO<sub>2</sub>Et, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 12.8 Hz), 40.17 (CH<sub>2</sub>-S, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 3.0 Hz), 60.85 (CH<sub>2</sub>-O-P(O)), 61.62 (CH<sub>2</sub>-O-C(O)), 173.01 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 8.3 Hz); <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 28.62; HRMS Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>PS 341.1552, found 341.1561

**Ethyl 3-(benzylthio)-2-((diethoxyphosphoryl)methyl)propanoate**

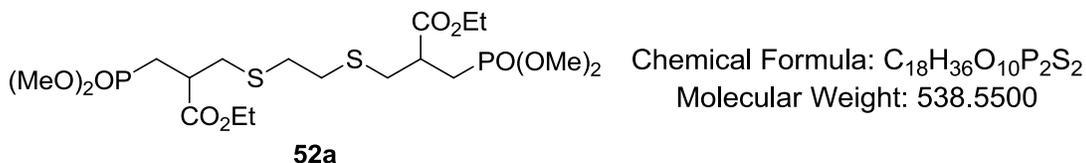


**50d**

Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>O<sub>5</sub>PS  
Molecular Weight: 374.4320

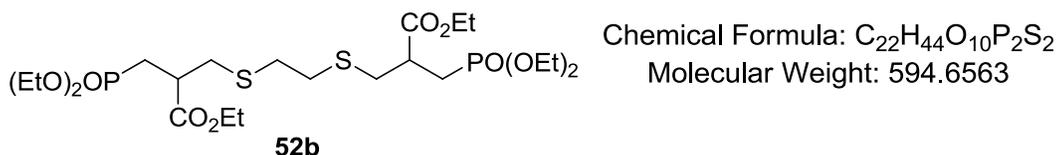
Yield = 89%; viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.21 (m, 6H), 2.10 (m, 2H), 2.67 (m, 3H), 3.68 (s, 2H), 4.22 (m, 6H), 7.18 (m, 5H); <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.19 (CH<sub>3</sub>), 16.33 (CH<sub>3</sub>), 26.28 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 140.9 Hz), 32.01 (CH-C(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 12.8 Hz), 38.00 (CH<sub>2</sub>-S), 40.14 (CH<sub>2</sub>-S, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 3.7 Hz), 50.44 (CH<sub>3</sub>-O-P(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 11.3 Hz), 62.03 (CH<sub>2</sub>-O-C(O)), 130.19–139.35 (C<sub>Ar</sub>), 172.63 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 7.5 Hz); <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 30.89

**Diethyl 3,3'-(ethane-1,2-diylbis(sulfanediyl))bis(2-  
((dimethoxyphosphoryl)methyl)propanoate)**



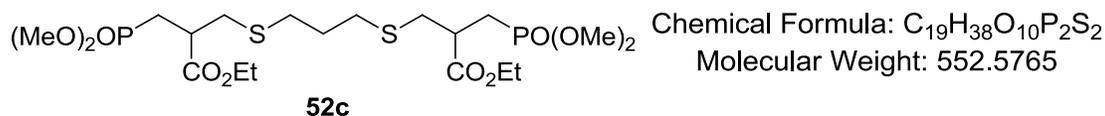
Yield = 74%; viscous; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.28 (m, 6H), 2.19 (m, 4H), 2.66 (m, 10H), 3.53 (d, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 9.0 Hz, 12H), 4.19 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>1</sub> = 14.21 / δ<sub>2</sub> = 14.25 (CH<sub>3</sub>), 28.33 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 142.0 Hz), 30.31 (CH<sub>2</sub>-S), 36.18 (CH-C(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 10.9 Hz), 40.40 (CH<sub>2</sub>-S, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 3.0 Hz), 51.95 (CH<sub>3</sub>-O-P(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 10.8 Hz), δ<sub>1</sub> = 61.22 / δ<sub>2</sub> = 61.29 (CH<sub>2</sub>-O-C(O)), 172.93 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 9.0 Hz); <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>1</sub> = 29.45 / δ<sub>2</sub> = 29.51

**Diethyl 3,3'-(ethane-1,2-diylbis(sulfanediyl))bis(2-((diethoxyphosphoryl)methyl)propanoate)**



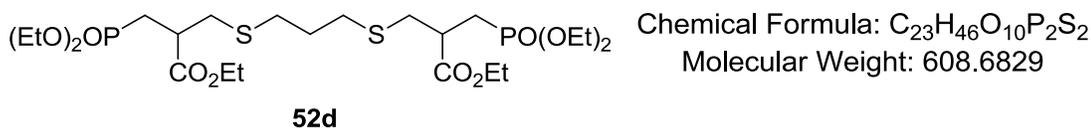
Yield = 82%; viscous; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.30 (m, 18H), 2.15 (m, 4H), 2.73 (s, 2H), 2.85 (m, 6H), 2.96 (m, 2H), 4.14 (m, 12H); <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>1</sub> = 14.15 / δ<sub>2</sub> = 14.16 (CH<sub>3</sub>), δ<sub>1</sub> = 16.34 / δ<sub>2</sub> = 16.42 (CH<sub>3</sub>), 26.67 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 142.6 Hz), 31.57 (CH<sub>2</sub>-S), 32.13 (CH<sub>2</sub>-S), 34.69 (CH-C(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 12.8 Hz), 40.40 (CH<sub>2</sub>-S, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 3.0 Hz), δ<sub>1</sub> = 61.16 / δ<sub>2</sub> = 61.19 (CH<sub>2</sub>-O-P(O)), δ<sub>1</sub> = 61.92 / δ<sub>2</sub> = 61.94 (CH<sub>2</sub>-O-C(O)), 172.93 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 9.0 Hz); <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>1</sub> = 28.32 / δ<sub>2</sub> = 28.35

**Diethyl 3,3'-(methylenebis(sulfanediyl))bis(2-((dimethoxyphosphoryl)methyl)propanoate)**



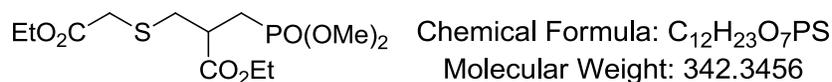
Yield = 41%; viscous; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.03 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 6H), 1.58 (qun, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 2H), 1.95 (m, 4H), 2.36 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 4H), 2.53 (m, 4H), 2.69 (m, 2H), 3.47 (d, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 10.0 Hz, 12H), 3.93 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 4H); <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 13.96 (CH<sub>3</sub>), 25.42 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 142.6 Hz), 28.59 (CH<sub>2</sub>), 30.56 (CH<sub>2</sub>-S), 34.47 (CH-C(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 13.5 Hz), 39.93 (CH<sub>2</sub>-S, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 4.5 Hz), 52.24 (CH<sub>3</sub>-O-P(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 11.3 Hz), 60.9 (CH<sub>2</sub>-O-C(O)), 172.69 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 9.0 Hz); <sup>31</sup>P NMR (80.96 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 30.85; HRMS Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>39</sub>O<sub>10</sub>P<sub>2</sub>S<sub>2</sub> 553.1460, found 553.1459.

**Diethyl 3,3'-(propane-1,3-diylbis(sulfanediyl))bis(2-((diethoxyphosphoryl)methyl)propanoate)**



Yield = 40%; viscous; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.26 (m, 18H), 1.79 (qun, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 2H), 2.07 (m, 4H), 2.57 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 4H), 2.74 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 4.08 (m, 12H); <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.10 (CH<sub>3</sub>), 16.35 (CH<sub>3</sub>), 26.62 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 143.3 Hz), 28.78 (CH<sub>2</sub>), 30.84 (CH<sub>2</sub>-S), 34.71 (CH-C(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 12.8 Hz), 40.24 (CH<sub>2</sub>-S, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 3.01 Hz), 61.08 (CH<sub>2</sub>-O-P(O)), 61.79 (CH<sub>2</sub>-O-C(O)), 173.05 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 9.0 Hz); <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 29.34; HRMS Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>46</sub>NaO<sub>10</sub>P<sub>2</sub>S<sub>2</sub> 631.1910, found 631.1905

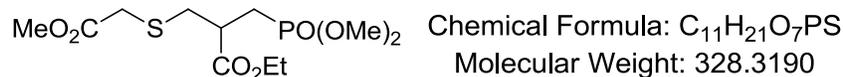
**Ethyl 3-(dimethoxyphosphoryl)-2-(((2-ethoxy-2-oxoethyl)thio)methyl)propanoate**



**56a**

Yield = 89%; viscous; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.30 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 6H), 2.15 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.74 (d, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 9.0 Hz, 6H), 4.19 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.00 Hz, 4H); <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.14 (CH<sub>3</sub>), 14.16 (CH<sub>3</sub>), 25.78 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 142.6 Hz), 33.59 (CH<sub>2</sub>-S), 35.11 (CH-C(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 13.5 Hz), 39.81 (CH<sub>2</sub>-S), 52.56 (CH<sub>3</sub>-O-P(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 11.3 Hz), 61.28 (CH<sub>2</sub>-O-C(O)), 61.44 (CH<sub>2</sub>-O-C(O)), 170.07 (C(O)), 172.83 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 8.3 Hz); <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 30.82; HRMS Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub>PS 343.0980, found 343.0988

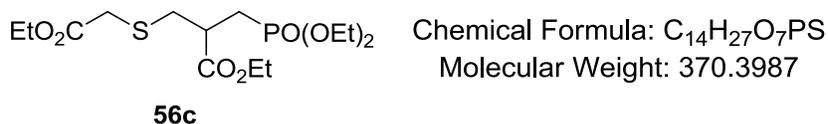
**Ethyl 3-(dimethoxyphosphoryl)-2-(((2-methoxy-2-oxoethyl)thio)methyl)propanoate**



**56b**

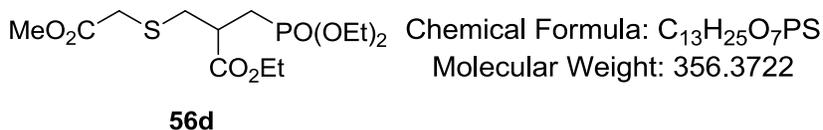
Yield = 73%; viscous; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.30 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 3H), 2.18 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 3.27 (s, 2H), 3.75 (m, 9H), 4.19 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 4H); <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.16 (CH<sub>3</sub>), 25.83 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 142.6 Hz), 33.46 (CH<sub>2</sub>-S), 35.15 (CH-C(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 13.5 Hz), 39.88 (CH<sub>2</sub>-S), 52.44 (CH<sub>3</sub>-O-C(O)), 52.57 (CH<sub>3</sub>-O-P(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 10.5 Hz), 61.31 (CH<sub>2</sub>-O-C(O)), 170.54 (C(O)), 172.81 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 9.0 Hz); <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 30.81; HRMS Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>PS 329.0824, found 329.0822

**Ethyl 3-(diethoxyphosphoryl)-2-(((2-ethoxy-2-oxoethyl)thio)methyl)propanoate**



Yield = 70%; viscous; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.32 (m, 12H), 2.20 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 4.13 (m, 8H); <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.16 (CH<sub>3</sub>), 16.35 (CH<sub>3</sub>), 16.37 (CH<sub>3</sub>), 26.92 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 142.6 Hz), 33.73 (CH<sub>2</sub>-S), 35.19 (CH-C(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 12.8 Hz), 40.01(CH<sub>2</sub>-S), 61.12 (CH<sub>2</sub>-O-P(O)), 61.81 (CH<sub>2</sub>-O-C(O)), 61.84 (CH<sub>2</sub>-O-C(O)), 169.95 (C(O)), 172.82 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 8.30 Hz); <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 27.69

**Ethyl 3-(diethoxyphosphoryl)-2-(((2-methoxy-2-oxoethyl)thio)methyl)propanoate**



Yield = 71%; viscous; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.20 (m, 9H), 2.12 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 3.14 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 4.01 (m, 6H); <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.01 (CH<sub>3</sub>), 16.20 (CH<sub>3</sub>), 26.67 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 143.3 Hz), 33.29 (CH<sub>2</sub>-S), 34.98 (CH-C(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 12.8 Hz), 39.77 (CH<sub>2</sub>-S), 52.30 (CH<sub>3</sub>-O-C(O)), 61.08 (CH<sub>2</sub>-O-P(O)), 61.77 (CH<sub>2</sub>-O-C(O)), 170.38 (C(O)), 172.75 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 9.0 Hz); <sup>31</sup>P NMR (80.96 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 28.88; HRMS Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>PS 357.1137, found 357.1140

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Yaccoubi, F.; Efrit, M. L.; Zantour, H. *J. Soc. Chim. Tunisie*. **2005**, 7, 89.
- (2) M'rabet, H.; Efrit, M. L.; Zantour, H. *J. Soc. Alger. Chim.* **2004**, 14, 197.
- (3) Dridi, K.; Efrit, M. L.; Zantour, H. *J. Soc. Chim. Tunisie*. **2005**, 7, 43.
- (4) M'Hamed, M. O.; M'rabet, H.; Efrit, M. L. *C. R. Chimie*. **2007**, 10, 1147.
- (5) M'rabet, H.; M'hamed, M. O.; Efrit, M. L. *Synth Comm.* **2009**, 39, 1665.
- (6) M'rabet, H.; Zantour, H. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2004**, 179, 25.
- (7) Moonen, K.; Laureyn, I.; Stevens, C. V. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6177.
- (8) Kerst, F. A.; Douros, J.; John, D. *United States Patent*, Jan. 1, **1974**, 3,783,160.
- (9) (a) Badkar, P. A.; Rath, N. P.; Spilling C. D. *Org. lett.* **2007**, 9, 3619; (b) Matziari, M.; Georgiadis, D.; Dive, V.; Yiotakis, A. *Org. let.* **2001**, 3, 659; (c) Bentley, R. L.; Dingwall, J. G. *Synthesis* **1985**, 552.
- (10) Avci, D.; Albayrak, A. Z. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2003**, 41, 2207.
- (11) Janecki, T.; Bodalski, R. *Synthesis* **1990**, 799.
- (12) Basaviah, D.; Pandiaraju, S.; *Tetrahedron* **1996**, 52, 2261.
- (13) McFadden, H. G.; Harris, R. L. N.; Jenkins, C. L. D. *Aust. J. Chem.* **1989**, 42, 301.
- (14) Davidson, R. M.; Kenyon, G. L. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1030.
- (15) Bentley, R. L. Dingwall, J. G. *Synthesis* **1985**, 552.
- (16) Janecki, T.; Bodalski, R. *Synthesis* **1989**, 506.
- (17) (a) Nishida, H.; Miyazaki, Y.; Kitamura, Y.; Ohashi, M.; Matsusue, T.; Okamoto, A.; Hosaka, Y.; Ohnishi, S.; Mochizuki, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, 1237; (b) Brown, G. R.; Foubister, A. J.; Johnson, M. C.; Newcombe, N. J.; Waterson, D.; Wells, S. L. *Bioorg. Med.*

*Chem. Lett.* **2001**, *16*, 2213; (c) Bhandari, K.; Srivastava, S.; Shanker, G.; Nath, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *5*, 1739.

(18) (a) Krawczyk, H. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2263; (b) Krawczyk, H. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 3357; (c) Krawczyk, H. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1995**, *101*, 221.

(19) (a) Pernak, J.; Kmiecik, R. Weglewski, J.; *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1535; (b) Miller, R. C.; Bradley, J. S.; Hamilton, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *78*, 5299.

(20) Byun, H.; Reddy, K. C.; Bittman, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1371.

(21) Villieras, J.; Rambaud, M. *Org. Synth. Coll.* **1993**, *8*, 265.

(22) Villiéras, J.; Rambaud, M. *Synthesis* **1982**, 924.

(23) Byun, H.; Reddy, K. C.; Bittman, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1371.

(24) Alexander, J.; Renyer, M. L.; Veerapanane, H. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 3875.

(25) Villieras, J.; Rambaud, M. *Org. Synth. Coll.* **1988**, *66*, 220.

(26) Poon, T.; Mundy, B. P.; Shattuck, T. W. *J. Chem. Ed.* **2002**, *79*, 264.

(27) Mather, B. D.; Viswanathan, K.; Miller, K. M.; Long, T. E. *Prog. Polym. Sci.* **2006**, *31*, 487.

(28) Liu, Y.-K.; Ma, C.; Jian, K.; Liu, T.-Y. ; Chen, Y.-C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2848.

(29) Woodward, R. B.; Sondheimer, F.; Taub, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4057.

(30) Bhanja, C.; Jena, S.; Nayak, S.; Mohapatra, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1668.

(31) (a) Comesse, S.; Sanselme, M.; Daïch, A.; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5566; (b) Samarat, A.; Kraïem, J. B.; Ayed, T. B.; Amri, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9540.

(32) Damera, K.; Reddy, K. L.; Sharma, G. V. M. *Lett. Org. Chem.* **2009**, *6*, 151.

(33) (a) Hayao, S.; Schut, R. N. *J. Med. Chem.* **1961**, *26*, 3414; (b) Orjales, A.; Alonso-Cires, L.; Labeaga, L.; Corco' stegui, R. *J. Med. Chem.* **1995**, *8*, 1273; (c) Ahmad, Y. E.; Laurent, E.;

- Maillet, P.; Talab, A.; Teste, J. F.; Dohkan, R.; Tran, G.; Ollivier, V. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 952.
- (34) Leh, T.-P.; Wei, L.-L. *Synlett* **1998**, *9*, 975.
- (35) Varala, R.; Alam, M. M.; Adapa, S. R. *Synlett* **2003**, *5*, 720.
- (36) Damera, K.; Reddy, K. L.; Sharma, G. V. M. *Lett. Org. Chem.* **2009**, *6*, 151.
- (37) Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8735.
- (38) You, L.; Feng, S.; An, R.; Wang, X.; Bai, D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5147.
- (39) Basu, B.; Das, P.; Hossain, I. *Synlett* **2004**, *14*, 2630.
- (40) Tangallapally, R. P.; Yendapally, R.; Lee, R. E.; Lenaerts, A. J. M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 8261.
- (41) Komoto, T.; Okada, T.; Sato, S.; Nino, T.; Oka, T.; Sakamoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, 1314.
- (42) Nishida, H.; Miyazaki, Y.; Kitamura, Y.; Ohashi, M.; Matsusue, T.; Okamoto, A.; Hosaka, Y.; Ohnishi, S.; Mochizuki, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, 1237.
- (43) Brown, G. R.; Foubister, A. J.; Johnson, M. C.; Newcombe, N. J.; Waterson, D.; Wells, S. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *16*, 2213.
- (44) Kumar, R.; Chaudhary, P.; Nimesh, S.; Chandra, R. *Green Chem.* **2006**, *8*, 356.
- (45) Ai, X.; Wang, X.; Liu, J. -M.; Ge, Z. -M.; Cheng, T. -M.; Li, R. -T. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5373.
- (46) Ying, A. -G.; Liu, L.; Wu, G. -F.; Chen, G.; Chen, X. -Z.; Ye, W. -D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1653.
- (47) (a) Sibi, M. P.; Soeta, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4522; (b) Prieto, A.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M.; Vázquez, J.; Alvarez, E. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4609.

- (48) Kantam, M. L.; Srinivas, P.; Yadav, J.; Likhar, P. R.; Bhargava, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4882.
- (49) (a) Martínez, A.; Zumbansen, K.; Döhring, A.; Gemmeren, M. V.; List, B. *Synlett* **2014**, *25*, 932 (b) Maya, V.; Raj, M.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2593.
- (50) (a) Liu, D.; Canales, E.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1498 (b) Hayashi, Y.; Samanta, S.; Gotoh, H.; Ishikawa, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6634.
- (51) (a) Hong, S. H.; Sander, D. P.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160. (b) Galan, B. R.; Kalbarczyk, K. P.; Szczepankiewicz, K. P.; Keister, J. B.; Diver, S. T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1203.
- (52) (a) Wroblewski, A. E.; Bansal, V.; Kisanga, P.; Verkade, J. G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 561; (b) Sundararajan, G.; Prabakaran, N. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 389; (c) Mather, B. D.; Viswanathan, K.; Miller, K. M.; Long, T. E. *Prog. Polym. Sci.* **2006**, *31*, 487.
- (53) (a) A. Michael, *Am. Chem. J.* **1887**, *9*, 112; (b) Tokoroyama, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2009.
- (54) (a) Bergmann, E. D.; Ginsburg, D.; Pappo, R. *Org. React.* **1959**, *10*, 179; (b) Kobayashi, S. *Synlett* **1994**, 689.
- (55) Ranu, B. C.; Bhar, S.; Sarkar, D. C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2811.
- (56) Alvarez, S. G.; Hasegawa, S.; Hirano, M.; Komiyama, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5209.
- (57) Kim, D. Y.; Huh, S. C.; Kim, S. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6299.
- (58) Dell'Anna, M. M.; Gallo, V.; Mastroilli, P.; Nobile, C. F.; Romanazzi, G.; Suranna, G. P. *Chem. Commun.* **2002**, 434.
- (59) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Baishya, G.; Narsaiah, A. V. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 102.
- (60) Ranu, B. C.; Banerjee, S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3049.
- (61) Sharma, G.; Kumar R.; Chakraborti, K. A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *263*, 143.

- (62) Nishimura K.; Tomioka K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 431.
- (63) Watts, S. F. *Atoms. Environ.* **2000**, *34*, 7561.
- (64) Cavallito, C. J.; Bailey, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1950.
- (65) Block, E.; Deaorazio, R. *Pure & Appl. Chem.* **1994**, *6*, 2205.
- (66) Faridoon, Hussein, W. M.; Islam, N. U.; Guddat, L. W.; Schenk, G.; McGeary, R. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2555.
- (67) Bickley, J. F.; Ciucci, A.; Evans, P.; Roberts, S. M.; Ross, N.; Santoro, M. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3221.
- (68) Venugopalan, B.; Karnik, P. J.; Bapat, C. P.; Chatterjee, D. K.; Iyer, N.; Lepcha, D. *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, *30*, 697.
- (69) Xu, W.; Li, S.; He, M.; Yang, S.; Li, X.; Li, P.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 5821.
- (70) Reedijk, J. J. *Inorg Biochem.* **2012**, *115*, 182.
- (71) Catrin, S.; Günther, A. J.; Matich, K. B.; Marsh, L. N. *Phytochemistry* **2010**, *71*, 742.
- (72) Burdock, G.A., 2004. Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients, fifth ed. CRC Press, Boca Raton.
- (73) (a) Russell, R. G.; Watts, N. B.; Ebetino, F. H.; Rogers, M. J.; *Osteoporos Int.* **2008**, *19*, 733.
- (74) Lassaux, P.; Hamel, M.; Gulea, M.; Delbrück, H.; Mercuri, P. S.; Horsfall, L.; Dehareng, D.; Kupper, M.; Frère, J-M.; Hoffmann, K.; Galleni, M.; Bebrone, C.; *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4862.
- (75) Rogers, M. J.; Crockett, J. C.; Coxon, F. P.; Mönkkönen, J. *Bone.* **2011**, *49*, 34.
- (76) Hamel, M.; Lecinq, M.; Gulea, M.; Kozelka, J.; *J. Organomet. Chem.* **2013**, *745–746*, 206.
- (77) Fujita, E.; Nagao, Y. *Bioorg. Chem.* **1977**, *6*, 287.

- (78) (a) Kumar, A.; Salunkhe, R. V.; Rane, R. A.; Dike, S. Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 485. (b) Fujita, E.; Nagao, Y. *J. Bioorg. Chem.* **1977**, 6, 287.
- (79) (a) Abrunhosa, I.; Drabowicz, J.; Grach, G.; Gulea, M.; Hamel, M.; Masson, S.; Mikolajczyk, M.; Vazeux, M. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2005**, 180, 1267; (b) Masson, S.; Saint-Clair, J.-F.; Saquet, M. *Synthesis* **1993**, 485; (c) Masson, S.; Saint-Clair, J.-F.; Dore, A.; Saquet, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1996**, 133, 951.
- (80) Ranu, B. C.; Dey, S. S.; Hajra, A. *Tetrahedron* **2003**, 59, 2417.
- (81) Pore, D. M.; Soudagar, M. S.; Desai, U. V.; Thopate, T. S.; Wadagaonkar, P. P.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 9325.
- (82) Ranu, B. C.; Dey, S. S. *Tetrahedron* **2004**, 60, 4183.
- (83) Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Jafarpour, M.; Ghaderi, A. *J. Mol. Catal A: Chem.* **2006**, 249, 98.
- (84) Peng, A.; Rosenblatt, R.; Nolin, K. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2712.
- (85) Kuhnt, T.; Herrmann, A.; Benczedi, D.; Weder, C.; Foster, E. J. *RSC Adv*, **2014**, 4, 50882.
- (86) Kuhnt, T.; Herrmann, A.; Benczedi, D.; Foster, E. J.; Weder, C. *Polym, Chem.* **2015**, 6, 6553.
- (87) Ranu, B. C.; Bhar, S.; Chakraborti, R. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 7349.
- (88) Paterson, I.; Price, L. G. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2829.
- (89) Xu, C.; Bartley, J. K.; Enache, D. I.; Knight, D. W.; Lunn, M.; Lok, M.; Hutchings, G. J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2454.
- (90) Sneddon, H. F.; Heuvel A. V. D.; Hirsch, A. K. H.; Booth, R. A.; Shaw, D. M.; Gaunt, J.; Ley, S. V. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2715.
- (91) Ranu, B. C.; Banerjee, S.; Jana, R. *Tetrahedron* **2007**, 63, 776.

(92) Robert, J. F.; Xicluna, A.; Ombetta, J. E.; Alhassan, M.; Mercier, M. F.; Dankar, A.; Guinchar, C.; Laude, B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1992**, 129, 478.

(93) Juarez, E.; Garcia, A.; Hommer, H.; Salas, M.; Gordillo, B. *Heteroat. Chem.* **2006**, 17, 289.

(94) Chakka, S. K.; Cele, Z.; Sosibo, S. C.; Francis, V.; Arvidsson, P. I.; Kruger, H. G.; Maguire, G.; Govender, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 23, 616.

(95) Hui, Y.; Jiang, J.; Wang, W.; Chen, W.; Cai, Y.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 4290.

## *Chapitre II*

### *Préparation de $\gamma$ -lactames $\alpha,\beta$ -insaturés phosphonométhylés*

## Introduction

Dans le cadre du développement de nouvelles voies de synthèse de composés hétérocycliques, axe de recherche de notre équipe, nous avons envisagé l'utilisation des allylphosphonates **1** comme précurseurs de synthèse d'hétérocycles phosphonates. Les hétérocycles possédant un groupe phosphonate sont particulièrement intéressants. En effet, certains hétérocycles phosphonates, ont été évalués comme de puissants inhibiteurs de la polymérase NS5B, protéine du virus de l'hépatite C.<sup>[1]</sup> D'autres agissent comme des inhibiteurs de lipases microbiennes.<sup>[2]</sup> Il existe également des nucléosides à base d'aza-hétérocycles phosphonates qui ont été approuvés pour le traitement de différentes infections virales.<sup>[3]</sup> D'autres hétérocycles phosphonates sont utilisés comme promédicaments tels que le «*fumarate de ténofovir disoproxil*», un anti-VIH.<sup>[4]</sup>

Vu l'intérêt croissant porté aux synthons phosphonates, l'objectif principal de ce chapitre est la synthèse de nouveaux hétérocycles phosphonates. Nous nous sommes intéressés à la synthèse de dérivés de pyrrolidin-2-ones, connues aussi sous le nom de  $\gamma$ -lactames. Ces aza-hétérocycles, présentent un large spectre d'activités pharmaceutiques et biologiques qui attirent l'intérêt de la communauté scientifique.<sup>[5, 6]</sup> En effet, certains présentent des activités antifongiques,<sup>[7]</sup> anti-angiogènes<sup>[8]</sup> et antibactériennes.<sup>[9]</sup> D'autres ont été aussi identifiés comme agents anti-hypertenseurs,<sup>[10]</sup> psychotropes<sup>[11]</sup> ou antimuscariniques.<sup>[12]</sup> Bien que quelques méthodes de synthèse de  $\gamma$ -lactames phosphonates soient décrites,<sup>[13]</sup> leurs analogues  $\alpha,\beta$ -insaturés ont à peine été rapportés, et les dérivés de l'acide tétramique phosphonate sont les meilleurs représentants de cette série.<sup>[14, 15]</sup>

En raison des propriétés biologiques des dérivés de  $\gamma$ -lactames, ainsi que leurs utilisations en synthèse organique, nous avons pensé enrichir cette famille par la synthèse d'une nouvelle série de  $\gamma$ -lactames  $\alpha,\beta$ -insaturés phosphonométhylés à partir des allylphosphonates **1**.

## I- Applications des $\gamma$ -lactames $\alpha,\beta$ -insaturés

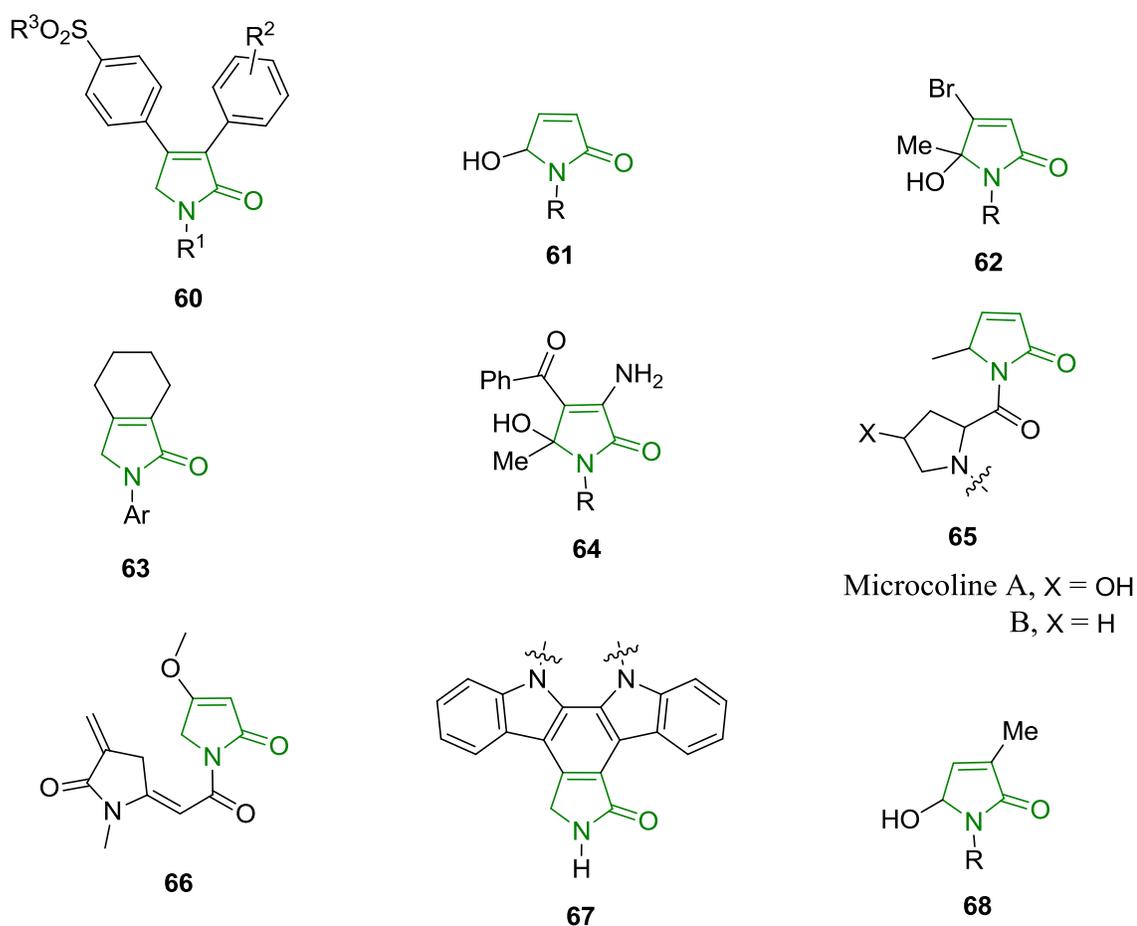
### I-1- Propriétés biologiques des $\gamma$ -lactames $\alpha,\beta$ -insaturés

Les  $\gamma$ -lactames  $\alpha,\beta$ -insaturés, également appelés 1,5-dihydropyrrol-2-ones ou 3-pyrrolin-2-ones, constituent une sous-classe de la famille générale de  $\gamma$ -lactames. Le large spectre d'activités pharmaceutiques et biologiques affichées par ces aza-hétérocycles a attiré l'intérêt des chercheurs.<sup>[16]</sup>

- ❖ Par exemple, Cheng et coll.<sup>[17]</sup> ont montré qu'une série de 3,4-diaryl-3-pyrrolin-2-ones **60** constitue une classe d'inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), une enzyme responsable de douleur osseuse et d'états inflammatoires.
- ❖ Les 5-hydroxy-3-pyrrolin-2-ones **61** se sont révélées utiles dans le traitement de patients souffrant d'asthénies intellectuelles ou nerveuses, de défaillances de la mémoire et de la tension mentale.<sup>[18]</sup>
- ❖ Des composés apparentés de la 4-bromo-5-hydroxy-pyrrolin-2-one **62**, ont été décrits comme responsables de l'activité antinéoplasique dans les cellules tumorales de souris blanches et certains de ces composés ont été utilisés pour bloquer la prolifération des cellules cancéreuses.<sup>[19]</sup>
- ❖ Une série de *N*-aryl-hexahydroisindolones **63** ont montré une activité d'inhibition de protoporphyrinogène oxydase (PPO), enzyme qui intervient dans la biosynthèse de la chlorophylle.<sup>[20]</sup>
- ❖ Palumbo et coll.<sup>[21]</sup> ont montré également que les  $\gamma$ -lactames  $\alpha,\beta$ -insaturés **64** présentent une activité anxiolytique, et donc leur intérêt dans le traitement des troubles du sommeil de courte durée.
- ❖ Le motif hétérocyclique  $\gamma$ -lactame  $\alpha,\beta$ -insaturé, est également présent dans de nombreux produits naturels tels que les microcolines A et B qui présentent des activités

antibactériennes et antitoxiques<sup>[22]</sup> ou dans la pukéléimide E **66** qui est isolée à partir d'une variété d'algues marines.<sup>[23]</sup>

- ❖ Les 3-pyrrolin-2-ones sont également des unités structurales importantes dans un autre produit naturel qui est la staurosporine **67**. Cette molécule possède des activités antifongiques et antihypertensives.<sup>[24]</sup> Elle est isolée à partir des bactéries du genre *Streptomyces*.<sup>[25]</sup>
- ❖ Reiche et coll.<sup>[26]</sup> se sont intéressés à la synthèse des *N*-alkyl-5-hydroxy-3-méthylpyrrolones **68** qui présentent des activités antitumorales. Elles font aussi partie des dérivés de jatropham,<sup>[27]</sup> un produit naturel existant dans quelques plantes.



**Figure 1.**  $\gamma$ -lactames  $\alpha,\beta$ -insaturés biologiquement actifs.

## I-2- Les $\gamma$ -lactames $\alpha,\beta$ -insaturés comme précurseurs de synthèse

En raison de leur caractère multifonctionnel, les  $\gamma$ -lactames  $\alpha,\beta$ -insaturés ont été les substrats de plusieurs transformations, telles que les additions conjuguées,<sup>[28]</sup> les réactions de cycloadditions,<sup>[29]</sup> la chimie d'ion acyliminium<sup>[30]</sup> et les substitutions allyliques.<sup>[31]</sup>

Certains  $\gamma$ -lactames  $\alpha,\beta$ -insaturés sont considérés comme précurseurs de plusieurs composés biologiquement actifs. Généralement, et en raison des conditions opératoires impliquées, les  $\gamma$ -lactames sont décrits sous forme N-protégés par le carbamate de tert-butyle (Boc).

Par exemple, Wustrow et coll.<sup>[32]</sup> ont utilisé la 5-méthyl-3-pyrroline-2-one **69** pour préparer des  $\gamma$ -amino-acides, analogues du Baclofen, qui présente une activité antiépileptique. La réaction commence par une addition conjuguée du réactif de Grignard en présence de CuBr, suivie d'une hydrolyse acide (Schéma 1a). Des réactions similaires, utilisant d'autres  $\gamma$ -lactames  $\alpha,\beta$ -insaturés comme précurseurs pour préparer d'autres amino-acides, ont été rapportées.<sup>[33]</sup>

Des  $\gamma$ -lactames  $\alpha,\beta$ -insaturés sont également utilisés pour préparer quelques dérivés de pyrrolizine,<sup>[34]</sup> analogues de casuarine<sup>[35]</sup> et d'hyacinthacine C<sub>1</sub>,<sup>[36]</sup> qui sont des produits naturels isolés de différents types d'arbres et plantes (Schéma 1b).

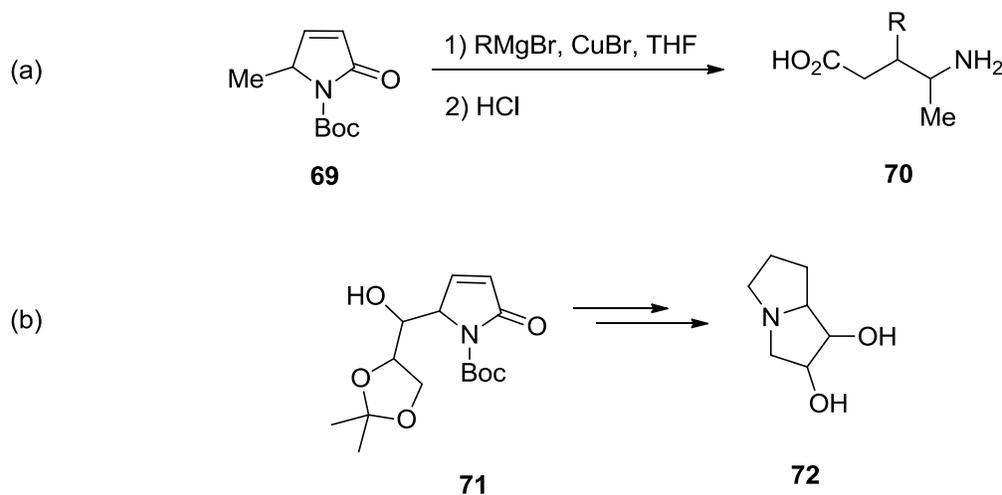


Schéma 1

L'entérolactone **74** est une substance végétale qui présente des activités cytotoxiques et fongitoxiques.<sup>[37]</sup> Takabe et coll.<sup>[38]</sup> ont décrit un schéma synthétique pour préparer ce composé naturel à partir du *N*-benzyl- $\gamma$ -lactame  $\alpha,\beta$ -insaturé **73** (Schéma 2a).

A leur tour, Barrett et coll.<sup>[39]</sup> ont utilisé le  $\gamma$ -lactame  $\alpha,\beta$ -insaturé **75** comme précurseur pour décrire une synthèse totale en 7 étapes de la pramanicine B **76**. Ce produit naturel est connu pour son utilisation en tant qu'agent antifongique (Schéma 2b).

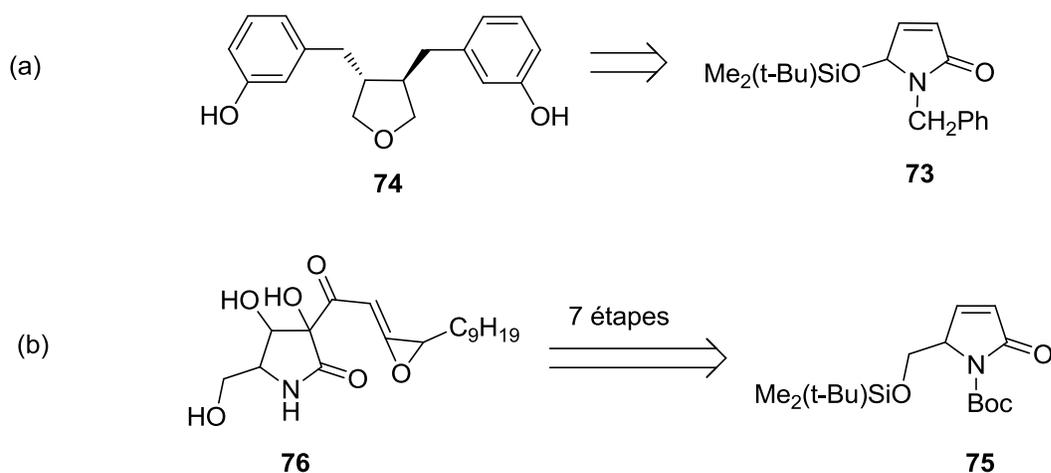


Schéma 2

Plusieurs autres travaux ont montré que les  $\gamma$ -lactames  $\alpha,\beta$ -insaturés sont les précurseurs polyvalents pour la synthèse d'un large éventail de composés biologiquement actifs.<sup>[40]</sup>

## II- Rappel bibliographique sur les méthodes de synthèse de $\gamma$ -lactames $\alpha,\beta$ -insaturés

Parmi les premières publications rapportant la synthèse de  $\gamma$ -lactames  $\alpha,\beta$ -insaturés, nous trouvons les travaux de Thebtaranonth et coll.<sup>[41]</sup> qui montrent que la réaction du diméthylènesuccinate de diméthyle **77** avec quelques amines primaires permet l'obtention des lactames **79** (Schéma 3a). Avec cette méthode, les produits ont été obtenus avec des rendements ne dépassant pas 57% en raison de l'obtention de l'adduit de Michael **78**, un intermédiaire qui ne se cyclise que partiellement.

Grison et coll.<sup>[42]</sup> quant à eux, ont proposé une autre stratégie de synthèse pour former des  $\gamma$ -lactames  $\alpha,\beta$ -insaturés, qui consiste à préparer des aminoesters par une réaction de type Horner entre des phosphonoacétates et des amino-aldéhydes. Les composés **80** formés ont été traités avec HCl afin de déprotéger l'amine intermédiaire. Le chlorohydrate obtenu chauffé dans le toluène à 40 °C en présence de la triméthylamine conduit aux  $\gamma$ -lactames  $\alpha,\beta$ -insaturés 3,5-disubstitués **82** (Schéma 3b).

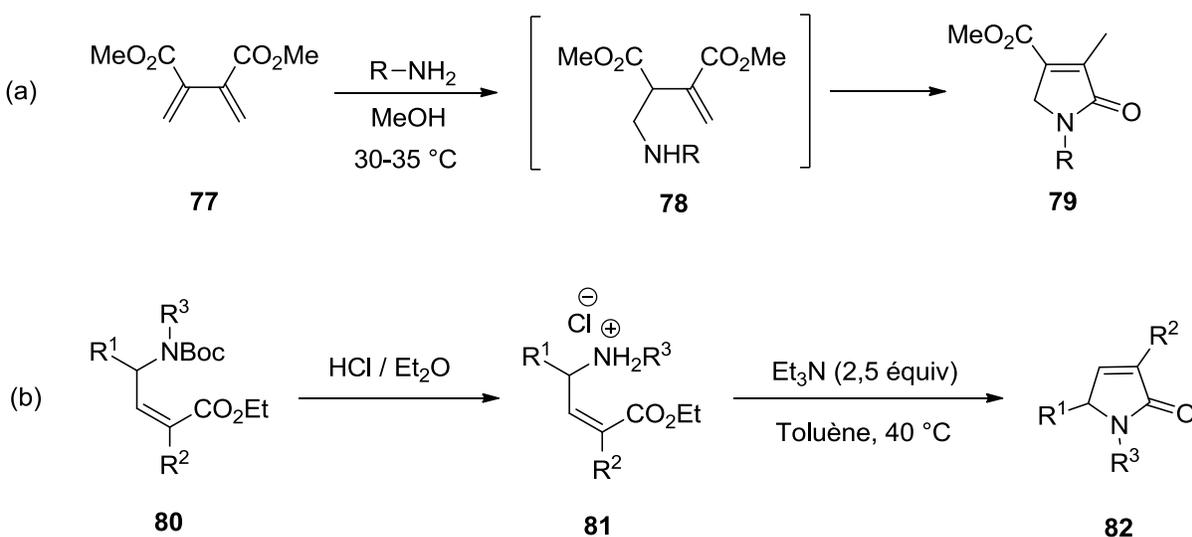


Schéma 3

Les réactions d'annélations de type [2+2+1] médiées par un catalyseur sont une classe puissante de réactions permettant la synthèse de cycles à cinq chaînons fonctionnalisés.<sup>[43]</sup> Cette méthode a été utilisée par Micalizio et coll.<sup>[44]</sup> pour préparer les  $\gamma$ -lactames  $\alpha,\beta$ -insaturés tétrasubstitués **85**, en faisant réagir des imines avec des alcoolates-alcynes en présence de  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  suivie d'une exposition à  $\text{CO}_2$  (Schéma 4a).

Les réactions de cycloadditions catalysées par un métal de transition sur le monoxyde de carbone ont été largement étudiées.<sup>[45]</sup> En se basant sur ce principe, Murai et coll.<sup>[46]</sup> ont rapporté la première cycloaddition [4+1] d'imines  $\alpha,\beta$ -insaturés avec le monoxyde de carbone pour préparer les  $\gamma$ -lactames **87**. La transformation a été catalysée avec plusieurs complexes de ruthénium. L'emploi de  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  dans le toluène s'est révélé le système catalytique le plus puissant pour cette transformation (Schéma 4b).

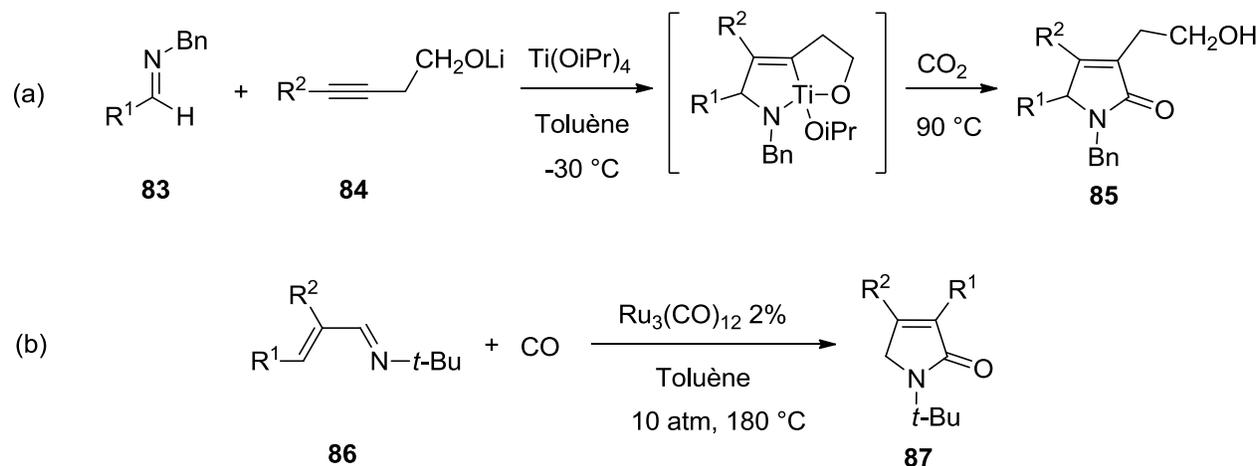


Schéma 4

Alper et coll.<sup>[47]</sup> ont préparé des  $\gamma$ -lactames  $\alpha,\beta$ -insaturés comportant en position 4 un vinyle, par une réaction de métathèse par fermeture de cycle (RCM) des énynes **90**. Ces derniers ont été synthétisés à partir des propargylamines *N*-substituées **88** et le chlorure d'acryloyle **89**. Le catalyseur de Grubbs de première génération s'est avéré un bon catalyseur pour cycliser les énynes en  $\gamma$ -lactames **91** correspondants (Schéma 5).

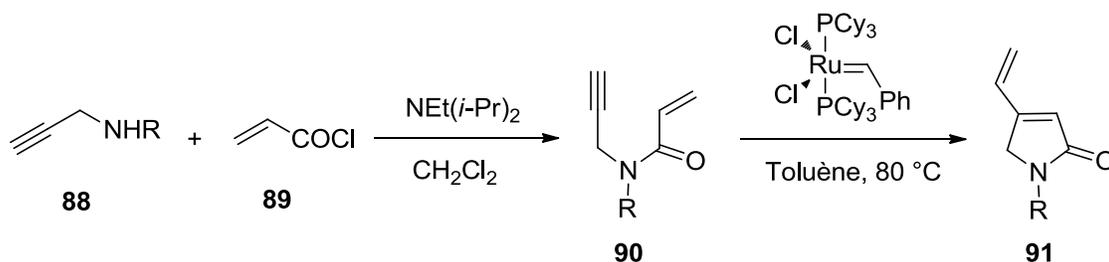
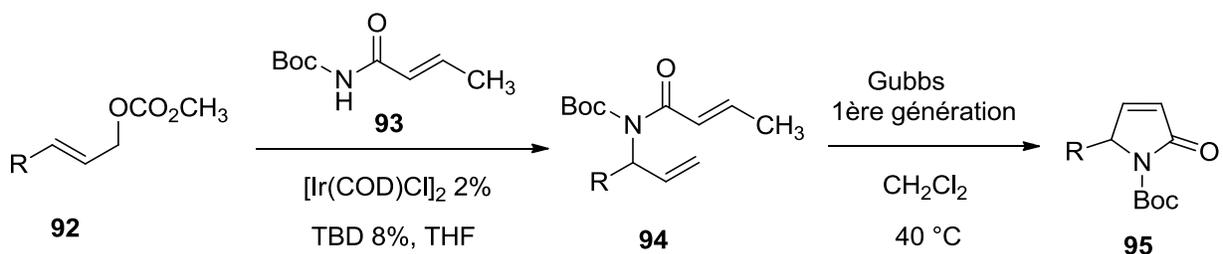


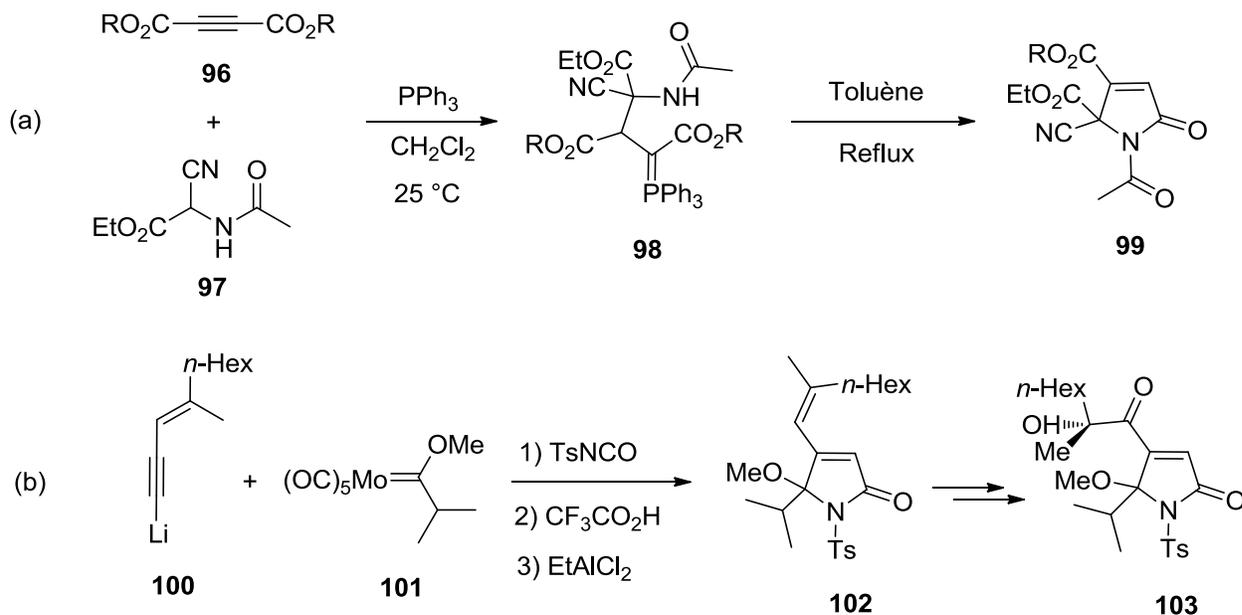
Schéma 5

Avec le même protocole, Helmchen et coll.<sup>[48]</sup> ont décrit la synthèse de  $\gamma$ -lactames  $\alpha,\beta$ -insaturés substitués en position 5 *via* RCM d'un amide portant deux doubles liaisons C=C. En effet, ils ont préparé l'amide par une amination allylique catalysée par un complexe d'iridium ( $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ ) en utilisant des carbonates allyliques fonctionnalisés et la *N*-Boc-*N*-(but-2-énoyl)-amine **93** comme nucléophile. Le traitement de l'amide avec le catalyseur de Grubbs de première génération, a permis l'obtention des  $\gamma$ -lactames  $\alpha,\beta$ -insaturés **95** (Schéma 6). Ainsi les auteurs ont utilisé l'un des lactames synthétisés comme précurseur d'un nouvel amino-acide analogue du Baclofen.



Taghipour et coll.<sup>[49]</sup> ont montré que la réaction des acétylènedicarboxylates **96** et de l'acétamidocynoacétate d'éthyle **97** en présence de la triphénylphosphine conduit à des ylures de phosphore **98** stables. Le chauffage de ces derniers à reflux du toluène a donné les  $\gamma$ -lactames  $\alpha,\beta$ -insaturés *N*-acétylés **99** avec de bons rendements (Schéma 7a).

Une autre méthode a été développée par Maeyama et Iwasawa<sup>[50]</sup> pour préparer le  $\gamma$ -lactame  $\alpha,\beta$ -insaturé **102** par réaction d'un complexe carbénique de type Fischer, d'un alcényllithium et de l'isocyanate de tosylo. Les auteurs ont ensuite utilisé le lactame synthétisé pour préparer le PI-091 **103**, un produit naturel possédant plusieurs types d'activités pharmacologiques<sup>51</sup> contenant le fragment  $\gamma$ -lactame  $\alpha,\beta$ -insaturé (Schéma 7b).



Une méthode simple pour la synthèse des  $\gamma$ -lactames  $\alpha,\beta$ -insaturés 3,5,5-trisubstitués **106** a été décrite par Bijanzadeh et coll.<sup>[52]</sup> Le protocole consiste à chauffer à 150 °C un mélange d'isonitrile et d'un dérivé de chalcone **104** en absence de solvant. Selon les auteurs, la formation du lactame commence par une cycloaddition-1,4 entre l'isonitrile et le dérivé de chalcone pour former une iminolactone intermédiaire qui se tautomérise en 2-aminofurane. Ce dernier subit une oxydation suivie des réarrangements intramoléculaires successifs pour former le  $\gamma$ -lactame  $\alpha,\beta$ -insaturé **106** (schéma 8a).

Récemment, la synthèse d'une famille de 4-acétylpyrrol-2(5*H*)-ones **109** a été réalisée à partir de l'acétylvinyle **107**. L'addition du dibrome sur ce dernier suivie d'une déshydrobromation régio- et stéréosélective sous l'action de la triéthylamine donne lieu à la formation de l'acétylvinyle bromé **108**. Celui-ci, opposé à des amines primaires, conduit aux 4-acétylpyrrol-2(5*H*)-ones **109** résultantes d'une S<sub>N</sub>2' suivie d'une cyclisation intramoléculaire (Schéma 8b).<sup>[53]</sup>

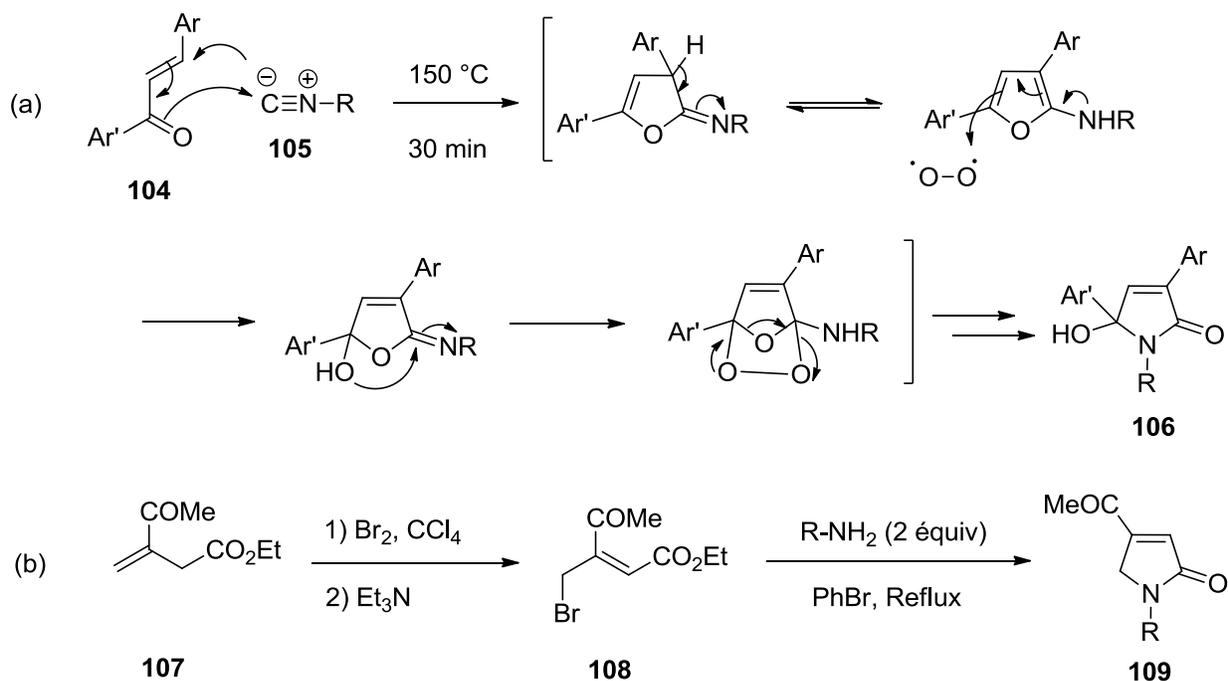


Schéma 8

Comme nous l'avons mentionné au début de ce chapitre, les  $\gamma$ -lactames  $\alpha,\beta$ -insaturés contenant un groupe phosphonate, sont à peine rapportés. Parmi les publications décrivant leur synthèse, nous citons les travaux de Kulkarni et Ganesan<sup>[14]</sup> qui ont montré que le traitement d'une amine phosphonaté chargée sur la résine Wang avec une base, conduit après cyclisation aux phosphonoacides tétramiques **111** correspondants (Schéma 9).

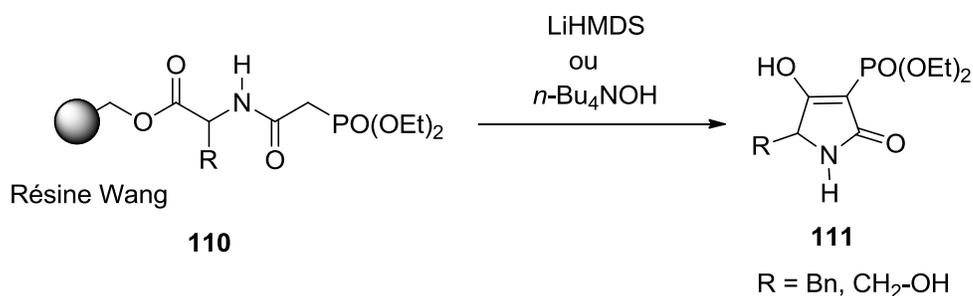


Schéma 9

De même, Umkehrer et coll.<sup>[15]</sup> ont décrit une méthode similaire pour préparer un analogue d'acide tétramique phosphonaté, par action de tert-butylate de potassium sur un amide fonctionnalisé. La réaction conduit *via* une condensation de type Dieckmann au  $\gamma$ -lactame  $\alpha,\beta$ -insaturé phosphonaté **113** correspondant (Schéma 10).

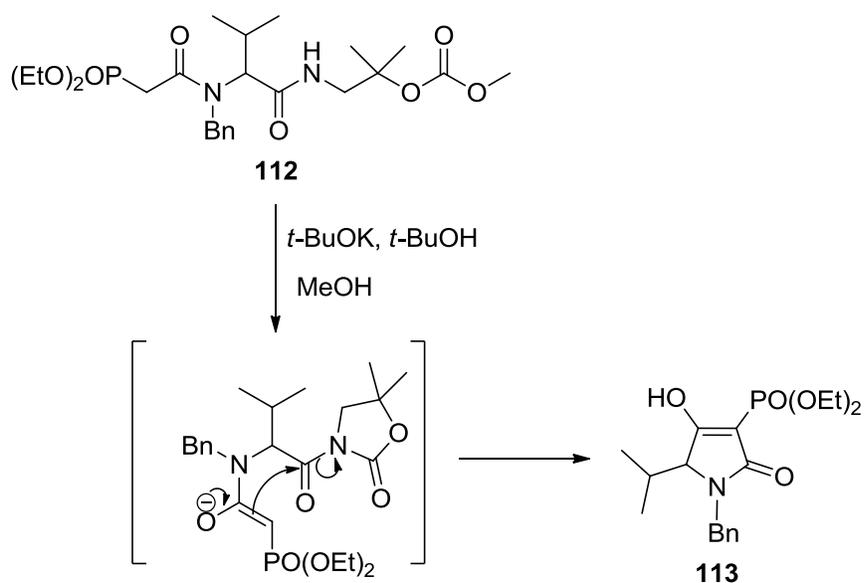
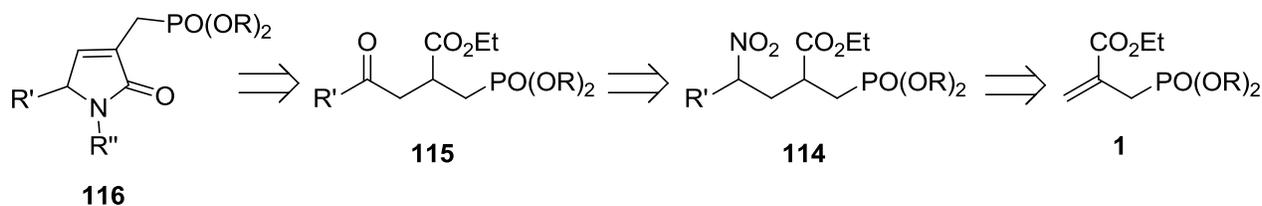


Schéma 10

L'introduction sélective de substituants sur le noyau du  $\gamma$ -lactame  $\alpha,\beta$ -insaturé afin d'augmenter ou de moduler leurs propriétés, a stimulé la recherche de méthodes de préparation innovantes. L'insertion d'un méthylène entre le groupe phosphonate et le fragment 3-pyrrolin-2-one afin d'élargir la diversité structurale de cette famille n'a pas été réalisée.

Afin de préparer une nouvelle famille de  $\gamma$ -lactames  $\alpha,\beta$ -insaturés, nous avons élaboré une séquence réactionnelle qui consiste à transformer d'abord les allylphosphonates **1** en nitroesters **114**. Ces derniers sont convertis en  $\gamma$ -cétoesters **115**, qui par action d'amines primaires, conduisent aux  $\gamma$ -lactames  $\alpha,\beta$ -insaturés phosphonométhylés **116** (Figure 2).



**Figure 2.** Stratégie de synthèse des  $\gamma$ -lactames **116**.

De nombreux travaux ont montré que les composés 1,4-dicarbonylés, sont de bons précurseurs pour préparer plusieurs produits hétérocycliques dont certains sont biologiquement actifs.<sup>54</sup> Nous rappelons brièvement les principales méthodes de synthèse de  $\gamma$ -cétoesters décrites dans la littérature.

### III- Rappel bibliographique sur la synthèse de $\gamma$ -cétoesters

La préparation de 1,4-cétoesters par voie pallado-catalysée à partir de siloxycyclopropanes et de chloroacides, a été rapportée par Nakamura et coll.<sup>[54]</sup> Ces derniers ont montré que plusieurs chloroacides aromatiques et aliphatiques réagissent avec les 1-alcoxy-1-(trialkylsiloxo)-cyclopropanes **117** en utilisant différents catalyseurs au palladium pour conduire aux  $\gamma$ -cétoesters **119** correspondants (Schéma 11a). Le processus commence par une réaction entre le chloroacide employé et le catalyseur pour former un organopalladium électrophile. Ce dernier clive le noyau cyclopropane et engendre un intermédiaire palladié, qui subit une élimination réductrice pour donner le produit final **119**.

Hammond et Wang<sup>[55]</sup> ont aussi préparé quelques  $\gamma$ -cétoesters à partir de 3-alcynoates, et ils ont montré que la fonction alcyne peut être considérée comme une cétone masquée. En effet, l'hydratation des 3-alcynoates **120** a été réalisée à l'aide d'un sel d'or(III) pour préparer en une étape les  $\gamma$ -cétoesters substitués **121** (Schéma 11b). Les auteurs ont composé plusieurs systèmes catalytiques à base de complexes d'or(III) et dans différents solvants. L'utilisation de  $\text{NaAuCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  dans un mélange hydro-alcoolique a donné les meilleurs rendements pour l'hydratation des alcynes. La méthode a été également utilisée pour préparer des  $\beta$ -cétoesters.

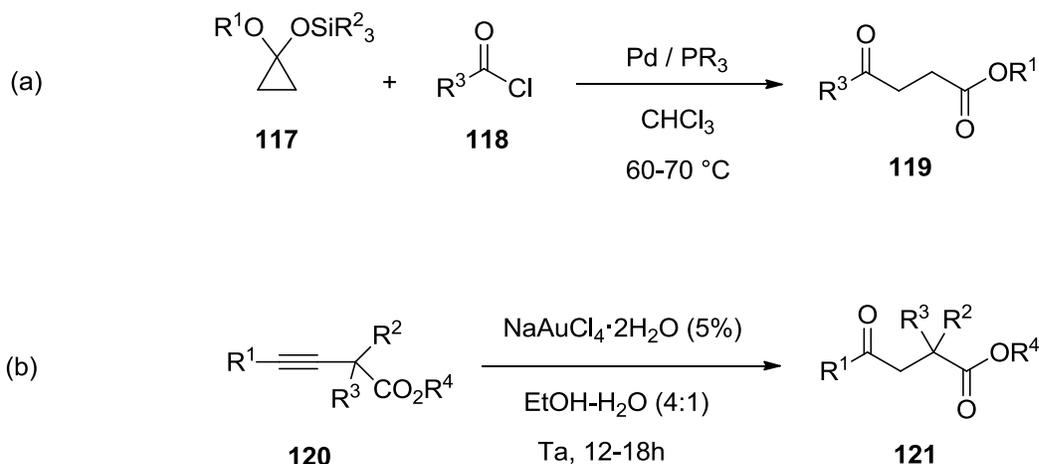
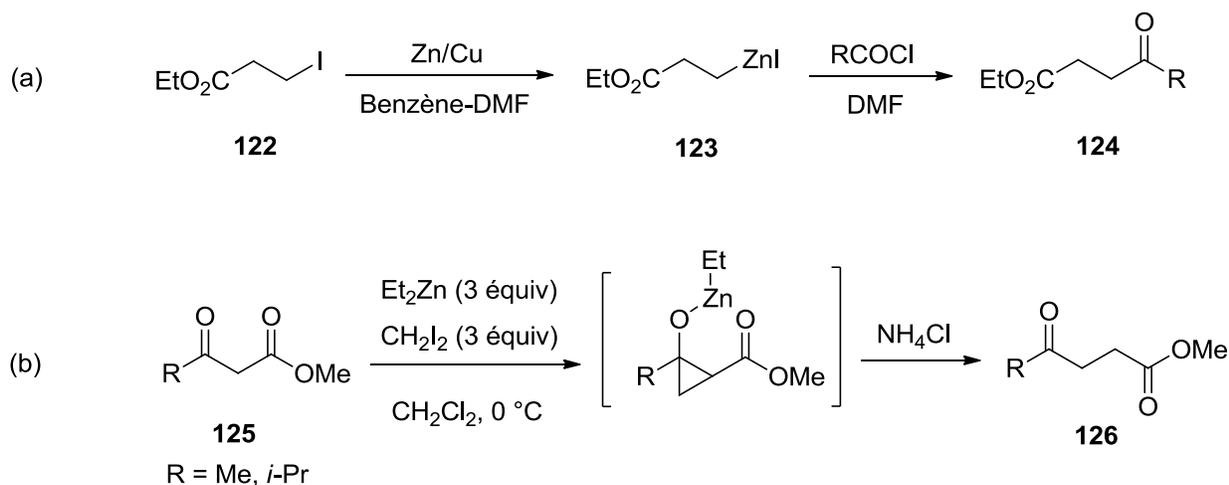


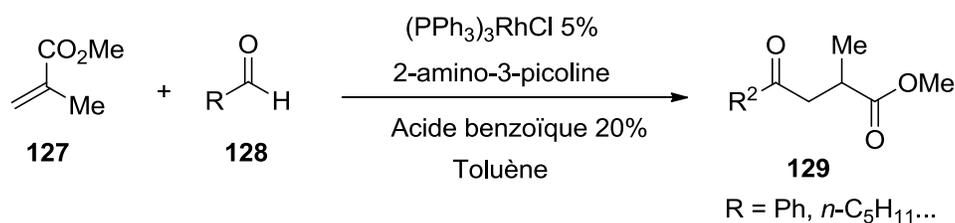
Schéma 11

Une autre méthode utilisant des chloroacides pour préparer les  $\gamma$ -cétoesters a été décrite par Yoshida et coll.<sup>[56]</sup> le protocole consiste d'abord à synthétiser un organozincique portant un éthoxycarbonyle par action de  $\text{Zn}/\text{Cu}$  sur le 3-iodopropanoate d'éthyle. Le composé **123** obtenu réagit ainsi avec des chloroacides pour former les 1,4-cétoesters **124** correspondants (Schéma 12a). La même méthode a été appliquée par les auteurs pour préparer des  $\delta$ -cétoesters.

Récemment, Zercher et coll.<sup>[57]</sup> ont montré que les  $\gamma$ -cétoesters peuvent être préparés par l'insertion d'un méthylène entre les deux carbonyles de  $\beta$ -cétoesters. En effet, ils ont décrit une extension de la chaîne carbonée des  $\beta$ -cétoesters **125** catalysée par du zinc qui permet l'obtention des  $\gamma$ -cétoesters **126**. La réaction passe par la formation d'un cyclopropane intermédiaire qui conduit après une hydrolyse acide aux  $\gamma$ -cétoesters correspondants (Schéma 12b).


**Schéma 12**

Les  $\gamma$ -cétoesters **129** ont été obtenus directement à partir du méthacrylate de méthyle **127** et des aldéhydes aromatiques et aliphatiques. En effet, Jun et Jo<sup>[58]</sup> ont réalisé la transformation en utilisant un complexe de rhodium(I) comme catalyseur en présence de 2-amino-3-picoline (Schéma 13). Le processus repose sur l'activation de la liaison C-H de l'aldimine générée par réaction entre la 2-amino-3-picoline et l'aldéhyde utilisé. La coordination entre l'imino-rhodium(III) hydride formé et l'ester acrylique, conduit à la fin du cycle catalytique aux  $\gamma$ -cétoesters **129** correspondants.


**Schéma 13**

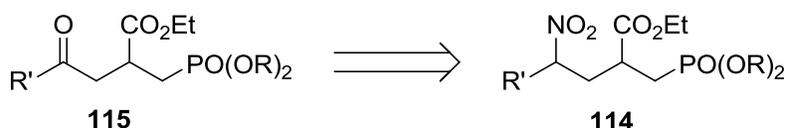
Des réactions similaires catalysées par d'autres complexes de rhodium ont été rapportées permettant la préparation de  $\gamma$ -cétoesters  $\alpha$  et  $\beta$  substitués à partir d'aldéhydes et d'amides acryliques.<sup>[59, 60]</sup>

## IV- Travaux personnels

### IV-1- Préparation des cétoesters 115

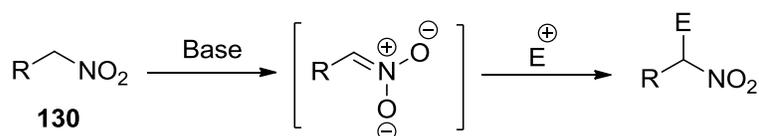
#### IV-1-a- A partir de $\gamma$ -nitroesters

Les travaux rapportés dans la littérature concernant la conversion des composés comportant la fonction nitro en dérivés carbonylés *via* une réaction de type Nef,<sup>[61]</sup> nous ont inspirés à préparer les  $\gamma$ -cétoesters **115** à partir des allylnitroesters **114** en deux étapes. La première conduit aux nitroesters **114** qui sont ensuite convertis en leurs analogues carbonylés (Figure 3).



**Figure 3.** Stratégie de synthèse des cétoesters **115**.

Les nitroalcanes sont de bons précurseurs pour la préparation de plusieurs produits naturels.<sup>[62]</sup> Leur utilité importante en synthèse organique provient de la mobilité des hydrogènes en  $\alpha$  du groupe nitro, ainsi que la possibilité de la transformation de ce dernier en groupes oximes,<sup>[63]</sup> carbonyles<sup>[61]</sup> ou en amine par une hydrogénation catalytique.<sup>[64, 65]</sup> Profitant de la facilité avec laquelle il est possible de les convertir en anion nitronate (par exemple  $pK_a$  MeNO<sub>2</sub> = 10),<sup>[66]</sup> les nitroalcanes ont été utilisés comme nucléophiles avec un spectre d'électrophiles large comme les halogénoalcanes,<sup>[67]</sup> les aldéhydes<sup>[68]</sup> ou les accepteurs de Michael<sup>[69]</sup> afin de créer une nouvelle liaison C-C (Schéma 14).



**Schéma 14**

La majorité des réactions d'additions conjuguées décrites ont été réalisées par l'emploi de différentes bases, telles que la DBU,<sup>[70]</sup> l'hydrure de sodium,<sup>[71]</sup> le *t*-BuOK,<sup>[72]</sup> la triéthylamine<sup>[73]</sup> ou NaOH.<sup>[74]</sup> Afin d'optimiser les conditions de la réaction, nous avons examiné l'addition du nitroéthane sur l'allylphosphonate **1a** en utilisant différentes bases et solvants (Schéma 15). Les conditions réactionnelles sont regroupées dans le tableau 1.

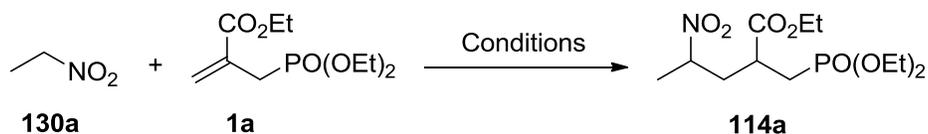


Schéma 15

Tableau 1. Conditions réactionnelles de l'addition du nitroéthane sur l'allylphosphonate **1a**

Entrée	Conditions	Rendement (%)
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , THF, t.a., 48h	10
2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , THF, 60 °C, 48h	19
3	DBU, THF, 60 °C, 48h	25
4	MeONa, MeOH, t.a., 20h	35
5	EtONa, EtOH, t.a., 20h	57
6	<i>t</i> -BuOK, <i>t</i> -BuOH, t.a., 20h	51
7	NaH, THF, t.a., 24h	40

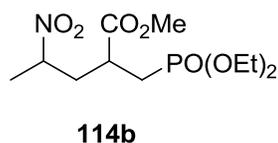
\* La base (1,1 équivalent), hydrolyse avec une solution aqueuse de NH<sub>4</sub>Cl à la fin des réactions

En tenant compte des résultats obtenus lors de l'addition des anions énolates réalisée sur les allylphosphonates **1** dans le premier chapitre, nous avons examiné l'addition du nitroéthane sur

l'allylphosphonate **1a** en utilisant  $K_2CO_3$  comme base (Entrées 1 et 2). Les essais ont montré que même en chauffant à 60 °C, une grande quantité de l'allylphosphonate **1a** n'a pas réagi et a été récupérée en fin de réaction.

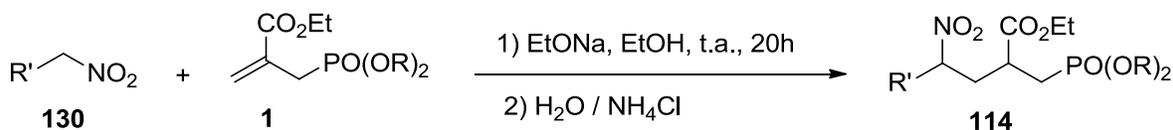
Afin de résoudre ce problème, nous avons utilisé des bases plus fortes que  $K_2CO_3$  comme les alcoolates. Le suivi des réactions par CCM lors de l'utilisation de l'EtONa, MeONa et *t*-BuOK à température ambiante, a montré que l'allylphosphonate a réagi complètement après 20 heures d'agitation (Entrées 4, 5 et 6). Le meilleur rendement a été obtenu lors de l'utilisation de l'éthylate de sodium comme base. En effet, le nitroester **114a** a été obtenu avec 57% de rendement après purification par chromatographie sur gel de silice.

L'utilisation du méthylate de sodium comme base (Entrée 4), a également conduit à la formation du produit de transestérification **114b** (Figure 4). En réalisant la réaction avec un excès de base, nous observons une transestérification totale et le produit a été obtenu avec un rendement de 58%.



**Figure 4.** *Produit de la transestérification.*

En tenant compte des résultats obtenus, nous avons généralisé la réaction en utilisant le nitro-éthane et -propane avec les allylphosphonates  $\beta$ -éthoxycarbonylés **1** en utilisant l'éthylate de sodium comme base dans l'éthanol et à température ambiante (Schéma 16, tableau 2).

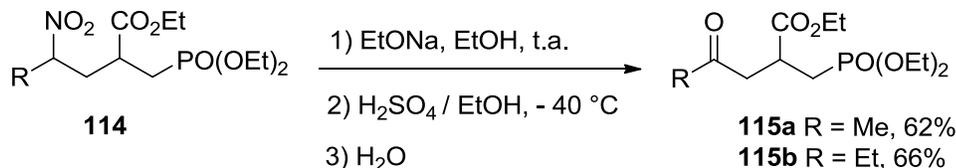


Les nitroesters **114** ont été obtenus sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères en raison de la présence de deux carbones asymétriques. En effet, sur les spectres de RMN  $^{13}C$  nous observons le dédoublement de la majorité des signaux d'une part, ainsi que l'existence de deux signaux dans les spectres de RMN  $^{31}P$  qui résonnent dans l'intervalle 27-28 ppm.

**Tableau 2.** Nitroesters **114** préparés

<b>R</b>	<b>R'</b>	<b>Produit</b>	<b>Rendement (%)</b>
Et	Me	<b>114a</b>	57
Et	Et	<b>114c</b>	62
Me	Me	<b>114e</b>	58
Me	Et	<b>114f</b>	60

Les cétoesters **115** sont obtenus par traitement des nitroesters **114a** et **114c** avec l'éthylate de sodium suivi de l'addition d'une solution concentrée d'acide sulfurique à basse température (Schéma 17).

**Schéma 17**

#### IV-1-b- Préparation des cétoesters **115** en une seule étape

Bien que les deux étapes décrites précédemment permettent d'accéder aux cétoesters **115**, ce processus a conduit à la formation des cibles avec des rendements globaux modestes. Pour cela, nous avons cherché une méthode alternative, qui consiste à employer dès le départ, 2 équivalents de la base utilisée avec le nitroalcane et l'allylphosphonate.

Nous avons examiné dans un premier temps la réaction entre les nitro-éthane et -propane et l'allylphosphonate **1a** en présence de deux équivalents d'EtONa et dans un second temps de deux équivalents de *t*-BuOK suivie d'une hydrolyse acide (Schéma 18). Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 3.

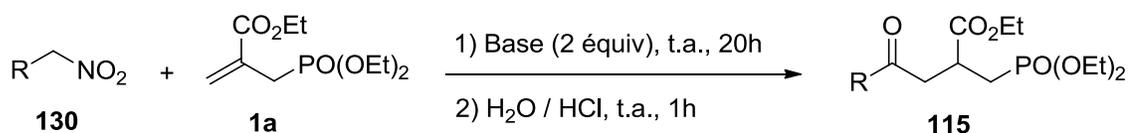


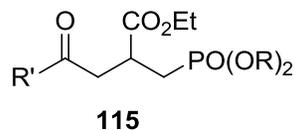
Schéma 18

Tableau 3. Conditions réactionnelles de la préparation des cétoesters **115**

Base/Solvant	R	Produit	Rendement (%)
EtONa, EtOH	Me	<b>115a</b>	51
	Et	<b>115b</b>	57
<i>t</i> -BuOK, <i>t</i> -BuOH	Me	<b>115a</b>	89
	Et	<b>115b</b>	92

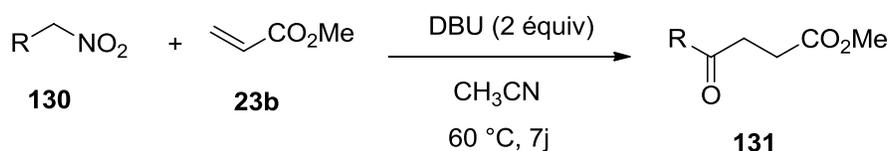
Le *t*-BuOK est capable de transformer l'intermédiaire nitré formé *in situ* en cétoester correspondant, ce qui justifie les rendements obtenus (89 et 92%). Par contre, dans le cas des réactions réalisées avec l'éthylate de sodium nous avons obtenu des mélanges de cétoesters **115** et des nitroesters intermédiaires **114**. Même en prolongeant le temps réactionnel pour les réactions utilisant EtONa à 48h, nous avons récupéré un mélange de nitro- et cétoesters. Ce résultat est dû au fait que le *t*-BuOK est une base plus forte que l'EtONa et donc elle déprotonne facilement le méthylène en  $\alpha$  du groupe nitro de l'intermédiaire formé *in situ* et conduit après hydrolyse aux cétoesters recherchés avec de bons rendements.

En tenant compte de ces résultats, nous avons préparé les cétoesters **115** directement à partir de nitroalcanes et d'allylphosphonates **1** en utilisant deux équivalents de *t*-BuOk dans le *t*-BuOH suivi d'une hydrolyse acide à température ambiante. Cette méthode nous a permis d'isoler exclusivement et en une seule étape les cétoesters **115** avec d'excellents rendements sans l'obtention de traces de nitroesters **114**.

**Tableau 4.** Cétoesters **115** préparés en utilisant 2 équivalents de *t*-BuOK

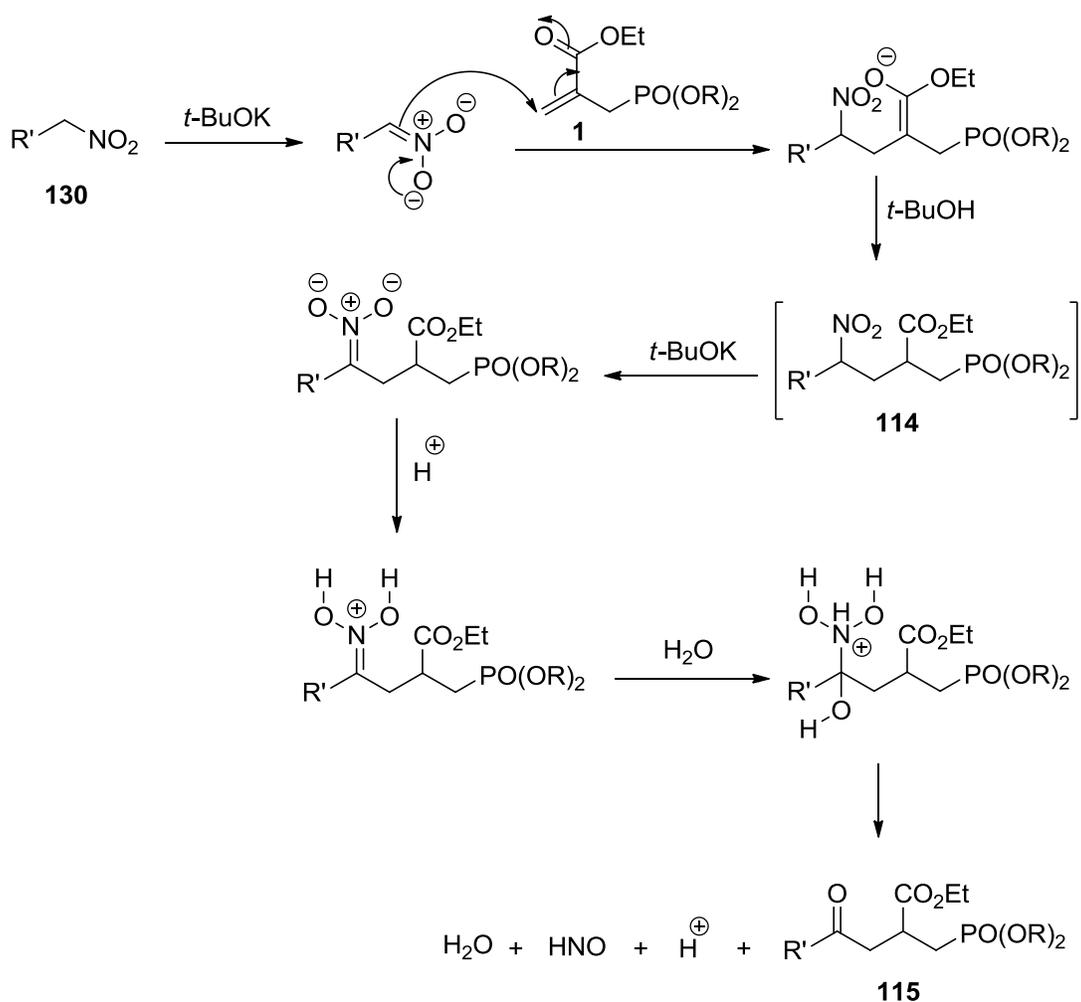
<b>R</b>	<b>R'</b>	<b>Produit</b>	<b>Rendement (%)</b>
Et	Me	<b>115a</b>	89
Et	Et	<b>115b</b>	92
Me	Me	<b>115c</b>	90
Me	Et	<b>115d</b>	88

Un résultat similaire a été rapporté par Ballini et coll.<sup>[75]</sup> qui ont accédé aux  $\gamma$ -cétoesters **131** directement à partir de nitroalcanes et de l'acrylate de méthyle, en présence de deux équivalents de DBU (Schéma 19).

**Schéma 19**

Bien que le protocole de Ballini lui ait permis d'accéder aux  $\gamma$ -cétoesters, notre méthode a l'avantage d'obtenir les  $\gamma$ -cétoesters **115** en 20 heures, contrairement à celle décrite par Ballini qui nécessite 7 jours d'agitation à 60°C.

En se basant sur les travaux de Ballini et Petrini,<sup>[61]</sup> le mécanisme le plus probable de la formation des cétoesters **115** est présenté dans la figure suivante.



**Figure 5.** Mécanisme de la formation des cétoesters **115**.

#### IV-2- Préparation des $\gamma$ -lactames $\alpha,\beta$ -insaturés **116**

Les cétoesters **115** sont d'excellents intermédiaires en synthèse organique en raison de la présence de deux centres électrophiles en positions 1 et 4. Pour cela, nous avons envisagé de les opposer à plusieurs amines primaires, afin d'accéder aux  $\gamma$ -lactames recherchés.

La réaction d'amines et des cétoesters **115** à reflux du toluène n'a pas conduit aux  $\gamma$ -lactames même après prolongement du temps de reflux. Cependant, la conversion totale des cétoesters a été observée en ajoutant une quantité catalytique d'AcOH.

Dans ces conditions réactionnelles, les  $\gamma$ -lactames  $\alpha,\beta$ -insaturés **116** ont été isolés avec de bons rendements (Schéma 20, tableau 5).

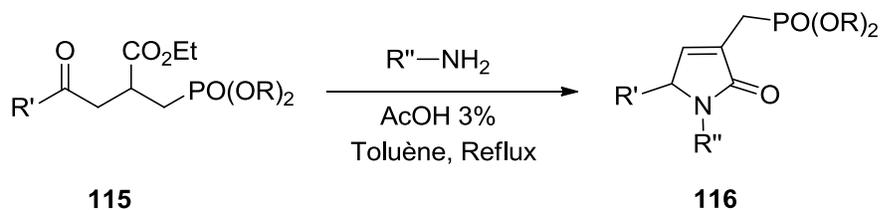


Schéma 20

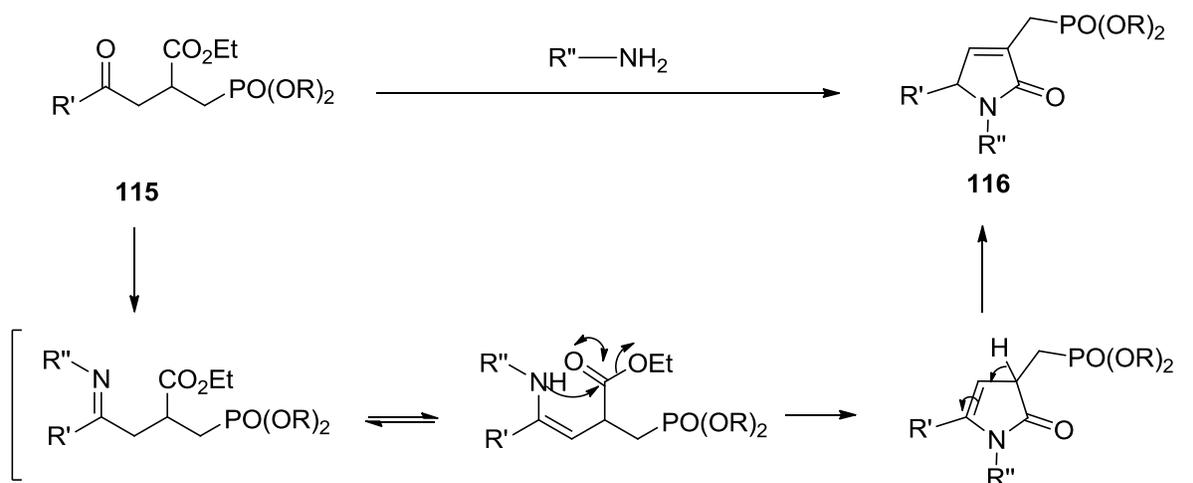
Tableau 5.  $\gamma$ -lactames  $\alpha,\beta$ -insaturés **116** préparés

Entrée	R	R'	R''	h	Produit	Rendement (%)
1	Et	Me	Bn	48	<b>116a</b>	78
2	Et	Et	Bn	6	<b>116b</b>	76
3	Me	Me	<i>m</i> -MeO-Ph	14	<b>116c</b>	51
4	Me	Me	<i>n</i> -Pr	5	<b>116d</b>	80
5	Me	Et	<i>n</i> -Pr	6	<b>116e</b>	79
6	Et	Me	Cy	8	<b>116f</b>	79
7	Et	Me	Cycoct	10	<b>116g</b>	56

Cette transformation dépend de la nucléophilie des amines utilisées. En effet, la *m*-anisidine qui est l'amine la moins nucléophile dans cette série a conduit à la formation du  $\gamma$ -lactame **116c** avec un rendement de 51% (entrée 3). En revanche, l'utilisation d'amines plus nucléophiles a permis l'obtention des  $\gamma$ -lactames **116** avec des rendements plus élevés. En effet,

les réactions avec la propyl-, cyclohexyl-, cyclooctyl- et benzylamine, ont conduit aux  $\gamma$ -lactames correspondants avec des rendements allant de 56 à 80%.

La cyclisation profite de la présence de deux centres électrophiles et procède de façon plausible par la formation d'une imine suite à l'action de l'amine sur la cétone, suivie d'une cyclisation intramoléculaire *via* un processus de 5-exo-trig, fournissant après isomérisation les  $\gamma$ -lactames  $\alpha,\beta$ -insaturés **116** (Figure 6).



**Figure 6.** Mécanisme de la formation des  $\gamma$ -lactames **116**.

## V- Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons mis au point une méthode efficace pour la préparation d'une nouvelle famille de  $\gamma$ -lactames fonctionnalisés comportant un groupe phosphonométhylé en position 3 et des substituants variés en position 1 et 5. Le protocole synthétique a été basé sur deux étapes de synthèse qui consistent à préparer une famille de cétoesters intermédiaires à partir des allylphosphonates **1** et de nitroalcanes. La transformation des cétoesters en  $\gamma$ -lactames  $\alpha,\beta$ -insaturés a été réalisée à l'aide de différentes amines primaires.

Les  $\gamma$ -lactames phosphonates préparés au cours de ce chapitre, sont les premiers hétérocycles phosphonates que nous avons synthétisés. La continuité de l'étude de la réactivité des allylphosphonates **1**, dans le but d'accéder à d'autres hétérocycles phosphonates *via* des réactions métallo-catalysées, sera l'un des objectifs du chapitre suivant.

## VI- Partie expérimentale

### General procedures

#### Conjugate addition of nitroalkanes

To a mixture of sodium (3.6 mmol) and ethanol (2.25 mL) was added nitroalkanes (3.6 mmol) and allylphosphonates **1** (3 mmol), the solution was stirred for 20h at room temperature. The solvent was removed in vacuum. The resulting salt was treated with water and extracted three times with AcOEt. The recombined organic phases were washed with distilled water. The mixture was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent removed. The crude material was purified by silica gel column chromatography using ethyl acetate/petroleum ether (1/1) as the eluent.

#### Conversion of nitroesters into ketoesters

To a solution of sodium (3.5 mmol) in 10 mL of ethanol, was added the nitroester **114** (2 mmol) and the mixture was stirred at room temperature. After 3h, a solution of H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2.5 mL) in 10 mL of ethanol at -40°C was added. The mixture was treated with H<sub>2</sub>O, the ethanol was removed and the residue was extracted with dichloromethane. The organic layer was washed by a solution of NaOH 1% then dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solvent was removed and the crude material was purified by silica gel column chromatography using ethyl acetate/petroleum ether (1/1) as the eluent.

#### Synthesis of ketoesters from allylphosphonates and nitroalkanes

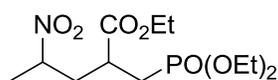
To a mixture of nitroalkane (3.6 mmol) and allylphosphonate (3 mmol) in 5 mL of *t*-BuOH, was added *t*-BuOK (7.2 mmol). The resulting solution was stirred for 20h at room temperature. The solvent was removed in vacuum and the remaining mixture was hydrolyzed with 10 mL 2N HCl solution. After stirring for 1h, the mixture was extracted three times with 15 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, then the recombined organic phases were dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was removed. The crude material was purified by silica gel column chromatography using ethyl acetate as eluent.

## Transformation of ketoesters into $\gamma$ -lactams

To a mixture of ketoester **115** (1 mmol) and amine (2 mmol) in 2 mL of toluene, was added AcOH (3%, 1.7  $\mu$ L) and was heated under reflux. At the end of the reaction, the mixture was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was removed in vacuum. The crude material was purified by silica gel column chromatography using ethyl acetate/Methanol (9/1) as eluent.

## Product description

### Ethyl 2-((diethoxyphosphoryl)methyl)-4-nitropentanoate



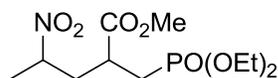
Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>7</sub>P

Molecular Weight: 325.2952

**114a**

Yield = 57%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.31 (m, 9H); 1.58 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 3H); 1.98 (m, 2H); 2.35 (m, 2H); 2.76 (m, 1H); 4.15 (m, 6H); 4.66 (m, 1H), <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.0 (CH<sub>3</sub>), 16.2 (CH<sub>3</sub>),  $\delta_1 = 19.1 / \delta_2 = 20.0$  (CH<sub>3</sub>),  $\delta_1 = 26.2 / \delta_2 = 28.7$  (CH<sub>2</sub>-P(O)), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 53.3 Hz), 36.8(C-CO<sub>2</sub>Et), 37.1 (CH<sub>2</sub>), 61.3 (CH<sub>2</sub>-O-C(O)), 61.9 (CH<sub>2</sub>-O-P(O)),  $\delta_1 = 81.0 / \delta_2 = 81.2$ (C-NO<sub>2</sub>),  $\delta_1 = 172.8 / \delta_2 = 173.2$  (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 11.2 Hz), <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_1 = 27.35 / \delta_2 = 27.64$ , HRMS Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>7</sub>P: 326.1369; found: 326.1370

**Methyl 2-((diethoxyphosphoryl)methyl)-4-nitropentanoate**



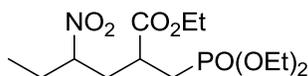
Chemical Formula:  $C_{11}H_{22}NO_7P$

Molecular Weight: 311.2686

**114b**

Yield = 58%; Viscous oil;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ): 1.22 (m, 9H); 2.13 (m, 2H); 2.46 (m, 3H); 3.56 (s, 3H); 4.23 (m, 4H); 4.65 (m, 1H),  $^{13}C$  NMR (75.43 MHz,  $CDCl_3$ ): 14.12 ( $CH_3$ ), 21.24 ( $CH_3$ ),  $\delta_1 = 28.12 / \delta_2 = 29.32$  ( $CH_2-P(O)$ ),  $^1J_{PC} = 52.2$  Hz), 35.43 (C-CO<sub>2</sub>Et), 40.11 ( $CH_2$ ), 54.12 ( $CH_3-O$ ); 62.11 ( $CH_2-O-P(O)$ ), 80.90 (C-NO<sub>2</sub>),  $\delta_1 = 170.15 / \delta_2 = 170.23$  (C(O)),  $^3J_{PC} = 11.2$  Hz),  $^{31}P$  NMR (121.44 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta_1 = 26.45 / \delta_2 = 26.73$

**Ethyl 2-((diethoxyphosphoryl)methyl)-4-nitrohexanoate**



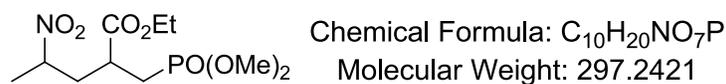
Chemical Formula:  $C_{13}H_{26}NO_7P$

Molecular Weight: 339.3218

**114c**

Yield = 62%; Viscous oil;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ): 0.94 (m, 3H); 1.32 (m, 9H); 2.21 (m, 6H); 2.71 (m, 1H); 4.12 (m, 6H); 4.51 (m, 1H),  $^{13}C$  NMR (75.43 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta_1 = 10.0 / \delta_2 = 10.05$  ( $CH_3$ ), 14.1 ( $CH_3$ ), 16.4 ( $CH_3$ ),  $\delta_1 = 26.9 / \delta_2 = 28.9$  ( $CH_2-P(O)$ ),  $^1J_{PC} = 76.6$  Hz),  $\delta_1 = 27.2 / \delta_2 = 27.8$  ( $CH_2$ ), 35.6 (C-CO<sub>2</sub>Et), 37.3 ( $CH_2$ ), 61.3 ( $CH_2-O-C(O)$ ), 62.0 ( $CH_2-O-P(O)$ ),  $\delta_1 = 87.7 / \delta_2 = 87.8$  (C-NO<sub>2</sub>),  $\delta_1 = 172.9 / \delta_2 = 173.2$  (C(O)),  $^3J_{PC} = 11.2$  Hz),  $^{31}P$  NMR (121.44 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta_1 = 27.14 / \delta_2 = 27.50$ , HRMS Calcd for  $C_{13}H_{27}NO_7P$ : 340.1525; found: 340.1539

**Ethyl 2-((dimethoxyphosphoryl)methyl)-4-nitropentanoate**



**114d**

Yield = 58%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.29 (m, 6H); 2.21 (m, 2H); 2.33 (m, 3H);  $\delta_1=3.62 / \delta_2=3.66$  (d, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> = 12.0, 6H); 4.19 (m, 2H); 4.62 (m, 1H), <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.10 (CH<sub>3</sub>), 19.32 (CH<sub>3</sub>),  $\delta_1 = 26.82 / \delta_2 = 27.32$  (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 50.8 Hz), 34.32 (C-CO<sub>2</sub>Et), 35.51 (CH<sub>2</sub>), 51.22 (CH<sub>3</sub>-O-P(O)), 62.10 (CH<sub>2</sub>-O-C(O)), 80.67 (C-NO<sub>2</sub>),  $\delta_1 = 173.10 / \delta_2 = 173.26$  (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 8.9 Hz), <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_1 = 26.83 / \delta_2 = 27.16$

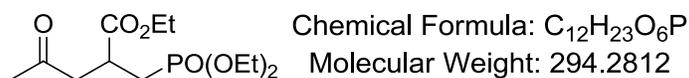
**Ethyl 2-((dimethoxyphosphoryl)methyl)-4-nitrohexanoate**



**114e**

Yield = 60%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.97 (m, 3H); 1.27 (m, 3H); 2.23 (m, 4H); 2.29 (m, 3H);  $\delta_1=3.58 / \delta_2=3.63$  (d, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> = 10.9, 6H); 3.89 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_1 = 11.10 / \delta_2 = 11.16$  (CH<sub>3</sub>), 14.16 (CH<sub>3</sub>),  $\delta_1 = 25.70 / \delta_2 = 25.92$  (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 74.8 Hz), 27.13 (CH<sub>2</sub>), 36.24 (C-CO<sub>2</sub>Et), 39.40 (CH<sub>2</sub>), 52.11 (CH<sub>3</sub>-O-P(O)), 62.12 (CH<sub>2</sub>-O-C(O)), 88.12 (C-NO<sub>2</sub>),  $\delta_1 = 172.57 / \delta_2 = 172.63$  (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 10.8 Hz), <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_1 = 27.36 / \delta_2 = 27.62$

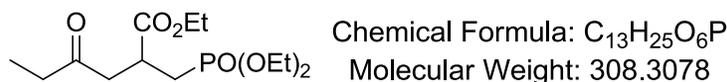
**Ethyl 2-((diethoxyphosphoryl)methyl)-4-oxopentanoate**



**115a**

Yield = 62%; Viscous oil;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ): 1.21 (m, 9H); 2.04 (m, 5H); 2.92 (m, 3H); 4.03 (m, 6H),  $^{13}C$  NMR (75.43 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 13.1 ( $CH_3$ ), 15.3 ( $CH_3$ ), 25.5 ( $CH_2-P(O)$ ),  $^1J_{PC}$  = 142.0 Hz), 28.9 ( $CH_3-C(O)$ ), 33.9 ( $C-CO_2Et$ ), 43.2 ( $CH_2$ ), 60.1 ( $CH_2-O-C(O)$ ), 60.9 ( $CH_2-O-P(O)$ ), 172.5 ( $C(O)$ ),  $^3J_{PC}$  = 15.7 Hz), 209.0 ( $C=O$ ),  $^{31}P$  NMR (121.44 MHz,  $CDCl_3$ ): 28.67, HRMS Calcd for  $C_{12}H_{24}O_6P$ : 295.1311; found: 295.1318

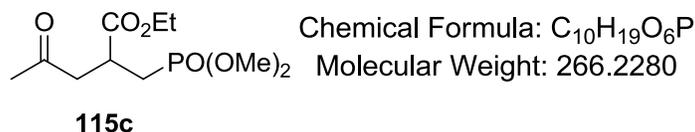
**Ethyl 2-((diethoxyphosphoryl)methyl)-4-oxohexanoate**



**115b**

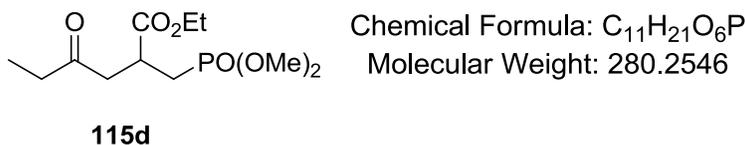
Yield = 66%; Viscous oil;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ): 1.06 (t,  $^3J_{H-H}$  = 9.0 Hz, 3H); 1.31 (m, 9H); 2.12 (m, 2H); 2.47 (q,  $^3J_{H-H}$  = 9.0 Hz, 2H); 3.07 (m, 3H); 4.12 (m, 6H),  $^{13}C$  NMR (75.43 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.7 ( $CH_3$ ), 14.1 ( $CH_3$ ), 16.44 ( $CH_3$ ), 26.7 ( $CH_2-P(O)$ ),  $^1J_{PC}$  = 142.7 Hz), 35.0 ( $C-CO_2Et$ ), 35.9 ( $CH_2-C(O)$ ), 43.1 ( $CH_2-C(O)$ ), 61.1 ( $CH_2-O-C(O)$ ), 61.9 ( $CH_2-O-P(O)$ ), 173.7 ( $C(O)$ ),  $^3J_{PC}$  = 15.7 Hz), 206.1 ( $C=O$ ),  $^{31}P$  NMR (121.44 MHz,  $CDCl_3$ ): 28.81, HRMS Calcd for  $C_{13}H_{26}O_6P$ : 309.1467; found: 309.1464

**Ethyl 2-((dimethoxyphosphoryl)methyl)-4-oxopentanoate**



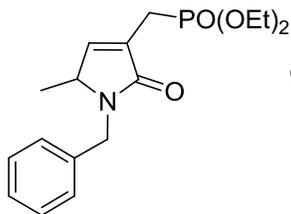
Yield = 90%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.17 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 9.0 Hz, 3H); 2.04 (m, 2H); 2.09 (s, 3H); 2.94 (m, 2H); 3.04 (m, 1H); 3.65 (d, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> = 12.0 Hz, 6H); 4.07 (q, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 9.0 Hz, 2H), <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.9 (CH<sub>3</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 142.0 Hz), 29.8 (CH<sub>3</sub>-C(O)), 34.7 (C-CO<sub>2</sub>Et), 44.1 (CH<sub>2</sub>-C(O)), 52.4 (CH<sub>3</sub>-OP(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 17.2 Hz), 61.1 (CH<sub>2</sub>-C(O)), 173.3 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 15.0 Hz), 206.1 (C=O), <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 31.48, HRMS Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>P: 267.0998; found: 267.0995

**Ethyl 2-((dimethoxyphosphoryl)methyl)-4-oxohexanoate**



Yield = 88%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.06 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.0 Hz, 3H); 1.26 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.0 Hz, 3H); 2.12 (m, 2H); 2.31 (m, 1H); 2.46 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.0 Hz, 2H); 3.06 (m, 2H); 3.74 (d, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> = 12.0 Hz, 6H); 4.15 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.0 Hz, 2H), <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.6 (CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 142.0 Hz), 34.9 (C-CO<sub>2</sub>Et), 35.9 (CH<sub>2</sub>-C(O)), 43.0 (CH<sub>2</sub>-C(O)), 52.5 (CH<sub>3</sub>-O-P(O)), 61.0 (CH<sub>2</sub>-O-C(O)), 173.6 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 15.0 Hz), 208.9 (C=O), <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 31.54, HRMS Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>P: 281.1154; found: 281.1154

**Diethyl ((1-benzyl-5-methyl-2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)methyl)phosphonate**



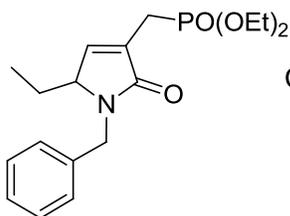
**116a**

Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>P

Molecular Weight: 337.3505

Yield = 78%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.14 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.0 Hz, 3H); 1.23 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.0 Hz, 6H); 2.83 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 21.0 Hz, 2H); 3.86 (m, 1H); 4.05 (m, 5H); 5.02 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 15.0 Hz, 1H); 6.93 (d, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> = 3.0 Hz, 1H); 7.19 (m, 5H), <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 16.3 (CH<sub>3</sub>), 16.5 (CH<sub>3</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>-P(O)), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 141.2 Hz, 43.8 (CH<sub>2</sub>-N), 55.8 (CH), 62.3 (CH<sub>2</sub>-O-P(O)), 127.5-137.3 (C<sub>Ar</sub>), 128.5 (=C-C(O)), 145.2 (HC=C, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 8.2 Hz), 170.0 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 8.2 Hz), <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 25.88, HRMS Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>P: 338.1521; found: 338.1518

**Diethyl ((1-benzyl-5-ethyl-2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)methyl)phosphonate**



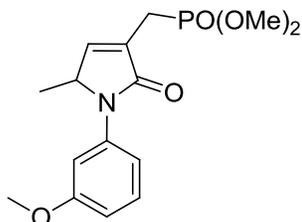
**116b**

Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>P

Molecular Weight: 351.3771

Yield = 76%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.67 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.0 Hz, 3H); 1.23 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.0 Hz, 6H); 1.63 (m, 2H); 2.85 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 21.0 Hz, 2H); 3.85 (m, 1H); 4.02 (m, 5H); 5.07 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 15.0 Hz, 1H); 6.94 (d, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> = 3.0 Hz, 1H); 7.20 (m, 5H), <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.7 (CH<sub>3</sub>), 15.3 (CH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>2</sub>-P(O)), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 141.2 Hz, 21.7 (CH<sub>2</sub>), 42.9 (CH<sub>2</sub>-N), 59.4 (CH-N), 61.2 (CH<sub>2</sub>-O-P(O)), 126.5-136.3 (C<sub>Ar</sub>), 128.6 (=C-C(O)), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 9.0 Hz, 142.5 (HC=C, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 8.2 Hz), 169.5 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 8.2 Hz), <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 25.90, HRMS Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>P: 352.1678; found: 352.1683

**Dimethyl ((1-(3-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)methyl)phosphonate**

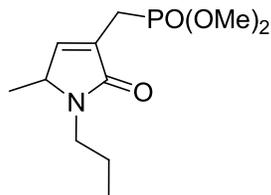


**116c**

Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>5</sub>P  
Molecular Weight: 325.2968

Yield = 51%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.29 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.0 Hz, 3H); 2.95 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 21.0 Hz, 2H); 3.78 (m, 9H); 4.71 (m, 1H); 6.74 (d, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> = 3.0 Hz, 1H); 7.15 (m, 4H), <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 17.2 (CH<sub>3</sub>), 21.1 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 141.0 Hz), 52.8 (CH<sub>3</sub>-O-P(O)), 55.4 (CH<sub>3</sub>-O), 57.1 (CH-N), 108.1-144.9 (C<sub>Ar</sub>), 128.6 (=C-C(O)), 137.9 (HC=C), 160.2 (C(O)), <sup>31</sup>P NMR (80.96 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 25.94, HRMS Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>P: 326.1157; found: 326.1154

**Dimethyl ((1-isopropyl-5-methyl-2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)methyl)phosphonate**

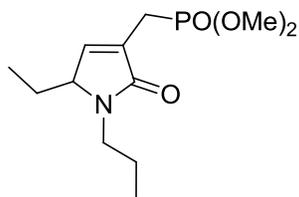


**116d**

Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>P  
Molecular Weight: 261.2546

Yield = 80%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.83 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.0 Hz, 3H); 1.19 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.0 Hz, 3H); 1.49 (m, 2H); 2.81 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 21.0 Hz, 2H); 3.00 (m, 1H); 3.60 (m, 1H); 3.68 (d, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> = 12.0 Hz, 6H); 4.03 (m, 1H); 6.94 (d, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> = 3.0 Hz, 1H), <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 11.3 (CH<sub>3</sub>), 16.5 (CH<sub>3</sub>), 21.1 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 141.2 Hz), 21.9 (CH<sub>2</sub>), 41.4 (CH<sub>2</sub>-N), 52.8 (CH<sub>3</sub>-O-P(O)), 56.1 (CH-N), 128.3 (=C-C(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 9.0 Hz), 144.7 (HC=C, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 8.2 Hz), 169.8 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 8.2 Hz), <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28.64, HRMS Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>P: 262.1208; found: 262.1211

**Diethyl ((5-ethyl-1-isopropyl-2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)methyl)phosphonate**

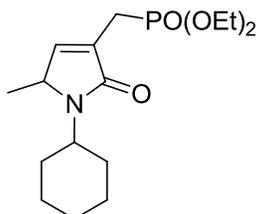


**116e**

Chemical Formula:  $C_{12}H_{22}NO_4P$   
Molecular Weight: 275.2811

Yield = 79%; Viscous oil;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ): 0.71 (t,  $^3J_{HH} = 9.0$  Hz, 3H); 0.83 (t,  $^3J_{HH} = 9.0$  Hz, 3H); 1.75 (m, 4H); 2.83 (d,  $^2J_{PH} = 21.0$  Hz, 3H); 2.93 (m, 1H); 3.86 (d,  $^3J_{PH} = 12.0$  Hz, 6H); 4.00 (m, 1H); 6.94 (d,  $^4J_{PH} = 3.0$  Hz, 1H),  $^{13}C$  NMR (75.43 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.7 ( $CH_3$ ), 11.2 ( $CH_3$ ), 21.2 ( $CH_2-P(O)$ ,  $^1J_{PC} = 140.5$  Hz), 21.9 ( $CH_2$ ), 22.8 ( $CH_2$ ), 41.6 ( $CH_2-N$ ), 52.7 ( $CH_3-O-P(O)$ ), 60.8 ( $CH-N$ ), 129.5 ( $=C-C(O)$ ,  $^2J_{PC} = 9.0$  Hz), 143.0 ( $HC=C$ ,  $^3J_{PC} = 8.2$  Hz), 170.2 ( $C(O)$ ,  $^3J_{PC} = 8.2$  Hz),  $^{31}P$  NMR (121.44 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 28.62$ , HRMS Calcd for  $C_{12}H_{23}NO_4P$ : 276.1365; found: 276.1372

**Dimethyl ((1-cyclohexyl-5-methyl-2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)methyl)phosphonate**

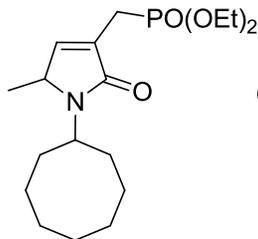


**116f**

Chemical Formula:  $C_{16}H_{28}NO_4P$   
Molecular Weight: 329.3716

Yield = 79%; Viscous oil;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ): 1.30 (m, 13H); 1.74 (m, 6H); 2.84 (d,  $^2J_{PH} = 21.0$  Hz, 2H); 3.74 (m, 1H); 4.15 (m, 5H); 6.93 (d,  $^4J_{PH} = 3$  Hz, 1H),  $^{13}C$  NMR (75.43 MHz,  $CDCl_3$ ): 16.4 ( $CH_3$ ), 18.8 ( $CH_3$ ), 22.0 ( $CH_2-P(O)$ ,  $^1J_{PC} = 141.2$  Hz), 26.2 ( $CH_2$ ), 31.0 ( $CH_2$ ), 31.7 ( $CH_2$ ), 53.1 (CH), 56.4 ( $CH-N$ ), 62.3 ( $CH_2-O-P(O)$ ), 128.7 ( $=C-C(O)$ ,  $^2J_{PC} = 9.0$  Hz), 145.1 ( $HC=C$ ,  $^3J_{PC} = 8.2$  Hz), 170.0 ( $C(O)$ ,  $^3J_{PC} = 8.2$  Hz),  $^{31}P$  NMR (121.44 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 25.92$ , HRMS Calcd for  $C_{16}H_{29}NO_4P$ : 330.1834; found: 330.1830

**Diethyl ((1-cyclooctyl-5-ethyl-2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)methyl)phosphonate**



Chemical Formula:  $C_{18}H_{32}NO_4P$

Molecular Weight: 357.4247

**116g**

Yield = 56%; Viscous oil;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ): 1.22 (m, 9H); 1.74 (m, 14H); 2.76 (d,  $^2J_{PH} = 21.0$  Hz, 2H); 3.43 (m, 1H); 3.86 (m, 1H); 4.01 (m, 4H); 6.86 (d,  $^4J_{PH} = 3$  Hz, 1H),  $^{13}C$  NMR (75.43 MHz,  $CDCl_3$ ): 15.3 ( $CH_3$ ), 14.4 ( $CH_3$ ), 20.9 ( $CH_2-P(O)$ ,  $^1J_{PC} = 141.2$  Hz), 23.9-32.1 ( $C_{Cyclooct}$ ), 52.8 (CH-N), 55.5 (CH), 61.1 ( $CH_2-O-P(O)$ ), 128.0 ( $=C-C(O)$ ,  $^2J_{PC} = 9.0$  Hz), 143.4 (HC=C,  $^3J_{PC} = 8.2$  Hz), 168.5 (C(O),  $^3J_{PC} = 8.2$  Hz),  $^{31}P$  NMR (121.44 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 26.23$ , HRMS Calcd for  $C_{18}H_{33}NO_4P$ : 358.2147; found: 358.2144

## Références bibliographiques

- (1) Sofia, M. J.; Bao, D.; Chang, W.; Du, J.; Nagarathnam, D.; Rachakonda, S.; Reddy, P. G.; Ross, B. S.; Wang, P.; Zhang, H.-R.; Bansal, S.; Espiritu, C.; Keilman, M.; Lam, A. M.; Steuer, H. M. M.; Niu, C.; Otto, M. J.; Furman, P. A. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7202.
- (2) Point, V.; Malla, R. K.; Carriere, F.; Canaan, S.; Spilling, C. D.; Cavalier, J.-F. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 4393.
- (3) Clercq, E. D. *Biochem. Pharmacol.* **2007**, *73*, 911.
- (4) Larrey, D.; Couzigou, P.; Denis, J. *Gastr. Clin. Bio.* **2008**, *31*, 20.
- (5) Zhang, L.; Zheng, Q.; Yang, Y.; Zhou, H.; Gong, X.; Zhao, S.; Fan, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *82*, 139.
- (6) (a) Sortino, M.; Garibotto, F.; Filho, V. C.; Gupta, M.; Enriz, R.; Zacchino, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2823; (b) Felluga, F.; Pitacco, G.; Prodan, M.; Pricl, S.; Visintin, M.; Valentin, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3241.
- (7) Sortino, M.; Garibotto, F.; Filho, M. C.; Gupta, M.; Enriz, R.; Zacchino, S.; *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2823.
- (8) Zhang, L.; Zheng, Q.; Yang, Y.; Zhou, H.; Gong, X.; Zhao, S.; Fan, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *82*, 139.
- (9) Kar, G. K.; Roy, B. C.; Adhikari, S. D.; Ray, J. K.; Brahma, N. K. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 2397.
- (10) (a) Felluga, F.; Pitacco, G.; Prodan, M.; Pricl, S.; Visintin, M.; Valentin, E. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2001**, *12*, 3241; (b) Bergmann, R.; Gericke, R. *J. Med. Chem* **1990**, *33*, 492.
- (11) Moody, C. M.; Young, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7277.
- (12) Nilsson, B. M.; Ringdhal, B.; Hacksell, U. A. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 580.

- (13) (a) Moonen, K.; Laureyn, I.; Stevens, C. V. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6177; (b) Katritzky, A. R.; Mehta, S.; He, H. Y.; Cui, X. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4364; (c) Hamilton, R.; Walker, B.; Walker, B. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1655; (d) Arcadi, A.; Attanasi, O. A.; De Crescentini, L.; Rossi, E.; Serra- Zanetti, F. *Tetrahedron.* **1996**, *52*, 3997; (e) Attanassi, O. A.; Filippone, P.; Giovagnoli, D.; Mei, A. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 453.
- (14) Kulkarni, B. A.; Ganesan, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4369.
- (15) Spatz, J. H.; Welsch, S. J.; Duhaut, D.-E.; Jäger, N.; Boursier, T.; Fredrich, M.; Allmendinger, L.; Ross, G.; Kolb, J.; Burdack, C.; Umkehrer, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1705.
- (16) (a) Zhang, L.; Zheng, Q.; Yang, Y.; Zhou, H.; Gong, X.; Zhao, S.; Fan, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *82*, 139; (b) Sortino, M.; Garibotto, F.; Filho, V. C.; Gupta, M.; Enriz, R.; Zacchino, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2823; (c) Felluga, F.; Pitacco, G.; Prodan, M.; Pricl, S.; Visintin, M.; Valentin, E. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2001**, *12*, 3241; (d) Kar, G. K.; Roy, B. C.; Adhikari, S. D.; Ray, J. K.; Brahma, N. K. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 239; (e) Moody, C. M.; Young, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7277; (f) Nilsson, B. M.; Ringdhal, B.; Hacksell, U. A. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 580.
- (17) Shen, F.; Bai, A.-P.; Gue, Z.-R.; Cheng, G.-F. *Acta Pharmacol. Sin.* **2002**, 762.
- (18) Adib, M.; Mahdavi, M.; Noghani, M. A.; Bijanzadeh, H. R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8056.
- (19) Semonsky, M.; Cemy, A.; Kotva, R.; Zikan, V.; Kakac, B. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1968**, *33*, 2698.
- (20) Zhang, L.; Tan, Y.; Wang, N.-X.; Wu, Q.-Y.; Xi, Z.; Yang, G.-F. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 7948.
- (21) Vitiello, B.; Buniva, G.; Bemareggi, A.; Assandri, A.; Perazzi, A.; Fuccella, L. M.; Palumbo, R. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Tox.* **1984**, *22*, 273.

- (22) (a) Andrus, M. B.; Li, W. Keyes, R. F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5542; (b) Mattern, R-H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 291.
- (23) (a) Deredas, D.; Albrecht, Ł.; Krawczyk, H. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3088; (b) Albrecht, A.; Kędzia, J.; Koszuk, J. F.; Warzycha, E.; Janecki, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2353.
- (24) Rüegg, U. T, Gillian, B. *Tren. Pharm. Sc.* **1989**, *10*, 218.
- (25) Omura, S.; Iwai, Y.; Hirano, A.; Nakagawa, A.; Awaya, J.; Tsuchiya, H.; Takahashi, Y.; Masuma, R. *J. Antibiot.* **1977**, *30*, 275.
- (26) Dittami, J. P.; Xu, F.; Qi, H.; Martin, M. W.; Bordner, J.; Decosta, D. L.; Kiplinger, J.; Reiche, P.; Ware, R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4201.
- (27) Ori, K.; Mimaki, Y.; Mito, K.; Sashida, Y.; Nikaido, T.; Ohmoto, T.; Masuko, A. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 2767.
- (28) (a) Jimenez, M. D.; Ortega, R.; Tito, A.; Farinã, F. *Heterocycles* **1988**, *27*, 173; (b) Koot, W.-J.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1941.
- (29) Cooper, D. M.; Grigg, R.; Hargreaves, S.; Kennewell, P.; Redpath, J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7791.
- (30) Koot, W.-J.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7969.
- (31) Cuiper, A. D.; Kellogg, R. M.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* **1998**, 655.
- (32) Belliotti, T. R.; Capiris, T.; Ekhato, I. V.; Kinsora, J. J.; Field, M. J.; Heffner, T. G.; Meltzer, L. T.; Schwarz, J. B.; Taylor, C. P.; Thorpe, A. J.; Vartanian, M. G.; Wise, L. D.; Zhi-Su, T.; Weber, M. L.; Wustrow, D. J. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2294.
- (33) (a) Forro, E.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *31*, 5263; (b) Spiess, S.; Berthold, C.; Weihofen, R.; Helmchen G. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2357; (c) Ma, D.; Ma, J.; Ding, W.; Dai, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2365.
- (34) Casiraghi, G.; Spanu, P.; Rassu, G.; Pinna, L.; Ulghri, F. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2906.

- (35) Nash, R. J.; Thomas, P. I.; Waigh, R. D.; Fleet, G. W. J.; Wormald, M. R.; Lilley, P. M. de Q.; Watkin, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *42*, 7849.
- (36) Kato, A.; Adachi, I.; Miyauchi, M.; Ikeda, K.; Komae, T.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Wormald, M. R.; Fleet, G. W. J.; Asano, N. *Carbohydr. Res.* **1999**, *316*, 95.
- (37) (a) MacRae, W. D.; Towers, G. H. N. *Phytochemistry* **1984**, *23*, 1207; (b) Wang, Li-Q. *J. Chromatogr. B.* **2002**, *777*, 289.
- (38) Yoda, H.; Kitayama, H.; Katagiri, T.; Takabe, K. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3313.
- (39) Barrett, A. G. M.; Head, J.; Smith, M. L.; Stock, N. S.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6005.
- (40) (a) Guillena, G.; Mancheno, B.; Najera, C.; Ezquerra, J.; Pedregal, C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9447; (b) Baussanne, I.; Royer, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 845; (c) Baussanne, I.; Travers, C.; Royer, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 797; (d) Drew, M. G. B.; Harrison, R. J.; Mann, J.; Tench, A. J.; Young, R. J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1163; (e) Royer, J.; Dudot, B. *Acros Org. Acta.* **2000**, *7*, 5.
- (41) Li, H.; Fronczek, F. R.; Graça, M.; Vicente, H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *52*, 6675.
- (42) Grison, C.; Genève, S.; Coutrot, P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3831.
- (43) (a) Ojima, I.; Tzamarioudaki, M.; Li, Z.; Donovan, R. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 635; (b) Schore, N. E. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1081.
- (44) McLaughlin, M.; Takahashi, M.; Micalizio, G. C. *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3986.
- (45) (a) Fruhauf, H.-W. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 523; (c) Ojima, I.; Tzamarioudaki, M.; Li, Z.; Donovan, R. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 635. (b) Lautens, M.; Klute, W.; Tam, W. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49.
- (46) Morimoto, T.; Chatani, N.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1758.
- (47) Yang, Q.; Lai, Y.-Y.; Xiao, W.-J.; Alper, H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7334.

- (48) Spiess, S.; Berthold, C.; Weihofen, R.; Helmchen, G. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2357.
- (49) Asghari, S.; Tajbakhsh, M.; Taghipour, V. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1824.
- (50) Iwasawa, N.; Maeyama, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1918.
- (51) (a) Shiraki, R.; Sumino, A.; Tadano, K.; Ogawa, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2845; (b) Shiraki, R.; Sumino, A.; Tadano, K.; Ogawa, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5551.
- (52) Adib, M.; Mahdavi, M.; Noghani, M. A.; Bijanzadeh, H. R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8056.
- (53) Jebali, K.; Arfaoui, A.; Saâdi, F.; Lebreton, J.; Amri, H. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 3400.
- (54) Fujimura, T.; Aoki, S.; Nakamura, E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2809.
- (55) Wang, W.; Xu, B.; Hammond, G. B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1640.
- (56) Tamaru, Y.; Ochiai, H.; Nakamura, T.; Tsubaki, K.; Yoshida, Z. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5559.
- (57) Bhogadhi, Y. N. D.; Zercher, C. K. *Org. Synth.* **2014**, *91*, 248.
- (58) Jo, E.-A.; Jun, C.-H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2504.
- (59) Tanaka, K.; Shibata, Y.; Suda, T.; Hagiwara, Y.; Hirano, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1215.
- (60) Shibata, Y.; Tanaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12552.
- (61) Ballini, R.; Petrini, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1017.
- (62) Ballini, R. *Studies in Natural Products Chemistry*; Attaur-Rahman, Ed.; Elsevier: Amsterdam, **1997**, *19*, 117.
- (63) Hanson, J. R.; Premuzic, E. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 4105.
- (66) Kende, A. S.; Mendoza, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1699.
- (65) Guttieri, M. J.; Maier, W. F. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2875.

- (66) Adams, J. P. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **2002**, 2586.
- (67) Seebach, D.; Lehr, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, *15*, 505.
- (68) Luzzio, F. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 915.
- (69) (a) Ballini, R.; Bosica, G. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 355; (c) Krawczyk, H.; Albrecht, Q.; Wojciechowski, J.; Wolf, W. M.; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9135; (d) Park, D. Y.; Gowrisankar, S.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6641; (e) Linton, B. R.; Reutershan, M. H.; Aderman, C. M.; Richardson, E. A.; Brownell, K. R.; Ashley, C. W.; Evans, C. A.; Miller, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1993; (f) Malmgren, M.; Granander, J.; Amedjkouh, J.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1934.
- (70) Peera, A. A.; Tomlinson, I. A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3322.
- (71) Błaszczak, E.; Krawczyk, H.; Janecki, T. *Synlett* **2004**, 2865.
- (72) Ishibashi, H.; Okano, M.; Tamaki, H.; Maruyama, K.; Yakura, T.; Ikeda, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1436.
- (73) Galli, C.; Marotta, E.; Righi, P.; Rosini, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6624.
- (74) Ballini, R.; Bosica, G.; Livi, D. *Synthesis* **2001**, 1519.
- (75) Ballini, L. R.; Barboni, G.; Bosica, D.; Fiorini, D. *Synthesis* **2002**, 2725.

## *Chapitre III*

### *Arylations pallado-catalysées de l'allylphosphoante $\beta$ -éthoxycarboxylé*

## Introduction

Après avoir étudié dans les deux premiers chapitres la réactivité des allylphosphonates  $\beta$ -éthoxycarbonylés **1** vis-à-vis de nucléophiles variés, nous présentons dans cette partie les résultats de nos études concernant la réactivité des allylphosphonates, en vue d'accéder à de nouveaux composés organophosphorés. Nous nous intéressons dans le présent chapitre à la synthèse de nouveaux dérivés de cinnamylphosphonate et d'hétérocycles phosphonates.

Les allylphosphonates **1** sont de bons intermédiaires en synthèse organique en raison de la présence de la double liaison C=C activée par la fonction carboxylate et le groupe phosphonométhyle. Ces composés sont donc susceptibles de constituer d'excellents substrats pour réaliser des couplages avec des aromatiques *via* la réaction de Heck.<sup>[1]</sup>

Le couplage pallado-catalysé entre des oléfines et des halogénures d'aryles a été décrit il y a plus de 40 ans<sup>[2]</sup> et le chimiste américain Richard Heck a reçu en 2010 le prix Nobel de chimie pour cette réaction.<sup>[3]</sup>

L'étude de la réactivité de l'allylphosphonate **1a** dans les conditions de la réaction de Heck, ainsi que l'application de cette méthode pour préparer de nouveaux hétérocycles phosphonates, seront le sujet de ce chapitre.

Un bref rappel des principales applications ainsi que les voies d'accès aux dérivés de 3-arylallylphosphonates précédera l'exposé de nos travaux personnels concernant leur synthèse et leur utilisation pour accéder à des hétérocycles phosphonates.

## I- Aperçu bibliographique sur les dérivés de cinnamylphosphonate

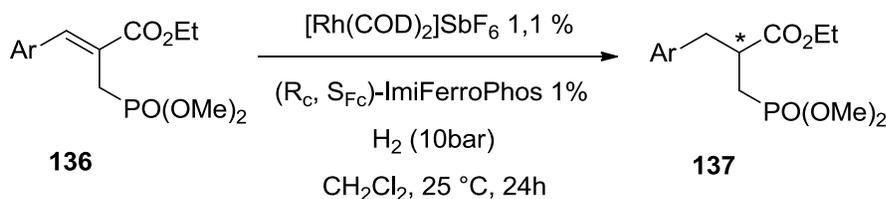
### I-1- Utilité de dérivés de cinnamylphosphonate en synthèse organique

L'importance des dérivés de cinnamylphosphonate provient de leur utilité comme de bons intermédiaires en synthèse organique. La présence de la double liaison C=C ainsi qu'un méthylène activé en  $\alpha$  du groupe phosphonate, rend ce composé très réactif dans différentes conditions réactionnelles.



Plusieurs travaux ont montré que des cinnamylphosphonates  $\beta$ -alcoycarbonylés peuvent être utilisés pour accéder à d'autres composés biologiquement intéressants, tels que les 3-aryl-2-phosphonométhylpropanoates d'alkyle.<sup>[8, 9]</sup> Ces derniers ont reçu une attention considérable au cours des dernières années en chimie bio-organique et médicinale en raison de leurs activités biologiques importantes comme phosphonates inhibiteurs d'enzymes.<sup>[10]</sup>

Par exemple, Zheng et coll.<sup>[8]</sup> ont utilisé les dérivés de cinnamylphosphonates  $\beta$ -éthoxycarbonylés **136** dans une réaction d'hydrogénation catalysée par un complexe de rhodium pour l'obtention des 3-aryl-2-phosphonométhylpropanoates d'éthyle **137** correspondants (Schéma 2). Des réactions similaires catalysées par des complexes de ruthénium ont aussi été réalisées par d'autres équipes en utilisant des 3-arylallylphosphonates  $\beta$ -éthoxycarbonylés variés comme précurseurs.<sup>[9, 11]</sup>



**Schéma 2**

D'après les quelques exemples cités concernant l'utilité des dérivés de cinnamylphosphonates en synthèse organique, la recherche de nouvelles méthodes de préparation de ces composés reste toujours un sujet intéressant. Nous présentons dans ce qui suit les voies connues permettant l'accès aux dérivés de cinnamylphosphonate.

### I-2- Synthèse des dérivés de cinnamylphosphonate

La littérature rapporte deux principales méthodes de préparation des 3-arylallylphosphonates. La première repose sur des réactions métallo-catalysées entre des aromatiques halogénés et des composés phosphorés. La deuxième fait intervenir les adduits de Baylis-Hillman comme précurseurs.

## I-2-a- Réactions métallo-catalysées

La synthèse du cinnamylphosphonate de diéthyle **132a** *via* une réaction de Heck a été réalisée dès 1992 par Beletskaya et coll.<sup>[12]</sup> La réaction consiste à chauffer l'iodobenzène et l'allylphosphonate **139a** en utilisant le Pd(OAc)<sub>2</sub> comme catalyseur, en présence de la PPh<sub>3</sub> et de la triéthylamine (Schéma 3a).

D'autres travaux ont montré que cette réaction peut être effectuée en milieu aqueux. En effet, l'utilisation du Pd(OAc)<sub>2</sub> en présence de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> comme base dans un mélange DMF-H<sub>2</sub>O, s'est avéré un système catalytique efficace pour obtenir le cinnamylphosphonate de diéthyle **132a** (Schéma 3b).<sup>[13]</sup>

Récemment, Tsai et coll.<sup>[14]</sup> ont rapporté un couplage pallado-catalysé entre des aryles halogénés et des allylphosphonates en utilisant *i*-Pr<sub>2</sub>NH comme base dans l'eau. Les réactions sont effectuées à 80 °C pour les aryles iodés et à 120 °C pour leur analogues bromés. Elles conduisent aux 3-arylallylphosphonates **132** correspondants avec de bons rendements. Des halogénures d'aryles insolubles et solubles dans l'eau peuvent être utilisés avec cette méthode (Schéma 3c).

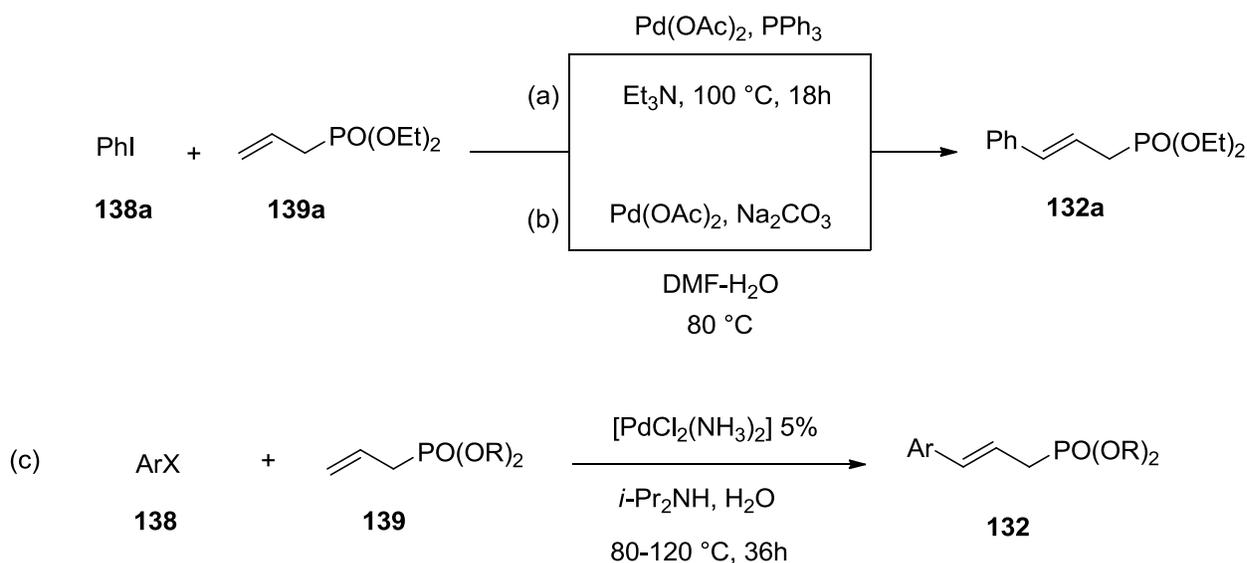


Schéma 3

Une autre méthode décrivant la synthèse du cinnamylphosphonate de diéthyle **132a** catalysée par le nickel(0) a été rapportée par Tao et coll.<sup>[15]</sup> Ces auteurs font réagir le  $\alpha$ -phénylallylcarbonate **140** avec le diéthylphosphite en présence du Ni(COD)<sub>2</sub> comme catalyseur et le N,O-bis(triméthylsilyl)acétamide (BSA) jouant le rôle de base (Schéma 4a).

Le cinnamylphosphonate **132a** peut être également préparé *via* une réaction de Michaelis-Arbuzov pallado-catalysée entre le cinnamylacétate **141** et le triéthylphosphite.<sup>[16]</sup> En effet, le chauffage des réactifs dans le dioxane en présence de Pd(acac)<sub>2</sub> ou Pd(dba)<sub>2</sub> comme catalyseurs conduit au produit recherché (Schéma 4b). Le Pd(acac)<sub>2</sub> s'est révélé être plus efficace pour cette transformation.

Une réaction de C-H phosphonylation allylique catalysée par le palladium a été développée et a permis l'obtention du cinnamylphosphonate **132b**. En effet, Tanaka et coll.<sup>[17]</sup> ont réalisé l'hydrophosphorylation pallado-catalysée du phényllallène **142** pour obtenir le cinnamylphosphonate correspondant avec une grande régiosélectivité (Schéma 4c).

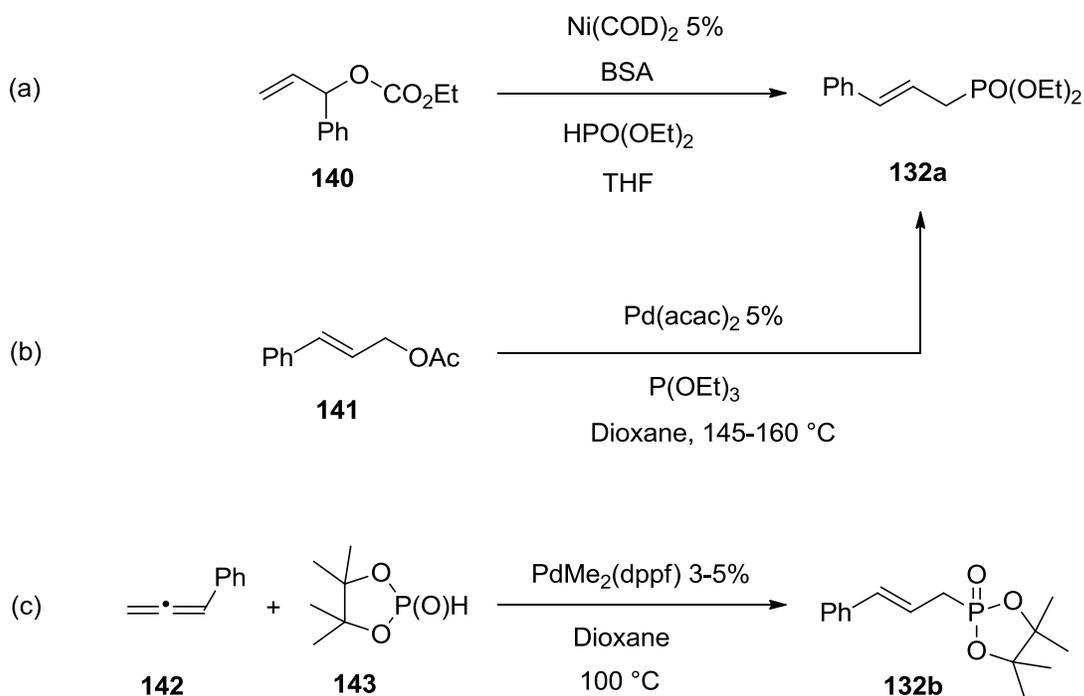
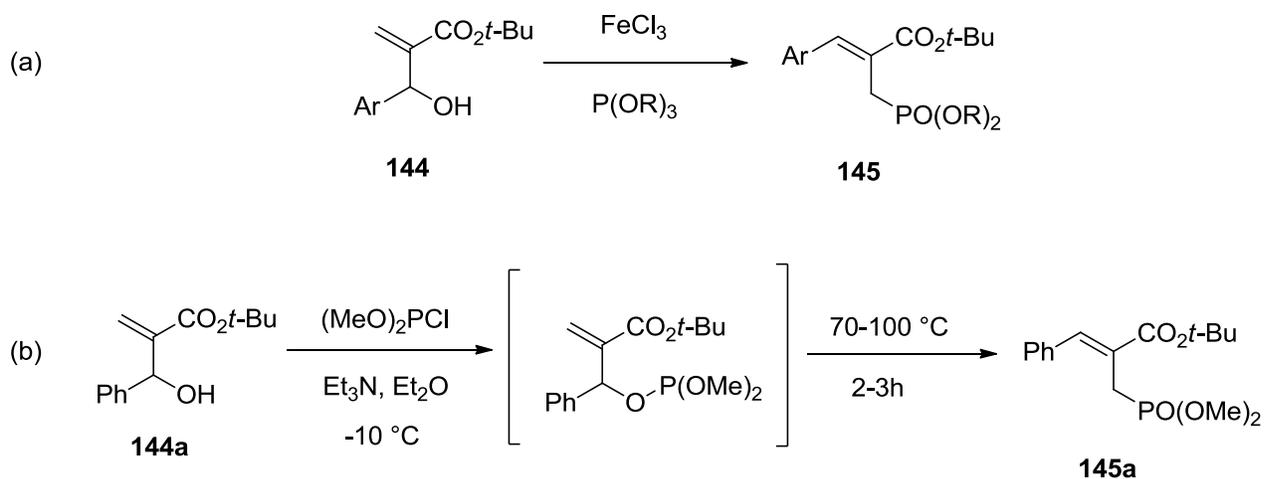


Schéma 4

## I-2-b- A partir des adduits de Baylis-Hillman

Parmi les méthodes de préparation des dérivés de cinnamylphosphonates qui reposent sur l'utilisation des adduits de Baylis-Hillman comme précurseurs, nous citons la réaction décrite par Damodar et coll.<sup>[18]</sup> Cette méthode consiste à faire réagir ces alcools avec des trialkylphosphites en présence de  $\text{FeCl}_3$  selon un processus de Michaelis-Arbuzov pour conduire stéréosélectivement aux (*Z*)-3-aryl-2-phosphonométhylacrylates (Schéma 5a).

Hu et coll.<sup>[19]</sup> quant à eux, ont montré que le traitement de l'acool **144a** avec quelques diméthoxychlorophosphines en présence de triéthylamine suivi par un chauffage du produit intermédiaire, conduit *via* un réarrangement de type Arbuzov stéréosélectivement au 3-phénylallylphosphonate **145a** de configuration *Z* (Schéma 5b).



Une approche similaire a été développée par Spilling et coll.<sup>[20]</sup> qui consiste à chauffer l'acétate de Baylis-Hillman **146** avec le dialkylphosphite en présence du N,O-bis-(triméthylsilyl)acétamide (BSA) (Schéma 6a). Les composés **147** ainsi préparés ont été utilisés pour la synthèse des dérivés de l'acide 3-phosphono-2-alkylpropanoïque.

De même, Chan et coll.<sup>[21]</sup> ont rapporté une méthode complémentaire de synthèse du cinnamylphosphonate **147a** qui consiste à faire réagir, selon un processus de Michaelis-Arbuzov, l'éther silylé **148** avec le triphénylphosphite. La réaction est réalisée dans l'acétonitrile en présence d'acide paratoluènesulfonique (APTS) comme catalyseur (Schéma 6b).

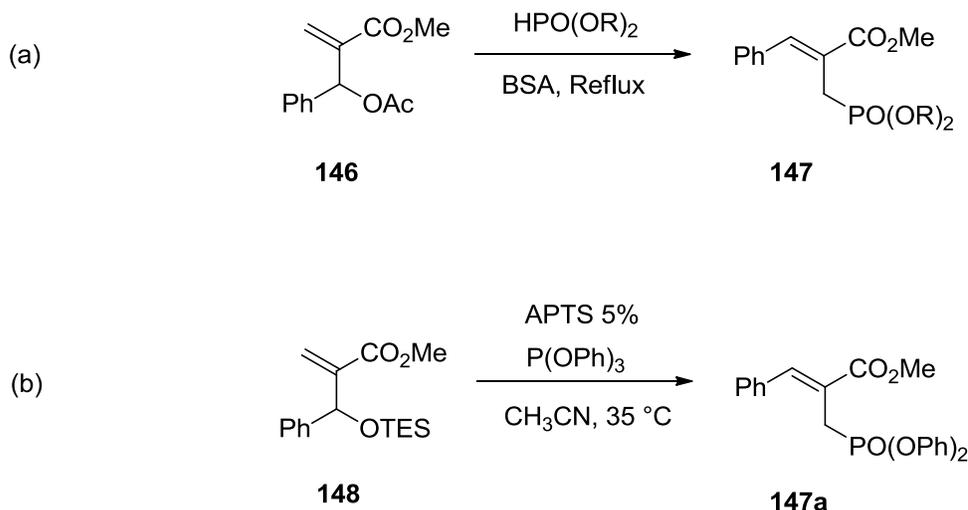


Schéma 6

## II- Travaux personnels

### II-1- Arylation palladocatalysée de l'allylphosphonate **1a**

Comme nous l'avons mentionné au début, la stratégie de synthèse que nous avons adoptée repose sur l'utilisation de la réaction de Heck pour accéder aux dérivés de 3-arylallylphosphonates. Cette réaction est une méthode puissante pour la formation d'une liaison carbone-carbone en synthèse organique.<sup>[22]</sup> Elle fait intervenir des oléfines et des aryles halogénés,<sup>[23]</sup> des tosylates,<sup>[24]</sup> des triflates,<sup>[25]</sup> ou des halogénures d'alkyles<sup>[26]</sup> pour l'obtention d'oléfines substituées.

Dans notre cas, nous avons examiné d'abord la réaction de couplage entre les halogénobenzènes **138a** et **138b** et l'allylphosphonate **1a** par l'utilisation de différents systèmes catalytiques afin d'optimiser les conditions réactionnelles de préparation de cinnamylphosphonate **149a** (Schéma 7). Les résultats sont regroupés dans le tableau 1.

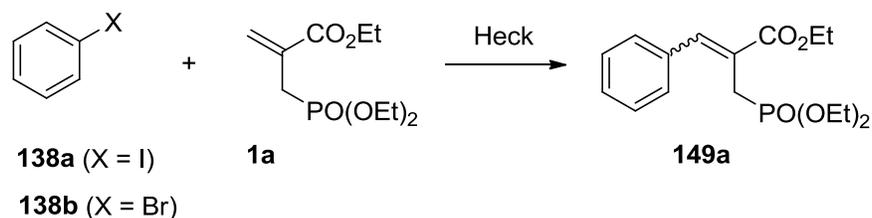


Schéma 7

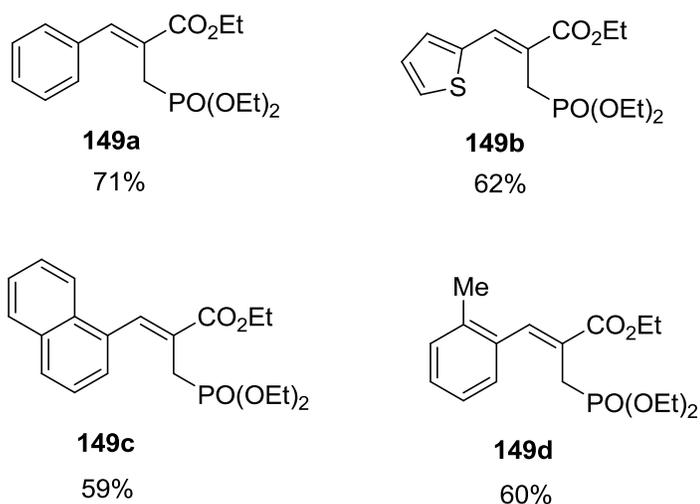
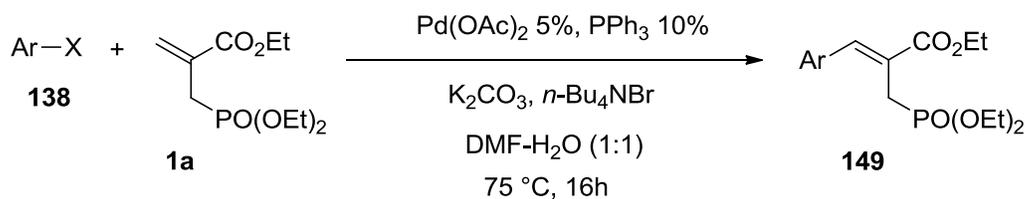
Tableau1. Conditions de phénylation d'allylphosphonate **1a**

Entrée	Conditions	Rendement (%)
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> 5%, PPh <sub>3</sub> 10%, Et <sub>3</sub> N, DMF, 25°C, 24 h	0 (X = I, Br)
2	Pd(dba) <sub>2</sub> , 5%, PPh <sub>3</sub> 10% Et <sub>3</sub> N, DMF, 70 °C, 25h	45 (X= I) 36 (X= Br)
3	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> 5%, PPh <sub>3</sub> 10% Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , Dioxane, 100 °C, 25h	42 (X= I) 27 (X= Br)
4	Pd(TPP) <sub>4</sub> 10% CsF, Dioxane, 100 °C, 26h	56 (X= I) 41 (X= Br)
5	Pd(OAc) <sub>2</sub> 5%, PPh <sub>3</sub> 10% K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , <i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NBr, DMF-H <sub>2</sub> O, 25°C, 16h	46 (X= I) 29 (X= Br)
6	Pd(OAc) <sub>2</sub> 5%, PPh <sub>3</sub> 10% K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , <i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NBr, DMF-H <sub>2</sub> O, 75°C, 6h	71 (X= I) 61 (X= Br)

D'après les résultats obtenus, utiliser du Pd(0) directement (Entrées 2, 3 et 4) ou le former *in situ* lors de l'utilisation de Pd(OAc)<sub>2</sub> (Entrée 5) n'a aucune influence notable sur les rendements de réactions. De même, la réaction de couplage ne dépend pas du type de la base

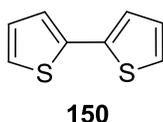
organique (Entrée 2) ou inorganique (Entrées 3, 4 et 5). Par contre, la réalisation de l'arylation dans les conditions de Jeffery<sup>[27]</sup> par l'emploi de *n*-Bu<sub>4</sub>NBr a permis d'accélérer le processus et d'augmenter les rendements (Entrée 6). Les meilleurs rendements ont été obtenus en chauffant à 75 °C l'allylphosphonate avec l'halogénobenzène en employant Pd(OAc)<sub>2</sub> 5%, PPh<sub>3</sub> 10% , K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> comme base et *n*-Bu<sub>4</sub>NBr dans un mélange DMF-H<sub>2</sub>O (1:1). Dans ces conditions optimisées, nous avons évité la dégradation de l'allylphosphonate de départ et minimisé le temps réactionnel.

Nous avons ensuite adopté le système catalytique de l'entrée 6 pour installer des aryles variés sur l'allylphosphonate **1a** et nous avons obtenu les arylallylphosphonates **149** de configuration *E* par rapport au groupe éthoxycarboxyle (Schéma 8, figure 1).



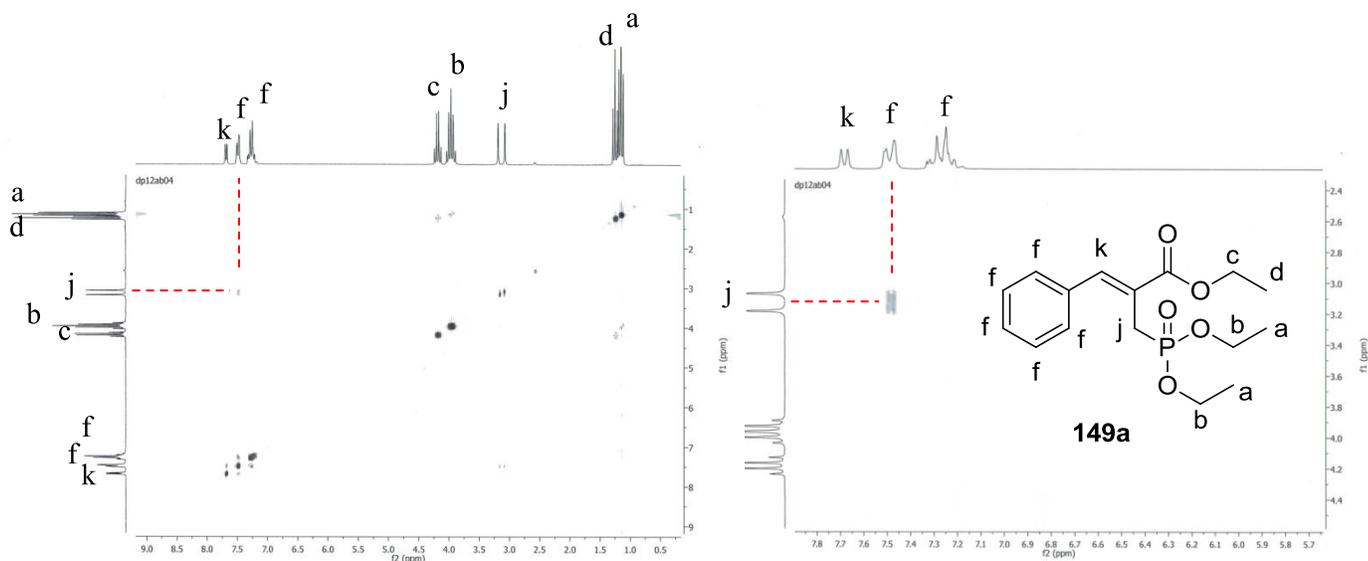
Il est à signaler qu'en opérant à température ambiante, les produits **149b**, **149c** et **149d** ont été obtenus avec des rendements proches de 40%.

La réaction entre le 2-halogénothiophène et l'allylphosphonate **1a** en utilisant les conditions catalytiques ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  5%,  $\text{Et}_3\text{N}$ , dioxane, 100 °C) ou ( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  5%,  $\text{PPh}_3$  10%,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , DMF, 70 °C) a conduit à l'arylallylphosphonate **149b** avec de faibles rendements vu la formation du 2,2'-bithiophène **150** à côté du produit de Heck recherché.



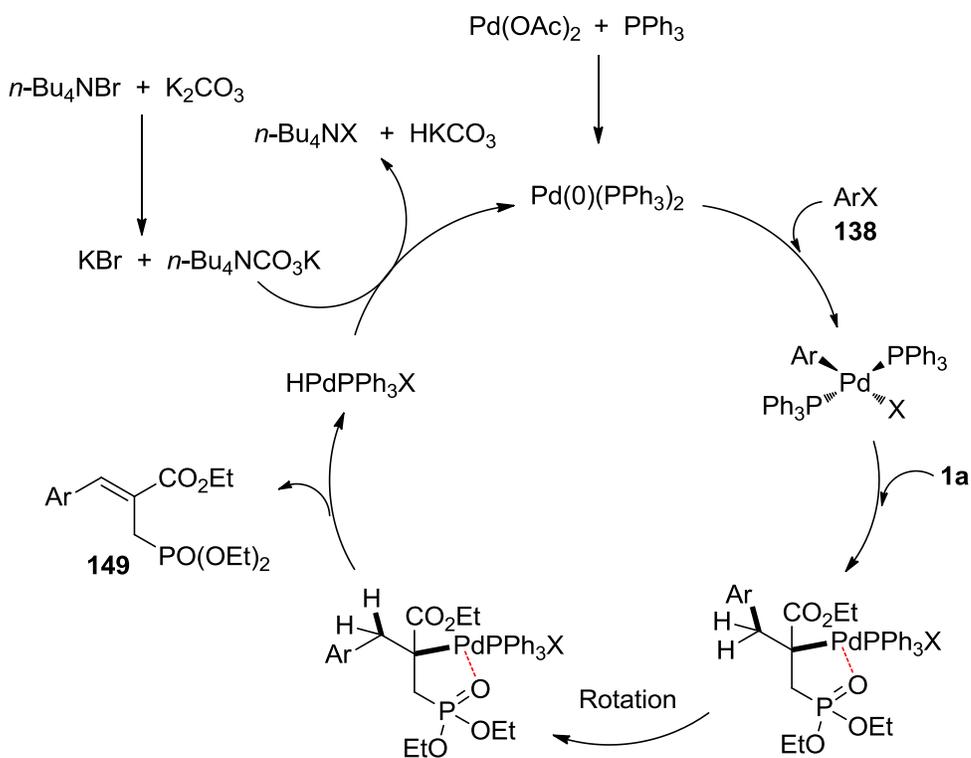
**Figure 2.** 2,2'-bithiophène.

La configuration *E* des arylallylphosphonates **149** a été mise en évidence par spectroscopie de RMN bidimensionnelle NOESY. Sur le spectre du produit **149a** par exemple, nous avons pu observer pour les protons aromatiques  $\text{H}_f$  la présence d'une corrélation avec les protons  $\text{H}_j$  du méthylène en alpha du phosphore d'une part, et l'absence de corrélation avec les protons de l'éthoxycarbonyle d'autre part. Ceci montre que le groupe phényle se positionne sélectivement en trans par rapport au groupe carboxylate d'éthyle générant une oléfine *E* (Figure 3).



**Figure 3.** Spectres de RMN NOESY du produit **149a**.

Sur le plan mécanistique, le cycle catalytique commence d'abord par la formation de l'espèce catalytique Pd(0) issue de la réduction du Pd(OAc)<sub>2</sub> par la triphénylphosphine. Ensuite, une addition oxydante au cours de laquelle le palladium s'insère dans la liaison halogène-aromatique a lieu. L'espèce organopalladiée obtenue, forme un complexe  $\pi$  avec la double liaison C=C de l'allylphosphonate **1a** avant qu'une addition-*syn* ait lieu et conduise à un intermédiaire organopalladié instable. Ce dernier, après une *syn*- $\beta$ -élimination, fournit l'arylallylphosphonate **149**. Les travaux de Jeffery,<sup>[28]</sup> attribue au *n*-Bu<sub>4</sub>NBr utilisé, un rôle déterminant dans la dernière étape du cycle catalytique, l'étape de régénération de l'espèce catalytique Pd(0). En effet, on assiste à un processus d'échange entre le sel d'ammonium quaternaire et la base (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), afin de piéger l'acide (HX) et régénérer le Pd(0). Cet échange accélère le processus catalytique pour obtenir à la fin le 3-arylallylphosphonate **149** (Figure 4).



**Figure 4.** Cycle catalytique de la formation des dérivés de cinnamylphosphonates **149**.

Théoriquement, l'arylation d'allylphosphonate **1a** donne lieu à la formation de l'arylallylphosphonate **149** et du vinylphosphonate **151**. En effet, lors de l'insertion de  $[\text{ArPdLX}]$  sur la double liaison C=C, nous avons deux possibilités de  $\beta$ -élimination. La première concerne l'hydrogène  $\text{H}_i$  qui conduit à l'allylphosphonate **149** et la deuxième conduit au vinylphosphonate **151** quand  $\text{H}_j$  intervient dans l'élimination (Schéma 9).

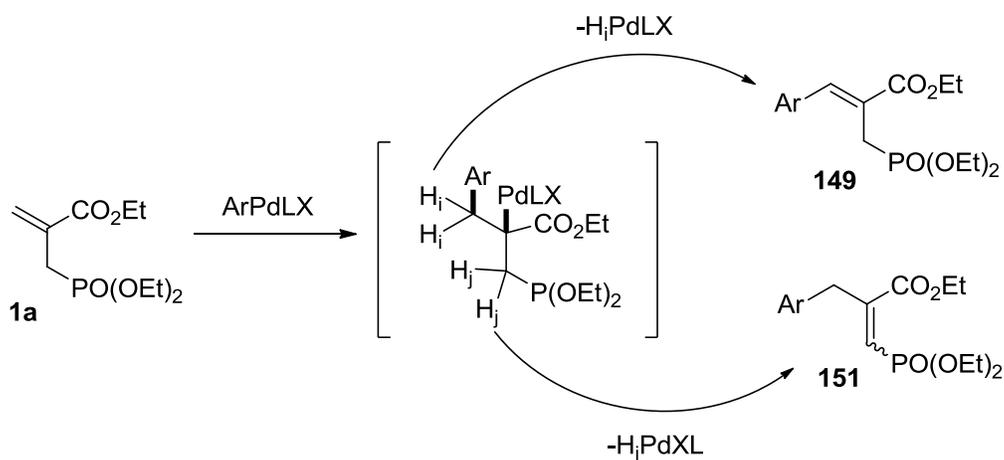


Schéma 9

Le mélange aryl-vinyl et  $\alpha$ -allylphosphonate a déjà été décrit par Kim et coll.<sup>[29]</sup> dans le contexte de l'arylation palladocatalysée du cinnamylphosphonate **147b**. L'obtention du vinylphosphonate **153** comme produit majoritaire est justifiée par le fait que l'étape de  $\beta$ -élimination est contrôlée par l'encombrement stérique causé par les deux phényles. L'élimination des hydrogènes les plus dégagés  $\text{H}_b$  conduit de ce fait au vinylphosphonate majoritaire (Schéma 10).

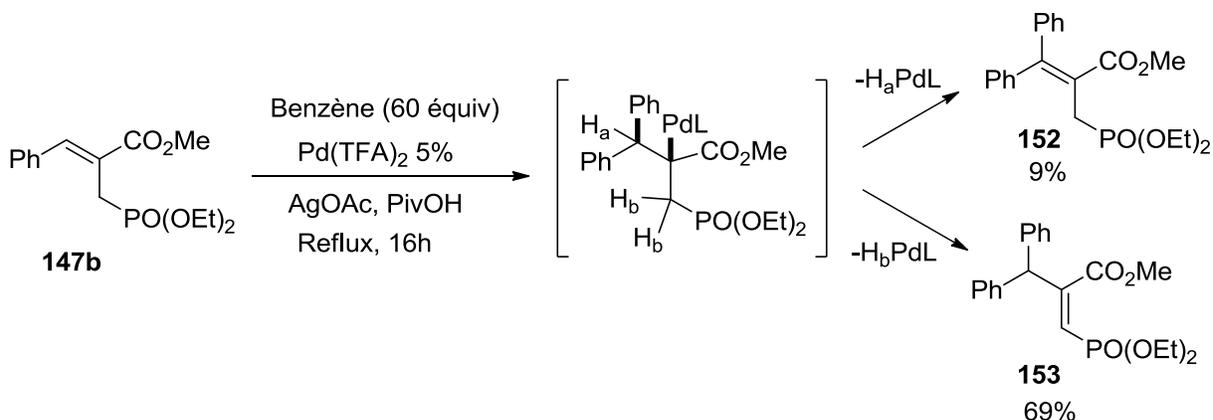
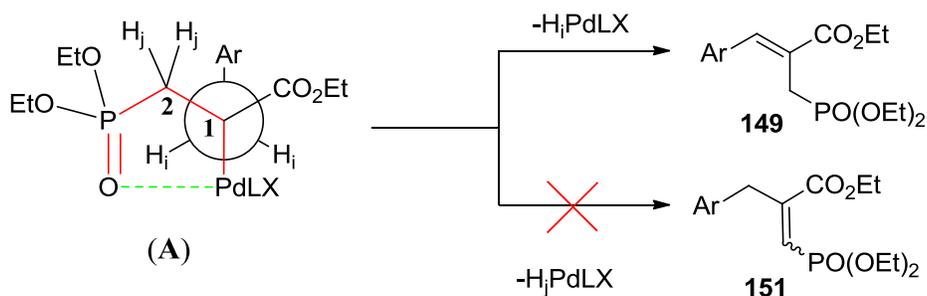


Schéma 10

Dans notre cas, la  $\beta$ -élimination sélective de  $H_i$  a lieu conduisant ainsi à la formation du styrène plutôt que du vinylphosphonate. Comme déjà étudié par Kim et coll.,<sup>[30]</sup> divers groupes fonctionnels tels que les esters, les cétones, les amides et les amines sont connus pour se comporter comme des groupes directeurs, qui stabilisent le palladium intermédiaire par chélation.<sup>[31, 32]</sup> Dans notre cas, la stabilisation de l'intermédiaire carbopalladé (**A**) par le groupe phosphonate est susceptible de contrôler le processus de la  $\beta$ H-élimination. En effet, les hydrogènes  $H_j$  situés en  $\alpha$  du groupe phosphonate appartiennent au pseudo métallacycle, défavorisent la *syn*- $\beta$ -élimination. En conséquence,  $H_i$  sera plus favorisé pour adopter une position *syn* avec le Pd et subir par la suite la  $\beta$ -élimination conduisant aux arylallylphosphonates **140** (Figure 5).



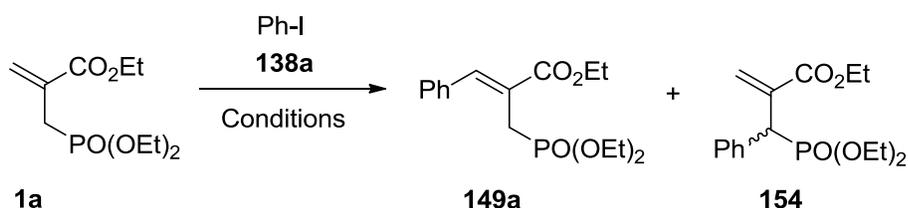
**Figure 5.** Contrôle de la  $\beta$ -élimination par chélation.

Le premier des objectifs de ce chapitre, qui est la synthèse de dérivés de cinnamylphosphonates **149** via la réaction de Heck, est atteint. Cependant, l'allylphosphonate **1a** présente un autre site d'arylation autre que celui de la double liaison. Il s'agit du méthylène en  $\alpha$  du groupe phosphonate, qui présente deux hydrogènes mobiles et donc peut être le siège d'arylation pallado-catalysée. En fait, l'arylation pallado-catalysée en  $\alpha$  des groupes électro-attracteurs est connue. Elle a été utilisée pour synthétiser plusieurs produits naturels<sup>[33]</sup> via l'emploi de catalyseurs au cuivre<sup>[34, 35]</sup> et au palladium.<sup>[36, 37]</sup>

Les conditions réactionnelles de l'arylation pallado-catalysée en  $\alpha$  des carbonyles ou des phosphonates, sont celles d'un couplage de Heck classique : Présence d'un aryle halogéné, d'une base et d'un catalyseur au palladium.

Théoriquement, nous pouvons avoir une arylation exclusive sur l'un des deux sites, ou bien sur les deux sites à la fois et donc l'obtention d'un mélange de produit de Heck et de produit d'arylation en  $\alpha$  du phosphonate.

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons examiné l'arylation d'allylphosphonate **1a** en utilisant l'iodobenzène dans les conditions d'arylation pallado-catalysée en  $\alpha$  des carbonyles et en présence de quelques bases fortes pour arracher les protons du méthylène en  $\alpha$  du phosphonate (Schéma 11, tableau 2).



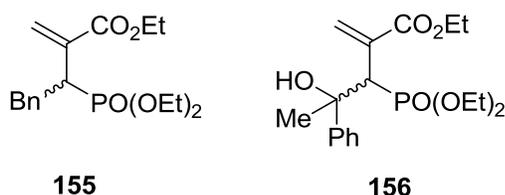
**Tableau 2.** Conditions d'arylation d'allylphosphonate **1a**

Entrée	Conditions	Produits (Rendements%)
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> 3%, PPh <sub>3</sub> 6%	<b>149a</b> (36)
	NaHMDS, Toluène, 110 °C, 18h	<b>154</b> (0)
2	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> 4%, PPh <sub>3</sub> 8%	<b>149a</b> (39)
	LiHMDS, Toluène, 110 °C, 48h	<b>154</b> (0)
3	Pd(dba) <sub>2</sub> 5%, PPh <sub>3</sub> 10%	<b>149a</b> (40)
	<i>t</i> -BuOK, DMF, 100 °C, 48h	<b>154</b> (0)
4	Pd(dba) <sub>2</sub> 5%, PPh <sub>3</sub> 10%	<b>149a</b> (0)
	NaH, THF, 25 °C, 16h	<b>154</b> (0)

D'après les résultats obtenus, nous avons eu uniquement un couplage de Heck et aucune arylation en  $\alpha$  du phosphonate n'a été observée. L'utilisation de bases fortes n'a pas conduit au produit **154** (Entrées 1, 2 et 3). Nous en déduisons que la force de la base n'a que peu d'influence sur l'orientation de l'arylation. L'utilisation d'une base plus forte comme NaH (Entrée 4) a conduit à la récupération de l'iodobenzène inchangé et aucune trace du phosphonate de départ n'a été observée avec la formation de quelques impuretés. Nous pensons que ces impuretés proviennent de la dégradation de l'ion en  $\alpha$  du phosphonate formé. Nous avons donc envisagé d'essayer de protéger l'anion formé lors de l'addition de la base.

Nous avons réalisé l'arylation pallado-catalysée à basse température en utilisant comme base NaH et *n*-BuLi. Là aussi, les essais ont conduit à la dégradation du phosphonate **1a** et nous n'avons récupéré à la fin de la réaction que l'iodobenzène.

Les essais d'introduction d'un électrophile en  $\alpha$  du phosphonate en milieu basique, n'était pas possible. En effet, nous avons mis l'allylphosphonate **1a** en présence de bases fortes telles que NaH et *n*-BuLi dans le THF à  $-78^\circ\text{C}$ , ensuite nous avons additionné des électrophiles (Bromure de benzyle ou acétophénone). Les réactions n'ont pas conduit aux produits **155** et **156** souhaités et le phosphonate de départ n'a pas été récupéré. Par conséquent, nous pensons que la fonctionnalisation en  $\alpha$  du phosphonate est difficile dans ces conditions, à cause de l'instabilité de l'anion formé et sa dégradation rapide.



**Figure 6.** *Produits attendus.*

En tenant compte des résultats obtenus, nous nous sommes intéressés à l'arylation de type Heck pour préparer des dérivés de cinnamylphosphonates d'architectures différentes. Pour cela, nous avons envisagé de mettre l'allylphosphonate **1a** en réaction avec quelques aromatiques contenant plus qu'un halogène pour réaliser une séquence de polyarylation afin d'accéder à d'autres architectures de dérivés de cinnamylphosphonates.

## II-2- Polyarylation pallado-catalysée de l'allylphosphonate **1a**

Nous avons d'abord fait réagir l'allylphosphonate **1a** avec le 1,3,5-tribromobenzène comme électrophile dans les conditions pallado-catalysées utilisées lors de la synthèse des 3-aryllallylphosphonates **149**. Cette réaction nous a permis de coupler trois fragments d'allylphosphonates sur le noyau benzénique donnant lieu à la formation du produit **158** qui présente une architecture en forme d'étoile (Schéma 12).

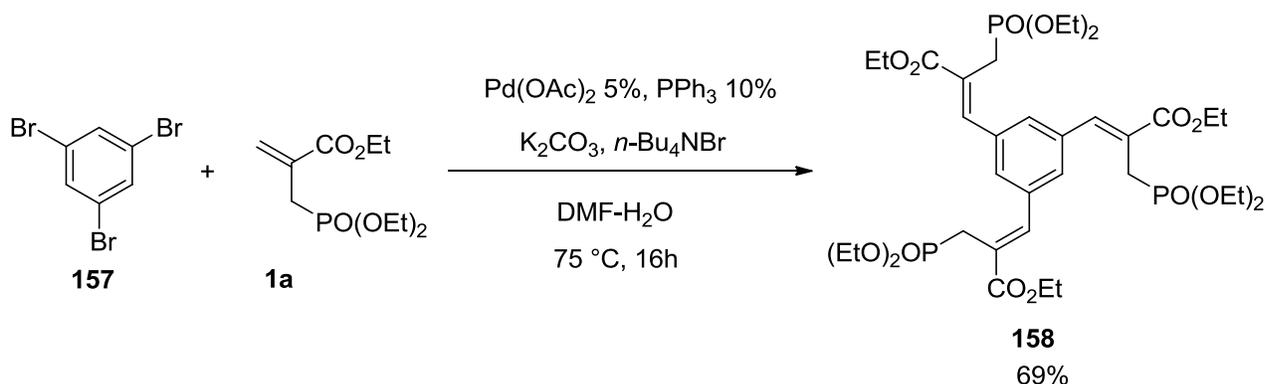


Schéma 12

Nous avons fait réagir aussi deux équivalents d'allylphosphonate **1a** dans ces mêmes conditions pallado-catalysées avec le 1,8-diiodonaphtalène et nous avons obtenu le binaphtyle symétrique **161** à la place de l'aryldiphosphonate **160** (Schéma 13).

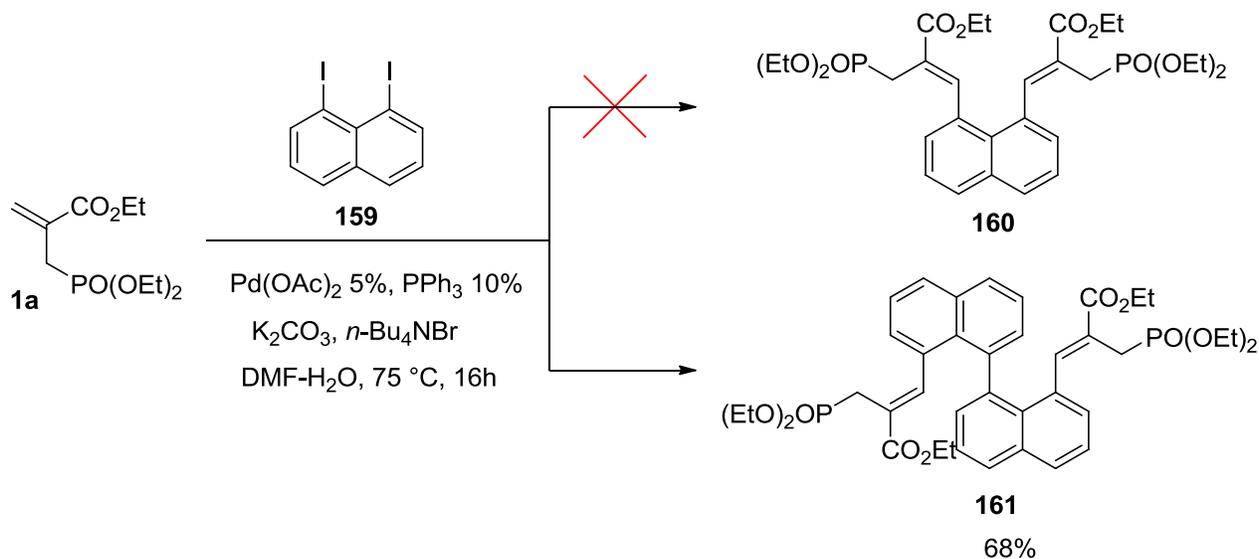
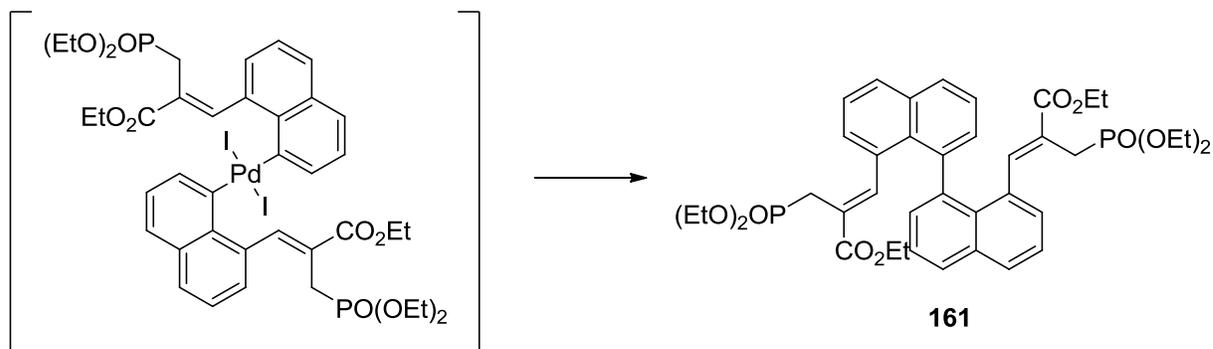


Schéma 13

La voie originale et la plus utilisée pour préparer ce type de biaryles est la réaction d'Ullmann qui emploie des catalyseurs au cuivre.<sup>[38]</sup> D'autres méthodes emploient des complexes de Ni(0)<sup>[39]</sup> ou de Pd(0)<sup>[40]</sup> pour coupler deux aryles et l'obtention de biaryles possédant un large spectre de propriétés physico-chimiques.<sup>[41, 42]</sup> Dans notre cas, la réaction passe probablement par un complexe de Pd(IV) intermédiaire (Figure 7), ce qui explique la formation du binaphtyle **161** et non pas le produit **160** attendu.



**Figure 7.** Intermédiaire palladié probable.

Comme nous l'avons signalé au début du chapitre, nous nous sommes intéressés à l'application de la méthode d'arylation de l'allylphosphonate **1a** pour la synthèse de quelques hétérocycles.

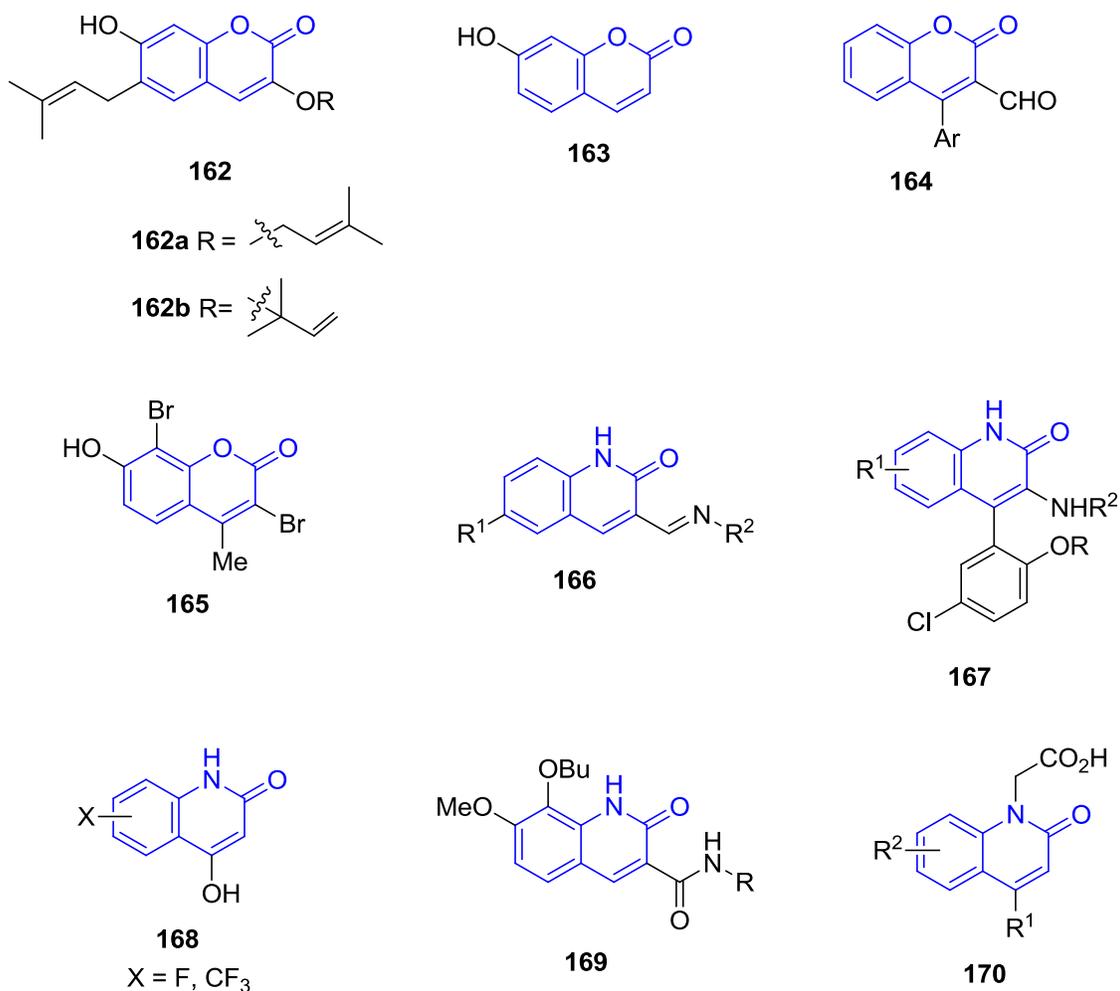
### III- Préparation d'hétérocycles par arylation pallado-catalysée de l'allylphosphonate **1a**

Encouragés par les résultats de l'arylation de l'allylphosphonate **1a**, nous avons envisagé l'utilisation de cette méthode pour préparer quelques hétérocycles phosphonates. Le choix s'est porté sur la préparation de nouveaux dérivés de la coumarine et de la quinoléinone.

Les édifices moléculaires comprenant ces deux hétérocycles possèdent un large spectre d'activités biologiques et sont présents dans plusieurs produits naturels. Par exemple, plus de 1300 dérivés de coumarines ont été identifiés comme métabolites secondaires de plantes, de bactéries et de champignons.<sup>[43]</sup>

Nous citons dans cette section quelques exemples choisis de coumarines et quinoléinones ayant des propriétés pharmacologiques intéressantes.

- ✓ La coumarine constitue le squelette principal de la Balsamiférone **162a** et de la Gravelliférone **162b** isolées à partir de plusieurs plantes.<sup>[44]</sup>
- ✓ La 7-hydroxycoumarine **163**, appelée aussi Ombelliférone, est présente particulièrement dans les carottes et le persil.<sup>[45]</sup>
- ✓ Les 4-arylcoumarine-3-carbaldéhydes **164** présentent des propriétés antimicrobiennes, en particulier contre «Enterobacter cloacae», «Escherichia coli» et «Staphylococcus aureus».<sup>[46]</sup>
- ✓ La 3,8-dibromo-7-hydroxy-4-méthylcoumarine **165** est considérée comme inhibiteur de la Casein kinase 2 (CK2) qui est une protéine kinase à l'origine de plusieurs maladies.<sup>[47]</sup>
- ✓ Les 2-oxo-quinoléine-3-alkyliminométhyles **166** ont été évaluées en tant qu'antioxydants et il a été montré qu'ils sont plus efficaces que les dérivés d'acide ascorbique.<sup>[48]</sup>
- ✓ Une série de 4-aryl-3-aminoquinoléin-2-ones **167** a été synthétisée et évaluée comme nouveaux agents de neuroprotection.<sup>[49]</sup>
- ✓ Les 4-hydroxyquinoléin-2(*IH*)-ones substituées **168** par un atome de fluor ou un groupe CF<sub>3</sub> ont montré des activités antituberculeuses, photo-antiprolifératives et antimicrobiennes.<sup>[50]</sup>
- ✓ Les quinoléinones polyfonctionnelles **169** sont considérées comme des produits thérapeutiques très prometteurs pour traiter des maladies neurodégénératives et neuroinflammatoires.<sup>[51]</sup>
- ✓ Un grand nombre de quinoléinones substituées **170** se sont révélés des inhibiteurs de l'enzyme «aldose réductase», responsable de la conversion du glucose en sorbitol.<sup>[52]</sup>



**Figure 8.** Exemples de dérivés de coumarines et quinoléinones douées de propriétés biologiques.

### III-1- Principales méthodes d'accès aux dérivés de coumarines et de quinoléinones

Nous avons constaté que les travaux relatifs à la synthèse des dérivés de coumarines reposent principalement sur l'utilisation des composés phénoliques comme produits de départ.

Par exemple, Iwasawa et coll.<sup>[55]</sup> ont développé une méthode alternative qui consiste à chauffer le 2-vinylphénol **171** en présence d'une quantité catalytique de Pd(OAc)<sub>2</sub> et Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> comme base sous pression atmosphérique de CO<sub>2</sub>. Cette réaction conduit aux coumarines **172** avec de bons rendements (Schéma 14a). Le processus passe par une addition nucléophile réversible de l'intermédiaire palladié formé sur le CO<sub>2</sub>.

Gibbs et coll.<sup>[53]</sup> ont mis en évidence une procédure efficace et pratique pour la synthèse de coumarines substituées **175**. Des phénols substitués réagissent avec l'acétoacétate d'éthyle **174** en présence de  $\text{BiCl}_3$  comme catalyseur selon une condensation de type Pechmann<sup>[54]</sup> (Schéma 14b).

Le chlorure cyanurique (TCT) et la *N*-méthylmorpholine (NMM) ont été utilisés par Kumar et coll.<sup>[56]</sup> dans une procédure efficace et générale, permettant la synthèse de coumarines substituées en position 3 par un groupe aryle. Une série de 2-hydroxybenzaldéhydes substitués ont été mis en réaction avec les acides arylacétiques **177** pour donner les 3-arylcoumarines **178** correspondantes avec de bons rendements (Schéma 14c).

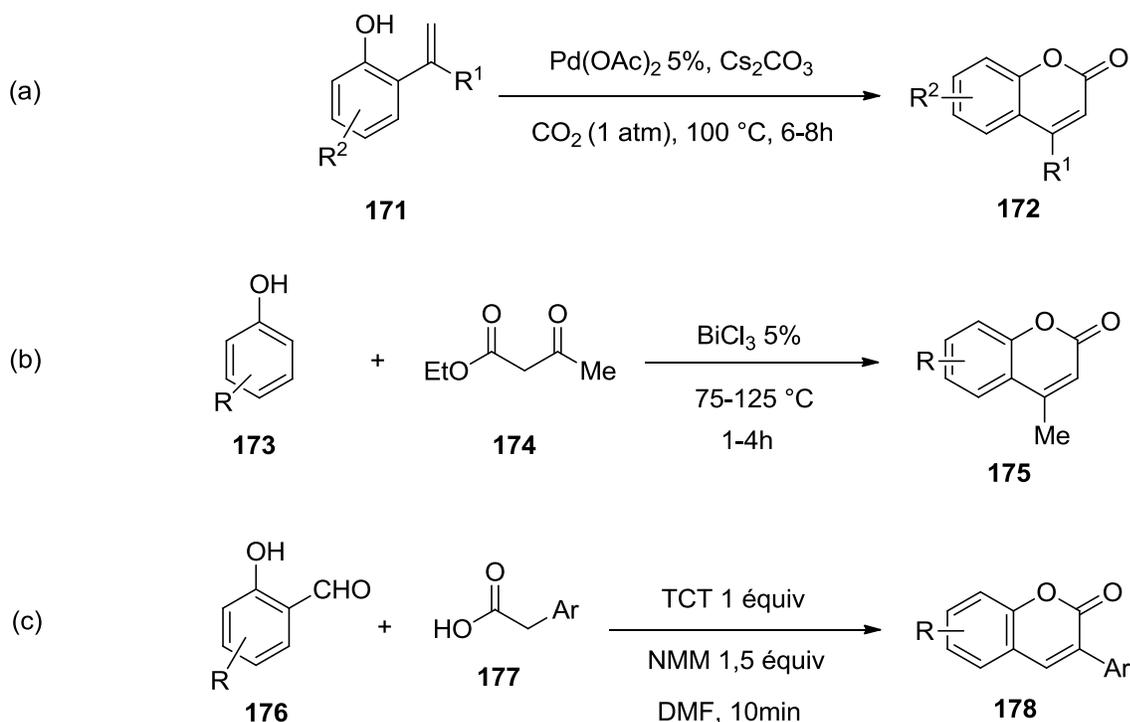


Schéma 14

Comme les méthodes de synthèse de coumarines utilisent des phénols fonctionnalisés, celles les plus connues pour accéder aux quinoléinones utilisent des dérivés d'anilines. En effet, Pen et coll.<sup>[57]</sup> ont montré que la réaction entre le DMF et plusieurs dérivés d'acétanilide **179** en présence de trichlorure de phosphore selon une condensation de type Vilsmeier-Haack-Arnold, conduit aux 3-carbaldéhydequinoléines **180**. Cette dernière subit une réaction hydrolytique sous

l'action de l'acide acétique pour donner les quinoléinones substituées **181** correspondantes (Schéma 15a).

L'utilisation de la poudre de fer dans un mélange AcOEt/AcOH/H<sub>2</sub>O avec une quantité catalytique de HCl est excellente méthode pour réduire le groupe nitro substitué sur un phényle sans toucher l'aldéhyde. Le dérivé d'aniline **183** formé, réagit avec le malonate de diméthyle en présence de pipéridine et d'acide acétique pour conduire à la quinoléinone fonctionnalisée **184** (Schéma 15b).<sup>[58]</sup>

Foroumadi et coll.<sup>[59]</sup> ont décrit une voie de synthèse de nouveaux dérivés de la 4-méthylquinoléinone-*N*-substituée en deux étapes. La procédure est basée sur un couplage de type Ugi entre quelques 2-bromoanilines 4-substituées, des isonitriles, de l'acide allylcarboxylique et des aldéhydes aromatiques conduisant aux intermédiaires **189** dont une réaction de Heck intramoléculaire aboutit finalement aux quinoléinones **190** (Schéma 15c).

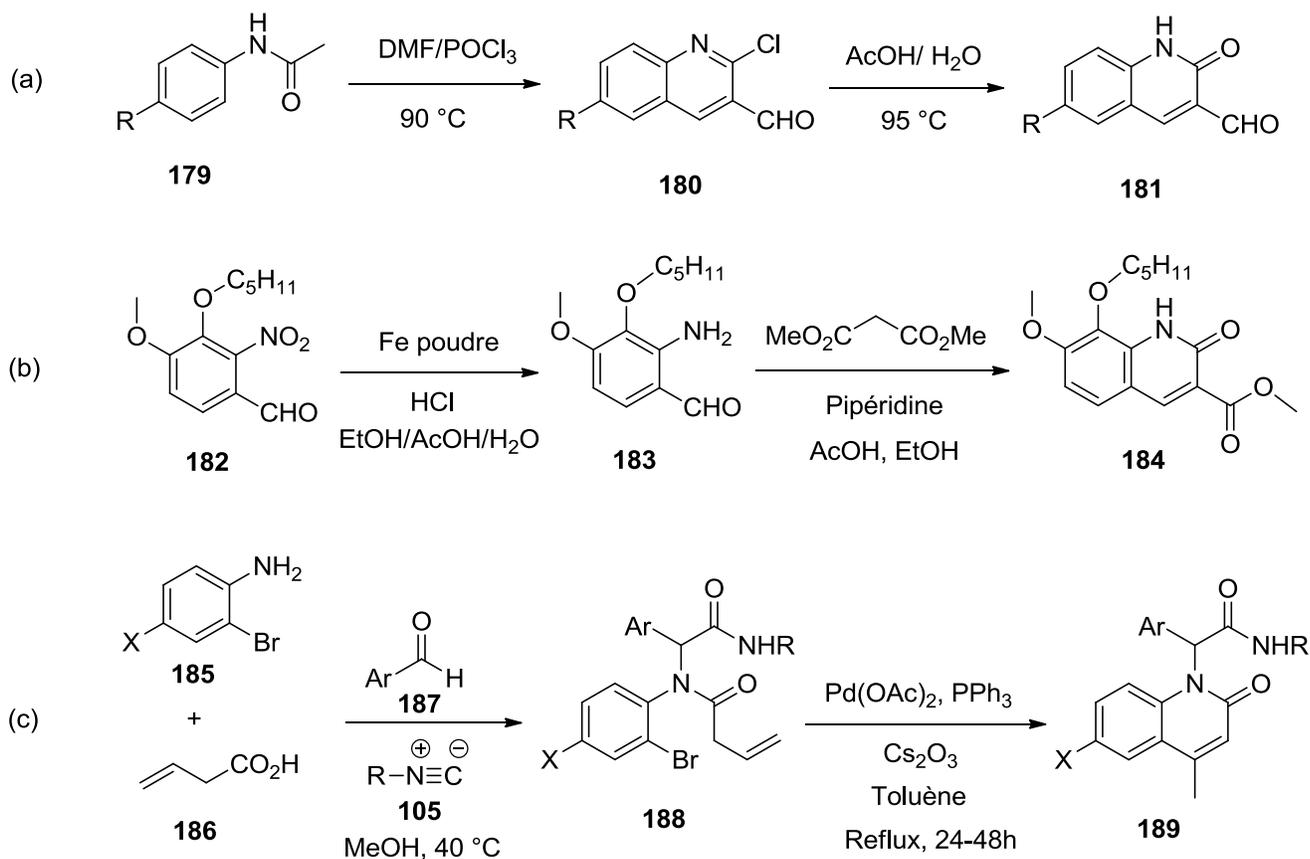


Schéma 15

Pour accéder aux dérivés de coumarine et quinoléinone, notre approche décrite dans la partie suivante consiste à utiliser respectivement des 2-halogénophénols et la 2-iodoaniline.

### III-2- Travaux personnels

Nous avons examiné la réaction entre l'halogénophénol et l'allylphosphonate **1a** à température ambiante en utilisant le système catalytique employé lors des arylations précédentes (Schéma 16). En utilisant le bromophénol, la réaction a bien conduit à l'arylallylphosphonate **149e** mais avec un faible rendement, alors qu'avec son analogue iodé, le rendement du couplage a augmenté jusqu'à 62%.

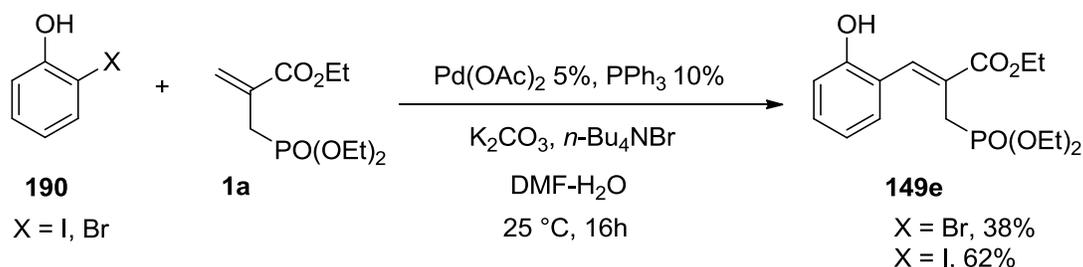


Schéma 16

La réalisation de cette réaction en chauffant le milieu réactionnel à 70 °C et en utilisant l'iodophénol, a permis d'isoler la coumarine phosphonométhylée **191** avec un bon rendement (Schéma 17). Par contre, le chauffage de l'arylallylphosphonate **149e** isolé précédemment à 70°C n'a pas abouti à la coumarine recherchée.

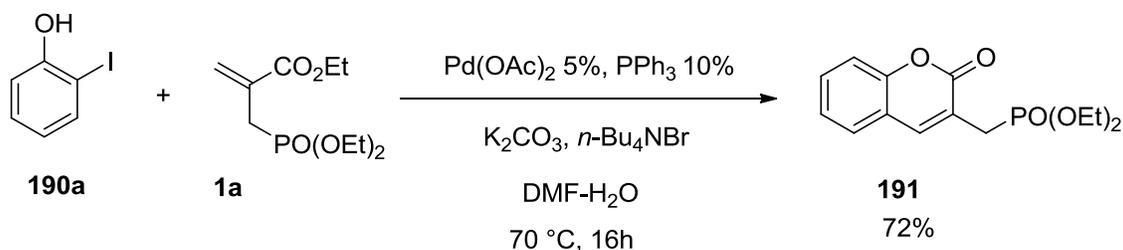


Schéma 17

L'examen de la littérature a montré que la coumarine phosphonaté **191** a été synthétisée avec une autre approche proposée par Bodalski et coll.<sup>[60]</sup> En effet, ils ont préparé d'abord le

chlorure d'acide phosphonaté **192** qui, opposé au salicyaldéhyde **176a** en présence de pyridine, donne l'ester intermédiaire **193**. Ce dernier, traité avec l'hydruire de sodium dans le THF, subit une aldolisation intramoléculaire donnant lieu à la formation de la coumarine phosphonométhylée **191** avec un rendement de 58% (Schéma 18). Notre méthodologie est donc très compétitive sur le plan rendement.

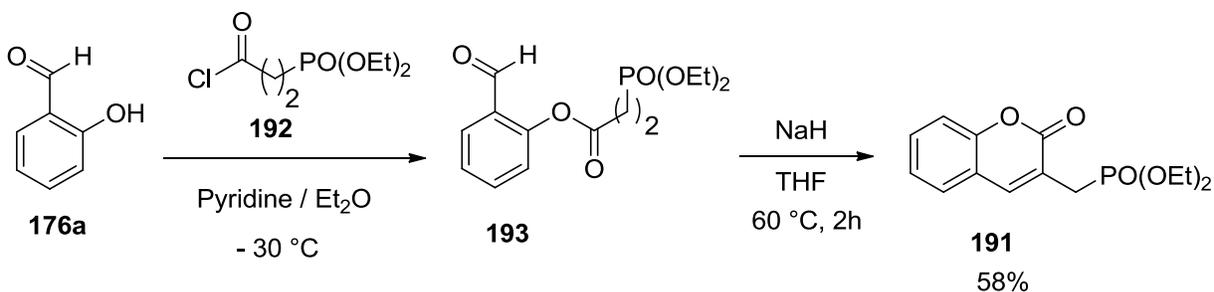


Schéma 18

Encouragés par les résultats obtenus avec l'iodophénol, nous avons envisagé la modulation de la taille de la lactone synthétisée en faisant réagir l'alcool 2-iodobenzyle avec l'allylphosphonate **1a** dans les mêmes conditions catalytiques. En effet, la réaction a conduit à la benzoxépinone phosphonométhylée **195** inédite avec un bon rendement (Schéma 19).

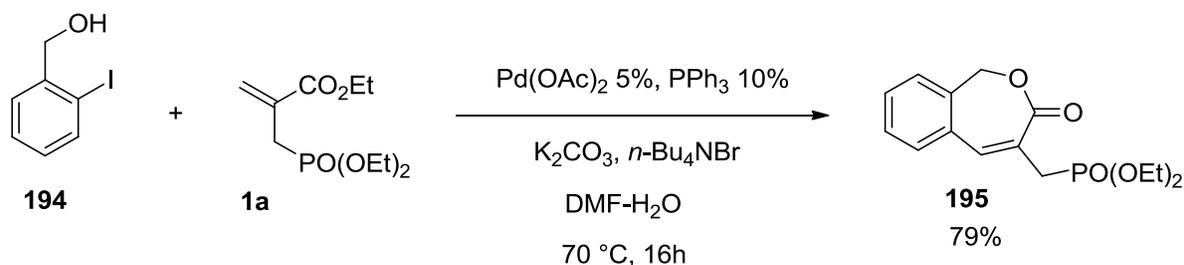


Schéma 19

La formation des hétérocycles **191** et **195**, est probablement due au passage par l'intermédiaire stabilisé qui est formé lors du processus de carbopalladation. Ce dernier évolue en fonction de la température de réaction, ainsi que de la nature du nucléophile. En effet, dans le cas de l'utilisation du 2-iodophénol à température ambiante, l'intermédiaire palladié (**I**) conduit à l'aryllallylphosphonate **149e** alors que dans le cas de l'utilisation de l'alcool 2-iodobenzyle nous récupérons l'allylphosphonate de départ. Par contre, en chauffant à 70 °C, dans les deux cas

l'intermédiaire se transforme en lactone. La  $\beta$ -H<sub>i</sub>-élimination donne lieu à la formation de la coumarine **191** et de la benzoxépinone **195** (Schéma 20).

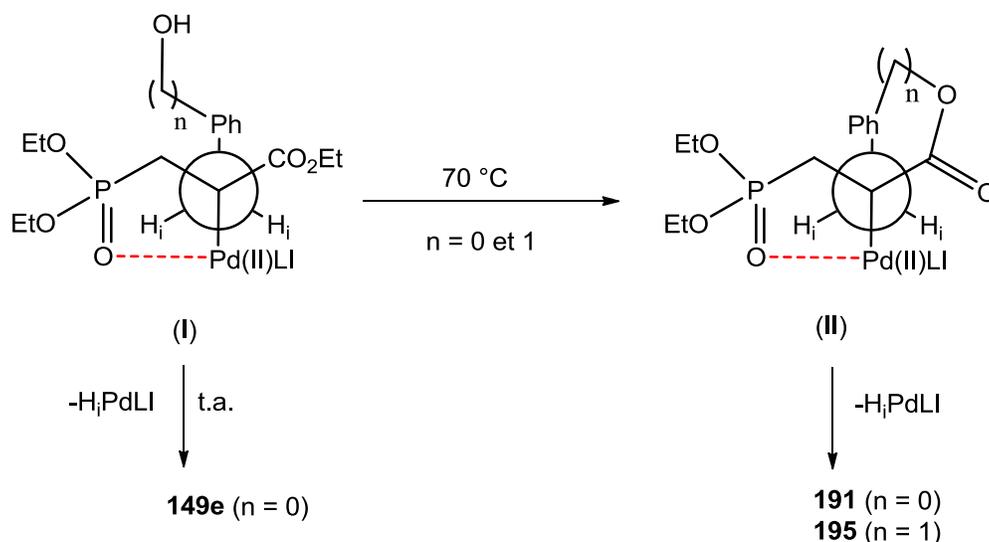


Schéma 20

Même si une isomérisation du diastéréoisomère *E* en *Z* après une  $\beta$ -élimination classique et cyclisation ne peuvent pas être totalement exclues, en pratique, nous avons isolé exclusivement le diastéréoisomère de configuration *E* pour les composés **149a-149e** dans les mêmes conditions utilisées pour la synthèse des hétérocycles **191** et **195**, ce qui confirme notre hypothèse illustré au schéma 20.

Nous nous sommes intéressés ensuite généraliser cette méthodologie à la synthèse de la quinoléinone à partir de l'allylphosphonate **1a**. L'accès à la quinoléinone selon notre stratégie de synthèse, nécessite l'utilisation de la 2-iodoaniline dans les mêmes conditions catalytiques. La réaction a conduit à la quinoléinone phosphonométhylée **197** avec un rendement de 76% (Schéma 21).

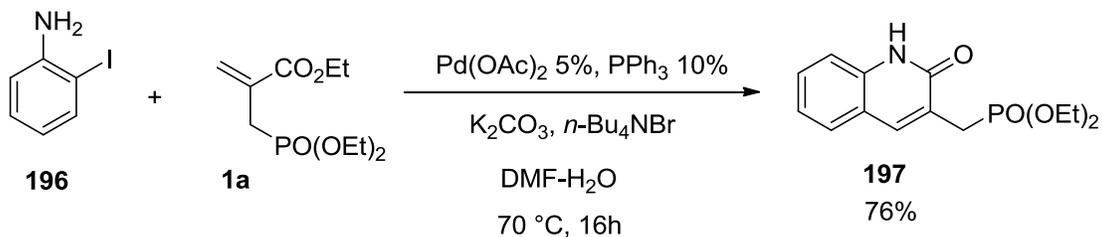


Schéma 21

Signalons que la réalisation de cette réaction à température ambiante n'évolue pas et nous récupérons les substrats de départs.

#### **IV- Conclusion**

Nous avons réussi dans ce chapitre la préparation sélective de dérivés de cinnamylphosphonates **149** à l'aide d'un couplage pallado-catalysé de type Heck. L'orientation de la  $\beta$ -élimination pour l'obtention d'arylallylphosphonates a été assurée par la chélation entre le centre palladium et le phosphonate. Nous avons montré également que cette méthode pourrait également être généralisée pour accéder à d'autres architectures inédites telles que le benzène en forme d'étoile **158** ou le binaphtyle symétrique **161**. L'obtention de nouveaux composés hétérocycliques a également été décrite en utilisant la même méthode d'arylation de l'allylphosphonate **1a**. Nous avons utilisé des benzènes ortho-substitués pour la synthèse de coumarine, quinoléinone et benzoxépinone phosphonométhylées avec de bons rendements.

Les travaux décrits sur les allylphosphonates **1** ont permis l'obtention d'hétérocycles phosphonates en utilisant différentes stratégies de synthèse. Nous nous intéresserons dans ce qui suit à la synthèse de nouveaux P-hétérocycles en exploitant la réactivité du groupe phosphonate existant dans les dérivés acryliques de départs. Cet objectif sera le sujet du 4<sup>ème</sup> chapitre.

## V- Partie expérimentale

### General procedures

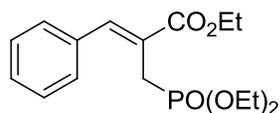
#### Typical Procedure for the Synthesis of compounds 149, 191, 195 and 197

A stirred mixture of **1a** (1 mmol, 250 mg), Aryl halide (1 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.05 mmol, 1.12 mg), PPh<sub>3</sub> (0.1 mmol, 26 mg), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 mmol, 276 mg) and *n*-Bu<sub>4</sub>NBr (0.1 mmol, 24 mg) in 1 mL DMF-H<sub>2</sub>O (1/1) was heated to 70-75 °C under argon atmosphere for 16h. After cooling to room temperature, 20 mL of water was added to the mixture and extracted three times with 20 mL of diethyl ether. The recombined organic phases are washed with distilled water. The mixture was dried with MgSO<sub>4</sub> and the solvent was removed. The crude material was purified by silica gel column chromatography using ethyl acetate as eluent.

For products **158** and **161**, we used respectively 3 and 2 equivalents of allylphosphonate **1a**.

### Product descriptions

#### (Z)-ethyl 2-((diethoxyphosphoryl)methyl)-3-phenylacrylate



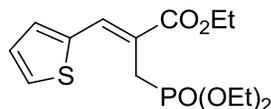
**149a**

Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>P

Molecular Weight: 326.3246

Yield = 71%; Viscous; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.15 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 6H); 1.25 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 3H); 3.12 (d, <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 22.0 Hz, 2H); 3.96 (m, 4H); 4.18 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 2H); 7.43 (m, 5H); 7.68 (d, <sup>4</sup>J<sub>HP</sub> = 6.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.17 (CH<sub>3</sub>), 16.24 (CH<sub>3</sub>), 25.95 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 139.7 Hz), 61.15 (CH<sub>2</sub>-O-C(O)), 61.69 (CH<sub>2</sub>-O-P(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 6.7 Hz), 123.91 (C-CO<sub>2</sub>Et), 128.46-134.74 (C<sub>Ar</sub>), 140.97 (=C-Ar), 167.37 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 2.2 Hz); <sup>31</sup>P NMR (80.96 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 26.52; HRMS Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>P 327.1361, found 327.1362

**(Z)-ethyl 2-((diethoxyphosphoryl)methyl)-3-(thiophen-2-yl)acrylate**

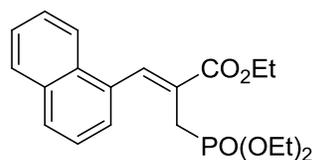


**149b**

Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>O<sub>5</sub>PS  
Molecular Weight: 332.3523

Yield = 62%; Viscous; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.23 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 6H); 1.35 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 3H); 3.39 (d, <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 20.0 Hz, 2H); 4.08 (m, 4H); 4.28 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 2H); 7.28 (m, 3H); 7.89 (d, <sup>4</sup>J<sub>HP</sub> = 6.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.31 (CH<sub>3</sub>), 16.32 (CH<sub>3</sub>), 26.92 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 139.7 Hz), 61.32 (CH<sub>2</sub>-O-C(O)), 61.12 (CH<sub>2</sub>-O-P(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 6.0 Hz), 120.13 (C-CO<sub>2</sub>Et), 127.53-133.46 (C<sub>Ar</sub>), 137.91 (=C-Ar), 167.35 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 3.0 Hz); <sup>31</sup>P NMR (80.96 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 25.91; HRMS Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>PS 333.0926, found 333.0930

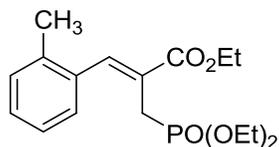
**(Z)-ethyl 2-((diethoxyphosphoryl)methyl)-3-(naphthalen-1-yl)acrylate**



**149c**

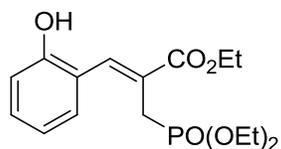
Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>P  
Molecular Weight: 376.3833

Yield = 59%; Viscous; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.13 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 6H); 1.42 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 3H); 3.17 (d, <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 24.0 Hz, 2H); 3.93 (m, 4H); 4.38 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 2H); 7.70 (m, 7H); 8.30 (d, <sup>4</sup>J<sub>HP</sub> = 6.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.32 (CH<sub>3</sub>), 16.17 (CH<sub>3</sub>), 26.00 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 138.0 Hz), 61.39 (CH<sub>2</sub>-O-C(O)), 61.85 (CH<sub>2</sub>-O-P(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 6.0 Hz), 124.59-132.26 (C<sub>Ar</sub>), 133.40 (C-CO<sub>2</sub>Et), 139.88 (=C-Ar), 167.20 (C(O)); <sup>31</sup>P NMR (80.96 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 26.56; HRMS Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>P 377.1518, found 377.1521

**(Z)-ethyl 2-((diethoxyphosphoryl)methyl)-3-(o-tolyl)acrylate****149d**Chemical Formula:  $C_{17}H_{25}O_5P$ 

Molecular Weight: 340.3512

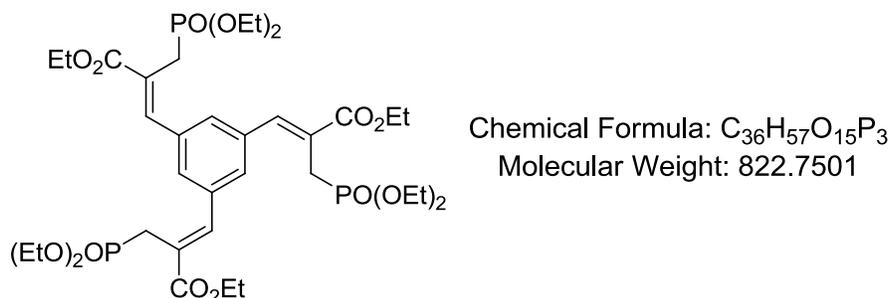
Yield = 60%; Viscous;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ): 1.26 (t,  $^3J_{HH} = 6.0$  Hz, 6H); 1.39 (t,  $^3J_{HH} = 6.0$  Hz, 3H); 2.30 (s, 3H); 3.13 (d,  $^2J_{HP} = 24.0$  Hz, 2H); 3.99 (m, 4H); 4.33 (q,  $^3J_{HH} = 6.0$  Hz, 2H); 7.38 (m, 4H); 7.85 (d,  $^4J_{HP} = 6.0$  Hz, 1H);  $^{13}C$  NMR (75.43 MHz,  $CDCl_3$ ): 14.27 ( $CH_3$ ), 16.32 ( $CH_3$ ), 19.98 ( $CH_3$ ), 25.61 ( $CH_2-P(O)$ ,  $^1J_{PC} = 138.7$  Hz), 61.25 ( $CH_2-O-C(O)$ ), 61.85 ( $CH_2-O-P(O)$ ,  $^2J_{PC} = 6.7$  Hz), 124.96 (C-CO<sub>2</sub>Et), 125.90-134.37 ( $C_{Ar}$ ), 140.72 (=C-Ar), 167.36 (C(O));  $^{31}P$  NMR (80.96 MHz,  $CDCl_3$ ): 26.72; HRMS Calcd for  $C_{17}H_{26}O_5P$  341.1518, found 341.1518

**(Z)-Ethyl 2-((diethoxyphosphoryl)methyl)-3-(2-hydroxyphenyl)acrylate****149e**Chemical Formula:  $C_{16}H_{23}O_6P$ 

Molecular Weight: 342.3240

Yield = 62%; Viscous;  $^1H$  NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ): 1.23 (t,  $^3J_{HH} = 6.0$  Hz, 6H); 1.32 (t,  $^3J_{HH} = 6.0$  Hz, 3H); 3.22 (d,  $^2J_{HP} = 22.0$  Hz, 2H); 4.03 (m, 4H); 4.26 (q,  $^3J_{HH} = 6.0$  Hz, 2H); 7.15 (m, 4H); 7.97 (d,  $^4J_{HP} = 6.0$  Hz, 1H);  $^{13}C$  NMR (75.43 MHz,  $CDCl_3$ ): 14.22 ( $CH_3$ ), 16.16 ( $CH_3$ ), 26.05 ( $CH_2-P(O)$ ,  $^1J_{PC} = 139.0$  Hz), 61.25 ( $CH_2-O-C(O)$ ), 62.37 ( $CH_2-O-P(O)$ ,  $^2J_{PC} = 6.7$  Hz), 116.29 (C-CO<sub>2</sub>Et), 119.63-138.43 ( $C_{Ar}$ ), 155.20 (=C-Ar), 167.56 (C(O),  $^3J_{PC} = 2.2$  Hz);  $^{31}P$  NMR (80.96 MHz,  $CDCl_3$ ): 27.75; HRMS Calcd for  $C_{16}H_{24}O_6P$  343.1311, found 343.1306

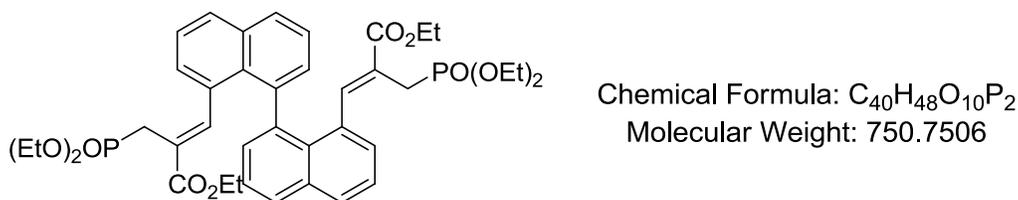
**(2Z,2'Z,2''Z)-Triethyl 3,3',3''-(benzene-1,3,5-triyl)tris(2-  
((diethoxyphosphoryl)methyl)acrylate)**



**158**

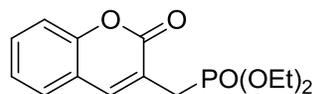
Yield = 69%; Viscous;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ): 1.19 (t,  $^3J_{HH} = 6.0$  Hz, 18H); 1.30 (t,  $^3J_{HH} = 6.0$  Hz, 9H); 3.18 (d,  $^2J_{HP} = 24.0$  Hz, 6H); 4.00 (m, 12H); 4.23 (q,  $^3J_{HH} = 6.0$  Hz, 6H); 7.73 (m, 6H);  $^{13}C$  NMR (75.43 MHz,  $CDCl_3$ ): 14.23 ( $CH_3$ ), 16.34 ( $CH_3$ ), 26.14 ( $CH_2-P(O)$ ,  $^1J_{PC} = 139.7$  Hz), 61.43 ( $CH_2-O-C(O)$ ), 62.11 ( $CH_2-O-P(O)$ ,  $^2J_{PC} = 6.7$  Hz), 125.70 ( $C-CO_2Et$ ), 130.16 ( $C_{Ar}$ ), 135.85 ( $C_{Ar}$ ), 139.85 ( $=C-Ar$ ), 167.13 ( $C(O)$ ,  $^3J_{PC} = 2.2$  Hz);  $^{31}P$  NMR (80.96 MHz,  $CDCl_3$ ): 25.71; HRMS Calcd for  $C_{36}H_{58}O_{15}P_3$  823.2989, found 823.2994

**(2Z,2'Z)-Diethyl 3,3'-([1,1'-binaphthalene]-8,8'-diyl)bis(2-  
((diethoxyphosphoryl)methyl)acrylate)**



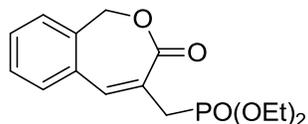
**161**

Yield = 68%; Viscous;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ): 0.97 (t,  $^3J_{HH} = 6.0$  Hz, 6H); 1.12 (m, 12H); 2.46 (m, 4H); 3.77 (m, 12H); 6.85 (d,  $^4J_{HP} = 6.0$  Hz, 2H); 7.51 (m, 12H);  $^{13}C$  NMR (75.43 MHz,  $CDCl_3$ ): 13.83 ( $CH_3$ ), 16.22 ( $CH_3$ ), 25.71 ( $CH_2-P(O)$ ,  $^1J_{PC} = 140.5$  Hz), 60.47 ( $CH_2-O-C(O)$ ), 61.72 ( $CH_2-O-P(O)$ ,  $^2J_{PC} = 6.7$  Hz), 121.65 ( $C-CO_2Et$ ), 124.93-140.02 ( $C_{Ar}$ ), 143.08 ( $=C-Ar$ ), 166.30 ( $C(O)$ ,  $^3J_{PC} = 1.5$  Hz);  $^{31}P$  NMR (80.96 MHz,  $CDCl_3$ ): 27.01; HRMS Calcd for  $C_{40}H_{49}O_{10}P_2$  751.2801, found 751.2798

**Diethyl ((2-oxo-2H-chromen-3-yl)methyl)phosphonate****191**Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>5</sub>P

Molecular Weight: 296.2555

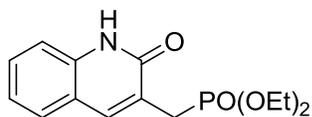
Yield = 72%; Viscous; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.32 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 6H); 3.20 (d, <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 24.0 Hz, 2H); 4.15 (m, 4H); 7.40 (m, 4H); 7.85 (d, <sup>4</sup>J<sub>HP</sub> = 6.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 16.41 (CH<sub>3</sub>), 26.75 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 139.0 Hz), 62.48 (CH<sub>2</sub>-O-P(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 6.7 Hz), 116.54 (C-CO<sub>2</sub>Et), 119.26-141.95 (C<sub>Ar</sub>), 153.27 (=C-Ar), 161.31 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 6.7 Hz); <sup>31</sup>P NMR (80.96 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 26.48; HRMS Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>P 297.0892, found 297.0893

**Diethyl ((3-oxo-1,3-dihydrobenzo[c]oxepin-4-yl)methyl)phosphonate****195**Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub>P

Molecular Weight: 310.2821

Yield = 79%; Viscous; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.34 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 6H); 3.25 (d, <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 21.0 Hz, 2H); 4.15 (m, 4H); 5.07 (s, 2H); 7.20 (d, <sup>4</sup>J<sub>HP</sub> = 6.0 Hz, 1H); 7.44 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 16.34 (CH<sub>3</sub>), 32.94 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 132.8 Hz), 62.31 (CH<sub>2</sub>-O-P(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 6.0 Hz), 126.76 (C-CO<sub>2</sub>Et), 126.90-137.80 (C<sub>Ar</sub>), 137.49 (=C-Ar), 168.06 (C(O)); <sup>31</sup>P NMR (80.96 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 26.14; HRMS Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>P 311.1048, found 311.1044

**Diethyl ((2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)methyl)phosphonate**



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>P

Molecular Weight: 295.2708

**197**

Yield = 76%; Viscous; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.29 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 6H); 3.38 (d, <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 21.0 Hz, 2H); 4.15 (m, 4H); 7.59 (m, 4H); 7.98 (d, <sup>4</sup>J<sub>HP</sub> = 6.0 Hz, 1H); 12.43 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 16.43 (CH<sub>3</sub>), 25.91 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 138.2 Hz), 62.31 (CH<sub>2</sub>-O-P(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 6.0 Hz), 115.70 (C-CO<sub>2</sub>Et), 120.01-137.78 (C<sub>Ar</sub>), 139.84 (=C-Ar), 163.55 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 6.0 Hz); <sup>31</sup>P NMR (80.96 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 27.11; HRMS Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>P 296.1052, found 296.1052

## Références bibliographiques

- (1) (a) Dieck, H. A.; Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1133; (b) Beletskaya, I. P.; A. V. Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.
- (2) (a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581; (b) Heck, R. F.; Nolley, J. P., Jr. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320; (c) Julia, M.; Duteil, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2790.
- (3) Seechurn, C. C. C. J.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062.
- (4) Thomas, A. A.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8379.
- (5) (a) Stowasser, B.; Budt, K.-H.; Jian-Qi, L.; Peyman, A.; Ruppert, D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6625; (b) Kafarski, P.; Lejczak, B. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, *63*, 193-215.
- (6) Ghosh, S.; Kumar, S. U.; Shashidhar, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1582.
- (7) (a) Sirirath, S.; Tanaka, J.; Ohtani, I. I.; Ichiba, T.; Rachmat, R.; Ueda, K.; Usui, T.; Osada, H.; Higa, T. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1820; (b) Dayaker, G.; Krishna, P. R. *Helvetica Chimica Acta*, **2014**, *97*, 868.
- (8) Wang, D.-Y.; Hu, X.-P.; Hou, C.-J.; Deng, J.; Yu, S.-B.; Duan, Z.-C.; Huang, J.-D.; Zheng, Z. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3226.
- (9) Badkar, P. A.; Rath, N. P.; Spilling, C. D. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3619.
- (10) (a) Bartlett, P. A.; Kezer, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4282; (j) Matziari, M.; Beau, F.; Cuniasse, P.; Dive, V.; Yiptakis, A. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 325; (k) Bartley, D.; Coward, J. K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6757; (l) Majer, P.; Hin, B.; Stoermer, D.; Adams, J.; Xu, W.; Duvall, B. R.; Delahanty, G.; Liu, Q.; Stathis, M. J.; Wozniak, K. M.; Slusher, B. S.; Tsukamoto, T. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2876.

- (11) Luo, L-B.; Wang, D-Y.; Zhou, X-M.; Zheng, Z.; Hu, X-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 2117.
- (12) Demik, N. N.; Kabachnik, M. M.; Novikova, Z. S.; Beletskaya, I. P. *Russ. Chem. Bull.* **1992**, *41*, 380.
- (13) P. A. Grieco, *Organic synthesis in water, Springer Science & Business Media*, **2012**, p 185.
- (14) Liao, W-T.; Yang, X-J.; Tseng, Y-Y.; Wu, C-C.; Liu, L-J.; Tsai, F-Y. *As. J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 1112.
- (15) Lu, X. Y.; Zhu, J. Y.; Huang, J. L.; Tao, X. C. *J. Mol. Cat.* **1987**, *41*, 235.
- (16) Malet, R.; Mañas, M. M.; Pleixats, R. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 2219.
- (17) Zhao, C-Q.; Han, L-B.; Tanaka, M. *Organometallics* **2000**, *19*, 4196.
- (18) Das, B.; Bhunia, N.; Damodar, K. *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 2479.
- (19) Luo, L-B.; Wang, D-Y.; Zhou, X-M.; Zheng, Z.; Hu, X-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 2117.
- (20) Badkar, P. A.; Rath, N. P.; Spilling, C. D. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3619.
- (21) Ho, C-Y.; Chan, C-W.; Wo, S-K.; Zuo, Z.; Chan, L-Y. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3480.
- (22) (a) Shibasaki, M.; Vogl, E. M.; Ohshima, T. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1533; (b) Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314; (c) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009; (d) Guiry, P. J.; Kiely, D. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 781.
- (23) (a) Kantam, M. L.; Srinivas, P.; Yadav, J.; Likhar, P. R.; Bhargava, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4882; (b) Prickl, S. S.; Kleist, W.; Gruber, M. A.; Kohler, K. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1917.
- (24) Hansen, A. L.; Ebran, J. -P.; Ahlquist, M.; Norrby, P. -O.; Skrydstrup, T. *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3427.
- (25) Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2.

- (26) (a) BrKse, S.; Waegell, B.; Meijere, A. *Synthesis* **1998**, 148; (b) Firmansjah, L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11340.
- (27) (a) Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2667; (b) Prockl, S. S.; Kleist, W.; Kohler, K. *Catal. Lett.* **2008**, *125*, 197;
- (28) Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2121.
- (29) Lee, H. S.; Lim, C. H.; Lee, H. J.; Kim, J. N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 3817.
- (30) Lee, H. S.; Kim, K. H.; Kim, S. H.; Kim, J. N. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2419.
- (31) (a) Pan, D.; Jiao, N. *Synlett* **2010**, 1577; (b) Shang, X.; Xiong, Y.; Zhang, L.; Liu, Z.-Q. *Synlett* **2012**, 259; (c) Li, Z.; Zhang, Y.; Liu, Z.-Q. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 74.
- (32) (a) Skold, C.; Kleimark, J.; Trejos, A.; Odell, L. R.; Nilsson Lill, S. O.; Norrby, P.-O.; Larhed, M. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4714; (b) Prediger, P.; Barbosa, L. F.; Genisson, Y.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7737; (c) Su, Y.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2980.
- (33) (a) Joarder, D. D.; Jennings, M. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 3303; (b) Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 234.
- (34) Minami, T.; Isonaka, T.; Okada, Y.; Ichikawa, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7009.
- (35) Rout, L.; Regati, S.; Zhao, C.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3340.
- (36) VanGelder, K. F.; Wang, M.; Kozlowski, M. C. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10288.
- (37) Montel, S.; Raffier, L.; He, Y.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1446.
- (38) (a) Q. Wu, L. Wang, *Synthesis*, **2008**, 2007-2012. (b) Zhang, Q.; Wang, D.; Wang, X.; Ding, K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7187.
- (39) Chen, W-W.; Zhao, Q.; Xu, M-H.; Lin, G-Q. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1072.
- (40) (a) Ma, Y.; Margarida, L.; Brookes, J.; Makara, G.; Berk, S. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 426; (b) Hennings, D. D.; Iwama, T.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1205; (c) Ackermann, L.; Potukuchi, H. K.; Althammer, A.; Born, R.; Mayer, P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1004.

- (41) Riedl, J.; Pohl, R.; Rulísek, L.; Hocek, M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1026.
- (42) Yin, J.; Rainka, M. P.; Zhang, X-X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1162.
- (43) Iranshahi, M.; Askari, M.; Sahebkar, A.; Hadjipavlou-Litina, D. *DARU*, **2009**, *17*, 99.
- (44) Estévez-Braun, A.; González, A. G. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 465.
- (45) Ishikawa, A.; Kitamura, Y.; Ozeki, Y.; Itoh, Y.; Yamada, A.; Watanabe, M. *J. Plant Physiology* **2005**, *162*, 703.
- (46) Govori, S.; Spahiu, S.; Kalaj, V.; Leci, O.; Haziri, A.; Ibrahimi, H. *Am. J. Biochem. Biotech.* **2010**, *6*, 275.
- (47) Chilin, A.; Battistutta, R.; Bortolato, A.; Cozza, G.; Zanatta, S.; Poletto, G.; Mazzorana, M.; Zagotto, G.; Uriarte, E.; Guiotto, A.; Pinna, L. A.; Meggio, F.; Moro, S. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 752.
- (48) Zhang, Y.; Fang, Y.; Liang, H.; Wang, H.; Hu, K.; Liu, X.; Yi, X.; Peng, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 107.
- (49) Hewawasam, P.; Fan, W.; Knipe, J.; Moon, S. L.; Boissard, C. G.; Gribkoff, V. K.; Starrett, J. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1779.
- (50) Arya, K.; Agarwal, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 86.
- (51) Mu, L.; Slavik, R.; Müller, A.; Popaj, K.; Čermak, S.; Weber, M.; Schibli, R.; Krämer, S. D.; Ametamey, S. M. *Pharmaceuticals* **2014**, *7*, 339.
- (52) DeRuiter, J.; Brubaker, A. N.; Whitmer, W. L.; Stein Jr. J. L. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2024.
- (53) De, S. K.; c.
- (54) Daru, J.; Stirling, A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8749.
- (55) Sasano, K.; Takaya, J.; Iwasawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10954.
- (56) Sashidhara, K. V.; Palnati, G. R.; Avula, S. R.; Kumar, A. *Synlett* **2012**, *23*, 611.

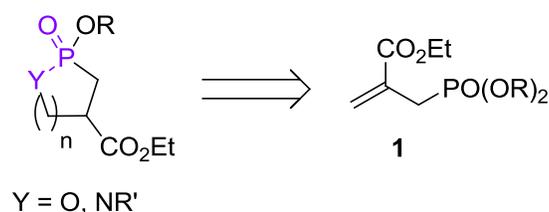
- (57) Zhang, Y.; Fang, Y.; Liang, H.; Wang, H.; Hu, K.; Liu, X.; Yi, X.; Peng, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 107.
- (58) Raitio, K. H.; Savinainen, J. R.; Vepsäläinen, J.; Laitinen, J. T.; Poso, A.; Järvinen, T.; Nevalainen, T. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 2022.
- (59) Rasouli, M. A.; Mahdavi, M.; Saeedi, M.; Ranjbar, P. R.; Shafiee, A.; Foroumadi, A. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, 52, 386.
- (60) Janecki, T.; Bodalski, R. *Synthesis* **1989**, 7, 506.

*Chapitre IV*  
*Synthèse de P-hétérocycles*

## Introduction

Les P-hétérocycles ont reçu un intérêt considérable en raison de leurs propriétés biologiques, en particulier en tant qu'anti-oxydants,<sup>[1]</sup> agents anticancéreux<sup>[2-4]</sup> ou comme inhibiteurs d'enzymes hydrolytiques,<sup>[5]</sup> ainsi que pour leur emploi comme intermédiaires clés en synthèse organique.<sup>[6]</sup> Pour cela, beaucoup de travaux ont été dirigés vers la synthèse de ces composés,<sup>[7-9]</sup> surtout ceux où l'atome de phosphore est lié à un second hétéroatome comme l'atome d'azote<sup>[10]</sup> ou d'oxygène.<sup>[11, 12]</sup> La synthèse de ces hétérocycles présente un grand intérêt, car d'une part, ces adduits possèdent un large spectre d'activité biologiques, d'autre part la modulation de ces propriétés est généralement liée à la présence de divers substituants. Par conséquent, la construction sélective de ces adduits reste toujours un défi synthétique.

Dans ce contexte général, nous rapportons dans ce chapitre, la synthèse de nouveaux P-hétérocycles en profitant de la réactivité électrophile conjointe du groupe phosphonate et de la double liaison C=C des allylphosphonates β-éthoxycarbonylés **1**.



**Figure 1.** Préparation de P-hétérocycles à partir des allylphosphonates **1**.

Dans la première partie de cette section, nous nous intéresserons à la synthèse d'une nouvelle famille de N,P-hétérocycles à cinq chaînons. La généralisation de cette même méthode de synthèse nous a permis d'accéder à des hétérocycles de tailles variées jusqu'à neuf chaînons.

La seconde partie est dédiée à la synthèse de N,P- et O,P-hétérocycles à six chaînons *via* métathèse par fermeture de cycle (RCM).

## I- Applications et propriétés biologiques de P-hétérocycles

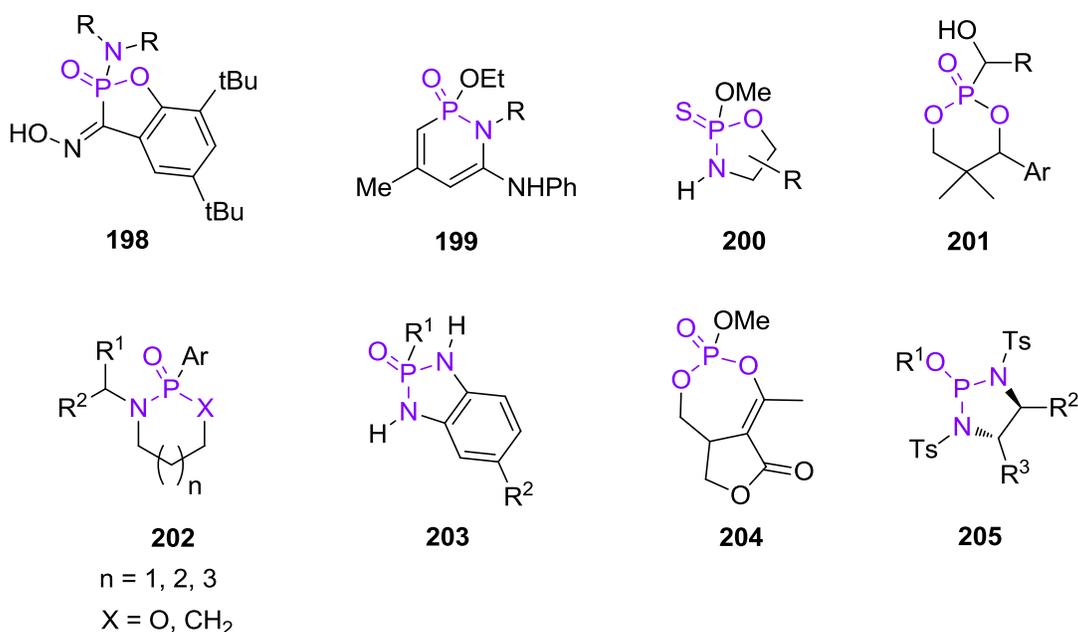
Les hétérocycles phosphorés ont été découverts à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, et depuis, ont été des cibles privilégiés dans le domaine biologique et en chimie médicinale.<sup>[13]</sup> En effet, plusieurs

P-hétérocycles fonctionnalisés de différentes tailles ont montré des activités anticancéreuses puissantes,<sup>[14]</sup> telles que les oxaphospholes **198** qui agissent contre le mélanome.<sup>[15]</sup> D'autres P-hétérocycles dont les dihydroazaphosphinines **199**, ont été utilisés comme agents anti-inflammatoires et analgésiques.<sup>[16]</sup>

Certains P-hétérocycles ont été employés également en agrochimie,<sup>[17]</sup> notamment les oxazaphospholidines **200** et les dioxaphosphinanes **201** qui ont été utilisés respectivement en tant qu'insecticides<sup>[18]</sup> et herbicides.<sup>[19]</sup>

Les hétérocycles phosphorés **202** ont été évalués comme des inhibiteurs puissants de métalloprotéase matricielle (MMP),<sup>[20]</sup> une enzyme impliquée dans les maladies cardiovasculaires.<sup>[21]</sup> Les benzodiazaphospholes **203** ont montré une activité antibactérienne contre l'*Escherichia coli* et le staphylocoque doré.<sup>[22]</sup> Par ailleurs, quelques P-hétérocycles existent dans la nature. A titre d'exemple, la Cyclophostine **204** qui est isolée à partir d'une solution de fermentation de «*Streptomyces lavendulae*», une actinobactérie jouant un rôle important dans la décomposition de la cellulose.<sup>[23]</sup>

Les diazaphospholidines fonctionnalisées **205** ont été utilisées en synthèse asymétrique, par leur emploi comme ligands dans des réactions d'alkylations allyliques pallado-catalysées.<sup>[24]</sup>

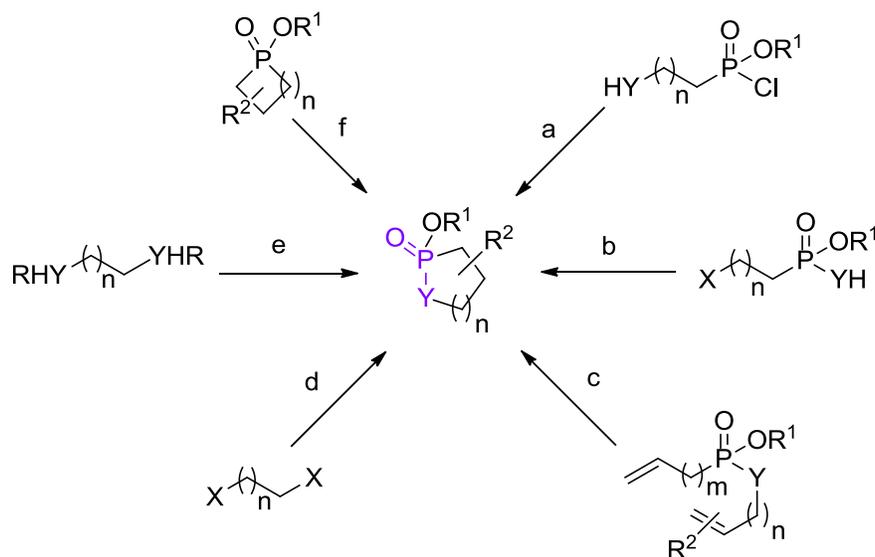


**Figure 2.** Exemples de P-hétérocycles ayant des activités biologiques.

## II- Méthodes générales de synthèse de P-hétérocycles

L'examen de la littérature montre qu'il existe plusieurs routes synthétiques différentes pour la préparation des P-hétérocycles de tailles variées. Elle peut impliquer par exemple une substitution nucléophile intramoléculaire au sein d'un phosphorochloridate contenant un nucléophile (Figure 3-équation a)<sup>[25]</sup> ou un phosphoramidate contenant un halogène au bout de la chaîne carbonée (Figure 3-équation b).<sup>[26]</sup> Cette dernière méthode peut être réalisée également en présence d'une base.<sup>[27]</sup>

La synthèse de P-hétérocycles de différentes tailles peut être effectuée également par RCM. En effet, la cyclisation de quelques précurseurs phosphorylés par l'emploi de divers complexes de ruthénium a permis à plusieurs équipes de préparer différents P-hétérocycles (Figure 3-équation c).<sup>[28]</sup> Une double réaction de Michaelis-Arbuzov entre des trialkylphosphites et des alcanes dihalogénés est aussi l'une des méthodes utilisées pour la synthèse de P-hétérocycles (Figure 3-équation d).<sup>[29]</sup> Le principe inverse a été aussi décrit pour préparer de P-hétérocycles, en faisant réagir des diamines avec des aromatiques phosphorodichloridates (Figure 3-équation e).<sup>[30]</sup> Une autre méthode rapportée dans la littérature met en évidence l'élargissement de quelques P-hétérocycles en d'autres de plus grandes tailles (Figure 3-équation f).<sup>[31, 32]</sup>



**Figure 3.** Quelques stratégies utilisées pour accéder aux P-hétérocycles.

## II-1- Aperçu bibliographique sur la synthèse de quelques P-hétérocycles

### II-1-a- Synthèse d'azaphospholidines

Les méthodes de préparation des N,P-hétérocycles à 5 chaînons reposent en général, sur la création de la liaison azote-phosphore entre un groupe amine et un phosphorochloridate. La fermeture du cycle se fait par la formation d'une liaison azote-carbone qui peut s'effectuer de plusieurs manières, dépendant des réactifs utilisés et des conditions réactionnelles.

Par exemple, Mastryukova et coll.<sup>[33]</sup> ont décrit la synthèse des azaphospholidines N-substituées **208** en faisant réagir quelques chloropropanamines secondaires avec la diéthoxychlorophosphine. La réaction débute par une attaque nucléophile de l'amine sur l'atome du phosphore conduisant au phosphoramidite **207**. Ce dernier subit une réaction de Michaelis-Arbuzov intramoléculaire à reflux de l'acétonitrile pour engendrer l'azaphospholidine **208** (Schéma 1a).

Une autre alternative de synthèse d'azaphospholidines a été rapportée par Swan et coll.<sup>[34]</sup> Par exemple, le traitement du phosphorochloridate **209** par la méthylamine donne le phosphoramidate **210** qui, en présence de NaH, se cyclise en azaphospholidine **208a** via une substitution nucléophile intramoléculaire (Schéma 1b).

La synthèse de l'azaphospholidine 2-éthoxycarbonylée **212** a été décrite par Natchev.<sup>[35]</sup> La méthode consiste à traiter l'acide  $\gamma$ -aminophosphinique **211** par le chlorure de thionyle en présence de triéthylamine dans l'éthanol (Schéma 1c). L'auteur suppose que la formation de la liaison P-Cl s'effectue simultanément avec l'estérification du groupe acide carboxylique, ensuite la condensation intramoléculaire de l'amine sur le phosphore a lieu et conduit à la formation de l'azaphospholidine correspondante.

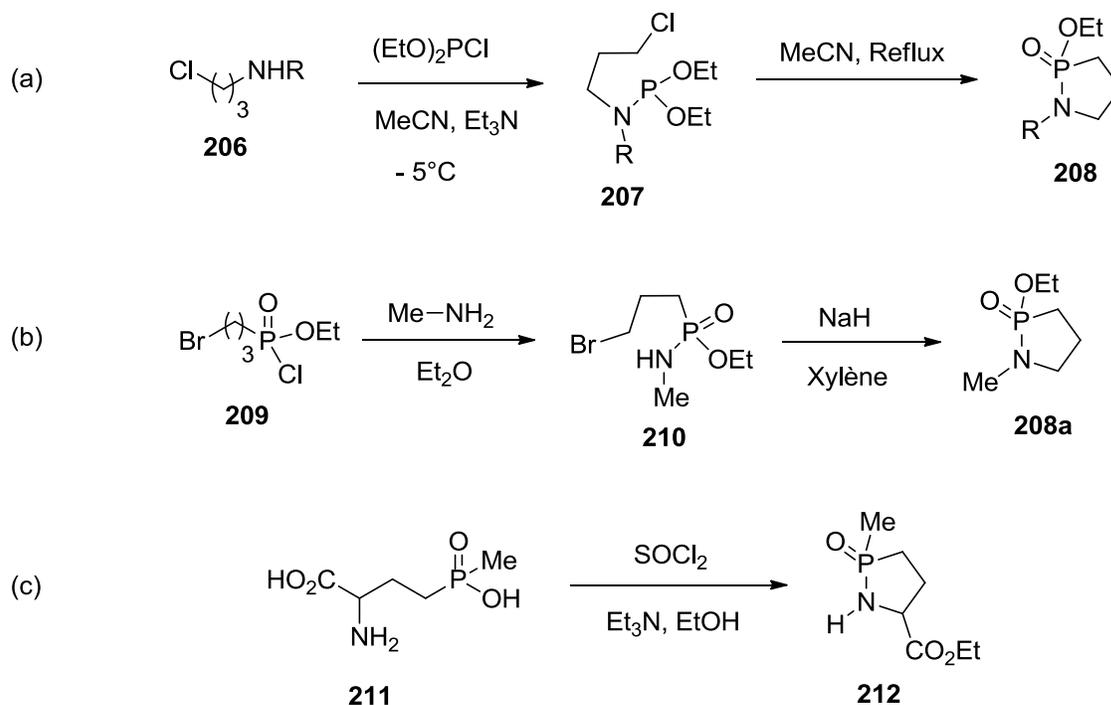


Schéma 1

L'extension de P-hétérocycles à 4 chaînons en azaphospholidines par photolyse, a été décrite par Harger.<sup>[36]</sup> En effet, il a montré que la photolyse des azidophosphetanes polyméthylés **213** à l'aide d'une lampe à vapeur de mercure, permet l'obtention de l'azaphospholidine **214** correspondante (Schéma 2a). Bien que cette méthode ait permis à Harger de transformer l'azidophosphetane **213** en azaphospholidine **214**, cette réaction reste limitée. En effet, la présence du phosphoramidate ouvert **215** est toujours observée à l'issue de la transformation.

La synthèse des azaphospholidines  $\alpha,\beta$ -insaturées **219** en utilisant la RCM a été décrite par Hanson et Stoianova.<sup>[37]</sup> La séquence synthétique commence par l'action des amines allyliques **217** sur le dichlorovinylphosphine **216**. Les vinylphosphonamides **218** ainsi formés sont chauffés à reflux du dichlorométhane, en présence du catalyseur de Grubbs de 1<sup>ère</sup> génération, pour donner une nouvelle famille d'azaphospholidines  $\alpha,\beta$ -insaturées (Schéma 2b).

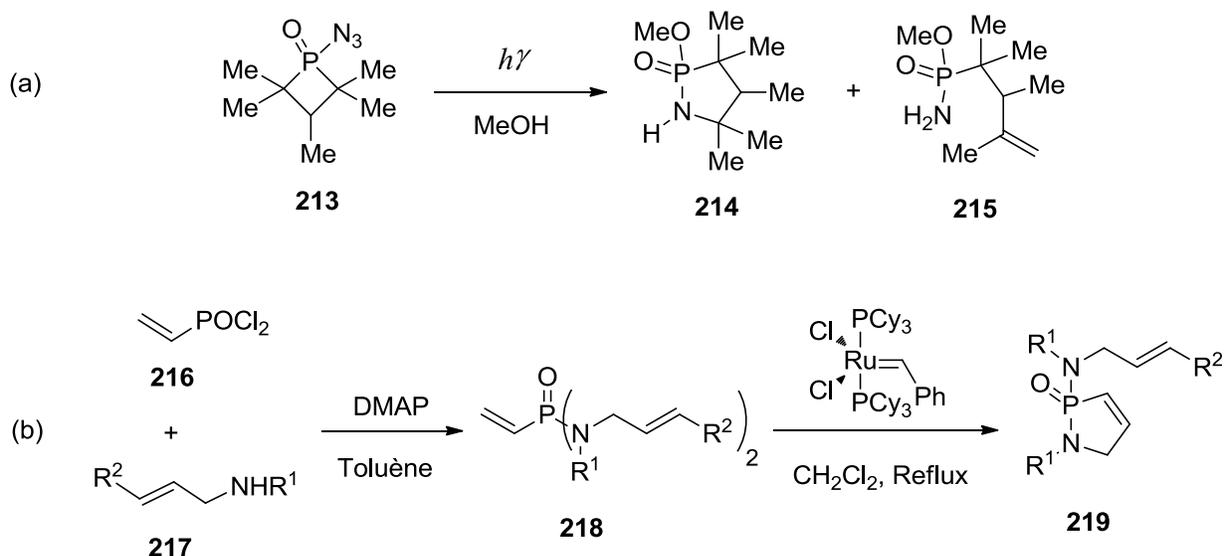


Schéma 2

### II-1-b- Synthèse d'autres P-hétérocycles à 7, 8 et 9 chaînons

L'élargissement de quelques P-hétérocycles à 6 chaînons en phosphépines est connue.<sup>[38]</sup> Par exemple, Töke et coll.<sup>[39]</sup> ont montré que le traitement de la tétrahydrophosphinine **220** avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium et en présence de chlorure de triéthylbenzylammonium (TEBAC), permet l'obtention de la tétrahydrophosphépine **221** correspondante (Schéma 3a). D'après les auteurs, cette transformation débute par une isomérisation de la tétrahydrophosphinine, suivie d'une cyclopropanation *via* une addition conjuguée d'anion trichlorométhyle.

Cavalier et coll.<sup>[40]</sup> ont décrit une route synthétique pour la préparation d'une oxaphosphépine fonctionnalisée à partir d'un allylcarbonate phosphonaté. La méthode en cinq étapes consiste à transformer le phosphonate de départ **222** en monoacide phosphonique **223**. Ce dernier est traité par la combinaison 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDC), hydroxybenzotriazole (HOBt) et la *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA) pour donner l'oxaphosphépine **224** recherchée (Schéma 3b).

La synthèse de P-hétérocycles à 7 chaînons peut être effectuée également par une stratégie de type RCM. Par exemple, l'équipe de Hanson<sup>[41]</sup> a préparé d'abord le triallylphosphoramidate **226** à partir de l'allylamine *N*-substituée **225**. Ensuite, le phosphoramidate est transformé en

oxazaphosphepine **227** par l'emploi du catalyseur de Grubbs de 1<sup>ère</sup> génération à reflux du dichlorométhane (Schéma 3c). La RCM dans ce cas est régiosélective puisque seule la réaction entre l'allylamine et l'un des deux groupes allyloxy a lieu et aucune RCM entre les deux fragments allyloxy n'a été observée.

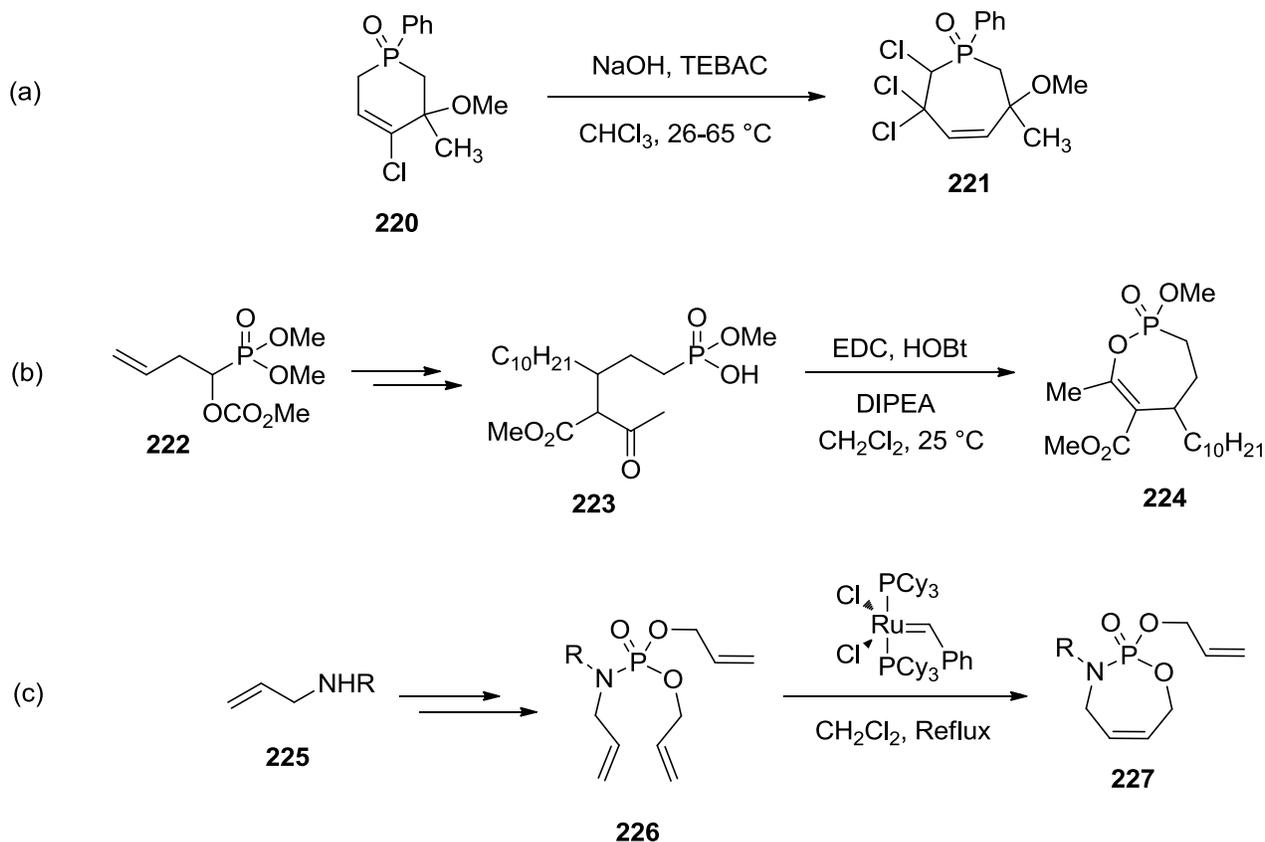


Schéma 3

Frost et coll.<sup>[42]</sup> ont décrit la synthèse de l'oxide de 1-hydroxyphosphocane **230** en chauffant à reflux du mésitylène, le 1,7-dibromoheptane **228** et l'hypophosphite d'ammonium **229** en présence de l'hexaméthylsilazane (HMDS) (Schéma 4a).

La préparation des oxazaphosphocanes **233** a été décrite par Björkling et coll.<sup>[43]</sup> en faisant réagir les aminoacides *N*-hydroxylalkylés **231** avec les aryles dichlorophosfonylés **232** en présence de la *N*-méthylmorpholine (NMM) (Schéma 4b). La méthode a été utilisée également pour la synthèse d'autres P-hétérocycles à 6 et 7 chaînons.

Hope et coll.<sup>[44]</sup> ont montré que la réaction du 1,3,4-triphényl-1,2-dihydrophosphète **234** avec deux équivalents de l'éthynedicarboxylate de diméthyle (DMAD) **96a** dans le benzène conduit à la formation de la phosphocane polysubstituée **235** (Schéma 4c). La transformation utilise une séquence d'additions de Michael du dihydrophosphète sur le DMAD pour former un intermédiaire bicyclique qui conduit après réarrangements à la phosphocane **235** correspondante.

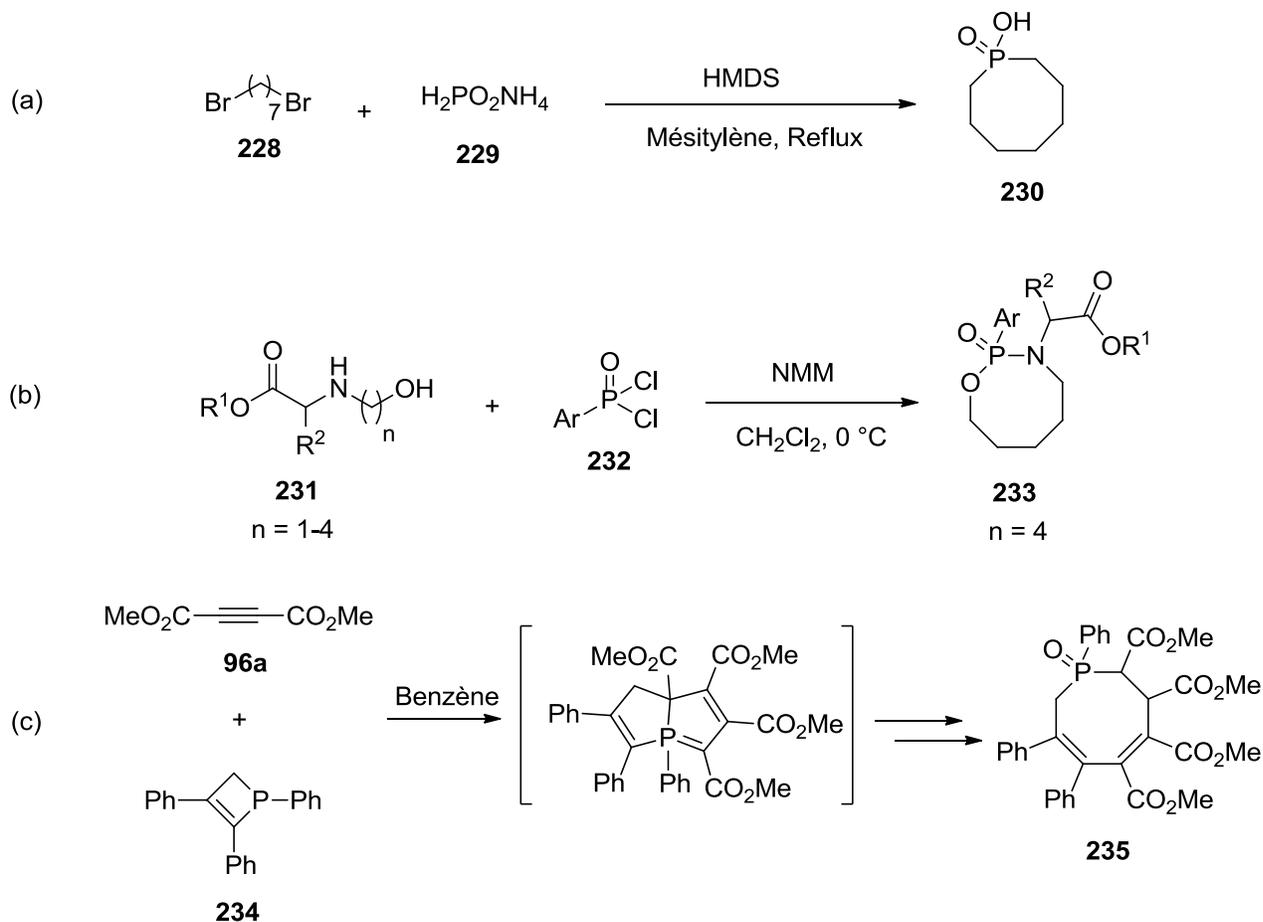


Schéma 4

La synthèse d'un P-hétérocycle à 9 chaînons a été décrite par Sester et coll.<sup>[45]</sup> en faisant appel au 2,3-diphénylbuta-1,3-diène **236** comme substrat (Schéma 5a). La méthode commence par la préparation du phospholène **237** qui sera transformé après plusieurs étapes faisant intervenir des réactions d'oxydation, de réduction et de déshydratation, en dibenzophosphonine **238**.

Une méthode similaire a été décrite par Quin et Middlemass<sup>[46]</sup> pour synthétiser la phosphonanedione **241**. En effet, ils ont préparé dans un premier temps le phospholène **240** par action du tribromophosphine sur le 1,2-diméthylène cyclohexane **239**. Ensuite, l'ozonolyse de la phospholène a conduit à la formation de la phosphonanedione recherchée (Schéma 5b).

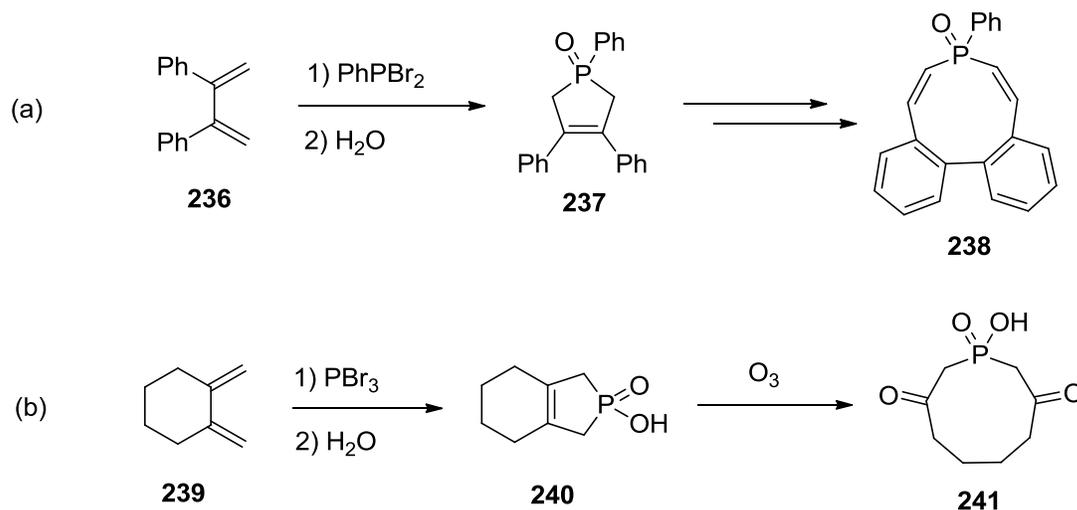


Schéma 5

### III- Travaux personnels

Profitant de la possibilité de transformer un groupe phosphonate en phosphorochloridate plus électrophile, l'étape clé de notre stratégie de synthèse, est la création d'une liaison azote- ou oxygène-phosphore par substitution du chlore respectivement par des amines ou des alcools (Schéma 6).

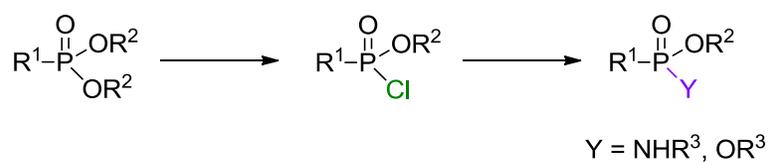
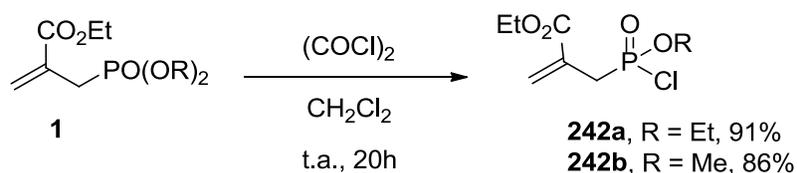


Schéma 6. Méthode adoptée pour créer la liaison hétéroatome-phosphore.

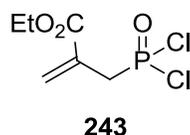
### III-1- Préparation d'allylphosphorochloridates

La réaction prototype utilisée pour former des liaisons simples N-P ou O-P, implique le traitement d'un phosphorochloridate avec une amine ou un alcool.<sup>[47]</sup> Pour cela, nous avons pensé d'abord transformer les allylphosphonates **1** en allylphosphorochloridates, en les traitant avec un excès du chlorure d'oxalyle dans le dichlorométhane à température ambiante. Cette méthode nous a permis l'obtention des allylphosphorochloridates **242** avec d'excellents rendements (Schéma 7).



**Schéma 7**

Puisque le chlorure d'oxalyle est employé en excès, le suivi de la réaction par CCM jusqu'à la disparition du phosphonate de départ est important. Lorsque le temps réactionnel dépasse 20 heures, la réaction conduit en effet à la formation d'un sous-produit : l'allylphosphorodichloridate **243** (Figure 4). Ce dernier peut être obtenu avec un rendement de 83% quand la réaction est réalisée pendant 48h.

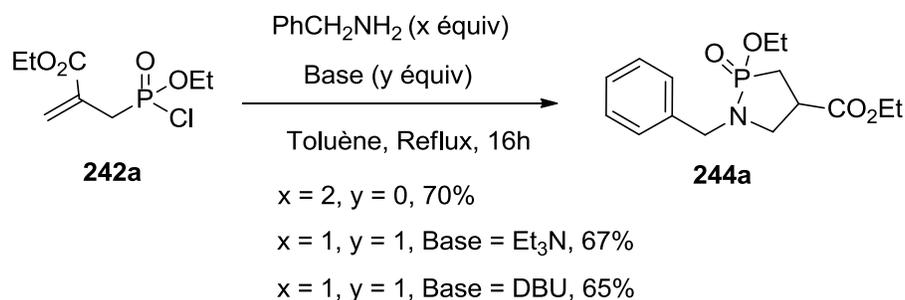


**Figure 4.** Allylphosphorodichloridate **243**.

### III-2- Préparation d'azaphospholidines 4-éthoxycarbonylées

Nous avons entamé l'étude de la réactivité de l'allylphosphorochloridate **242a** en le faisant réagir avec deux équivalents de benzylamine au reflux du toluène. Après 16 heures d'agitation, le produit de départ a totalement réagi et l'azaphospholidine **244a** est formée avec un bon rendement (Schéma 8). Nous avons ensuite mené la réaction en utilisant un seul équivalent de benzylamine et en présence dans un premier temps de la triéthylamine, et dans un deuxième

essai, de DBU. Les deux réactions ont conduit à la formation de l'azaphospholidine **244a** avec des rendements proches de 70%.



### Schéma 8

Par conséquent, l'utilisation d'un excès de benzylamine avec l'emploi d'une base additionnelle pour piéger HCl formé, n'a aucune influence sur le rendement de l'azaphospholidine **244a** obtenue.

L'existence de deux centres asymétriques dans l'azaphospholidine **244a** est vérifiée par l'analyse du spectre RMN du <sup>31</sup>P. En effet, nous pouvons observer sur le spectre deux signaux, l'un vers 43,32 et l'autre vers 43,57 ppm révélant la présence de deux diastéréoisomères.

Nous avons ensuite voulu généraliser la réaction en diversifiant les amines primaires utilisées. Mais pour certaines réactions, nous avons obtenu uniquement le produit de la substitution nucléophile sur le phosphore à la place de l'azaphospholidine recherchée.

En fait, l'utilisation de l'aniline, le 4-aminoindane et l'adamantylamine a conduit sélectivement aux allylphosphoramidates **245**, issus d'une substitution du chlore par l'amine. La trop faible nucléophilie de l'amine secondaire obtenue ne permet pas d'isoler le produit cyclique d'addition conjuguée sur la double liaison C=C (Schéma 9).

Les réactions ont été suivies par CCM jusqu'à la transformation totale du phosphorochloridate de départ. Les temps réactionnels et les rendements sont indiqués dans le tableau 1.

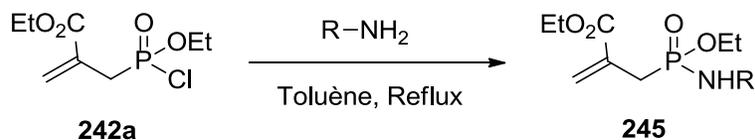


Schéma 9

Tableau 1. Synthèse d'allylphosphoramidates **245**

Entrée	Amine	Temps (h)	Produit (Rendement %)
1	Aniline	28	<b>245a</b> (60)
2	Adamantylamine	72	<b>245b</b> (48)
3	4-aminoindane	48	<b>245c</b> (58)

Ces résultats, montrent que la formation de l'azaphospholidine recherchée, dépend de l'encombrement stérique de l'amine utilisée. En effet, la réaction de la benzylamine avec le phosphorochloridate **242a** a permis l'obtention de l'azaphospholidine **244a** recherchée, alors qu'en utilisant des amines encombrées que la benzylamine, nous avons obtenu les produits acycliques **245**.

L'obtention des produits non cycliques avec ces trois amines, donne aussi une idée sur le mécanisme de formation de l'azaphospholidine **244a**. D'après ces résultats, nous pouvons déduire que le mécanisme commence par une substitution nucléophile sur le phosphore, suivie d'une réaction d'aza-Michael intra-moléculaire selon un processus 5-endo-trig.

Les spectres de RMN des phosphoramidates **245** préparés, montrent bien la formation du phosphore chiral. En effet, sur les spectres de RMN du proton, nous pouvons observer un multiplet vers 3 ppm, attribué aux protons en  $\alpha$  de l'atome du phosphore. Ces protons, qui ont perdu leur équivalence magnétique après la formation du centre chiral, se couplent entre eux d'une part et avec le phosphore d'autre part, ce qui explique l'apparition d'un multiplet.

Comme notre but est de préparer une nouvelle famille d'azaphospholidines et en tenant compte des résultats précédents, nous avons choisi d'utiliser des amines primaires plus nucléophiles pour ne pas isoler les phosphoramidates **245** (Schéma 10). Le tableau 2 rassemble les composés obtenus.

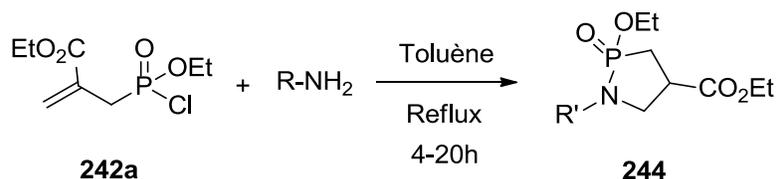


Schéma 10

Tableau 2. 1,2-azaphospholidines **244** préparés

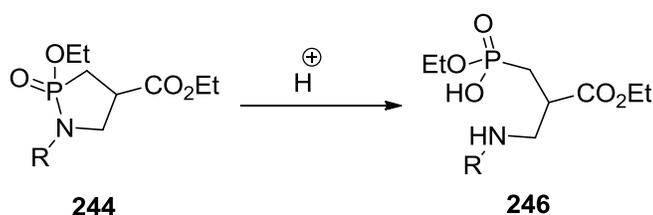
Entrée	Amine	Temps (h)	1,2-azaphospholidine (Rendement %)
1	Benzylamine	16	<b>244a</b> (70)
2	2-Aminométhylthiophène	8	<b>244b</b> (91)
3	1-Aminométhyladamantane	22	<b>244c</b> (39)
4	Méthylbenzylamine	24	<b>244d</b> (58)
5	2-Aminométhylfurane	8	<b>244e</b> (86)
6	2-Aminométhylpyridine	12	<b>244f</b> (79)

Les résultats rapportés dans le tableau 2, confirment encore que la réaction de formation du P-hétérocycles **244** dépend de l'encombrement stérique de l'amine utilisée. En effet, si la réaction du phosphorochloridate **242a** avec l'adamaylamine a conduit à la formation du produit acyclique **245b**, l'utilisation du 1-Aminométhyladamantane, où la fonction amine est plus dégagée, nous a permis d'obtenir l'azaphospholidine **244c** avec un rendement de 39% (Entrée

3). En passant à des amines plus nucléophiles comme les 2-aminométhyl-thiophène et -furane, les azaphospholidines ont été isolées respectivement avec des rendements de 86 et 91% (Entrées 2 et 5).

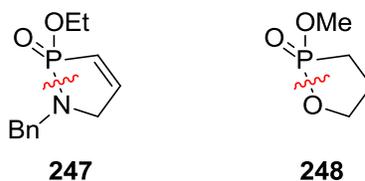
Il a été possible de séparer les diastéréoisomères lors de la purification sur une colonne chromatographique, notamment pour les azaphospholidines **244b** et **244e**. Pour le composé **244c**, nous n'avons pu récupérer qu'un seul diastéréoisomère après la purification, ce qui justifie son obtention avec un faible rendement.

Bien que notre méthode d'obtention de cette famille de P-hétérocycles à cinq chaînons soit efficace, ces derniers sont apparus instables et se transforment en acides phosphiniques **246** par hydratation (Schéma 11).



**Schéma 11**

Un tel résultat de clivage des liaisons N-P et O-P de quelques P-hétérocycles à cinq chaînons a déjà été observé par d'autres équipes. Citons par exemple la transformation de l'azaphospholène **247**<sup>[48]</sup> et de l'oxaphospholane **248**<sup>[49]</sup> en leur forme acide (Figure 5).



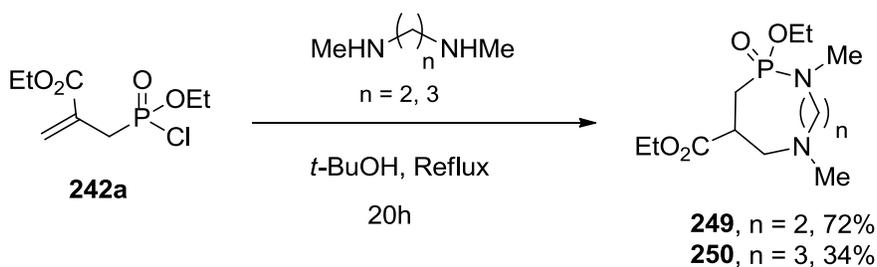
**Figure 5.** P-hétérocycles transformés en acides phosphiniques.

La RMN du  $^{31}\text{P}$  révèle bien cette transformation. En effet, pour le composé **244f** par exemple, le phosphore résonne vers 44,17 ppm. Après clivage, il apparaît sur le spectre du produit hydrolysé un signal vers 22,32 ppm. Ce blindage confirme bien la rupture de la liaison azote-phosphore.

### III-3- Synthèse de N,P-hétérocycles à 7, 8 et 9 chaînons

Encouragés par la forte réactivité de l'allylphosphorochloridate **242a** vis-à-vis des amines primaires, nous avons envisagé la synthèse d'autres N,P-hétérocycles de tailles plus grandes que les azaphospholidines **244** en utilisant des diamines secondaires. Pour cela, nous avons examiné d'abord la réaction du phosphorochloridate **242a** avec la *N,N'*-diméthyléthylènediamine à reflux du toluène. Dans ces conditions, le phosphorochloridate n'a réagi totalement qu'après 48 heures et nous avons obtenu la diazaphosphocane **249** avec un rendement de 58%. En changeant le toluène par le *t*-BuOH, nous avons remarqué une conversion plus rapide du produit de départ, ainsi qu'une augmentation du rendement de la diazaphosphocane (72%).

En tenant compte de ce résultat, nous avons fait réagir le phosphorochloridate **242a** dans les mêmes conditions avec la *N,N'*-diméthyl-1,3-propanediamine et nous avons obtenu le P-hétérocycle à 9 chaînons **250** avec un rendement de 34% (Schéma 12).



**Schéma 12**

Du point de vue stabilité, la diazaphosphocane **249** s'est révélée très stable et nous n'avons pas observé de rupture de la liaison azote-phosphore comme dans le cas des azaphospholidines **244** qui se sont transformés au bout de 2-3 jours en leur forme acide.

Concernant la diazaphosphonane **250**, sa dégradation était rapide et nous n'avons récupéré après la purification chromatographique qu'une petite quantité.

En tenant compte du fait que la réaction du phosphorochloridate **242a** avec l'aniline à reflux du toluène a conduit au produit acyclique **245a**, nous avons donc décidé de faire réagir le phosphorochloridate **242a** avec la 2-iodoaniline dans des conditions palladocatalysées. La réaction, réalisée en présence de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{PPh}_3$  et  $\text{Et}_3\text{N}$  dans le toluène, conduit à la formation

de l'azaphosphépine **251** avec un bon rendement (Schéma 13). L'azaphosphépine obtenue est aussi stable, comme dans le cas de la diazaphosphocane **249**.

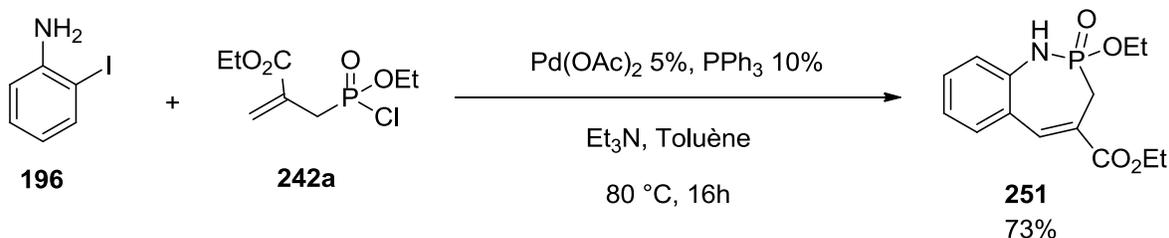


Schéma 13

Afin de connaître les différentes étapes du mécanisme réactionnel de la formation de l'azaphosphépine **251**, nous avons fait réagir deux équivalents de 2-iodoaniline avec le phosphorochloridate **242a** dans les mêmes conditions réactionnelles de la préparation des azaphospholidines **244** et des phosphoramidates **245**. La réaction n'a pas évolué même après une semaine d'agitation à reflux du toluène (Schéma 14).

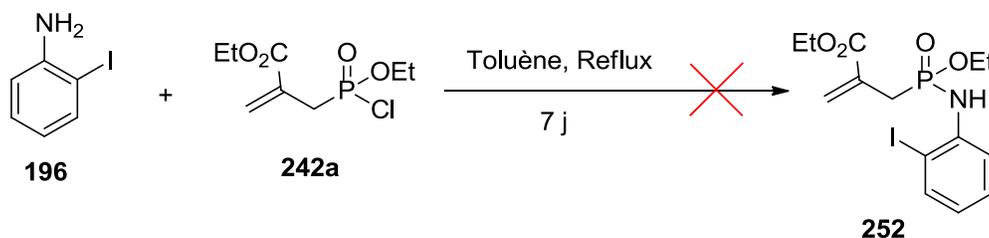
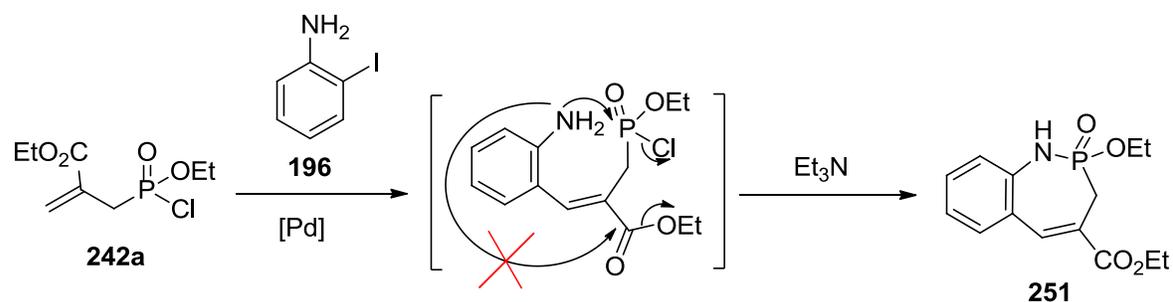


Schéma 14

D'après les deux résultats précédents, la formation du P-hétérocycle à 7 chaînons **251** commence par un couplage de Heck qui donne lieu à la formation d'un arylallylphosphorochloridate intermédiaire. Ce dernier peut théoriquement évoluer de deux manières différentes comme l'indique la figure 6. Il est prévisible que l'attaque de l'amine sur P-Cl est plus rapide que celle sur C=O engendrant ainsi l'azaphosphépine **251** *via* un processus 7-exo-trig. Ce résultat a été confirmé par les différentes techniques d'analyses.

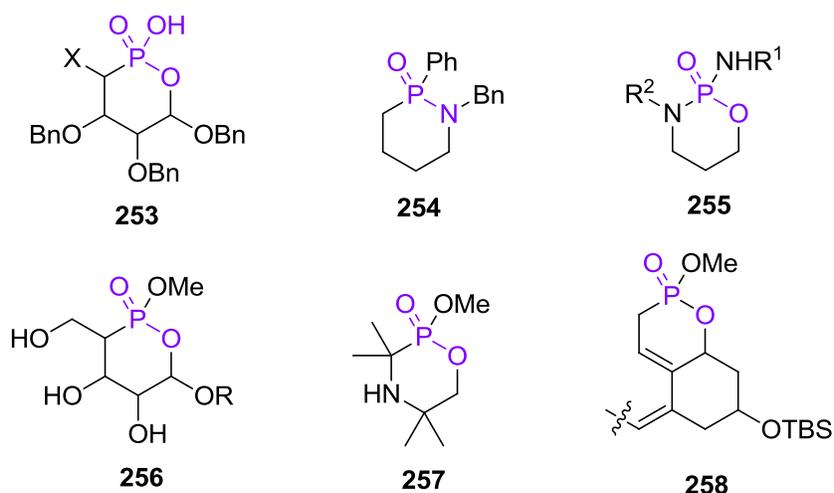


**Figure 6.** Etapes possibles de la formation de l'azaphosphine **251**.

### III-4- Synthèse de tétrahydro-aza- et -oxa-phosphinines via RCM

Les P-hétérocycles à 6 chaînons ont attiré l'attention de la communauté scientifique en raison du spectre d'activités biologiques qu'ils peuvent montrer.<sup>[50]</sup> Parmi les exemples cités dans la littérature, nous trouvons les oxaphosphinanes **253** présentant des propriétés antiprolifératives,<sup>[51]</sup> l'azaphosphinane **254** qui s'est révélée efficace comme insecticide biodégradable<sup>[52]</sup> et les oxazaphosphinanes **255** qui peuvent être utilisées en tant que médicaments antitumoraux.<sup>[53]</sup>

Des équipes ont décrit la synthèse d'une série d'oxaphosphinanes **256** qui constituent une nouvelle famille de sucres phosphorylés,<sup>[54]</sup> ainsi que l'oxazaphosphinane **257** analogue de l'hydroxybupropion, qui a été évaluée en tant qu'antidépresseur.<sup>[55]</sup> D'autres travaux ont décrit également la synthèse de la tétrahydrophosphinine **258**, analogue de la vitamine D<sub>2</sub>.<sup>[56]</sup>



**Figure 7.** P-hétérocycles à 6 chaînons ayant des propriétés biologiques.

Les dérivés de tétrahydrophosphinines sont des intermédiaires clés pour accéder à ce type de P-hétérocycles.<sup>[57]</sup>

Par exemple, la synthèse des sucres phosphorylés **261** a été réalisée à partir des tétrahydro-oxaphosphinines fonctionnalisés **260**. Ces derniers ont été préparés *via* RCM sur les bisallylphosphonate alkylés **259** (Schéma 15a).<sup>[58]</sup>

La préparation des analogues de l'acide lysophosphatidique (LPA)<sup>[59, 60]</sup> a été effectuée par Prestwich et coll.<sup>[61]</sup>. Le processus consiste d'abord à cycliser par RCM le bisallylphosphonate **259a** en tétrahydro-oxaphosphinine **260a** qui, après plusieurs transformations, conduit aux analogues de LPA **262** (Schéma 15b).

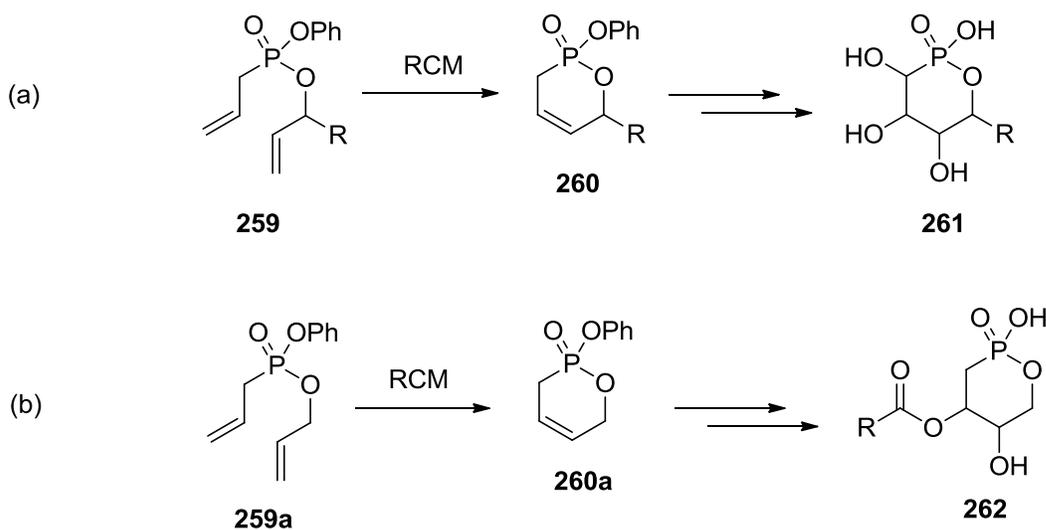


Schéma 15

Comme dans les deux exemples précédents, la synthèse de tétrahydrophosphinines est réalisée généralement par une réaction de fermeture du cycle. Cette procédure s'est révélée efficace pour synthétiser plusieurs produits naturels<sup>[62]</sup> ainsi que de P-hétérocycles de différents tailles.<sup>[63]</sup>

La majorité des travaux décrivant la synthèse de tétrahydrophosphinines *via* RCM utilise des phosphonates et phosphoramidates acycliques en présence du catalyseur de première génération de Grubbs et en chauffant le mélange réactionnel dans le dichlorométhane. En effet, parmi les premiers exemples de préparation de tétrahydro-oxaphosphinines, nous trouvons les

travaux de Hanson et Stoianova<sup>[64]</sup> qui ont utilisé une RCM avec les phosphonates symétriques **263** (Schéma 16a). La même méthode a été appliquée pour préparer des P-hétérocycles à 7 chaînons en utilisant d'autres phosphonates précurseurs.

Leurs analogues azotés **266**, ont été synthétisés par la même équipe, en utilisant les mêmes conditions réactionnelles de la RCM sur les phosphoramidates symétriques **265** (Schéma 16b).<sup>[65]</sup>

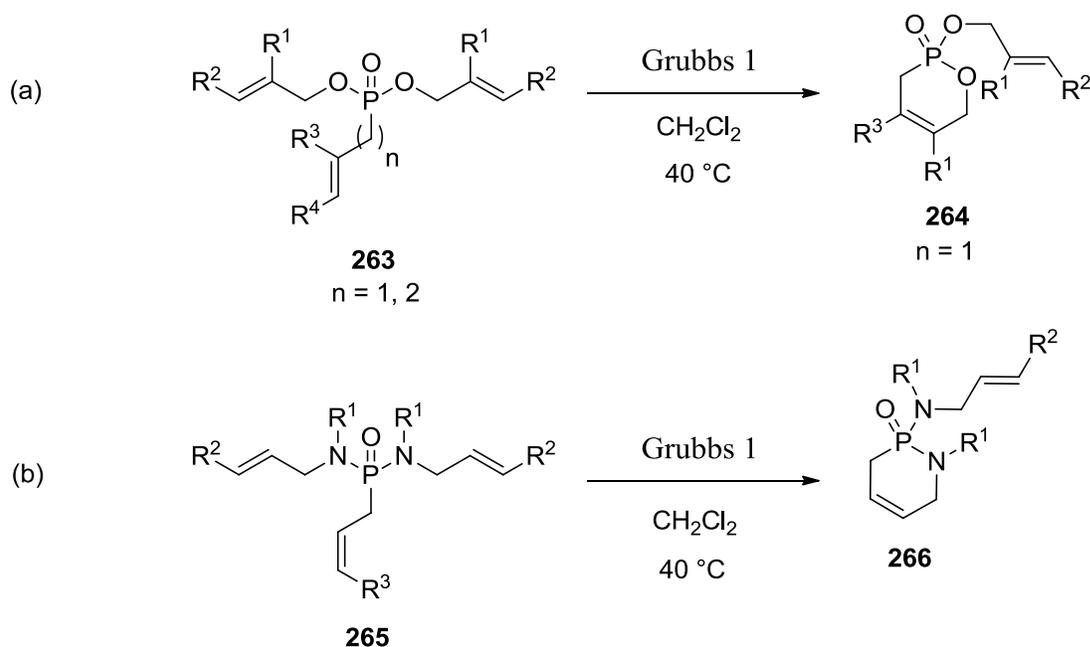


Schéma 16

La même méthode, qui consiste à chauffer le substrat phosphorylé dans le dichlorométhane et en présence du catalyseur de première génération de Grubbs, a été appliquée par l'équipe de Gouverneur et coll.<sup>[66]</sup> pour préparer plusieurs tétrahydro-oxa- et -azaphosphinines fonctionnalisées, en partant de différents phosphonates et phosphoramidates (Schéma 17).

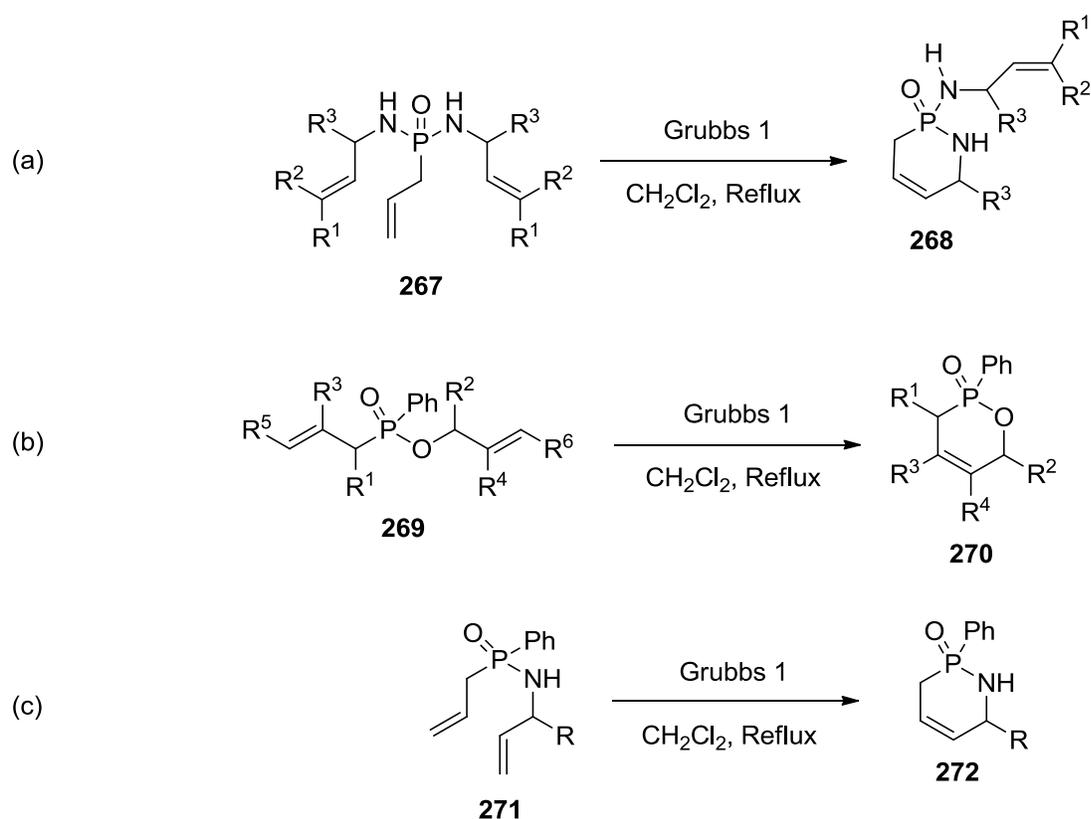


Schéma 17

D'après les travaux cités précédemment, nous pouvons conclure que le catalyseur de première génération de Grubbs est très adapté à la RCM sur des substrats peu fonctionnalisés ou fonctionnalisés par des groupes donneurs.

#### III-4-a- Préparation des intermédiaires clés pour accéder aux tétrahydrophosphinines

Plusieurs travaux ont rapporté la préparation d'intermédiaires phosphorylés qui ont été ensuite le sujet de réactions de RCM. Par exemple, Prestwich et coll.<sup>[67]</sup> ont fait réagir le bromure d'allylmagnésium **273** avec le phosphorochloridate de diphenyle **274** à reflux d'éther diéthylique pour l'obtention du bisallylphosphonate **259a** correspondant (Schéma 18).

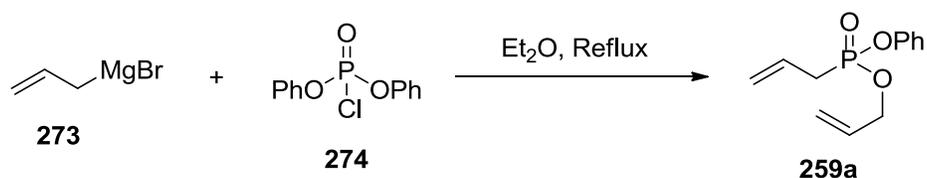


Schéma 18

L'utilisation de l'acide allylphosphinique **275** comme substrat a permis à Hanson et coll.<sup>[68]</sup> de préparer les bisallylphosphonamides **276**. En effet, l'action du chlorure d'oxalyle sur l'acide phosphinique transforme ce dernier en un intermédiaire dichloré, qui réagit avec l'allylamine secondaire **225** en milieu basique pour donner les phosphonamides **276**, précurseurs de RCM (Schéma 19).

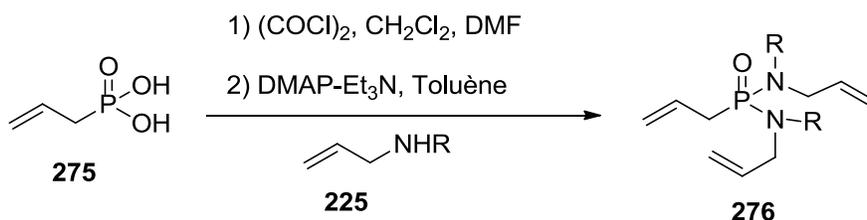


Schéma 19

Pour préparer des précurseurs de la métathèse permettant l'accès aux tétrahydrophosphinines recherchés, nous avons chauffé dans un premier temps l'allylphosphorochloridate **242b** avec quelques alcools en présence de triéthylamine dans le THF (Schéma 20). L'utilisation de l'alcool allylique, propargylique et allénique a conduit respectivement aux produits **278**, **279** et **280** avec des rendements acceptables. En dépassant 6 heures d'agitation, le temps réactionnel nécessaire pour la disparition totale du phosphorochloridate précurseur, les réactions conduisent à plusieurs autres produits secondaires et les phosphonates dissymétriques **278-280** sont obtenus avec des rendements faibles.

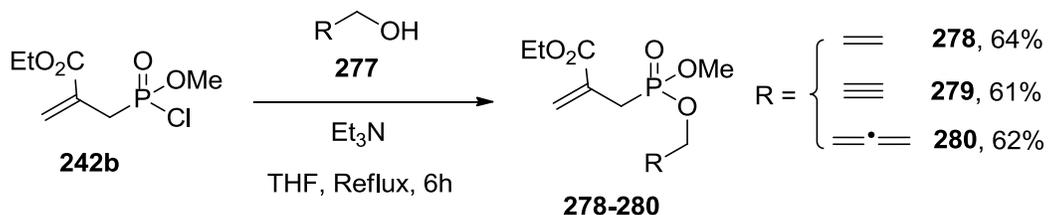


Schéma 20

Dans un second temps, et en se basant sur le même principe, nous avons préparé le bisallylphosphoramidate **281** par action de la *N*-méthylallylamine **225a** sur le phosphorochloridate **242b** dans l'éther diéthylique à température ambiante (Schéma 21).

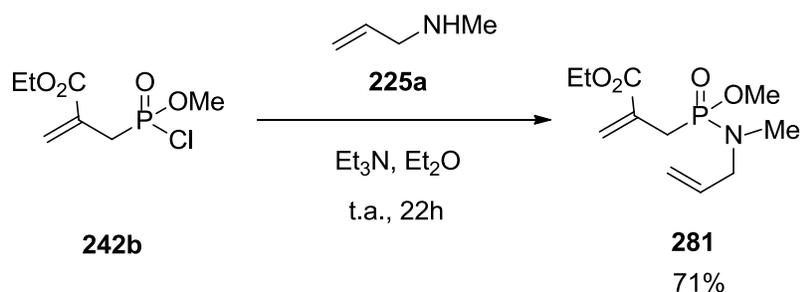


Schéma 21

### III-4-b- Cyclisation des précurseurs **278** et **281** via RCM

Nous avons examiné d'abord la cyclisation du phosphonate **278** et du phosphoramidate **281** dans les conditions de métathèse en utilisant le catalyseur de Grubbs de première génération (Schéma 22). Ce dernier s'est révélé inefficace pour cette transformation, même en réalisant la réaction dans différents solvants et températures comme il est indiqué dans le tableau 3.

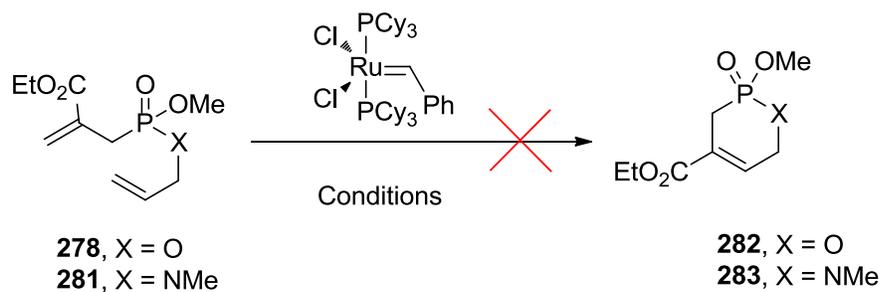
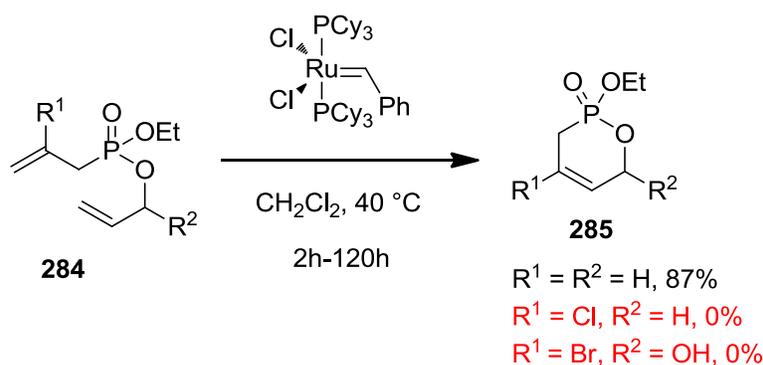


Schéma 22

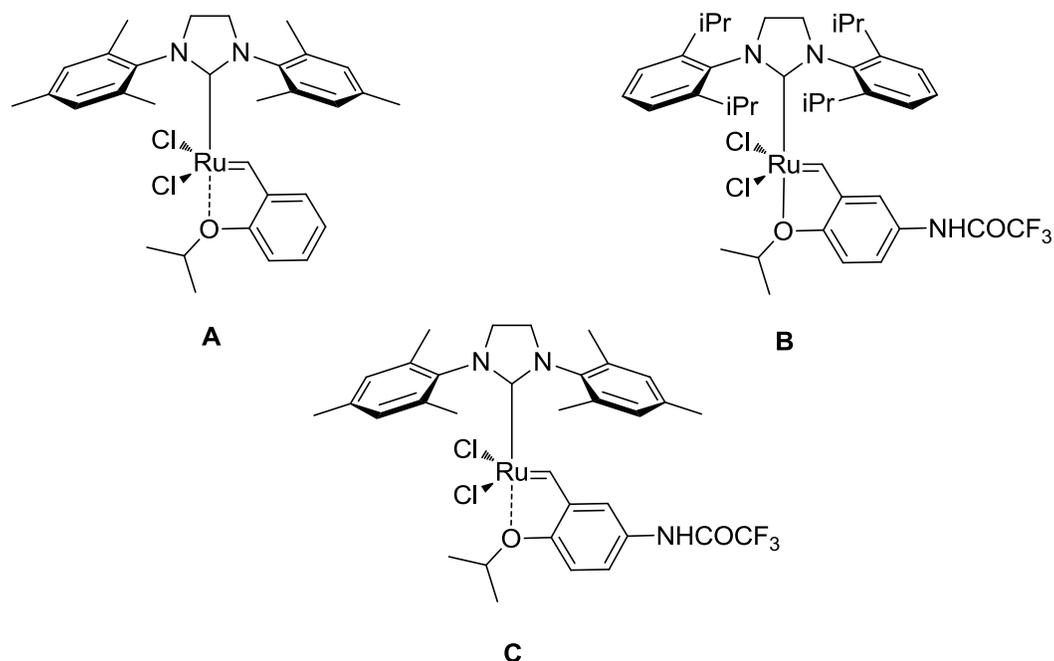
**Tableau 3.** Conditions utilisées avec le catalyseur de Grubbs de première génération.

Entrée	X	Conditions réactionnelles
1	O	Cat (10%), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Reflux, 48h
2	NMe	Cat (10%), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Reflux, 48h
3	O	Cat (12%), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Reflux, 72h
4	O	Cat (10%), C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> , Micro-ondes, 48h
5	O	Cat (12%), AcOH, Reflux, 48h

Un tel résultat était attendu, car l'une des doubles liaisons C=C des substrats, est désactivée en raison de la présence du groupe éthoxycarbonyle, ce qui rend la cyclisation plus difficile. Les résultats obtenus par Virieux et coll.<sup>[69]</sup> sont en accord avec cette hypothèse, puisqu'ils ont montré que la cyclisation du bisallylphosphonate contenant un halogène au niveau de la double liaison C=C, n'a pas eu lieu. Pourtant, ils ont pu cycliser d'autres substrats, où la double liaison C=C n'était pas désactivée, dans des conditions pareilles (Schéma 23).

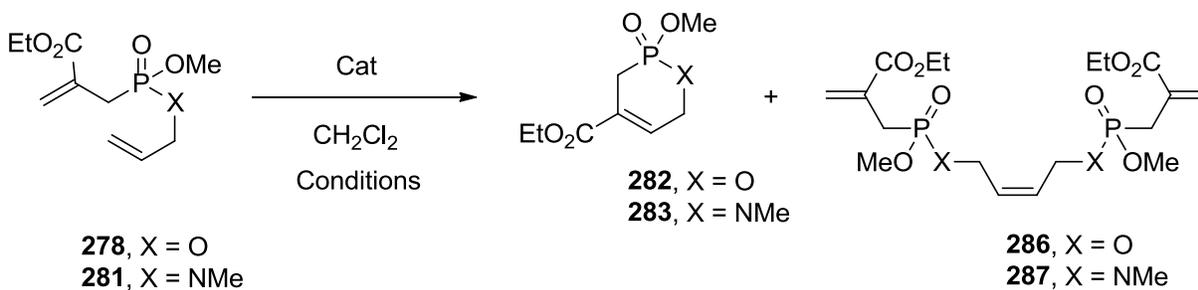
**Schéma 23**

Pour résoudre ce problème, nous avons pensé changer le catalyseur utilisé et essayer d'employer d'autres catalyseurs de métathèse de deuxième génération notés **A**, **B** et **C** (Figure 8).



**Figure 8.** Catalyseurs de métathèse **A**, **B** et **C**.

Ces trois catalyseurs ont été ainsi testés afin de cycliser les précurseurs **278** et **281** (Schéma 24). Les réactions ont conduit à la formation de dimères **286** et **287** ainsi que les P-hétérocycles **282** et **283**. Le tableau 4 regroupe les différentes conditions réactionnelles testées, ainsi que les rendements des produits obtenus.



**Schéma 24**

**Tableau 4.** Préparation d'oxides de phosphinines et de dimères.

Entrée	Précurseur	Conditions <sup>a</sup>	Phosphinine (%)	Dimère (%)
1	278	A (5%), Reflux, 16h	282 (--)	286 (54)
2	278	B (5%), t.a., 48h	282 (--)	286 (44)
3	278	B (5%), Reflux, 16h	282 (10)	286 (75)
4	278	C (5%), t.a., 48h	282 (10)	286 (65)
5	278	C (5%), Reflux, 16h	282 (60)	286 (13)
6	278	C (5%), Reflux, 16h <sup>b</sup>	282 (58)	286 (14)
7	278	C (5%), Reflux, 16h <sup>c</sup>	282 (60)	286 (12)
8	278	C (9%), Reflux, 22h	282 (66)	286 (10)
9	278	C (9%), Reflux, 22h <sup>b</sup>	282 (63)	286 (10)
10	281	A (5%), Reflux, 16h	283 (42)	287 (22)
11	281	B (5%), t.a., 48h	283 (--)	287 (21)
12	281	B (5%), Reflux, 16h	283 (6)	287(31)
13	281	C (5%), t.a., 48h	283 (43)	287 (7)
14	281	C (5%), Reflux, 16h	283 (57)	287 (16)
15	281	C (9%), Reflux, 22h	283 (63)	287 (12)

<sup>a</sup> Réactions réalisées à 0,02M. <sup>b</sup> Réactions réalisées à 0,01M. <sup>c</sup> Réactions réalisées à 0,04M.

Dans un premier essai, nous avons chauffé à reflux du dichlorométhane le bisallylphosphonate **278** en présence du catalyseur **A** (5%) pendant 16h (Entrée 1). Dans ces conditions, nous avons isolé le triène **286** avec un rendement de 54% comme produit unique, et aucune trace de la phosphinine **282** n'a été observée. La formation du composé **286** est due à un processus d'homodimérisation assuré par le complexe de ruthénium au niveau de la double liaison C=C non désactivée du substrat phosphorylé **278**.

Pour évaluer l'influence de la nature du catalyseur utilisé, nous avons employé dans un premier temps le catalyseur **B**. Si l'utilisation de ce dernier à température ambiante pendant 48 heures, a conduit de manière similaire au dimère **286** (Entrée 2), le chauffage de la réaction pendant 16 heures a permis l'obtention d'un mélange de phosphinine **282** et dimère **286** avec des rendements de 10 et 75% respectivement (Entrée 3).

Même si un résultat similaire a été obtenu en utilisant le catalyseur **C** (5%) à température ambiante pendant 48 heures (Entrée 4), la phosphinine **282** ciblée a été obtenue majoritairement suite au chauffage de la réaction à reflux du solvant pendant 16 heures (Entrée 5).

L'obtention d'un mélange d'un produit de RCM et celui de la métathèse croisée (CM) a été observée par Hanson et coll.<sup>[70]</sup> dans leurs travaux de cyclisation du vinylallylphosphoramidate **288**. En effet, ils ont montré que l'emploi du  $[(\text{ImesH}_2)(\text{PCy}_3)-(\text{Cl})_2\text{Ru}=\text{CHPh}]$  à reflux du dichlorométhane et à une concentration de 0,005-0,5M, conduit à l'obtention du produit de la RCM **289** en mélange avec le dimère **290** (Schéma 25).

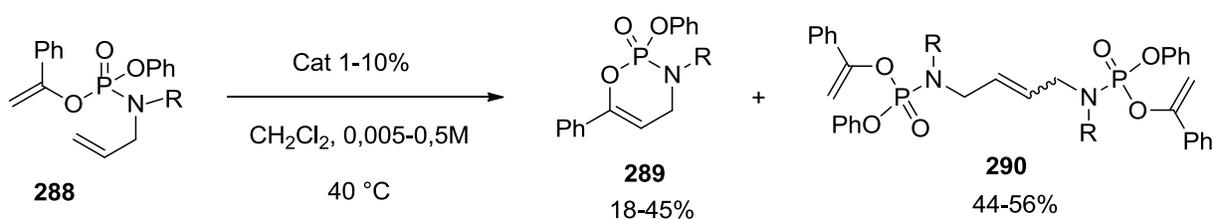


Schéma 25

Il est connu qu'un mélange réactionnel concentré en produit, favorise la formation du produit de CM par rapport au produit de la RCM. Hanson et son équipe,<sup>[70]</sup> ont optimisé les conditions réactionnelles vers l'obtention du produit de la RCM majoritaire avec des rendements proche de 75-88% en diluant le milieu réactionnel à 0,01M.

Afin d'éviter la formation du dimère **286**, nous avons dilué le mélange réactionnel à 0,01M (Entrée 6) et nous avons obtenu les produits **282** et **286** avec des rendements très similaires à ceux obtenus précédemment (Entrée 5).

Nous avons confirmé encore que la dilution n'as aucune influence sur l'orientation des produits obtenus, en concentrant le mélange réactionnel à 0,04M (Entrée 7) et nous avons toujours obtenu le mélange des deux produits avec une sélectivité et des rendements similaires.

L'augmentation de la quantité du catalyseur utilisé de 5 à 9%, ainsi que du temps réactionnel de 16 à 22h a amélioré légèrement le rendement de la phosphinine **282** (Entrée 8). De même, l'addition par portions du catalyseur au cours d'une période de 4 à 6 heures n'a permis aucune amélioration des résultats.

Dans des conditions comparatives (Entrées 1 et 10), l'azaphosphinine **283** a été obtenue majoritairement et a été isolée avec un rendement de 42% avec le triène **287**. Ce résultat montre une grande différence de réactivité entre les précurseurs phosphorylés **278** et **281** vis-à-vis du catalyseur **A**, et contraste avec les résultats obtenus en utilisant un catalyseur **B**. En effet, l'emploi de ce dernier pour transformer le phosphoramidate **281** en azaphosphinine **283** n'était pas le bon choix, car la réaction a conduit au triène **287** comme produit unique (Entrée 11) ou majoritaire (Entrée 12). En passant au catalyseur **C**, son utilisation a permis la formation de l'azaphosphinine **283** comme produit majoritaire avec des rendements de 43 et 57% (Entrées 13 et 14).

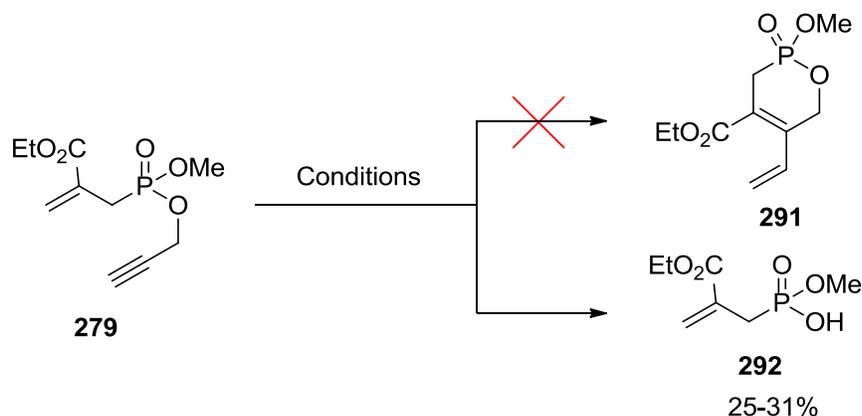
Comme dans le cas du bisallylphosphonate **278**, une augmentation de la charge du catalyseur **C** de 5 à 9% avec le bisallylphosphoramidate **281**, a conduit à une petite amélioration de rendement de l'azaphosphinine **283** (63%) (Entrée 15).

Pour les dimères **286** et **287**, la configuration *Z* a été déduite des spectres de RMN du proton de ces deux composés. En fait, la constante de couplage entre les deux hydrogènes de la double liaison C=C vaut 6Hz, une valeur qui correspond en général aux protons *Cis*.

Comme les énynes sont aussi le sujet de plusieurs travaux de RCM,<sup>[71, 72]</sup> nous nous sommes intéressés ensuite à la cyclisation de l'ényne phosphorylé **279** en utilisant les catalyseurs **A**, **B** et **C** (Schéma 26). Dans toutes les conditions testées, quel que soit le catalyseur utilisé, le P-

hétérocycle à 7 chaînons **291** n'a pas été formé. Dans tous les essais, nous avons toujours isolé l'acide phosphorique **292** comme produit unique avec des rendements entre 25 et 31%.

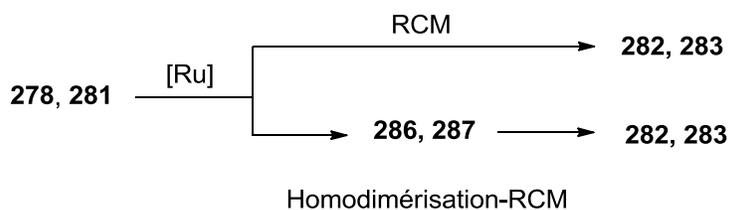
La formation de ce produit peut être due à une dégradation ou une coupure de la liaison phosphore-oxygène de l'ényne **279** avant ou après le processus de métathèse présumé. Nous regroupons les conditions réactionnelles testées dans le tableau 5.



**Tableau 5.** Essais de cyclisation de l'ényne **279**

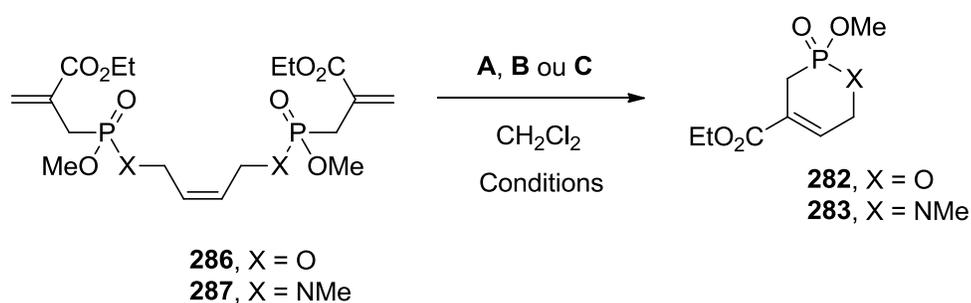
Entrée	Conditions réactionnelles	Produit (%)
1	A (5%), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Reflux, 24h	<b>292</b> (25)
2	B (8%), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Reflux, 48h	<b>292</b> (28)
3	C (10%), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a., 48h	<b>292</b> (26)
4	C (10%), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Reflux, 72h	<b>292</b> (31)

Etant donné que la possibilité de la conversion de dimères ou d'oligomères en produits de RCM a été décrite par quelques équipes,<sup>[73]</sup> l'obtention d'un mélange de dimères et de phosphinines dans notre cas, pourrait suggérer que les P-hétérocycles **282** et **283** sont formés soit à partir d'une RCM directe des substrats **278** et **281**, soit *via* une séquence d'homodimérisation-RCM en passant par les dimères **286** et **287**.



**Figure 9.** *Compétition entre une RCM directe et une séquence homodimérisation-RCM.*

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons fait réagir les dimères **286** et **287** dans les conditions de la RCM en utilisant les catalyseurs **A**, **B** et **C** (Schéma 27, tableau 6).



**Schéma 27**

**Tableau 6.** Conditions de la transformation des dimères **286** et **287** en phosphinines *via* RCM.

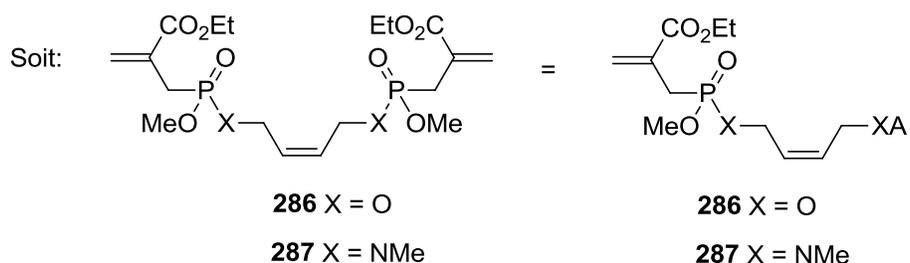
Entrée	Dimère	Conditions	Phosphinine (%)
1	<b>286</b>	<b>A</b> (10%), Reflux, 7j	<b>282</b> (0)
2	<b>286</b>	<b>B</b> (12%), Reflux, 12j	<b>282</b> (Traces)
3	<b>286</b>	<b>C</b> (10%), Reflux, 5j	<b>282</b> (10)
4	<b>287</b>	<b>C</b> (8%), Reflux, 4j	<b>283</b> (12)
5	<b>287</b>	<b>C</b> (8%), Reflux, 7j	<b>283</b> (32)

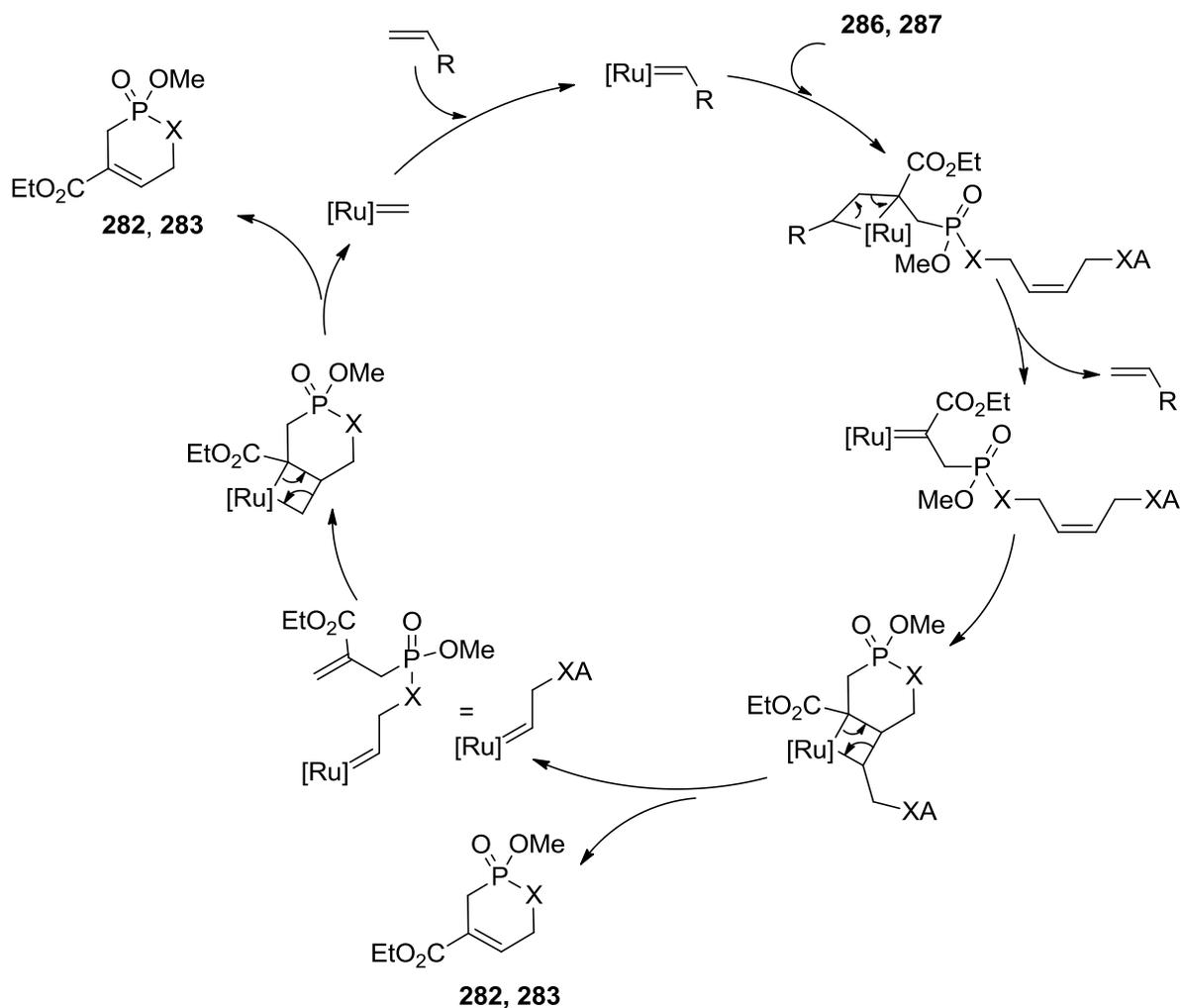
Les résultats du tableau 6 montrent que dans ces conditions, la transformation des dimères **286** et **287** respectivement en phosphinines **282** et **283** est très lente. En effet, le traitement du dimère **286** avec le catalyseur **A** (10%) à reflux du dichlorométhane n'a pas conduit à la phosphinine **282** même après un temps de réaction de 7 jours (Entrée 1). De même, l'emploi du catalyseur **B** pendant 12 jours, n'a permis d'identifier, d'après les spectres de RMN du  $^1\text{H}$  et du  $^{31}\text{P}$  du brut réactionnel, que quelques traces du P-hétérocycle **282** (Entrée 2).

Après 5 jours d'agitation à reflux du dichlorométhane, le catalyseur **C** (10%) a été capable de convertir lentement le dimère **286** en phosphinine **282** avec un rendement de 10% (Entrée 3).

En passant du dimère **286** à son analogue azoté **287**, dans ce cas, 8% du catalyseur **C** s'est révélé capable de transformer le dimère en azaphosphinine **283** avec un rendement de 12% en 4 jours. Il est également possible d'obtenir le cycle **283** avec un rendement de 32% en 7 jours (Entrée 5).

Le mécanisme de la transformation des dimères **286** et **287** respectivement en phosphinines **282** et **283** peut être interprété comme le présente la figure 10.





**Figure 10.** Mécanisme de transformation de dimères **285** et **286** en produits de la RCM.

Les essais que nous avons réalisés, montrent que même si les dimères **285** et **286** peuvent en effet être transformés en P-hétérocycles correspondants, le processus catalytique d'homodimérisation-RCM est très lent et ne peut pas concurrencer une réaction de RCM directe sur les substrats **277** et **280**.

## IV- Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons réussi à préparer des nouveaux P-hétérocycles de différentes tailles à partir des allylphosphonates  $\beta$ -éthoxycarbonylés **1**.

En effet, la condensation d'amines primaires sur le phosphorochloridate **242a**, nous a permis d'isoler une nouvelle famille d'azaphospholidines 4-éthoxycarbonylées et la même stratégie a été étendue pour préparer d'autres N,P-hétérocycles à 8 et 9 chaînons.

Si l'arylation pallado-catalysée des allylphosphonates **1** décrite dans le 3ème chapitre a conduit à la formation de quelques hétérocycles phosphonatéés, dans le présent chapitre, nous avons pu en utilisant la même méthode entre le phosphorochloridate **242a** et la 2-iodoaniline, préparer un nouveau N,P-hétérocycle à 7 chaînons.

La réactivité du phosphorochloridate **242b** a été aussi examinée dans ce chapitre afin de préparer des P-hétérocycles à 6 chaînons. En effet, nous avons converti le phosphorochloridate en bisallyl-phosphonate **278** et -phosphoramidate **281** qui, soumis aux conditions de cyclisation par métathèse en utilisant quelques complexes de ruthénium, conduisent respectivement aux tétrahydrophosphinines **282** et **283**.

Lors de la formation de ces tétrahydrophosphinines, un processus d'homodimérisation a conduit aux dimères **286** et **287**. La transformation de ces derniers en phosphinines correspondants peut être réalisée en utilisant les conditions de RCM. Nous avons montré également qu'une telle transformation, s'est révélée très lente et peu concurrentielle avec une RCM directe.

## V- Partie expérimentale

### General procedures

#### Preparation of the phosphorochloridates 242

To a solution of allylphosphonate (5 mmol) in 5 mL of dry dichloromethane, oxalyl chloride (15 mmol) was added dropwise under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred for 20 h at room temperature. The solvent and the oxalyl chloride excess were removed under vacuum, the residue purified by silica gel column chromatography using ethyl acetate/methanol mixture (8/2) as eluent.

#### Synthesis of azaphospholidines 244, phosphoramidates 245, diazaphosphocane 249 and diazaphosponane 250

To a cold solution of phosphonochloridate (0.4 mmol) in toluene (1 mL) was slowly added dropwise amine (0.8 mmol). The solution was heated until full conversion of the starting material was confirmed by TLC. Solvent was evaporated and the crude material was purified by silica gel column chromatography using a mixture of ethyl acetate/methanol (9/1) as eluent.

#### Synthesis of azaphosphopine 251

A stirred mixture of 2-iodoaniline (0.3 mmol), phosphonochloridate (0.3 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.015 mmol) and PPh<sub>3</sub> (0.03 mmol) in 1 mL of toluene, was heated at 80 °C under argon atmosphere for 16h. After cooling to room temperature, 10 mL of water was added to the mixture and extracted three times with 10 mL of diethyl ether. The recombined organic phases are washed with distilled water. The mixture was dried with MgSO<sub>4</sub> and the solvent was removed. The crude material was purified by silica gel column chromatography using ethyl acetate as eluent.

#### Preparation of unsymmetrical phosphonates 278-280

To a cold mixture of alcohol (5 mmol) and triethylamine (5 mmol) in 10 mL of dry THF was added allylphosphonate (3 mmol). The solution was stirred for 6h at 60 °C. The resulting salt was removed by filtration and washed with Et<sub>2</sub>O. Solvents were evaporated and the crude material was purified by silica gel column chromatography using ethyl acetate as eluent.

## Preparation of the bisallylphosphoramidate **281**

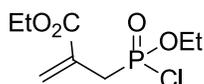
To a cold mixture of N-methylallylamine (3 mmol) and triethylamine (3 mmol) in 10 mL of dry Et<sub>2</sub>O was added allylphosphonate (3 mmol). The solution was stirred for 22h at room temperature. The resulting salt was removed by filtration and washed with Et<sub>2</sub>O. The solvent was removed under vacuum and the residue was purified by silica gel column chromatography using ethyl acetate as eluent.

## Procedure for the RCM reactions

To a solution of phosphorus compounds **278** or **281** in dry dichloromethan (0.02 M) was added the catalyst and was heated under reflux. The mixture was filtered through Celite then the solvent was removed under vacuum. The crude material was purified by silica gel column chromatography. Eluents: AcOEt/MeOH (9/1) for products **282** and **283**, (8/2) for products **286** and **287**.

## Product descriptions

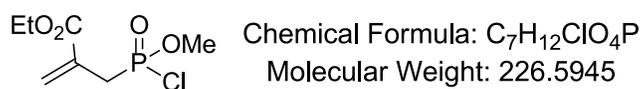
### Ethyl 2-((chloro(ethoxy)phosphoryl)methyl)acrylate



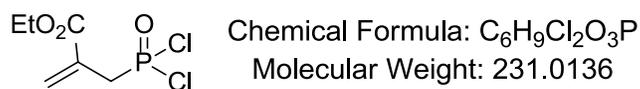
Chemical Formula: C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>ClO<sub>4</sub>P  
Molecular Weight: 240.6211

**242a**

Yield = 91%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (200 Mhz, CDCl<sub>3</sub>): 1.22 (m, 6H); 3.25 (d, <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 21.0 Hz, 2H); 4.10 (m, 4H); 5.83 (d, <sup>4</sup>J<sub>HP</sub> = 3.0 Hz, 1H); 6.34 (d, <sup>4</sup>J<sub>HP</sub> = 6.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.02 (CH<sub>3</sub>), 15.70 (CH<sub>3</sub>), 36.03 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 124.4 Hz), 61.34 (CH<sub>2</sub>-O), 63.70 (CH<sub>2</sub>-O), 129.84 (CH<sub>2</sub>=C, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 11.3 Hz), 130.26 (C=C(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 12.0 Hz), 165.19 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 5.2 Hz); <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 28.40; HRMS Calcd for C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>4</sub>P 241.0397, found 241.0390

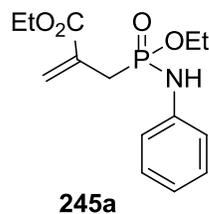
**Ethyl 2-((chloro(methoxy)phosphoryl)methyl)acrylate****242b**

Yield = 86%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 Mhz, CDCl<sub>3</sub>): 1.28 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 3H); 2.95 (d, <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 21.0 Hz, 2H); 3.70 (d, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 12.0 Hz, 3H); 4.21 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 2H); 5.85 (d, <sup>4</sup>J<sub>HP</sub> = 3.0 Hz, 1H); 6.35 (d, <sup>4</sup>J<sub>HP</sub> = 6.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.01 (CH<sub>3</sub>), 35.46 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 124.4 Hz), 53.17 (CH<sub>3</sub>-OP(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 8.2 Hz), 61.41 (CH<sub>2</sub>-O), 129.55 (CH<sub>2</sub>=C, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 11.3 Hz), 130.53 (C=C(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 12.0 Hz), 165.18 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 5.2 Hz); <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 28.83; HRMS Calcd for C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>4</sub>P 227.0241, found 227.0240

**Ethyl 2-((dichlorophosphoryl)methyl)acrylate****243**

Yield = 83%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 Mhz, CDCl<sub>3</sub>): 1.32 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 3H); 3.10 (d, <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 21.0 Hz, 2H); 4.16 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 2H); 5.68 (d, <sup>4</sup>J<sub>HP</sub> = 3.0 Hz, 1H); 6.12 (d, <sup>4</sup>J<sub>HP</sub> = 6.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.11 (CH<sub>3</sub>), 34.76 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 124.4 Hz), 62.05 (CH<sub>2</sub>-O), 130.10 (CH<sub>2</sub>=C, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 11.3 Hz), 131.22 (C=C(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 12.0 Hz), 167.33 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 5.2 Hz); <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 36.22

## Ethyl 2-((ethoxy(phenylamino)phosphoryl)methyl)acrylate

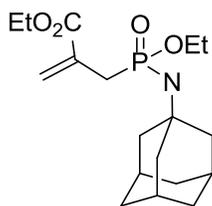


Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>P  
Molecular Weight: 297.2867

245a

Yield = 60%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 Mhz, CDCl<sub>3</sub>): 1.13 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 3H); 1.23 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 3H); 3.05 (m, 2H); 4.05 (m, 4H); 5.71 (d, <sup>4</sup>J<sub>HP</sub> = 6.0 Hz, 1H); 6.24 (d, <sup>4</sup>J<sub>HP</sub> = 3.0 Hz, 1H); 6.71 (d, <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 6.0 Hz, 1H); 7.08 (m, 5H). <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.04 (CH<sub>3</sub>), 16.08 (CH<sub>3</sub>), 29.07 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 126.7 Hz), 60.59 (CH<sub>2</sub>-OP), 61.17 (CH<sub>2</sub>-OC(O)), 117.27-140.44 (C<sub>Ar</sub>), 128.96 (C=C(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 10.5 Hz); 131.41 (CH<sub>2</sub>=C, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 9.8 Hz), 166.21 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 4.5 Hz), <sup>31</sup>P NMR (80.96 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 25.50, HRMS Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NNaO<sub>4</sub>P 320.1028, found 320.1034

## Ethyl 2-(((3s,5s,7s)-adamantan-1-ylamino)(ethoxy)phosphoryl)methyl)acrylate

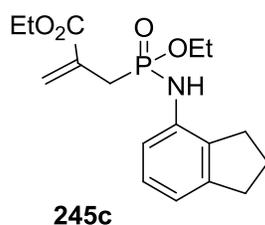


Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub>P  
Molecular Weight: 355.4089

245b

Yield = 48%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (200 Mhz, CDCl<sub>3</sub>): 1.28 (m, 6H); 1.81(m, 15H); 2.78(s, 1H); 2.88 (m, 2H); 4.02 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 5.84 (d, <sup>4</sup>J<sub>HP</sub> = 6.0 Hz, 1H); 6.30 (d, <sup>4</sup>J<sub>HP</sub> = 6.0 Hz, 1H), <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.19 (CH<sub>3</sub>), 16.33 (CH<sub>3</sub>), 29.74 (CH), 32.95 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 123.7 Hz), 36.04 (CH<sub>2</sub>), 44.86 (C-NP), 51.45 (CH<sub>2</sub>), 60.17 (CH<sub>2</sub>-OP), 61.19 ((CH<sub>2</sub>-OC(O)), 128.30 (C=C(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 9.8 Hz); 132.62 (CH<sub>2</sub>=C, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 9.8 Hz), 166.95 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 4.5 Hz), <sup>31</sup>P NMR (80.96 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 27.53, HRMS Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>P 356.1991, found 356.1034

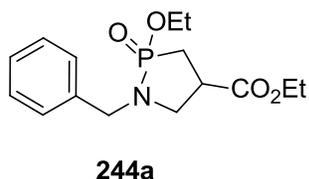
## Ethyl 2-(((2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)amino)(ethoxy)phosphoryl)methyl)acrylate



Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>P  
Molecular Weight: 337.3505

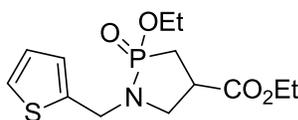
Yield = 58%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 Mhz, CDCl<sub>3</sub>): 1.27 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 3H); 1.34 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 3H); 2.11 (qun, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 2H); 2.75 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 2H); 2.94 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 2H); 4.16 (m, 4H); 5.02 (d, <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 6.0 Hz, 1H); 5.80 (d, <sup>4</sup>J<sub>HP</sub> = 3.0 Hz, 1H); 6.36 (d, <sup>4</sup>J<sub>HP</sub> = 6.0 Hz, 1H); 7.05 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.08 (CH<sub>3</sub>), 16.14 (CH<sub>3</sub>), 24.57 (CH<sub>2</sub>), 29.53 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 126.7 Hz), 29.67 (CH<sub>2</sub>), 33.38 (CH<sub>2</sub>), 61.02 (CH<sub>2</sub>-OP), 61.24 ((CH<sub>2</sub>-OC(O)), 113.48-145.71 (C<sub>Ar</sub>), 129.00 (C=C(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 10.5 Hz); 131.53 (CH<sub>2</sub>=C, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 9.8 Hz), 166.33 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 4.5 Hz), <sup>31</sup>P NMR (80.96 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 25.12, HRMS Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>P 338.1521, found 338.1516

## Ethyl 1-benzyl-2-ethoxy-1,2-azaphospholidine-4-carboxylate 2-oxide



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub>P  
Molecular Weight: 311.3132

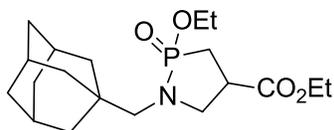
Yield = 70%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 Mhz, CDCl<sub>3</sub>): 1.14 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 3H); 1.25 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 3H); 1.99 (m, 2H); 3.01 (m, 3H); 4.09 (m, 6H); 7.23 (m, 5H), <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.06 (CH<sub>3</sub>), 16.67 (CH<sub>3</sub>), 24.48 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 120.6 Hz), 37.31 (CH-C(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 5.2 Hz), 47.40 (CH<sub>2</sub>-N), 47.85 (Ar-CH<sub>2</sub>-N), 61.29 (CH<sub>2</sub>-OC(O)), 61.93 (CH<sub>2</sub>-OP, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 6.0 Hz), 127.38-137.49 (C<sub>Ar</sub>), 171.74 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 18.1 Hz), <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>1</sub> = 43.57 / δ<sub>2</sub> = 43.32, HRMS Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>NNaO<sub>4</sub>P 334.1184, found 334.1190

**Ethyl 2-ethoxy-1-(thiophen-2-ylmethyl)-1,2-azaphospholidine-4-carboxylate 2-oxide**Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>PS

Molecular Weight: 317.3410

**244b**

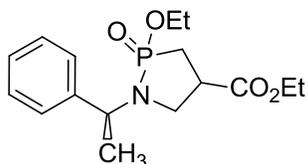
Yield = 91%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (200 Mhz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>1</sub> = 1.22 / δ<sub>2</sub> = 1.24 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 3H); δ<sub>1</sub> = 1.31 / δ<sub>2</sub> = 1.33 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 3H); δ<sub>1</sub> = 2.06 / δ<sub>2</sub> = 2.18 (m, 2H); δ<sub>1</sub> = 3.17 / δ<sub>2</sub> = 3.23 (m, 3H); δ<sub>1</sub> = 4.23 / δ<sub>2</sub> = 4.20 (m, 6H); δ<sub>1</sub> = 7.12 / δ<sub>2</sub> = 7.10 (m, 3H), <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>1</sub> = 14.10 / δ<sub>2</sub> = 14.11 (CH<sub>3</sub>), δ<sub>1</sub> = 16.56 / δ<sub>2</sub> = 16.54 (CH<sub>3</sub>), δ<sub>1</sub> = 24.60 / δ<sub>2</sub> = 24.56 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 121.4 Hz), δ<sub>1</sub> = 37.25 / δ<sub>2</sub> = 37.56 (CH-C(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 5.2 Hz), δ<sub>1</sub> = 42.75 / δ<sub>2</sub> = 42.50 (CH<sub>2</sub>-N), δ<sub>1</sub> = 47.31 / δ<sub>2</sub> = 47.44 (Ar-CH<sub>2</sub>-N), δ<sub>1</sub> = 61.38 / δ<sub>2</sub> = 61.41 (CH<sub>2</sub>-OC(O)), δ<sub>1</sub> = 61.86 / δ<sub>2</sub> = 62.38 (CH<sub>2</sub>-OP, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 6.7 Hz), δ<sub>1</sub> = 125.34-141.14 / δ<sub>2</sub> = 125.43-140.65 (C<sub>Ar</sub>), δ<sub>1</sub> = 171.73 / δ<sub>2</sub> = 172.01 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 18.1 Hz), <sup>31</sup>P NMR (80.96 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>1</sub> = 43.54 / δ<sub>2</sub> = 43.47, HRMS Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>PS 318.3481, found 318.3479

**Ethyl 1-((1s,3s)-adamantan-1-ylmethyl)-2-ethoxy-1,2-azaphospholidine-4-carboxylate 2-oxide**Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>4</sub>P

Molecular Weight: 369.4354

**244c**

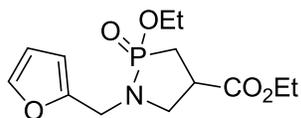
Yield = 39%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (200 Mhz, CDCl<sub>3</sub>): 1.30 (m, 6H); 1.97 (m, 17H); 1.99 (m, 2H); 2.76 (m, 2H); 3.30 (m, 3H); 4.09 (m, 4H), <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.15 (CH<sub>3</sub>), 16.56 (CH<sub>3</sub>), 24.18 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 119.9 Hz), 28.35 (CH), 34.91 (C) 36.90 (CH<sub>2</sub>), 37.96 (CH-C(O)), 40.79 (CH<sub>2</sub>), 52.67 (CH<sub>2</sub>-N), 58.31 (CH<sub>2</sub>-N), 61.32 (CH<sub>2</sub>-OC(O)), 61.90 (CH<sub>2</sub>-OP, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 6.0 Hz), 172.03 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 18.1 Hz), <sup>31</sup>P NMR (80.96 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 45.96. HRMS Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>P 370.2142, found 370.2140

**Ethyl 2-ethoxy-1-((R)-1-phenylethyl)-1,2-azaphospholidine-4-carboxylate 2-oxide**Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>P

Molecular Weight: 325.3398

**244d**

Yield = 58%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (200 Mhz, CDCl<sub>3</sub>): 1.32 (m, 6H); 1.62 (m, 3H); 2.06 (m, 2H); 3.08 (m, 3H); 4.07 (m, 4H); 4.50 (m, 1H); 7.34 (m, 5H), <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>1</sub> = 14.11 / δ<sub>2</sub> = 14.06 (CH<sub>3</sub>), 16.50 (CH<sub>3</sub>), 19.07 (CH<sub>3</sub>), δ<sub>1</sub> = 25.29 / δ<sub>2</sub> = 24.33 (CH<sub>2</sub>-P(O)), δ<sub>1</sub> = 37.62 / δ<sub>2</sub> = 37.58 (CH-C(O)), δ<sub>1</sub> = 44.49 / δ<sub>2</sub> = 44.40 (CH<sub>2</sub>-N), 53.03 (Ar-CH-N), δ<sub>1</sub> = 61.31 / δ<sub>2</sub> = 61.26 (CH<sub>2</sub>-OC(O)), δ<sub>1</sub> = 62.20 / δ<sub>2</sub> = 62.12 (CH<sub>2</sub>-OP), δ<sub>1</sub> = 127.19-142.25 / δ<sub>2</sub> = 126.96-142.21 (C<sub>Ar</sub>), δ<sub>1</sub> = 171.96 / δ<sub>2</sub> = 171.77 (C(O)), <sup>31</sup>P NMR (80.96 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>1</sub> = 43.61 / δ<sub>2</sub> = 43.28, HRMS Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>P 326.1515, found 326.1519

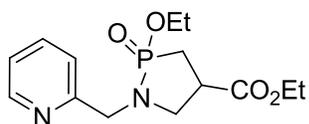
**Ethyl 2-ethoxy-1-(furan-2-ylmethyl)-1,2-azaphospholidine-4-carboxylate 2-oxide**Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>5</sub>P

Molecular Weight: 301.2754

**244e**

Yield = 86%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (200 Mhz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>1</sub> = 1.26 / δ<sub>2</sub> = 1.28 (m, 6H); δ<sub>1</sub> = 2.07 / δ<sub>2</sub> = 2.12 (m, 2H); δ<sub>1</sub> = 3.23 / δ<sub>2</sub> = 3.23 (m, 3H); δ<sub>1</sub> = 4.05 / δ<sub>2</sub> = 4.08 (m, 6H); δ<sub>1</sub> = 6.28 / δ<sub>2</sub> = 6.31 (m, 2H), δ<sub>1</sub> = 7.34 / δ<sub>2</sub> = 7.35 (m, 1H), <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>1</sub> = 14.09 / δ<sub>2</sub> = 14.11 (CH<sub>3</sub>), δ<sub>1</sub> = 16.47 / δ<sub>2</sub> = 16.47 (CH<sub>3</sub>), δ<sub>1</sub> = 24.50 / δ<sub>2</sub> = 24.12 (CH<sub>2</sub>-P(O)), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 122.1 Hz), δ<sub>1</sub> = 37.16 / δ<sub>2</sub> = 37.56 (CH-C(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 5.2 Hz), δ<sub>1</sub> = 40.83 / δ<sub>2</sub> = 40.54 (CH<sub>2</sub>-N), δ<sub>1</sub> = 48.02 / δ<sub>2</sub> = 48.05 (Ar-CH<sub>2</sub>-N), δ<sub>1</sub> = 61.36 / δ<sub>2</sub> = 61.40 (CH<sub>2</sub>-OC(O)), δ<sub>1</sub> = 61.58 / δ<sub>2</sub> = 62.23 (CH<sub>2</sub>-OP, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 6.0 Hz), δ<sub>1</sub> = 108.00-151.55 / δ<sub>2</sub> = 108.09-151.25 (C<sub>Ar</sub>), δ<sub>1</sub> = 171.76 / δ<sub>2</sub> = 171.59 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 18.1 Hz), <sup>31</sup>P NMR (80.96 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>1</sub> = 43.57 / δ<sub>2</sub> = 43.56, HRMS Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>P 302.1151, found 302.1150

## Ethyl 2-ethoxy-1-(pyridin-2-ylmethyl)-1,2-azaphospholidine-4-carboxylate 2-oxide

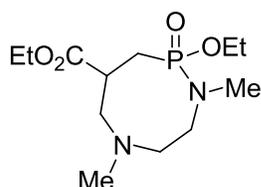
Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P

Molecular Weight: 312.3013

**244f**

Yield = 79%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 Mhz, CDCl<sub>3</sub>): 1.19 (m, 6H); 2.05 (m, 2H); 3.20 (m, 3H); 4.11 (m, 6H); 7.42 (m, 3H); 8.45 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 3Hz, 1H), <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>1</sub> = 14.02 / δ<sub>2</sub> = 14.11 (CH<sub>3</sub>), δ<sub>1</sub> = 16.50 / δ<sub>2</sub> = 16.58 (CH<sub>3</sub>), δ<sub>1</sub> = 24.30 / δ<sub>2</sub> = 24.02 (CH<sub>2</sub>-P(O)), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 120.6 Hz), δ<sub>1</sub> = 37.55 / δ<sub>2</sub> = 37.31 (CH-C(O)), δ<sub>1</sub> = 47.90 / δ<sub>2</sub> = 47.83 (CH<sub>2</sub>-N), δ<sub>1</sub> = 49.71 / δ<sub>2</sub> = 49.52 (Ar-CH<sub>2</sub>-N), δ<sub>1</sub> = 61.33 / δ<sub>2</sub> = 61.30 (CH<sub>2</sub>-OC(O)), δ<sub>1</sub> = 62.39 / δ<sub>2</sub> = 62.31 (CH<sub>2</sub>-OP), δ<sub>1</sub> = 121.83-157.83 / δ<sub>2</sub> = 121.74-157.78 (C<sub>Ar</sub>), δ<sub>1</sub> = 171.79 / δ<sub>2</sub> = 171.75 (C(O)), <sup>31</sup>P NMR (80.96 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>1</sub> = 44.15 / δ<sub>2</sub> = 44.20, HRMS Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P 313.3085, found 313.3083

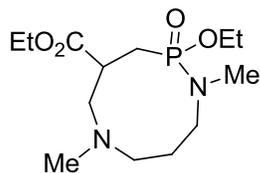
## Ethyl 2-ethoxy-1,6-dimethyl-1,6,2-diazaphosphocane-4-carboxylate 2-oxide

Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P

Molecular Weight: 292.3117

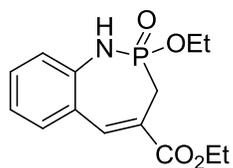
**249**

Yield = 72%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (200 Mhz, CDCl<sub>3</sub>): 1.27 (m, 6H); 2.07 (m, 3H); 2.39 (s, 3H); 2.62 (m, 5H); 2.93 (m, 2H); 3.27 (m, 2H); 3.90 (m, 2H); 4.13 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 2H), <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.17 (CH<sub>3</sub>), δ<sub>1</sub> = 16.36 / δ<sub>2</sub> = 16.31 (CH<sub>3</sub>), δ<sub>1</sub> = 27.71 / δ<sub>2</sub> = 24.86 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 132.0 Hz), δ<sub>1</sub> = 33.21 / δ<sub>2</sub> = 32.72 (CH<sub>3</sub>-N), δ<sub>1</sub> = 41.01 / δ<sub>2</sub> = 40.34 (C-C(O)), δ<sub>1</sub> = 45.38 / δ<sub>2</sub> = 45.05 (CH<sub>2</sub>-N), δ<sub>1</sub> = 48.96 / δ<sub>2</sub> = 47.61 (CH<sub>2</sub>-N), δ<sub>1</sub> = 53.76 / δ<sub>2</sub> = 53.18 (CH<sub>3</sub>-NP), δ<sub>1</sub> = 57.10 / δ<sub>2</sub> = 56.40 (CH<sub>2</sub>-N), δ<sub>1</sub> = 59.02 / δ<sub>2</sub> = 58.93 (CH<sub>2</sub>-OP), δ<sub>1</sub> = 60.77 / δ<sub>2</sub> = 60.83 (CH<sub>2</sub>-OC(O)), δ<sub>1</sub> = 173.98 / δ<sub>2</sub> = 173.40 (C(O)), <sup>31</sup>P NMR (80.96 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>1</sub> = 34.24 / δ<sub>2</sub> = 35.09, HRMS Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P 293.1630, found 293.1631

**Ethyl 2-ethoxy-1,6-dimethyl-1,6,2-diazaphosphonane-4-carboxylate 2-oxide****250**Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P

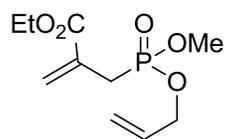
Molecular Weight: 306.3382

Yield = 34%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (200 Mhz, CDCl<sub>3</sub>): 1.20 (m, 6H); 1.90 (m, 3H); 2.12 (s, 3H); 2.41 (m, 2H); 2.60 (m, 3H); 3.05 (m, 6H); 3.84 (m, 2H); 4.11 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 2H), <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.18 (CH<sub>3</sub>), 16.83 (CH<sub>3</sub>), 23.10 (C-C(O)), 26.09 (CH<sub>2</sub>-P(O)), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 135.0 Hz), 33.09 (CH<sub>2</sub>), 40.02 (CH<sub>3</sub>-N), 41.71 (CH<sub>3</sub>-NP), 45.26 (CH<sub>2</sub>-N), 53.42 (CH<sub>2</sub>-NP), 59.82 (CH<sub>2</sub>-OP), 59.89 (CH<sub>2</sub>-N), 60.50 (CH<sub>2</sub>-O), 175.33 (C(O)), <sup>31</sup>P NMR (80.96 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>1</sub> = 34.54 / δ<sub>2</sub> = 34.72, HRMS Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P 307.1787, found 307.1785

**Ethyl 2-ethoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[f][1,2]azaphosphepine-4-carboxylate 2-oxide****251**Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>P

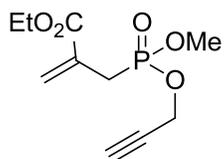
Molecular Weight: 295.2708

Yield = 73%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (200 Mhz, CDCl<sub>3</sub>): 1.22 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 3H); 1.37 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 3H); 2.65 (m, 1H); 3.57 (m, 1H); 4.09 (m, 2H); 4.32 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 2H); 6.88 (s, 1H); 7.15 (m, 4H); 7.83 (d, <sup>4</sup>J<sub>HP</sub> = 2.0 Hz, 1H), <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.31 (CH<sub>3</sub>), 16.24 (CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 6.7 Hz), 26.43 (CH<sub>2</sub>-P(O)), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 118.4 Hz), 61.60 (CH<sub>2</sub>-OC(O)), 61.79 (CH<sub>2</sub>-OP, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 6.0 Hz), 121.77-138.45 (C<sub>Ar</sub>), 123.51 (=C-C(O)), 139.87 (HC=C), 166.39 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 9.8 Hz), <sup>31</sup>P NMR (80.96 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 34.31, HRMS Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>P 296.1052, found 296.1050

**Ethyl 2-(((allyloxy)(methoxy)phosphoryl)methyl)acrylate****278**

Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>O<sub>5</sub>P  
Molecular Weight: 248.2127

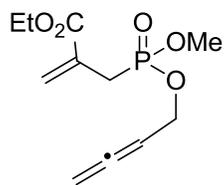
Yield = 64%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 Mhz, CDCl<sub>3</sub>): 1.24 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 3H); 2.91 (d, <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 21.0 Hz, 2H); 3.67 (d, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 9.0 Hz, 3H); 4.16 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 2H); 4.47 (m, 2H); 5.16 (m, 2H); 5.80 (d, <sup>4</sup>J<sub>HP</sub> = 6.0 Hz, 1H); 5.86 (m, 1H); 6.30 (d, <sup>4</sup>J<sub>HP</sub> = 6.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 13.14 (CH<sub>3</sub>), 27.13 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 140.2 Hz), 51.74 (CH<sub>3</sub>-OP(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 6.7 Hz); 60.28 (CH<sub>2</sub>-O); 65.59 (CH<sub>2</sub>-O-P, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 6.0 Hz); 116.95 (CH<sub>2</sub>=C); 127.83 (C=C(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 9.8 Hz); 130.21 (CH=CH<sub>2</sub>); 131.84 (CH<sub>2</sub>=C-C(O)), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 6.0 Hz); 165.01 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 5.2 Hz); <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 27.53. HRMS Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>P 249.0892, found 249.0888

**Ethyl 2-(((methoxy(prop-2-yn-1-yloxy)phosphoryl)methyl)acrylate****279**

Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>O<sub>5</sub>P  
Molecular Weight: 246.1969

Yield = 61%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (200 Mhz, CDCl<sub>3</sub>): 1.26 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 3H); 2.55 (t, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.0 Hz, 1H); 2.96 (d, <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 22.0 Hz, 2H); 3.70 (d, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 10.0 Hz, 3H); 4.19 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 2H); 4.62 (m, 2H); 5.84 (d, <sup>4</sup>J<sub>HP</sub> = 6.0 Hz, 1H); 6.32 (d, <sup>4</sup>J<sub>HP</sub> = 6.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.10 (CH<sub>3</sub>), 28.28 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 140.2 Hz), 52.69 (CH<sub>3</sub>-OP(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 6.7 Hz), 53.68 (CH<sub>2</sub>-O, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 6.0 Hz); 61.28 (CH<sub>2</sub>-O); 75.73 (HC≡C); 78.05 (C≡CH); 129.05 (CH<sub>2</sub>=C, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 9.8 Hz); 130.80 (C=C(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 10.5 Hz); 165.86 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 5.2 Hz); <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 29.29; HRMS Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NaO<sub>5</sub>P 269.0555, found 269.0551

## Ethyl 2-(((buta-2,3-dien-1-yloxy)(methoxy)phosphoryl)methyl)acrylate

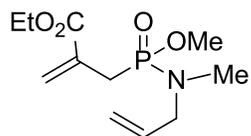
Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>O<sub>5</sub>P

Molecular Weight: 260.2234

280

Yield = 62%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (200 Mhz, CDCl<sub>3</sub>): 1.27 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 3H); 2.93 (d, <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 22.0 Hz, 2H); 3.70 (d, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 10.0 Hz, 3H); 4.19 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 2H); 4.51 (m, 2H); 4.83 (m, 2H); 5.26 (m, 1H); 5.83 (d, <sup>4</sup>J<sub>HP</sub> = 6.0 Hz, 1H); 6.33 (d, <sup>4</sup>J<sub>HP</sub> = 6.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.12 (CH<sub>3</sub>); 28.15 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 139.5 Hz); 52.63 (CH<sub>3</sub>-OP(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 6.7 Hz); 61.23 (CH<sub>2</sub>-O); 63.90 (CH<sub>2</sub>-O-P, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 6.0 Hz); 76.89 (CH<sub>2</sub>=C=C); 87.31 (CH<sub>2</sub>=C, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 6.0 Hz); 131.11 (C=C(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 10.5 Hz), 165.95 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 5.2 Hz); 209.44 (=C=CH); <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 28.34; HRMS Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NaO<sub>5</sub>P 283.0711, found 283.0705

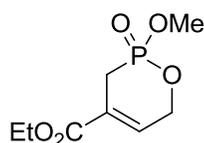
## Ethyl 2-(((allyl(methyl)amino)(methoxy)phosphoryl)methyl)acrylate

Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>P

Molecular Weight: 261.2546

281

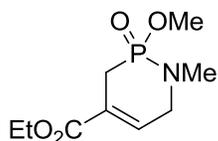
Yield = 71%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (200 Mhz, CDCl<sub>3</sub>): 1.14 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 3H); 2.41 (d, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 8.0 Hz, 3H); 2.74 (m, 2H); 3.40 (m, 5H); 4.05 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 2H); 5.01 (m, 2H); 5.53 (m, 1H); 5.73 (d, <sup>4</sup>J<sub>HP</sub> = 6.0 Hz, 1H); 6.17 (d, <sup>4</sup>J<sub>HP</sub> = 6.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.03 (CH<sub>3</sub>), 28.22 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 128.9 Hz), 32.45 (CH<sub>3</sub>-NP(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 4.5 Hz); 50.05 (CH<sub>3</sub>-OP(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 6.7 Hz); 51.06 (CH<sub>2</sub>-NP(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 3.7 Hz); 60.93 (CH<sub>2</sub>-O); 117.42 (CH<sub>2</sub>=CH); 128.46 (C=C(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 9.8 Hz); 131.52 (CH=CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 8.2 Hz); 134.52 (CH<sub>2</sub>=C, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 3.0 Hz), 166.13 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 5.2 Hz); <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 32.45; HRMS Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>NNaO<sub>4</sub>P 284.1031, found 284.1028

**Ethyl 2-methoxy-3,6-dihydro-2H-1,2-oxaphosphinine-4-carboxylate 2-oxide**

Chemical Formula: C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>O<sub>5</sub>P  
Molecular Weight: 220.1596

**282**

Yield = 66%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (300 Mhz, CDCl<sub>3</sub>): 1.32 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 3H); 2.82 (m, 2H); 3.81 (d, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 12.0 Hz, 3H); 4.25 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 2H); 4.90 (m, 2H); 6.95 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.16 (CH<sub>3</sub>), 21.10 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 135.0 Hz), 52.13 (CH<sub>3</sub>-OP(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 6.7 Hz), 61.59 (CH<sub>2</sub>-O); 67.53 (CH<sub>2</sub>-O-P, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 6.7 Hz); 125.07 (CH=C, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 5.2 Hz); 134.55 (C=C(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 13.1 Hz), 165.41 (C(O)); <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 22.12; HRMS Calcd for C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>P 221.0583, found 221.0579

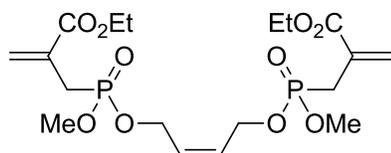
**Ethyl 2-methoxy-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-1,2-azaphosphinine-4-carboxylate 2-oxide**

Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub>P  
Molecular Weight: 233.2014

**283**

Yield = 63%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (200 Mhz, CDCl<sub>3</sub>): 1.30 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 3H); 2.76 (m, 5H); 3.65 (m, 5H); 4.22 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 2H); 6.91 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.18 (CH<sub>3</sub>), 22.38 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 128.2 Hz), 33.62 (CH<sub>3</sub>-NP(O)); 51.78 (CH<sub>3</sub>-OP(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 6.7 Hz); 51.98 (CH<sub>2</sub>-N); 61.32 (CH<sub>2</sub>-O); 125.04 (CH<sub>2</sub>=C, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 5.2 Hz); 135.35 (C=C(O), <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 10.5 Hz); 165.66 (C(O), <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 14.0 Hz); <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 26.63; HRMS Calcd for C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>P 234.0895, found 234.0900

**(Z)-Diethyl 4,11-dimethoxy-2,13-dimethylene-4,11-dioxo-5,10-dioxa-4,11-diphosphatetradec-7-ene-1,14-dioate**

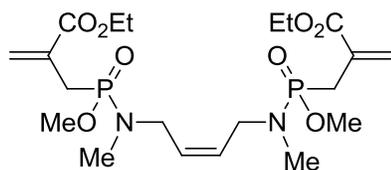


Chemical Formula:  $C_{18}H_{30}O_{10}P_2$   
Molecular Weight: 468.3723

**286**

Yield = 75%; Viscous oil;  $^1H$  NMR (300 Mhz,  $CDCl_3$ ): 1.28 (t,  $^3J_{HH} = 6.0$  Hz, 6H); 2.94 (d,  $^2J_{HP} = 21.0$  Hz, 4H); 3.70 (d,  $^3J_{HP} = 8.0$  Hz, 6H); 4.20 (q,  $^3J_{HH} = 6.0$  Hz, 4H); 4.52 (m, 4H); 5.84 (m, 4H); 6.33 (d,  $^4J_{HP} = 6.0$  Hz, 2H);  $^{13}C$  NMR (75.43 MHz,  $CDCl_3$ ): 14.13 ( $CH_3$ ), 28.08 ( $CH_2-P(O)$ ,  $^1J_{PC} = 140.2$  Hz), 52.76 ( $CH_3-OP(O)$ ,  $^2J_{PC} = 6.0$  Hz), 61.27 ( $CH_2-O$ ); 65.11 ( $CH_2-O-P$ ,  $^2J_{PC} = 6.0$  Hz); 128.24 ( $CH_2=C$ ,  $^3J_{PC} = 6.7$  Hz); 128.85 ( $=CH-CH_2$ ,  $^3J_{PC} = 9.8$  Hz); 131.10 ( $=C-C(O)$ ,  $^2J_{PC} = 10.5$  Hz); 165.93 ( $C(O)$ ,  $^3J_{PC} = 5.2$  Hz);  $^{31}P$  NMR (121.44 MHz,  $CDCl_3$ ): 28.40; HRMS Calcd for  $C_{18}H_{30}NaO_{10}P_2$  491.1212, found 491.1208

**(Z)-Diethyl 4,11-dimethoxy-5,10-dimethyl-2,13-dimethylene-4,11-dioxo-5,10-diaza-4,11-diphosphatetradec-7-ene-1,14-dioate**

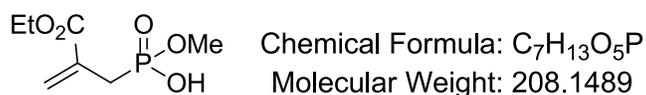


Chemical Formula:  $C_{20}H_{36}N_2O_8P_2$   
Molecular Weight: 494.4560

**287**

Yield = 31%; Viscous oil;  $^1H$  NMR (200 Mhz,  $CDCl_3$ ): 1.32 (t,  $^3J_{HH} = 6.0$  Hz, 6H); 2.56 (d,  $^3J_{HP} = 8.0$  Hz, 6H); 2.93 (d,  $^2J_{HP} = 20.0$  Hz, 4H); 3.64 (m, 10H); 4.23 (q,  $^3J_{HH} = 6.0$  Hz, 4H); 5.52 (d,  $^2J_{HH} = 6.0$  Hz, 2H); 5.92 (d,  $^4J_{HP} = 6.0$  Hz, 2H); 6.36 (d,  $^4J_{HP} = 6.0$  Hz, 2H);  $^{13}C$  NMR (75.43 MHz,  $CDCl_3$ ): 14.23 ( $CH_3$ ), 28.40 ( $CH_2-P(O)$ ,  $^1J_{PC} = 128.9$  Hz), 32.62 ( $CH_3-NP(O)$ ,  $^2J_{PC} = 4.5$  Hz); 50.06 ( $CH_2-N$ ); 50.32 ( $CH_3-OP(O)$ ,  $^2J_{PC} = 7.5$  Hz), 61.20 ( $CH_2-O$ ); 128.82 ( $CH=C$ ,  $^3J_{PC} = 9.0$  Hz); 130.18 ( $=CH-CH_2$ ); 131.56 ( $C=C(O)$ ,  $^2J_{PC} = 9.0$  Hz), 166.39 ( $C(O)$ ,  $^3J_{PC} = 5.2$  Hz);  $^{31}P$  NMR (121.44 MHz,  $CDCl_3$ ): 32.67; HRMS Calcd for  $C_{20}H_{37}N_2O_8P_2$  495.2025, found 495.2023

**Ethyl 2-((hydroxy(methoxy)phosphoryl)methyl)acrylate**



**292**

Yield = 31%; Viscous oil; <sup>1</sup>H NMR (200 Mhz, CDCl<sub>3</sub>): 1.25 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 3H); 2.79 (d, <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 22.0 Hz, 2H); 3.53 (d, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 10.0 Hz, 3H); 4.18 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 2H); 5.85 (d, <sup>4</sup>J<sub>HP</sub> = 4.0 Hz, 1H); 6.17 (d, <sup>4</sup>J<sub>HP</sub> = 4.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75.43 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.06 (CH<sub>3</sub>), 29.53 (CH<sub>2</sub>-P(O), <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 132.7 Hz), 52.23 (CH<sub>3</sub>-OP(O)); 61.04 (CH<sub>2</sub>-O); 127.29 (CH<sub>2</sub>=C); 134.42 (C=C(O)); 167.81 (C(O)); <sup>31</sup>P NMR (121.44 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 20.06; HRMS Calcd for C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>P 209.0580, found 209.0578

## Références bibliographiques

- (1) Ali, T. E.; Abdel-Rahman, R. M. *J. Sulfur Chem.* **2014**, *35*, 399.
- (2) Stewart, J. D.; Liotta, L. J.; Benkovic, S. J. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 396.
- (3) Morita, I; Kunimoto, K.; Tsuda, M.; Tada, S. I.; Kise, M.; Kimura, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 4144.
- (4) Racha, S.; Vargeese, C.; Vemishetti, P.; El-Subbagh, H.; Abushanab, E.; Paniza, R. P. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1130.
- (5) Darrow, J. W.; Drueckenhammer, D. G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2976.
- (6) (a) Keglevich, G.; Janke, F.; Petneházy, I.; Szöllösy, A.; Miklós, P.; Tóth, G.; Töke, L. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1988**, *36*, 61; (b) Keglevich, G.; Thanh, H.; Szöllösy, A.; Újszászy, K.; Töke, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1998**, 3323.
- (7) Peng, A.-Y.; Ding, Y.-X. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3299.
- (8) Yu, F.; Lian, X.; Ma, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1703.
- (9) Ma, S. ; Yu, F.; Zhao, J. *Synlett* **2007**, 583.
- (10) McReynolds, M. D.; Dougherty, J. M.; Hanson, P. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2239.
- (11) Mashida, Y.; Sato, I. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 865.
- (12) Angelov, C. M. *Heterocycles* **1983**, *20*, 791.
- (13) (a) Kafarski, P.; Lejczak, B. *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 301; (b) Elliott, T. S.; Slowey, A.; Ye, Y.; Conway, S. *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3*, 735; (c) Clarion, L.; Jacquard, C.; Sainte-Catherine, O.; Loiseau, S.; Filippini, D.; Hirlemann, M. –H.; Volle, J. –N.; Virieux, D.; Lecouvey, M.; Pirat, J. –L.; Bakalara, N.; *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2196.
- (14) Hudson, H. R.; Keglevich, G. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2008**, *183*, 2256.

- (15) Abdou, W. M.; Barghash, R. F.; Khidre, R. E. *Monatsh. Chem.* **2013**, *144*, 1233.
- (16) Abdou, W. M.; Barghash, R. F.; Bekheit, M. S. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 1528.
- (17) Clark, N. G.; Hams, A. F.; Leggetter, B. E. *Nature* **1963**, *200*, 171.
- (18) Wu, S. Y.; Hirashima, A. *Agric. Biol. Chem.* **1988**, *52*, 2911.
- (19) Shi, D. Q.; Sheng, Z. -L.; Liu, X. P.; Wu, H. *Heteroat. Chem.* **2003**, *14*, 266.
- (20) Sørensen, M. D.; Blæhr, L. K. A.; Christensen, M. K.; Høyer, T.; Latini, S.; Hjarnaa, P. -J. V.; Björkling, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 5461.
- (21) Bayes-Genis, A.; Conover, C. A.; Overgaard, M. T.; Bailey, K. R.; Christiansen, M.; Holmes, D. R.; Virmani, J. R.; Oxvig, C.; Schwartz, A. S. *N. Engl. J. Med.* **2001**, *345*, 1022.
- (22) Reddy, P. V. J.; Kiran, Y. B. R.; Reddy, C. S.; Reddy, C. D. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 307.
- (23) (a) Kurokawa, T.; Suzuki, K.; Hayaoka, T.; Nakagawa, T.; Izawa, T.; Kobayashi, M.; Harada, N. *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1315; (b) Malla, R. K.; Bandyopadhyay, S.; Spilling, C. D.; Dutta, S.; Dupureur, C. M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3094.
- (24) Hilgraf, R.; Pfaltz, A. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 61.
- (25) (a) Natchev, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 3699; (b) Fernández, M.; Díaz, A.; Guillín, J.; Blanco, O.; Ruiz, M.; Ojea, V. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6958; (c) Finet, J.-P.; Frejaville, C.; Lauricella, R.; Moigne, F. L.; Stipa, P.; Tordo, P. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1993**, *81*, 17; (d) Xu, Y.; Jiang, G.; Tsukahara, R.; Fujiwara, Y.; Tigyi, G.; Prestwich, G. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 530; (e) Darrow, J.; Drueckhammer, D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2976.
- (26) (a) Ivasyuk, N. V.; Shermergorn, I. M. *Russ. Chem. Bull.* **1969**, *18*, 436; (b) Collins, D. J.; Hetherington, J. W.; Swan, J. M. *Aust. J. Chem.* **1974**, *27*, 1759; (c) Tasz, M. K.; Rodriguez, O. P.; Cremer, S. E.; Hussain, M. S.; Mazhar-ul-Haque, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* **1996**, *10*, 2221;

- (27) Piotrowska, D. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 279.
- (28) McReynolds, M. D.; Dougherty, J. M.; Hanson, P. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2239.
- (29) Garner, A. Y.; Monsanto, US 2916510, **1960**.
- (30) He, K.; Zhou, Z.; Wang, L.; Li, K.; Zhao, G.; Zhou, Q.; Tang, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10505.
- (31) (a) McBride, J. J.; Jungermann, E.; Killheffer, J. V.; Clutter, R. J. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1833; (b) Yao, E. -Y.; Szewczyk, J.; Quin, L. D. *Synthesis* **1987**, *3*, 265.
- (32) (a) Szewczyk, J.; Yao, E. -Y.; Quin, L. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1990**, *54*, 135; (b) Fraenkel, G.; Kolp, C.; Chow, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4307.
- (33) Aladzheva, I. M.; Bykhovskaya, O. V.; Petrovskii, P. V.; Lyssenko, K. A.; Antipin, M. Y.; Mastryukova, T. A. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2005**, *54*, 2635.
- (34) Collins, D. J.; Hetherington, J. W.; Swan, J. M. *Aust. J. Chem.* **1974**, *27*, 1759.
- (35) Natchev, I. A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 3699.
- (36) Harger, M. J. P. *J. Chem. Soc. D.* **1971**, 442.
- (37) Hanson, P. R.; Stoianova, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3297.
- (38) (a) Keglevich, G. *Synthesis*, **1993**, 931; (b) Keglevich, G.; Janke, F.; Brlik, J.; Petneházy, I.; Tóth, G.; Tóke, L. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1989**, *46*, 69; (c) Keglevich, G.; Thanh, H. T. T.; Ludányi, K.; Novák, T.; Újszászy, K.; Tóke, L. *J. Chem. Res.* **1998**, 210.
- (39) Keglevich, G.; Thanh, H. T. T.; Szöllösy, A.; Újszászy, K.; Tóke, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1998**, 3323.
- (40) Point, V.; Malla, R. K.; Carrière, F.; Canaan, S.; Spilling, C. D.; Cavalier, J. -F. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 4393.
- (41) Sprott, K. T.; McReynolds, M. D.; Hanson, P. R. *Synthesis* **2001**, 612.

- (42) Montchamp, J. L.; Tian, F.; Frost, J. W. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6076.
- (43) Sørensen, M. D.; Blæhr, L. K. A.; Christensen, M. K.; Høyer, T.; Latini, S.; Hjarnaa, P. –J. V.; Björkling, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 5461.
- (44) Hanawalt, E. M.; Doxsee, K. M.; Shen, G. S.; Weakley, T. J. R.; Knobler, C. B.; Hope, H. *Heteroat. Chem.* **1998**, *9*, 9.
- (45) Sternberg, E. D.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4839.
- (46) Quin, L. D.; Middlemass, E. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8370.
- (47) (a) Shanks, D.; Berlin, S.; Beşev, M.; Ottosson, H.; Engman, L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1487; (b) Denmark, S. E.; Kim, J.-H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7535.
- (48) Fourgeaud, P.; Midrier, C. ; Vors, J. P. ; Volle, J. -N. ; Pirat, J. –L.; Virieux, D. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 758.
- (49) Machida, Y.; Saito, I. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 865.
- (50) Kunitomo, A.; Masao, C.; Masatoshi, K.; Hirofumi, M.; Kunio, S.; Yoshihito, T.; Ayumi, T. WO2005014603 A1, 7 Mars **2002**.
- (51) (a) Zhang, H.; Tsukuhara, R.; Tigyi, G.; Prestwich, G. D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6061; (b) Babouri, R.; Rolland, M.; Sainte-Catherine, O.; Kabouche, Z.; Lecouvey, M.; Bakalara, N.; Volle, J.-N.; Virieux, D.; Pirat, J.-L. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *104*, 33.
- (52) Hewitt, D. G.; Newland, G. L. *Aust. J. Chem.* **1977**, *30*, 579.
- (53) Gilard, V.; Martino, R.; Malet-Martino, M.; Niemeyer, U.; Pohl, J. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2542.
- (54) (a) Cristau, H.-J.; Monbrun, J.; Schleiss, J.; Virieux, D.; Pirat, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3741; (b) Stoianova, D. S.; Whitehead, A.; Hanson, P. R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5880.

- (55) Volle, J.-N.; Kaloyanov, N.; Saada, C.; Virieux, D.; Pirat, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4695.
- (56) Ahmed, M.; Atkinson, C. E.; Barrett, A. G. M.; Malagu, K.; Procopiu, P. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 669.
- (57) (a) Keglevich, G.; Thanh, H. T. T.; Szöllösy, A.; Újszászy, K.; Töke, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1998**, 3323; (b) Keglevich, G.; Sipos, M.; Imre, T.; Ludányi, K.; Szieberth, D.; Töke, L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8515.
- (58) Stoianova, D. S.; Hanson, P. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3285.
- (59) Hla, T.; Lee, M. J.; Ancellin, N.; Paik, J. H.; Kluk, M. J. *Science* **2001**, *294*, 1875.
- (60) Sengupta, S.; Wang, Z. N.; Tipps, R.; Xu, Y. *Semin. Cell DeV. Biol.* **2004**, *15*, 503.
- (61) Zhang, H.; Tsukahara, R.; Tigyi, G.; Prestwich, G. D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6061.
- (62) (a) Dvorak, C. A.; Schmitz, W. D.; Poon, D. J.; Pryde, D. C.; Lawson, J. P.; Amos, R. A.; Meyers, A. I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1664; (b) Yamamoto, K.; Biswas, K.; Gaul, C.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3297.
- (63) McReynolds, M. D.; Dougherty, J. M.; Hanson, P. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2239.
- (64) Hanson, P. R.; Stoianova, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3939.
- (65) Hanson, P. R.; Stoianova, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3297.
- (66) Hetherington, L.; Greedy, B.; Gouverneur, V. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2053.
- (67) Zhang, H.; Tsukahara, R.; Tigyi, G.; Prestwich, G. D.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6061.
- (68) Hanson, P. R.; Stoianova, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3297.
- (69) Fourgeaud, P.; Midrier, C.; Vors, J. P.; Volle, J. -N.; Pirat, J. -L.; Virieux, D. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 758.

(70) Sieck, S. R.; McReynolds, M. D.; Schroeder, C. E.; Hanson, P. R. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5307.

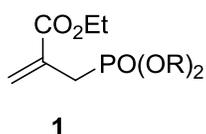
(71) (a) Wang, L.; Maddess, M. L.; Lautens, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1822; (b) Boeda, F.; Clavier, H.; Jordaan, M.; Meyer, W. H.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 259; (c) Li, J.; Lee, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4269.

(72) (a) Castarlenas, R.; Vovard, C.; Fischmeister, C.; Dixneuf, P. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4079; (b) Rix, D.; Caijo, F.; Laurent, I.; Boeda, F.; Clavier, H.; Nolan, S. P.; Mauduit, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4225; (c) Yoshida, K.; Shishikura, Y.; Takahashi, H.; Imamoto, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2777.

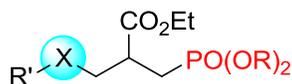
(73) (a) Conrad, J. C.; Eelman, M. D.; Silva, J. A. D.; Monfette, S.; Parnas, H. H.; Snelgrove, J. L.; Fogg, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1024; (b) Li, J.; Lee, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4269.

# CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

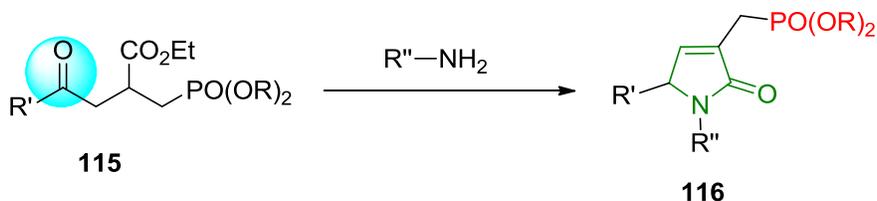
Le travail présenté dans ce manuscrit a pour objectif la synthèse de nouveaux composés organophosphorés à partir des allylphosphonates  $\beta$ -éthoxycarboxylés **1**. L'intérêt synthétique de nos substrats s'explique par la diversité des réactions que peuvent subir ces adduits.



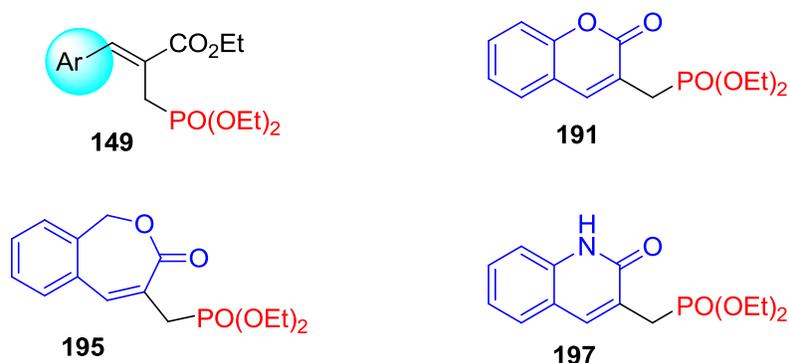
Nous avons montré dans le premier chapitre que les allylphosphonates **1** sont de bons accepteurs de Michael. Nous avons, en effet, effectué des additions conjuguées de thiols, d'amines, et d'anions énolates dans des conditions réactionnelles douces. Les produits d'additions ciblés ont été obtenus avec de bons rendements.



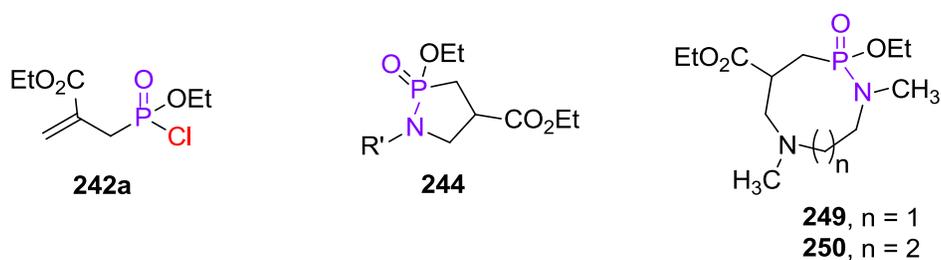
Nos efforts sont focalisés ensuite sur la synthèse d'hétérocycles phosphonates, axe de recherche promoteur vu le large spectre d'activités biologiques de ce type d'hétérocycles. Nous avons, dans ce contexte, décrit dans le deuxième chapitre, une stratégie de synthèse d'une nouvelle famille de  $\gamma$ -lactames  $\alpha,\beta$ -insaturés phosphonométhylés. Ces derniers sont obtenus en transformant dans un premier temps les allylphosphonates **1** en cétoesters, lesquels sont convertis en lactames par action d'amines primaires.



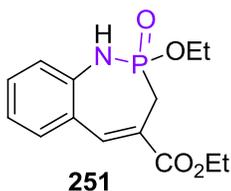
Dans la continuité de nos travaux visant la synthèse d'hétérocycles phosphonates, nous avons développé, dans le troisième chapitre, une nouvelle méthode d'accès à des hétérocycles phosphonates dérivant de la coumarine, de la quinoléinone et de la benzoxépinone par arylation pallado-catalysée de l'allylphosphonate **1a**.



Dans le dernier chapitre, nous avons ciblé le caractère électrophile du groupe phosphonate. Nous avons réussi à accéder à de nouveaux P-hétérocycles de différentes tailles en transformant d'abord le groupe phosphonate en phosphorochloridate. Cette transformation s'est révélée une étape clé pour atteindre notre objectif. En effet, la réactivité de l'allylphosphorochloridate **242a** obtenu vis-à-vis d'amines primaires, nous a permis d'isoler une nouvelle famille de N,P-hétérocycles à 5 chaînons. Avec la même stratégie, nous avons montré que la préparation de N,P-hétérocycles à 8 et 9 chaînons est possible, en faisant réagir le phosphorochloridate avec l'éthane- et la propane-diamine.

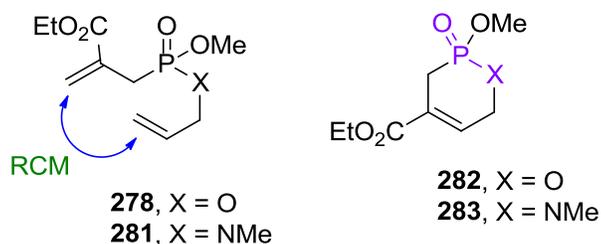


La synthèse d'un N,P-hétérocycle à 7 chaînons a été également possible en réalisant un couplage de Heck entre la 2-iodoaniline et le phosphorochloridate **242a**.

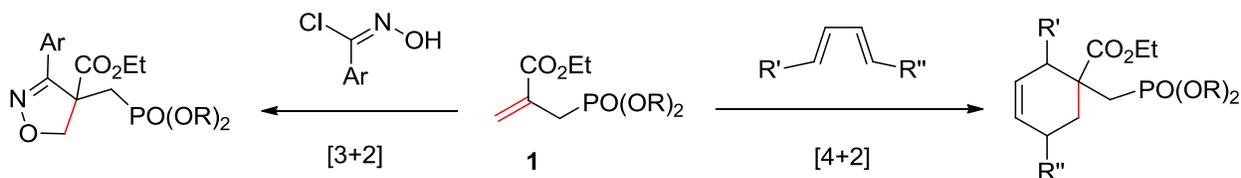


Dans la deuxième partie de cette section, nous avons préparé à partir du phosphorochloridate **242b**, du bisallylphosphonate **278** et du bisallylphosphoramidate **281** qui présentent une double liaison C=C très activée. Ces nouveaux substrats ont été le sujet de cyclisation dans les conditions d'une métathèse par fermeture de cycle (RCM).

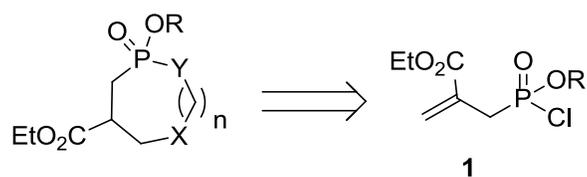
Nous avons ainsi cyclisé les substrats phosphorylés **278** et **281** en tétrahydrophosphinines **282** et **283** par action de quelques catalyseurs au ruthénium.



En guise de perspectives, la présence de fonctions multiples permet d'envisager plusieurs actions à court terme. Ainsi nous pouvons envisager d'exploiter la liaison double des allylphosphonates **1**. En effet, cette dernière peut être considérée comme un diénophile activé et subir des réactions de cycloadditions par exemple :



Une perspective intéressante serait d'examiner la réactivité des phosphorochloridates **242** à d'autres binucléophiles tels que les dithiols, les thioalcools et les aminoalcools ce qui permettrait d'obtenir de nouveaux hétérocycles de tailles variées.



Le motif acrylique présent dans certains hétérocycles synthésisés tels que les  $\gamma$ -lactames **116** et les tétrahydrophosphinines **282** et **283** pourrait être le siège de transformations conduisant à d'autres produits fonctionnalisés.

